

ГЕЛЕЖЕ Павел Борисович

Комплексная диагностика рака молочной железы методами магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой, совмещенной с компьютерной томографией

(14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2020 г.

Работа выполнена ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы».

Научный руководитель

- доктор медицинских наук **Морозов Сергей Павлович**

Официальные оппоненты:

- доктор медицинских наук, профессор **Абдураимов Адхамжон Бахтиерович**, ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», заместитель директора по образовательной деятельности

- доктор медицинских наук, профессор **Бахтиозин Рустам Фаридович**, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, профессор кафедры

Ведущая организация: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «27» апреля 2020 г., в 14:30 часов на заседании диссертационного совета Д 208.081.01 при ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86)

Автореферат разослан «.....» марта 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Цаллагова З.С.

Общая характеристика работы

Актуальность темы

Рак молочной железы является лидирующей причиной онкологической смертности у женщин по всему миру, при этом на момент постановки диагноза у 4-6 % пациентов уже есть отдаленные метастазы. Относительная 5-летняя выживаемость при IV стадии заболевания составляет 21% [Hayat M. et al. 2007].

Опухоли молочной железы представляют собой группу гетерогенных заболеваний с различными клиническими проявлениями, исходами и типом ответа на терапию. Возможность предсказать на раннем этапе диагностики морфологические свойства опухоли важна для принятия решения о типе лечения. К традиционным прогностическим факторам рака молочной железы относятся размер первичной опухоли, метастатический статус регионарных лимфатических узлов, степень злокачественности опухоли. К иммуногистохимическим прогностическим факторам относят экспрессию Ki-67, наличие рецепторов к эстрогену (ЭР), прогестерону (ПР), человеческому эпидермальному фактору роста - 2 (HER-2).

Традиционно для предоперационной оценки выживаемости при раке молочной железы используется Ноттингемский прогностический индекс (НПИ), включающий в себя данные по размеру опухоли, степени ее злокачественности и количеству метастатически пораженных лимфатических узлов [Haybittle J. et al. 1982].

Диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) при магнитно-резонансной томографии (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ) относятся к функциональным методам визуализации, позволяющим оценить биологические свойства опухоли [Kim S. et al. 2009]. Измеряемый коэффициент диффузии (ИКД) является количественным параметром оценки величины диффузии в тканях. Как правило, злокачественные опухоли демонстрируют значительное ограничение диффузии, которая обратно пропорциональна клеточности опухоли [Kim S. et al. 2009]. ПЭТ, совмещенная с компьютерной томографией (КТ) с 18F-ФДГ отражает повышение метаболизма опухолевых очагов и широко применяется для диагностики, стадирования и оценки ответа на лечение [Ho K. et al. 2009]. SUVmax широко используется для количественной оценки метаболизма при ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ. Связь значений ИКД и SUVmax с иммуногистохимическими характеристиками опухолей молочной железы подтверждается литературными данными [Jeh S. et al. 2011].

После первичного лечения около одной трети всех пациентов, страдающих раком молочной железы, демонстрируют местный рецидив или отдаленные метастазы [Jung N. et al. 2019]. Наибольшую точность в отношении стадирования первичного и рецидивного рака

молочной железы продемонстрировала позитронно-эмиссионная томография с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой, совмещенная с компьютерной томографией [Kitajima K. et al. 2019]. ДВИ являются специфической импульсной последовательностью МРТ, основанной на визуализации движения молекул воды (диффузии). Ряд публикаций подтверждает ценность этого метода как уточняющей импульсной последовательности при исследованиях всего тела в онкологии [Han S. et al. 2017], в частности при диагностике отдаленных метастазов [Morone M. et al. 2017]. Диагностическая ценность ДВИ всего тела при раке молочной железы точно не определена.

Визуализация рака молочной железы является областью, в которой применение ПЭТ/МРТ является наиболее перспективным [Torigian D. et al. 2013]. Оптимизированные протоколы исследования дают преимущество за счет одновременного использования диагностических возможностей обеих модальностей, сокращения времени обследования пациентов, которым требуется проведение ПЭТ/КТ и МРТ, снижения лучевой нагрузки по сравнению с ПЭТ/КТ. Интерпретация изображений ПЭТ и МРТ, собранных одновременно, повышает точность диагностики рака молочной железы [Taneja S. et al 2014].

Цель исследования

Повышение эффективности диагностики рака молочной железы на основе использования комбинации методов МРТ и ¹⁸F-ФДГ ПЭТ/КТ.

Задачи исследования

1) Провести корреляцию между параметрами накопления контрастного препарата, показателями диффузии, метаболизмом первичных опухолей молочных желез и факторами прогноза, включающими экспрессию Ki-67, степень злокачественности, уровень метастатического поражения лимфатических узлов, при последовательном выполнении МРТ молочных желез с ДВИ и КУ и ¹⁸F-ФДГ ПЭТ/КТ.

2) Выявить связь между рецепторным статусом первичного инвазивного неспецифицированного рака молочной железы и параметрами накопления контрастного препарата, показателями диффузии, метаболизмом по данным ПЭТ/КТ.

3) Сравнить диагностическую точность МРТ всего тела с ДВИ с ¹⁸F-ФДГ ПЭТ/КТ и КТ всего тела в отношении местного и отдаленного распространения рака молочной железы с учетом особенностей методики МРТ всего тела с ДВИ.

4) Оценить точность коррекции аттенюации ¹⁸F-ФДГ ПЭТ/МРТ молочных желез по сравнению с ¹⁸F-ФДГ ПЭТ/КТ с учетом особенностей методики ПЭТ/МРТ.

5) Сравнить размеры первичной опухоли при последовательном выполнении 18F-ФДГ ПЭТ/КТ и 18F-ФДГ ПЭТ/МРТ молочных желез.

Научная новизна исследования

- Впервые на группе пациентов с первичным инвазивным неспецифицированным раком молочной железы установлена взаимосвязь количественных показателей метаболизма, диффузии и перфузии с иммуногистохимическими характеристиками и рецепторным статусом опухоли. Выявлена принципиальная возможность использования количественных показателей метаболизма, диффузии и перфузии в качестве прогностических маркеров и для оценки молекулярного подтипа опухоли *in vivo*.
- Впервые на группе пациентов с выявленным метастатическим раком молочной железы выполнена оценка диагностической точности МРТ всего тела с ДВИ в сравнении с КТ и 18F-ФДГ ПЭТ/КТ всего тела, созданы рекомендации по использованию МРТ всего тела с ДВИ в диагностическом алгоритме при стадировании и рестадировании рака молочной железы.
- Впервые на группе пациентов с установленным диагнозом рака молочной железы отработана методика комбинированного выполнения 18F-ФДГ ПЭТ/МРТ, выявлены возможные артефакты, создано представление о ПЭТ/МРТ-семиотике рака молочной железы.

Практическая значимость

Создана прогностическая модель, позволяющая с высокой точностью предсказать принадлежность больного раком молочной железы к группе Ноттингемского прогностического индекса на основании количественных показателей МРТ и 18F-ФДГ ПЭТ/КТ. Взаимосвязь количественных показателей метаболизма, диффузии и перфузии с прогностическими маркерами и рецепторным статусом первичного неспецифицированного рака молочной железы свидетельствует о возможности неинвазивной оценки прогноза заболевания.

Среднее значение измеряемого коэффициента диффузии может быть использовано для неинвазивного выявления молекулярного подтипа первичного неспецифицированного рака молочной железы, а также динамической оценки изменений рецепторного статуса опухоли.

Введение МРТ всего тела с ДВИ в алгоритм стадирования и рестадирования рака молочной железы повысит точность диагностики метастатического поражения печени и скелета.

Возможность одновременного выполнения 18F-ФДГ ПЭТ и МРТ на комбинированных аппаратах ПЭТ/МРТ позволит оптимизировать диагностический алгоритм при раке молочной железы.

Положения, выносимые на защиту

1. Комплексная оценка количественных параметров первичной опухоли молочной железы, включающих в себя уровень метаболизма по данным ПЭТ, коэффициент диффузии и перфузию по данным МРТ, позволяет установить группу риска по НПИ.

2. Полученные результаты исследования позволяют оценить возможность применения МРТ молочных желез с ДВИ и ДКУ и 18F-ФДГ ПЭТ/КТ в клинической практике для диагностических и прогностических целей.

3. ДВИ всего тела является высокочувствительным, но недостаточно специфичным методом диагностики метастатического поражения при раке молочной железы. Точность диагностики метастазов печени и, в особенности, скелета при помощи ДВИ превосходит 18F-ФДГ ПЭТ/КТ и КТ всего тела. ДВИ обладает низкой специфичностью в отношении метастатического поражения лимфатических узлов, что исключает возможность применения ДВИ всего тела в качестве единственного метода диагностики при стадировании рака молочной железы.

4. Методика ДВИ всего тела в сочетании с базовыми МР-импульсными последовательностями рекомендуется в качестве уточняющего метода диагностики отдаленных метастазов рака молочной железы.

5. Методика 18F-ФДГ ПЭТ/МРТ молочных желез технически выполнима, не уступает 18F-ФДГ ПЭТ/КТ в оценке уровня метаболизма опухоли и имеет преимущество в определении размеров опухоли.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность полученных результатов определяется объемом выборки, постановкой цели и задач, критериями включения пациентов в исследование, использованием современных лучевых диагностических методов, применением статистических методов обработки, соответствующих поставленным задачам.

Материалы диссертации были представлены и обсуждены: на конгрессе Российской Ассоциации Радиологов (Москва, 2018), European Congress of Radiology (Vienna, 2015, 2018, 2019), Oncological Imaging Congress (Dubrovnik, 2019).

Апробация диссертации состоялась 5.06.2019 г. на Ученом совете Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 5 статей в журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией РФ.

Структура диссертации

Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и списка сокращений. Представленный материал иллюстрирован 28 рисунками, 15 таблицами, 1 схемой, 1 диаграммой. Список литературы включает 164 источника, из них 14 русскоязычных и 150 англоязычных.

Материалы и методы исследования

Данное исследование является наблюдательным, сбор данных был осуществлен за период с 1 января 2016 года по 1 августа 2018 года. Для выполнения поставленных задач исследования были отобраны три группы пациентов.

Общая характеристика обследуемых пациентов

Первая группа включала в себя пациентов, страдающих первичным инвазивным неспецифицированным раком молочной железы, которым была выполнена МРТ молочных желез с внутривенным контрастным усилением с протоколом ДВИ и ПЭТ/КТ всего тела с 18F-ФДГ. Среднее время от момента выполнения МРТ до оперативного вмешательства составило $15,05 \pm 6,95$ дней. Критериям включения в исследования отвечали 64 пациента.

Вторая группа включала в себя пациентов, страдающих первичным инвазивным раком молочной железы, которым с целью стадирования и рестадирования были выполнены МРТ всего тела с ДВИ, 18F-ФДГ ПЭТ/КТ или КТ всего тела. Критериям включения в исследование

отвечал 41 пациент, которые были разделены на две подгруппы: первой выполнялось ДВИ всего тела и ПЭТ/КТ всего тела с 18-ФДГ (n=23), второй – ДВИ всего тела и КТ всего тела (n=18).

К третьей группе относился 21 пациент, страдающих раком молочной железы, которым были проведены 18F-ФДГ ПЭТ/МРТ и 18F-ФДГ ПЭТ/КТ молочных желез с интервалом не более 1 часа. Данный материал использовался для оценки методологии одновременного сбора данных на комбинированных аппаратах ПЭТ/МРТ (Philips PET/MRI Ingenuity TF) и формирования представления о ПЭТ/МРТ семиотике первичных опухолей молочных желез.

Методы исследования пациентов, которым выполнены МРТ молочных желез и 18F-ФДГ ПЭТ/КТ всего тела (первая группа)

МРТ молочных желез выполнялось на томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла (Aera 4G, Siemens Medical Solutions, Эрланген, Германия), оборудованном радиочастотной катушкой для молочных желез. МРТ молочных желез выполнялось с использованием следующих импульсных последовательностей: T2-взвешенные изображения (TSE, TR/TE 4530/93, FOV 320 мм, размер матрицы 576x403) в аксиальной плоскости, диффузионно-взвешенные изображения в аксиальной плоскости (b-факторы 50, 800 с/мм²; TR/TE 9700/87, FOV 340 мм, размер матрицы 192x66 мм. Для динамического контрастного усиления использовался стандартный протокол на основе импульсных последовательностей SPAIR для подавления сигнала от жира и трехмерных T1-взвешенных последовательностей градиентного эхо (TE/TR=2/4,5 мс, угол отклонения=18⁰, размер матрицы 290x320 мм, FOV=380x420 мм²). Болюс контрастного препарата (Гадовист 1,0 ммоль/мл) вводился со скоростью 2-3 мл/с в зависимости от проходимости венозного доступа. Одна преконтрастная и шесть постконтрастных серий в аксиальной плоскости собирались с интервалом в одну минуту. Постобработка изображений включала в себя построение карт PEI.

ПЭТ/КТ всего тела с 18F-ФДГ выполнялось на комбинированных системах Biograph Truepoint (Siemens Medical Solutions, Knoxville, TN) и Gemini TF (Philips, Cleveland). Время сбора данных составляло от 2 до 3 минут на позицию стола. Все пациентки находились в положении на спине в процессе сбора данных ПЭТ/КТ; область исследования от остеомиелитической линии до середины бедер (130 кВ, 50 мА/с, толщина среза 3 мм).

При анализе карт ИКД и изображений ПЭТ с коррекцией аттенюации использовалась методика ручного выбора области интереса (ROI freehand – рис.1) для исключения областей кистозной трансформации, некроза опухоли, а также неизменной паренхимы молочной

железы. Для расчета использовались среднее и минимальное значения ИКД (ИКД_{ср}, ИКД_{мин}), максимальное значение SUV (SUV_{max}). В метастатических очагах параметры ИКД и SUV_{max} не измерялись.

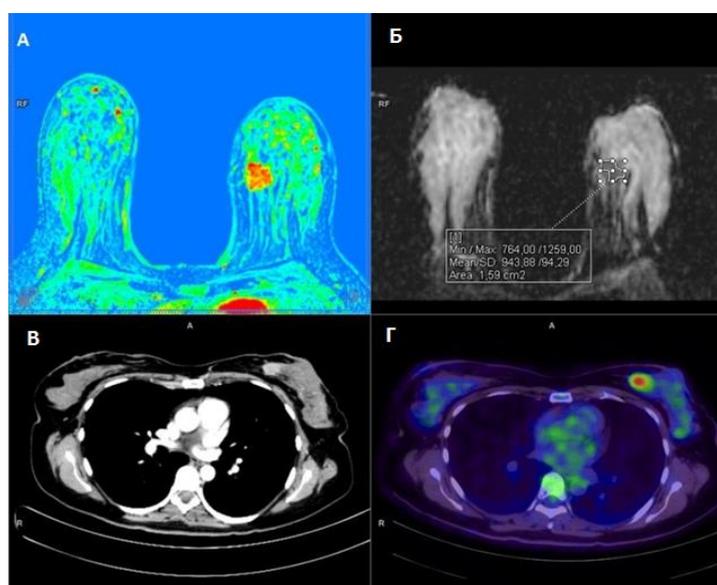


Рис. 1. МРТ молочных желез (верхний ряд) и ПЭТ/КТ всего тела с 18F-ФДГ (нижний ряд) у пациентки с инвазивным раком молочной железы. А) Перфузионная карта демонстрирует гиперваскулярную опухоль во внутренних квадрантах левой молочной железы. Б) ИКД карта с примером ручного выбора зоны интереса (ROI freehand). В) КТ с внутривенным контрастным усилением – компонент совмещенного ПЭТ/КТ. Г) Выраженное повышение метаболизма опухоли, обнаруженное при ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ.

Методы гистологического исследования

Послеоперационные патологоанатомические заключения пересматривались на предмет количественной оценки Ki-67, наличия информации о размере, степени злокачественности, рецепторном статусе (ER, PR, HER2neu) опухоли, количества метастатических лимфатических узлов.

Полученная информация использовалась для расчета НПИ с использованием формулы $[0,2 \times S] + N + G$, где S – размер первичной опухоли в сантиметрах, N - статус метастатического

поражения периферических лимфатических узлов (отсутствие пораженных лимфатических узлов соответствует 1 баллу, 1-4 узлов – 2 баллам, более 4 узлов – 3 баллам), G – степень злокачественности опухоли (grade). Исходя из полученных баллов, пациенты относились в одну из прогностических групп: с хорошим (2,0-3,4 баллов), умеренным (3,41-5,4) и плохим (>5,4) прогнозом выживаемости.

Методы статистического анализа

Статистическая обработка производилась при помощи IBM SPSS Statistics (версия 23).

Методы исследования пациентов, которым выполнены МРТ с ДВИ всего тела, 18F-ФДГ ПЭТ/КТ и КТ всего тела (вторая группа)

Стандарты оценки

Ввиду отсутствия возможности гистологического подтверждения всех метастазов были приняты следующие стандарты оценки достоверности выявленных очагов.

К стандартам оценки достоверности выявленных метастатических очагов относятся (от наиболее важных к наименее важным):

- 1) Гистологическая верификация первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов.
- 2) Конкордантные находки между ДВИ, ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и КТ.
- 3) Данные прочих импульсных последовательностей МРТ, которые выполняются вместе с ДВИ всего тела.
- 4) Результаты повторных КТ всего тела.

МРТ всего тела с протоколом ДВИ

Исследование проводилось на томографе Siemens Aera 1,5 Тл. Сбор данных ДВИ проводился ортогонально; TR 5300 мс, TE 74 мс, толщина среза 5 мм, b-факторы 50 и 900 с/мм², матрица 128x96 пикселей. Дополнительные МР-последовательности включали в себя аксиальные T1-ВИ opp- и in-phase, T2-ВИ HASTE, сагитальную T1-ВИ позвоночного столба. МРТ выполнялось без внутривенного контрастного усиления.

18F-ФДГ ПЭТ/КТ всего тела

Исследование проводилось на томографе ПЭТ/КТ Philips Gemini TF. Область исследования составляла интервал от уровня глазниц до середины бедер; продолжительность сбора данных ПЭТ на позицию стола составляла 2 минуты. Протокол исследования предполагал дополнительное выполнение КТ всего тела с внутривенным контрастированием (140 кВ, 60 мА/с, толщина среза 2,5 мм).

Оценка изображений

Исследования МРТ и ПЭТ/КТ оценивались врачом, имеющим специализацию в областях лучевой и радионуклидной диагностике. К ДВИ-положительным относились очаги с повышенным сигналом на сериях с высоким (900 мм кв./с) b-фактором. К ПЭТ-положительным относились очаги, имеющие SUVmax более 2,5. При анализе КТ лимфатические узлы размером более 10 мм по короткой оси считались метастатическими. Выявленные находки были разделены на группы, исходя из анатомической локализации.

Для обработки изображений использовалось программное обеспечение SyngoVia VB20A_HF06 (Siemens Healthcare) и IntelliSpace Portal 8 (Philips).

Статистическая обработка производилась при помощи IBM SPSS Statistics (версия 23).

Методы исследования пациентов, которым были выполнены 18F-ФДГ ПЭТ/МРТ и ПЭТ/КТ молочных желез (третья группа)

ПЭТ/КТ всего тела с 18F-ФДГ выполнялось на комбинированной системе Gemini TF (Philips, Cleveland). Время сбора данных составляло от 2 до 3 минут на позицию стола. Все пациентки находились в положении на животе в процессе сбора данных ПЭТ/КТ; область исследования от яремной вырезки до купола диафрагмы (130 кВ, 50 мА/с, толщина среза 3 мм). Для позиционирования пациента использовался корпус радиочастотной катушки для молочных желез. Введение внутривенного контрастного препарата не предусматривалось протоколом.

18F-ФДГ ПЭТ/МРТ молочных желез выполнялись на совмещенном ПЭТ/МРТ томографе с напряженностью магнитного поля 3,0 Тесла (Philips PET/MRI Ingenuity TF), оборудованном радиочастотной катушкой для молочных желез. МРТ молочных желез выполнялось с использованием следующих импульсных последовательностей: трехмерные T1-взвешенные изображения eTHRIVE с жироподавлением и динамическим контрастным усилением (TE/TR 2,3/4,7 мс); карты коррекции аттенюации формировались на основе «быстрой» T1-ВИ последовательности на основе градиентного эхо 3D Dixon (угол отклонения 10°, TE 2,3 мс, TR 4 мс, селективное жироподавление in-phase и out-phase, размер вокселя 3×3×6 мм. Болюс контрастного препарата (Гадовист 1,0 ммоль/мл) вводился со скоростью 2-3 мл/с в зависимости от проходимости венозного доступа.

На картах с коррекцией аттенюации при помощи КТ (СТАС) и карт сегментации МРТ (MRAC) путем ручного выбора зоны интереса (ROI) определялись величины SUVmax, SUVmin и SUVmean, соответственно. Кроме того, по данным МРТ с динамическим контрастным усилением и КТ без внутривенного контрастного усиления определялся наибольший размер опухоли в аксиальной плоскости; в случае мультифокального поражения производилось измерение наибольшего опухолевого узла.

Статистическая обработка и результаты

Результаты обработки данных пациентов, которым выполнены МРТ молочных желез и 18F-ФДГ ПЭТ/КТ всего тела (первая группа)

Объекты исследования включали 64 пациентки с РМЖ в возрасте от 27 до 76 лет, в среднем – $54,1 \pm 12,7$ года. Проведено 128 исследований. При сопоставлении количественных параметров ПЭТ (SUV_{max}), диффузии (ADC_{mean} и ADC_{min}) и перфузии (PEI) с размерами опухоли, уровнем Ki-67 и NPI с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена отмечалась прямая статистически значимая корреляционная связь умеренной тесноты между размерами опухоли и SUV_{max} ($\rho=0,46$; $p<0,001$). При сопоставлении с уровнем Ki-67 отмечались статистически значимые обратные корреляционные связи умеренной тесноты для ИКД – как среднего, так и минимального ($\rho=-0,366$; $p=0,003$ и $\rho=-0,413$; $p=0,001$, соответственно). Изучение взаимосвязи показателя NPI с параметрами МРТ и ПЭТ позволило установить статистически значимые прямые связи умеренной тесноты с показателем SUV_{max} ($\rho=0,326$, $p=0,009$) и индексом PEI ($\rho=0,313$, $p=0,012$).

Далее было проведено сравнение значений исследуемых параметров МРТ и ПЭТ в зависимости от прогностической группы по NPI. В соответствии с результатами проведенного анализа были установлены статистически значимые различия параметров SUV_{max} и PEI в зависимости от прогностической группы по NPI ($p=0,007$ и $p=0,006$, соответственно). При апостериорных сравнениях SUV_{max} между прогностическими группами по NPI попарно отмечался статистически значимо более высокий уровень показателя при высоком риске ($p=0,009$) и при среднем уровне ($p=0,012$) по сравнению с показателем при низком риске. Парные сравнения прогностических групп по значениям индекса PEI позволили выявить статистически значимые различия показателя при низком и высоком риске ($p=0,012$).

При сравнении значений исследуемых параметров МРТ и ПЭТ в зависимости от степени злокачественности опухоли (grade) статистически значимые различия отсутствовали ($p>0,05$ во всех случаях).

Также было проведено сравнение изучаемых диагностических показателей в зависимости от степени метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. Отмечались статистически значимые различия минимального значения ИКД и отношения PEI в зависимости от степени метастатического поражения лимфатических узлов ($p=0,019$ и $p=0,013$, соответственно).

Наблюдались статистически значимые различия среднего и минимального значений ИКД в зависимости от молекулярного типа опухоли ($p=0,013$ и $p=0,048$). Проведенный апостериорный анализ показал, что среднее значение ИКД при типе опухоли Luminal A было существенно выше, чем при типах Luminal B ($p=0,02$) и Triple negative ($p=0,039$).

Таким образом, отмечались статистически значимые взаимосвязи показателя SUVmax с размерами опухоли и степени риска по NPI, среднего и минимального значений ИКД – с уровнем Ki-67 и молекулярными типами опухоли, только минимального значения ИКД – со степенью метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. Для отношения PEI была характерна связь с величиной прогнозируемого риска по NPI и степенью поражения регионарных лимфоузлов.

Построение прогностических моделей для дифференциальной диагностики молекулярных подтипов опухоли и групп риска по NPI

Полученная нами прогностическая модель состояла из двух дискриминантных функций 1 и 2.

Функция 1 принимала следующий вид (1):

$$F1 = 0,229 + 0,126 * X_{PEI} + 0,099 * X_{SUV} - 0,002 * X_{ADC_{mean}} - 0,001 * X_{ADC_{min}} \quad (1)$$

Функция 2 принимала следующий вид (2):

$$F2 = -1,851 - 0,074 * X_{PEI} + 0,157 * X_{SUV} + 0,003 * X_{ADC_{min}} \quad (2)$$

где F1 – значение дискриминантной функции 1, F2 – значение дискриминантной функции 2, X_{PEI} – значение отношения PEI, X_{SUV} – значение показателя SUVmax, $X_{ADC_{mean}}$ – среднее значение ИКД, $X_{ADC_{min}}$ – минимальное значение ИКД. Прогностическая модель была статистически значимой ($p=0,015$).

Для более точной классификации пациентов по прогностическим группам риска по NPI была построена территориальная карта, представленная на рисунке 2.

После расчета значений дискриминантных функций F1 и F2, определяется положение точки на территориальной карте с соответствующими координатами (F1; F2). При ее нахождении в нижнем левом секторе, делается вывод о принадлежности пациента к группе низкого риска, в среднем верхнем секторе – о принадлежности к группе среднего риска, в правом нижнем секторе – о принадлежности к группе высокого риска по NPI.

Пациенты, принадлежащие группе низкого риска по NPI, были верно классифицированы в 80,0% случаев; пациенты из группы высокого риска – в 62,5% случаев. Наихудшей

чувствительностью прогностическая модель обладала в отношении группы среднего риска, в которой были верно классифицированы 36,7% пациентов.

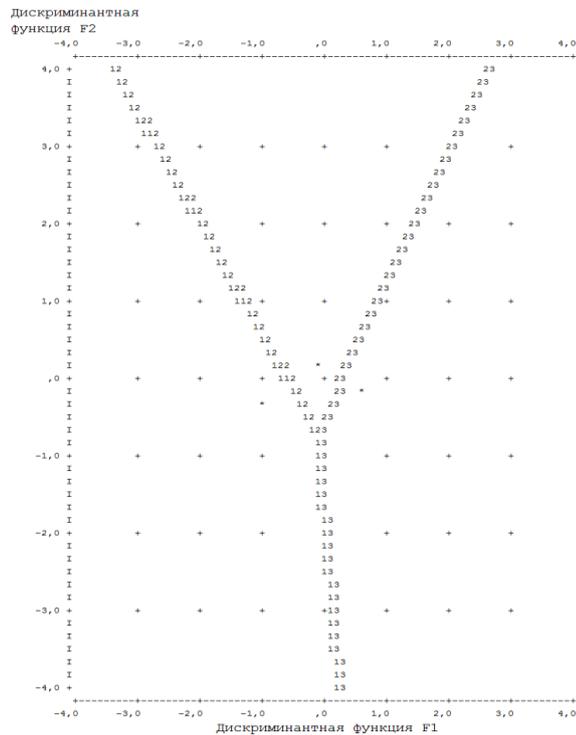


Рисунок 2 – Территориальная карта классификации пациентов по прогностическим группам риска, исходя из параметров МРТ и ПЭТ

ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности принадлежности опухоли к типам Luminal A и HER2+ от среднего значения ИКД, представлена на рисунке 3. Площадь под ROC-кривой составляла $0,805 \pm 0,066$ (95% ДИ: 0,677-0,934). Среднее значение ИКД в точке «cut-off» составляло 892 мм²/с: при значениях показателя равных или выше указанного прогнозировалась принадлежность опухоли к молекулярным типам Luminal A или HER2+, при значениях ниже 892 – к типам Luminal B или Triple negative. Чувствительность модели составила 81,8%, специфичность – 77,4%.

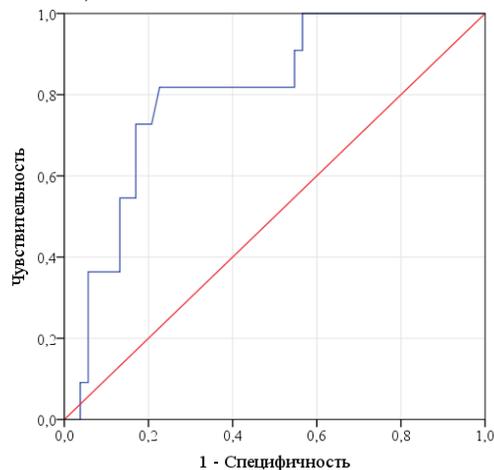


Рисунок 3 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности принадлежности опухоли к типам Luminal A и HER2+ от среднего ИКД

Результаты обработки данных пациентов, которым выполнены МРТ с ДВИ всего тела, 18F-ФДГ ПЭТ/КТ и КТ всего тела (вторая группа)

Всего было выявлено 820 метастатических очагов, из них в группе 18F-ФДГ ПЭТ/КТ и МРТ всего тела обнаружено 398, в группе КТ и МРТ всего тела - 422.

Анализ групп сравнения по пациентам

При анализе результатов группы 18F-ФДГ ПЭТ/КТ и МРТ следует обратить внимание на низкую специфичность (33,3%) и точность (39,1%) ДВИ в отношении диагностики метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. Также представляет интерес 100% точность ДВИ в сравнении с 78,3% и 95,7% точности 18F-ФДГ ПЭТ/КТ для оценки очагов скелета и печени. Обращает на себя внимание 100% положительное прогностическое значение ДВИ для визуализации метастазов легких.

В группе сравнения МРТ и КТ всего тела ДВИ незначительно уступила в точности выявления метастазов легких и печени (94,4% против 100%). Недостаточной (33,3% и 44,4% соответственно) была точность ДВИ и КТ для диагностики метастазов отдаленных лимфатических узлов.

Анализ групп сравнения по очагам

Полученные данные в значительной степени коррелируют с указанными выше. МРТ с ДВИ продемонстрировала меньшую точность в диагностике регионарных и отдаленных лимфатических узлов по сравнению с ПЭТ/КТ (47,7, 27,0% против 91,2, 81,1% по данным ПЭТ/КТ). Выявлено большое преимущество 18F-ФДГ ПЭТ/КТ по сравнению с МРТ в точности обнаружения метастазов легких (94,6% у ПЭТ/КТ и 21,8% у ДВИ). В оценке метастазов печени и скелета МРТ превосходила ПЭТ/КТ (97,8, 100% против 71,1, 60,1% соответственно).

В группе сравнения МРТ с ДВИ и 18F-ФДГ ПЭТ/КТ ДВИ аналогично уступила в диагностике легочных очагов (57,5% у ДВИ и 100% у КТ), однако имела более высокую точность при выявлении метастазов печени и скелета (97,7, 99,0% и 44,1%, 34,4%).

Результаты обработки данных пациентов, которым были выполнены 18F-ФДГ ПЭТ/МРТ и ПЭТ/КТ молочных желез (третья группа)

Сравнение средних значений выборок величин SUV_{max} , SUV_{min} , SUV_{mean} , определенных на картах с коррекцией аттенюации CTAC и MRAC, соответственно, производилось путем расчета парного t-критерия Стьюдента. Статистически значимых ($p < 0,05$) различий между измеряемым уровнем метаболизма первичной опухоли по данным различных способов коррекции аттенюации выявлено не было. Была выявлена статистически достоверная ($p < 0,001$) разница средних значений наибольшего размера опухоли (рисунок 4); так, по данным МРТ средний размер опухоли составил 25,2 мм (доверительный интервал от 18,9 до 31,4 мм). По данным КТ средний размер опухоли был равен 20,1 мм (доверительный интервал от 13,9 до 26,4 мм). Однако при сравнении средних размеров методом Бланда-Алтмана выявлено, что недооценка размера по данным КТ не носит систематического характера (рисунок 5). Таким образом, различия в технике коррекции аттенюации при ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ не приводят к значимому изменению показателей метаболизма 18F-ФДГ, даже с учетом разницы во времени после введения РФП. Недооценка размеров опухоли по данным 18F-ФДГ ПЭТ/КТ по сравнению с ПЭТ/МРТ не носит систематический характер.

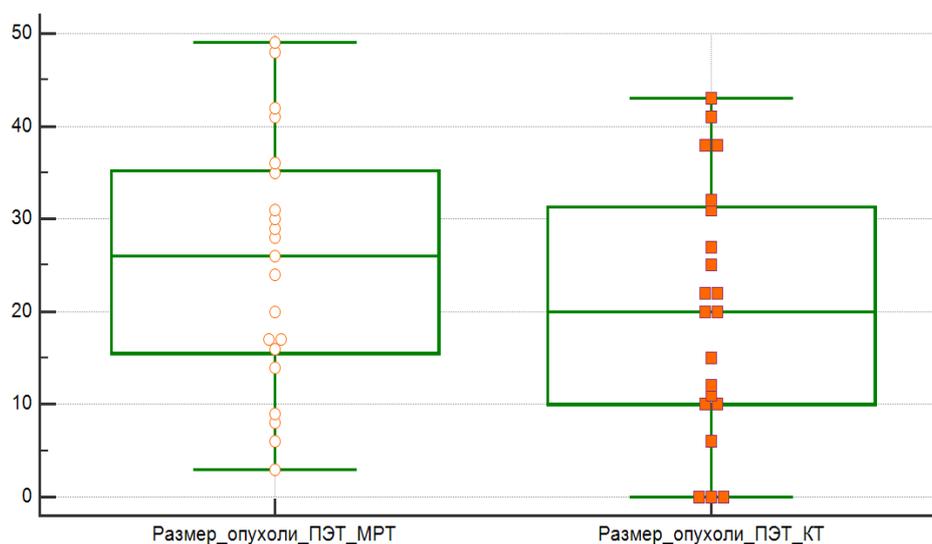


Рисунок 4 – Диаграмма, демонстрирующая статистически значимую ($p < 0,001$) разницу средних размеров опухоли по данным измерений ПЭТ/МРТ и ПЭТ/КТ

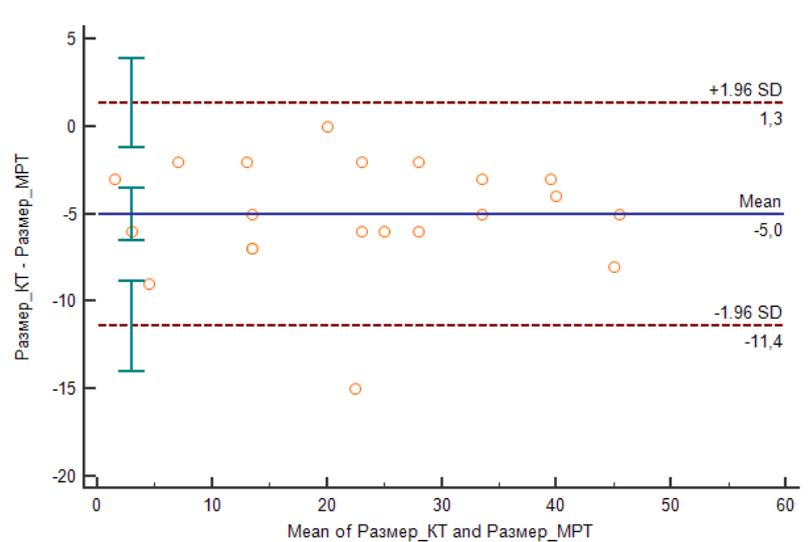


Рисунок 5 – Сравнение средних значений размеров опухоли, измеренных по методам 18F-ФДГ ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ по методу Бланда-Алтмана ($p < 0,0001$)

Обсуждение

Обсуждение результатов исследования первой группы пациентов

Взаимоотношения между ИКД и прогностическими факторами

В нашем исследовании была показана умеренная отрицательная корреляция между количественными значениями ИКД опухоли молочной железы и Ki-67. Корреляция более выражена при использовании ИКД_{мин}, нежели ИКД_{ср}. Средние значения ИКД_{мин} первичных опухолей статистически значимо отличались при отсутствии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (1 балл по НПИ) и поражении 1-4 лимфатических узлов (2 балла по НПИ). Результаты, полученные в нашей работе, соответствуют выводам авторов Choi et al. [2012], подтвердившим наличие статистической взаимосвязи между значениями Ki-67 и ИКД для инвазивного протокового рака молочной железы, и Rizek et al. [2010] в отношении связи ИКД с метастатическим поражением лимфатических узлов.

Взаимоотношения между ИКД и SUV_{max}

Выявленная отрицательная корреляция между значениями ИКД_{мин} и SUV_{max} соответствуют результатам Nakajo et al. [2010]. Фиксация 18F-ФДГ отражает метаболическую активность опухоли; ИКД является количественным параметром, оценивающим степень ограничения диффузии.

Взаимоотношения между PEI и прогностическими факторами

В нашей работе была выявлена связь между PEI и количественными значениями НПИ, группами по НПИ, статистически значимые различия между 1 и 3 степенью поражения лимфатических узлов по НПИ. В упомянутой выше работе Incoronato оценивались количественные показатели перфузии, такие как K_{trans} , K_{ep} , V_e , в зависимости от прогностических факторов рака молочной железы. В частности, $K_{transmax}$ позволил отличить Luminal A тип от HER2+ и трижды негативного; была выявлена корреляция между перфузионными показателями и экспрессией отдельных рецепторов. Прочими литературными источниками подтверждена связь между K_{epmax} и степенью злокачественности опухоли [Koo HR. et al 2012], а также высоким индексом пролиферации ($Ki-67 > 20\%$) [Catalano OA et al. 2017].

Создание прогностических моделей

Несмотря на ряд успешных исследований, посвященных теме взаимосвязи количественных параметров МРТ и ПЭТ/КТ с прогностическими критериями рака молочной железы, до настоящего момента не было попыток создать прогностическую модель групп риска Ноттингемского прогностического индекса (НПИ) на основе ИКД, SUV_{max} и PEI.

Созданная в нашей работе прогностическая модель позволяет предсказать группу риска рака молочной железы по НПИ с учетом показателей SUV_{max} , PEI, ИКД_{ср} и ИКД_{мин}. Модель демонстрирует наивысшую точность (80,0%) в отношении выявления группы низкого риска по НПИ; пациенты были верно отнесены к группе высокого риска по НПИ в 62,5% случаев.

Высокая прогностическая точность (чувствительность 81,8%, специфичность 77,4%) достигается с использованием только параметра ИКД_{ср}. При значении ИКД_{ср} выше 892 mm^2/c прогнозировалась принадлежность опухоли к молекулярному типу Luminal A или HER2+. Полученная нами закономерность подтверждается литературными данными [Youk JH et al 2012] и Incoronato, в чьей работе показатель ИКД_{ср} позволил добиться точности 87,7% в предсказании молекулярного типа Luminal B.

Обсуждение результатов исследования второй группы пациентов

Полученные результаты продемонстрировали преимущество МРТ всего тела с ДВИ по сравнению с 18F-ФДГ ПЭТ/КТ и КТ для выявления метастазов печени, скелета при раке молочной железы (рис. 6). При этом использование только МРТ с ДВИ недостаточно для диагностики метастатического поражения при раке молочной железы по причине низкой точности выявления вовлечения лимфатических узлов. Аналогичные результаты были

получены Neusner et al. [2010]; в их работе ДВИ продемонстрировала меньшую точность диагностики метастазов регионарных и отдаленных лимфатических узлов.

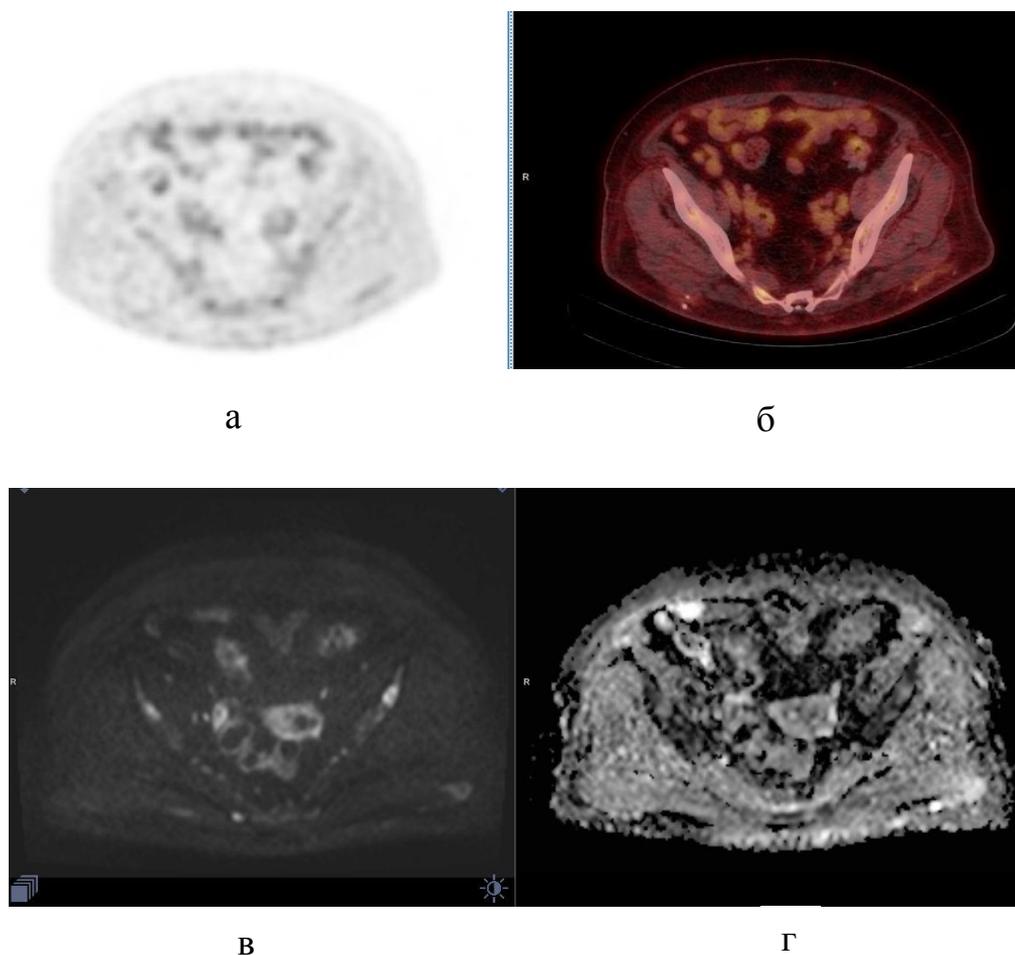


Рис. 6 – 18F-ФДГ ПЭТ/КТ и МРТ всего тела с ДВИ у пациентки с метастатическим раком молочной железы: а – изображение моноПЭТ с коррекцией аттенюации; б – совмещенное изображение ПЭТ/КТ без признаков метастатического поражения скелета; в – на ДВИ определяются одиночные метастатические очаги подвздошных костей; г – на карте ИКД также прослеживается ограничение диффузии в метастатических очагах

В нашей работе МРТ с ДВИ показала низкую точность диагностики метастатического поражения лимфатических узлов за счет большого числа ложноположительных результатов. По данному вопросу существуют разнородные литературные данные; в частности, мета-анализ Xing et al. [2017] свидетельствует о надежности ДВИ для дифференциальной диагностики лимфатических узлов при раке молочной железы. Напротив, в работе Parythikunnan et al. авторы пришли к заключению об ограниченной ценности МРТ с ДВИ в N-стадировании [2017].

МРТ с ДВИ показал более высокую точность при выявлении метастазов печени, скелета по сравнению с 18F-ФДГ ПЭТ/КТ и КТ всего тела. Точность ДВИ возрастает при использовании факультативных импульсных последовательностей, что подтверждается

литературными данными [Rezk M. et al. 2019]. Высокая диагностическая ценность ДВИ отражена в результатах мета-анализа научной группы под руководством Li, в котором общие показатели чувствительности и специфичности составили 89,7 и 95,4%, соответственно [2014].

Обсуждение результатов исследования третьей группы пациентов

В то время как ПЭТ/КТ не рекомендуется для локального стадирования рака молочной железы по причине ограниченной контрастности КТ-компонента, МРТ обеспечивает контрастное изображение мягкотканых структур, дополняемое информацией о метаболической активности опухоли (рис. 7).

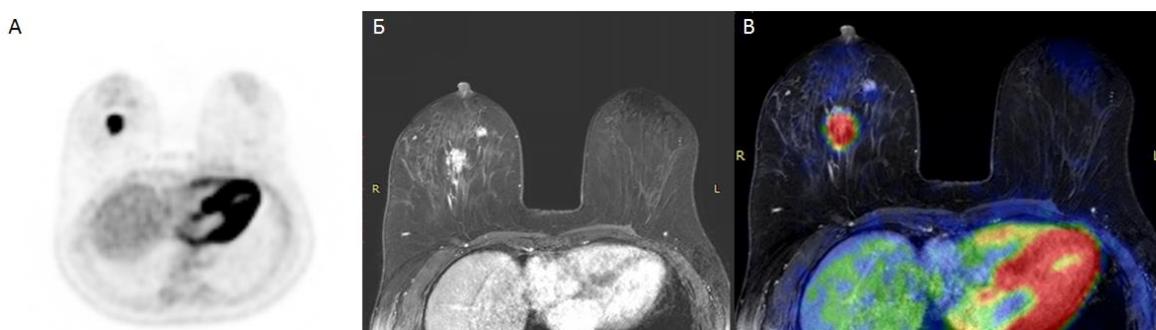


Рис. 7 – Гиперметаболическая опухоль правой молочной железы. А) ПЭТ с ^{18}F -ФДГ с коррекцией аттенюации на базе МР-изображения, аксиальная реконструкция. Б) T1-ВИ с контрастным усилением, аксиальная реконструкция. В) Совмещенное изображение ПЭТ/МРТ, аксиальная реконструкция

Исследование, проведенное Moy et al. [Moy L. et al. 2010], продемонстрировало дополнительные возможности, получаемые при комбинировании двух модальностей. ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и МРТ выполнялись на отдельных аппаратах, комбинированное изображение формировалось при помощи специализированного программного обеспечения. В данном исследовании было оценено 90 объемных образований молочных желез. Повышение положительного прогностического значения с 77 % по данным МРТ до 98 % при использовании комбинированных с ПЭТ изображений, увеличение специфичности с 53% до 97% было статистически значимым ($p < 0,05$).

Комбинация функциональных данных МРТ, таких как ДВИ и динамические перфузионные карты, с метаболическими показателями ПЭТ могут обеспечить новый уровень оценки опухоли молочных желез. Ограничение диффузии и повышение метаболизма отражают сходные патоморфологические процессы, поэтому количественная оценка показателей SUV и ИКД позволяет дифференцировать доброкачественные от злокачественных опухолей.

МРТ не считается эффективным в отношении диагностики метастатического поражения лимфатических узлов при предоперационном стадировании рака молочной железы. Тем не менее, подмышечные и внутренние маммарные лимфатические узлы обычно включаются в область сканирования при МРТ молочных желез, и при тщательной оценке исследования может быть получена важная информация об их состоянии. Для оценки лимфатических узлов могут быть применены как морфологические данные, так и функциональные показатели, такие как кривая динамического контрастного усиления и степень ограничения диффузии [He N. et al. 2012].

В исследовании, проведенном Taneja et al. [Taneja S. et al. 2014], 36 пациентам с гистологически подтвержденным внутрипротоковым раком молочной железы была проведена ПЭТ/МРТ с ^{18}F -ФДГ и МРТ молочных желез. ПЭТ и МРТ продемонстрировали высокую (91%) специфичность в диагностике подмышечных лимфатических узлов, при этом чувствительность ПЭТ оказалась ниже (60%), чем у МРТ (93,3%). Для оценки внутренних маммарных и надключичных лимфатических узлов комбинация функциональных данных МРТ и ПЭТ позволяет добиться более точной диагностики метастатического поражения лимфатических узлов (рис. 8).

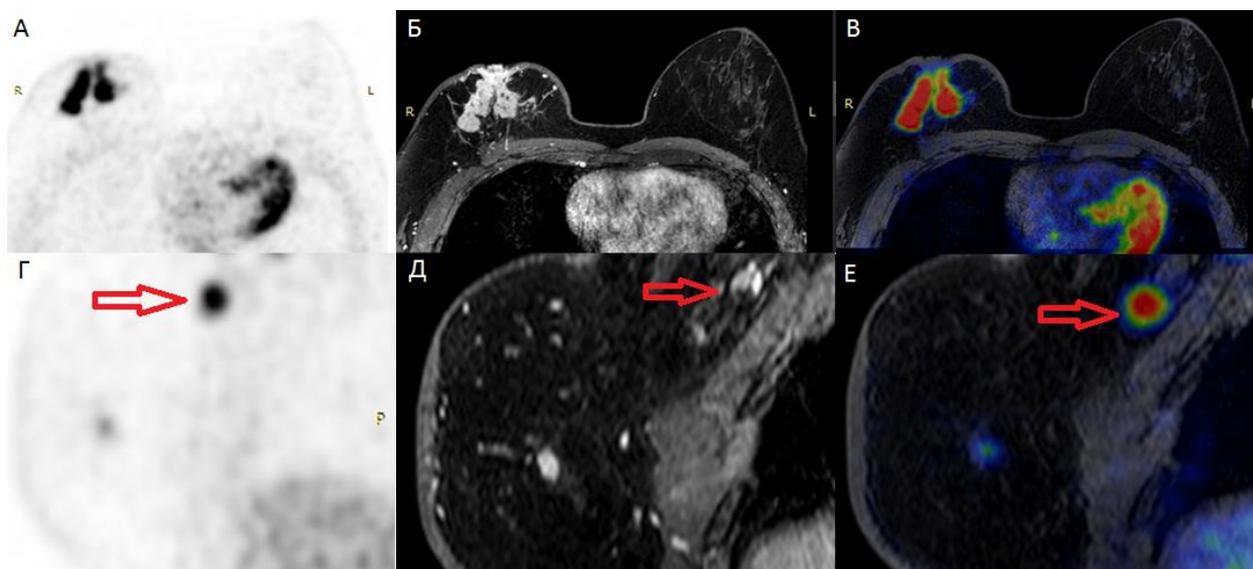


Рис. 8 – Опухоль правой молочной железы с подмышечной лимфаденопатией, визуализируемая методом ПЭТ/МРТ с ^{18}F -ФДГ. ПЭТ с ^{18}F -ФДГ с коррекцией аттенюации на базе МР-изображения, T1-ВИ с контрастным усилением, совмещенное изображение ПЭТ/МРТ в аксиальных (А, Б, В) и сагиттальных (Г, Д, Е) реконструкциях. На изображениях А, Б, В определяется гиперметаболическая опухоль правой молочной железы; на изображениях Г, Д, Е визуализируется увеличенный правый подмышечный узел с гиперметаболизмом (красная стрелка)

Выводы

1. Комплексная оценка количественных параметров первичной опухоли молочной железы, включающих в себя уровень метаболизма по данным ПЭТ, коэффициент диффузии и перфузию по данным МРТ, позволяет уверенно прогнозировать группу риска по НПИ. В частности, предложенная нами прогностическая модель позволяет предсказать принадлежность к низкой группе риска по НПИ с точностью 80,0%, к высокой группе риска - 62,5%.

2. Среднее значение измеряемого коэффициента диффузии статистически значимо различается для молекулярных подтипов первичного инвазивного неспецифицированного рака молочной железы; при значениях показателя равных или выше 892 мм²/с прогнозировалась принадлежность опухоли к молекулярным типам Luminal A или HER2+, при значениях ниже 892 – к типам Luminal B или Triple negative. Среднее значение ИКД может дифференцировать молекулярный тип опухоли с чувствительностью 81,8% и специфичностью 77,4%.

3. Предложенная методика МРТ всего тела с ДВИ обладает более высокой диагностической точностью выявления метастатического поражения скелета и печени по сравнению с 18F-ФДГ ПЭТ/КТ всего тела при раке молочной железы. В группе сравнения по пациентам точность МРТ всего тела с ДВИ в оценке очагов скелета и печени составила 100% по сравнению с 78,3% и 95,7% при 18F-ФДГ ПЭТ/КТ. В то же время МРТ всего тела с ДВИ имеет низкую точность диагностики метастатического поражения регионарных и отдаленных лимфатических узлов при раке молочной железы (47,7, 27,0%) по сравнению с 18F-ФДГ ПЭТ/КТ (91,2 81,1% соответственно) в группе сравнения по очагам.

4. 18F-ФДГ ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ являются равнозначными методами для оценки уровня метаболизма первичной опухоли молочных желез.

5. Средний размер опухоли по данным 18F-ФДГ ПЭТ/МРТ (25,2 мм) превышает выявленный по данным 18F-ФДГ ПЭТ/КТ (20,1 мм).

Практические рекомендации

1. Показатели SUV_{max}, ИКД и PEI в рамках прогностической модели могут быть использованы для предоперационной оценки прогноза инвазивного неспецифицированного рака молочной железы.

2. Среднее значение ИКД опухоли позволяет дифференцировать молекулярные подтипы неспецифицированного рака молочной железы; среднее значение ИКД выше 892 мм²/с характерно для Luminal A и HER2+ подтипов, что может быть использовано для динамической оценки изменений молекулярного статуса опухоли на фоне лечения.

3. Рекомендуется включение МРТ всего тела с ДВИ в диагностический алгоритм при подозрении на метастатическое поражение печени и скелета при раке молочной железы.

Список опубликованных работ по теме

1. Гележе П. Б., Морозов С. П., Трофименко И. А. Основы интерпретации диффузионно-взвешенной МРТ всего тела. // REJR. 2015. – 5 (3). – С. 65-73.

2. P. Gelezhe, S. Morozov. Principles of Data Acquisition Using Positron Emission Tomography Combined with Magnetic Resonance Imaging (PET/MRI). // Biomedical Engineering. 2018. – 52: 125. <https://doi.org/10.1007/s10527-018-9797-9>.

3. Гележе П. Б., Морозов С. П., Трофименко И. А., Васильева И. Я. Измеряемый коэффициент диффузии и стандартизированная величина поглощения 18F-фтордезоксиглюкозы: есть ли корреляция с критериями прогноза инвазивного рака молочной железы. // Радиология — Практика. 2018. – № 4 (70). – С. 6-17.

4. Гележе П. Б., Морозов С. П. Возможности применения магнитно-резонансной томографии и позитронно-эмиссионной томографии с 18F-фтордезоксиглюкозой для диагностики рака молочной железы (обзор литературы и собственные клинические наблюдения). // Радиология – Практика. 2018. – № 6 (72). – С. 22-34.

5. Гележе П. Б., Морозов С. П. Сравнение диагностической ценности диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии, позитронно-эмиссионной томографии с 18F-ФДГ и компьютерной томографии всего тела при метастатическом раке молочной железы всего тела. // Радиология – Практика. 2019. – № 6 (78). – С. 8-20.

6. Гележе П. Б., Морозов С. П., Шавладзе Н. Сравнение точности оценки коррекции поглощения и размеров опухоли при последовательном выполнении 18F-ФДГ ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ молочных желез. // Вестник Российского Научного Центра Рентгенодиагностики. 2019. – №4 (19). – С. 48-62.

Список сокращений и условных обозначений

- 18F-ФДГ – 18-фтордезоксиглюкоза
- APD – лавинные фотодиоды
- DWIBS –диффузионно-взвешенная томография всего тела с подавлением сигнала от окружающих структур
- ER – рецепторы к эстрогену
- HER-2neu – человеческий эпидермальный фактор роста – 2
- Ki-67 – клеточный маркер пролиферации
- PEI – интеграл положительного накопления контрастного вещества
- PR – рецепторы к прогестерону
- ROI – область интереса
- SSGR – обратный градиент, зависимый от выбора среза
- STIR –инверсия-восстановление с коротким T1

SUV_{max} – максимальное значение стандартизованной величины поглощения
TE – время эхо
UTE – ультракороткое время эхо
ZTE – нулевое время эхо
ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения
ИКД – измеряемый коэффициент диффузии
КТ – компьютерная томография
КУ – контрастное усиление
MP-КП – карта поглощения по данным МРТ
МРТ – магнитно-резонансная томография
НПИ (NPI) – Ноттингемский прогностический индекс
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
РФП – радиофармпрепарат