

**Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города
Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и
телемедицинских технологий департамента здравоохранения города
Москвы»**

На правах рукописи

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

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Морозов С. П.

Москва – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА I. КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ МЕТОДАМИ МРТ, 18F-ФДГ ПЭТ/КТ, 18F-ФДГ ПЭТ/МРТ С УЧЕТОМ ОСОБЕННОСТЕЙ МЕТОДИКИ МРТ ВСЕГО ТЕЛА И ПЭТ/МРТ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ С СОБСТВЕННЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ НАБЛЮДЕНИЯМИ).....	13
1.1 Применение МРТ и ПЭТ/КТ всего тела с 18F-ФДГ для диагностики рака молочной железы.....	13
1.2 Методика МРТ с ДВИ всего тела в диагностике отдаленных метастазов рака молочной железы.....	26
1.3 Техника комбинированного сбора данных при ПЭТ/МРТ.....	36
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
2.1 Общая характеристика обследуемых пациентов.....	45
2.1.1 Общая характеристика пациентов, которым выполнены МРТ молочных желез и 18F-ФДГ ПЭТ/КТ всего тела (первая группа).....	45
2.1.2 Общая характеристика пациентов, которым выполнены МРТ с ДВИ всего тела, 18F-ФДГ ПЭТ/КТ и КТ всего тела (вторая группа).....	46
2.1.3 Общая характеристика пациентов, которым были выполнены 18F- ФДГ ПЭТ/МРТ и ПЭТ/КТ молочных желез (третья группа).....	47
2.2 Методы исследования.....	47
2.2.1 Методы исследования пациентов, которым выполнены МРТ молочных желез и 18F-ФДГ ПЭТ/КТ всего тела (первая группа).....	47
2.2.2 Методы исследования пациентов, которым выполнены МРТ с ДВИ всего тела, 18F-ФДГ ПЭТ/КТ и КТ всего тела (вторая группа).....	51
2.2.3 Методы исследования пациентов, которым были выполнены 18F- ФДГ ПЭТ/МРТ и ПЭТ/КТ молочных желез (третья группа).....	56
2.3 Статистическая обработка и результаты.....	57
2.3.1 Результаты обработки данных пациентов, которым выполнены МРТ молочных желез и 18F-ФДГ ПЭТ/КТ всего тела (первая группа).....	57
2.3.2 Результаты обработки данных пациентов, которым выполнены МРТ с ДВИ всего тела, 18F-ФДГ ПЭТ/КТ и КТ всего тела (вторая группа)	80

2.3.3 Результаты обработки данных пациентов, которым были выполнены 18F-ФДГ ПЭТ/МРТ и ПЭТ/КТ молочных желез (третья группа)	91
Глава III. ВОЗМОЖНОСТИ МРТ, 18F-ФДГ ПЭТ/КТ и 18F-ФДГ ПЭТ/МРТ при раке молочной железы (собственные результаты).....	93
3.1 Обсуждение результатов пациентов, которым выполнены МРТ молочных желез и 18F-ФДГ ПЭТ/КТ всего тела (первая группа)	93
3.2 Обсуждение результатов пациентов, которым выполнены МРТ с ДВИ всего тела, 18F-ФДГ ПЭТ/КТ и КТ всего тела (вторая группа).....	100
3.3 Обсуждение результатов исследования пациентов, которым были выполнены 18F-ФДГ ПЭТ/МРТ и ПЭТ/КТ молочных желез (третья группа)	103
Заключение	105
Выводы	114
Практические рекомендации	115
Приложение	116
А. Первичный материал группы пациентов, который были выполнены МРТ молочных желез и 18F-ФДГ ПЭТ/КТ всего тела (первая группа).....	116
Б. Первичный материал группы пациентов, которым выполнены МРТ с ДВИ всего тела, 18F-ФДГ ПЭТ/КТ и КТ всего тела (вторая группа).....	118
В. Первичный материал группы пациентов, которым были выполнены 18F-ФДГ ПЭТ/МРТ и ПЭТ/КТ молочных желез (третья группа).....	132
Список литературы	134

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

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Рак молочной железы является лидирующей причиной онкологической смертности у женщин по всему миру, при этом на момент постановки диагноза у 4-6% пациенток уже есть отдаленные метастазы. Относительная 5-летняя выживаемость при IV стадии заболевания составляет 31% [32].

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 тактике и виде лечения. К традиционным прогностическим факторам рака молочной железы относятся размер первичной опухоли, метастатический статус регионарных лимфатических узлов, степень злокачественности опухоли, которые объединяются путем расчета Ноттингемского прогностического индекса (НПИ) [62]. К иммуногистохимическим прогностическим факторам относят экспрессию Ki-67, наличие рецепторов к эстрогену (ЭР), прогестерону (ПР), человеческому эпидермальному фактору роста-2 (HER-2).

Диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) при магнитно-резонансной томографии (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с 18-фтордезоксиглюкозой (18-ФДГ) относятся к функциональным методам визуализации, позволяющим оценить биологические свойства опухоли [82]. Измеряемый коэффициент диффузии (ИКД) является количественным параметром, позволяющим оценить величину диффузии в тканях. Как правило, злокачественные опухоли демонстрируют значительное ограничение диффузии, которая обратно пропорциональна клеточности опухоли [82]. ПЭТ, совмещенная с компьютерной томографией (КТ) с 18-ФДГ отражает повышение метаболизма опухолевых очагов и широко применяется для диагностики, стадирования и оценки ответа на лечение [66]. SUVmax широко используется для количественной оценки метаболизма при ПЭТ/КТ с ФДГ. Связь значений ИКД и SUVmax с иммуногистохимическими

характеристиками опухолей молочной железы подтверждается литературными данными [74].

После первичного лечения около одной трети всех пациентов, страдающих раком молочной железы, демонстрируют местный рецидив или отдаленные метастазы [77]. Точное первичное стадирование и динамический контроль увеличивают шансы на выздоровление и безрецидивную продолжительность жизни.

Наибольшую точность в отношении стадирования первичного и рецидивного рака молочной железы продемонстрировала позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, совмещенная с компьютерной томографией [107, 153]. Высокое диагностическое значение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ обеспечивается точной локализацией отдаленных метастазов; в частности, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов может быть выявлено с потрясающей точностью [120]. Диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) являются специфической импульсной последовательностью МРТ, основанной на визуализации движения молекул воды (диффузии). В течение десятилетий ДВИ использовались для оценки заболеваний головного мозга, в частности, выявления зоны ишемического инфаркта на основании ограничения диффузии. В конце 1990-х годов некоторые технические усовершенствования, такие как создание DWIBS (diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression, диффузионно-взвешенные изображения всего тела с подавлением сигнала от жира) [148] позволили расширить область применения ДВИ для диагностики экстракраниальных патологических процессов. В настоящее время метод ДВИ широко применяется для визуализации метастатического процесса [111].

Диффузия зависит от множества факторов, включающих в себя величину межклеточных промежутков, плотность жидкости, проницаемость межклеточных и внутриклеточных мембран. Злокачественные опухоли, как правило, демонстрируют повышение сигнала на ДВИ по сравнению с

доброкачественными процессами. Причиной ограничения диффузии тканями опухоли может быть большее количество клеток на единицу объема и, как следствие, меньшие межклеточные промежутки [111]. К преимуществам ДВИ всего тела следует отнести небольшое время сбора данных (около 20 минут), отсутствие ионизирующего излучения и необходимости в внутривенном контрастном усилении. Ряд публикаций подтверждает ценность ДВИ как уточняющей импульсной последовательности при исследованиях всего тела в онкологии [45]. ДВИ является крайне чувствительным методом для диагностики отдаленных метастазов [60, 118].

В течение последнего десятилетия были разработаны гибридные мультимодальные системы визуализации, объединяющие в себе преимущества каждой используемой модальности. В частности, комбинация ПЭТ и КТ привела к повышению диагностической точности благодаря лучшей локализации функциональных (прежде всего, метаболических) процессов. Тем не менее, при оценке некоторых анатомических зон (головной мозг, шея, малый таз) мягкотканной контрастности КТ недостаточно. Применение КТ для анатомического картирования и диагностической визуализации приводит к выраженному повышению лучевой нагрузки. Таким образом, главной причиной введения комбинированных систем ПЭТ/МРТ в клиническую практику стало стремление повысить контрастность изображения мягких тканей при одновременном снижении лучевой нагрузки [40]. Образцы комбинированных систем ПЭТ/МРТ сконструированы с расчетом на получение качества изображения ПЭТ, аналогичного системам ПЭТ/КТ. Однако использование МРТ вместо данных КТ может привести к снижению точности расчета коррекции поглощения (КП). Например, карта коррекции поглощения по данным МР (МР-КП) не учитывает компактное вещество кости, принимает в качестве однородной структуру легких, а при использовании некоторых систем с малым полем обзора (field of view – FOV) в карту КП не входят руки пациента.

Несмотря на указанные недостатки, визуализация рака молочной железы является областью, в которой применение ПЭТ/МРТ является наиболее перспективным [151]. Оптимизированные протоколы исследования дают преимущество за счет одновременного использования диагностических возможностей обеих модальностей, сокращения времени обследования пациентов, которым требуется проведение ПЭТ и МРТ, снижения лучевой нагрузки по сравнению с ПЭТ/КТ. Кроме того, некоторые исследования демонстрируют дополнительные преимущества ПЭТ/МРТ.

Международные рекомендации, касающиеся диагностического алгоритма по выявлению рака молочной железы, регулярно пересматриваются, однако возможности методов лучевой диагностики могут значительно отличаться в зависимости от страны. Также может представлять сложность подбор точного и экономически эффективного метода диагностики в различные фазы онкологического процесса.

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».

По теме диссертации опубликовано 11 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 источник, из них 14 русскоязычных и 150 англоязычных.

ГЛАВА I. КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ МЕТОДАМИ МРТ, 18F-ФДГ ПЭТ/КТ, 18F-ФДГ ПЭТ/МРТ С УЧЕТОМ ОСОБЕННОСТЕЙ МЕТОДИКИ МРТ ВСЕГО ТЕЛА И ПЭТ/МРТ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ С СОБСТВЕННЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ НАБЛЮДЕНИЯМИ)

1.1 Применение МРТ и ПЭТ/КТ всего тела с 18F-ФДГ для диагностики рака молочной железы

МРТ молочных желез

МРТ молочных желез играет важную роль в диагностике рака молочной железы, в частности по причине высокой чувствительности. В мета-анализе Medeiros et al., который включал в себя 69 исследований и в общей сложности 9884 объемных образований молочных желез, чувствительность метода составила 90%, специфичность 75% [106].

Перспективы использования МРТ молочных желез в качестве скринингового метода для выявления рака дискутируется. По данным систематического обзора Warner et al., была обнаружена значительно лучшая чувствительность МРТ по сравнению с традиционной рентгеновской маммографией у пациенток с высокой плотностью молочных желез [158].

Несмотря на наличие международных рекомендаций по применению МРТ молочных желез как метода раннего выявления опухоли у носителей мутаций BRCA1 и BRCA2, не существует общепринятой точки зрения о пользе применения МРТ молочных желез в общей популяции [70].

Существуют работы, доказывающие тезис о том, что размер опухолевых узлов и местная распространенность могут быть оценены при помощи МРТ с большей точностью, чем прочими диагностическими методами [10]. Наибольшее клиническое значение это имеет перед оперативным вмешательством. В работе Mann et al. с помощью МРТ молочных желез,

выполненной перед хирургической операцией, были обнаружены индолентные опухоли в контралатеральной молочной железе в 3,1% случаев, дополнительные объемные образования в противоположной молочной железе до 30% случаев [103].

По данным мета-анализа Houssami et al. [68], выполненная перед оперативным вмешательством МРТ молочных желез позволила изменить хирургическую тактику в сторону отказа от радикальной резекции в пользу мастэктомии у 8,1% пациентов. Напротив, уменьшение объема оперативного вмешательства было достигнуто в 1,1% случаев. Другая исследовательская работа [128] показала, что увеличение объема хирургического вмешательства до мастэктомии после МРТ молочных желез было достигнуто у 8,3% пациентов. Таким образом, упомянутые выше работы доказали тезисы об относительно низкой отрицательной прогностической ценности МРТ молочных желез и необходимости гистологической верификации всех подозрительных находок на МРТ.

Как установлено EUSOMA, МРТ молочных желез перед оперативным вмешательством показана при установленном диагнозе инвазивного долькового рака, наличии высокого риска у пациента, включая наличие мутаций BRCA-1 и -2, необходимости последующей лучевой терапии. Также нельзя не упомянуть потенциал использования МРТ перед операцией у женщин с повышенной плотностью ткани молочных желез [108].

В мета-анализе Marinovich et al. приведены сведения в пользу использования МРТ для оценки степени регресса опухоли на фоне неoadьювантного лечения [104]; аналогичные данные имеются и в отечественной литературе [5]. Так, у пациенток после мастэктомии, радикальной резекции с последующей лучевой терапией МРТ позволяет выявить рецидив с чувствительностью до 100%.

В то же время МРТ молочных желез рекомендуется как уточняющая методика при индолентных объемных образованиях, в случае установления диагноза исключительно при гистологическом исследовании регионарных

или отдаленных метастазов. Зачастую при использовании традиционных методов диагностики, таких как рентгеновская маммография или УЗИ, первичная опухоль не выявляется [84].

КТ молочных желез

КТ является важной вехой развития визуализации молочных желез. В настоящее время клинический опыт проведения нативного КТ молочной железы ограничен. Преимущества КТ молочной железы по сравнению с МРТ включают значительно меньшее время получения изображения при КТ молочной железы; 10 секунд для полного сканирования по сравнению с примерно 4-8 минутами для каждой МР-последовательности; полное МР-исследование молочных желез может достигать 40 минут. КТ молочных желез может служить альтернативным методом диагностики в случае наличия противопоказаний к МРТ, таких как наличие имплантируемых устройств или клаустрофобии.

КТ молочных желез с внутривенным контрастным усилением позволяет добиться высокой диагностической точности в отношении выявления небольших (менее 1 см) рецидивных опухолей; так, чувствительность и специфичность достигают 97,4 и 98,4%, соответственно [2]. Исследователями подчеркивается роль КТ молочных желез при подозрении на развитие рецидивной опухоли после радикальной мастэктомии с последующей маммопластикой, для диагностики метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов и послеоперационного лимфоцеле. В частности, чувствительность и специфичность метода в диагностике регионарных метастазов составляют 91,6 и 91,4% [1]. Некоторые клинические наблюдения [117] свидетельствуют о том, что КТ молочных желез может выступать в роли ценного инструмента оценки ответа на неоадьювантную терапию.

Позитронно-эмиссионная томография в диагностике рака молочной железы

Для диагностики рака молочной железы применимы многие типы радиофармпрепаратов, в частности, агонисты HER2-рецепторов, препараты ^{11}C -холина, ^{18}F -холина, ^{11}C -метионина, ^{18}F -NaF. Однако самым распространенным радиофармпрепаратом на территории Российской Федерации и во всем мире остается ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ).

В основе диагностики методом ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ лежит выявление зон повышенной метаболической активности. В злокачественных клетках наблюдается увеличение поглощения глюкозы, что связано с возрастанием активности фермента гексокиназы [99]. ^{18}F -ФДГ участвует в транспорте через мембрану клетки и фосфорилировании. Однако по причине замещенной гидроксильной группы дальнейшего метаболизма не происходит и препарат накапливается в клетке [79]. Сродство ^{18}F -ФДГ к опухоли зависит от нескольких клинико-патологических критериев [92]. Получены данные, что высокодифференцированные разновидности злокачественных опухолей молочных желез, к которым относится инвазивный дольковый рак и протоковый рак *in situ*, проявляют меньший уровень фиксации ^{18}F -ФДГ относительно инвазивного протокового рака. Объем фиксации ^{18}F -ФДГ зависит от степени злокачественности опухоли, связан с индексом пролиферации Ki-67 и прочими прогностическими факторами первичного рака молочной железы [152]. В работе Gil-Rendo приведены доказательства тезиса о том, что трижды негативный молекулярный подтип имеет наиболее высокую метаболическую активность; при этом связи между прочими молекулярными подтипами и уровнем метаболизма выявлено не было [55].

^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ всего тела не следует применять для скрининга и ранней диагностики рака молочной железы. Методами выбора остаются рентгеновская маммография и УЗИ [57]. Если гиперметаболическая опухоль выявлена по данным ПЭТ/КТ случайно, рекомендуется выполнение УЗИ или МРТ для уточняющей диагностики и поиска дополнительных очагов.

Низкая точность ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ в отношении раннего выявления и первичной диагностики опухолей молочных желез связана с низкой

чувствительностью в отношении опухолей диаметром менее 1 см [92], по причине объемного усреднения. Существует высокая вероятность ложнонегативных результатов ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ при высокодифференцированных опухолях, к которым относятся инвазивный дольковый рак или протоковая карцинома *in situ*. Как было упомянуто выше, инвазивный протоковый рак, как правило, демонстрирует значительное повышение метаболизма. Как сообщает в своей работе Avril et al., ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ при раке молочной железы имеет положительное прогностическое значение до 99,6 % [19]. Однако ложноположительные результаты также возможны; их могут вызвать такие доброкачественные процессы, как жировой некроз, воспалительные гранулемы, фиброаденомы, а также лактация.

Не существует однозначного мнения о применимости ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ для выявления метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при первичном раке молочной железы, кроме пациентов высокого риска, имеющих опухоль наибольшим размером более 2 см [50]. Упомянутое положение создано на основании выводов некоторых публикаций, свидетельствующих о малой чувствительности ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ для N-стадирования [38]. Следует помнить и о том, что пространственное разрешение ПЭТ/КТ ограничено 6-7 мм, что снижает вероятность обнаружения гиперметаболизма в небольших очагах [25]. Таким образом, отрицательные результаты ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ не исключают необходимости интраоперационного гистологического исследования сторожевого лимфатического узла.

Напротив, ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -ФДГ имеет высокую специфичность [112] в отношении N- и M-стадирования рака молочной железы. Выявленный гиперметаболизм подмышечных лимфатических узлов связан с ухудшением прогноза и снижением безрецидивной выживаемости. В некоторых работах указывается на необходимость иссечения подмышечных лимфатических узлов при выявлении в них гиперметаболизма [156] без какой-либо

уточняющей диагностики. Важным является тот факт, что над- и подключичные, внутренние маммарные лимфатические узлы тоже могут быть оценены по данным ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ. Выявление гиперметаболического метастатического процесса в указанных группах лимфатических узлов влияет на стадию, прогноз и план лечения.

В работе Bernsdorf et al. [27] у 15% пациентов с крупной (наибольший размер 2 см и более) первичной опухолью молочной железы были обнаружены отдаленные метастазы по данным ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -ФДГ. По данным Garami et al [52], выполнение ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ привело к изменению стадии процесса у 47% пациентов, имеющих первичные опухоли молочной железы наибольшим аксиальным размером менее 4 см.

Обновленные рекомендации NCCN, касающиеся диагностики рака молочной железы, указывают на возможность использования ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ с клинической стадии IIIA (T3, N1, M0) и в качестве уточняющего метода диагностики. Существует рекомендация к дополнению традиционных методов диагностики (КТ, МРТ, остеосцинтиграфия) ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ при наличии метастатического поражения более 4 подмышечных лимфатических узлов по данным иссечения [57].

Вместе с тем следует помнить, что ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ не имеет показаний для применения у пациентов с I и II стадией рака молочной железы по причине частых ложнонегативных результатов в отношении первичной опухоли, крайне низкой точности в оценке вероятности метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. Наличие отдаленных метастазов на ранней стадии процесса представляется маловероятным [57].

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ часто применяется для оценки динамики комбинированного лечения, однако общепринятых критериев ответа и регламентированных сроков проведения контрольных исследований не существует [47]. Несмотря на наличие множества клинических исследований с различными вариантами выборки пациентов и параметрами выполнения

ПЭТ/КТ, общепринята точка зрения о перспективности 18F-ФДГ ПЭТ/КТ для оценки ответа на лечение при раке молочной железы [58].

ПЭТ/МРТ в визуализации рака молочной железы

18F-ФДГ ПЭТ/КТ не рекомендуется к использованию для местного стадирования опухолей молочной железы в том числе и по причине ограничений точности КТ. МРТ-компонент обладает большими диагностическими возможностями и позволяет дифференцировать доброкачественные и злокачественные опухоли [91]. Полученная с помощью МРТ информация даст возможность скорректировать объем оперативного вмешательства у молодых пациентов, при повышенной плотности молочных желез, при вероятном мультифокальном опухолевом процессе. Высокая мягкотканная контрастность МРТ может быть дополнена информацией об уровне метаболической активности опухоли (рис. 1).

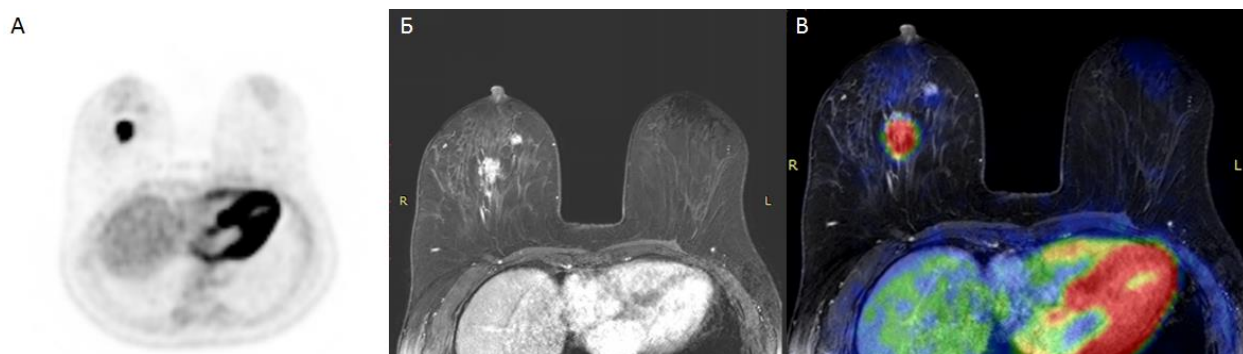


Рис. 1. Гиперметаболическая опухоль правой молочной железы. А) ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ с коррекцией аттенюации на базе МР-изображения, аксиальная реконструкция. Б) Т1-ВИ с контрастным усилением, аксиальная реконструкция. В) Совмещенное изображение ПЭТ/МРТ, аксиальная реконструкция. Клиническое наблюдение автора.

По данным исследования Moy et al. [112] выявлены преимущества комбинированного применения ПЭТ и МРТ при раке молочной железы. 18F-ФДГ ПЭТ и МРТ производились отдельно, формирование

комбинированного изображения происходило программным путем. В упомянутой работе была произведена оценка 90 опухолей молочных желез, было выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение положительного прогностического значения до 98% по сравнению с 77% по данным моно-МРТ, специфичность увеличилась до 97% по сравнению с 53% по данным моно-МРТ. В то же время чувствительность моно-МРТ составляла 95%, моно-ПЭТ – 26,7%. После формирования комбинированных изображений чувствительность ПЭТ/МРТ снизилась до 90% [112]. На основании данного исследования следует отметить, что для выявления преимуществ и недостатков комбинированного использования ПЭТ и МРТ рекомендуется использование дополнительных научных работ.

Первое применение специализированной 16-канальной катушки для ПЭТ/МРТ визуализации патологических изменений молочных желез (Biograph mMR, Siemens Healthcare, Erlangen Germany) привело к перспективным результатам. Уровень шума изображения МРТ не уступал аналогичным моно-МРТ, коррекция аттенюации выполнялась на основе MR-карт, собранных с помощью 16-канальной катушки для молочных желез [44].

Комбинированная оценка функциональных данных МРТ, включающих в себя показатели диффузии и перфузии в сочетании с уровнем метаболизма, позволит получить полноценную информацию об опухоли. Снижение диффузионных и увеличение метаболических показателей имеет схожие патоморфологические основы. Сравнение значения ИКД и SUV может играть важную роль в дифференциальной диагностике объемных образований молочных желез. Метаболическая активность опухоли обратно пропорциональна прогнозу заболевания [20].

Адекватное стадирование на этапе установки диагноза важно для выбора схемы лечения и прогноза выживаемости. T-стадирование предполагает локализацию и определение размеров опухоли, а также оценку состояния контралатеральной железы на предмет наличия синхронных

опухолей. М-стадирование требует поиска метастатических очагов за пределами области лимфооттока – в головном мозге, легком, печени, скелете.

Эффективность МРТ для определения возможности вовлечения регионарных лимфатических узлов в метастатический процесс на дохирургическом этапе дискуссионна. Однако аксиллярные и парастернальные области, как правило, входят в область исследования при рутинном МРТ молочных желез. Такие количественные параметры, как ИКД и перфузионные показатели, могут быть использованы для диагностики состояния лимфатического узла [63].

В работе Taneja et al. [150], у 36 пациентов с инвазивным протоковым раком последовательно выполнялась ^{18}F -ФДГ ПЭТ/МРТ и МРТ молочных желез. Оба метода показали специфичность 91% в определении метастатического процесса аксиллярных лимфоузлов, однако МРТ показала большую чувствительность (93,3 против 60%). Комбинирование количественных показателей МРТ и ПЭТ позволит более точно диагностировать метастатический процесс над- и подключичных, а также внутренних маммарных лимфатических узлов (рис. 2).

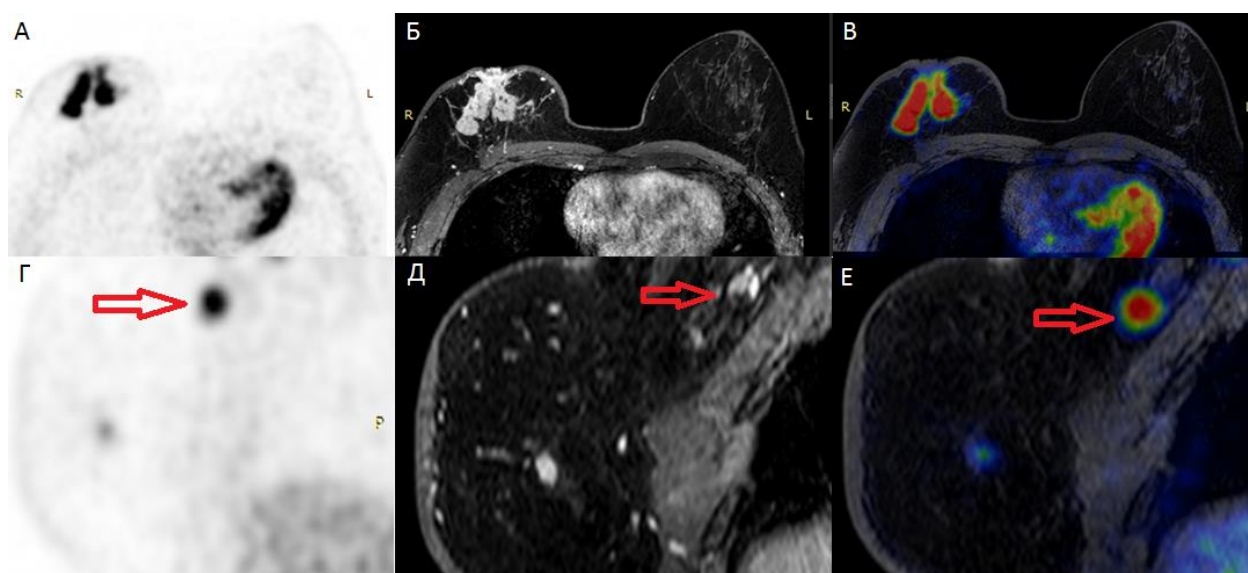


Рис. 2. Опухоль правой молочной железы с подмышечной лимфаденопатией, визуализируемая методом ПЭТ/МРТ с ^{18}F -ФДГ.

ПЭТ с ^{18}F -ФДГ с коррекцией аттенюации на базе МР-изображения, Т1-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). Клиническое наблюдение автора.

Диагностический алгоритм при М-стадировании пациентов с первичным раком молочной железы является объектом обсуждений. В работе Nuynh et al. пришли к выводу, что полноценное исследование всего тела при раке молочной железы I стадии не оправдано, так как не оказывает влияния на выживаемость [70]. В то же время тактика при более распространенном онкологическом процессе неясна. Зачастую у пациентов со II стадией и выше рутинные диагностические исследования – рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, остеосцинтиграфия – замещаются ПЭТ/КТ.

По результатам работы Drzezga et al. [46] на 32 пациентах, которым была одновременно выполнены ^{18}F -ФДГ ПЭТ/МРТ и ПЭТ/КТ, была показана сходная диагностическая точность выявления гиперметаболических метастазов. Для коррекции аттенюации и анатомического картирования находок по данным ПЭТ/МРТ всего тела может быть использована импульсная последовательность 3D Dixon. К преимуществам ПЭТ/МРТ также может быть отнесена возможность дообследования подозрительных гиперметаболических очагов, выявленных по результатам моно-ПЭТ или ПЭТ/КТ.

В работе Reiner et al. [135] приводятся данные сравнения диагностической точности ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ для оценки метастатического поражения печени. ПЭТ/МРТ с дополнительными диагностическими импульсными последовательностями показала диагностическую точность, аналогичную ПЭТ/КТ с внутривенным

контрастированием. Применение динамического контрастирования и оценка диффузии ведет к увеличению точности диагностики метастатического поражения печени. В частности, в указанной выше работе содержится рекомендация к применению внутривенного контрастного усиления при выполнении ПЭТ/МРТ всего тела [135]. В то же время следует помнить о технической сложности одновременного динамического контрастного усиления молочных желез и печени.

В ранее упомянутой работе Taneja et al. [150] предполагалась оценка роли ДВИ в диагностике метастатических очагов печени, однако среди пациентов выборки не было выявлено ни одного метастаза печени.

Существует значительное количество клинических исследований, оценивающих эффективность МРТ всего тела для выявления метастатического поражения скелета в сравнении с прочими модальностями, в первую очередь остеосцинтиграфией [9, 14, 49, 59]. В соответствии с результатами данных работ показано, что МРТ всего тела обладает более высокой специфичностью в отношении выявления метастатического поражения скелета (рис. 3). Тем не менее, относительно высокая стоимость МРТ всего тела делает затруднительным его использование в ежедневной клинической практике.



Рис. 3. Множественное метастатическое поражение скелета у пациентки, страдающей опухолью левой молочной железы. А) Проекция максимальной интенсивности (maximum intensity projection – MIP) диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) всего тела. Б) Совмещенные T1-ВИ и ДВИ в сагиттальной реконструкции. В) MIP ПЭТ с ^{18}F -ФДГ. Г) Совмещенные изображения ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и КТ. Д) Остеосцинтиграфия скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Клиническое наблюдение автора.

МРТ в целом более предпочтительно, нежели КТ, в диагностике метастазов костного мозга [8, 9]. По этой причине выполнение МРТ одновременно с ПЭТ позволит значительно улучшить точность определения метастатического поражения скелета. Сочетанное введение ^{18}F -ФДГ и NaF с последующим ПЭТ/МР сканированием открывает возможности для оптимального мультипараметрического исследования [71].

Особый интерес представляют возможности МРТ в оценке метастатического поражения легких при комбинированных исследованиях ПЭТ/МРТ, поскольку традиционно считается о более низкой диагностической точности МРТ по сравнению с КТ.

Было показано, что, несмотря на меньшую частоту выявления легочных очагов при помощи МРТ, на уровне пациентов статистически значимой разницы по сравнению с КТ не выявлено. Чувствительность, специфичность, положительное и отрицательное прогностические значения МРТ для очагов более 5 мм приближаются к 100 % [28]. Однако получаемые результаты в большой степени зависят от параметров используемых импульсных последовательностей. В работе, опубликованной Appenzeller et al. [18], доказано превосходство ПЭТ/КТ над ПЭТ/МРТ в обнаружении легочных очагов, однако единственной импульсной последовательностью для легких была Dixon-based T1-WI 3-dimensional gradient echo sequence, собранная с использованием мягкой катушки для тела.

В исследовании, проведенном Huellner et al., для выявления и характеристики легочных очагов использовалась специальная T2-взвешенная

импульсная последовательность с коррекцией артефактов от движения, благодаря которой были достигнута точность, превышающая КТ [69].

Тем не менее, следует принимать во внимание значительное ограничение визуализации легочных очагов менее 3-4 мм в диаметре, что может значительно повлиять на диагноз [146]. По данным работы Chandarana et al. МР-данные, полученные при свободном дыхании и одновременном сборе данных ПЭТ, позволяют добиться чувствительности 95,6 % в обнаружении очагов более 5 мм в диаметре [35]. Однако зачастую КТ легких при ПЭТ/КТ также выполняется без задержки дыхания, что крайне затрудняет интерпретацию мелких легочных очагов и требует дополнительных диагностических КТ. При этом выявление мелкого (до 8 мм) легочного очага не влияет на терапевтическую тактику, так как гистологическая верификация подобных находок невозможна. Единственно возможной рекомендацией является выполнение контрольных КТ-исследований.

Сравнение возможностей ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ затруднительно по причине того, что протоколы выполнения ПЭТ/МРТ могут значительно варьироваться. Необходимо принимать во внимание, что наличие специфических импульсных последовательностей, таких как T1-ВИ Dixon, T2-ВИ HASTE TSE, ДВИ позволяет потенциально достичь более высокой точности диагностики отдаленных метастазов по сравнению с низкодозовой ПЭТ/КТ благодаря превосходной мягкотканной контрастности.

Для паренхимы печени последовательность T1-ВИ Dixon позволяет дифференцировать наиболее часто встречаемые доброкачественные находки, такие как билиарные кисты и гемангиомы [3].

В то же время МРТ всегда имеет преимущество по сравнению с КТ без контрастного усиления в диагностике патологических изменений центральной нервной системы. Метастатические очаги скелета, как правило, с адекватной точностью визуализируются при ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и морфологически подтверждаются данными базовых МР-

последовательностей. Даже в диагностике клинически значимых легочных очагов, как отмечалось ранее, МРТ не уступает КТ.

ПЭТ/МРТ в настоящее время остается относительно дорогостоящей и технически сложной методикой, которую не следует выполнять при отсутствии необходимости визуализации отдаленных метастазов в сочетании с локальной МРТ опухоли. Импульсные последовательности ПЭТ/МРТ следует оптимизировать с целью уменьшения общей продолжительности исследования всего тела. Для обоснования экономической целесообразности применения ПЭТ/МРТ в клинической практике требуются дополнительные исследования.

1.2 Методика МРТ с ДВИ всего тела в диагностике отдаленных метастазов рака молочной железы

Считается, что метод оценки диффузии с помощью МРТ является инновационной, однако первое применение диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) случилось около тридцати лет назад [109]. Первой областью применения ДВИ стало выявление ишемии вещества головного мозга [76]. Современную магнитно-резонансную томографию нельзя представить без ДВИ.

В онкорadiологии всегда будут востребованы исследования всего тела, в первую очередь, для поиска отдаленных метастазов [3, 4]. До введения ДВИ всего тела в клиническую практику базовой последовательностью считалась STIR [141]. Технический прогресс, который привел к созданию новых многоканальных радиочастотных катушек, эхо-планарных импульсных последовательностей, позволил ускорить развитие исследований всего тела [86]. Творцом переворота в лучевой диагностике всего тела с помощью ДВИ стала работа Takahara et al. [148], в которой впервые была продемонстрирована возможность сбора данных ДВИ на свободном дыхании с подавлением сигнала от неизмененных тканей. Использование методики сбора данных ДВИ на свободном дыхании позволяет создавать

мультипланарные реконструкции, имеет высокое соотношение сигнала и шума [21].

Однако выполнение МРТ всего тела с ДВИ связано с наличием некоторых специфических артефактов, которые могут привести к искаженной трактовке. Ниже приведены основы применения, интерпретации и типичных артефактов МРТ всего тела с ДВИ.

Исходя из тезиса, что диффузия в тканях живого организма осуществляется анизотропно из-за присутствия ограничивающих факторов, включающих в себя клеточные мембраны, ядра и органеллы [21], любое изменение состояния ткани может отражаться в уровне диффузии. Применение ДВИ всего тела в онкологии основано на ограничении диффузии в ткани опухоли, что может быть объяснено высокой плотностью расположения клеток и ядер [121].

Технически диффузионно-взвешенная последовательность является разновидностью T2-взвешенного изображения (T2-ВИ) спин-эхо, модифицированной за счет присутствия двух диффузионных градиентов. Основным параметром, определяющим силу, время протекания и амплитуду градиента, является b-фактор, который задается врачом лучевой диагностики и может лежать в интервале от 0 с/мм² до 1500 с/мм². При «нулевом» b-факторе вклад диффузионно-взвешенных градиентов будет отсутствовать [121]. Для построения карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) требует наличие ДВИ, собранных на основе не менее 2-х b-факторов. Важным свойством карт ИКД является возможность количественной оценки диффузии [138].

Время исследования ДВИ всего тела от остеомиелитической линии до середины бедер на большинстве томографов с напряженностью поля 1,5 Тесла не превышает 40 минут [13].

В первую очередь МРТ всего тела с ДВИ при раке молочной железы представляется методом M-стадирования [7, 11]. Сканирование с использованием высоких значений b-фактора позволяет выявить опухолевые очаги на фоне снижения сигнала от нормальных тканей [39]. По данным

работ Padhani et al., ИКД коррелирует со степенью злокачественности опухоли и может выступать в роли прогностического маркера [122]. Изменение ИКД после проведенного курса химиотерапевтического лечения может быть использовано как критерий положительной реакции на лечение.

Повсеместное распространение метода МРТ всего тела с ДВИ ограничено рядом факторов. Самой значительной преградой является отсутствие стандартизированных протоколов исследования, включающих в себя информацию о величине b-факторов. Значение ИКД напрямую зависит от использованных b-факторов, следовательно, применение различных протоколов сканирования ведет к невозможности сравнения ИКД между собой [98]. Сохраняется недостаток доверия к методу со стороны врачей-онкологов, что обусловлено отсутствием информации о методе в отечественных клинических рекомендациях.

Параметры получения ДВИ всего тела

При получении диффузионно-взвешенных изображений соотношение сигнала и шума находится в приоритете перед разрешением, что может быть достигнуто снижением времени эхо (TE), низкими значениями матрицы, большим полем обзора и прочими показателями [22]. Стремление к высокому пространственному разрешению ведет к понижению контрастности патологических очагов и уменьшению диагностической точности метода.

При сканировании всего тела рекомендуется использовать не более 2-х b-факторов; в противном случае общее время сканирования значительно увеличивается. Однако следует помнить, что для создания карты ИКД необходимо не менее 2-х b-факторов. Минимальное значение b-фактора следует ограничить 50 с/мм^2 ; в таком случае элиминируется сигнал от мелких сосудов, но сохраняется возможность визуализации максимального количества очаговых изменений паренхиматозных органов. Наибольшая величина b-фактора может быть ограничена возможностями аппарата, а также отношением сигнала и шума.

Чаще всего ДВИ не является единственной импульсной последовательностью в протоколе сканирования всего тела. Для анатомической локализации выявленных патологических находок рекомендуется дополнительное выполнение аксиально ориентированных изображений STIR или T2-ВИ с подавлением сигнала от жира. Также для облегчения корреляции с анатомическими структурами многие авторы рекомендуют добавить сагиттально ориентированные T1-ВИ [121].

Артефакты, связанные с техникой ДВИ

Технические артефакты, сопровождающие проведение ДВИ всего тела, можно разделить на три группы: имеющие аппаратное происхождение (от вихревых токов, артефакт Найквиста), связанные с исследуемым объектом артефактов (артефакты жироподавления и химического сдвига), двигательные артефакты.

Диффузионно-взвешенную последовательность нельзя оценить без адекватного жироподавления, что помимо облегчения интерпретации снижает вероятность артефакта химического сдвига [163]. Ошибки при жироподавлении ведут к ложнопозитивным результатам на ДВИ. По причине большого поля обзора рекомендуется отдавать приоритет методу STIR, а не частотно-селективным последовательностям. Указанная рекомендация справедлива в первую очередь для аппаратов с напряженностью поля 1,5 Тесла. При проведении МРТ всего тела с ДВИ на аппаратах с более высокой напряженностью поля для гомогенного жироподавления может потребоваться выполнение гибридных методик [163]. Дополнительным способом подавления сигнала от жира при сканировании на аппаратах 3,0 Тесла является техника селективного градиентного реверсирования (SSGR) [164]. Данная методика имеет свой недостаток, заключающийся в возможном подавлении сигнала от воды, что приведет к потере информации о патологических очагах.

Артефакт Найквиста связан с неверным заполнением k-пространства [130]. Наиболее распространенной причиной ошибки является низкая гомогенность поля, формирование вихревых токов. Данный артефакт иногда

называют «призрачным», так как он представляет собой удвоение изображения по направлению фазово-кодирующего градиента. Неприятной особенностью артефакта является возможность искажения ИКД; бороться с артефактом Найквиста возможно за счет увеличения полосы пропускания [23]. Термином «полоса пропускания» обозначается диапазон частот, которые используются для формирования изображения [132]. Увеличение полосы пропускания способствует минимализации геометрических искажений, но также ведет к снижению соотношения сигнала и шума. При МРТ всего тела с ДВИ полоса пропускания в среднем выше, чем при прочих МР-последовательностях.

ДВИ часто искажаются за счет артефактов восприимчивости, которые возникают на границе разнородных по магнитным свойствам сред [137]. Наибольшее клиническое значение данный артефакт приобретает на уровне околоносовых пазух за счет физиологической воздушности последних. Направление артефакта совпадает с фазово-кодирующим градиентом.

ДВИ, в основе которых лежит эхо-планарная импульсная последовательность, имеют слабую восприимчивость к возникновению двигательных артефактов по причине высокой (около 200 мс на изображение) скорости сбора данных. Тем не менее, при наличии высокоамплитудных движений возникновение артефакта возможно [17]. Избежать двигательного артефакта возможно только за счет адекватной фиксации пациента.

Сложности интерпретации ДВИ всего тела

Интерпретация ДВИ всего тела в целом проста: патологические очаги будут иметь повышенный сигнал на ДВИ и демонстрировать ограничение диффузии на карте ИКД. В случае оценки инвертированного (ПЭТ-подобного) изображения патологические очаги выглядят темнее фона. Рекомендуется коррелировать находки на ДВИ с «анатомическими» (T2-ВИ) последовательностями для избежания неверной интерпретации.

Следует помнить, что основой ДВИ является T2-ВИ последовательность, которая оказывает влияние на оценку изображения. Как

сообщалось выше, для формирования ДВИ используются диффузионные градиенты, повышающие восприимчивость T2-ВИ к беспорядочному (броуновскому) движению [6, 12].

Амплитуда этих колебаний составляет единицы микрон, однако они оказывают значительное влияние на фазовые колебания спинов в вокселе [86]. Отсутствие ограничения диффузии отражается в большом снижении интенсивности сигнала за счет расфазировки спинов; напротив, при ограничении диффузии расфазировка спинов происходит заметно медленнее, что ведет к повышению сигнала воксела [86].

Существующие разновидности влияния T2-взвешенности на ДВИ описаны в таблице 1:

Таблица 1. Виды влияния T2-взвешенности на уровень сигнала ДВИ и карт ИКД

Эффект	Уровень сигнала		
	T2-ВИ	ИКД	ДВИ
T2 «просвечивание» (истинный)	↑	↓	↑
T2 просвечивание (ложный)	↑	↑	↑
T2 вымывание	↑	↑	↓
T2 выключение	↓	↓	↓

Наиболее частая ошибка интерпретации ДВИ связана с T2-просвечиванием (T2-shine-through). При этом феномене очаги с продолжительной T2-релаксацией выглядят как очаги повышенного сигнала на ДВИ, при этом по данным карты ИКД ограничения диффузии не выявляется [65]. Помимо сопоставления с данными ИКД, вариантом

элиминации T2-просвечивания является формирование калькулированных карт ДВИ [48]. Некоторыми авторами различается истинное и ложное ограничение диффузии, которое различается между собой по уровню сигнала на карте ИКД. Повышение сигнала от простой кисты по данным ДВИ будет ложным ограничением диффузии, так как по данным карты ИКД сигнал будет также гиперинтенсивным.

Эффект T2-вымывания (T2-washout) лежит в основе снижения интенсивности сигнала от неизмененных тканей и, таким образом, способствует повышению контрастности патологических очагов [85]. Впервые два описанных эффекта сравнили между собой на примере цитотоксического (T2-просвечивание) и вазогенного (T2-вымывание) отеков вещества головного мозга. Термин был описан и назван в работе Provenzale et al. [132].

T2-выключение (T2-blackout) является наиболее простым для восприятия эффектом ДВИ, так как он связан с полным отсутствием сигнала от структур, лишенных свободных протонов [102]. Каноничным примером является участок кальциноза, который имеет низкую интенсивность сигнала на T2-ВИ, и, соответственно, на ДВИ.

Для избежания ложноположительных результатов ДВИ следует учитывать вероятность возникновения описанных выше эффектов.

Причины ложноположительных результатов ДВИ

Многие ткани и структуры демонстрируют ограничение диффузии. Краткий перечень этих органов приведен в таблице 2.

Таблица 2. Список тканей и органов, в норме демонстрирующих ограничение диффузии

Головной, спинной мозг, нервы, ганглии
Селезенка, лимфатические узлы
Надпочечники
Эндометрий (в особенности в секреторную фазу цикла)
Предстательная железа

Яички, яичники
Молочная железа
Красный костный мозг

Характеристика лимфатических узлов по данным ИКД представляет определенные трудности. В мировой литературе нет консенсуса относительно пограничного значения ИКД, относительно которого можно сделать вывод о вовлеченности лимфоузла в патологический процесс [162]. В настоящий момент господствует точка зрения о том, что любой лимфатический узел, как правило, демонстрирует ограничение диффузии, что не может быть критерием его метастатического поражения.

Часто возникает сложность в дифференциальной диагностике островков красного костного мозга и метастатического поражения [9]. Реконверсия красного костного мозга может возникать у взрослых пациентов по различным причинам, к наиболее частым из которых относится прием колониестимулирующих факторов, курение, смена места жительства на местность с разреженным воздухом. Ключом к разграничению этих процессов является подавление сигнала от красного костного мозга на импульсной последовательности с селективным жироподавлением (or-phase) (рис. 4а и 4б). Дискогенный отек тела позвонка также может проявляться ложным ограничением диффузии, что требует сопоставления с картами ИКД (рис. 3).

Частой причиной возникновения мелких (около 1 мм в диаметре) очагов ограничения диффузии, которых нельзя проследить на анатомических T2-ВИ, является медленный ток крови в небольших венах (рис. 5) [85]. Плотное содержимое кишечника также в некоторых случаях демонстрирует ограничение диффузии (рис. 6).

Следует помнить, что некоторые воспалительные процессы, а в особенности абсцессы, также имеют низкий уровень сигнала на картах ИКД и могут быть ошибочно интерпретированы без точного знания анамнеза пациента [43].

Причины ложноотрицательных результатов ДВИ

Наибольшая вероятность пропустить патологический процесс при оценке ДВИ существует в описанных выше органах, имеющих повышенный сигнал на ДВИ в норме (например, в центральной нервной системе, половых железах, лимфатических узлах). Достоверно исключить метастатическое поражение головного мозга возможно только при наличии дополнительных импульсных последовательностей, в том числе и с внутривенным контрастным усилением. Есть точка зрения, согласно которой МРТ всего тела с ДВИ обладает большей точностью в диагностике метастатического поражения скелета у пациентов с жировым замещением костного мозга, в частности, пожилых [85].

МРТ всего тела с применением ДВИ на сегодняшний день является методом, постепенно утверждающим себя в рутинной клинической практике. В то же время остаются нерешенными некоторые проблемы, ограничивающие распространение метода. К ним относится, в частности, сложность в визуализации мелких очаговых изменений в легких, поражения плоских костей черепа, высокая восприимчивость к ряду артефактов. Не стоит забывать о высоком риске ошибочной трактовки в контексте отсутствия анатомических изображений, а также карт ИКД.

Знание возможных артефактов ДВИ, путей их предотвращения, а также наиболее распространенных ошибок интерпретации повысит точность обследования и степень уверенности диагноста в трактовке полученных изображений.

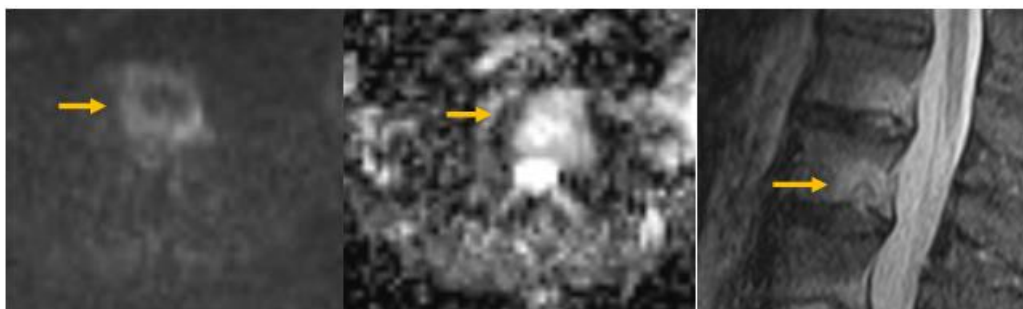


Рисунок 3. Доброкачественный процесс (узел Шморля, желтая стрелка) также может стать причиной ограничения диффузии (слева направо – ДВИ, ИКД, STIR). Клиническое наблюдение автора.

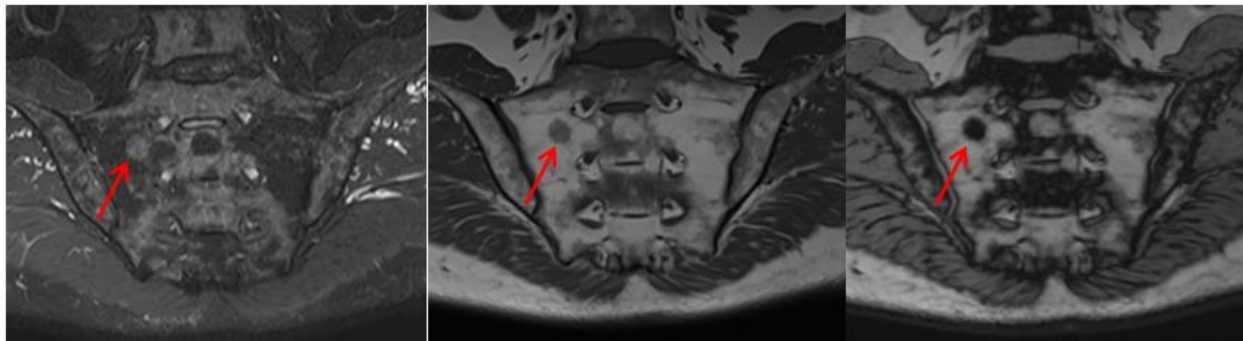


Рисунок 4а. Очаг реконверсии красного костного мозга демонстрирует выпадение сигнала на изображении с жироподавлением в противофазе (красная стрелка). Слева направо – STIR, T1-ВИ, T1-ВИ opp-phase. *Клиническое наблюдение автора.*

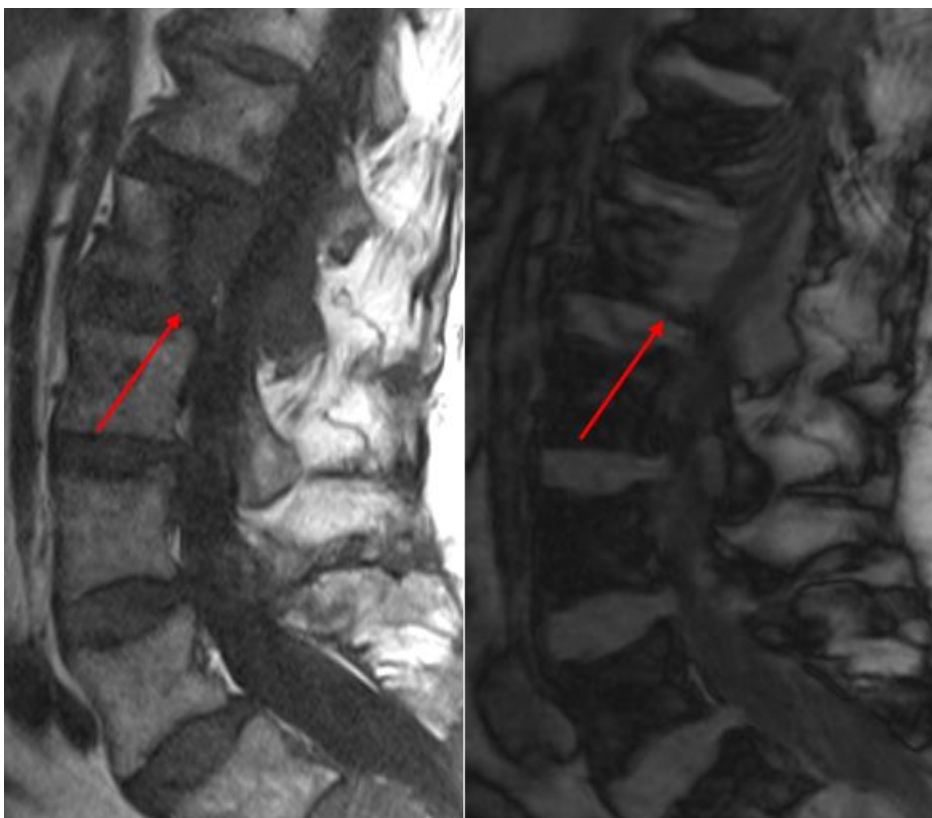


Рисунок 4б. Очаг патологической инфильтрации не меняет интенсивности сигнала на изображении в противофазе (красная стрелка). Слева направо – T1-ВИ, T1-ВИ opp-phase. *Клиническое наблюдение автора.*

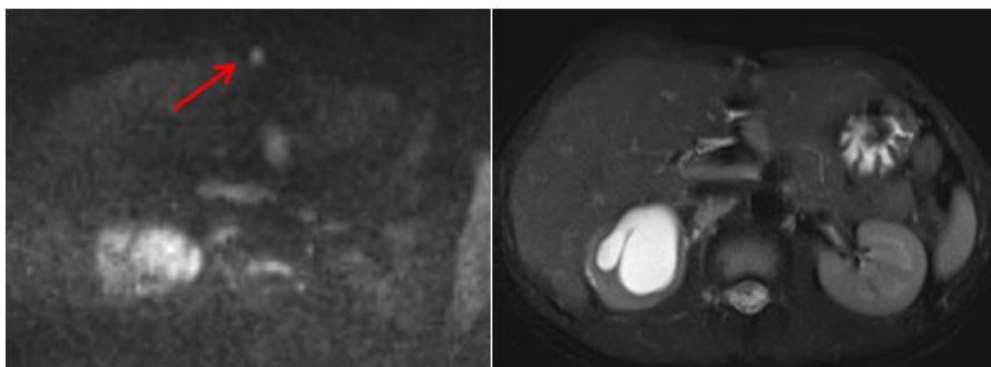


Рисунок 5. Мелкие очаги ограничения диффузии могут быть связаны с пониженной скоростью кровотока (мелкие венулы; красная стрелка). Слева направо – ДВИ, T2-ВИ. *Клиническое наблюдение автора.*

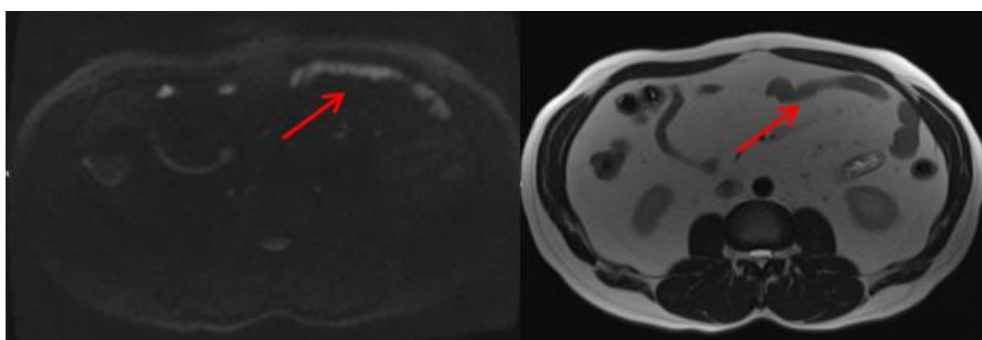


Рисунок 6. Содержимое кишки может вызывать ограничение диффузии (красная стрелка). Слева направо – ДВИ, T2-ВИ. *Клиническое наблюдение автора.*

1.3 Техника комбинированного сбора данных при ПЭТ/МРТ

Сочетание модулей МРТ и ПЭТ в комбинированный аппарат ведет к необходимости их технической переработки. Следует помнить, что наличие дополнительного электронного устройства без достаточного экранирования может оказывать влияние на гомогенность магнитного поля.

При этом детекторы ПЭТ и вспомогательные электронные схемы, используемые в системах моно-ПЭТ и ПЭТ/КТ, не могут адекватно работать в условиях магнитного поля высокой напряженности. В первую очередь это

относится к фотоумножительным трубкам, необходимым для переработки вспышки в сцинтиляционном кристалле в электромагнитный импульс.

Описанная проблема стала поводом для создания ПЭТ-детекторов нового типа «avalanche» - APD (avalanche photodiodes) [127]. Компромиссным вариантом решения этого вопроса является создание аппарата с физически разнесенными блоками ПЭТ и МРТ. Чувствительность и устойчивость к артефактам детекторов типа «avalanche» не снижается в условиях сильного магнитного поля. Минусами детекторов по типу «avalanche» является более низкое временное разрешение [147]. Как было указано выше, принципиально возможно использование «классических» ПЭТ-детекторов на основе фотоумножительных трубок, однако обязательным условием является физическое разделение блоков ПЭТ и МРТ. Еще одним вариантом являются цифровые силиконовые фотоумножители [140], которые не обладают чувствительностью к магнитному полю. К преимуществам цифровых силиконовых фотоумножителей следует отнести высокое временное разрешение, позволяющее создание время-пролетных (time of flight) систем.

Также к комбинированным системам ПЭТ/МРТ относят вариант с последовательным сбором данных на разных аппаратах, расположенных в соседних помещениях. Ключевым фактором является присутствие переносного ложементов с фиксированным пациентом, что обеспечивает точность гибридных изображений. К плюсам такого подхода следует отнести сохранение возможности использования аппаратов ПЭТ, ПЭТ/КТ или МРТ по прямому назначению. Как правило, коррекция аттенюации выполняется традиционным способом, по данным КТ.

К главной технологической проблеме при выполнении ПЭТ/МРТ относится коррекция аттенюации, необходимая для адекватного количественного определения уровня накопления радиофармпрепарата (РФП). Например, при ПЭТ/КТ карта коррекции аттенюации рассчитывается исходя из шкалы плотности тканей пациента в единицах Хаунсфилда, которые при помощи математической модели трансформируются в значения коэффициентов поглощения для каждого пиксела [31].

За неимением данных КТ в системах ПЭТ/МРТ данные для коррекции аттенюации поступают за счет МР-компонента. Ключевой импульсной последовательностью является 3D T1-ВИ Dixon [105]. В силу особенностей метода МРТ прямое создание карт коррекции аттенюации невозможно, так как данные протонной плотности или времени релаксации протонов не коррелируют с физической плотностью тканей. Наиболее распространенным вариантом коррекции поглощения по данным МРТ является сегментация полученного МР-изображения исходя из разделения тканей на «классы», к которым могут относиться мягкие ткани («жир» и «вода»), кости, воздух (легкие). Затем к этим классам применяются определенные ранее стандартные коэффициенты аттенюации. Однако описанный подход не лишен некоторых недостатков.

Расчет коррекции аттенюации экстракорпоральных структур

Не следует забывать, что коррекция поглощения необходима и для экстракорпоральных структур, таких как стол для сканирования и радиочастотные катушки. Так как на МР-изображениях они не видны, информация для коррекции поглощения недоступна. Единственным разработанным подходом является создание шаблонной карты коррекции аттенюации радиочастотных катушек на базе КТ. Вначале требуется сканировать стол и радиочастотные катушки с помощью КТ; полученное изображение становится основой для создания виртуальной модели [42].

Однако следует помнить, что в случае положения катушек, не соответствующего шаблону, или при использовании катушек иного типа (например, гибких), неизбежно возникнет артефакт коррекции аттенюации [80, 126].

Расчет коррекции аттенюации мягких тканей

В основе метода МРТ лежит возможность получения изображения мягких тканей за счет различных времен релаксации протонов. Это является причиной высокой мягкотканной контрастности метода, но является ограничением в получении сигнала от легких и компактного вещества костей. При этом легочная паренхима, большой объем которой представлен

воздухом, и компактное вещество кости обладают диаметрально противоположными значениям плотности. Неспособность различить их между собой будет означать неверное построение карты коррекции аттенюации. Как было упомянуто выше, базовой импульсной последовательностью для коррекции аттенюации является 3D Dixon, в результате сбора которой создаются серии изображений «только вода» и «только жир» [105]. Технически этого достаточно для сегментации мягких тканей на условные «жир» и «воду», которым будут присвоены различные коэффициенты аттенюации (рис. 7). Но при этом импульсная последовательность 3D Dixon не позволяет адекватно распознать компактное вещество кости, за счет чего оно может быть ошибочно включено в мягкие ткани. По мнению некоторых авторов, частота ошибок коррекции поглощения может достигать 31% [15].

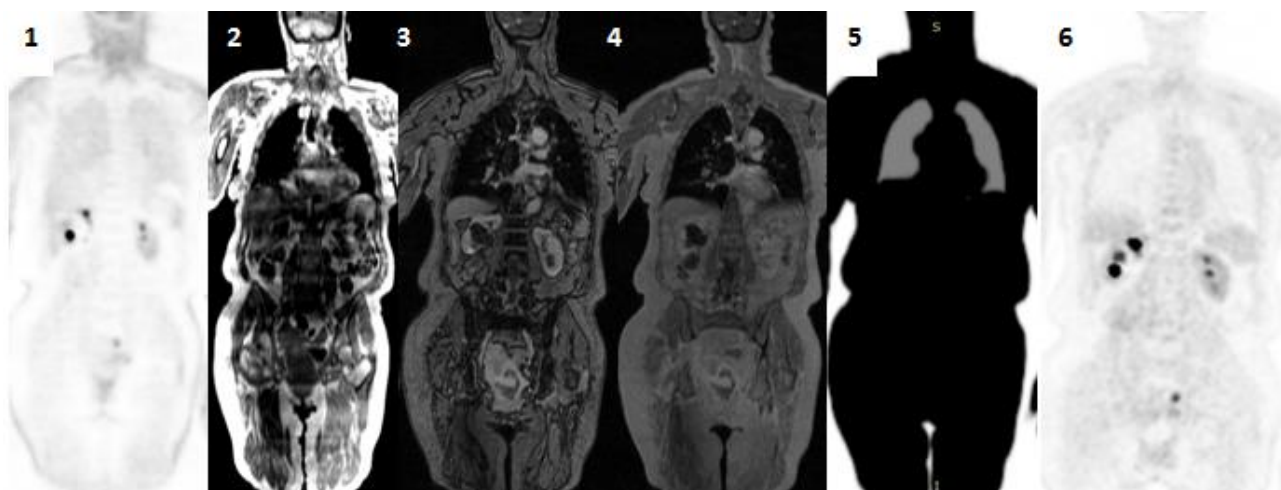


Рисунок 7. Коррекция поглощения на основе данных МРТ. 1) ПЭТ всего тела без коррекции поглощения – гиперфиксация РФП в коже, легких. 2, 3, 4) МР-последовательность Dixon 3D для всего тела предназначена для сегментации мягких тканей. 5) После сегментации мягких тканей из карты коррекции поглощения исключаются легкие. 6) ПЭТ всего тела после коррекции поглощения по данным МРТ. Клиническое наблюдение автора.

Сегментация компактного вещества костной ткани возможна с использованием шаблонов скелета, которых можно ретроспективно использовать совместно с картами коррекции аттенюации по данным МРТ аналогично шаблонам для экстракорпоральных структур. Данный подход имеет ограниченную применимость по причине вариабельности анатомических размеров скелета [67].

Большие надежды связывают с развитием импульсных последовательностей с коротким, ультракоротким и околонулевым временем эхо (ultrashort and zero echo time – UTE and ZTE). Их ключевой особенностью является возможность визуализации трабекулярного и компактного вещества костей, которые обладают короткими временами релаксации [157]. Существуют литературные данные, подтверждающие успешность использования UTE и ZTE для ПЭТ/МРТ области головы и шеи [26]. Однако применение UTE и ZTE для исследований всего тела ограничено по причине длительного времени сбора данных, а также нарастания количества артефактов при увеличении поля обзора.

Возможные артефакты при проведении ПЭТ/МРТ

Как известно, в МРТ существует ограничение поля обзора, связанное с необходимостью сохранения однородности магнитного поля. Нарушение гомогенности статического и линейности градиентного магнитных полей может привести к деформации или отсутствию изображения от фрагментов тела.

Данная закономерность справедлива и для гибридных аппаратов с МР-компонентом. В случае неоптимального позиционирования пациента в томографе или выхода частей тела пациента за пределы поля обзора коррекция аттенюации будет выполнена с ошибками [41]. Чаще всего данный артефакт затрагивает область рук крупных пациентов, так как они находятся по краям поля обзора (рис. 8).

Наиболее простым способом избежать неоптимальной оценки периферических частей тела пациента является использование только ПЭТ-компонента без коррекции аттенюации [116].



Рисунок 8. Карта коррекции поглощения, полученная при помощи данных МРТ, имеет типичные артефакты поля обзора в области рук.

Клиническое наблюдение автора.

Принципиально новый способ борьбы с артефактами поля обзора описан Blumhagen et al. [29]. Методика HUGE (Homogenization Using Gradient Enhancement) базируется на количественном измерении статического магнитного поля (B_0) и негомогенности градиентных импульсов отдельного МР-томографа, что позволяет обеспечить коррекцию считывающего градиента и компенсацию деформации изображения даже за пределами полей обзора. В работе Voellard et al. описанная методика позволила увеличить диаметр поля обзора ПЭТ/МРТ до 60 см [30].

Расчет коррекции аттенюации легких

Исследование при раке легкого является одним из частых показаний к проведению ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ. Из-за того, что точность моно-ПЭТ в отношении мелкоочаговых изменений легких низкая, легочный компонент рекомендуется оценивать по данным КТ. ПЭТ/МРТ системы в этом случае должны обеспечивать возможность визуализации легочной паренхимы на основе МРТ. Как сообщается в работе Stolzmann et al. [146], визуализация

субсантиметровых очагов легких возможна с использованием МР-последовательности 3D Dixon. В то же время диагностика интерстициальных поражений легочной ткани при помощи МРТ затруднительна.

К причинам трудностей диагностики легочных поражений с помощью МРТ можно отнести низкое количество воды в легочной ткани, и как следствие, очень небольшое время T2-релаксации, которое составляет около 1 мс [61]. Из-за присутствия большого количества границ «воздух-ткань» существует высокая вероятность возникновения артефактов восприимчивости. Вышеуказанные обстоятельства являются причиной низкого качества сигнала от легочной ткани при использовании импульсных последовательностей на базе спин-эхо [159]. Отсутствие синхронизации по дыханию и сердечным сокращениям также ведет к появлению дополнительных артефактов [142].

Альтернативным способом является использование импульсных последовательностей с коротким и нулевым временем эхо [75, 90]. Технически импульсные последовательности с коротким временем эхо позволяют получать качественное изображение легких на свободном дыхании. Впервые опыт использования импульсных последовательностей с коротким и нулевым временем эхо был продемонстрирован для оценки эмфиземы легочной паренхимы и легочных трансплантатов у мышей [78, 149].

Описанный метод МР-визуализации легочной ткани является перспективным; в рутинной практике для расчета коррекции аттенюации легких требуется ручное или полуавтоматическое выделение легких из серии изображений 3D Dixon. При этом коэффициент аттенюации считается одинаковым для всей легочной паренхимы, что может стать причиной неоптимальной коррекции поглощения.

Артефакты коррекции аттенюации

Создание принципиально новых систем визуализации приводит к повышению вероятности возникновения новых артефактов. В случае гибридных систем ПЭТ/МРТ артефакты не только снижают качество

изображения, но и влияют на расчет SUV из-за неверной коррекции аттенюации.

Одной из причин возникновения артефактов коррекции аттенюации является введенный пероральный контрастный препарат, на фоне которого возникает ошибочная сегментация тканей [101]. К частой причине искажений при использовании 3D Dixon относятся металлоконструкции (рис. 9).



Рисунок 9. МРТ, Dixon 3D. Пример двусторонних артефактов, более выраженных справа, по причине наличия металлических зубных имплантов. Клиническое наблюдение автора.

Как правило, область такого артефакта значительно превышает размеры металлоконструкции по площади и за счет особенностей постобработки коррекция аттенюации осуществляется исходя из заниженного значения линейного коэффициента поглощения, что приводит к недооценке истинного поглощения позитронного излучения. Для коррекции ошибки на практике возможно ручное замещение области артефакта шаблоном мягких тканей [94]. Альтернативным способом может стать применение импульсных последовательностей с пониженной чувствительностью к артефактам от металла [96].

ПЭТ/МРТ имеет значительный потенциал для научных исследований и клинической практики, объединяя в себе возможности ПЭТ для оценки метаболизма и анатомические возможности МРТ. Тем не менее, для внедрения в клиническую практику, ПЭТ/МРТ должен обеспечивать

качество изображения, сравнимое с ПЭТ/КТ. Наиболее важной целью является улучшение коррекции поглощения позитронного излучения на основе МРТ и повышение точности диагностики легочной патологии.

Новые методы коррекции поглощения находятся на стадии разработки и являются предметом будущих исследований. Несмотря на описанные ранее ограничения коррекции поглощения на основе МРТ, наблюдается хорошее соответствие результатов ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ. Во избежание ошибок в описании исследования требуется предварительная оценка качества карты коррекции поглощения с той же тщательностью, что и ПЭТ-компонента.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование является наблюдательным. Для выполнения поставленных задач исследования были отобраны три группы пациенток. Сбор данных первой и второй групп пациенток производился на базе АО «Европейский Медицинский Центр» за период с 1 января 2016 года по 1 августа 2018 года, третьей группы пациенток – в процессе стажировки в отделении лучевой диагностики Case Western Reserve Medical Center (Соединенные Штаты Америки, 10900 Euclid Ave., Cleveland, Ohio 44106) в период с 1.10.2016 по 26.12.2016 года. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие, проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом.

МРТ молочных желез и 18F-ФДГ ПЭТ/КТ	МРТ с ДВИ всего тела, 18F-ФДГ ПЭТ/КТ и КТ всего тела	18F-ФДГ ПЭТ/МРТ и ПЭТ/КТ молочных желез
<ul style="list-style-type: none"> • 64 пациентки • первичный инвазивный неспецифицированный РМЖ 	<ul style="list-style-type: none"> • 41 пациентка • МРТ с ДВИ и 18F-ФДГ ПЭТ/КТ всего тела, n=23 • МРТ с ДВИ и КТ всего тела; n=18 	<ul style="list-style-type: none"> • 21 пациентка

Схема 1. Исследуемые группы пациентов.

2.1 Общая характеристика обследуемых пациентов

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

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. Критериями включения являлось наличие первичного инвазивного рака молочной железы неспецифицированного типа, диагностированного по итогам гистологического и иммуногистохимического исследования, присутствие в послеоперационном гистологическом заключении информации о степени злокачественности опухоли, Ki-67, рецепторном статусе (ER, PR, HER2), количестве метастатических лимфатических узлов, выполнение МРТ молочных желез с внутривенным контрастным усилением и протоколом ДВИ и ПЭТ/КТ всего тела с 18F-ФДГ с интервалом не более 2 недель, отсутствие лечения на момент проведения исследований, возможность измерения ИКД на ДВИ, построения карт PEI и оценка SUVmax на ПЭТ/КТ. Среднее время от момента выполнения МРТ до оперативного вмешательства

составило $15,05 \pm 6,95$ дней. Критериям включения в исследования отвечали 64 пациентки.

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

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. Критериями включения являлось наличие первичного инвазивного рака молочной железы, диагностированного по итогам гистологического и иммуногистохимического исследования, присутствие в послеоперационном гистологическом заключении информации о рецепторном статусе (ER, PR, HER2), количестве регионарных метастатических лимфатических узлов, выполнение ДВИ всего тела, ПЭТ/КТ всего тела с 18-ФДГ или КТ всего тела с интервалом не более 2 недель. Критериям включения в исследование отвечала 41 пациентка, 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 ($n=18$).

Средний возраст первой подгруппы составил $59,4 \pm 9,4$ лет; наименьший возраст 46 лет, наибольший – 80 лет. Большинство пациенток были направлены на ДВИ всего тела с целью рестадирования ($n=21$). По гистологическому типу опухоли группа распределилась поровну между инвазивным протоковым ($n=12$) и неспецифицированным ($n=11$) раками. Молекулярный подтип опухолей был представлен люминальным В ($n=14$), трижды негативным ($n=8$), HER2neu ($n=1$). Средний интервал между выполнением ДВИ всего тела и 18F-ФДГ ПЭТ/КТ всего тела составил $8,5 \pm 4,2$ дней.

Средний возраст второй подгруппы составил $60,6 \pm 13,3$ лет; наименьший возраст 36 лет, наибольший – 91 лет. Большинство пациенток также были направлены на ДВИ всего тела с целью рестадирования ($n=15$). По гистологическому типу опухоли группа с небольшим преимуществом ($n=10$)

была представлена неспецифицированным инвазивным раком. Молекулярный подтип опухолей был представлен трижды негативным (n=8), люминальным В (n=7), люминальным А (n=2), HER2neu (n=1). Средний интервал между выполнением ДВИ всего тела и 18F-ФДГ ПЭТ/КТ всего тела составил $10,3 \pm 2,9$ дней.

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

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. Сбор материалов производился в процессе стажировки в отделении лучевой диагностики Case Western Reserve Medical Center (Соединенные Штаты Америки, 10900 Euclid Ave., Cleveland, Ohio 44106) в период с 1.10.2016 по 26.12.2016 года. 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.

Средний возраст третьей группы составил $56,4 \pm 11,1$ лет; наименьший возраст 41 год, наибольший – 72 года. Каждому пациенту после однократного введения дозы радиофармпрепарата 18F-ФДГ последовательно выполнялись ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ молочных желез; общее количество исследований – 42. Средний интервал между выполнением исследований составил 43 минуты.

2.2 Методы исследования

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

Методы лучевой диагностики

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 (positive enhancement integral).

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.10) для исключения областей кистозной трансформации, некроза опухоли, а также неизменной паренхимы молочной железы. Для расчета использовались среднее и минимальное значения ИКД (ИКДср, ИКДмин),

максимальное значение SUV (SUVmax). В метастатических очагах параметры ИКД и SUVmax не измерялись.

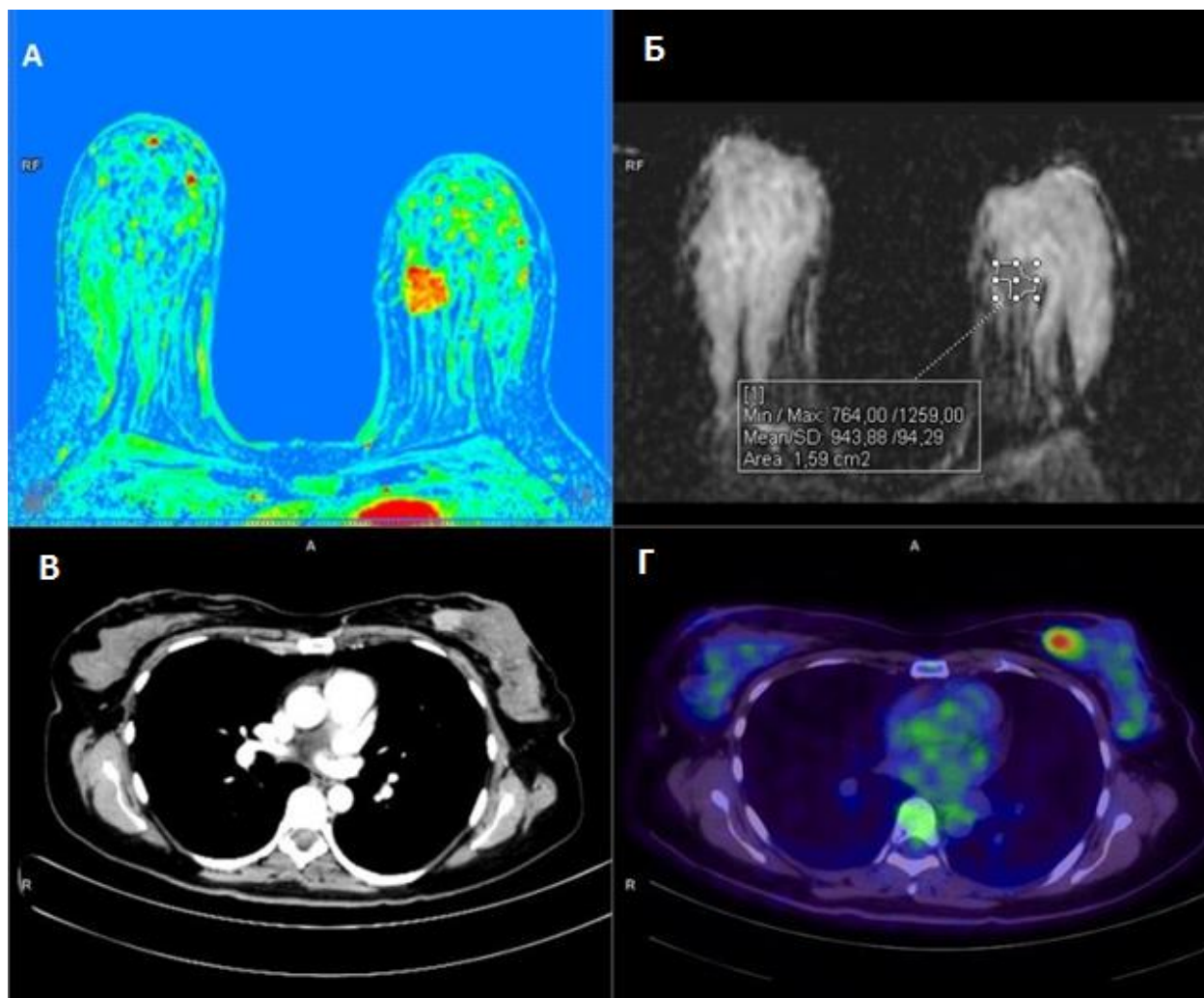


Рисунок 10. МРТ молочных желез (верхний ряд) и ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -ФДГ (нижний ряд) у пациентки с инвазивным раком молочной железы. А) Перфузионная карта демонстрирует гипervasкулярную опухоль во внутренних квадрантах левой молочной железы. Б) ИКД карта с примером ручного выбора зоны интереса (ROI freehand). В) КТ с внутривенным контрастным усилением – компонент совмещенного ПЭТ/КТ. Г) Выраженное повышение метаболизма опухоли, обнаруженное при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ.

При анализе цветных карт PEI также была использована методика ручного выбора области интереса (ROI freehand) с наиболее высоким визуальным уровнем перфузии. Вторая область интереса автоматически выбиралась в неизменной паренхиме контралатеральной молочной железы.

Для расчетов использовались средние значения PEI опухоли и неизменной паренхимы контралатеральной молочной железы. Нормализация значений PEI опухоли производилась путем расчета отношения PEI опухоли и PEI неизменной паренхимы. Полученный коэффициент принимался за нормализованное значение PEI [114].

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. Для оценки размера опухоли было использовано одно наибольшее измерение в аксиальной плоскости.

Рецепторный статус опухоли (эстрогеновые, прогестероновые рецепторы) определялся методом иммуногистохимического анализа; позитивность определялась при наличии более 1 % окрашенных ядер вне зависимости от интенсивности окрашивания [154]. Положительная экспрессия рецептора к человеческому эпидермальному фактору роста-2 (HER-2 neu) определялась при наличии 3+ теста Hercept [155].

В соответствии с принятым в 2013 году руководством St. Gallen [56] было выделено четыре основных молекулярных подтипа рака молочной железы: люминальный A (ER+ и/или PR+, HER2neu-), люминальный B (ER+ и/или PR+, HER2neu+), HER2neu-позитивный (ER-, PR-, HER2neu+); трижды негативный (ER-, PR-, HER2neu-).

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 узла – 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 [133].

Методы статистического анализа

Для выявления возможности использовать количественные параметры изображений МРТ и ПЭТ/КТ для прогноза выживаемости производилась оценка статистически значимых различий между ИКД_{ср}, ИКД_{мин}, SUV_{max} и PEI для прогностических групп НПИ. Дополнительно производилось сравнение между средними значениями ИКД_{ср}, ИКД_{мин}, SUV_{max} и PEI опухоли для пациентов, разделенных по степени злокачественности первичной опухоли, количеству метастатически пораженных лимфатических узлов. Исходя из полученных результатов, была построена прогностическая модель на основе метода дискриминантного анализа.

Учитывая выявленные различия параметров МРТ и ПЭТ в зависимости от группы риска по NPI, была разработана прогностическая модель, позволяющая рассчитать вероятность отнесения пациента к определенной группе риска. Для этого был использован метод дискриминантного анализа, где в качестве классифицирующего признака была задана принадлежность к одной из трех групп риска по NPI, а в качестве независимых факторов – изучаемые параметры МРТ и ПЭТ. Путем перебора всех возможных комбинаций диагностических параметров было установлено, что наилучшей моделью является та, которая включала все из них без исключения. В качестве целевого показателя эффективности прогностической модели оценивалась доля правильно классифицированных по группам риска пациентов из изучаемой выборки.

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

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

Стандарты оценки

Одной из задач исследования было сравнение диагностической точности МРТ всего тела с ДВИ, ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и КТ между собой. Ввиду отсутствия возможности гистологического подтверждения всех метастазов были приняты следующие стандарты оценки достоверности выявленных очагов. Конкордантные находки по умолчанию считались истинными при оценке чувствительности, специфичности, положительного и отрицательного прогностического значения каждого метода. Этот подход ведет к определенной переоценке диагностической точности каждой модальности, но позволяет дать ответ на вопрос, в чем ДВИ может превосходить ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и КТ.

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.

Сравнительные таблицы стандартов оценки приведены ниже (таблицы 3 и 4, диаграмма 1).

Таблица 3. Группа сравнения ДВИ всего тела и 18F-ФДГ ПЭТ/КТ (n=23)

Анатомическая область	Стандарт оценки
Молочная железа	Гистологическая верификация (n=23), конкордантные находки (n=5)
Регионарные лимфатические узлы	Гистологическая верификация (n=23), конкордантные находки (n=3)
Отдаленные лимфатические узлы	Конкордантные находки (n=3), результаты повторных КТ всего тела (n=20)

Легкие	Конкордантные находки (n=7), результаты повторных КТ всего тела (n=16)
Печень	Конкордантные находки (n=1), данные прочих импульсных последовательностей МРТ (n=22)
Скелет	Конкордантные находки (n=8), данные прочих импульсных последовательностей МРТ (n=15)

Таблица 4. Группа сравнения ДВИ всего тела и КТ всего тела (n=18)

Анатомическая область	Стандарт оценки
Молочная железа	Гистологическая верификация (n=18), конкордантные находки (n=6)
Регионарные лимфатические узлы	Гистологическая верификация (n=18), конкордантные находки (n=2)
Отдаленные лимфатические узлы	Конкордантные находки (n=9), результаты повторных КТ всего тела (n=9)
Легкие	Конкордантные находки (n=2), результаты повторных КТ всего тела (n=16)
Печень	Конкордантные находки (n=2), данные прочих импульсных последовательностей МРТ (n=16)
Скелет	Конкордантные находки (n=5), данные прочих импульсных последовательностей МРТ (n=13)



Диаграмма 1. Распределение стандартов оценки достоверности выявленных метастатических очагов по всем группам пациентов.

МРТ всего тела с протоколом ДВИ

МРТ выполнялось на аппарате Siemens Aera 1,5 Тл, область исследования от макушки до верхней трети бедер. Исследование выполнялось в положении на спине. Выполнение ДВИ было первым этапом проведения МРТ всего тела. ДВИ всего тела проводилось в аксиальной плоскости; время повторения TR 5300 мс, время эхо TE 74 мс, толщина среза 5 мм, b-факторы 50 и 900 с/мм², матрица 128x96 пикселей. Карта измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) собиралась в автоматическом режиме. Дополнительно собирались аксиальные T1-взвешенные изображения с селективным жироподавлением в фазу и противофазу (FLASH; TR: 115 мс, TE: 2,1 мс, толщина среза 5 мм), а также аксиальные T2-взвешенные изображения HASTE (TR: 550 мс, TE: 21 мс, толщина среза 5 мм). Локализация выявленных находок определялась при помощи T1-взвешенных изображений TSE в сагиттальной плоскости, патологические изменения головного мозга выявлялись на аксиальных T2-взвешенных изображениях FLAIR. Введение внутривенного контрастного препарата при проведении исследования не предусматривалось.

ПЭТ/КТ всего тела с 18F-ФДГ

ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -ФДГ выполнялись на комбинированных системах Biograph Truepoint (Siemens Medical Solutions, Knoxville, TN) и Gemini TF (Philips, Cleveland). Время сбора данных ПЭТ 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 остеомаатальной линии до середины бедер (130 кВ, 50 мА/с, толщина среза 3 мм). Пациентам предлагалось голодать не менее 8 часов перед проведением исследования; внутривенное введение ^{18}F -ФДГ производилось при уровне глюкозы крови менее 11 ммоль/л. Для перорального контрастирования применялся рентгенонегативный контрастный препарат. Протокол проведения ПЭТ/КТ всего тела предусматривал также выполнение КТ всего тела с внутривенным контрастным усилением и создание легочной реконструкции.

Оценка изображений

Исследования ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ всего тела и МРТ всего тела с ДВИ оценивались одним врачом, имеющим специализацию по лучевой и радионуклидной диагностике. ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ всего тела описывались первыми. При пересмотре МРТ всего тела вначале оценивались данные последовательности ДВИ, в дальнейшем производилось сравнение с результатами дополнительных импульсных последовательностей. На следующем этапе пересматривались все дискордантные находки. Позитивными очагами по данным ДВИ считались все гиперинтенсивные находки, выявленные на серии с b -фактором=900 с/мм кв. Все очаги были разделены по анатомическим областям, включающих в себя молочные железы, регионарные и отдаленные лимфатические узлы, печень, легкие и скелет. При оценке вероятности поражения лимфатического узла по данным МРТ в качестве дополнительного параметра использовался размер более 10 мм по короткой оси.

По данным ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ к очагам, подозрительным на злокачественный процесс, относились все находки с гиперфиксацией РФП с $\text{SUV}_{\text{max}} > 2,5$.

Выявление метастатических очагов по результатам КТ основывалось на типичной семиотике. При оценке вероятности поражения лимфатического узла использовался критерий размера более 10 мм по короткой оси, а также косвенные признаки, включающие изменение формы и структуры.

В случае расхождения между результатами ДВИ, КТ и 18F-ФДГ ПЭТ/КТ всего тела, отсутствии гистологического заключения учитывались характеристики очагов на дополнительных импульсных последовательностях МРТ всего тела.

К конкордантным находкам относились очаги, демонстрирующие гиперинтенсивный сигнал на ДВИ, гиперфиксацию РФП по данным 18F-ФДГ ПЭТ и специфическую КТ-семиотику.

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

2.2.3 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 воксела 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 (рис. 11). 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.

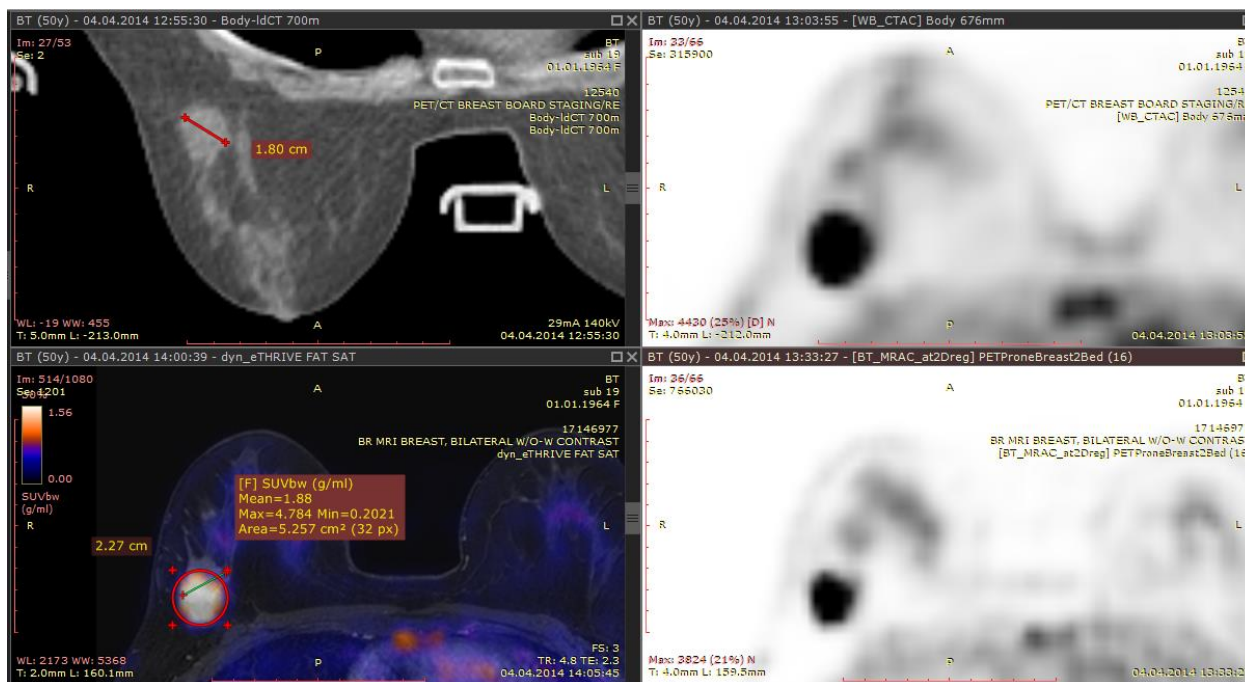


Рисунок 11. Примеры выполнения измерений на изображениях 18F-ФДГ ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ молочных желез.

2.3 Статистическая обработка и результаты

2.3.1 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 (SUVmax), диффузии (ADCmean и ADCmin) и перфузии (PEI) с размерами опухоли, уровнем Ki-67 и NPI с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена были получены следующие данные (таблица 5).

Таблица 5. Результаты корреляционного анализа связи количественных параметров ПЭТ и МРТ с размерами опухоли, уровнем Ki-67 и NPI

Параметры ПЭТ и МРТ	Характеристики корреляционной связи (ρ – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, p – уровень значимости)					
	Размеры опухоли		Уровень Ki-67		NPI	
	ρ	p	ρ	p	ρ	p
SUVmax	0,46	<0,001*	0,151	0,234	0,326	0,009*
ADCmean	0,143	0,258	-0,366	0,003*	-0,021	0,869
ADCmin	-0,002	0,985	-0,413	0,001*	-0,166	0,19
PEI	0,133	0,294	0,115	0,365	0,313	0,012*

* - корреляционная связь статистически значима ($p < 0,05$)

Согласно полученным данным, отмечалась прямая статистически значимая корреляционная связь умеренной тесноты между размерами опухоли и SUVmax ($\rho=0,46$; $p < 0,001$). Зависимость SUVmax от размеров опухоли описывалась уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{SUV} = 4,59 + 1,58 * X_{TS}, \quad (1)$$

где Y_{SUV} – SUVmax, X_{TS} – размеры опухоли, см.

В соответствии с коэффициентом регрессии, увеличение размера опухоли на 1 см сопровождалось ростом SUVmax на 1,58. Исходя из значения коэффициента детерминации R^2 , регрессионная модель (1)

учитывала до 16,8% факторов, оказывающих влияние на показатель SUVmax. На рисунке 12 представлен график регрессионной функции (1).

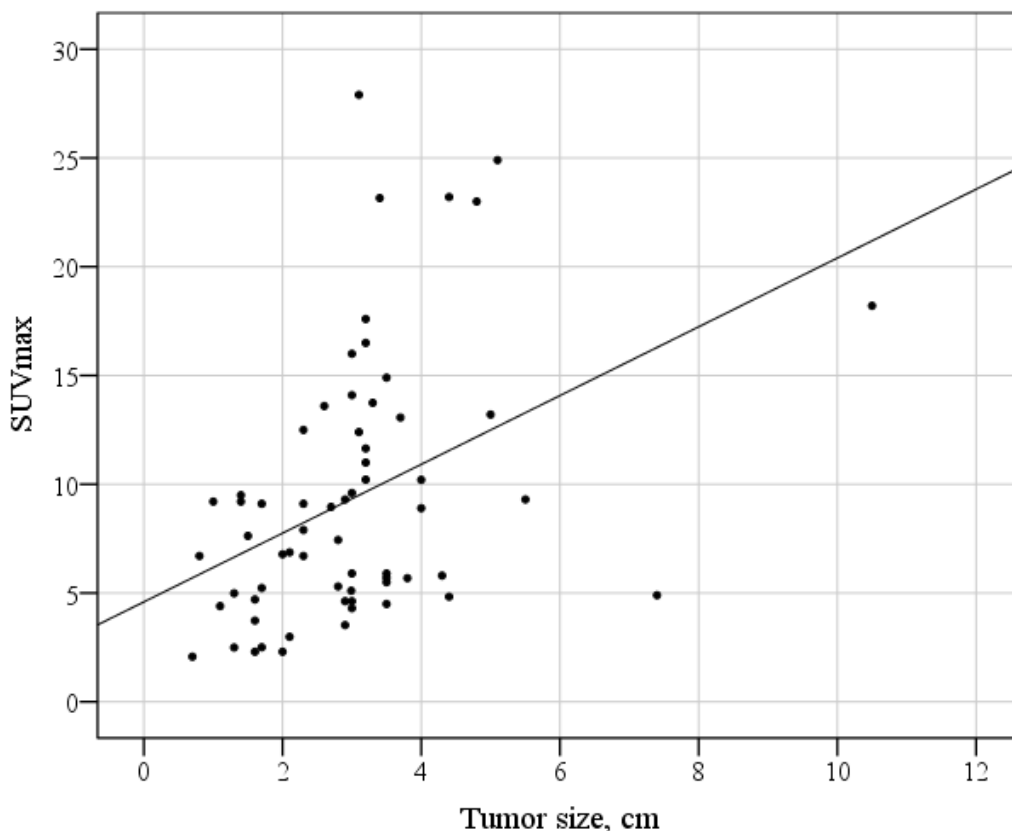


Рисунок 12. График регрессионной функции (1), характеризующей зависимость SUVmax от размеров опухоли (в см).

Исследуемые параметры МРТ с размерами опухоли статистически значимых корреляций не имели ($p > 0,05$).

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). Зависимость среднего значения ИКД от уровня Ki-67 описывается регрессионным уравнением (2):

$$Y_{ADC_{mean}} = 938,6 - 1,74 * X_{Ki}, \quad (2)$$

где $Y_{ADC_{mean}}$ – среднее значение ИКД ($\text{мм}^2/\text{с}$), X_{Ki} – уровень Ki-67 (в %).

График регрессионной функции (2) представлен на рисунке 13.

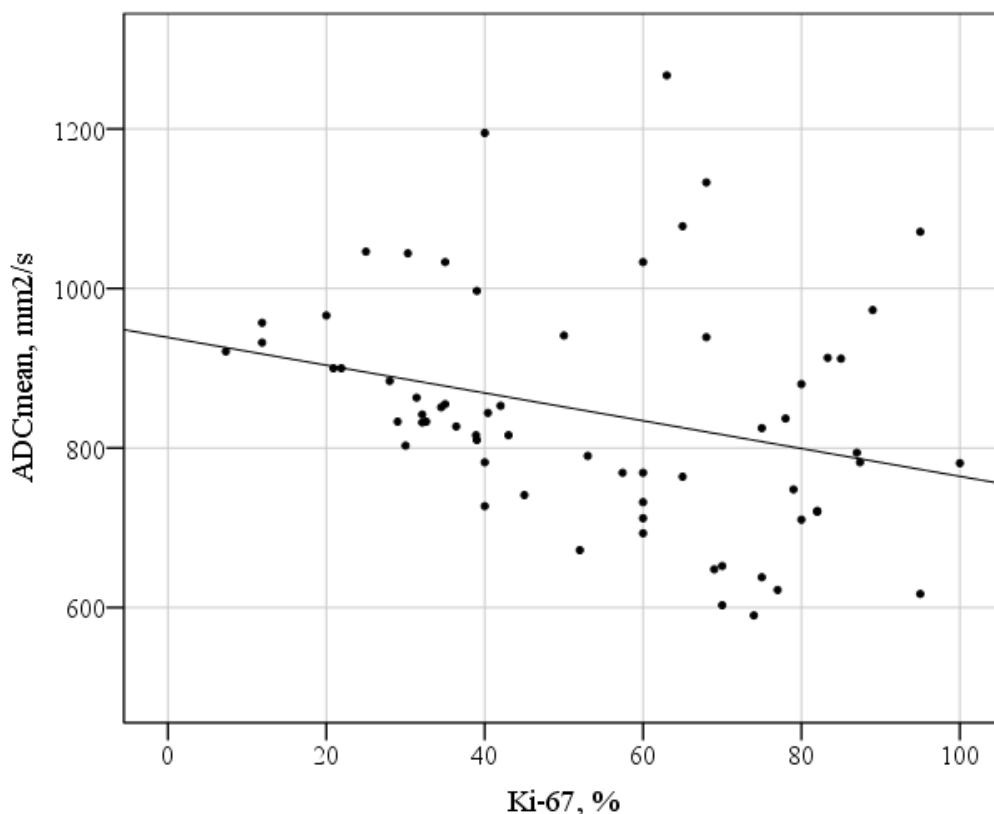


Рисунок 13. График регрессионной функции (2), характеризующей зависимость ADC_{mean} (в mm^2/s) от уровня Ki-67 (в %).

В соответствии с коэффициентом регрессии, увеличение содержания Ki-67 на 1% сопровождалось снижением среднего значения ИКД на $1,74 mm^2/s$. Исходя из значения коэффициента детерминации R^2 , регрессионная модель (2) учитывала до 8,3% факторов, оказывающих влияние на среднее значение ИКД.

При оценке изменений минимального значения ИКД в зависимости от уровня Ki-67 было получено уравнение (3):

$$Y_{ADC_{min}} = 505,8 - 2,23 * X_{Ki}, \quad (3)$$

где $Y_{ADC_{min}}$ – минимальное значение ИКД (mm^2/s), X_{Ki} – уровень Ki-67 (в %).

График регрессионной функции (3) представлен на рисунке 14.

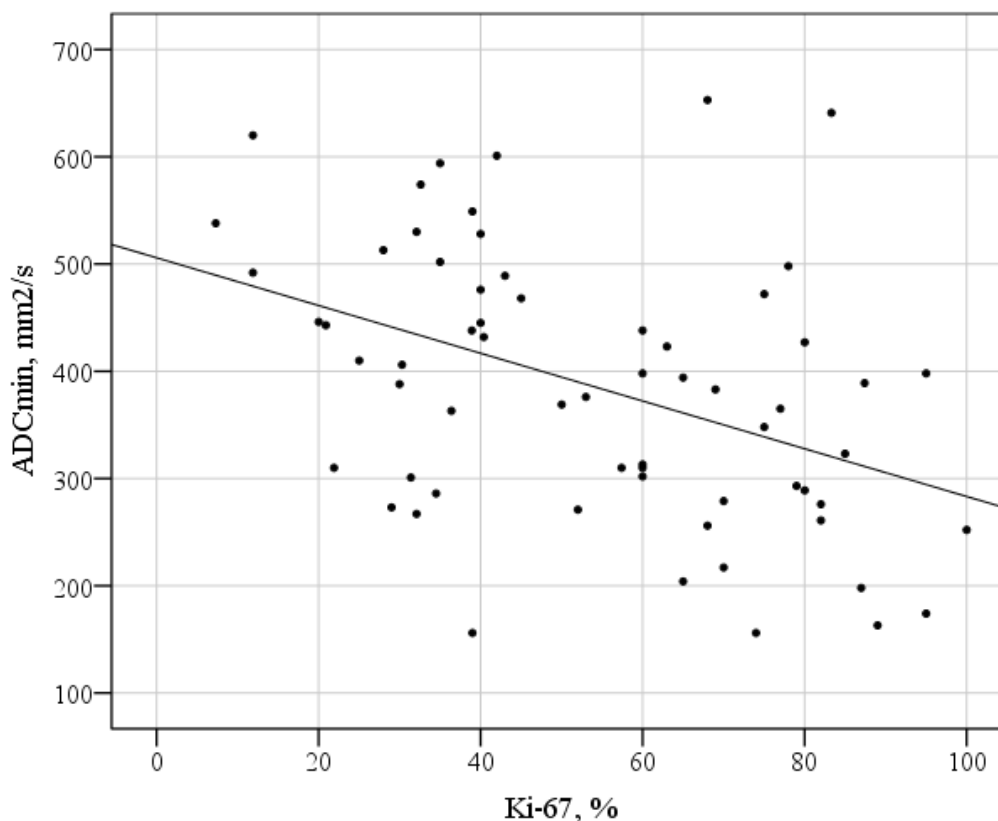


Рисунок 14. График регрессионной функции (3), характеризующей зависимость ADC_{min} (в mm^2/s) от уровня Ki-67 (в %).

В соответствии с коэффициентом регрессии, увеличение содержания Ki-67 на 1% сопровождалось снижением минимального значения ИКД на $2,23 mm^2/s$. Исходя из значения коэффициента детерминации R^2 , регрессионная модель (3) учитывала до 17,7% факторов, оказывающих влияние на минимальное значение ИКД.

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 ($\rho=0,313$, $p=0,012$).

Оценка зависимости SUV_{max} от величины NPI позволила получить следующее уравнение регрессии (4):

$$Y_{SUV} = 3,069 + 1,308 * X_{NPI}, \tag{4}$$

где Y_{SUV} – SUV_{max} , X_{NPI} – значение NPI (в баллах).

В соответствии с коэффициентом регрессии, увеличение NPI на 1 балл сопровождалось ростом SUVmax на 1,308. Исходя из значения коэффициента детерминации R^2 , регрессионная модель (4) учитывала до 7,8% факторов, оказывающих влияние на показатель SUVmax.

График регрессионной функции (4) представлен на рисунке 15.

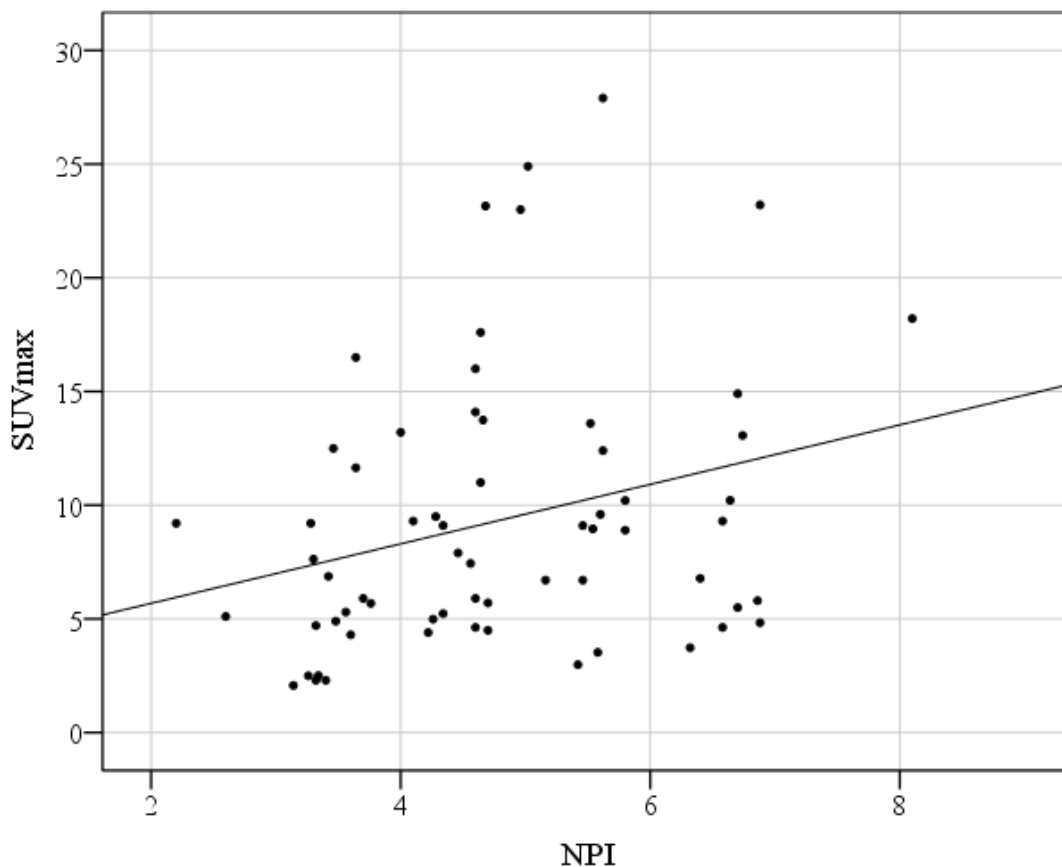


Рисунок 15. График регрессионной функции (4), характеризующей зависимость величины SUVmax от показателя NPI.

В результате изучения зависимости значения PEI от величины NPI было получено уравнение регрессии (5).

$$Y_{PEI} = 3,432 + 1,33 * X_{NPI}, \quad (5)$$

где Y_{PEI} – значение индекса PEI, X_{NPI} – значение NPI (в баллах).

В соответствии с коэффициентом регрессии, увеличение NPI на 1 балл сопровождалось ростом отношения PEI на 1,33. Исходя из значения

коэффициента детерминации R^2 , регрессионная модель (5) учитывала до 7,2% факторов, оказывающих влияние на индекс PEI.

График регрессионной функции (5) представлен на рисунке 16.

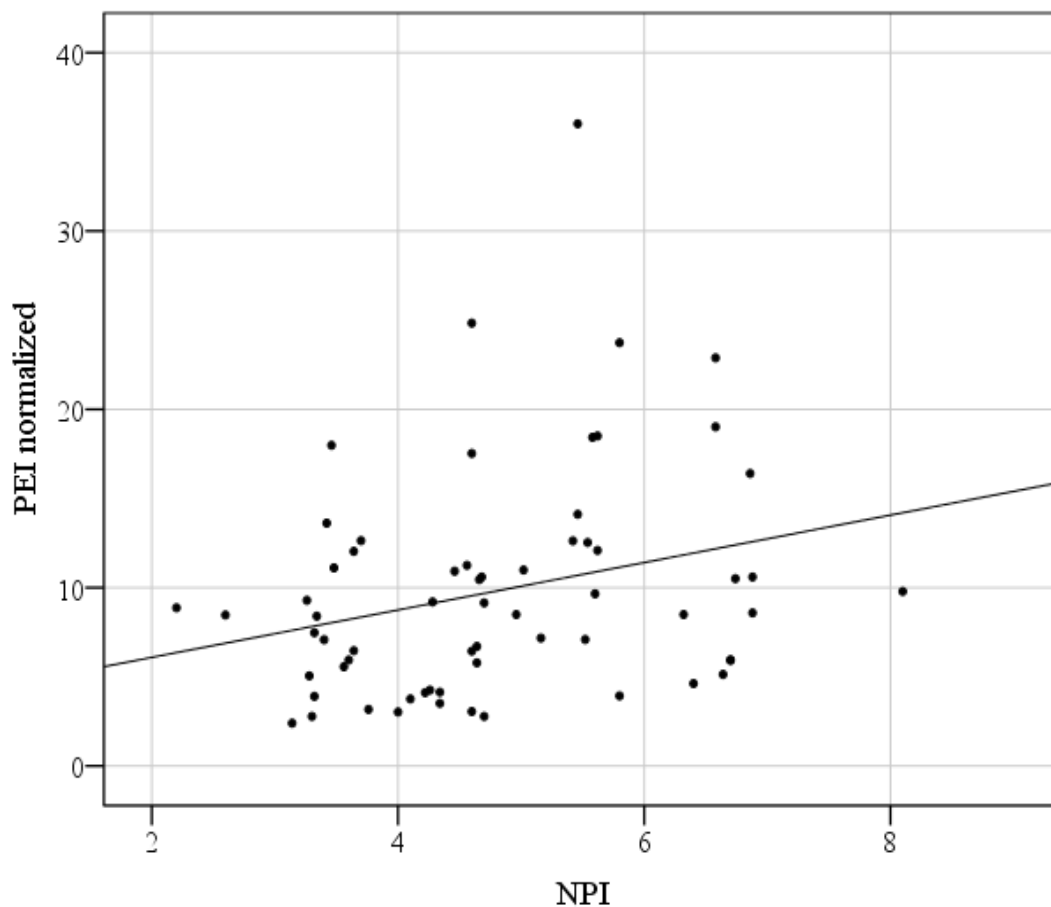


Рисунок 16. График регрессионной функции (5), характеризующей зависимость величины отношения PEI от показателя NPI.

Далее было проведено сравнение значений исследуемых параметров МРТ и ПЭТ в зависимости от прогностической группы по NPI (таблица 5).

Таблица 5. Сравнение параметров МРТ и ПЭТ в зависимости от принадлежности пациентов к определенной прогностической группе по NPI.

Параметры ПЭТ и МРТ	Прогностические группы по NPI						p
	Low		Medium		High		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
SUVmax	3,61	2,3-7,62	7,67	5,3-13,2	9,2	5,65-13,34	0,007*
ADCmean	844	794-921	837,5	741-957	816	706,5-887,5	0,428
ADCmin	464,5	273-538	398	302-476	335,5	273,5-435	0,178
PEI	7,27	3,91-8,47	6,93	4,14-11,11	10,55	7,79-17,41	0,006*

* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В соответствии с результатами проведенного анализа были установлены статистически значимые различия параметров SUVmax и PEI в зависимости от прогностической группы по NPI ($p=0,007$ и $p=0,006$, соответственно).

При апостериорных сравнениях SUVmax 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. Различия значений SUVmax между группами среднего и высокого риска оказались незначительными ($p=0,815$). Значения SUVmax в различных прогностических группах по NPI сопоставлены на рисунке 17.

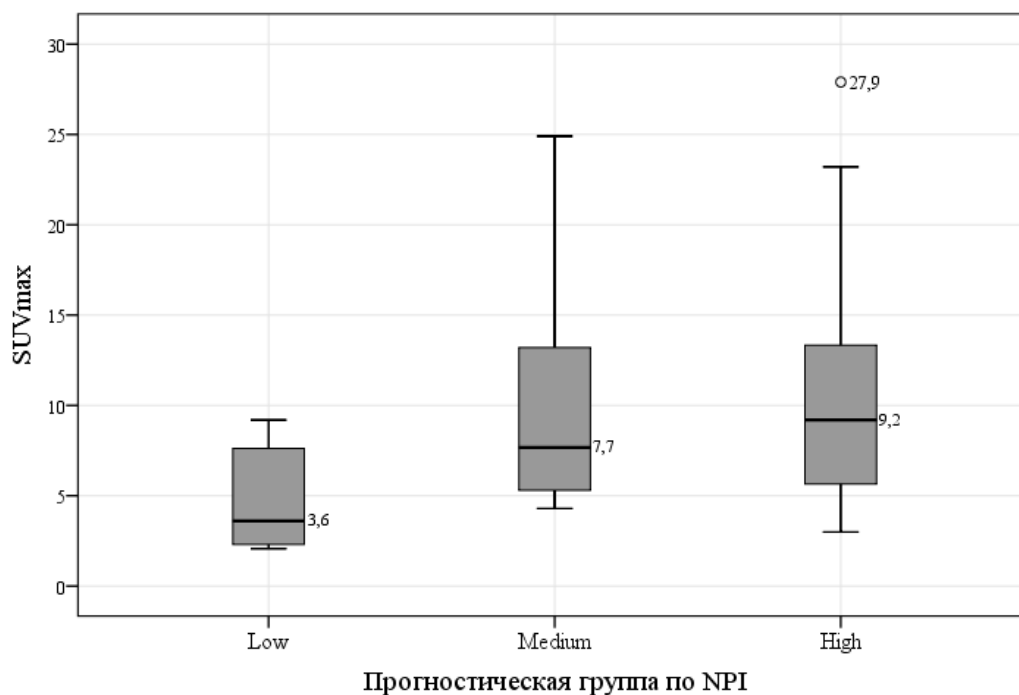


Рисунок 17. Сравнение значений SUVmax в зависимости от прогностической группы риска по NPI.

Парные сравнения прогностических групп по значениям индекса PEI позволили выявить статистически значимые различия показателя при низком и высоком риске ($p=0,012$). Также считаем необходимым отметить близкие к критическому уровню значимости различия PEI в группах среднего и высокого риска ($p=0,052$). В обоих случаях более высокими значениями PEI отличалась группа высокого риска по НПИ. Различия показателя между группами низкого и среднего риска были несущественными ($p=0,698$). На рисунке 18 сопоставлены значения PEI в зависимости от группы риска по NPI.

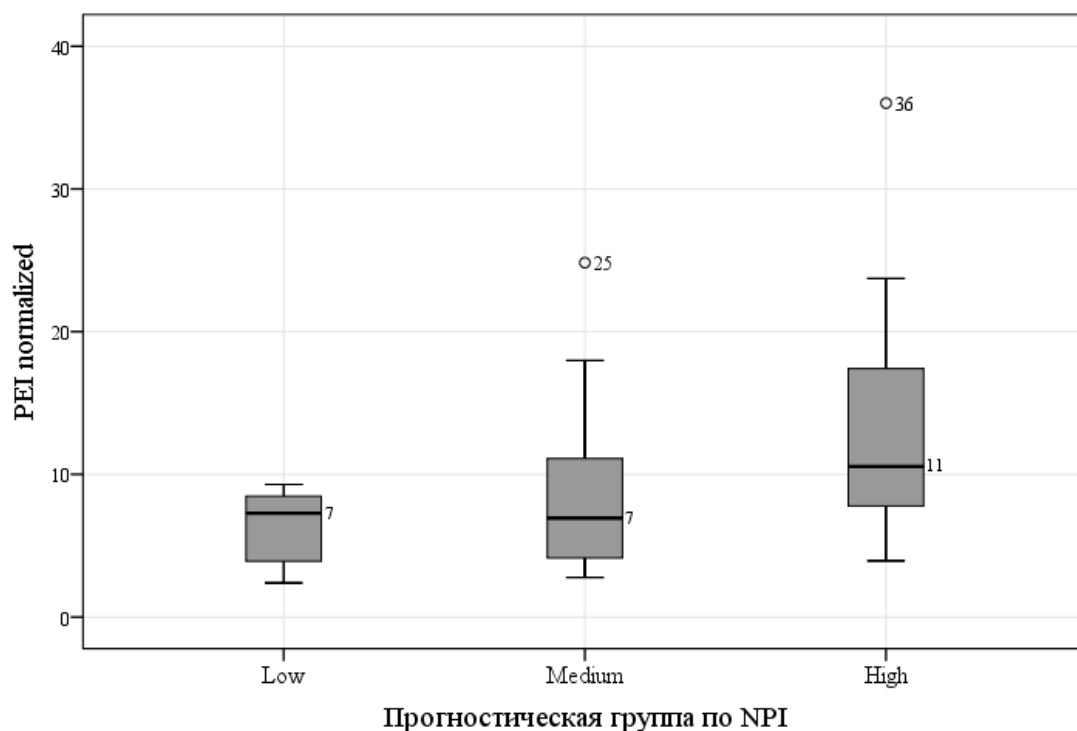


Рисунок 18. Сравнение значений отношения PEI в зависимости от прогностической группы риска по NPI.

При сравнении значений исследуемых параметров МРТ и ПЭТ в зависимости от степени злокачественности опухоли (Grade) была получена таблица 6.

Таблица 6. Сравнение параметров МРТ и ПЭТ в зависимости от степени злокачественности опухоли (Grade)

Параметры ПЭТ и МРТ	Степень злокачественности опухоли						p
	Grade 1		Grade 2		Grade 3		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
SUVmax	5,0	4,6-7,15	6,79	4,7-11,64	9,2	5,5-14,9	0,097
ADCmean	877,5	829-910,5	829,5	748-932	829	720-939	0,711
ADCmin	472,5	415,5-520	390,5	293-476	372,5	276-438	0,262
PEI	8,67	7,21-9,99	8,45	5,05-	9,12	5,14-10,99	0,999

				12,64			
--	--	--	--	-------	--	--	--

* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Исходя из представленных данных, статистически значимые различия параметров МРТ и ПЭТ в зависимости от степени злокачественности опухоли отсутствовали ($p > 0,05$ во всех случаях).

Также было проведено сравнение изучаемых диагностических показателей в зависимости от степени метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (таблица 7).

Таблица 7. Сравнение параметров МРТ и ПЭТ в зависимости от степени метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

Параметры ПЭТ и МРТ	Степень метастатического поражения регионарных лимфатических узлов						p
	1		2		3		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
SUVmax	6,39	4,6-10,47	9,55	5,9-13,74	6,74	4,83-12,4	0,182
ADCmean	832,5	755-926,5	834,5	712-941	831	769-912	0,959
ADCmin	425	306-529	305,5	267-398	391,5	310-472	0,019*
PEI	6,89	3,83-10,76	9,17	5,95- 12,09	10,55	7,17-18,51	0,013*

* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Согласно представленной таблице, 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).

В результате апостериорных сравнений ADCmin были установлены статистически значимые различия показателя при 1 и 2 степенях метастатического поражения регионарных лимфоузлов ($p=0,016$). Последняя отличалась более низкими значениями ADCmin. На рисунке 19 сопоставлены значения ADCmin при разных степенях поражения лимфоузлов.

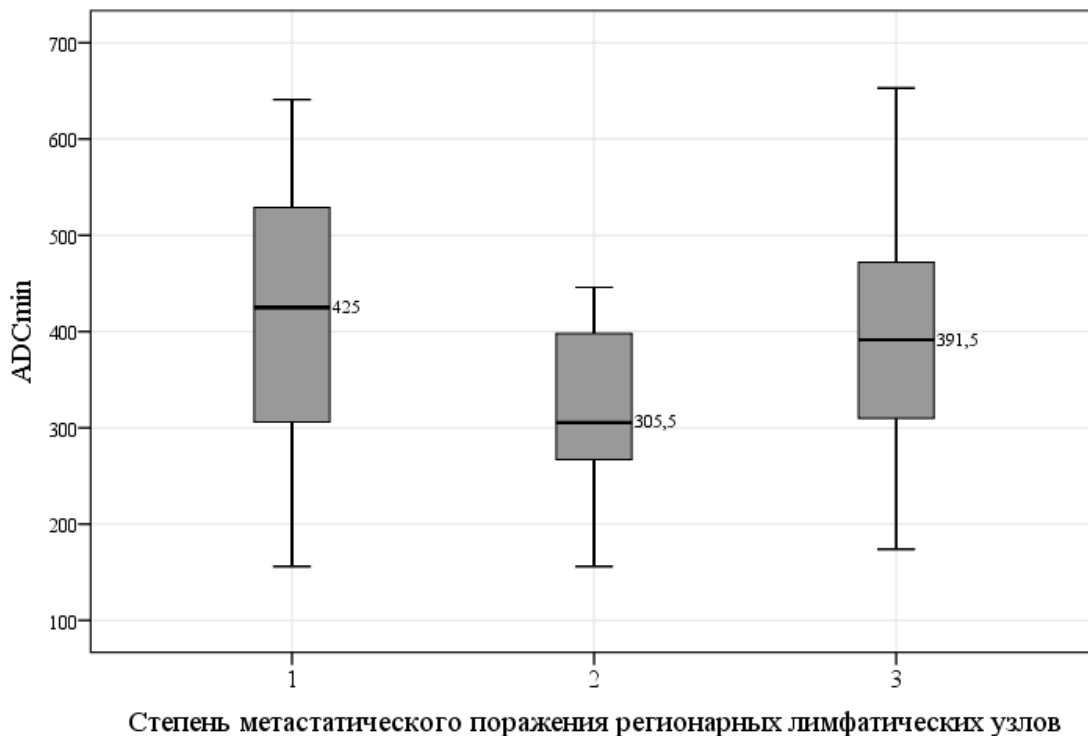


Рисунок 19. Сравнение минимального значения ИКД в зависимости от степени метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

При попарных сравнениях отношения PEI в зависимости от степени поражения лимфатических узлов были получены статистически значимые различия между 1 и 3 степенью, медианы показателя составляли, соответственно 6,89 и 10,55 ($p=0,011$). Сравнение значений PEI при разных степенях поражения лимфоузлов выполнено также на рисунке 20.

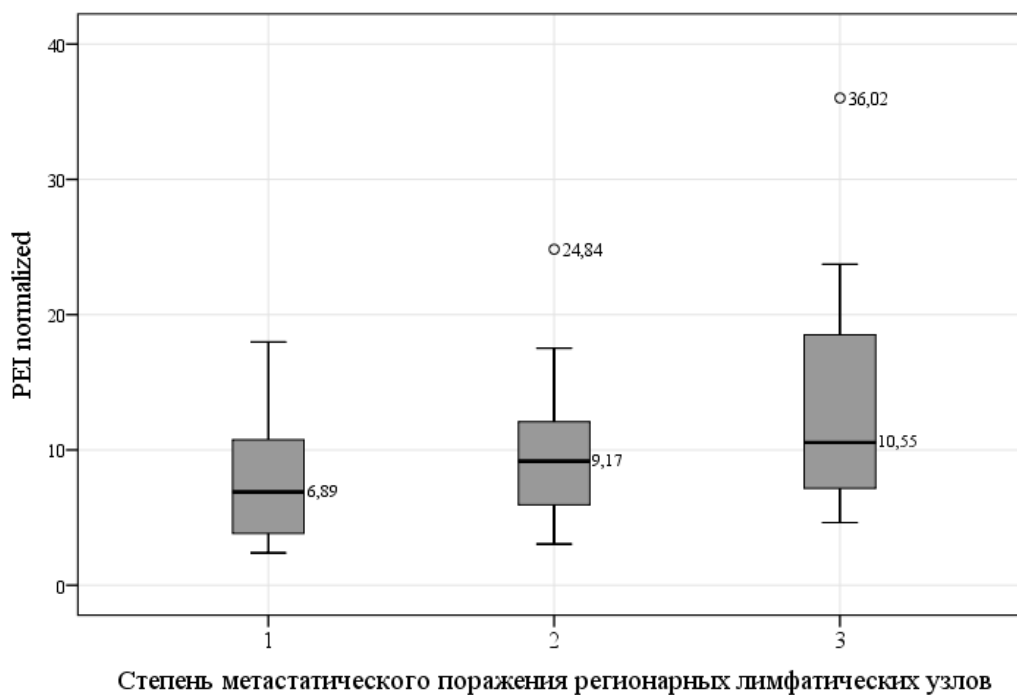


Рисунок 20. Сравнение значений отношения PEI в зависимости от степени метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

При сравнении значений параметров МРТ и ПЭТ в зависимости от экспрессии отдельных рецепторов статистически значимых различий не было получено ни в одном случае ($p > 0,05$).

Однако при оценке различий изучаемых диагностических показателей в зависимости от молекулярного типа опухоли были получены следующие результаты (таблица 8).

Таблица 8. Сравнение параметров МРТ и ПЭТ в зависимости от молекулярного типа опухоли

Параметры ПЭТ и МРТ	Молекулярный тип опухоли								p
	HER2+		Luminal A		Luminal B		Triple negative		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
SUV _{max}	7,5	5,4-9,2	4,62	4,35-7,44	8,4	5,17-13,14	10,2	5,8-13,6	0,278
ADC _{mean}	937	796,5-1102	957	926,5-1005	821,5	729,5-871,5	782	720-913	0,013*
ADC _{min}	393	382-525,5	446	426,5-525	364	287,5-472	276	252-389	0,048*
PEI	8,78	5,29-17,0	6,46	5,03-8,63	9,17	5,86-12,28	7,1	4,63-12,09	0,709

* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В соответствии с полученными данными, 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 ($p=0,039$). При сравнении типов опухоли Luminal A и HER2+ различия показателя были статистически не значимы ($p=0,444$). Медианы среднего значения ИКД в зависимости от молекулярного типа опухоли сопоставлены на рисунке 21.

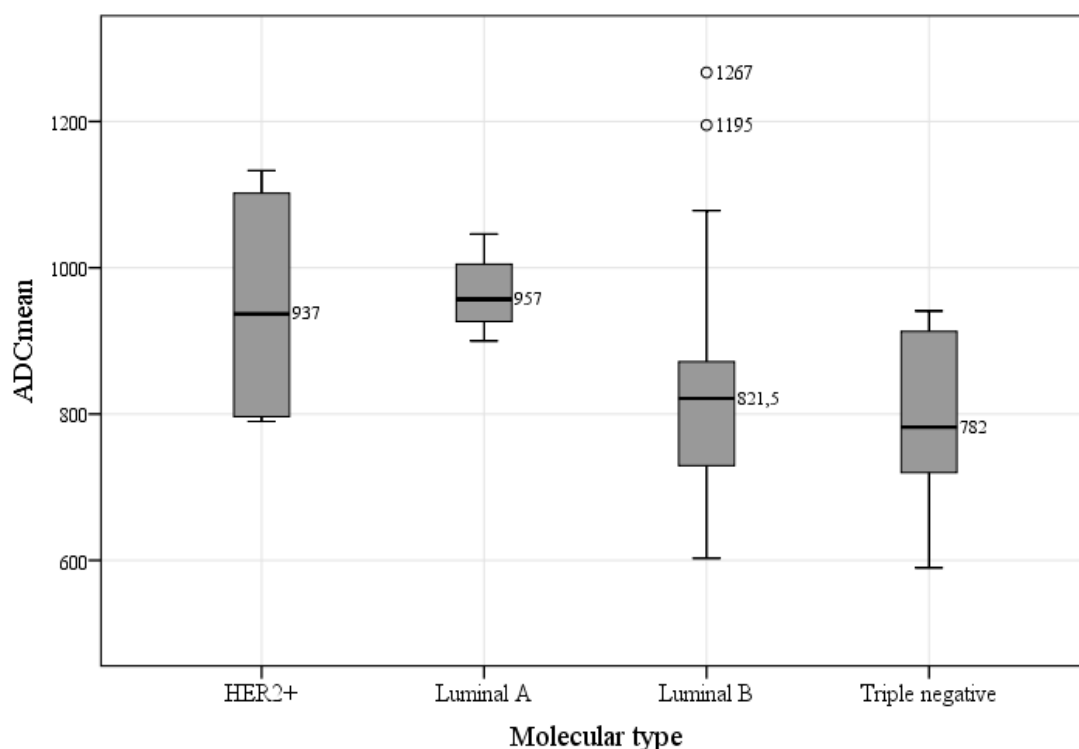


Рисунок 21. Сравнение средних значений ИКД в зависимости от молекулярного типа опухоли.

При попарных сравнениях минимального значения ИКД при разных молекулярных типах опухоли были отмечены различия, уровень значимости которых приближался к критическому, между типами Luminal A и Triple negative ($p=0,053$).

Таким образом, отмечались статистически значимые взаимосвязи показателя SUV_{max} 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 (6):

$$F1 = 0,229 + 0,126 * X_{PEI} + 0,099 * X_{SUV} - 0,002 * X_{ADC_{mean}} - 0,001 * X_{ADC_{min}} \quad (6)$$

Функция 2 принимала следующий вид (7):

$$F2 = -1,851 - 0,074 * X_{PEI} + 0,157 * X_{SUV} + 0,003 * X_{ADC_{min}} \quad (7)$$

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 ($p=0,015$). Функция 1 отличалась умеренной корреляционной связью ($r=0,48$), а функция 2 – слабой связью с признаком принадлежности пациента к определенной группе риска по NPI ($p=0,237$).

Центроиды значений дискриминантных функций 1 и 2 в сравниваемых прогностических группах принимали следующие значения (таблица 9).

Таблица 9. Значения центроидов дискриминантных функций в сравниваемых прогностических группах риска по NPI.

Группа риска по NPI	Функция F1	Функция F2
Low	-0,981	-0,339
Medium	-0,136	0,246
High	0,579	-0,167

Исходя из значений центроидов, константа дискриминации для функции 1, разделяющая группы низкого и среднего риска, составляла $-0,56$, а константа, разделяющая группы среднего и высокого риска, составляла $0,22$. Соответственно, значения F1 ниже $-0,56$ увеличивали вероятность отнесения пациента к группе низкого риска по NPI, от $-0,56$ до $0,22$ – к группе среднего риска, а выше $0,22$ – свидетельствовали в пользу высокого риска по NPI.

Константа дискриминации для функции 2, разделяющая группы низкого и среднего риска, составляла $-0,05$, а константа, разделяющая группы высокого и среднего риска, составляла $0,04$. Соответственно, значения F2 выше $0,04$, увеличивали вероятность отнесения пациента к группе среднего риска, тогда как более низкие значения могли свидетельствовать как о низком, так и о высоком риске по NPI.

Для более точной классификации пациентов по прогностическим группам риска по NPI была построена территориальная карта, представленная на рисунке 22.

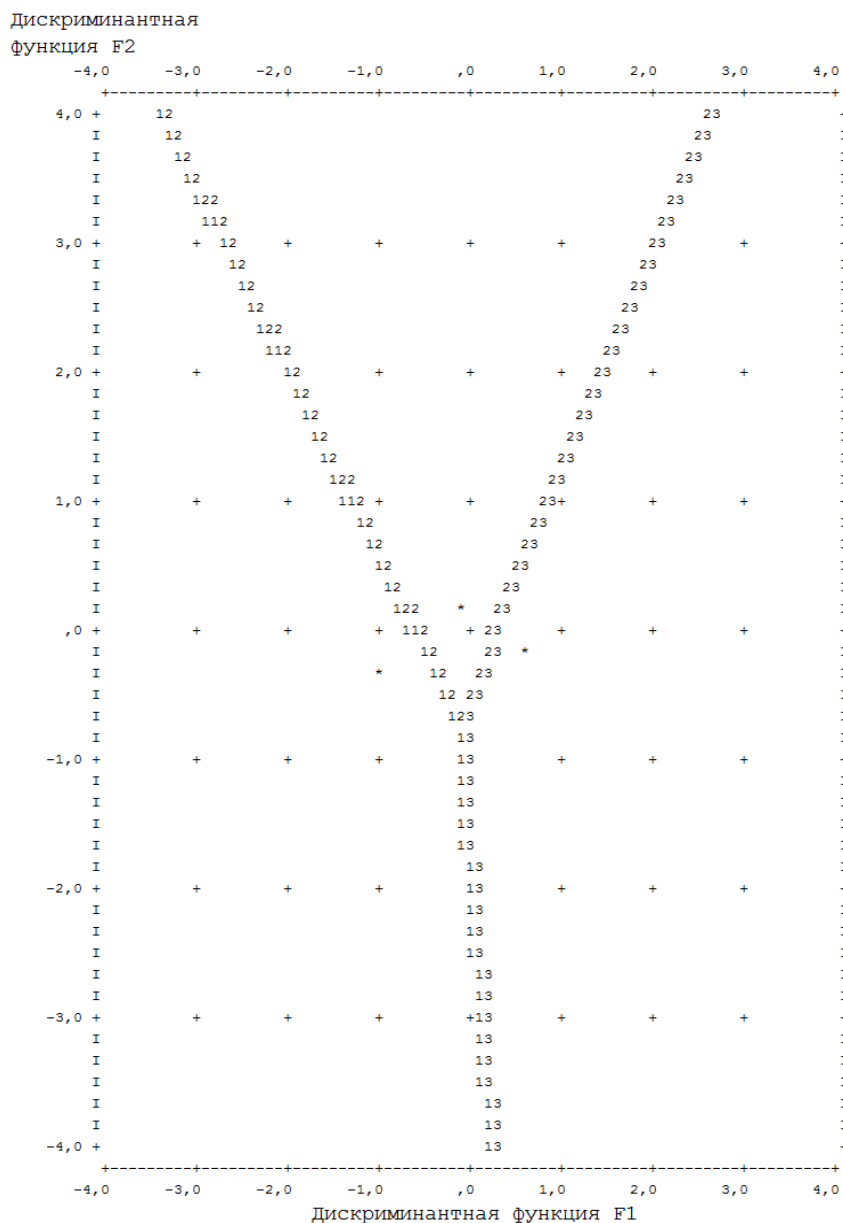


Рисунок 22. Территориальная карта классификации пациентов по прогностическим группам риска, исходя из параметров МРТ и ПЭТ.

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.

При оценке чувствительности разработанной прогностической модели было установлено, что 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 (при этом к группе низкого риска были отнесены 33,3% исследуемых, а к группе высокого риска – 30,0%).

Для определения прогностической эффективности исследуемых параметров МРТ и ПЭТ при определении молекулярного типа опухоли, последний признак был сгруппирован на две категории: в первую вошли случаи опухоли HER2+ и Luminal A, во вторую – Luminal B и Triple negative. По исходным 4 молекулярным типам опухоли статистически значимых моделей получить не удалось.

В результате ROC-анализа зависимости вероятности принадлежности опухоли к одной из категорий по молекулярным типам от изучаемых диагностических показателей были получены две статистически значимые модели – для среднего и минимального значений ИКД ($p=0,002$ и $p=0,013$, соответственно). ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности принадлежности опухоли к типам Luminal A и HER2+ от среднего значения ИКД, представлена на рисунке 23.

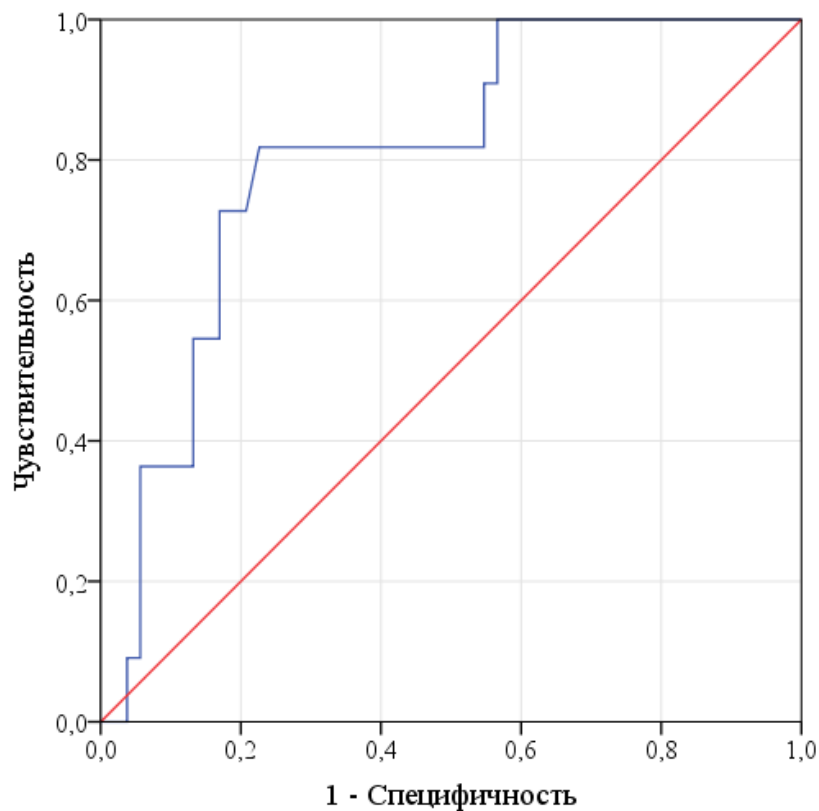


Рисунок 23. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности принадлежности опухоли к типам Luminal A и HER2+ от среднего ИКД.

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%.

На рисунке 24 представлена ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности принадлежности опухоли к типам Luminal A и HER2+ от минимального значения ИКД. Площадь под данной ROC-кривой составляла $0,738 \pm 0,066$ (95% ДИ: 0,609-0,867). Минимальное значение ИКД в точке «cut-off» составляло 396 мм²/с: при значениях показателя равных или выше данного уровня прогнозировалась принадлежность опухоли к молекулярным типам Luminal A или HER2+, при значениях ниже 396 –

принадлежность к типам Luminal B или Triple negative. Чувствительность модели составила также 81,8%, специфичность – 60,4%.

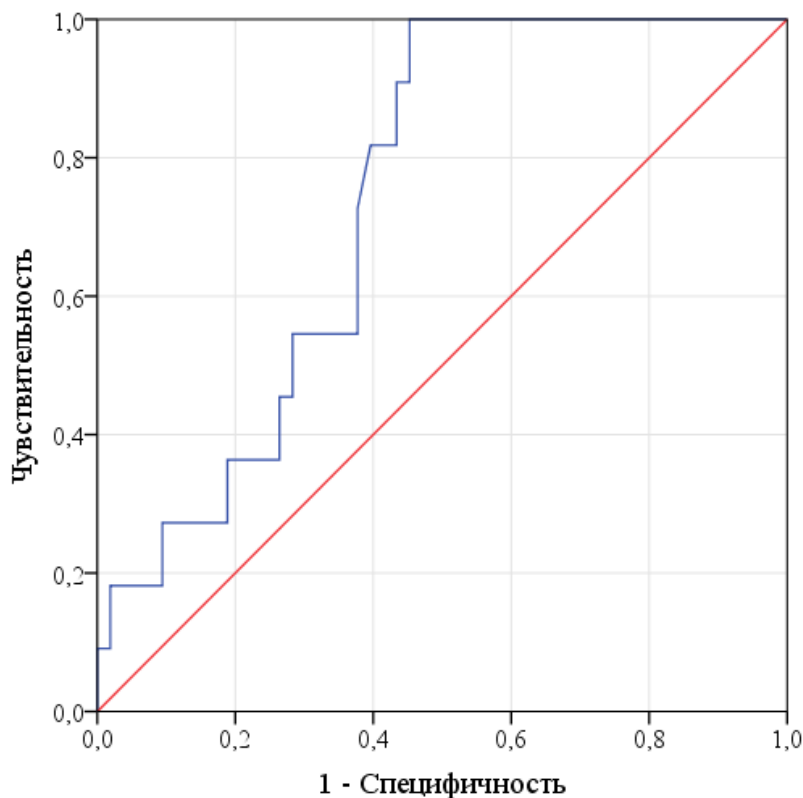


Рисунок 24. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности принадлежности опухоли к типам Luminal A и HER2+ от минимального ИКД.

Наконец, с помощью метода бинарной логистической регрессии была построена прогностическая модель, позволяющая классифицировать исследуемых по различным категориям, объединяющим определенные молекулярные типы опухоли, исходя из параметров МРТ и ПЭТ. При этом для отбора статистически значимых факторов использовался метод исключения, в результате была получена регрессионная функция (8).

$$P = 1/(1+e^{-z}) * 100\%$$

$$z = -10,79 - 0,211 * X_{SUV} + 0,011 * X_{ADC_{mean}} + 0,003 * X_{ADC_{min}}, \quad (8)$$

где P – вероятность принадлежности опухоли к молекулярным типам Luminal A или HER2+ (%); X_{SUV} – значение показателя SUVmax, $X_{ADC_{mean}}$ – среднее значение ИКД (mm^2/c), $X_{ADC_{min}}$ – минимальное значение ИКД (mm^2/c).

Полученная регрессионная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Согласно значению коэффициента Найджелкерка, модель (8) учитывала до 40,9% факторов, определяющих молекулярных тип опухоли.

В соответствии с регрессионными коэффициентами увеличение значения SUVmax сопровождалось снижением, а увеличение среднего и минимального значений ИКД – ростом вероятности принадлежности опухоли к одному из молекулярных типов – Luminal A или HER2+. Исходя из значений отношения шансов для каждого из факторов в составе прогностической модели (8), увеличение SUVmax на 1 снижало шансы отнесения опухоли к молекулярному типу Luminal A или HER2+ на 19%, увеличение среднего значения ИКД на $1 \text{ мм}^2/\text{с}$ – увеличивало шансы принадлежности опухоли к указанным типам на 1,1%, а минимального значения ИКД – на 0,3%.

Для определения оптимального разделяющего значения логистической функции P, позволяющего с наивысшей точностью классифицировать пациентов по одной из категорий молекулярных типов опухоли, использовался метод ROC-анализа, с помощью которого была получена следующая кривая (рисунок 25).

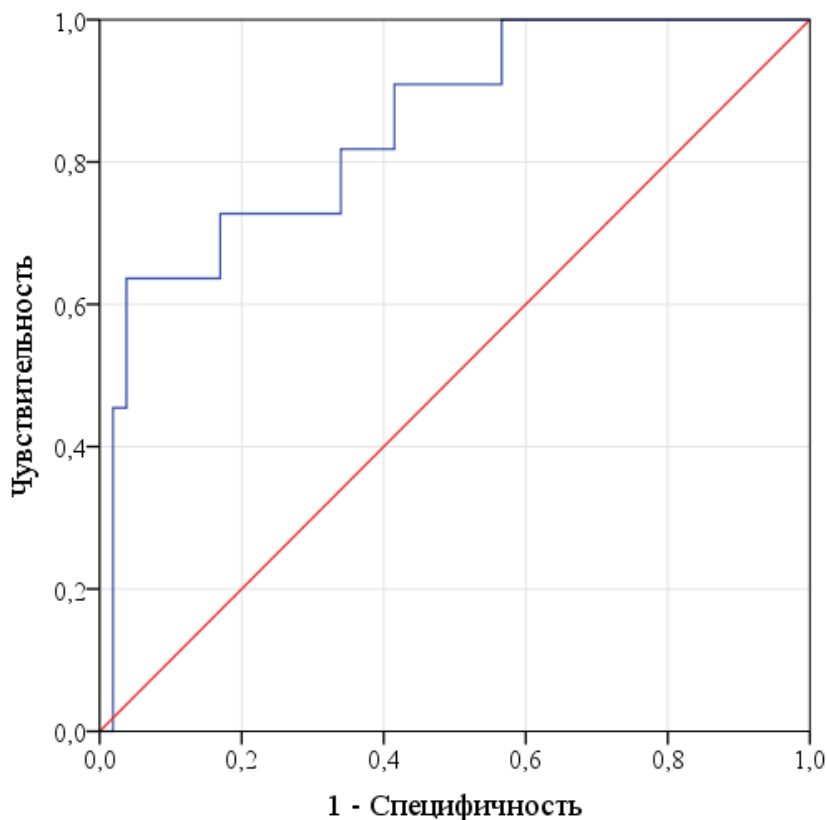


Рисунок 25. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности принадлежности опухоли к типам Luminal A и HER2+ от значения функции P.

Площадь под полученной ROC-кривой составила $0,849 \pm 0,063$ (95% ДИ: 0,725-0,973). Значение логистической функции P в точке «cut-off» составляло 23%, при значениях P равных или превышающих 23% делался вывод о принадлежности опухоли к молекулярным типам HER2+ или Luminal A, при более низких значениях – о принадлежности к типам Luminal B или Triple negative. Чувствительность прогностической модели составила 72,7%, специфичность – 83%.

Диагностическая эффективность регрессионной модели (8), сопоставимая с однофакторной прогностической моделью, определяющей вероятность одной и категорий молекулярных типов опухоли исходя только из среднего значения ИКД, свидетельствует об отсутствии необходимости учета большого количества параметров МРТ и ПЭТ для соответствующей классификации пациентов. Для прогнозирования принадлежности опухоли к

типам HER2+ или Luminal A достаточно определения только одного параметра – среднего значения ИКД.

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

Общее количество метастатических очагов, описанных в группе сравнения 18F-ФДГ ПЭТ/КТ и МРТ всего тела, составило n=398; в группе сравнения КТ и МРТ всего тела n=422.

В группе сравнения 18F-ФДГ ПЭТ/КТ и МРТ всего тела первичная опухоль имела у 6 пациенток (26,1%), регионарные лимфатические узлы были поражены у 3 пациентов (13,0%), отдаленные лимфатические узлы – у 2 (8,7%). Метастатическое поражение легких, печени и скелета определялось у 6 (26,1%), 2 (8,7%) и 11 (47,8%) пациенток, соответственно.

В группе сравнения КТ и МРТ всего тела первичная опухоль имела у 6 пациенток (33,3%), регионарные лимфатические узлы были поражены у 2 пациентов (11,1%), отдаленные лимфатические узлы не прослеживались ни у одной пациентки. Метастатическое поражение легких, печени и скелета определялось у 3 (16,6%), 2 (11,1%) и 6 (33,3%) пациенток, соответственно.

Анализ групп сравнения по пациентам

Параметры тестов в виде показателей чувствительности, специфичности, точности, положительного и отрицательного прогностического значения (PPV и NPV соответственно), а также сравнительные результаты анализа в группе сравнения 18F-ФДГ ПЭТ/КТ и МРТ всего тела сведены в таблицах 10 и 11. Наименьшее число совпадений результатов (43,5%) определялось в отношении метастатического поражения отдаленных лимфатических узлов. Полученный результат связан с низкой специфичностью (33,3%) и точностью (39,1%) ДВИ. Следует обратить внимание на 100% точность ДВИ против 78,3% и 95,7% точности 18F-ФДГ ПЭТ/КТ при выявлении метастатического поражения костей скелета и печени, соответственно. Относительно высокая (87%) доля совпадений

результатов обнаружения метастатических очагов легких объясняется 100% положительным прогностическим значением ДВИ.

Параметры тестов в виде показателей чувствительности, специфичности, точности, положительного и отрицательного прогностического значения (PPV и NPV соответственно), а также сравнительные результаты анализа в группе сравнения КТ и МРТ всего тела сведены в таблицах 12 и 13. ДВИ продемонстрировала меньшую (94,4% против 100%) точность диагностики метастатического поражения легких и печени. Как ДВИ, так и КТ не показали достаточной точности (33,3% и 44,4% соответственно) выявления отдаленных метастатических лимфатических узлов. Вместе с тем ДВИ и КТ продемонстрировали высокую (более 85%) долю совпадения результатов.

Анализ групп сравнения по очагам

Параметры тестов в виде показателей чувствительности, специфичности, точности, положительного и отрицательного прогностического значения (PPV и NPV соответственно) в группе сравнения ДВИ и 18F-ФДГ ПЭТ/КТ всего тела представлены в таблице 14. В целом результаты коррелируют с приведенными выше. Небольшое снижение точности 18F-ФДГ ПЭТ/КТ в диагностике опухоли молочной железы (95,7%) связано с ложноположительным результатом (n=1) по причине артефакта от хирургического шовного материала. Как и в анализе по пациентам, ДВИ значительно уступила 18F-ФДГ ПЭТ/КТ в определении метастатического поражения регионарных и отдаленных метастатических узлов (47,7 и 27,0% против 91,2 и 81,1% соответственно). 18F-ФДГ ПЭТ/КТ имела значительное преимущество в выявлении очагового поражения легких (94,6%) против 21,8% у ДВИ, что связано в первую очередь с 100% чувствительностью 18F-ФДГ ПЭТ/КТ. Тем не менее, у одной пациентки поствоспалительные изменения легких по данным 18F-ФДГ ПЭТ/КТ были ошибочно интерпретированы как метастатическое поражение. В диагностике метастатических изменений печени и скелета ДВИ, напротив, имела

преимущество (97,8 и 100% против 71,1 и 60,1%), что связано с ложноотрицательными результатами 18F-ФДГ ПЭТ/КТ в отношении печени (n=1) и скелета (n=4, рисунок 26).

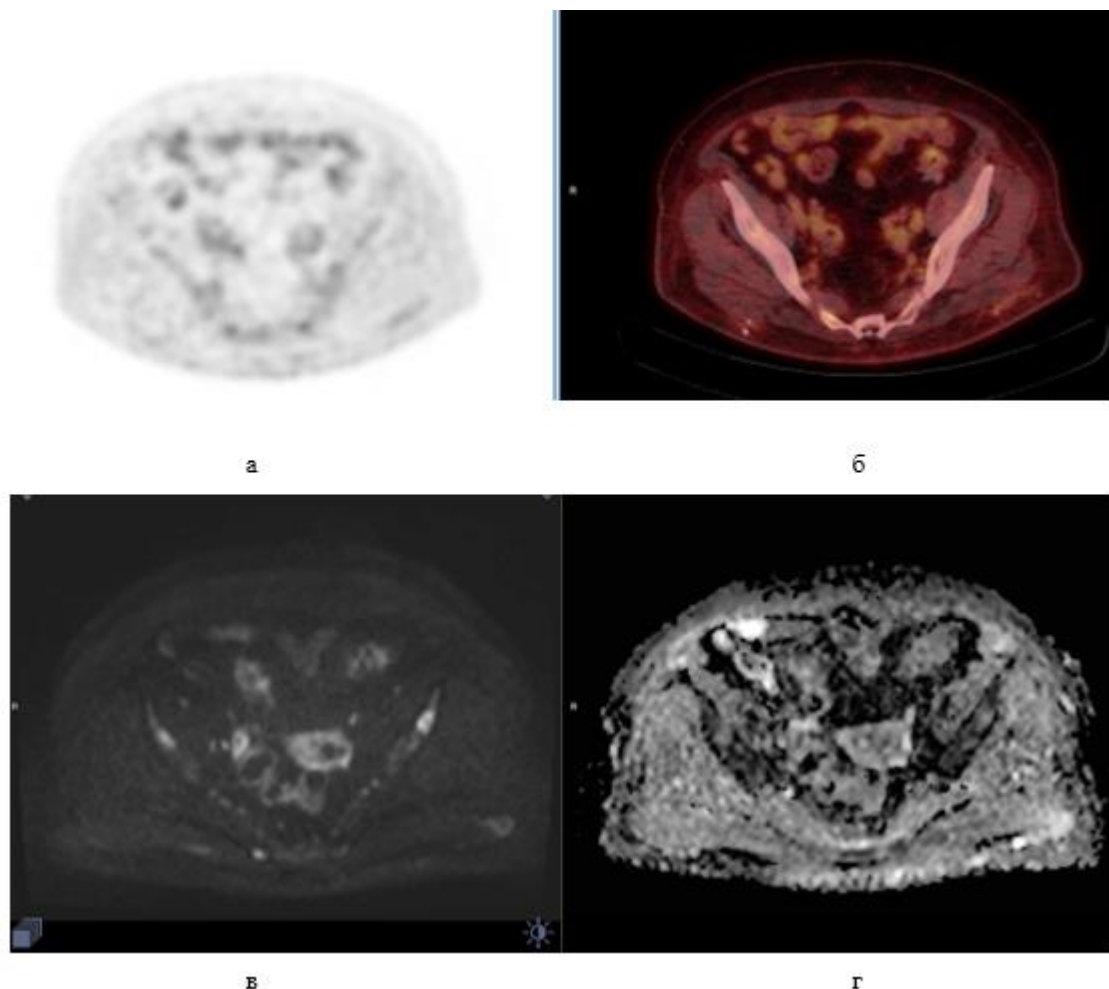


Рисунок 26. 18F-ФДГ ПЭТ/КТ и МРТ всего тела с ДВИ у пациентки с метастатическим раком молочной железы: а – изображение моноПЭТ с коррекцией аттенюации; б – совмещенное изображение ПЭТ/КТ без признаков метастатического поражения скелета; в – на ДВИ определяются одиночные метастатические очаги подвздошных костей; г – на карте ИКД также прослеживается ограничение диффузии в метастатических очагах.

Параметры тестов в виде показателей чувствительности, специфичности, точности, положительного и отрицательного прогностического значения (PPV и NPV соответственно) в группе сравнения ДВИ и КТ всего тела представлены в таблице 15. Как и в группе сравнения

ДВИ и 18F-ФДГ ПЭТ/КТ, точность диагностики метастатического поражения отдаленных лимфатических узлов оказалось низкой (12% для ДВИ, 24,2% для КТ). ДВИ уступила в точности выявления метастазов легких (57,5% против 100% у КТ), однако ожидаемо превзошла КТ в обнаружении метастатических очагов печени и скелета (9,7 и 99,0% против 44,1% и 34,4%)

Таблица 10. Параметры ДВИ и ПЭТ/КТ при анализе по пациентам (n = 23).

Анатомическая область	Истинный результат		Результат ДВИ				Результат ПЭТ/КТ				Параметры теста ДВИ, точечная оценка (95% ДИ)					Параметры теста ПЭТ/КТ, точечная оценка (95% ДИ)				
	+	-	ИП	ЛО	ИО	ЛП	ИП	ЛО	ИО	ЛП	Sens	Spec	Valid	PPV	NPV	Sens	Spec	Valid	PPV	NPV
<i>Первичная опухоль</i>	6	17	6	0	17	0	5	1	17	0	100,0 (54,1; 100,0)	100,0 (80,5; 100,0)	100,0 (85,2; 100,0)	100,0 (54,1; 100,0)	100,0 (80,5; 100,0)	83,3 (35,9; 99,6)	100,0 (80,5; 100,0)	95,7 (78,1; 99,1)	100,0 (47,8; 100,0)	94,4 (72,7; 99,9)
<i>Регионарные лимфатические узлы</i>	3	20	1	2	17	3	3	0	20	0	33,3 (0,8; 90,6)	85,0 (62,1; 96,8)	78,3 (56,3; 92,5)	25,0 (0,6; 80,6)	89,5 (66,9; 98,7)	100,0 (29,2; 100,0)	100,0 (83,2; 100,0)	100,0 (85,2; 100,0)	100,0 (29,2; 100,0)	100,0 (83,2; 100,0)
<i>Отдаленные лимфатические узлы</i>	2	21	2	0	7	14	2	0	20	1	100,0 (15,8; 100,0)	33,3 (14,6; 57,0)	39,1 (19,7; 61,5)	12,5 (1,6; 38,3)	100,0 (59,0; 100,0)	100,0 (15,8; 100,0)	95,2 (76,2; 99,9)	95,7 (78,1; 99,9)	66,7 (9,4; 99,2)	100,0 (83,2; 100,0)
<i>Легкие</i>	6	17	4	2	17	0	6	0	16	1	66,7 (22,3; 95,7)	100,0 (80,5; 100,0)	91,3 (72,0; 98,9)	100,0 (39,8; 100,0)	89,5 (66,9; 98,7)	100,0 (54,1; 100,0)	94,1 (71,3; 99,9)	95,7 (78,1; 99,9)	85,7 (42,1; 99,6)	100,0 (79,4; 100,0)
<i>Печень</i>	2	21	2	0	21	0	1	1	21	0	100,0 (15,8; 100,0)	100,0 (83,9; 100,0)	100,0 (85,2; 100,0)	100,0 (15,8; 100,0)	100,0 (83,9; 100,0)	50,0 (1,3; 98,7)	100,0 (83,9; 100,0)	95,7 (78,1; 99,9)	100,0 (2,5; 100,0)	95,5 (77,2; 99,9)
<i>Скелет</i>	11	12	11	0	12	0	7	4	11	1	100,0 (71,5; 100,0)	100,0 (73,5; 100,0)	100,0 (85,2; 100,0)	100,0 (71,5; 100,0)	100,0 (73,5; 100,0)	63,6 (30,8; 89,1)	91,7 (61,5; 99,8)	78,3 (56,3; 92,5)	87,5 (47,3; 99,7)	73,3 (44,9; 92,2)
<i>Все метастазы</i>	14	9	14	0	4	5	12	2	8	1	100,0 (76,8; 100,0)	44,4 (13,7; 100,0)	78,3 (56,3; 100,0)	73,7 (48,8; 100,0)	100,0 (39,8; 100,0)	85,7 (57,2; 100,0)	88,9 (51,8; 100,0)	87,0 (66,4; 100,0)	92,3 (64,0; 100,0)	80,0 (44,4; 100,0)

										100,0)	78,8)	92,5)	90,9)	100,0)	98,2)	99,7)	97,2)	99,8)	97,5)
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--------	-------	-------	-------	--------	-------	-------	-------	-------	-------

Таблица 11. Сравнение результатов ДВИ и ПЭТ/КТ по пациентам (n = 23).

Результат ДВИ	Результат ПЭТ/КТ													
	Первичная опухоль		Регионарные лимфатические узлы		Отдаленные лимфатические узлы		Легкие		Печень		Скелет		Все метастазы	
	Отриц. т.	Положит. т.	Отриц. т.	Положит. т.	Отриц. т.	Положит. т.	Отриц. т.	Положит. т.	Отриц. т.	Положит. т.	Отриц. т.	Положит. т.	Отриц. т.	Положит. т.
Отрицат.	17 (73,9%)	0 (0,0%)	17 (73,9%)	2 (8,7%)	7 (30,4%)	0 (0,0%)	16 (69,6%)	3 (13,0%)	21 (91,3%)	0 (0,0%)	11 (47,8%)	1 (4,4%)	4 (17,4%)	0 (0,0%)
Положит.	1 (4,4%)	5 (21,7%)	3 (13,0%)	1 (4,4%)	13 (56,5%)	3 (13,0%)	0 (0,0%)	4 (17,4%)	1 (4,4%)	1 (4,4%)	4 (17,4%)	7 (30,4%)	6 (26,1%)	13 (56,5%)
Совпадение результатов, %	95,7		78,3		43,5		87,0		95,7		78,3		73,9	
P (McNemar)	1,000		1,000		0,0002		0,250		1,000		0,375		0,0313	
Карра	0,881		0,161		0,123		0,650		0,646		0,559		0,430	
OR (95% ДИ)	- (0,03; -)		1,50 (0,17; 17,95)		- (3,05; -)		0,00 (0,00; 2,42)		- (0,03; -)		4,00 (0,40; 196,99)		- (1,18; -)	

Таблица 12. Параметры ДВИ и КТ при анализе по пациентам (n = 18).

Анатомическая область	Истинный результат		Результат ДВИ				Результат КТ				Параметры теста ДВИ, точечная оценка (95% ДИ)					Параметры теста КТ, точечная оценка (95% ДИ)				
	+	-	ИП	ЛО	ИО	ЛП	ИП	ЛО	ИО	ЛП	Sens	Spec	Valid	PPV	NPV	Sens	Spec	Valid	PPV	NPV
<i>Первичная опухоль</i>	6	12	6	0	12	0	6	0	12	0	100,0 (54,1; 100,0)	100,0 (73,5; 100,0)	100,0 (81,5; 100,0)	100,0 (54,1; 100,0)	100,0 (73,5; 100,0)	100,0 (54,1; 100,0)	100,0 (73,5; 100,0)	100,0 (81,5; 100,0)	100,0 (54,1; 100,0)	100,0 (73,5; 100,0)
<i>Регионарные лимфатические узлы</i>	2	16	2	0	16	0	2	0	16	0	100,0 (15,8; 100,0)	100,0 (79,4; 100,0)	100,0 (81,5; 100,0)	100,0 (15,8; 100,0)	100,0 (79,4; 100,0)	100,0 (15,8; 100,0)	100,0 (79,4; 100,0)	100,0 (81,5; 100,0)	100,0 (15,8; 100,0)	100,0 (79,4; 100,0)
<i>Отдаленные лимфатические узлы</i>	0	18	0	0	6	12	0	0	8	10	-	33,3 (13,3; 59,0)	33,3 (13,3; 59,0)	0,0 (0,0; 26,5)	100,0 (54,1; 100,0)	-	44,4 (21,5; 69,2)	44,4 (21,5; 69,2)	0,0 (0,0; 30,8)	100,0 (63,1; 100,0)
<i>Легкие</i>	3	15	2	1	15	0	3	0	15	0	66,7 (9,4; 99,2)	100,0 (78,2; 100,0)	94,4 (72,7; 99,9)	100,0 (15,8; 100,0)	93,8 (69,8; 99,8)	100,0 (29,2; 100,0)	100,0 (78,2; 100,0)	100,0 (81,5; 100,0)	100,0 (29,2; 100,0)	100,0 (78,2; 100,0)
<i>Печень</i>	2	16	2	0	15	1	2	0	16	0	100,0 (15,8; 100,0)	93,8 (67,8; 99,8)	94,4 (72,7; 99,9)	66,7 (9,4; 99,2)	100,0 (78,2; 100,0)	100,0 (15,8; 100,0)	100,0 (79,4; 100,0)	100,0 (81,5; 100,0)	100,0 (15,8; 100,0)	100,0 (79,4; 100,0)
<i>Скелет</i>	6	12	6	0	11	1	5	1	12	0	100,0	91,7	94,4	85,7	100,0	83,3	100,0	94,4	100,0	92,3

											(54,1; 100,0)	(61,5; 99,8)	(72,7; 99,9)	(42,1; 99,6)	(71,5; 100,0)	(35,9; 99,6)	(73,5; 100,0)	(72,7; 99,9)	(47,8; 100,0)	(64,0; 99,8)
<i>Все метастазы</i>	9	9	8	1	1	8	9	0	2	7	88,9 (51,8; 99,7)	11,1 (0,3; 48,2)	50,0 (26,0; 74,0)	50,0 (24,7; 75,3)	50,0 (1,3; 98,7)	100,0 (66,4; 100,0)	22,2 (2,8; 60,0)	61,1 (35,7; 82,7)	56,3 (29,9; 80,2)	100,0 (15,8; 100,0)

Таблица 13. Сравнение результатов ДВИ и КТ по пациентам (n = 18).

Результат ДВИ	Результат КТ													
	Первичная опухоль		Регионарные лимфатические узлы		Отдаленные лимфатические узлы		Легкие		Печень		Скелет		Все метастазы	
	Отрица т.	Положи т.	Отрица т.	Положи т.	Отрица т.	Положи т.	Отрица т.	Положи т.	Отрица т.	Положи т.	Отрица т.	Положи т.	Отрица т.	Положи т.
Отрицат.	12 (66,7%)	0 (0,0%)	16 (88,9%)	0 (0,0%)	6 (33,3%)	0 (0,0%)	15 (83,3%)	1 (5,6%)	15 (83,3%)	0 (0,0%)	11 (61,1%)	0 (0,0%)	1 (5,6%)	1 (5,6%)
Положит.	0 (0,0%)	6 (33,3%)	0 (0,0%)	2 (11,1%)	2 (11,1%)	10 (55,6%)	0 (0,0%)	2 (11,1%)	1 (5,6%)	2 (11,1%)	2 (11,1%)	5 (27,8%)	1 (5,6%)	15 (83,3%)
Совпадени е результато в, %	100,0		100,0		88,9		94,4		94,4		88,9		88,9	
Р (McNemar)	1,000 1,000		1,000 1,000		0,500 0,769		1,000 0,769		1,000 0,769		0,500 0,753		1,000 0,438	

Карра ОР (95% ДИ)	- (-; -)	- (-; -)	- (0,19; -)	0,00 (0,00; 39,00)	- (0,03; -)	- (0,19; -)	1,00 (0,01; 78,50)
-------------------------	----------	----------	-------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------

Таблица 14. Параметры ДВИ и ПЭТ/КТ при анализе по очагам.

Анатомическая область	Истинный результат		Результат ДВИ				Результат ПЭТ/КТ				Параметры теста ДВИ, точечная оценка (95% ДИ)					Параметры теста ПЭТ/КТ, точечная оценка (95% ДИ)				
	+	-	ИП	ЛО	ИО	ЛП	ИП	ЛО	ИО	ЛП	Sens	Spec	Valid	PPV	NPV	Sens	Spec	Valid	PPV	NPV
<i>Первичная опухоль</i>	6	17	6	0	17	0	5	1	17	0	100,0 (54,1; 100,0)	100,0 (80,5; 100,0)	100,0 (85,2; 100,0)	100,0 (54,1; 100,0)	100,0 (80,5; 100,0)	83,3 (35,9; 99,6)	100,0 (80,5; 100,0)	95,7 (78,1; 99,1)	100,0 (47,8; 100,0)	94,4 (72,7; 99,9)
<i>Регионарные лимфатические узлы</i>	14	20	4	10	17	13	11	3	20	0	28,6 (8,4; 58,1)	56,7 (37,4; 74,5)	47,7 (32,5; 63,3)	23,5 (6,8; 49,9)	37,0 (19,4; 57,6)	78,6 (49,2; 95,3)	100,0 (83,2; 100,0)	91,2 (76,3; 98,1)	100,0 (71,5; 100,0)	87,0 (66,4; 97,2)
<i>Отдаленные лимфатические узлы</i>	10	21	10	0	7	46	10	0	20	7	100,0 (69,2; 100,0)	13,2 (5,5; 25,3)	27,0 (16,6; 39,7)	17,9 (8,9; 30,4)	100,0 (59,0; 100,0)	100,0 (69,2; 100,0)	74,1 (53,7; 88,9)	81,1 (64,8; 92,0)	58,8 (32,9; 81,6)	100,0 (83,2; 100,0)
<i>Легкие</i>	158	17	36	12 2	17	3	158	0	16	10	22,8 (16,5; 30,1)	85,0 (62,1; 96,8)	29,8 (23,2; 37,1)	92,3 (79,1; 98,4)	12,2 (7,3; 18,9)	100,0 (97,7; 100,0)	61,5 (40,6; 79,8)	94,6 (90,2; 97,4)	94,0 (89,3; 97,1)	100,0 (79,4; 100,0)
<i>Печень</i>	24	21	23	1	21	0	11	13	21	0	95,8 (78,9; 99,9)	100,0 (83,9; 100,0)	97,8 (88,2; 99,9)	100,0 (85,2; 100,0)	95,5 (77,2; 99,9)	45,8 (25,6; 67,2)	100,0 (83,9; 100,0)	71,1 (55,7; 83,6)	100,0 (71,5; 100,0)	61,8 (43,6; 77,8)
<i>Скелет</i>	186	12	18 6	0	12	0	108	78	11	1	100,0 (98,0; 100,0)	100,0 (73,5; 100,0)	100,0 (98,2; 100,0)	100,0 (98,0; 100,0)	100,0 (73,5; 100,0)	58,1 (50,6; 65,2)	91,7 (61,5; 99,8)	60,1 (52,9; 67,0)	99,1 (95,0; 100,0)	12,4 (6,3; 21,0)

Таблица 15. Параметры ДВИ и КТ при анализе по очагам.

Анатомическая область	Истинный результат		Результат ДВИ				Результат КТ				Параметры теста ДВИ, точечная оценка (95% ДИ)					Параметры теста КТ, точечная оценка (95% ДИ)				
	+	-	ИП	ЛО	ИО	ЛП	ИП	ЛО	ИО	ЛП	Sens	Spec	Valid	PPV	NPV	Sens	Spec	Valid	PPV	NPV
<i>Первичная опухоль</i>	6	12	6	0	12	0	6	0	12	0	100,0 (54,1; 100,0)	100,0 (73,5; 100,0)	100,0 (81,5; 100,0)	100,0 (54,1; 100,0)	100,0 (73,5; 100,0)	100,0 (54,1; 100,0)	100,0 (73,5; 100,0)	100,0 (81,5; 100,0)	100,0 (54,1; 100,0)	100,0 (73,5; 100,0)
<i>Регионарные лимфатические узлы</i>	11	16	7	4	16	0	7	4	16	0	63,6 (30,8; 89,1)	100,0 (79,4; 100,0)	100,0 (81,5; 100,0)	100,0 (59,0; 100,0)	80,0 (56,3; 94,3)	63,6 (30,8; 89,1)	100,0 (79,4; 100,0)	100,0 (81,5; 100,0)	100,0 (59,0; 100,0)	100,0 (56,3; 94,3)
<i>Отдаленные лимфатические узлы</i>	0	18	0	0	6	44	0	0	8	25	-	12,0 (4,5; 24,3)	12,0 (4,5; 24,3)	0,0 (0,0; 8,0)	100,0 (54,1; 100,0)	-	24,2 (11,1; 42,3)	24,2 (11,1; 42,3)	0,0 (0,0; 13,7)	100,0 (63,1; 100,0)
<i>Легкие</i>	72	15	35	37	15	0	72	0	15	0	48,6 (36,7; 60,7)	100,0 (78,2; 100,0)	57,5 (46,4; 68,0)	100,0 (90,0; 100,0)	28,8 (17,1; 43,1)	100,0 (95,0; 100,0)	100,0 (78,2; 100,0)	100,0 (95,8; 100,0)	100,0 (95,0; 100,0)	100,0 (78,2; 100,0)
<i>Печень</i>	43	16	43	0	15	1	10	33	16	0	100,0 (91,8; 100,0)	93,8 (67,8; 99,8)	98,3 (90,9; 100,0)	97,7 (88,0; 99,9)	100,0 (78,2; 100,0)	23,3 (11,8; 38,6)	100,0 (79,4; 100,0)	44,1 (31,2; 57,6)	100,0 (69,2; 100,0)	32,7 (19,9; 47,5)
<i>Скелет</i>	290	12	290	0	11	3	92	198	12	0	100,0 (98,7; 100,0)	78,6 (49,2; 95,3)	99,0 (97,1; 99,8)	99,0 (97,0; 99,8)	100,0 (71,5; 100,0)	31,7 (26,4; 37,4)	100,0 (73,5; 100,0)	34,4 (29,1; 40,1)	100,0 (96,1; 100,0)	5,7 (3,0; 9,8)

2.3.3 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 STAC 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. Наименьший размер опухоли по данным МРТ составил 3 мм, наибольший – 49 мм. У трех пациентов (14,3%) выявленные по МРТ опухоли не прослеживались по данным КТ без внутривенного контрастного усиления. При расчете их размеры были приняты за 0; наибольший размер выявленной опухоли по данным КТ составил 43 мм. Была выявлена статистически достоверная ($p < 0,001$) разница средних значений наибольшего размера опухоли (рисунок 27); 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 28). 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.

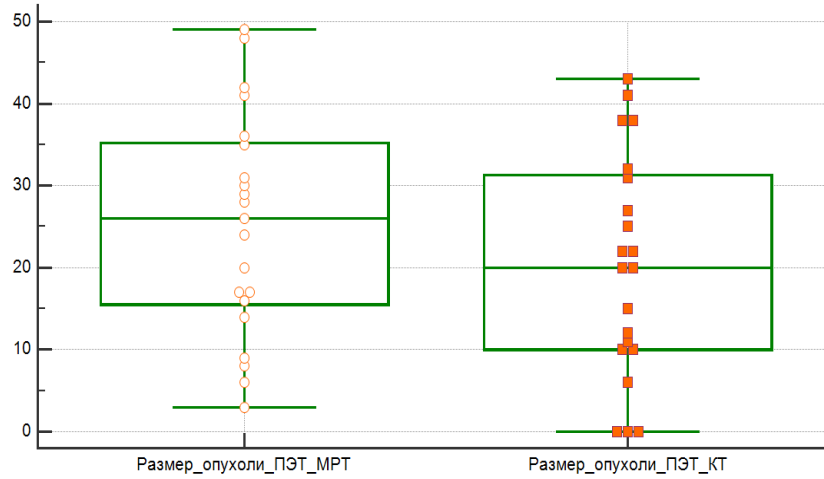


Рисунок 27. Диаграмма, демонстрирующая статистически значимую ($p < 0,001$) разницу средних размеров опухоли по данным измерений ПЭТ/МРТ и ПЭТ/КТ.

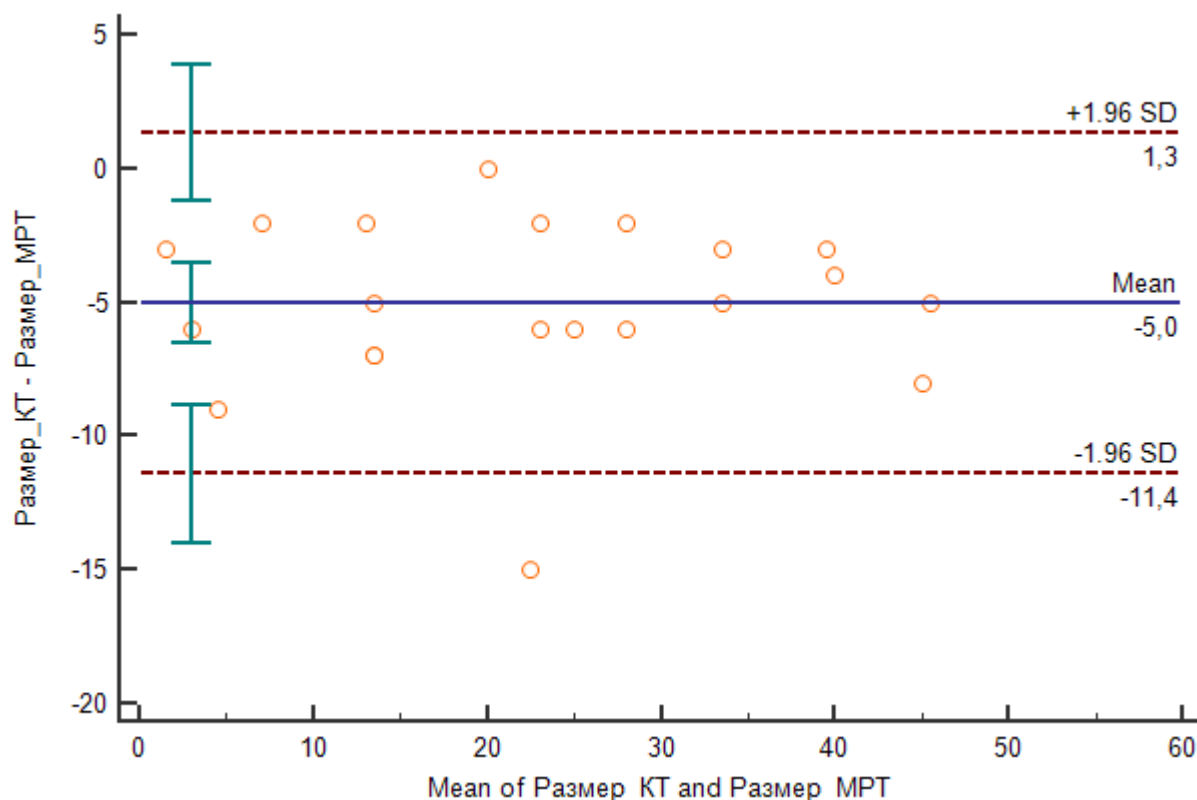


Рисунок 28. Сравнение средних значений размеров опухоли, измеренных по методам 18F-ФДГ ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ по методу Бланда-Алтмана ($p < 0,0001$).

Глава III. ВОЗМОЖНОСТИ МРТ, 18F-ФДГ ПЭТ/КТ И 18F-ФДГ ПЭТ/МРТ при раке молочной железы (собственные результаты)

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

Для оценки прогноза первичного рака молочной железы используется широкий спектр гистологических, иммуногистохимических и генетических параметров, выявление которых связано с инвазивными манипуляциями.

Для определения прогностического значения SUVmax при 18F-ФДГ ПЭТ/КТ, ИКД и PEI при МРТ с ДВИ и ДКУ была произведена оценка взаимосвязи между этими величинами и известными патологоанатомическими характеристиками опухоли, включающих в себя размер первичной опухоли и степень ее злокачественности, количество

пораженных лимфатических узлов, значение Ki-67, рецепторный статус, группу НПИ, молекулярный тип.

Взаимоотношения между ИКД и прогностическими факторами

В работе оценивались ИКД_{мин} и ИКД_{ср} с использованием b-факторов 50, 800 с/мм². Использование больших b-факторов позволяет элиминировать перфузионный эффект на ДВИ [145]. Согласно литературным данным, ИКД обратно пропорционален ядерно-цитоплазмемному соотношению клеток опухоли, которое является важным индикатором степени злокачественности.

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}. Данный феномен может быть объяснен влиянием повышенного ИКД участков некроза опухоли на значения 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).

ИКД является количественной величиной, отражающей величину ограничения диффузии жидкости в тканях. Диффузия зависит от множества факторов, включающих в себя величину межклеточных промежутков, плотность жидкости, проницаемость межклеточных и внутриклеточных мембран. Злокачественные опухоли молочной железы, как правило, демонстрируют повышение сигнала на ДВИ по сравнению с доброкачественными процессами и нормальной тканью железы. Причиной ограничения диффузии тканями опухоли может быть большее количество клеток на единицу объема и, как следствие, меньшие межклеточные промежутки.

Показатель Ki-67 известен как один из предикторов прогноза выживаемости при раке молочной железы. Высокие значения Ki-67 свидетельствуют о высокой степени злокачественности опухоли молочной железы, большей вероятности метастатического поражения лимфатических узлов и менее благоприятному прогнозу в отношении 5-летней выживаемости. Полученный результат также может быть дополнительным свидетельством того, что повышение Ki-67 свидетельствует о росте насыщенности клетками опухоли.

В своей работе Kim et al. [82] не обнаружили связи между значениями ИКД и прогностическими факторами, включающими возраст, размер, степень злокачественности опухоли, метастатическим поражением лимфатических узлов, рецепторным статусом опухоли. С другой стороны, Razek et al. [134] сообщают, что средние значения ИКД при инвазивном раке молочной железы значимо ниже у пациентов с опухолями высокой степени злокачественности, большими размерами опухоли и метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов. Результаты, полученные в нашей работе, соответствуют выводам авторов Choi et al. [36], подтвердившим наличие статистической взаимосвязи между значениями Ki-67 и ИКД для инвазивного протокового рака молочной железы, и Razek et al. [134] в отношении связи ИКД с метастатическим поражением лимфатических узлов.

Дискордантность наших результатов с выводами Kim et al. в отношении связи ИКД с метастатическим поражением лимфатических узлов, данными Razek et al. в отношении корреляции ИКД со степенью злокачественности и размерами опухоли могут быть связаны, в первую очередь, с различиями в гистологическом строении опухоли и методами измерения ИКД. В частности, Kim et al. использовали среднее значение между тремя различными областями интереса (ROI) площадью 10 ± 2 мм²; Razek et al. использовали иные b-факторы 200 и 400 мм²/с. Ни в одном из упомянутых

исследований не использовался ручной выбор зоны интереса, а также измерение ИКДмин. Следует помнить о том, что использование в клинической практике магнитно-резонансных томографов с различной напряженностью поля и значениями b-факторов приводит к несопоставимым величинам ИКД.

Несмотря на то, что статистически значимой корреляции между экспрессией отдельных рецепторов и значениями ИКД не было выявлено, среднее значение ИКД при типе опухоли Luminal A было существенно выше, чем при типах Luminal B ($p=0,02$) и Triple negative ($p=0,039$). При сравнении типов опухоли Luminal A и HER2+ различия показателя были статистически не значимы ($p=0,444$). По данным Inconato et al. [73], была выявлена связь между отсутствием экспрессии прогестероновых рецепторов и высокими значениями среднего ИКД. Эти результаты не подтверждаются некоторыми литературными данными [95, 123]. Напротив, корреляция среднего ИКД с молекулярными типами опухоли была подтверждена в упомянутой работе Inconato.

Взаимоотношения между SUVmax и прогностическими факторами

Средние значения SUVmax были выше у пациентов с большей степенью злокачественности опухоли. Отмечалась прямая связь умеренной тесноты между значениями SUVmax и количественными показателями НПИ. Также средние значения SUVmax при среднем и высоком риске по НПИ статистически значимо отличались от группы низкого риска; большее значение SUVmax соответствовало худшему прогнозу.

Данная закономерность широко подтверждается литературными данными. В частности, Ueda et al. было показано, что первичная опухоль молочной железы с SUVmax, превышающим 4,0, демонстрирует более высокую частоту рецидивов по сравнению с опухолями, имеющими низкий метаболизм ($P<0,0001$) [14]. В работе Ikenaga et al. также была выявлено

повышенное накопление ФДГ опухолью у пациентов с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов [72].

Значения метаболизма ^{18}F -ФДГ, выраженные в SUV_{max} по данным ПЭТ/КТ, были выше у опухолей, имеющих большие размеры, что также подтверждается вышеупомянутыми работами. Вместе с тем нельзя исключить влияния эффекта завышения значений SUV_{max} при регистрации в большем объеме.

Взаимосвязи SUV_{max} с экспрессией рецепторов и молекулярным типом опухоли, согласно литературным данным [73, 83, 88, 110], выявлено не было.

Взаимоотношения между ИКД и SUV_{max}

Выявленная отрицательная корреляция между значениями ИКД_{мин} и SUV_{max} соответствуют результатам Nakajo et al. [115]. Фиксация ^{18}F -ФДГ отражает метаболическую активность опухоли; ИКД является количественным параметром, оценивающим степень ограничения диффузии. Согласно литературным данным, повышение степени злокачественности опухоли сопровождается выраженным ограничением диффузии [145].

Взаимоотношения между PEI и прогностическими факторами

Оценка PEI позволяет добиться представления о степени перфузии ткани с возможностью количественной оценки [81]. Различие величин перфузии опухоли и неизменной паренхимы является известным диагностическим параметром, основанным на присутствии стромального сосудистого компонента и выработке факторов ангиогенеза опухолью [54]. Оценка PEI легко выполняема и доступна на большинстве приложений для просмотра. Необходимость нормализации продиктована зависимостью PEI от скорости и объема введения контрастного препарата.

На момент публикации нашей работы единственное доступное исследование, освещающее вопрос применения PEI в качестве количественного диагностического параметра при раке молочной железы, было выполнено Nadrljanski [114]. В этой работе также применялась нормализация PEI по значениям перфузии неизменной паренхимы в контралатеральной молочной железе; медианы нормализованного PEI для протоковой карциномы *in situ* (DCIS) и инвазивной протоковой карциномы (IDC) значительно отличались между собой.

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. Статистически значимой корреляции между значениями PEI и экспрессией рецепторов, а также молекулярным типом опухоли выявлено не было. 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 [87], а также высоким индексом пролиферации ($Ki-67 > 20\%$) [33].

Создание прогностических моделей

Несмотря на ряд успешных исследований, посвященных теме взаимосвязи количественных параметров МРТ и ПЭТ/КТ с прогностическими критериями рака молочной железы [16, 37, 115] до настоящего момента не было попыток создать прогностическую модель групп риска Ноттингемского прогностического индекса (НПИ) на основе ИКД, SUV_{max} и PEI.

НПИ, разработанный в 1982 году, является клинико-патологической шкалой для оценки прогноза выживаемости первичного рака молочной железы. НПИ учитывает размер опухоли, количество пораженных лимфатических узлов и степень злокачественности опухоли. Знание величины НПИ позволяет сформировать индивидуальный план лечения на основании предполагаемого прогноза заболевания. Несмотря на отсутствие в НПИ учета молекулярных параметров опухоли, данная шкала получила широкое клиническое распространение. В зависимости от значения НПИ выделяют три прогностические группы; ожидаемая 15-летняя выживаемость для групп с хорошим, умеренным, плохим прогнозом составляет 80%, 42% и 13% соответственно.

Созданная в нашей работе прогностическая модель позволяет предсказать группу риска рака молочной железы по НПИ с учетом показателей SUVmax, PEI, ИКДср и ИКДмин. 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.

Полученная регрессионная диагностическая модель, учитывающая показатели SUVmax, ИКДмин и ИКДср, позволяет предсказать вероятность молекулярного типа опухоли Luminal A или HER2+ с чувствительностью 72,7%, специфичностью 83%; площадь под кривой составила $0,849 \pm 0,063$ (95% ДИ: 0,725-0,973). Результатом упомянутой работы Incoronato et al. стала многофакторная прогностическая модель, учитывающая данные Ktransmax и SUVmax; наивысшая точность была достигнута в отношении подтипа Luminal B (86,2%). При этом была выявлена схожая закономерность, заключающаяся в связи Luminal A и HER2+ типов с относительно низкими значениями SUVmax.

Несмотря на создание регрессионной диагностической модели, более высокая прогностическая точность (чувствительность 81,8%, специфичность

77,4%) достигается с использованием только параметра ИКДср. При значении ИКДср выше 892 мм²/с прогнозировалась принадлежность опухоли к молекулярному типу Luminal A или HER2+. ИКД позволяет оценить биологические характеристики опухоли, исходя из микроструктуры ткани опухоли и плотности межклеточных связей. Полученная нами закономерность подтверждается литературными данными Youk [161] и Inconato [73], в чьей работе показатель ИКДср позволил добиться точности 87,7% в предсказании молекулярного типа Luminal B. Таким образом, подтверждена гипотеза о том, что снижение метаболизма и повышение диффузии в ткани опухоли связано с лучшим прогнозом.

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

Результаты нашей работы показали, что ДВИ всего тела в сочетании с базовыми МР-импульсными последовательностями превосходит 18F-ФДГ ПЭТ/КТ и КТ всего тела в диагностике метастатического поражения печени и скелета, но значительно уступает 18F-ФДГ ПЭТ/КТ для выявления вовлечения метастатических лимфатических узлов в онкологический процесс. Использование исключительно диффузионно-взвешенной импульсной последовательности недостаточно для первичного стадирования или рестадирования пациентов с метастатическим раком молочной железы. ДВИ представляется высокочувствительной, но недостаточно специфичной методикой для выявления отдаленных метастазов. К аналогичным выводам пришли Neusner et al. [64] в своей работе по сравнению точности ДВИ и 18F-ФДГ ПЭТ/КТ всего тела у 20 пациенток, страдающих метастатическим раком молочной железы. ДВИ уступила в точности диагностики метастазов регионарных и отдаленных лимфатических узлов, печени и скелета. Вместе с тем в исследовании Neusner et al. были выявлены случаи ложноотрицательных результатов 18F-ФДГ ПЭТ/КТ в отношении очагового поражения скелета, подтвержденные по данным ДВИ.

В работе Kosmin et al. [89], посвященном сравнению диагностической точности ДВИ и КТ всего тела при стадировании и оценке ответа на терапию рака молочной железы, сообщается о значительном вкладе ДВИ в диагностику метастатических очагов скелета. В частности, применение ДВИ привело к выявлению прогрессирования заболевания и соответствующей смене терапии у 34,7% пациенток. В исследовании Paruthikunnan et al. ДВИ также имела преимущество перед остеосцинтиграфией и КТ при выявлении метастазов в кости [125].

Наибольшее количество ложноположительных результатов ДВИ продемонстрировала в отношении регионарных и отдаленных лимфатических узлов.

Полученные результаты противоречат данным мета-анализа Xing et al. [160], согласно которому ДВИ является надежным методом дифференциальной диагностики метастатических лимфатических узлов при раке молочной железы. С другой стороны, использование ДВИ с картами измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) для N-стадирования не всегда является оправданным; в работе Promsorn et al. не было выявлено различий ИКД между нормальными и метастатическими лимфатическими узлами [131]. В упомянутом выше исследовании Paruthikunnan et al. ДВИ имела ограниченную ценность при оценке регионарных лимфатических узлов [125].

В рутинной клинической практике рентгенолог сталкивается с высокой интенсивностью сигнала нормальных лимфатических узлов на ДВИ, что затрудняет их дифференциальную диагностику с метастатически измененными. В последние годы появился ряд научных работ, изучающих возможности искусственного интеллекта в анализе гетерогенности лимфатических узлов путем оценки текстуры МР-изображений. Создаются новые критерии дифференциальной диагностики на базе количественных радиомических показателей. В исследовании Chai et al. [34], в частности, математическая модель с использованием параметров текстуры изображений

ДВИ позволила предсказать метастатическое поражение подмышечных лимфатических узлов при раке молочной железы с точностью 79%.

Вместе с тем ДВИ обладает более высокой точностью выявления метастатических очагов печени и скелета. Диагностическая точность ДВИ значительно повышается с дополнительным использованием некоторых базовых импульсных последовательностей [136]. Полученные результаты коррелируют с аналогичным исследованием пациентов, страдающих множественной миеломой, где более у более 80% пациентов на МРТ всего тела с ДВИ были обнаружены дополнительные очаги скелета по сравнению с КТ всего тела [24]. В мета-анализе, посвященном диагностической ценности МРТ всего тела с ДВИ при метастатических злокачественных процессах, МРТ продемонстрировала чувствительность 89,7%, специфичность 95,4% [97].

Таким образом, МРТ с ДВИ может быть рекомендована как уточняющая методика при стадировании рака молочной железы методами 18F-ФДГ ПЭТ/КТ или КТ.

Данные о применимости ДВИ в отношении визуализации опухолей легких имеют противоречивый характер. Несмотря на ограниченную ценность МРТ для визуализации органов грудной клетки по причине дыхательных артефактов, Shen с коллегами сообщают о возможности использования ДВИ для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных легочных очагов [143]. Schaarschmidt и коллеги предложили использовать МРТ всего тела с ДВИ в дополнение к 18F-ФДГ ПЭТ/КТ для оценки поражения регионарных метастатических узлов у пациентов с немелкоклеточным раком легкого [139]. Liu и коллеги [100] в своем мета-анализе сообщают о более высокой чувствительности, но меньшей специфичности ДВИ по сравнению с 18F-ФДГ ПЭТ/КТ для выявления метастатического поражения лимфатических узлов при раке шейки матки. Эти данные конкордантны с результатами нашего

исследования, в котором лимфатические узлы являются основной причиной ложноположительных результатов на ДВИ.

В отношении прочих опухолевых процессов ценность ДВИ различна. В частности, описано, что ДВИ можно использовать для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей почек, но не для разграничения различных типов почечно-клеточного рака между собой [113].

Существует несколько причин неоднородных и, зачастую, конфликтующих между собой результатов научных работ по этой теме. Имеется теория, что МР-сигнал на ДВИ различается у различных опухолей аналогично уровню гиперфиксации ^{18}F -ФДГ на ПЭТ/КТ [144]. По этой причине пограничные значения ИКД для одной опухоли не могут быть применимы к другим. Отсутствие стандартизованного протокола сбора данных ДВИ, в особенности, использование различных b -факторов, ведет к невозможности сравнения показателей ИКД между собой. Низкое пространственное разрешение ДВИ и сбор данных на свободном дыхании [93] значительно уменьшает точность выявления очагов в легких. Несмотря на описанные ограничения, следует помнить о таких преимуществах ДВИ, как отсутствие ионизирующего излучения, большая доступность и меньшая стоимость МРТ по сравнению с ПЭТ/КТ.

3.3 Обсуждение результатов исследования пациентов, которым были выполнены ^{18}F -ФДГ ПЭТ/МРТ и ПЭТ/КТ молочных желез (третья группа)

Создание комбинированных систем ПЭТ/МРТ сочетает в себе преимущества обоих методов, включая информацию о метаболической активности опухоли и высокую мягкотканную контрастность. К преимуществам ПЭТ/МРТ по сравнению с ПЭТ/КТ следует отнести значительно более низкую лучевую нагрузку за счет отсутствия КТ-компонента. Коррекция аттенюации на базе МР-изображений (MR-based attenuation correction – MRAC) является одной из основных методологических проблем при проведении ПЭТ/МРТ.

В настоящий момент нет публикаций, сравнивающих точность коррекции аттенюации ПЭТ/МРТ на примере первичных опухолей молочных желез. Тем не менее, Okazawa et al. [119] в своем исследовании, посвященном сравнению точности коррекции аттенюации на основе КТ и МР-последовательностей с нулевым временем эхо (ZTE), не нашли статистически значимых различий. К аналогичным выводам пришли исследователи под руководством Fraum [51] в работе по изучению воспроизводимости измерений ПЭТ/МРТ и ПЭТ/КТ на примере опухолей таза.

В отношении сравнения выявляемости первичных опухолей молочных желез при помощи ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ в мировой литературе приводятся различные данные. В частности, в работе Appenzeller et al. не было выявлено статистически значимых различий между количеством и размерами первичных опухолей молочных желез по данным ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ всего тела [18]. В сходной по дизайну работе Pogson et al. [129] указывается на преимущество T2-ВИ МРТ в оценке размеров послеоперационной серозной полости молочной железы. По данным Garcia-Velloso, создание комбинированных изображений ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ и МРТ молочных желез повышает точность выявления первичных опухолей по сравнению с ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ [53]. К ограничениям наших измерений следует отнести отсутствие корреляции с истинными патологоанатомическими размерами. Существует принципиально иной подход к оценке размера первичной опухоли молочной железы, основанный на измерении перитуморального гало по данным ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ. В работе Park et al. описанная методика продемонстрировала более высокую точность по сравнению с МРТ [124].

Заключение

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%.

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).

Диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) при магнитно-резонансной томографии (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с 18-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ) относятся к функциональным методам визуализации, позволяющим оценить биологические свойства опухоли. Измеряемый коэффициент диффузии (ИКД) является количественным параметром, позволяющим оценить величину диффузии в тканях. 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.

После первичного лечения около одной трети всех пациентов, страдающих раком молочной железы, демонстрируют местный рецидив или отдаленные метастазы. Точные первичное стадирование и динамический контроль

увеличивают шансы на выздоровление и безрецидивную продолжительность жизни.

Наибольшую точность в отношении стадирования первичного и рецидивного рака молочной железы продемонстрировала позитронно-эмиссионная томография с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой, совмещенная с компьютерной томографией.

ДВИ являются специфической импульсной последовательностью МРТ, основанной на визуализации движения молекул воды (диффузии). Ряд публикаций подтверждает ценность ДВИ как уточняющей импульсной последовательности при исследованиях всего тела в онкологии. ДВИ является крайне чувствительным методом для диагностики отдаленных метастазов. Диагностическая ценность ДВИ всего тела при раке молочной железы точно не определена.

Международные рекомендации, касающиеся диагностического алгоритма рака молочной железы, регулярно пересматриваются, однако возможности методов лучевой диагностики могут значительно отличаться в зависимости от страны. Также может представлять сложность подбор точного и экономически эффективного метода диагностики в различные фазы онкологического процесса.

Визуализация рака молочной железы является областью, в которой применение ПЭТ/МРТ является наиболее перспективным. 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. Кроме того, некоторые исследования демонстрируют дополнительные преимущества ПЭТ/МРТ. Интерпретация изображений ПЭТ и МРТ, собранных одновременно, может повысить точность диагностики рака молочной железы.

Целью представленного исследования было повышение эффективности диагностики и стадирования рака молочной железы с помощью комбинированного применения МРТ с ДВИ и ¹⁸F-ФДГ ПЭТ/КТ. Для достижения этой цели были сформулированы и решены следующие задачи:

- оценка корреляции 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;

- выявление связи между рецепторным статусом первичного инвазивного неспецифицированного рака молочной железы и параметрами накопления контрастного препарата, показателями диффузии, метаболизмом;

- сравнение диагностической точности МРТ всего тела с ДВИ и 18F-ФДГ ПЭТ/КТ в отношении местного и отдаленного распространения рака молочной железы;

- сравнение диагностической точности МРТ всего тела с ДВИ и КТ всего тела в отношении местного и отдаленного распространения рака молочной железы;

- оценка методики проведения ПЭТ/МРТ при раке молочной железы;

- сравнение размеров и уровня метаболизма первичной опухоли при последовательном выполнении 18F-ФДГ ПЭТ/КТ и 18F-ФДГ ПЭТ/МРТ молочных желез.

Для достижения поставленных задач впервые на группе пациентов, страдающих 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, страдающих 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, страдающих раком молочной железы, отработана методика комбинированного выполнения 18F-ФДГ ПЭТ/МРТ, выявлены возможные артефакты, создано представление о ПЭТ/МРТ-семиотике рака молочной железы.

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.

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 18-ФДГ. Критериями включения являлось наличие первичного инвазивного рака молочной железы неспецифицированного типа, диагностированного по итогам гистологического и иммуногистохимического исследования, присутствие в послеоперационном гистологическом заключении информации о степени злокачественности опухоли, Ki-67, рецепторном статусе (ER, PR, HER2), количестве метастатических лимфатических узлов, выполнение МРТ молочных желез с внутривенным контрастным усилением и протоколом ДВИ и ПЭТ/КТ всего тела с 18-ФДГ с интервалом не более 2 недель, отсутствие лечения на момент проведения исследований, возможность измерения ИКД на ДВИ, построения карт PEI и оценка SUVmax на ПЭТ/КТ. 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. Критериями включения являлось наличие первичного инвазивного

рака молочной железы, диагностированного по итогам гистологического и иммуногистохимического исследования, присутствие в послеоперационном гистологическом заключении информации о рецепторном статусе (ER, PR, HER2), количестве регионарных метастатических лимфатических узлов, выполнение ДВИ всего тела, ПЭТ/КТ всего тела с 18-ФДГ или КТ всего тела с интервалом не более 2 недель. 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. Сбор материалов производился в процессе стажировки в отделении лучевой диагностики Case Western Reserve Medical Center (Соединенные Штаты Америки, 10900 Euclid Ave., Cleveland, Ohio 44106) в период с 1.10.2016 по 26.12.2016 года. 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.

При анализе карт ИКД и изображений ПЭТ с коррекцией аттенюации у первой группы пациентов использовалась методика ручного выбора области интереса 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. Для расчетов использовались средние значения PEI опухоли и неизменной паренхимы контралатеральной молочной железы. Нормализация значений PEI опухоли производилась путем расчета отношения PEI опухоли и PEI неизменной паренхимы. Послеоперационные патологоанатомические

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

Одной из задач исследования было сравнение диагностической точности МРТ всего тела с ДВИ, ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и КТ между собой, что было реализовано на второй группе пациентов. Ввиду отсутствия возможности гистологического подтверждения всех метастазов были приняты следующие стандарты оценки достоверности выявленных очагов (от наиболее важных к наименее важным): гистологическая верификация первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов, конкордантные находки между ДВИ, ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и КТ, данные прочих импульсных последовательностей МРТ, которые выполняются вместе с ДВИ всего тела, результаты повторных КТ всего тела. 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.

На картах с коррекцией аттенюации при помощи КТ (СТАС) и карт сегментации МРТ (MRAC) у третьей группы пациентов 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.

При статистической обработке данных первой группы пациентов 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. 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 ($p=0,039$). На основе количественных показателей ИКД, SUVmax и PEI была построена прогностическая модель оценки риска по NPI. При оценке чувствительности разработанной прогностической модели было установлено, что 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 (при этом к группе низкого риска были отнесены 33,3% исследуемых, а к группе высокого риска – 30,0%).

При статистическом анализе второй группы пациентов были выявлены низкая специфичность (33,3%) и точность (39,1%) ДВИ в отношении диагностики метастатического поражения регионарных лимфатических узлов по сравнению с 18F-ФДГ ПЭТ/КТ при сравнении по пациентам, а также 100% точность ДВИ в сравнении с 78,3% и 95,7% точности 18F-ФДГ ПЭТ/КТ для оценки очагов скелета и печени. Точность ДВИ и КТ для диагностики метастазов отдаленных лимфатических узлов была недостаточной (33,3% и 44,4% соответственно).

Полученные при анализе второй группы пациентов по очагам данные коррелировали с изложенными 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%).

При обработке результатов третьей группы пациентов 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; 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). Таким образом, различия в технике коррекции аттенюации при ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ не приводят к значимому изменению показателей метаболизма ^{18}F -ФДГ, даже с учетом разницы во времени после введения РФП. В то же время ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ продемонстрировала тенденцию к недооценке размеров опухоли по сравнению с данными ПЭТ/МРТ.

Таким образом, цель нашего исследования, которая заключалась в повышении эффективности диагностики и стадирования рака молочной железы с помощью комбинированного применения МРТ с ДВИ и ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ, была достигнута.

На защиту нами вынесены положения, которые получили подтверждение в результате всесторонней обработки результатов исследований. Было показано, что:

- 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%. Среднее значение ИКД может дифференцировать молекулярный тип опухоли с чувствительностью 81,8% и специфичностью 77,4%;

- полученные нами результаты позволяют предположить возможность рутинного применения МРТ молочных желез с ДВИ и ДКУ и 18F-ФДГ ПЭТ/КТ в клинической практике для диагностических и прогностических целей. Несмотря на то, что использование SUVmax, ИКД и PEI в качестве потенциальных *in vivo* маркеров выживаемости пока не может заменить биопсию, представляет интерес перспектива динамической оценки изменений молекулярного статуса опухоли и метастазов на фоне лечения;

- 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;

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

- 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.

По результатам нашей работы было показано, что показатели SUVmax, ИКД и PEI могут быть использованы для предоперационной оценки прогноза инвазивного неспецифицированного рака молочной железы. Среднее значение ИКД опухоли позволяет дифференцировать молекулярные подтипы неспецифицированного рака молочной железы, что может быть использовано для динамической оценки изменений молекулярного статуса опухоли на фоне лечения. Рекомендуется включение МРТ всего тела с ДВИ в диагностический алгоритм при подозрении на метастатическое поражение печени и скелета при раке молочной железы.

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 метаболита 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.

Приложение

А. Первичный материал группы пациентов, который были выполнены МРТ молочных желез и 18F-ФДГ ПЭТ/КТ всего тела (первая группа)

№	ID пациента	Размер опухоли, см	SUVmax	ИКДер	ИКДмин	Ki-67, %	Экспрессия ER	Экспрессия PR	Экспрессия HER2	Молекулярный подтип	Возраст, лет	Статус поражения лимфатических узлов по НПИ	Степень злокачественности опухоли	НПИ	Группа риска по НПИ	PEI опухоли	PEI неизменной паренхимы	PEI нормализованнос
1	E02352459	1,00	9,20	921,00	538,00	7,3	+	-	-	Luminal A	57	1	1	2,20	Low	246,62	27,80	8,87
2	D00243754	2,99	5,10	855,00	502,00	35	+	+	-	Luminal B	47	1	1	2,60	Low	358,20	42,30	8,47
3	B02359556	0,70	2,07	782,00	528,00	40	+	-	-	Luminal B	43	1	2	3,14	Low	161,80	67,50	2,40
4	N02294341	1,30	2,50	721,00	261,00	82	+	+	-	Luminal B	52	1	2	3,26	Low	465,70	50,10	9,30
5	K02351772	1,40	9,20	880,00	427,00	80	+	+	-	Luminal B	42	1	2	3,28	Low	592,40	117,20	5,05
6	M00118141	1,50	7,62	810,00	549,00	39	+	+	-	Luminal B	42	1	2	3,30	Low	869,70	313,30	2,78
7	N02294342	1,60	2,30	794,00	198,00	87	+	+	-	Luminal B	49	1	2	3,32	Low	786,80	201,40	3,91
8	K00162449	1,60	4,70	833,00	273,00	29	+	+	-	Luminal B	61	1	2	3,32	Low	639,30	85,60	7,47
9	S00221400	1,70	2,51	1044,00	406,00	30,3	+	-	-	Luminal A	71	1	2	3,34	Low	413,20	49,20	8,40
10	O02398445	2,00	2,30	1033,00	594,00	35	+	-	-	Luminal B	48	1	2	3,40	Low	463,80	65,50	7,08
11	O00218380	2,10	6,87	603,00	217,00	70	+	+	-	Luminal B	55	1	2	3,42	Medium	623,40	45,80	13,61
12	V02409347	2,30	12,50	769,00	310,00	60	+	+	-	Luminal B	56	1	2	3,46	Medium	598,90	33,30	17,98
13	M02407808	7,40	4,90	803,00	388,00	30	+	-	+	HER2+	57	1	1	3,48	Medium	392,30	35,30	11,11
14	G00122934	2,80	5,30	727,00	476,00	40	+	+	-	Luminal B	63	1	2	3,56	Medium	945,90	169,90	5,57
15	C02401349	3,00	4,30	900,00	443,00	20,9	+	+	-	Luminal A	45	2	1	3,60	Medium	513,30	86,30	5,95
16	M02353596	3,20	11,64	932,00	492,00	11,9	+	+	-	Luminal A	70	1	2	3,64	Medium	942,60	145,90	6,46
17	B02357920	3,20	16,50	997,00	156,00	39	+	+	-	Luminal B	69	1	2	3,64	Medium	523,40	43,50	12,03
18	G02378570	3,50	5,90	741,00	468,00	45	+	+	-	Luminal B	61	1	2	3,70	Medium	838,10	66,30	12,64
19	T02359471	3,80	5,68	957,00	620,00	11,9	+	+	-	Luminal A	45	1	2	3,76	Medium	580,80	182,80	3,18
20	S02357656	5,00	13,20	832,00	530,00	32,1	+	+	-	Luminal B	31	1	2	4,00	Medium	401,30	132,30	3,03

21	Z02345145	5,50	9,30	622,00	365,00	77	+	-	-	Luminal B	56	1	2	4,10	Medium	413,10	109,90	3,76
22	K02404765	1,10	4,40	1046,00	410,00	25	+	+	-	Luminal A	27	1	3	4,22	Medium	510,22	124,20	4,11
23	K00208434	1,30	4,99	712,00	398,00	60	+	+	-	Luminal B	36	2	2	4,26	Medium	557,80	130,90	4,26
24	V02355259	1,40	9,50	842,00	267,00	32,1	+	+	-	Luminal B	46	2	2	4,28	Medium	692,20	75,30	9,19
25	V00212943	1,70	9,10	790,00	376,00	53	-	-	+	HER2+	75	1	3	4,34	Medium	637,50	154,10	4,14
26	K02304909	1,70	5,23	833,00	574,00	32,6	+	+	-	Luminal B	47	1	3	4,34	Medium	651,20	185,50	3,51
27	Z00047450	2,30	7,90	884,00	513,00	28	+	+	-	Luminal B	52	1	3	4,46	Medium	608,10	55,70	10,92
28	L02353098	2,80	7,44	827,00	363,00	36,4	+	+	-	Luminal B	75	2	2	4,56	Medium	746,20	66,30	11,25
29	Z00027957	3,00	5,90	1071,00	398,00	95	-	-	+	HER2+	71	2	2	4,60	Medium	665,60	103,40	6,44
30	S02394387	3,00	14,10	900,00	310,00	21,9	+	+	-	Luminal B	36	2	2	4,60	Medium	549,50	180,30	3,05
31	L02297586	3,00	16,00	652,00	279,00	70	+	+	-	Luminal B	63	2	2	4,60	Medium	1259,20	50,70	24,84
32	H02379997	3,00	4,62	966,00	446,00	20	+	+	-	Luminal A	62	2	2	4,60	Medium	758,70	43,30	17,52
33	M02299227	3,20	17,60	710,00	289,00	80	+	-	-	Luminal B	37	1	3	4,64	Medium	878,90	131,20	6,70
34	N02288783	3,40	23,16	732,00	302,00	60	+	+	-	Luminal B	71	1	3	4,68	Medium	1352,80	127,70	10,59
35	G02313975	3,50	5,70	973,00	163,00	89	+	+	-	Luminal B	49	2	2	4,70	Medium	698,40	76,40	9,14
36	A02356940	3,50	4,50	913,00	641,00	83,3	-	-	-	Triple negative	44	1	3	4,70	Medium	545,10	196,50	2,77
37	Y00202770	0,80	6,70	853,00	601,00	42	+	+	-	Luminal B	51	3	2	5,16	Medium	603,40	84,20	7,17
38	B02357920	2,10	2,99	816,00	489,00	43	+	+	+	Luminal B	68	3	2	5,42	High	587,02	46,50	12,62
39	Z00030781	2,30	6,70	648,00	383,00	69	+	+	-	Luminal B	60	3	2	5,46	High	893,20	24,80	36,02
40	K02398961	2,30	9,10	764,00	204,00	65	+	+	-	Luminal B	57	2	3	5,46	High	499,80	35,40	14,12
41	B02341976	2,60	13,60	590,00	156,00	74	-	-	-	Triple negative	63	2	3	5,52	High	747,20	105,30	7,10
42	S02394387	2,70	8,96	672,00	271,00	52	+	+	-	Luminal B	64	2	3	5,54	High	878,80	70,10	12,54
43	Z00061898	2,90	3,53	816,00	438,00	38,9	+	+	-	Luminal B	41	3	2	5,58	High	1072,50	58,20	18,43
44	I02314793	3,00	9,60	693,00	313,00	60	+	+	-	Luminal B	59	2	3	5,60	High	864,30	89,50	9,66
45	C02357194	3,10	12,40	769,00	310,00	57,4	+	+	-	Luminal B	76	3	2	5,62	High	677,30	36,60	18,51
46	T02308135	3,10	27,90	781,00	252,00	100	-	-	-	Triple negative	29	2	3	5,62	High	1056,30	87,40	12,09
47	E02391734	4,00	8,90	912,00	323,00	85	+	+	-	Luminal B	69	3	2	5,80	High	728,60	30,70	23,73
48	P00248291	4,00	10,20	941,00	369,00	50	-	-	-	Triple negative	35	2	3	5,80	High	654,90	166,40	3,94

49	S02315278	2.00	6.78	617.00	174.00	95	-	-	-	Triple negative	48	3	3	6.40	High	470.90	101.80	4.63
50	N00257114	2.90	4.62	939.00	256.00	68	-	-	-	Triple negative	46	3	3	6.58	High	835.10	43.90	19.02
51	A00172254	2.90	9.30	1133.00	653.00	68	-	-	+	HER2+	53	3	3	6.58	High	1022.90	44.70	22.88
52	P00248291	3.20	10.21	720.00	276.00	82	-	-	-	Triple negative	35	3	3	6.64	High	854.90	166.40	5.14
53	K02299522	3.50	14.90	851.00	286.00	34.5	+	+	+	Luminal B	61	3	3	6.70	High	1103.80	186.20	5.93
54	S00260683	3.50	5.50	638.00	348.00	75	+	+	+	Luminal B	65	3	3	6.70	High	1245.20	209.40	5.95
55	B02378493	3.70	13.07	1078.00	394.00	65	+	+	-	Luminal B	69	3	3	6.74	High	1189.60	113.20	10.51
56	S02304053	4.30	5.80	825.00	472.00	75	-	-	-	Triple negative	58	3	3	6.86	High	1287.50	78.50	16.40
57	K00111488	4.40	4.83	837.00	498.00	78	+	+	-	Luminal B	40	3	3	6.88	High	486.60	56.70	8.58
58	N02288783	4.40	23.20	1033.00	438.00	60	+	+	-	Luminal B	72	3	3	6.88	High	1352.80	127.70	10.59
59	T02301290	10.50	18.20	782.00	389.00	87.4	-	-	-	Triple negative	55	3	3	8.10	High	1137.80	116.30	9.78
60	G02425777	1.60	3.73	844.00	432.00	40.4	+	+	-	Luminal B	56	3	3	6.32	High	523.00	61.60	8.49
61	K02426686	3.30	13.74	863.00	301.00	31.4	+	+	+	Luminal B	69	2	2	4.66	High	1287.60	123.20	10.45
62	O02426156	5.10	24.90	1267.00	423.00	63	+	+	-	Luminal B	67	1	3	5.02	Medium	1355.70	123.40	10.99
63	S02315256	3.20	11.00	748.00	293.00	79	+	+	+	Luminal B	46	2	2	4.64	Medium	887.90	153.40	5.79
64	S02425984	4.80	23.00	1195.00	445.00	40	+	+	+	Luminal B	37	2	2	4.96	Medium	1165.80	137.20	8.50

Б. Первичный материал группы пациентов, которым выполнены МРТ с ДВИ всего тела, 18F-ФДГ ПЭТ/КТ и КТ всего тела (вторая группа)

Подгруппа сравнения 18F-ФДГ ПЭТ/КТ и МРТ с ДВИ всего тела по очагам

5	4	3	2	1	№
неспецифицированный	протоковый	неспецифицированный	неспецифицированный	неспецифицированный	Интервал между исследованиями (дней)
triple negative	Luminal B	Luminal B	triple negative	triple negative	Возраст (лет)
0	1	1	1	0	Стадирование
0	1	1	1	0	Рестадирование
0	0	0	0	0	Гистологический тип
0	0	0	0	0	Рецепторный статус
0	1	1	1	0	<i>MPT</i>
0	1	1	1	0	<i>ПЭТ/КТ</i>
0	1	1	1	0	<i>TRUE</i>
0	0	0	0	0	<i>MPT (более 10 мм по КО)</i>
0	0	4	0	0	<i>ПЭТ/КТ</i>
0	0	5	0	0	<i>TRUE</i>
3	0	1	0	3	<i>MPT (более 10 мм по КО)</i>
0	0	0	0	0	<i>ПЭТ/КТ</i>
0	0	0	0	0	<i>TRUE</i>
0	0	23	0	0	<i>MPT</i>
0	0	20	0	0	<i>ПЭТ/КТ</i>
0	0	20	0	0	<i>TRUE</i>
0	0	0	0	0	<i>MPT</i>
0	0	0	0	0	<i>ПЭТ/КТ</i>
0	0	0	0	0	<i>TRUE</i>
0	1	56	0	0	<i>MPT</i>
0	0	16	0	0	<i>ПЭТ/КТ</i>
0	1	56	0	0	<i>TRUE</i>

13	12	11	10	9	8	7	6
3	8	5	3	9	4	14	13
63	69	62	55	80	69	47	58
0	0	0	0	0	0	0	1
1	1	1	1	1	1	1	0
неспецифицированный	неспецифицированный	протоковый	протоковый	протоковый	неспецифицированный	протоковый	протоковый
triple negative	triple negative	Luminal B	Luminal B	Luminal B	triple negative	Luminal A	Luminal B
0	0	0	0	0	0	0	1
0	0	0	0	0	0	0	1
0	0	0	0	0	0	0	1
0	0	0	0	0	0	0	5
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	1	0	2	3	2	4
0	0	1	0	7	0	0	0
0	0	1	0	0	0	0	0
0	0	1	0	0	0	0	0
0	0	1	0	0	0	0	23
0	0	1	0	0	0	50	23
0	0	0	0	0	0	21	0
0	0	0	0	0	0	11	0
0	0	0	0	0	0	22	0
6	0	0	0	5	0	58	0
0	0	0	0	0	0	43	0
6	0	0	0	5	0	58	0

21	20	19	18	17	16	15	14
10	14	14	1	2	5	9	5
50	52	65	47	57	55	46	52
0	0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1	1	1
неспецифицированный	неспецифицированный	неспецифицированный	протоковый (DCIS!!)	протоковый	протоковый	протоковый	протоковый
Luminal B	Luminal B	HER2+	Luminal B	triple negative	Luminal B	triple negative	Luminal B
0	0	1	0	0	1	0	0
0	0	1	0	0	0	0	0
0	0	1	0	0	1	0	0
0	0	0	0	5	3	0	4
0	3	0	0	4	0	0	0
0	5	0	0	4	0	0	0
2	3	0	3	3	8	11	0
0	0	0	0	0	0	9	0
0	0	0	0	0	0	9	0
0	0	0	0	0	0	9	0
0	0	0	10	0	0	16	0
0	0	0	0	0	0	16	0
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	1	7	1	11	38	0
1	0	1	4	0	9	33	0
0	0	1	7	1	11	38	0

23	22
14	11
64	67
0	0
1	1
неспецифицированный	неспецифицированный
triple negative	triple negative
0	0
0	0
0	0
0	0
0	0
0	0
0	5
0	0
0	0
0	6
0	48
0	48
0	2
0	0
0	2
0	2
0	2

Подгруппа сравнения КТ и МРТ с ДВИ всего тела по очагам

№	
Интервал между исследованиями (дней)	
Возраст (лет)	
Стадирование	
Рестадирование	
Гистологический тип	
Рецепторный статус	
МРТ	Опухоль первичная
КТ	
TRUE	
МРТ (более 10 мм по КО)	Регионарные лимфатические узлы
КТ	
TRUE	
МРТ (более 10 мм по КО)	Отдаленные лимфатические узлы
КТ	
TRUE	
МРТ	Легкие
КТ	
TRUE	
МРТ	Печень
КТ	
TRUE	
МРТ	Скелет
КТ	
TRUE	

7	6	5	4	3	2	1
неспецифицированный ованный	неспецифицированный ованный	неспецифицированный ованный	протоковый	неспецифицированный ованный	неспецифицированный ованный	неспецифицированный ованный
HER2+	Luminal B	Triple negative	Triple negative	Luminal B	Triple negative	Triple negative
1	0	0	0	1	1	0
1	0	0	0	1	1	0
1	0	0	0	1	1	0
0	0	0	0	2	0	0
0	0	0	0	2	0	0
0	0	0	0	4	0	0
2	4	0	0	2	0	4
1	3	0	0	2	0	4
0	0	0	0	0	0	0
0	0	28	0	0	7	0
0	0	57	0	0	9	0
0	0	57	0	0	9	0
0	1	38	0	0	5	0
0	0	5	0	0	5	0
0	0	38	0	0	5	0
0	79	54	0	0	11	3
0	1	2	0	0	0	0
0	79	54	0	0	11	0

14	13	12	11	10	9	8
проотоковый Luminal B	неспецифицир ованный Triple negative	проотоковый Triple negative	неспецифицир ованный Triple negative	проотоковый Luminal B	неспецифицир ованный Luminal A	проотоковый Luminal B
0	0	0	1	0	0	1
0	0	0	1	0	0	1
0	0	0	1	0	0	1
0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0
4	6	0	4	4	0	0
2	3	0	0	4	0	0
0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0
0	0	6	0	0	0	0
0	0	6	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	33	102
0	0	0	0	0	2	81
0	0	0	0	0	33	102

18	17	16	15
11	8	6	9
91	62	47	71
0	0	1	0
1	1	0	1
неспецифицированный	протоковый	протоковый	протоковый
Luminal B	Luminal B	Luminal A	Triple negative
0	0	0	1
0	0	0	1
0	0	0	1
0	0	0	5
0	0	0	5
0	0	0	7
5	4	2	3
3	2	1	0
0	0	0	0
0	0	0	0
0	0	0	0
0	0	0	0
0	0	0	0
0	0	0	0
11	0	0	0
6	0	0	0
11	0	0	0

Подгруппа сравнения 18F-ФДГ ПЭТ/КТ и МРТ с ДВИ всего тела по пациентам

№	Интервал между исследованиями (дней)	Возраст (лет)	Стадирование	Рестадирование	Гистологический тип	Рецепторный статус	Опухоль первичная	Регионарные лимфатические узлы	Отдаленные лимфатические узлы	Легкие	Печень	Скелет
1	10	46	0	1	неспецифицированный	triple negative	0	0	0	0	0	0
							<i>MPT</i>	<i>MPT (более 10 мм по КО)</i>	<i>MPT (более 10 мм по КО)</i>	<i>MPT</i>	<i>MPT</i>	<i>MPT</i>
							<i>ПЭТ/КТ</i>	<i>ПЭТ/КТ</i>	<i>ПЭТ/КТ</i>	<i>ПЭТ/КТ</i>	<i>ПЭТ/КТ</i>	<i>ПЭТ/КТ</i>
							<i>TRUE</i>	<i>TRUE</i>	<i>TRUE</i>	<i>TRUE</i>	<i>TRUE</i>	<i>TRUE</i>
							<i>MPT (более 10 мм по КО)</i>	<i>MPT (более 10 мм по КО)</i>	<i>MPT (более 10 мм по КО)</i>	<i>MPT</i>	<i>MPT</i>	<i>MPT</i>
							<i>ПЭТ/КТ</i>	<i>ПЭТ/КТ</i>	<i>ПЭТ/КТ</i>	<i>ПЭТ/КТ</i>	<i>ПЭТ/КТ</i>	<i>ПЭТ/КТ</i>
							<i>TRUE</i>	<i>TRUE</i>	<i>TRUE</i>	<i>TRUE</i>	<i>TRUE</i>	<i>TRUE</i>
							<i>MPT</i>	<i>MPT</i>	<i>MPT</i>	<i>MPT</i>	<i>MPT</i>	<i>MPT</i>
							<i>ПЭТ/КТ</i>	<i>ПЭТ/КТ</i>	<i>ПЭТ/КТ</i>	<i>ПЭТ/КТ</i>	<i>ПЭТ/КТ</i>	<i>ПЭТ/КТ</i>
							<i>TRUE</i>	<i>TRUE</i>	<i>TRUE</i>	<i>TRUE</i>	<i>TRUE</i>	<i>TRUE</i>
							<i>MPT</i>	<i>MPT</i>	<i>MPT</i>	<i>MPT</i>	<i>MPT</i>	<i>MPT</i>
							<i>ПЭТ/КТ</i>	<i>ПЭТ/КТ</i>	<i>ПЭТ/КТ</i>	<i>ПЭТ/КТ</i>	<i>ПЭТ/КТ</i>	<i>ПЭТ/КТ</i>
							<i>TRUE</i>	<i>TRUE</i>	<i>TRUE</i>	<i>TRUE</i>	<i>TRUE</i>	<i>TRUE</i>

9	8	7	6	5	4	3	2
протоковый	неспецифицированный	протоковый	протоковый	неспецифицированный	протоковый	неспецифицированный	неспецифицированный
Luminal B	triple negative	Luminal A	Luminal B	triple negative	Luminal B	Luminal B	triple negative
0	0	0	1	0	1	1	1
0	0	0	1	0	1	1	1
0	0	0	1	0	1	1	1
0	0	0	1	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	1	0
0	0	0	0	0	0	1	0
1	1	1	1	1	0	1	0
1	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	1	0
0	0	1	1	0	0	1	0
0	0	1	1	0	0	1	0
0	0	1	0	0	0	0	0
0	0	1	0	0	0	0	0
1	0	1	0	0	1	1	0
0	0	1	0	0	0	1	0
1	0	1	0	0	1	1	0

17	16	15	14	13	12	11	10
2	5	9	5	3	8	5	3
57	55	46	52	63	69	62	55
0	0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1	1	1
протоковый	протоковый	протоковый	протоковый	неспецифицированный	неспецифицированный	протоковый	протоковый
triple negative	Luminal B	triple negative	Luminal B	triple negative	triple negative	Luminal B	Luminal B
0	1	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0
0	1	0	0	0	0	0	0
1	1	0	1	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	0	1	0	1	0
0	0	1	0	0	0	1	0
0	0	1	0	0	0	1	0
0	0	1	0	0	0	1	0
0	0	1	0	0	0	1	0
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	0	1	0	0	0
0	1	1	0	0	0	0	0
1	1	1	0	1	0	0	0

23	22	21	20	19	18
неспецифицированный	неспецифицированный	неспецифицированный	неспецифицированный	неспецифицированный	протоковый (DCIS!!!)
triple negative	triple negative	Luminal B	Luminal B	HER2+	Luminal B
0	0	0	0	1	0
0	0	0	0	1	0
0	0	0	0	1	0
0	0	0	0	0	0
0	0	0	1	0	0
0	0	0	1	0	0
0	1	1	1	0	1
0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0
0	1	0	0	0	0
0	1	0	0	0	1
0	1	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0
0	1	0	0	0	0
0	1	0	0	0	0
0	1	1	0	0	0
0	1	1	0	1	1
0	1	1	0	1	1
0	1	0	0	1	1

Подгруппа сравнения КТ и МРТ с ДВИ всего тела по пациентам

5	4	3	2	1	№
неспецифицированный	неспецифицированный протокольный	неспецифицированный	неспецифицированный	неспецифицированный	Интервал между исследованиями (дней)
Triple negative	Triple negative	Luminal B	Triple negative	Triple negative	Возраст (лет)
0	0	1	1	0	Стадирование
1	1	0	1	1	Рестадирование
					Гистологический тип
0	0	1	1	0	Рецепторный статус
0	0	1	1	0	<i>MPT</i>
0	0	1	1	0	<i>КТ</i>
0	0	1	1	0	<i>TRUE</i>
0	0	1	0	0	<i>MPT (более 10 мм по КО)</i>
0	0	1	0	0	<i>КТ</i>
0	0	1	0	0	<i>TRUE</i>
0	0	1	0	1	<i>MPT (более 10 мм по КО)</i>
0	0	1	0	1	<i>КТ</i>
0	0	0	0	0	<i>TRUE</i>
1	0	0	1	0	<i>MPT</i>
1	0	0	1	0	<i>КТ</i>
1	0	0	1	0	<i>TRUE</i>
1	0	0	1	0	<i>MPT</i>
1	0	0	1	0	<i>КТ</i>
1	0	0	1	0	<i>TRUE</i>
1	0	0	1	1	<i>MPT</i>
1	0	0	0	0	<i>КТ</i>
1	0	0	1	0	<i>TRUE</i>

13	12	11	10	9	8	7	6
неспецифицированный	протоковый	неспецифицированный	протоковый	неспецифицированный	протоковый	неспецифицированный	неспецифицированный
Triple negative	Triple negative	Triple negative	Luminal B	Luminal A	Luminal B	HER2+	Luminal B
0	0	1	0	0	1	1	0
0	0	1	0	0	1	1	0
0	0	1	0	0	1	1	0
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	1	1	0	0	1	1
1	0	0	1	0	0	1	1
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0
0	1	0	0	0	0	0	0
0	1	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	1
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	1	1	0	1
0	0	0	0	1	1	0	1
0	0	0	0	1	1	0	1

18	17	16	15	14
11	8	6	9	5
91	62	47	71	59
0	0	1	0	0
1	1	0	1	1
неспецифицированный	прогоковый	прогоковый	прогоковый	прогоковый
Luminal B	Luminal B	Luminal A	Triple negative	Luminal B
0	0	0	1	0
0	0	0	1	0
0	0	0	1	0
0	0	0	1	0
0	0	0	1	0
0	0	0	1	0
1	1	1	1	1
1	1	1	0	1
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
1	0	0	0	0
1	0	0	0	0
1	0	0	0	0

В. Первичный материал группы пациентов, которым были выполнены 18F-ФДГ ПЭТ/МРТ и ПЭТ/КТ молочных желез (третья группа)

№	Возраст, лет	Размер опухоли по данным МРТ, мм	Размер опухоли по данным КТ, мм	SUVmax	SUVmin	SUVmean	MRSUVmax	MRSUVmin	MRSUVmean
1	72	26	20	2,6746	0,0917	0,9032	2,7747	0,0845	0,9113
2	59	17	10	2,9194	0,1705	0,9306	2,192	0,0637	0,5549
3	56	48	43	3,7937	0,1935	0,9583	3,0029	0,0993	0,9612
4	56	16	11	1,1618	0,083	0,3722	2,0097	0,0513	0,4691
5	41	9	0	1,5403	0,1154	0,5199	1,3436	0,0909	0,4234
6	41	8	6	2,0045	0,337	0,8819	1,2909	0,1861	0,6241
7	56	3	0	2,0244	0,088	0,5355	1,0528	0,0695	0,3746
8	41	6	0	2,6353	0,1772	0,6881	1,3436	0,0909	0,4203
9	72	30	15	5,3782	0,1703	2,3314	4,8645	0,3862	2,4171
10	72	17	10	2,2562	0,267	1,3203	2,8574	0,379	1,4395
11	46	20	20	0,7905	0,2518	0,508	0,6721	0,1575	0,4047
12	45	36	31	0,9717	0,1105	0,5566	0,6804	0,2001	0,4594
13	55	28	22	1,4857	0,0669	0,5118	1,1056	0,0699	0,4156
14	63	49	41	5,7913	0,1116	2,1276	3,0021	0,0736	1,1151
15	62	31	25	3,5522	0,175	1,6136	2,8696	0,1303	1,2577
16	49	42	38	1,1339	0,2229	0,6689	0,8806	0,1737	0,5164
17	61	35	32	4,8638	0,1735	1,5515	6,2209	0,1677	2,3529
18	72	41	38	5,309	0,1267	1,8515	4,8238	0,0798	1,5387
19	55	24	22	5,3976	0,2663	2,0346	4,7293	0,0599	1,2188
20	42	14	12	1,2951	0,154	0,5162	1,6026	0,1576	0,6026

21	69	29	27	1,3958	0,1396	0,7042	1,1659	0,7497	0,8273
----	----	----	----	--------	--------	--------	--------	--------	--------

Список литературы

1. Абдураимов А. Б. Применение КТ-маммографии в комплексной диагностике рецидива рака молочной железы // Медицинская Визуализация. – 2010. – № 3. – С. 11–18.
2. Абдураимов А. Б. КТ-маммография с внутривенным контрастированием в оценке рецидива рака молочной железы // Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики. – 2011. – № 1 (1). – С. 17–25.
3. Бородин О.Ю., Усов В.Ю. Диффузионно-взвешенные изображения для всего тела в дифференциальной диагностике очаговых поражений печени // Сибирский Онкологический Журнал. – 2009. – № S2. – С. 30.
4. Долгушин М.Б., Фадеева Л.М., Зайцева А.Ю. [и др.]. 3D-диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография всего тела у пациентов с метастатическим поражением головного мозга // Медицинская Визуализация. – 2008. – С. 118–123.
5. Комяхов А. В., Мищенко А. В., Петрова А. С., Семиглазов В. В. Семиглазова Т.Ю. Магнитно-резонансная томография в оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии рака молочной железы // Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. – 2015. – № 4 (22).
6. Михайлов А. И., Тюрин И. Е. Панов В.О. Магнитно-резонансная томография в стадировании лимфом // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2014. – (2). – С. 60–67.
7. Попков В. М., Чехонацкая М. Л., Зуев В. В., Понукалин А. Н. Никольский Ю.Е. Оценка возможностей магнитно-резонансной диффузионно-взвешенной визуализации с подавлением фонового сигнала тела (DWIBS) в диагностике рака мочевого пузыря // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – (7). – С. 941–946.
8. Сергеев Н. И., Котляров П. М. Солодкий В.А. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография в оценке химио-лучевого лечения метастатического поражения костных структур // Вестник Российского научного центра рентгено радиологии Минздрава России. – 2001. – С. 43.

9. Сергеев Н. И., Котляров П. М. Солодкий В.А. Современные представления о диагностике метастатического поражения скелета (обзор литературы) // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2016. – (3). – С. 43.
10. Серебрякова С.В. Магнитно-резонансная семиотика рака молочной железы // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. – 2009. – № 2.
11. Субботин, Ю. А., Бахтиозин Р. Ф. Магнитно-резонансная томография всего тела в поиске первичного очага у пациента с метастатическим поражением правого подвздошно-крестцового сочленения // Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики. – 2017. – № 3 (7). – С. 199–205.
12. Субботин Ю.А., Бахтиозин Р.Ф. Последние достижения магнитно - резонансной томографии всего тела в онкологии – 2018. – № 3 (8). – С. 74–82.
13. Трофименко И. А., Павлов Д. Г. Берген Т.А. Методология диффузионно-взвешенных изображений всего тела // Медицинская Визуализация. – 2013. – № 6. – С. 124–132.
14. Шавладзе З. Н., Березовская Т. П., Неледов Д. В., Смолярчук М. Я. Диагностика метастатического поражения скелета у больных раком молочной железы: сравнительная оценка МРТ всего тела и сцинтиграфии скелета // Медицинская Визуализация. – 2008. – № 3. – С. 105–116.
15. Akbarzadeh A., Ay M.R., Ahmadian A. [и др.]. MRI-guided attenuation correction in whole-body PET/MR: assessment of the effect of bone attenuation // Annals of Nuclear Medicine. – 2013. – № 2 (27). – С. 152–162.
16. Amornsiripanitch N., Nguyen V.T., Rahbar H. [и др.]. Diffusion-weighted MRI characteristics associated with prognostic pathological factors and recurrence risk in invasive ER+/HER2- breast cancers // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2018. – № 1 (48). – С. 226–236.
17. Anderson A.W., Gore J.C. Analysis and correction of motion artifacts in diffusion weighted imaging. // Magnetic resonance in medicine. – 1994. – № 3 (32). – С. 379–87.

18. Appenzeller P., Mader C., Huellner M.W. [и др.]. PET/CT versus body coil PET/MRI: how low can you go? // *Insights into imaging*. – 2013. – № 4 (4). – С. 481–90.
19. Avril N., Rosé C.A., Schelling M. [и др.]. Breast Imaging With Positron Emission Tomography and Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose: Use and Limitations // *Journal of Clinical Oncology*. – 2000. – № 20 (18). – С. 3495–3502.
20. Baba S., Isoda T., Maruoka Y. [и др.]. Diagnostic and Prognostic Value of Pretreatment SUV in 18F-FDG/PET in Breast Cancer: Comparison with Apparent Diffusion Coefficient from Diffusion-Weighted MR Imaging // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2014. – № 5 (55). – С. 736–742.
21. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. // *European journal of radiology*. – 2003. – № 3 (45). – С. 169–84.
22. Bammer R., Keeling S.L., Augustin M. [и др.]. Improved diffusion-weighted single-shot echo-planar imaging (EPI) in stroke using sensitivity encoding (SENSE). // *Magnetic resonance in medicine*. – 2001. – № 3 (46). – С. 548–54.
23. Bastin M.E. On the use of the FLAIR technique to improve the correction of eddy current induced artefacts in MR diffusion tensor imaging. // *Magnetic resonance imaging*. – 2001. – № 7 (19). – С. 937–50.
24. Baur-Melnyk A., Buhmann S., Becker C. [и др.]. Whole-Body MRI Versus Whole-Body MDCT for Staging of Multiple Myeloma // *American Journal of Roentgenology*. – 2008. – № 4 (190). – С. 1097–1104.
25. Bellevre D., Blanc Fournier C., Switers O. [и др.]. Staging the axilla in breast cancer patients with 18F-FDG PET: how small are the metastases that we can detect with new generation clinical PET systems? // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2014. – № 6 (41). – С. 1103–1112.
26. Berker Y., Franke J., Salomon A. [и др.]. MRI-Based Attenuation Correction for Hybrid PET/MRI Systems: A 4-Class Tissue Segmentation Technique Using a Combined Ultrashort-Echo-Time/Dixon MRI Sequence // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2012. – № 5 (53). – С. 796–804.
27. Bernsdorf M., Berthelsen A.K., Wielenga V.T. [и др.]. Preoperative PET/CT in

- early-stage breast cancer // *Annals of Oncology*. – 2012. – № 9 (23). – С. 2277–2282.
28. Biederer J., Hintze C., Fabel M. MRI of pulmonary nodules: technique and diagnostic value. // *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society*. – 2008. – № 1 (8). – С. 125–30.
29. Blumhagen J.O., Ladebeck R., Fenchel M. [и др.]. MR-based field-of-view extension in MR/PET: B_0 homogenization using gradient enhancement (HUGE) // *Magnetic Resonance in Medicine*. – 2013. – № 4 (70). – С. 1047–1057.
30. Boellaard R., Hofman M.B.M., Hoekstra O.S. [и др.]. Accurate PET/MR Quantification Using Time of Flight MLAA Image Reconstruction // *Molecular Imaging and Biology*. – 2014. – № 4 (16). – С. 469–477.
31. Carney J.P.J., Townsend D.W., Rappoport V. [и др.]. Method for transforming CT images for attenuation correction in PET/CT imaging // *Medical Physics*. – 2006. – № 4 (33). – С. 976–983.
32. Caswell-Jin J.L., Plevritis S.K., Tian L. [и др.]. Change in Survival in Metastatic Breast Cancer with Treatment Advances: Meta-Analysis and Systematic Review. // *JNCI cancer spectrum*. – 2018. – № 4 (2). – С. pky062.
33. Catalano O.A., Horn G.L., Signore A. [и др.]. PET/MR in invasive ductal breast cancer: correlation between imaging markers and histological phenotype // *British Journal of Cancer*. – 2017. – № 7 (116). – С. 893–902.
34. Chai R., Ma H., Xu M. [и др.]. Differentiating axillary lymph node metastasis in invasive breast cancer patients: A comparison of radiomic signatures from multiparametric breast MR sequences // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2019.
35. Chandarana H., Heacock L., Rakheja R. [и др.]. Pulmonary Nodules in Patients with Primary Malignancy: Comparison of Hybrid PET/MR and PET/CT Imaging // *Radiology*. – 2013. – № 3 (268). – С. 874–881.
36. Choi S.Y., Chang Y.-W., Park H.J. [и др.]. Correlation of the apparent diffusion coefficient values on diffusion-weighted imaging with prognostic factors for breast cancer. // *The British journal of radiology*. – 2012. – № 1016

(85). – С. e474-9.

37. Cipolla V., Santucci D., Guerrieri D. [и др.]. Correlation between 3 T apparent diffusion coefficient values and grading of invasive breast carcinoma // *European Journal of Radiology*. – 2014. – № 12 (83). – С. 2144–2150.

38. Cooper K.L., Harnan S., Meng Y. [и др.]. Positron emission tomography (PET) for assessment of axillary lymph node status in early breast cancer: A systematic review and meta-analysis // *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. – 2011. – № 3 (37). – С. 187–198.

39. Curvo-Semedo L., Lambregts D.M.J., Maas M. [и др.]. Diffusion-weighted MRI in rectal cancer: Apparent diffusion coefficient as a potential noninvasive marker of tumor aggressiveness // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2012. – № 6 (35). – С. 1365–1371.

40. Delso G., Furst S., Jakoby B. [и др.]. Performance Measurements of the Siemens mMR Integrated Whole-Body PET/MR Scanner // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2011. – № 12 (52). – С. 1914–1922.

41. Delso G., Martinez-Möller A., Bundschuh R.A. [и др.]. The effect of limited MR field of view in MR/PET attenuation correction // *Medical Physics*. – 2010. – № 6Part1 (37). – С. 2804–2812.

42. Delso G., Martinez-Möller A., Bundschuh R.A. [и др.]. Evaluation of the attenuation properties of MR equipment for its use in a whole-body PET/MR scanner // *Physics in Medicine and Biology*. – 2010. – № 15 (55). – С. 4361–4374.

43. Dorenbeck U., Butz B., Schlaier J. [и др.]. Diffusion-Weighted Echo-Planar MRI of the Brain with Calculated ADCs: A Useful Tool in the Differential Diagnosis of Tumor Necrosis from Abscess? // *Journal of Neuroimaging*. – 2003. – № 4 (13). – С. 330–338.

44. Dregely I., Lanz T., Metz S. [и др.]. A 16-channel MR coil for simultaneous PET/MR imaging in breast cancer // *European Radiology*. – 2015. – № 4 (25). – С. 1154–1161.

45. Dresen R.C., Vuysere S. De, Keyzer F. De [и др.]. Whole-body diffusion-weighted MRI for operability assessment in patients with colorectal cancer and

- peritoneal metastases // *Cancer Imaging*. – 2019. – № 1 (19). – С. 1.
46. Drzezga A., Souvatzoglou M., Eiber M. [и др.]. First Clinical Experience with Integrated Whole-Body PET/MR: Comparison to PET/CT in Patients with Oncologic Diagnoses // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2012. – № 6 (53). – С. 845–855.
47. Duch J., Fuster D., Muñoz M. [и др.]. PET/CT with [18F] fluorodeoxyglucose in the assessment of metabolic response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. // *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the Society of...* – 2012. – № 3 (56). – С. 291–8.
48. Eastwood J.D., Engelter S.T., MacFall J.F. [и др.]. Quantitative assessment of the time course of infarct signal intensity on diffusion-weighted images. // *AJNR. American journal of neuroradiology*. – 2003. – № 4 (24). – С. 680–7.
49. Engelhard K., Hollenbach H.P., Wohlfart K. [и др.]. Comparison of whole-body MRI with automatic moving table technique and bone scintigraphy for screening for bone metastases in patients with breast cancer // *European Radiology*. – 2004. – № 1 (14). – С. 99–105.
50. Fletcher J.W., Djulbegovic B., Soares H.P. [и др.]. Recommendations on the Use of 18F-FDG PET in Oncology // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2008. – № 3 (49). – С. 480–508.
51. Fraum T.J., Fowler K.J., Crandall J.P. [и др.]. Measurement Repeatability of ¹⁸F-FDG-PET/CT versus ¹⁸F-FDG-PET/MRI in Solid Tumors of the Pelvis // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2019. – С. jnumed.118.218735.
52. Garami Z., Hascsi Z., Varga J. [и др.]. The value of 18-FDG PET/CT in early-stage breast cancer compared to traditional diagnostic modalities with an emphasis on changes in disease stage designation and treatment plan // *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. – 2012. – № 1 (38). – С. 31–37.
53. Garcia-Velloso M.J., Ribelles M.J., Rodriguez M. [и др.]. MRI fused with prone FDG PET/CT improves the primary tumour staging of patients with breast

- cancer // *European Radiology*. – 2017. – № 8 (27). – С. 3190–3198.
54. Gasparini G., Harris A.L. Clinical importance of the determination of tumor angiogenesis in breast carcinoma: much more than a new prognostic tool. // *Journal of Clinical Oncology*. – 1995. – № 3 (13). – С. 765–782.
55. Gil-Rendo A., Martínez-Regueira F., Zornoza G. [и др.]. Association between [¹⁸F]fluorodeoxyglucose uptake and prognostic parameters in breast cancer // *British Journal of Surgery*. – 2009. – № 2 (96). – С. 166–170.
56. Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S. [и др.]. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013 // *Annals of Oncology*. – 2013. – № 9 (24). – С. 2206–2223.
57. Gradishar W.J., Anderson B.O., Blair S.L. [и др.]. Breast cancer version 3.2014. // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. – 2014. – № 4 (12). – С. 542–90.
58. Groheux D., Espié M., Giacchetti S. [и др.]. Performance of FDG PET/CT in the Clinical Management of Breast Cancer // *Radiology*. – 2013. – № 2 (266). – С. 388–405.
59. Gutzeit A., Doert A., Froehlich J.M. [и др.]. Comparison of diffusion-weighted whole body MRI and skeletal scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with prostate or breast carcinoma // *Skeletal Radiology*. – 2010. – № 4 (39). – С. 333–343.
60. Han S.N., Amant F., Michielsen K. [и др.]. Feasibility of whole-body diffusion-weighted MRI for detection of primary tumour, nodal and distant metastases in women with cancer during pregnancy: a pilot study // *European Radiology*. – 2018. – № 5 (28). – С. 1862–1874.
61. Hatabu H., Alsop D.C., Listerud J. [и др.]. T2* and proton density measurement of normal human lung parenchyma using submillisecond echo time gradient echo magnetic resonance imaging. // *European journal of radiology*. – 1999. – № 3 (29). – С. 245–52.
62. Haybittle J.L., Blamey R.W., Elston C.W. [и др.]. A prognostic index in

- primary breast cancer // *British Journal of Cancer*. – 1982. – № 3 (45). – С. 361–366.
63. He N., Xie C., Wei W. [и др.]. A new, preoperative, MRI-based scoring system for diagnosing malignant axillary lymph nodes in women evaluated for breast cancer // *European Journal of Radiology*. – 2012. – № 10 (81). – С. 2602–2612.
64. Heusner T.-A., Kuemmel S., Koeninger A. [и др.]. Diagnostic value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) compared to FDG PET/CT for whole-body breast cancer staging // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2010. – № 6 (37). – С. 1077–1086.
65. Hiwatashi A., Kinoshita T., Moritani T. [и др.]. Hypointensity on Diffusion-Weighted MRI of the Brain Related to T2 Shortening and Susceptibility Effects // *American Journal of Roentgenology*. – 2003. – № 6 (181). – С. 1705–1709.
66. Ho K.-C., Lin G., Wang J.-J. [и др.]. Correlation of apparent diffusion coefficients measured by 3T diffusion-weighted MRI and SUV from FDG PET/CT in primary cervical cancer // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2009. – № 2 (36). – С. 200–208.
67. Hofmann M., Bezrukov I., Mantlik F. [и др.]. MRI-Based Attenuation Correction for Whole-Body PET/MRI: Quantitative Evaluation of Segmentation- and Atlas-Based Methods // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2011. – № 9 (52). – С. 1392–1399.
68. Houssami N., Ciatto S., Macaskill P. [и др.]. Accuracy and Surgical Impact of Magnetic Resonance Imaging in Breast Cancer Staging: Systematic Review and Meta-Analysis in Detection of Multifocal and Multicentric Cancer // *Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – № 19 (26). – С. 3248–3258.
69. Huellner M.W., Appenzeller P., Kuhn F.P. [и др.]. Whole-Body Nonenhanced PET/MR versus PET/CT in the Staging and Restaging of Cancers: Preliminary Observations // *Radiology*. – 2014. – № 3 (273). – С. 859–869.
70. Huynh P.T., Lemeshko S. V., Mahoney M.C. [и др.]. ACR Appropriateness Criteria® Stage I Breast Carcinoma // *Journal of the American College of*

Radiology. – 2012. – № 7 (9). – С. 463–467.

71. Iagaru A., Mittra E., Yaghoubi S.S. [и др.]. Novel Strategy for a Cocktail 18F-Fluoride and 18F-FDG PET/CT Scan for Evaluation of Malignancy: Results of the Pilot-Phase Study // Journal of Nuclear Medicine. – 2009. – № 4 (50). – С. 501–505.

72. Ikenaga N., Otomo N., Toyofuku A. [и др.]. Standardized uptake values for breast carcinomas assessed by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography correlate with prognostic factors. // The American surgeon. – 2007. – № 11 (73). – С. 1151–7.

73. Incoronato M., Grimaldi A.M., Cavaliere C. [и др.]. Relationship between functional imaging and immunohistochemical markers and prediction of breast cancer subtype: a PET/MRI study // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2018. – № 10 (45). – С. 1680–1693.

74. Jeh S.K., Kim S.H., Kim H.S. [и др.]. Correlation of the apparent diffusion coefficient value and dynamic magnetic resonance imaging findings with prognostic factors in invasive ductal carcinoma // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2011. – № 1 (33). – С. 102–109.

75. Johnson K.M., Fain S.B., Schiebler M.L. [и др.]. Optimized 3D ultrashort echo time pulmonary MRI // Magnetic Resonance in Medicine. – 2013. – № 5 (70). – С. 1241–1250.

76. Jones S.C., Perez-Trepichio A.D., Xue M. [и др.]. Magnetic resonance diffusion-weighted imaging: sensitivity and apparent diffusion constant in stroke. // Acta neurochirurgica. Supplementum. – 1994. – (60). – С. 207–10.

77. Jung N., Kim H.J., Jung J.H. [и др.]. Restaging the axilla after neo-adjuvant chemotherapy for breast cancer: Predictive factors for residual metastatic lymph node disease with negative imaging findings // The Breast Journal. – 2019. – № 2 (25). – С. 196–201.

78. Jungraithmayr W., Chuck N., Frauenfelder T. [и др.]. MR imaging by using very short echo-time sequences after syngeneic lung transplantation in mice. // Radiology. – 2012. – № 3 (265). – С. 753–61.

79. Kapoor V., McCook B.M., Torok F.S. An Introduction to PET-CT Imaging // RadioGraphics. – 2004. – № 2 (24). – С. 523–543.
80. Kartmann R., Paulus D.H., Braun H. [и др.]. Integrated PET/MR imaging: Automatic attenuation correction of flexible RF coils // Medical Physics. – 2013. – № 8 (40). – С. 082301.
81. Khat A., Gianfelice D., Amara M. [и др.]. Influence of post-treatment delay on the evaluation of the response to focused ultrasound surgery of breast cancer by dynamic contrast enhanced MRI // The British Journal of Radiology. – 2006. – № 940 (79). – С. 308–314.
82. Kim S.H., Cha E.S., Kim H.S. [и др.]. Diffusion-weighted imaging of breast cancer: Correlation of the apparent diffusion coefficient value with prognostic factors // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2009. – № 3 (30). – С. 615–620.
83. Kitajima K., Fukushima K., Miyoshi Y. [и др.]. Association between 18F-FDG uptake and molecular subtype of breast cancer // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2015. – № 9 (42). – С. 1371–1377.
84. Knuttel F.M., Menezes G.L.G., Bosch M.A.A.J. van den [и др.]. Current clinical indications for magnetic resonance imaging of the breast // Journal of Surgical Oncology. – 2014. – № 1 (110). – С. 26–31.
85. Koh D.-M., Blackledge M., Padhani A.R. [и др.]. Whole-Body Diffusion-Weighted MRI: Tips, Tricks, and Pitfalls // American Journal of Roentgenology. – 2012. – № 2 (199). – С. 252–262.
86. Koh D.-M., Collins D.J. Diffusion-Weighted MRI in the Body: Applications and Challenges in Oncology // American Journal of Roentgenology. – 2007. – № 6 (188). – С. 1622–1635.
87. Koo H.R., Cho N., Song I.C. [и др.]. Correlation of perfusion parameters on dynamic contrast-enhanced MRI with prognostic factors and subtypes of breast cancers // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2012. – № 1 (36). – С. 145–151.
88. Koo H.R., Park J.S., Kang K.W. [и др.]. 18F-FDG uptake in breast cancer

- correlates with immunohistochemically defined subtypes // *European Radiology*. – 2014. – № 3 (24). – С. 610–618.
89. Kosmin M., Makris A., Joshi P. V [и др.]. The addition of whole-body magnetic resonance imaging to body computerised tomography alters treatment decisions in patients with metastatic breast cancer. // *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990). – 2017. – (77). – С. 109–116.
90. Kuethe D.O., Adolphi N.L., Fukushima E. Short data-acquisition times improve projection images of lung tissue // *Magnetic Resonance in Medicine*. – 2007. – № 6 (57). – С. 1058–1064.
91. Kuhl C.K. Current Status of Breast MR Imaging Part 2. Clinical Applications // *Radiology*. – 2007. – № 3 (244). – С. 672–691.
92. Kumar R., Chauhan A., Zhuang H. [и др.]. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG–PET in primary breast cancer // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2006. – № 3 (98). – С. 267–274.
93. Kwee T.C., Takahara T., Ochiai R. [и др.]. Diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression (DWIBS): features and potential applications in oncology // *European Radiology*. – 2008. – № 9 (18). – С. 1937–1952.
94. Ladefoged C.N., Andersen F.L., Keller S.H. [и др.]. PET/MR imaging of the pelvis in the presence of endoprostheses: reducing image artifacts and increasing accuracy through inpainting // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2013. – № 4 (40). – С. 594–601.
95. Lee H.S., Kim S.H., Kang B.J. [и др.]. Perfusion Parameters in Dynamic Contrast-enhanced MRI and Apparent Diffusion Coefficient Value in Diffusion-weighted MRI: // *Academic Radiology*. – 2016. – № 4 (23). – С. 446–456.
96. Lee Y.H., Lim D., Kim E. [и др.]. Usefulness of slice encoding for metal artifact correction (SEMAC) for reducing metallic artifacts in 3-T MRI // *Magnetic Resonance Imaging*. – 2013. – № 5 (31). – С. 703–706.
97. Li B., Li Q., Nie W. [и др.]. Diagnostic value of whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging for detection of primary and metastatic

- malignancies: A meta-analysis // *European Journal of Radiology*. – 2014. – № 2 (83). – С. 338–344.
98. Li S., Sun F., Jin Z. [и др.]. Whole-body diffusion-weighted imaging: Technical improvement and preliminary results // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2007. – № 4 (26). – С. 1139–1144.
99. Lim H.S., Yoon W., Chung T.W. [и др.]. FDG PET/CT for the Detection and Evaluation of Breast Diseases: Usefulness and Limitations // *RadioGraphics*. – 2007. – № suppl_1 (27). – С. S197–S213.
100. Liu B., Gao S., Li S. A Comprehensive Comparison of CT, MRI, Positron Emission Tomography or Positron Emission Tomography/CT, and Diffusion Weighted Imaging-MRI for Detecting the Lymph Nodes Metastases in Patients with Cervical Cancer: A Meta-Analysis Based on 67 Studies // *Gynecologic and Obstetric Investigation*. – 2017. – № 3 (82). – С. 209–222.
101. Lois C., Bezrukov I., Schmidt H. [и др.]. Effect of MR contrast agents on quantitative accuracy of PET in combined whole-body PET/MR imaging. // *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. – 2012. – № 11 (39). – С. 1756–66.
102. Maldjian J.A., Listerud J., Moonis G. [и др.]. Computing diffusion rates in T2-dark hematomas and areas of low T2 signal. // *AJNR. American journal of neuroradiology*. – 2001. – № 1 (22). – С. 112–8.
103. Mann R.M., Kuhl C.K., Kinkel K. [и др.]. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging // *European Radiology*. – 2008. – № 7 (18). – С. 1307–1318.
104. Marinovich M.L., Houssami N., Macaskill P. [и др.]. Meta-Analysis of Magnetic Resonance Imaging in Detecting Residual Breast Cancer After Neoadjuvant Therapy // *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. – 2013. – № 5 (105). – С. 321–333.
105. Martinez-Moller A., Souvatzoglou M., Delso G. [и др.]. Tissue Classification as a Potential Approach for Attenuation Correction in Whole-Body PET/MRI: Evaluation with PET/CT Data // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2009. – № 4 (50).

– С. 520–526.

106. Medeiros L.R., Duarte C.S., Rosa D.D. [и др.]. Accuracy of magnetic resonance in suspicious breast lesions: a systematic quantitative review and meta-analysis // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2011. – № 2 (126). – С. 273–285.

107. Melsaether A.N., Raad R.A., Pujara A.C. [и др.]. Comparison of Whole-Body ^{18}F FDG PET/MR Imaging and Whole-Body ^{18}F FDG PET/CT in Terms of Lesion Detection and Radiation Dose in Patients with Breast Cancer // *Radiology*. – 2016. – № 1 (281). – С. 193–202.

108. Menezes G.L., Knuttel F.M., Stehouwer B.L. [и др.]. Magnetic resonance imaging in breast cancer: A literature review and future perspectives // *World Journal of Clinical Oncology*. – 2014. – № 2 (5). – С. 61.

109. Merboldt K.D., Bruhn H., Frahm J. [и др.]. MRI of "diffusion" in the human brain: new results using a modified CE-FAST sequence. // *Magnetic resonance in medicine*. – 1989. – № 3 (9). – С. 423–9.

110. Miyake K.K., Nakamoto Y., Kanao S. [и др.]. JOURNAL CLUB: Diagnostic Value of ^{18}F -FDG PET/CT and MRI in Predicting the Clinicopathologic Subtypes of Invasive Breast Cancer // *American Journal of Roentgenology*. – 2014. – № 2 (203). – С. 272–279.

111. Morone M., Bali M.A., Tunariu N. [и др.]. Whole-Body MRI: Current Applications in Oncology // *American Journal of Roentgenology*. – 2017. – № 6 (209). – С. W336–W349.

112. Moy L., Noz M.E., Maguire Jr G.Q. [и др.]. Role of Fusion of Prone FDG-PET and Magnetic Resonance Imaging of the Breasts in the Evaluation of Breast Cancer // *The Breast Journal*. – 2010. – № 4 (16). – С. no-no.

113. Mytsyk Y., Dutka I., Yuriy B. [и др.]. Differential diagnosis of the small renal masses: role of the apparent diffusion coefficient of the diffusion-weighted MRI // *International Urology and Nephrology*. – 2018. – № 2 (50). – С. 197–204.

114. Nadrljanski M., Maksimović R., Plešinac-Karapandžić V. [и др.]. Positive enhancement integral values in dynamic contrast enhanced magnetic resonance

- imaging of breast carcinoma: Ductal carcinoma in situ vs. invasive ductal carcinoma // *European Journal of Radiology*. – 2014. – № 8 (83). – С. 1363–1367.
115. Nakajo M., Kajiya Y., Kaneko T. [и др.]. FDG PET/CT and diffusion-weighted imaging for breast cancer: prognostic value of maximum standardized uptake values and apparent diffusion coefficient values of the primary lesion // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2010. – № 11 (37). – С. 2011–2020.
116. Nuyts J., Dupont P., Stroobants S. [и др.]. Simultaneous maximum a posteriori reconstruction of attenuation and activity distributions from emission sinograms // *IEEE Transactions on Medical Imaging*. – 1999. – № 5 (18). – С. 393–403.
117. O’Connell A.M., Karellas A., Vedantham S. The potential role of dedicated 3D breast CT as a diagnostic tool: review and early clinical examples. // *The breast journal*. – 2014. – № 6 (20). – С. 592–605.
118. Ohno Y., Yoshikawa T., Kishida Y. [и др.]. Diagnostic performance of different imaging modalities in the assessment of distant metastasis and local recurrence of tumor in patients with non-small cell lung cancer // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2017. – № 6 (46). – С. 1707–1717.
119. Okazawa H., Tsujikawa T., Higashino Y. [и др.]. No significant difference found in PET/MRI CBF values reconstructed with CT-atlas-based and ZTE MR attenuation correction // *EJNMMI Research*. – 2019. – № 1 (9). – С. 26.
120. ORSARIA P., CHIARAVALLLOTI A., CAREDDA E. [и др.]. Evaluation of the Usefulness of FDG-PET/CT for Nodal Staging of Breast Cancer // *Anticancer Research*. – 2018. – № 12 (38). – С. 6639–6652.
121. Padhani A.R., Koh D.-M., Collins D.J. Whole-Body Diffusion-weighted MR Imaging in Cancer: Current Status and Research Directions // *Radiology*. – 2011. – № 3 (261). – С. 700–718.
122. Padhani A.R., Liu G., Koh D.M. [и др.]. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. // *Neoplasia (New York, N.Y.)*. – 2009. – № 2 (11). – С. 102–25.

123. Park S.H., Choi H.-Y., Hahn S.Y. Correlations between apparent diffusion coefficient values of invasive ductal carcinoma and pathologic factors on diffusion-weighted MRI at 3.0 Tesla // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2015. – № 1 (41). – С. 175–182.
124. Park S.H., Seo M., Choi H.-J. [и др.]. More accurate than MRI measurement of tumor size in breast cancer by using the peri-tumoral halo uptake layer method of the 18F-FDG PET/CT scan. // *Hellenic journal of nuclear medicine*. – № 2 (21). – С. 108–114.
125. Paruthikunnan S.M., Kadavigere R., Karegowda L.H. Accuracy of Whole-Body DWI for Metastases Screening in a Diverse Group of Malignancies: Comparison With Conventional Cross-Sectional Imaging and Nuclear Scintigraphy // *American Journal of Roentgenology*. – 2017. – № 3 (209). – С. 477–490.
126. Paulus D.H., Braun H., Aklan B. [и др.]. Simultaneous PET/MR imaging: MR-based attenuation correction of local radiofrequency surface coils // *Medical Physics*. – 2012. – № 7Part1 (39). – С. 4306–4315.
127. Pichler B.J., Judenhofer M.S., Catana C. [и др.]. Performance test of an LSO-APD detector in a 7-T MRI scanner for simultaneous PET/MRI. // *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. – 2006. – № 4 (47). – С. 639–47.
128. Plana M.N., Carreira C., Muriel A. [и др.]. Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of patients with primary breast cancer: systematic review of diagnostic accuracy and meta-analysis // *European Radiology*. – 2012. – № 1 (22). – С. 26–38.
129. Pogson E.M., Delaney G.P., Ahern V. [и др.]. Comparison of Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography for Breast Target Volume Delineation in Prone and Supine Positions // *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. – 2016. – № 4 (96). – С. 905–912.
130. Porter D.A., Calamante F., Gadian D.G. [и др.]. The effect of residual Nyquist ghost in quantitative echo-planar diffusion imaging. // *Magnetic resonance in medicine*. – 1999. – № 2 (42). – С. 385–92.

131. Promsorn J., Soontrapa W., Somsap K. [и др.]. Evaluation of the diagnostic performance of apparent diffusion coefficient (ADC) values on diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) in differentiating between benign and metastatic lymph nodes in cases of cholangiocarcinoma // *Abdominal Radiology*. – 2019. – № 2 (44). – С. 473–481.
132. Provenzale J.M., Engelter S.T., Petrella J.R. [и др.]. Use of MR exponential diffusion-weighted images to eradicate T2 “shine-through” effect. // *AJR. American journal of roentgenology*. – 1999. – № 2 (172). – С. 537–9.
133. Rakha E.A., Soria D., Green A.R. [и др.]. Nottingham Prognostic Index Plus (NPI+): a modern clinical decision making tool in breast cancer // *British Journal of Cancer*. – 2014. – № 7 (110). – С. 1688–1697.
134. Razek A.A.K.A., Gaballa G., Denewer A. [и др.]. Invasive ductal carcinoma: correlation of apparent diffusion coefficient value with pathological prognostic factors // *NMR in Biomedicine*. – 2010. – № 6 (23). – С. 619–623.
135. Reiner C.S., Stolzmann P., Husmann L. [и др.]. Protocol requirements and diagnostic value of PET/MR imaging for liver metastasis detection // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2014. – № 4 (41). – С. 649–658.
136. Rezk, Nasr I., Ali I. [и др.]. Comparative study between ^{18}F FDG-PET/CT and whole body MRI DWIBS in assessment of recurrent breast cancer (Prospective, Comparative, Cross-sectional Study Design) // *Indian Journal of Nuclear Medicine*. – 2019. – № 1 (34). – С. 1.
137. Robson M.D., Anderson A.W., Gore J.C. Diffusion-weighted multiple shot echo planar imaging of humans without navigation. // *Magnetic resonance in medicine*. – 1997. – № 1 (38). – С. 82–8.
138. Sankowski A.J., Ćwikła J.B., Nowicki M.L. [и др.]. The clinical value of MRI using single-shot echoplanar DWI to identify liver involvement in patients with advanced gastroenteropancreatic-neuroendocrine tumors (GEP-NETs), compared to FSE T2 and FFE T1 weighted image after i.v. Gd-EOB-DTPA contrast enhancement. // *Medical science monitor : international medical journal of*

- experimental and clinical research. – 2012. – № 5 (18). – С. МТ33-40.
139. Schaarschmidt B.M., Buchbender C., Nensa F. [и др.]. Correlation of the Apparent Diffusion Coefficient (ADC) with the Standardized Uptake Value (SUV) in Lymph Node Metastases of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Using Hybrid 18F-FDG PET/MRI // PLOS ONE. – 2015. – № 1 (10). – С. e0116277.
140. Schaart D.R., Dam H.T. van, Seifert S. [и др.]. A novel, SiPM-array-based, monolithic scintillator detector for PET // Physics in Medicine and Biology. – 2009. – № 11 (54). – С. 3501–3512.
141. Schlemmer H.-P., Schäfer J., Pfannenberг C. [и др.]. Fast whole-body assessment of metastatic disease using a novel magnetic resonance imaging system: initial experiences. // Investigative radiology. – 2005. – № 2 (40). – С. 64–71.
142. Schmidt M.A., Yang G.Z., Keegan J. [и др.]. Non-breath-hold lung magnetic resonance imaging with real-time navigation. // Magma (New York, N.Y.). – 1997. – № 2 (5). – С. 123–8.
143. Shen G., Ma H., Liu B. [и др.]. Diagnostic Performance of DWI With Multiple Parameters for Assessment and Characterization of Pulmonary Lesions: A Meta-Analysis // American Journal of Roentgenology. – 2018. – № 1 (210). – С. 58–67.
144. Shi H., Yuan Z., Yang C. [и др.]. Role of multi-modality functional imaging in differentiation between benign and malignant thyroid 18F-fluorodeoxyglucose incidentaloma // Clinical and Translational Oncology. – 2019.
145. Sinha S., Lucas-Quesada F.A., Sinha U. [и др.]. In vivo diffusion-weighted MRI of the breast: Potential for lesion characterization // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2002. – № 6 (15). – С. 693–704.
146. Stolzmann P., Veit-Haibach P., Chuck N. [и др.]. Detection Rate, Location, and Size of Pulmonary Nodules in Trimodality PET/CT-MR // Investigative Radiology. – 2013. – № 5 (48). – С. 241–246.
147. Surti S., Scheuermann J., Fakhri G. El [и др.]. Impact of Time-of-Flight PET

- on Whole-Body Oncologic Studies: A Human Observer Lesion Detection and Localization Study // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2011. – № 5 (52). – С. 712–719.
148. Takahara T., Imai Y., Yamashita T. [и др.]. Diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression (DWIBS): technical improvement using free breathing, STIR and high resolution 3D display. // *Radiation medicine*. – № 4 (22). – С. 275–82.
149. Takahashi M., Togao O., Obara M. [и др.]. Ultra-short echo time (UTE) MR imaging of the lung: Comparison between normal and emphysematous lungs in mutant mice // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2010. – № 2 (32). – С. 326–333.
150. Taneja S., Jena A., Goel R. [и др.]. Simultaneous whole-body 18 F-FDG PET-MRI in primary staging of breast cancer: A pilot study // *European Journal of Radiology*. – 2014. – № 12 (83). – С. 2231–2239.
151. Torigian D.A., Zaidi H., Kwee T.C. [и др.]. PET/MR Imaging: Technical Aspects and Potential Clinical Applications // *Radiology*. – 2013. – № 1 (267). – С. 26–44.
152. Ueda S., Tsuda H., Asakawa H. [и др.]. Clinicopathological and Prognostic Relevance of Uptake Level using 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Fusion Imaging (18F-FDG PET/CT) in Primary Breast Cancer // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – № 4 (38). – С. 250–258.
153. Ulaner G.A. PET/CT for Patients With Breast Cancer: Where Is the Clinical Impact? // *American Journal of Roentgenology*. – 2019. – С. 1–12.
154. Umekita Y., Souda M., Ohi Y. [и др.]. Expression of estrogen receptor alpha and progesterone receptor in normal human breast epithelium. // *In vivo (Athens, Greece)*. – № 3 (21). – С. 535–9.
155. Umekita Y., Souda M., Ohi Y. [и др.]. Expression of wild-type estrogen receptor β protein in human breast cancer: Specific correlation with HER2/neu overexpression // *Pathology International*. – 2006. – № 8 (56). – С. 423–427.

156. Veronesi U., Cicco C. De, Galimberti V. [и др.]. A comparative study on the value of FDG-PET and sentinel node biopsy to identify occult axillary metastases // *Annals of Oncology*. – 2006. – № 3 (18). – С. 473–478.
157. Waldman A., Rees J.H., Brock C.S. [и др.]. MRI of the brain with ultra-short echo-time pulse sequences // *Neuroradiology*. – 2003. – № 12 (45). – С. 887–892.
158. Warner E., Messersmith H., Causer P. [и др.]. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. // *Annals of internal medicine*. – 2008. – № 9 (148). – С. 671–9.
159. Wild J.M., Marshall H., Bock M. [и др.]. MRI of the lung (1/3): methods. // *Insights into imaging*. – 2012. – № 4 (3). – С. 345–53.
160. Xing H., Song C., Li W. Meta analysis of lymph node metastasis of breast cancer patients: Clinical value of DWI and ADC value // *European Journal of Radiology*. – 2016. – № 6 (85). – С. 1132–1137.
161. Youk J.H., Son E.J., Chung J. [и др.]. Triple-negative invasive breast cancer on dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging: comparison with other breast cancer subtypes // *European Radiology*. – 2012. – № 8 (22). – С. 1724–1734.
162. Zhou M., Lu B., Lv G. [и др.]. Differential diagnosis between metastatic and non-metastatic lymph nodes using DW-MRI: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. – 2015. – № 6 (141). – С. 1119–1130.
163. *Diffusion-Weighted Imaging of the Normal Brain Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag*, 7–10 с.
164. *Basics of Diffusion Measurements by MRI Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag*, 1–5 с.