

С.С. Багненко, Г.Е. Труфанов,
М.В. Резванцев, Ю.Н. Савченков

Методика количественного анализа динамики накопления контрастирующего препарата (в сосудистые фазы сканирования) при многофазной магнитно-резонансной томографии пациентов с опухолевыми и опухолеподобными поражениями печени

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

Резюме. Изучена динамика накопления контрастирующего препарата опухолевыми и опухолеподобными поражениями печени в сосудистые фазы сканирования. Исследование проводили на высокопольном магнитно-резонансном томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Установлено, что наибольшее контрастное усиление имеют очаги узловой гиперплазии, холангиокарциномы, гемангиомы и гепатоцеллюлярный рак. Цирротические узлы характеризовались минимальным контрастным усилением. Накопления контрастного вещества в кистах не происходит. В ходе исследования отработана методика количественного анализа полученных данных. Помимо изучения характеристик интенсивности магнитно-резонансного сигнала от опухолевых и опухолеподобных образований печени в различные фазы сканирования, особый интерес представляла задача выявления внутренних закономерностей, позволяющих на основании полученных коэффициентов отнести пациента к группе с той или иной нозологической формой. Наиболее точные результаты были получены при анализе интенсивности сигнала от патологического очага в сравнении с интактной тканью печени или с аортой. При этом наиболее высокая интенсивность сигнала в патологическом образовании (относительно ткани печени) на нативных изображениях была в узлах цирроза и очагах узловой гиперплазии. Разработанная модель имела наибольшую эффективность при очагах узловой гиперплазии (85,7%), кистах (72,7%) и гемангиомах (73,3%). В целом общая диагностическая эффективность модели составила 63,3%, что позволяет говорить о высокой информативности выделенных групп показателей и перспективности их анализа при проведении дифференциальной диагностики обсуждаемых нозологических форм.

Показано, что данная методика повышает эффективность дифференциальной диагностики рассматриваемых состояний, а также позволяет существенно снизить фактор субъективности при принятии решения.

Ключевые слова: печень, очаговые образования печени, гепатоцеллюлярный рак, метастатическое поражение печени, холангиоцеллюлярный рак, гемангиома печени, киста печени, абсцесс печени, аденома печени, очаговая узловая гиперплазия печени, количественный анализ.

Введение. Диагностика и лечение пациентов с опухолевыми и опухолеподобными поражениями печени остается важной проблемой современной медицины. В настоящее время наблюдается достоверный рост числа подобных пациентов преимущественно за счет онкологических больных [3, 8, 10]. Ежегодно только от первичного рака печени в мире умирает порядка одного миллиона человек [16], при этом если в Европе и Северной Америке частота встречаемости не превышает 3:100 000 жителей, то в странах Азии и Африки она в 30 раз выше [3, 12]. В целом, данная патология занимает шестое место по частоте среди всех онкологических заболеваний. Еще больше распространены вторичные опухоли. Печень является одним из наиболее часто поражаемых метастазами органов [6–8, 14]. Первичные доброкачественные образования, такие как кисты, гемангиомы и узлы очаговой гиперплазии чрезвычайно распространены (до 20% популяции) и могут в определенных случаях имитировать или, напротив, скрывать злокачественный процесс [12].

Целесообразность, объем и эффективность лечебных мероприятий у всех этих больных определяются, прежде всего, характером имеющегося поражения и в случае онкологии стадией опухолевого процесса. Нередко стадия заболевания является противопоказанием к радикальной терапии первичного очага. В других же случаях своевременное и адекватное вмешательство позволяет полностью вылечить пациента. Неоценимую помощь в ответе на данные вопросы оказывают лучевые методы диагностики [2, 5, 15].

За последние годы магнитно-резонансная томография (МРТ) вышла на одно из ведущих мест в диагностике опухолевых и опухолевидных изменений в печени [4, 11–13]. Данный метод относится к неионизирующим, т.е. практически безвредным, позволяет получать изображения с чрезвычайно высоким тканевым контрастом в любой, произвольно выбранной плоскости. Особого внимания заслуживает тот факт, что МРТ в отличие от всех остальных базовых диагно-

стических методов позволяет строить изображения, основываясь не на одном физическом параметре (таком как эхогенность тканей – ультразвуковое исследование (УЗИ), коэффициент поглощения рентгеновских лучей – рентгенография, рентгеновская компьютерная томография (РКТ) и т.д.), а на целом ряде подобных величин: время спин-спиновой релаксации, спин-решетчатой релаксации, величине химического сдвига, диффузии молекул воды и т.п. [5].

Наиболее высоких результатов в выявлении и дифференциальной диагностике поражений печени удается достичь с применением контрастирующих препаратов, и именно методика многофазного магнитно-резонансного сканирования позволяет собрать максимум информации о природе, характере васкуляризации патологических очагов и состоянии печени в целом [1, 6, 7]. Данная методика появилась достаточно давно, однако многие вопросы как технического, так и методического плана не решены по сей день. Отсутствуют общепринятые критерии выбора времени задержки перед осуществлением сканирования, не до конца изучены и освещены сравнительные возможности различных типов контрастирующих препаратов, обсуждаются в научной среде методики количественного и полуколичественного анализа динамики накопления контрастного вещества. Публикации в литературе, посвященные данной методике, как правило, ограничиваются лишь качественным анализом полученных данных, без применения серьезных методов статистического анализа. В отечественной литературе комплексные работы в данной области отсутствуют. Поэтому углубленное изучение возможностей многофазной МРТ и, прежде всего, количественного анализа динамики накопления контрастного препарата очаговыми поражениями печени является актуальной проблемой.

Цель исследования. Разработать методику количественного анализа динамики накопления контрастирующего препарата различными очаговыми поражениями печени при многофазной МРТ на основе данных артериальной, венозной и равновесной фаз сканирования.

Материалы и методы. Проанализировано 90 опухолевых и опухолеподобных поражений печени, выявленных у 37 пациентов (15 мужчин и 22 женщины, возраст $57 \pm 14,5$ лет), которым было выполнено многофазное магнитно-резонансное обследование на кафедре рентгенологии и радиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Подтверждение характера выявленных изменений базировалось на результатах морфологических исследований, типичных клинико-лучевых симптомах и совокупности данных анамнеза, инструментальных и лабораторных тестов, а также длительном динамическом наблюдении. Распределение исследованных образований по нозологическим формам отражено на рисунке 1.

Исследование проводили на высокопольных МР-томографах «Magnetom Symphony» и «Magnetom Sonata» (Siemens) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Для сбора данных применяли поверхностную матричную катушку для тела (CP Body Array Coil), имеющую два катушечных сегмента В1 и В2.

Специальная подготовка пациентов для проведения исследования не проводилась, однако всем обследуемым рекомендовали воздержаться от приема пищи как минимум в течение трех часов до исследования.

Катушку укладывали электронным блоком в сторону ног, а пациента помещали в тоннель магнита лежа на спине головой вперед. Для улучшения визуализации

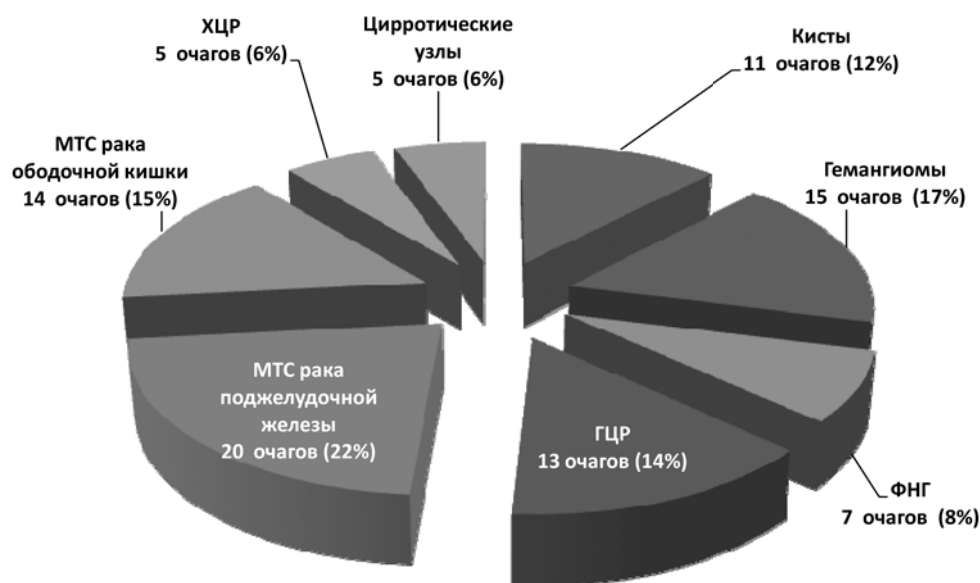


Рис. 1. Распределение исследованных образований по нозологическим формам. Всего 90 очагов (100%)

зации дорзальных отделов брюшной полости одновременно подключали S3-S5 сегменты встроенной в стол пациента поверхностной матричной катушки для позвоночника (CP Spine Array Coil). Сочетанное использование этих двух поверхностных катушек обеспечивало высокое качество получаемых изображений.

В стандартный протокол исследования входило получение T1 и T2 взвешенных изображений (ВИ) в стандартных плоскостях (в том числе с применением методик подавления сигнала от жировой ткани), а также изображений химического сдвига и магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) по методикам толстого блока и тонких срезов.

Контрастирующее вещество всем пациентам вводили мануально из расчета 0,1 или 0,2 мл на 10 кг массы тела (в зависимости от рекомендаций производителя) с приблизительной скоростью 1,5–2,5 мл/с. После внутривенного введения препарата сканирование проводили на 20–25, 60–65 и 120–180 секунды, что соответствовало артериальной, венозной и равновесной фазам сканирования соответственно.

Оптимальной для дальнейших измерений интенсивности МР-сигнала являлась 3D последо-

вательность VIBE (Volume Interpolated Breath-hold Examination) с толщиной среза 2,5–3,5 мм, позволяющая получать как традиционные многофазные томограммы (T1 ВИ с жироподавлением), так и строить ангиографические изображения с применением протоколов максимальной интенсивности (maximum intensity projection – MIP).

Ввиду неоднородности магнитного поля томографа, все измерения проводили в пределах одного аксиального среза. Измеряли интенсивность МР-сигнала в патологическом очаге, интактной паренхиме печени, аорте и нижней полой вене. Оценивали не только средние значения интенсивности сигнала, но и среднеквадратичное отклонение данного показателя. Все расчеты осуществляли как на пре-контрастных сериях, так и в артериальную, венозную и равновесную фазы (пример измерений показан на рисунке 2).

Так как интенсивность МР-сигнала от каждой конкретной точки тела человека, находящегося в томографе, изменяется нелинейно и зависит от целого ряда таких факторов, как удаленность от изоцентра аппарата, однородность магнитного поля, физических характеристик соседних тканей и т.д., исследо-

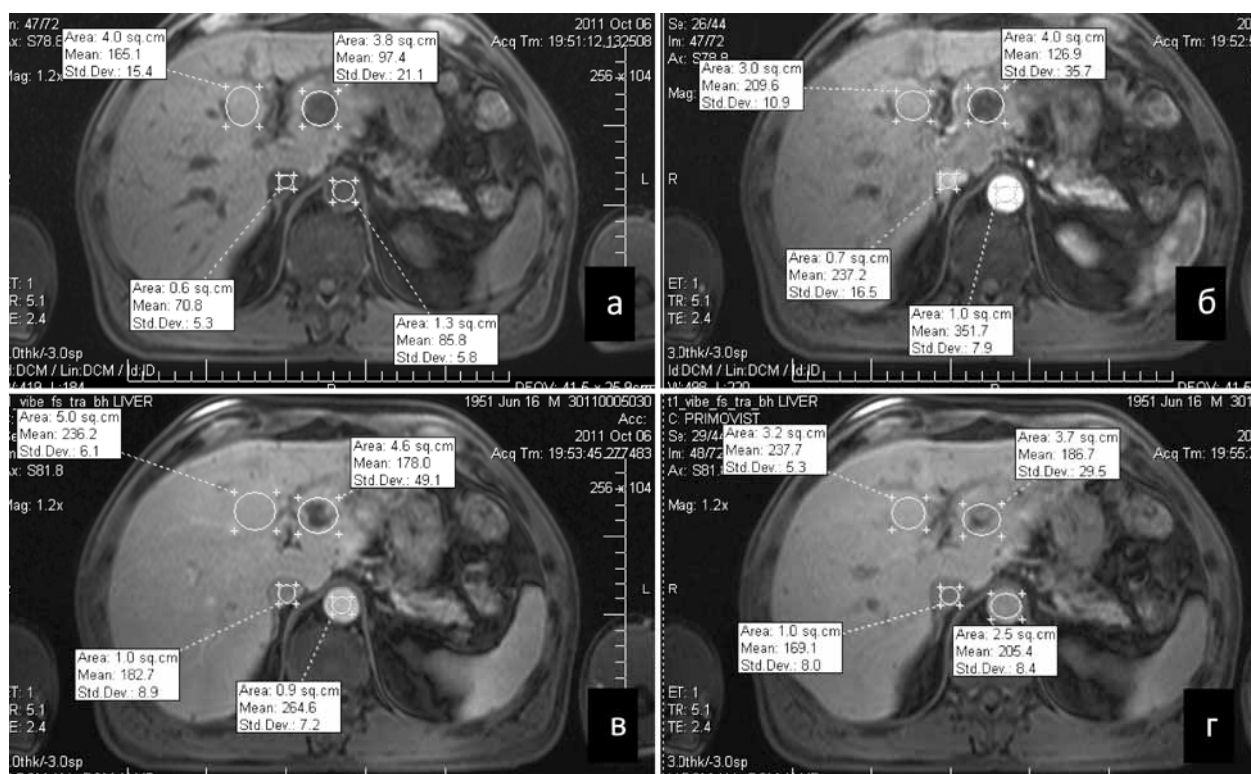


Рис. 2. Измерение интенсивности сигнала при многофазном магнитно-резонансном исследовании:

а – T1-ВИ с применением методики жироподавления – импульсная последовательность VIBE, нативное сканирование; б – артериальная фаза; в – венозная фаза; г – фаза сосудистого равновесия. В области S2 сегмента печени определяется метастатический очаг, характеризующийся неравномерным накоплением контрастного вещества в сосудистые фазы сканирования (пик накопления в равновесную фазу). Сам очаг, участок прилежащей ткани печени, аорта и нижняя полая вена на изображениях выделены овалами как области интереса, в которых рассчитывали средние значения интенсивности МР-сигнала и величину среднеквадратичного отклонения (сноски)

вать ее абсолютное значение некорректно. Поэтому нами использовались коэффициенты, рассчитываемые на основании соотношения измеренных величин в нескольких органах, в различных участках печени или в одной и той же области печени в разные фазы сканирования. Так, для изучения интенсивности сигнала (ИС) в исследуемом узле пользовались следующими соотношениями: $ИС_{очага}/ИС_{печени}$; $ИС_{очага}/ИС_{аорты}$; $ИС_{очага}/ИС_{НПВ}$. Оценку динамики накопления контрастного вещества очаговым образованием печени осуществляли на базе других коэффициентов: $ИС_{очага-без контраста}/ИС_{очага-арт. фаза}$; $ИС_{очага-без контраста}/ИС_{очага-3 мин.}$; $ИС_{очага-арт. фаза}/ИС_{очага-вен. фаза}$ и т.д. Также рассчитывали изменение первой группы показателей в различные фазы сканирования: $(ИС_{очага-без контраста}/ИС_{печени-без контраста})/(ИС_{очага-арт. фаза}/ИС_{печени-арт. фаза})$ и т.п. При подобных вычислениях удается перейти к относительным величинам, тем самым решив (или существенно нивелировав) озвученную выше проблему. Всего было изучено 146 коэффициентов для каждого выявленного очагового образования печени.

Для обработки полученных результатов использованы процедуры и методы статистического анализа: определение числовых характеристик переменных, оценка связи качественного фактора с дисперсией количественных показателей с использованием дисперсионного анализа, дискриминантный анализ. Для описания количественных переменных использованы среднее арифметическое значение и стандартное отклонение случайной величины ($\bar{X} \pm \sigma$).

Результаты и их обсуждение. Наиболее стабильные результаты (среднеквадратичное отклонение минимально) были получены при анализе ИС от патологического очага в сравнении с интактной тканью печени или с аортой. При этом наиболее высокая ИС в патологическом образовании (относительно ткани печени) на нативных изображениях была в узлах цирроза и очагах узловой гиперплазии ($1,08 \pm 0,22$ и $0,99 \pm 0,2$ соответственно), а наиболее низкая – у кист ($0,5 \pm 0,16$). В артериальную фазу сканирования интенсивнее всего накапливали контрастирующий препарат очаги узловой гиперплазии и холангиокарциномы ($0,59 \pm 0,12$ и $0,58 \pm 0,11$ соответственно), также достаточно быстро поступал препарат в гемангиомы и узлы гепатоцеллюлярного рака ($0,71 \pm 0,24$ и $0,73 \pm 0,15$ соответственно). Кисты и узлы цирроза на данном этапе исследования практически не усиливались ($0,87 \pm 0,12$, $0,93 \pm 0,15$ и $0,86 \pm 0,06$ соответственно).

В венозную фазу сильнее всего набирали контраст холангиокарциномы, гемангиомы и очаги узловой гиперплазии ($0,53 \pm 0,06$, $0,57 \pm 0,16$ и $0,59 \pm 0,07$ соответственно).

В фазу сосудистого равновесия (относительно нативных томограмм) сильнее всего прибавили в интенсивности сигнала холангиокарциномы и гемангиомы ($0,5 \pm 0,02$ и $0,52 \pm 0,12$ соответственно), а меньше всего – узлы цирроза ($0,84 \pm 0,05$).

Таким образом, для образований, интенсивно накапливающих контраст в артериальную фазу сканирования, динамика усиления была следующей: холангиокарциномы и гемангиомы характеризовались постепенным прогрессирующим накоплением контраста на протяжении всего исследования. Очаги узловой гиперплазии резко усиливались в артериальную фазу, после чего контраст начинал постепенно вымываться, а гепатоцеллюлярные карциномы постепенно накапливали контраст вплоть до венозной фазы сканирования, после чего интенсивность сигнала от них уже не повышалась. Динамика усиления остальными образованиями печени была схожей, однако узлы цирроза демонстрировали минимальное усиление среди всех очаговых поражений печени, а кисты контраст практически не накапливали.

Помимо изучения характеристик интенсивности МР-сигнала от опухолевых и опухолеподобных образований печени в различные фазы сканирования, особый интерес представляла задача выявления внутренних закономерностей, позволяющих на основании полученных коэффициентов отнести пациента к группе с той или иной нозологической формой. С этой целью был использован дискриминантный анализ – метод многомерной статистики, применяемый для решения задач классификации и позволяющий отнести объект с определенным набором признаков к одному из известных классов.

В ходе разработки многомерных диагностических моделей решалась, прежде всего, частная задача определения группы наиболее информативных признаков для возможности проведения дифференциальной диагностики опухолевых и опухолеподобных образований печени.

Для построения диагностической модели методом дискриминантного анализа использовались только переменные, измеренные в количественной и порядковой шкале. Вся матрица использовалась в качестве обучающей информации, группировка осуществлялась на основании характера патологических изменений печени: 1 – кисты; 2 – гемангиомы; 3 – очаги узловой гиперплазии; 4 – гепатоцеллюлярный рак; 5 – метастазы рака поджелудочной железы; 6 – метастазы рака ободочной кишки; 7 – холангиокарциномы; 5 – цирротические узлы.

Для выявления группы наиболее информативных признаков, включаемых в конечную модель, оценивали информативность каждого в дисперсионном однофакторном анализе, производили их оценку, опробовали ряд моделей с различным набором признаков.

Методом пошагового отбора из признаков, ранее отобранных с помощью дисперсионного анализа, была построена статистически значимая ($F=7,48$; $p<0,001$) линейная дискриминантная модель, сформирована группа показателей (табл.), наиболее информативных для диагностики указанных категорий.

Доля корректно распознаваемых дискриминантной моделью наблюдений в обучающей выборке соста-

Таблица

Оценка информативности признаков, включенных в модель

Признак	Критерий Фишера	p
ИСочага на 3 мин /ИСпечени на 3 мин	7,23	<0,001
(ИСочага арт. фаза/ИСаорты арт. фаза)/ (ИСочага на 3 мин /ИСаорты на 3 мин)	7,18	<0,001
ИСочага арт. фаза/ИСпечени арт. фаза	6,00	<0,001
(ИСочага без контраста/ИСпечени без контраста)/ (ИСочага на 3 мин /ИСпечени на 3 мин)	3,95	<0,001
ИСочага на 3 мин /ИСаорты на 3 мин	2,78	0,012

вила от 60 до 85,7% для различных диагностических категорий. Наиболее корректно данная модель распознавала очаги узловой гиперплазии (85,7%), кисты (72,7%) и гемангиомы (73,3%). В целом общая диагностическая эффективность модели составила 63,3%, что, на наш взгляд, позволяет говорить о высокой информативности выделенных групп показателей (коэффициентов) и перспективности их анализа при проведении дифференциальной диагностики обсуждаемых нозологических форм.

Разработанная нами методика количественного анализа динамики накопления контрастирующего препарата опухолевыми и опухолеподобными образованиями печени позволяет детально изучать характер изменений васкуляризации в выявленных очагах, отслеживать происходящую в них трансформацию ткани и на основе полученных данных осуществлять дифференциальную диагностику обсуждаемых состояний. Причем ответ на каждый из этих вопросов основывается на цифрах, а не субъективном мнении радиолога. Конечно, на основании данных только нашего исследования, говорить об оптимальности построенной математической модели не приходится. Связано это, прежде всего, с недостаточным количеством обследованных пациентов. Однако перспективы методики, на наш взгляд, отчетливо проступили уже на этом (разведочном) этапе исследования и в дальнейшем, с увеличением базы пациентов, должны реализоваться в конкретные рекомендации врачам лучевой диагностики.

Заключение. Количественный анализ динамики накопления контрастирующего препарата при многофазном магнитно-резонансном исследовании является перспективной дополнительной методикой МРТ пациентов с опухолевыми и опухолеподобными поражениями печени. Особый интерес вызывают его возможности в проведении дифференциальной диагностики различных нозологий, а также сам факт перехода от качественной оценки тех или иных изменений печени к количественным измерениям, что существенно снижает субъективность принятия решения.

Литература

- Бахмутова, Е.Е. Роль болюсного контрастного усиления томографических изображений в дифференциальной диагностике гиперваскулярных очаговых образований печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Е. Бахмутова. – М., 2010. – 25 с.
- Гранов, А.М. Современные возможности лучевой диагностики рака печени / А.М. Гранов, Л.А. Тютин, А.В. Поздняков // Вопр. онкологии: научно-практ. журн. – 2008. – Т. 54, № 4. – С. 410–416.
- Гранов, Д.А. Трансплантация печени при гепатоцеллюлярном раке / Д.А. Гранов // Практ. онкология. – Т. 9, № 4. – 2008. – С. 237–240.
- Кармазановский, Г.Г. Диагностическая эффективность нового магнитно-резонансного контрастного средства «Примовист» (гадоксетовая кислота) при выявлении первичных и вторичных опухолей печени / Г.Г. Кармазановский, Н.Л. Шимановский // Мед. визуализация. – 2007. – № 6. – С. 135–143.
- Лукьянченко, А.Б. Радиологические методы диагностики опухолевых и опухолевидных поражений печени / А.Б. Лукьянченко, Б.И. Долгушин, В.Н. Шолохов // Вместе против рака. – 2005. – № 1.
- Медведева, Б.М. Возможности РКТ и МРТ в диагностике метастатического поражения печени / Б.М. Медведева // Практическая онкология. – Т. 9, № 4. – 2008. – С. 194–196.
- Медведева, Б.М. Сравнительные возможности методик внутривенного контрастирования при ультразвуковой, рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии у больных с метастатическим поражением печени: дисс. ... канд. мед. наук / Б.М. Медведева, – М., 2005. – 131 с.
- Розенгауз, Е.В. Роль компьютерной томографии в выборе тактики и оценке результатов лечения злокачественных опухолей печени: дисс. ... д-ра мед. наук / Е.В. Розенгауз. – СПб., 2008. – 188 с.
- Coenegrachts, K. Magnetic resonance imaging of the liver: New imaging strategies for evaluating focal liver lesions / K. Coenegrachts // World j. radiology. – 2009. – Vol. 31, № 1 (1). – P. 72–85.
- Iwatsuki, S. Liver resection for metastatic colorectal cancer / S. Iwatsuki [et al.] // Surgery. – 1986. – Vol. 100. – P. 804–810.
- Maniam, S. Magnetic resonance imaging: Review of imaging techniques and overview of liver imaging / S. Maniam, J. Szklaruk // World j. radiol. – 2010. – Vol. 2, № 8. – P. 309–322.
- MRI of the liver / ed. by G. Shneider, L. Grazioli, S. Saini. – 2nd ed. – Milan; Berlin; Heidelberg; New York: Springer, 2006. – 432 p.
- MRI of the Liver. A Practical Guide / P.J.A. Robinson, J. Ward. – New York: Taylor & Francis Group, LLC. – 2006. – p. 398.

14. Paley, M.R. Hepatic metastases / M.R. Paley, P.R. Ros // Radiologic clinics of North America. – 1998. – Vol. 36, № 2. – P. 349–363.
15. Parikh, T. Focal liver lesion detection and characterization with diffusion-weighted MR imaging: comparison with standard breath-hold T2-weighted imaging / T. Parikh [et al.] // Radiology. – 2008. – Vol. 246. – P. 812–822.
16. Ziparo, V. Indications and results of resection for hepatocellular carcinoma / V. Ziparo [et al.] // Europ. j. surg. oncology. – 2002. – Vol. 28. – P. 723–728.

S.S. Bagnenko, G.E. Trufanov, M.V. Rezvantsev, Yu.N. Savchenkov

Quantitative analysis of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of focal liver lesions

Abstract. In our study 37 patients with different focal liver lesions were examined using high field magnetic resonance system (1,5 T). During this investigation we fine-tuning the technique of quantitative analysis receiving data. Focal nodular hyperplasia, holangiocellular carcinoma, hemangioma and hepatocellular carcinoma had the most contrast enhancement. Cirrhotic nodules had minimal enhancement and cysts mostly had no enhancement at all. During the investigation of magnetic resonance signal intensity a special interest was addressed to develop internal correlations of tumors and tumor-like lesions which could allow divide all the cohort of patients to certain groups according to the kind of disease. The most exact results were obtained during comparison between signal intensity from lesion and from normal liver parenchyma or aorta. The highest signal intensity on non-enhanced images was found in cirrhotic nodules and focal nodal hyperplasia if compared with normal parenchyma. The developed model had the highest effectiveness in patients with focal nodular hyperplasia (85,7%), cysts (72,7%) and hemangiomas (73,3%). Common effectiveness was about 63,3%. It looks highly informative in developed criteria groups and makes them perspective to analyze the side of differential diagnosis.

It was shown that quantitative analysis of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging can improve detection and characterization of these diseases. So it can be recommended to use in all difficult for diagnostic cases.

Key words: liver, focal liver lesions, hepatocellular carcinoma, metastatic liver lesions, cholangiocellular carcinoma, hepatic hemangioma, hepatic cyst, hepatic abscess, hepatocellular adenoma, hepatic focal nodular hyperplasia, quantitative analysis.

Контактный телефон: 8 (812) 292-33-47; e-mail: bagnenko_ss@mail.ru; rentgenvma@mail.ru