

Александр Борисович Лукьянченко¹, Бэла Михайловна Медведева²,
Данил Викторович Подлужный³

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕПАТОТРОПНОГО МР-КОНТРАСТНОГО ПРЕПАРАТА ГАДОКСЕТОВОЙ КИСЛОТЫ (Gd-EOB-DTPA) У БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ

¹ Д. м. н., ведущий научный сотрудник, отдел лучевой диагностики НИИ клинической онкологии
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

² К. м. н., старший научный сотрудник, отдел лучевой диагностики НИИ клинической онкологии
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

³ К. м. н., старший научный сотрудник, отделение опухолей печени и поджелудочной железы НИИ
клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, отдел лучевой диагностики
НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Медведева Бэла Михайловна;
e-mail: m-diagnostica@yandex.ru

Цель работы — оценка контрастирующей способности препарата Gd-EOB-DTPA (Примовист, «Bayer Schering Pharma») при магнитно-резонансной томографии брюшной полости для уточнения состояния печени. У 10 пациентов с планируемым хирургическим удалением единичных метастазов колоректального рака в печени, выявленных по данным ультразвукового исследования и стандартной магнитно-резонансной томографии с внутривенным контрастированием препаратом гадолиамид (Омнискан, «GE Healthcare»), дополнительно выполняли магнитно-резонансную томографию с внутривенным контрастированием препаратом Gd-EOB-DTPA. Все дооперационные диагностические находки были сопоставлены с интраоперационными данными (пальпация и ультразвуковое исследование) и последующим морфологическим исследованием удаленных тканей. Применение контрастного препарата Gd-EOB-DTPA позволило корректно определить распространенность метастатического процесса в печени у всех 10 больных, при этом в одном случае удалось выявить дополнительный мелкий метастаз. Таким образом, контрастирующая способность препарата Gd-EOB-DTPA позволяет рекомендовать его применение для уточнения объема метастатического поражения печени.

Ключевые слова: абдоминальная магнитно-резонансная томография, метастазы, печень, контрастирование, Gd-EOB-DTPA.

Цель исследования заключалась в оценке контрастирующей способности сравнительно недавно разрешенного к применению в России препарата гадоксетовой кислоты Gd-EOB-DTPA (Примовист, «Bayer Schering Pharma») при магнитно-резонансной томографии (МРТ) брюшной полости, в частности при очаговых поражениях печени.

Активным веществом данного препарата является динатриевая соль гадоксетовой кислоты (Gd-EOB-DTPA), которая содержится в водном растворе для внутривенного введения и представляет собой парамагнитное контрастное средство на основе гадолиния. Данный препарат можно отнести к гепатобилиарным гибридным контрастным веществам, которые обеспе-

чивают двухэтапное «усиление» паренхимы печени. На I этапе — в артериальную, венозную и отсроченные фазы — он действует аналогично хорошо известным и широко распространенным внеклеточным контрастным препаратам. На II этапе Gd-EOB-DTPA активно поглощается гепатоцитами, что приводит к последовательному усилению интенсивности отображения паренхимы и степени контрастности между тканью печени и негепатоцеллюлярными новообразованиями. Другими словами, очаги в печени, не содержащие гепатоциты, не накапливают контрастный препарат, т. е. не «усиливаются», но становятся лучше различимыми на фоне контрастированной паренхимы.

Для обеспечения максимальной возможной корректности оценок эффективности данного контрастного препарата мы решили выполнить соответствующее исследование в строго однородной группе пациентов. С этой целью мы сформировали группу из 10 пациентов с еди-

ничными метастазами колоректального рака в печени, у которых планировалось выполнить хирургическое удаление метастазов. Таким образом, наши предварительные диагностические находки были бы сопоставлены с интраоперационными данными (пальпации и УЗИ) и последующим морфологическим исследованием всех удаленных тканей.

Отбор пациентов для хирургического лечения проводили в том числе на основе предварительных данных УЗИ и результатов последующей стандартной МРТ (с внутривенным контрастированием внеклеточными препаратами), которые свидетельствовали о технической возможности хирургического удаления выявленных метастазов в печени. Таким образом, за период с марта по апрель 2008 г. мы исследовали 10 пациентов (6 мужчин и 4 женщины) в возрасте от 46 до 73 лет, которые лечились и наблюдались в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН по поводу колоректального рака.

По данным стандартной МРТ брюшной полости у 10 обследованных пациентов выявлены различных размеров 15 метастазов в печени: у 6 — по одному очагу, у 3 — по два очага, у одного — 3 очага. В зависимости от размеров выявленные метастазы распределялись следующим образом: менее 1 см в поперечнике — 2 очага, от 1,1 до 3,0 см — 4 очага, от 3,1 до 5,0 см — 3 очага, более 5 см (менее 8 см) — 6 очагов.

Стандартная МРТ брюшной полости с использованием контрастного препарата гадолиамид (Омнискан, «GE Healthcare») в общепринятых дозировках (0,1 ммоль/кг = 0,2 мл/кг) выполнялась всем пациентам за 1—2 нед до планируемой операции. Данное исследование мы выполняли по стандартной методике с использованием следующих протоколов: до внутривенного введения контрастного препарата — аксиальные последовательности T1 FS и T2 HASTE, корональный T2 HASTE, после внутривенного введения 15—20 мл контрастного препарата — аксиальные T1 FS в артериальную, венозную и отсроченную (через 5 мин) фазы, в промежутке между венозной и отсроченной — корональную последовательность T1 FS.

Контрольную МРТ брюшной полости с препаратом Gd-EOB-DTPA (в дозе 7,5—10 мл из расчета 0,025 ммоль/кг = 0,1 мл/кг) выполняли по сходной методике, но с добавлением еще 2 отсроченных фаз: через 10 и 20 мин в сроки за 2—5 дней до запланированного хирургического вмешательства.

При сопоставлении предоперационных данных стандартной МРТ (с применением гадолиамида), контрольной МРТ (с применением Gd-EOB-DTPA) и интраоперационных результатов пальпации и УЗИ с последующим морфологическим исследованием удаленных фрагментов паренхимы печени получены следующие результаты. Полное совпадение всех данных по количеству и локализации метастазов — у 6 больных, у 3 больных при контрольной МРТ (с Gd-EOB-DTPA) в печени обнаружено большее число очаговых образований, чем при стандартной МРТ с гадолиамидом. При этом у одного из этих 3 пациентов во время и после операции (морфологически) подтверждено наличие дополнительного метастатического очага в печени диаметром около 1 см (см. рисунок).

У другого пациента выявленный при контрольной МРТ очаг (также диаметром около 1 см), который пред-

варительно трактовался нами как метастатический, при интраоперационном УЗИ и пальпации был классифицирован оперирующими хирургами как вариант отображения сосудистого русла печени, что, разумеется, исключило расширение объема операции в этой зоне. У третьего пациента применение Gd-EOB-DTPA позволило выявить дополнительный мелкий (менее 1 см), расположенный под капсулой печени метастаз (верифицированный во время операции), который первоначально нами не был обнаружен, но был выявлен ретроспективно при сравнительном анализе данных стандартной (с гадолиамидом) и контрольной (с Gd-EOB-DTPA) МРТ.

Следует отметить, что еще у одной пациентки мелкий подкапсульный метастаз (диаметром около 5 мм) был выявлен нами также лишь после ретроспективного анализа всех данных МРТ, но на основе интраоперационных результатов УЗИ, пальпации и морфологического исследования резецированного фрагмента паренхимы печени (см. таблицу).

Таким образом, применение контрастного препарата Gd-EOB-DTPA позволило нам корректно определить распространенность метастатического процесса в печени практически у всех 10 больных, при этом в одном случае удалось выявить дополнительный мелкий метастаз, что обусловило расширение объема рационального хирургического вмешательства.

Представляется целесообразным отметить также, что 17—18 октября 2008 г. в Киото (Япония) прошла 2-я международная конференция по оптимизации МРТ печени (Forum for Liver MRI), посвященная результатам применения данного контрастного препарата Gd-EOB-DTPA при МРТ. В работе конференции приняли участие около 150 специалистов в области абдоминальной МРТ из различных стран Европы, Азии и Австралии. Были обсуждены 4 основных вопроса:

1. Оптимизация протоколов МРТ с Gd-EOB-DTPA.
2. Характеристика гепатоцеллюлярных образований.
3. Значение Gd-EOB-DTPA в алгоритмах диагностики и лечения больных с гепатоцеллюлярным раком.
4. Определение стадий злокачественных опухолей при помощи МРТ с Gd-EOB-DTPA.

Аудитории были представлены данные кооперированных исследований, посвященных результативности МРТ-диагностики и дифференциальной диагностики очаговых новообразований печени с помощью Gd-EOB-DTPA [1—4].

Последующие дискуссии и обсуждение представленных данных позволили принять согласованный документ, определяющий некоторые принципы, особенности и результаты применения Gd-EOB-DTPA у больных с новообразованиями в печени. В частности, установлено следующее:

- а) оптимальная скорость внутривенного введения контрастного препарата Gd-EOB-DTPA 1—2 мл/с в дозе 0,025 ммоль (0,1 мл) на 1 кг массы тела с последующим введением 20—30 мл изотонического раствора натрия хлорида с той же скоростью;
- б) начало сканирования — через 10 с после достижения болюсом брюшной аорты;
- в) отсроченная фаза исследования — через 2 мин после окончания введения препарата (при циррозах — че-

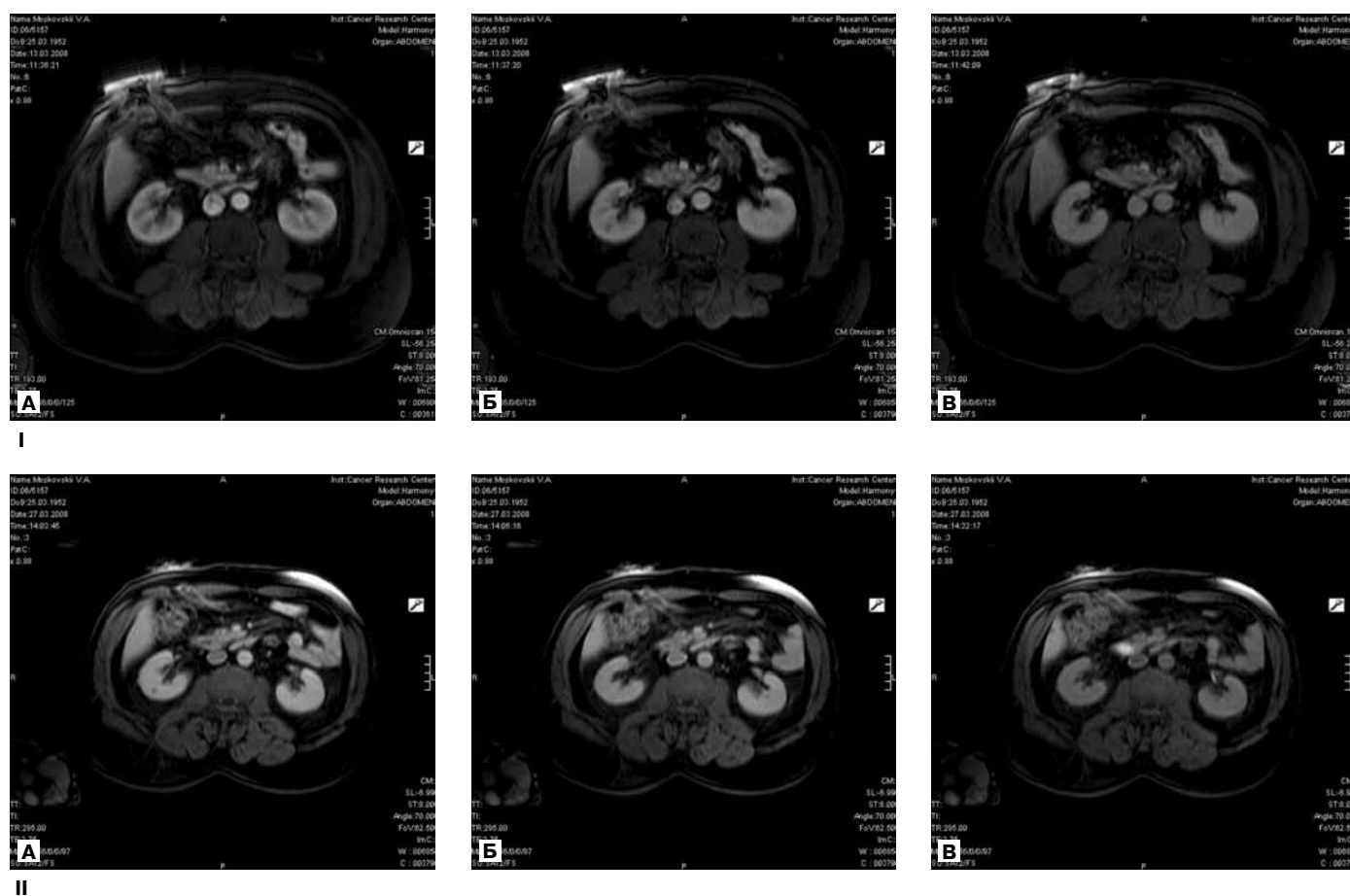


Рисунок. МРТ в аксиальной проекции (Т1) брюшной полости больного М., 73 лет.

I. С гадолиамидом (очаговых образований в данном сегменте печени не обнаружено). **А.** Артериальная фаза. **Б.** Венозная фаза. **В.** Отсроченная фаза (через 5 мин).
II. С Gd-EOB-DTPA (подкапсульно в отсроченные фазы исследования четко определяется метастаз размером менее 1 см). **А.** Венозная фаза. **Б.** Отсроченная фаза (через 5 мин). **В.** Отсроченная фаза (через 10 мин).

рез 3 мин), гепатоцеллюлярная фаза исследования — через 10—15 мин (максимально; при циррозах — через 20 мин);

- г) протоколы Т2 можно выполнять после введения Gd-EOB-DTPA (для сокращения времени исследования);
- д) отображение узлов гепатоцеллюлярного рака (при использовании Gd-EOB-DTPA) лучше на 3Т-томографах, чем на 1,5Т-аппаратах;
- е) применение Gd-EOB-DTPA позволяет дифференцировать нодулярную гиперплазию и аденому печени на основе гипоинтенсивности очагов в гепатоцеллюлярную фазу (что отражает отсутствие дренажа желчной системы — одного из ключевых признаков аденомы печени);
- ж) гипоинтенсивность узлов (диаметром более 1 см) в гепатоцеллюлярную фазу обуславливает необходимость локального воздействия на них или биопсии, при аналогичных узлах менее 1 см требуется наблюдение, в цирротической печени такая гипоинтенсивность отображает неопластические изменения.

Обобщая представленные на этой конференции результаты различных кооперированных исследований и

данные нашего исследования, можно считать, что контрастный препарат Gd-EOB-DTPA весьма эффективен для диагностики и дифференциальной диагностики очаговых образований в печени. Следует также отметить, что Gd-EOB-DTPA имеет благоприятный профиль безопасности, так как дозировка гадолиния в нем в 4 раза ниже, чем в стандартных дозах внеклеточных контрастных препаратов. Это снижает риск развития грозного осложнения — нефрогенного системного фиброза (связанного с внутривенным введением содержащих гадолиний контрастных препаратов) у больных с почечной недостаточностью [5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Huppertz A., Balzer T., Blakeborough A. Improved Detection of Focal Liver Lesions at MR Imaging: Multicenter Comparison of Gadoteric Acid-enhanced MR Images with Intraoperative Findings // Radiology. — 2004. — Vol. 230. — P. 266—275.
2. Halavaara J., Breuer J., Ayuso C. Liver Tumor Characterization: Comparison Between Liver-specific Gadoteric Acid Disodium-enhanced MRI and Biphasic CT — A Multicenter Trial // J. Comput Assist Tomogr. — 2006. — Vol. 30. — P. 345—354.
3. Hammerstingl R., Huppertz A., Breuer J. Diagnostic efficacy of gadoteric acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic

Таблица

Количество метастазов в печени у 10 обследованных больных, выявленных до- и интраоперационно (по данным различных методов)

№ пациента	Пол	Возраст, годы	Число очагов (до операции)			Интраоперационные находки	
			УЗИ	МРТ-1	МРТ-2	УЗИ	пальпация
1	М	46	1	1	1	1	1
2	М	55	1	1	2	2	2
3	Ж	49	1	1	1	1	1
4	М	68	3	3	3 + 1 ^a	3	3
5	М	51	1	1	1	1	1
6	М	73	1	1 + 1 ^б	1 + 1 (< 1 см)	2	2
7	Ж	70	2 + зона РЧА	2 + зона РЧА	2 + зона РЧА	2 + зона РЧА	2 + зона РЧА
8	Ж	67	1	1 + 1 ^б	1 + 1 ^б	1 + 1 (< 5 мм)	1 + 1 (< 5 мм)
9	М	55	1	2	2	2	2
10	Ж	52	1	2	2	2	2

МРТ-1 — с применением контрастного препарата гадолиамид; МРТ-2 — с применением контрастного препарата Gd-EOB-DTPA; РЧА — радиочастотная абляция метастаза, выполненная ранее.

^a Ложноположительный результат, «очаг» оказался сосудом.

^б Очаг выявлен лишь при повторном, ретроспективном анализе данных МРТ.

strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions // Eur. Radiol. — 2008. — Vol. 18. — P. 457—467.

4. Malone D., Zech C. J., Ayuso C. MRI of the liver: consensus statement from the 1st International Primovist User Meeting // Eur. Radiol. Suppl. — 2008. — Vol. 18. — P. 1—16.

5. Thomsen H. S., Marckmann P., Logager V. B. Nephrogenic systemic fibrosis (NSF): a late adverse reaction to some of the gadolinium based contrast agents // Cancer Imaging. — 2007. — Vol. 4. — P. 130—137.

Поступила 23.03.2009

*Alexander Borisovich Lukyanchenko¹, Bela Mikhailovna Medvedeva²,
Danil Viktorovich Podluzhniy³*

**FIRST EXPERIENCE IN ADMINISTRATION OF HEPATOTROPIC
MR-CONTRAST AGENT GADOXETIC ACID (GD-EOB-DTPA) IN PATIENTS
WITH LIVER METASTASES OF COLORECTAL CANCER**

*¹ MD, PhD, Leading Researcher, Radiology Diagnosis Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)*

*² MD, PhD, Senior Researcher, Radiology Diagnosis Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)*

*³ MD, PhD, Senior Researcher, Liver and Pancreas Tumor Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)*

Address for correspondence: Medvedeva Bela Mikhailovna, Radiology Diagnosis Department, Clinical
Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian
Federation; e-mail: m-diagnostica@yandex.ru

The purpose of this study was to evaluate contrasting capacity of Gd-EOB-DTPA (Primovist, Bayer Shering Pharma) in examining the liver by magnetic resonance imaging of the abdomen. Ten candidates for surgical removal of solitary liver metastases of colorectal cancer detected by ultrasound and standard intravenous gadodiamide (Omniscan, GE Healthcare)-enhanced magnetic resonance imaging additionally underwent MRI with Gd-EOB-DTPA enhancement. All preoperative diagnostic findings were compared with intraoperative data (palpation and ultrasound) and results of morphologic study of surgical specimens. Gd-EOB-DTPA enhancement ensured correct evaluation of liver metastases in all 10 patients and discovered another small metastasis in one case. Therefore, Gd-EOB-DTPA enhancement is recommended for more accurate evaluation of liver metastatic involvement.

Key words: abdominal MRI, metastases, liver, enhancement.
