

<http://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-5-293-297>

Магнитно-резонансная спектроскопия в диагностике и прогнозировании развития рака молочной железы

Егоров М.В.^{1,*}, Синицын В.Е.², Бакунович А.В.³

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Ленинские горы, 1, Москва, 119991, Российская Федерация

³ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Ивановское ш., 3, Москва, 125367, Российская Федерация

Резюме

Цель исследования – оценка эффективности магнитно-резонансной спектроскопии в диагностике и прогнозе течения рака молочной железы.

Материал и методы. Обследованы 28 пациенток в возрасте от 37 до 80 лет с установленным первично инвазивным раком молочной железы. Степень злокачественности определяли по данным патоморфологической верификации с иммуногистохимическим анализом. МРТ молочных желез проведена по стандартному протоколу, с определением измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), динамического контрастного усиления (ДКУ). Протонная магнитно-резонансная спектроскопия выполнялась с применением пакета программного обеспечения BREASE. Сопоставление клинико-морфологических данных, результатов лучевых исследований использовалось для определения Ноттингемского прогностического индекса (НПИ, баллы). Для определения коэффициента ранговой корреляции между данными МРТ (типом фармакокинетических кривых, интегралом пика холина – tCho) и значениями, характеризующими размер и злокачественность новообразования, применялся метод Спирмена.

Результаты. При расчете НПИ диапазон составил от 2,4 до 6,76 баллов, показатели прогноза 5-летней выживаемости достигали 93%. Среднее значение ИКД составило $0,856 \times 10^{-3}$ мм²/с, преобладал II тип фармакокинетической кривой ($n=16$; 57,1%). Между значениями ИКД, типом кривой накопления контрастного вещества, уровнем HER2/neu и маркера пролиферации Ki-67 прослеживалась статистически достоверная отрицательная корреляционная связь, между наличием пика tCho при одноксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии и показателями, определяющими злокачественность опухоли (уровнем HER2/neu и маркера пролиферации Ki-67), прослеживалась статистически достоверная положительная сильная корреляционная связь. Статистически значимые различия между типом фармакокинетической кривой при ДКУ и уровнем tCho в прогностических группах, определенных при расчете НПИ, были выявлены у пациенток с умеренным ($n=4$; 14,2%) и плохим ($n=10$; 35,7%) прогнозом.

Заключение. МР-спектроскопия превосходит по информативности данные, полученные при определении ИКД, паттерна накопления контрастного вещества опухолью молочной железы, и сопоставима с информативностью данных, характеризующих тип опухоли (наличие гена HER2/neu, маркера пролиферации Ki-67), в прогнозировании степени злокачественности рака молочной железы и 5-летней выживаемости пациенток.

Ключевые слова: рак молочной железы; протонная магнитно-резонансная спектроскопия; динамическое внутривенное контрастирование; диффузионно-взвешенные изображения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Егоров М.В., Синицын В.Е., Бакунович А.В. Магнитно-резонансная спектроскопия в диагностике и прогнозировании развития рака молочной железы. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2019; 100 (5): 293–7. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-5-293-297>

Статья поступила 26.12.2018

Принята к печати 15.01.2019

Magnetic Resonance Spectroscopy in the Diagnosis and Prognosis of Breast Cancer

Maksim V. Egorov^{1,*}, Valentin E. Sinitsyn², Aleksandr V. Bakunovich³

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, ul. Barrikadnaya, 2/1, stroenie 1, Moscow, 125993, Russian Federation

²Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, 1, Moscow, 119991, Russian Federation

³Federal Center of Treatment and Rehabilitation, Ministry of Health of the Russian Federation, Ivan'kovskoye shosse, 3, Moscow, 125367, Russian Federation

Abstract

Objective. To evaluate the efficiency of magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis and prognosis of breast cancer (BC).

Material and methods. Twenty-eight patients aged 37 to 80 years with established primary invasive BC were examined. Its grade was determined according to pathomorphological verification with immunohistochemical analysis. Breast MRI was performed using the standard protocol, by determining the measured diffusion coefficient (MDC), dynamic contrast enhancement (DCE). Proton magnetic resonance spectroscopy was carried out using the Breeze software package. The clinical and morphological findings and the results of radiation studies were compared to determine Nottingham prognostic index (NPI) scores. To identify the Spearman rank correlation coefficient between MRI findings (the type of pharmacokinetic curves, the total choline-containing (tCho) peak integral) and the values characterizing tumor size and grade.

Results. NPI calculation showed that the scoring range was 2.4 to 6.76; the expected 5-year survival rates reached 93%. The mean MDC was $0.856 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$; type II pharmacokinetic curve prevailed ($n=16$; 57.1%). There was a statistically significant negative correlation between the values of MDC, the type of a contrast agent accumulation curve, the levels of HER2/neu and the proliferation marker Ki-67; there was a statistically significant strong positive correlation between the presence of $^1\text{H-MPC}$ tCho peak and the indicators determining tumor malignancy (the levels of HER2/neu and Ki-67). Statistically significant differences between the type of a pharmacokinetic curve in DCE and the level of tCho in the prognostic groups defined when calculating NPI were determined in patients with moderate ($n=4$; 14.2%) and poor ($n=10$; 35.7%) prognosis.

Conclusion. The capabilities of MR spectroscopy are superior in information content to the data obtained by determining the MDC, the nature of contrast medium accumulation in breast tumor, and are comparable with the data determining the type of a tumor (the presence of the HER2/neu gene, Ki-67 proliferation marker) in predicting BC cancer grade and 5-year survival rates.

Keywords: breast cancer; proton magnetic resonance spectroscopy; dynamic intravenous contrast; diffusion-weighted images.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

For citation: Egorov M.V., Sinitsyn V.E., Bakunovich A.V. Magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis and prognosis of breast cancer. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2019; 100 (5): 293–7 (in Russ.). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-5-293-297>

Received 26.12.2018

Accepted 15.01.2019

Введение

В Российской Федерации в структуре онкологической заболеваемости у лиц обоего пола рак молочной железы (PMЖ), по данным за 2017 г., по-прежнему занимает лидирующие позиции (11,5% случаев), уступая по распространенности новообразованиям кожи (12,6%, с меланомой – 14,4%) и опережая злокачественные новообразования трахеи, бронхов и легкого (10,1%). Среди женского населения PMЖ – ведущая онкологическая патология – 21,1% случаев. При этом среди россиянок абсолютное число больных с впервые в жизни установленным диагнозом PMЖ в 2017 г. достигло 70 569 человек, средний возраст составил 61,4 г. [1].

Диагностика ранних форм PMЖ с помощью современных лучевых методов обследования позволяет снизить смертность от этого заболевания. Наиболее перспективная задача лучевой диагностики PMЖ – выявление преинвазивных форм PMЖ, таких как дуктальная карцинома *in situ*

(DCIS), частота ее развития в 2017 г. составила 1,5 случая на 100 злокачественных новообразований MЖ. Клинические проявления PMЖ в большинстве случаев отсутствуют. Морфологические изменения могут локализоваться и на ограниченном участке, и распространяться диффузно в различных отделах MЖ (мультицентричность). Эффективность лучевых методов в диагностике этой формы PMЖ различная. Наибольший потенциал демонстрирует МРТ – благодаря улучшению технических параметров МР-аппаратов и появлению новых диагностических критериев, которые отличаются от используемых в диагностике инвазивных опухолей [2]. Чувствительность МР-маммографии с динамическим контрастированием в отношении инвазивных опухолевых образований составляет от 83 до 100%, в то время как специфичность колеблется от 29 до 97% [3].

В соответствии с рекомендациями EUSOMA показаниями к предоперационной МР-маммографии служат установленный диагноз DCIS, PMЖ

у пациента высокого риска, возможность выполнения резекции МЖ с последующей лучевой терапией. Потенциальная польза от проведения предоперационной МРТ ожидается также у женщин с очень плотной тканью МЖ по данным маммографии [4, 5].

При этом по данным МР-маммографии удается выявить лишь макроскопические морфологические изменения, тогда как функциональные сдвиги на биохимическом уровне оказываются нераспознаваемыми. Перспективы развития МР-маммографии, в первую очередь повышение специфичности метода, связывают с внедрением в клиническую практику одновоксельной протонной МР-спектроскопии (^1H -МРС) [6].

^1H -МРС представляет собой неинвазивный метод, который позволяет оценить выбранный пользователем объем ткани на основе метаболического (химического) содержания и в динамике – ответ на химиотерапию. Кроме того, ^1H -МРС рассматривают в качестве дополнительной методики при МРТ МЖ для повышения специфичности дифференцирования злокачественных опухолей от доброкачественных [7].

Цель нашего исследования – оценка эффективности магнитно-резонансной спектроскопии в диагностике и прогнозе течения рака молочной железы.

Материал и методы

Обследованы 28 пациенток в возрасте от 37 до 80 лет с установленным первично по данным клинического, маммографического и ультразвукового исследований инвазивным РМЖ.

Степень злокачественности опухоли определяли при морфологической верификации с иммуногистохимическим анализом по экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона, гена HER2/neu, маркера пролиферации Ki-67.

МРТ проводилась на томографе Aera 4G (Siemens, Германия), оснащенном специализированной катушкой для исследования МЖ.

Протокол МР-исследования включал: T2-ВИ, T1-ВИ пре-контрастное исследование и с динамическим контрастным усилением (ДКУ) после внутривенного введения гадолиния (7,5 мл).

Определяли измеряемый коэффициент диффузии (ИКД), который рассчитывался автоматически с помощью программного обеспечения на параметрических картах, отражающих степень диффузии молекул воды в неизмененных тканях и патологических участках МЖ. Вычисление ИКД ($\text{мм}^2/\text{с}$) проводилось на рабочей станции в выделяемых областях интереса (ROI).

^1H -МРС выполнялась с применением специализированного пакета программного обеспечения с определением уровня холина (Cho) в опухоли. В исследованиях *in vivo* установлено, что сигнал от

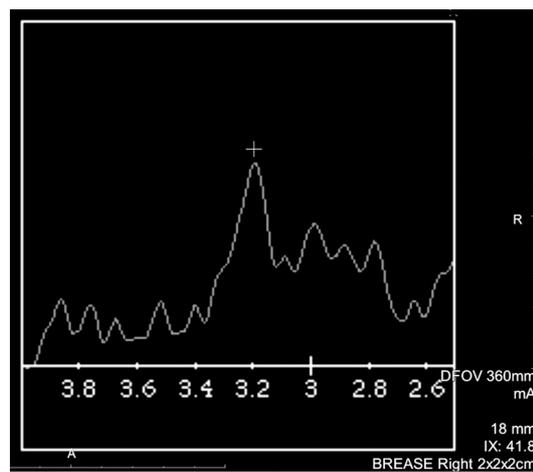


Рис. 1. ^1H -МРС: в спектре участка опухоли МЖ определяется высокий пик холина (3,2 ppm)

метаболита является постоянной величиной, обусловлен его химическим сдвигом и измеряется в parts per million (ppm) [8]. Значения холина составляют 3,2 ppm (рис. 1).

Сопоставление клинико-морфологических данных, результатов лучевых исследований, дававших представление о размере новообразования, количестве метастатически пораженных лимфатических узлов, использовалось для определения Ноттингемского прогностического индекса (НПИ, баллы).

Индекс рассчитывали по формуле: $\text{НПИ} = G + L + (S \times 0,2)$, где G – степень злокачественности, L – количество пораженных метастазами лимфоузлов (отсутствие пораженных лимфатических узлов – 1 балл, от 1 до 4 узлов – 2 балла, более 4 узлов – 3 балла), S – максимальный размер опухолевого узла в см с точностью до мм.

В зависимости от значения НПИ определялся прогноз 5-летней выживаемости больных РМЖ: отличный – 2,0–2,4 балла (выживаемость 93%), хороший – 2,41–3,4 балла (выживаемость 85%), умеренный – 3,41–5,4 балла (выживаемость 70%), плохой – более 5,41 балла (выживаемость 50%).

Использовали количественные и качественные показатели с применением метода однофакторного дисперсионного анализа.

Коэффициент ранговой корреляции между данными МРТ (ИКД, типом фармакокинетических кривых при ДКУ, интегралом пика холина – tCho) и значениями, характеризующими размер и злокачественность новообразования, определяли по методу Спирмена.

Результаты

Наиболее частая локализация опухоли – верхненаружный квадрант МЖ (86% случаев), медианный размер опухоли достигал 2,4 см, с метастати-

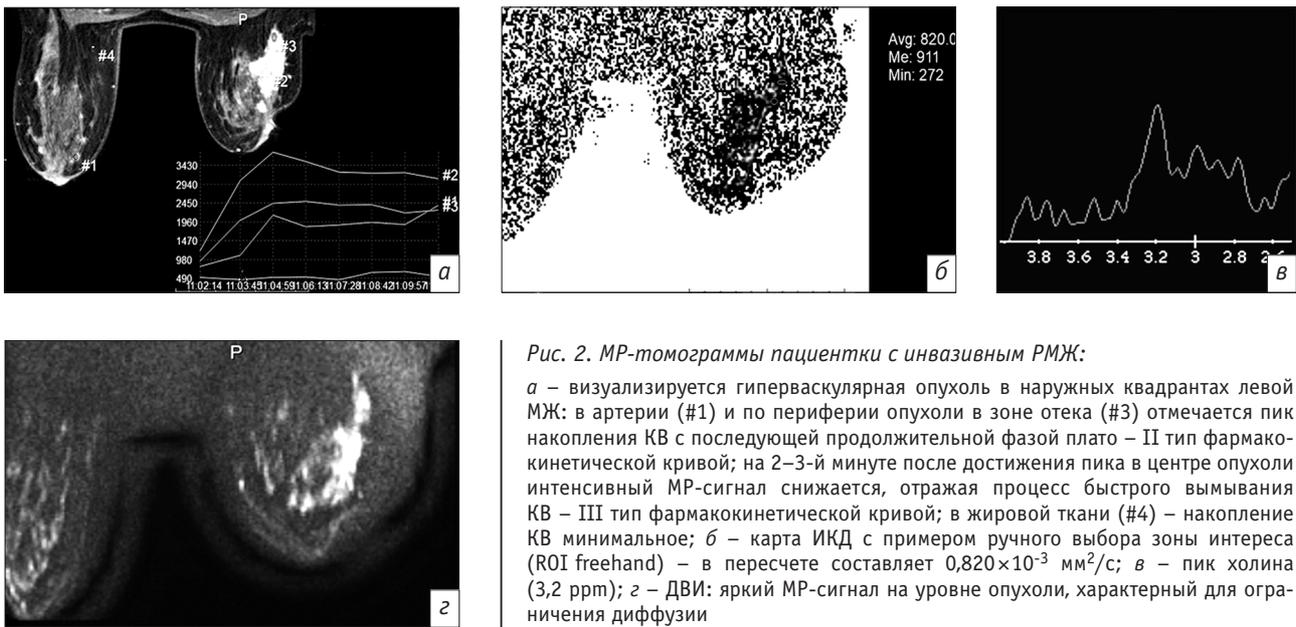


Рис. 2. МР-томограммы пациентки с инвазивным РМЖ:

а – визуализируется гиперваскулярная опухоль в наружных квадрантах левой МЖ: в артерии (#1) и по периферии опухоли в зоне отека (#3) отмечается пик накопления КВ с последующей продолжительной фазой плато – II тип фармакокинетической кривой; на 2–3-й минуте после достижения пика в центре опухоли интенсивный МР-сигнал снижается, отражая процесс быстрого вымывания КВ – III тип фармакокинетической кривой; в жировой ткани (#4) – накопление КВ минимальное; б – карта ИКД с примером ручного выбора зоны интереса (ROI freehand) – в пересчете составляет $0,820 \times 10^{-3}$ мм²/с; в – пик холина (3,2 ppm); г – ДВИ: яркий МР-сигнал на уровне опухоли, характерный для ограничения диффузии

ческим поражением от 1 до 4 регионарных лимфатических узлов (2 балла).

При расчете НПИ диапазон значений составил от 2,4 до 6,76 баллов, отличный прогноз был у 28,5% ($n=8$) пациенток, хороший – у 21,4% ($n=6$), умеренный – у 14,3% ($n=4$), плохой – у 35,7% ($n=10$) пациенток. Показатели прогноза 5-летней выживаемости достигали 93%.

В опухолевой ткани отмечалось ограниченное диффузии, среднее значение ИКД составило $0,856 \times 10^{-3}$ мм²/с (от 0,705 до $0,893 \times 10^{-3}$ мм²/с). В группе наблюдения преобладал ($n=16$; 57,1%) II тип фармакокинетической кривой (рис. 2).

Между значениями ИКД, типом кривой накопления контрастного вещества (КВ), уровнем HER2/neu и маркера пролиферации Ki-67 прослеживалась статистически достоверная отрицательная корреляционная связь средней силы ($r = -0,85$).

Между наличием пика tCho при ¹H-MPC и показателями, определяющими злокачественность опухоли (уровнем HER2/neu и маркера пролиферации Ki-67), прослеживалась статистически достоверная сильная положительная корреляционная связь ($r = 0,75$).

Статистически значимые различия между типом фармакокинетической кривой при ДКУ и уровнем tCho в прогностических группах, определенных при расчете НПИ, были установлены у пациенток с умеренным ($n=4$; 14,3%) и плохим ($n=10$; 35,7%) прогнозом.

Обсуждение

Результаты исследования показали, что оценка метаболических процессов в опухоли при ¹H-MPC может служить критерием прогноза течения РМЖ, лечебного патоморфоза и 5-летней выживаемос-

ти. Впервые использовать оценку пика tCho при ¹H-MPC для прогноза течения РМЖ предложили N.R. Jagannathan et al. (2001). Они же установили, что не во всех узловых образованиях при РМЖ определяется пик tCho, а его снижение после двух циклов химиотерапии является относительно благоприятным прогностическим критерием.

В проведенном нами исследовании данные МРТ (в том числе при ДКУ, ДВИ с получением карт ИКД, ¹H-MPC) сопоставляли с клинико-морфологическими характеристиками опухоли (уровнем HER2/neu и маркера пролиферации Ki-67). Такой выбор критериев был оптимальным, так как при определении тактики лечения РМЖ наряду с возрастом, менструальной функцией пациентки, размером и степенью дифференциации опухоли, наличием метастатических осложнений обязательно учитывается молекулярный тип опухоли, установленный по данным иммуногистохимического анализа.

Сопоставление полученных результатов позволило выявить достоверную положительную сильную корреляционную связь между наличием пика tCho при ¹H-MPC и показателями, определяющими степень злокачественности опухоли (уровень HER2/neu и маркера пролиферации Ki-67). Статистически значимые различия между типом фармакокинетической кривой при ДКУ и уровнем tCho в прогностических группах, определенных при расчете НПИ, выявлены только в случаях умеренного и плохого прогноза 5-летней выживаемости у пациенток с РМЖ.

Полученные результаты применения ¹H-MPC с оценкой метаболических изменений в ткани опухоли носят предварительный характер, возможности методики требуют дальнейшего углубленного

изучения на основании результатов клинического применения.

Заключение

МР-спектроскопия превосходит по информативности данные, полученные при определении

ИКД, паттерна накопления контрастного вещества опухолью МЖ, и сопоставима с информативностью данных, характеризующих тип опухоли (наличие гена HER2/neu, маркера пролиферации Ki-67), в прогнозировании степени злокачественности РМЖ и 5-летней выживаемости пациенток.

Литература [References]

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (Eds) Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow; 2018 (in Russ.).]
- Thakur S.B., Brennan S.B., Ishill N.M., Morris E.A., Liberman L., Dershaw D.D. Diagnostic usefulness of water-to-fat ratio and choline concentration in malignant and benign breast lesions and normal breast parenchyma: an in vivo ^1H -MRS study. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2011; 33: 855–63. DOI: 10.1002/jmri.22493
- Карпова М.С., Алиева Г.С., Петровский А.В., Корженкова Г.П. Возможности магнитно-резонансной маммографии в диагностике неинвазивного протокового рака молочной железы (обзор литературы и собственный опыт использования). *Радиология–практика*. 2017; 6 (66): 60–70. [Karpova M.S., Alieva G.S., Petrovskiy A.V., Korzhenkova G.P. Magnetic resonance mammography in the diagnosis of non-invasive ductal breast cancer (review of literature and own experience). *Radiology–Practice*. 2017; 6 (66): 60–70 (in Russ.).]
- Menezes G., Knuttel F., Stehouwer B., Pijnappel R.M., van den Bosch M.A.A.J. Magnetic resonance imaging in breast cancer: a literature review and future perspectives. *World J. Clin. Oncol*. 2014; 5 (2): 61–70.
- Гележе П.Б., Морозов С.П. Возможности применения магнитно-резонансной томографии и позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой для диагностики рака молочной железы (обзор литературы и собственные клинические наблюдения). *Радиология–практика*. 2018; 6 (72): 22–35. [Gelezhe P.B., Morozov S.P. Magnetic resonance imaging and positron-emission tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose application for breast cancer diagnosis (literature review with case reports). *Radiology–Practice*. 2018; 6 (72): 22–35 (in Russ.).]
- Baltzer P.A., Gussew A., Dietzel M., Rzanny R., Gajda M., Camara O. Effect of contrast agent on the results of in vivo ^1H -MRS of breast tumors – is it clinically significant? *NMR Biomed*. 2011; 25: 67–74.
- Меладзе Н.В. Роль магнитно-резонансной спектроскопии в комплексной диагностике опухолей молочной железы: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2014. [Meladze N.V. The role of magnetic resonance spectroscopy in the complex diagnosis of breast tumors. Diss. Cand. Med. Sc. Moscow; 2014. (in Russ.).]
- 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; 84: 1016–22. DOI: 10.1054/bjoc.2000.1711

Сведения об авторах | Information about the authors

Егоров Максим Витальевич*, аспирант, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; orcid.org/0000-0003-1231-8422
E-mail: maximegorov91@mail.ru

Синицын Валентин Евгеньевич, д. м. н., профессор кафедры рентгенологии и радиологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; orcid.org/0000-0002-5649-2193

Бакунович Александр Владимирович, канд. мед. наук, врач-рентгенолог, ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России; orcid.org/0000-0003-3404-0548

Maksim V. Egorov*, Postgraduate, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation; orcid.org/0000-0003-1231-8422
E-mail: maximegorov91@mail.ru

Valentin E. Sinitsyn, Dr. Med. Sc., Professor of Department of Radiology, Lomonosov Moscow State University; orcid.org/0000-0002-5649-2193

Aleksandr V. Bakunovich, Cand. Med. Sc., Radiologist, Federal Center of Treatment and Rehabilitation, Ministry of Health of the Russian Federation; orcid.org/0000-0003-3404-0548