

Оглавление

Введение	5
Список сокращений	7
Глава 1. Современная МРТ печени. «За» и «против» контрастного усиления изображений	9
Список литературы.	16
Глава 2. Диффузионно-взвешенные изображения печени: альтернатива или дополнение к контрастному усилению	17
МРТ с гадооксетовой кислотой и ДВИ в дифференциальной диагностике образований печени	22
МРТ с гадооксетовой кислотой и ДВИ в диагностике метастазов	24
МРТ с гадооксетовой кислотой и ДВИ в диагностике гепатоцеллюлярного рака.	26
Выбор оптимального протокола сканирования.	28
Список литературы	29
Глава 3. Принципы контрастирования МР-изображений гадооксетовой кислотой (фармакокинетика и фармакодинамика)	33
Список литературы.	39
Глава 4. Оптимальные «точки приложения» гепатоспецифического МР-контрастного вещества	41
Визуализация гепатоцеллюлярного рака на фоне нормальной паренхимы печени	43
Дифференциальная диагностика фиброламеллярного рака и фокальной нодулярной гиперплазии	47
Дифференциальная диагностика гепатоцеллюлярного рака на фоне нормальной паренхимы печени и ангиомиолипомы	49
Список литературы.	50
Дифференциация диагностики гепатоцеллюлярных аденом	52
<i>Воспалительные ГЦА</i>	54
<i>HNF-1α-инактивированная (стеатотическая или жиросодержащая) ГЦА</i>	54
<i>β-Катенин-активированная ГЦА</i>	55
<i>Неклассифицированные, или смешанные, ГЦА</i>	62
<i>Сигнальные характеристики различных типов ГЦА</i>	65
<i>Дифференциальная диагностика ГЦА и ФНГ</i>	69
<i>Дифференциальная диагностика ГЦА с применением гепатоспецифических контрастных препаратов</i>	72
<i>Дифференциальная диагностика ГЦА и ГЦР</i>	73
Заключение	74
Список литературы.	75

Глава 5. Эволюция очаговых образований на фоне цирроза печени – роль гадоксетовой кислоты в ее оценке.	79
Регенераторный узел.	83
Low-grade диспластический узел.	85
High-grade диспластический узел	90
Гепатоцеллюлярный рак	90
Список литературы.	102
Глава 6. Парадоксальное накопление гадоксетовой кислоты вне гепатоцитов	107
Контрастирование холангиоцеллюлярного рака в гепатоспецифическую фазу	109
Список литературы	115
Контрастирование метастазов в печень в гепатоспецифическую фазу	117
Список литературы	123
Контрастирование гемангиом в гепатоспецифическую фазу	126
Список литературы	135
Парадоксальное контрастирование очаговых образований, не содержащих гепатоциты, – достоинство или недостаток?	136
Список литературы	142
Глава 7. Гепатоспецифическая фаза контрастного усиления как объективный фактор оценки неоадьювантной и адьювантной терапии опухолей печени	145
Список литературы.	156
Глава 8. Перспективы использования гадоксетовой кислоты в клинической практике	159
Список литературы.	163
Заключение	164

МРТ с гадооксетовой кислотой и ДВИ в дифференциальной диагностике образований печени

По данным О. Alwalid и соавт. (2021), при дифференциальной диагностике солидных очаговых образований печени, которые включали в себя гепатоцеллюлярный рак (ГЦР), метастазы, гепатоцеллюлярные аденомы (ГЦА), фокальную нодулярную гиперплазию (ФНГ) и гемангиомы, наибольшую диагностическую точность удалось получить при комбинации методик ДВИ и контрастного усиления с гепатоспецифическим препаратом. Диагностическая точность гепатобилиарной фазы была выше, чем ДВИ. Только в дифференциальной диагностике гемангиом обе методики показали сопоставимые результаты, что обусловлено характерным для гемангиомы повышением МР-сигнала на ДВИ и на ИКД. При этом диагностическая точность гепатобилиарной фазы и совокупной оценки двух методик значимо не различалась (рис. 2.1).

Согласно данным, полученным на базе нашего Центра, наибольшая сила взаимосвязи доброкачественной или злокачественной природы солидного очага в печени определялась с характером его сигнала в динамические и гепатобилиарную фазы ($V = 0,860$ и $0,939$ соответственно) по сравнению с сигналом на ИКД-карте ($V = 0,586$). Сигнал от очага на ИКД-карте уступает паттернам контрастирования очагов в динамические и гепатобилиарную фазы при дифференциальной диагностике солидных образований печени. Таким образом, ДВИ является дополнением к другим импульсным последовательностям МРТ и не может заменить контрастное усиление. Тем не менее не стоит пренебрегать оценкой ДВИ (Ломовцева К.Х., 2018).

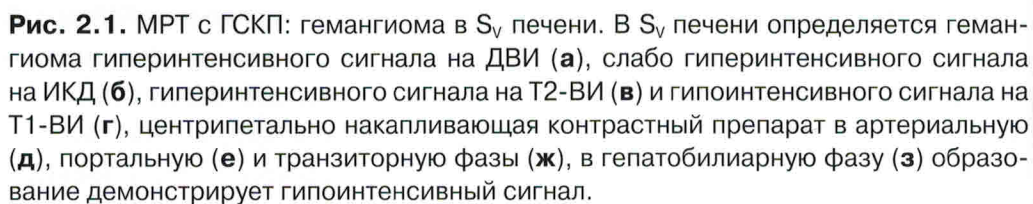
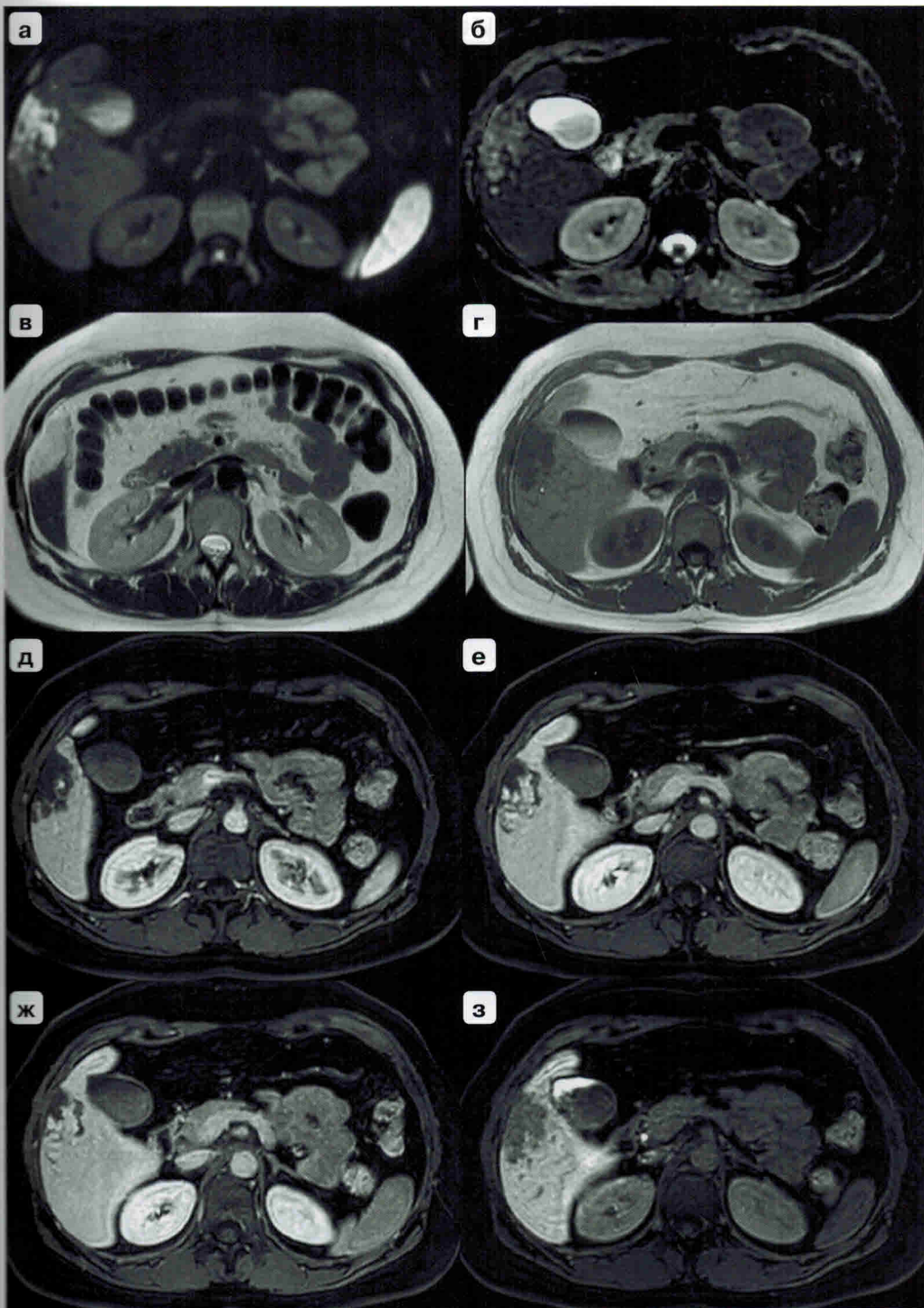


Рис. 2.1. МРТ с ГСКП: гемангиома в S_V печени. В S_V печени определяется гемангиома гиперинтенсивного сигнала на ДВИ (а), слабо гиперинтенсивного сигнала на ИКД (б), гиперинтенсивного сигнала на Т2-ВИ (в) и гипоинтенсивного сигнала на Т1-ВИ (г), центрипетально накапливающая контрастный препарат в артериальную (д), портальную (е) и транзиторную фазы (ж), в гепатобилиарную фазу (з) образование демонстрирует гипоинтенсивный сигнал.



МРТ с гадооксетовой кислотой и ДВИ в диагностике метастазов

По данным С. Kenis и соавт. (2012), ДВИ и МРТ с внеклеточными парамагнетиками обладают одинаковой чувствительностью в диагностике метастазов в печень (76%), но специфичность ДВИ ниже (98% против 93%).

При сочетании МРТ с гадооксетовой кислотой и ДВИ чувствительность выявления метастазов колоректального рака значительно возрастает, в отличие от применения методик по отдельности. D.M. Koh и соавт. (2012), K. Holzapfel и соавт. (2012) получили схожий результат в отношении очаговых поражений печени размером менее 1 см, при более крупных очагах статистически значимой разницы между методиками выявлено не было.

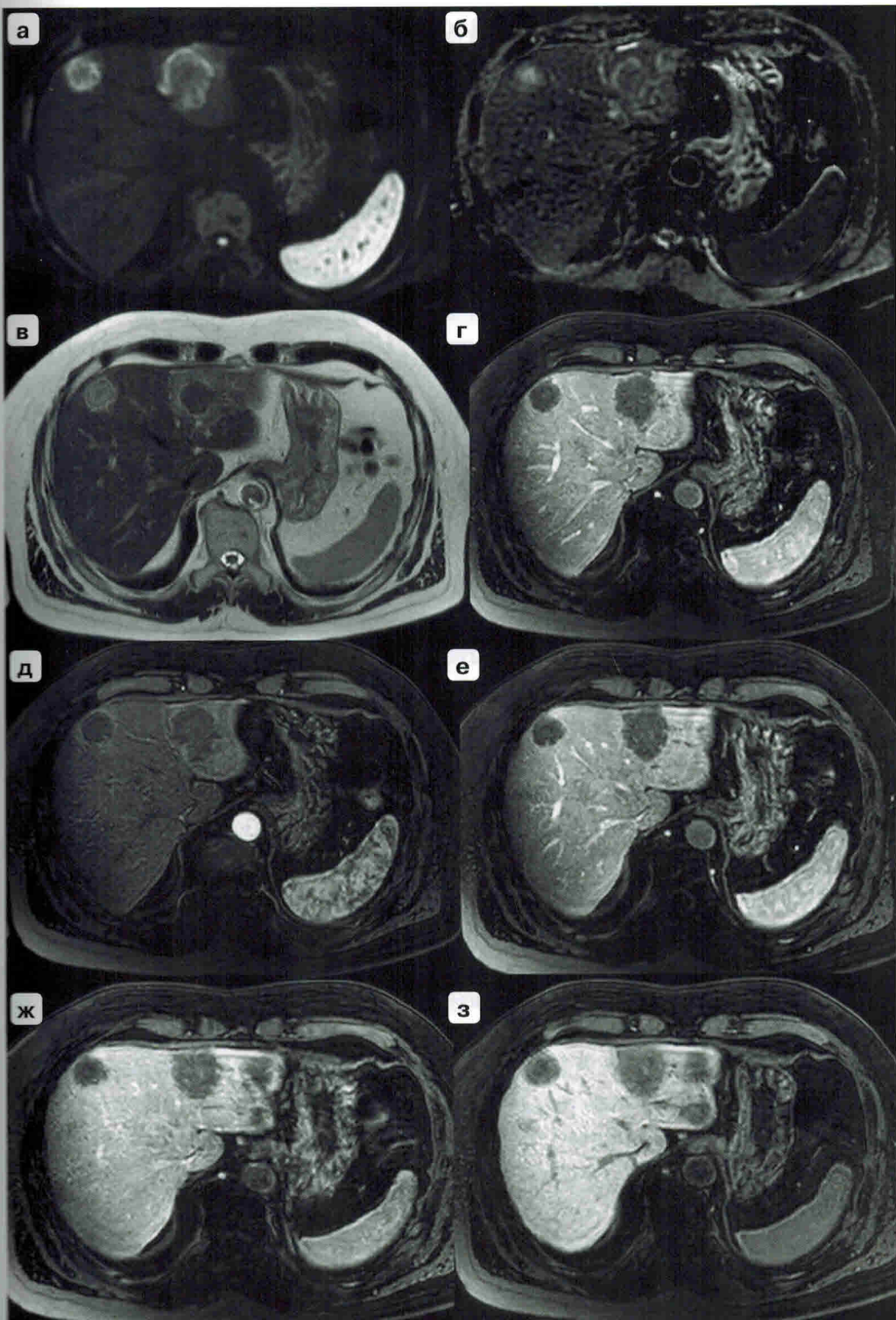
D. Löwenthal и соавт. (2011), проанализировав возможности ДВИ и ГСКП в диагностике очаговых поражений печени у пациентов с колоректальным раком, установили, что применение гепатобилиарной фазы превосходит ДВИ (чувствительность: 100% против 97,5%) в выявлении метастазов (рис. 2.2). Однако чувствительность ДВИ в дифференциальной диагностике очагов размером менее 1 см выше по сравнению с чувствительностью гепатобилиарной фазы (92% против 71%).

По данным метаанализа V. Vilgrain и соавт. (2016), ДВИ были менее чувствительны в выявлении метастазов печени по сравнению с МРТ с ГСКП. По мнению авторов, наиболее оптимальной является комбинация ДВИ и постконтрастных МР-изображений с оценкой гепатобилиарной фазы, особенно при метастазах колоректального рака и при очагах вторичных изменений размером менее 1 см (Colagrande S. et al., 2016).

R. Nayoz и соавт. (2020) показали, что совокупная оценка ДВИ и гепатобилиарной фазы является наиболее предпочтительной в диагностике метастазов нейроэндокринной опухоли. Чувствительность и специфичность при этом составили 86 и 94% соответственно.

Пример диагностики метастазов представлен на рис. 2.2.

Рис. 2.2. МРТ с ГСКП: билобарное метастатическое поражение печени у пациента с колоректальным раком. В обеих долях печени определяются очаги вторичного поражения, гиперинтенсивные на ДВИ (а), гипоинтенсивные на ИКД (б), гиперинтенсивные на T2-ВИ (в) и гипоинтенсивные на T1-ВИ (г), в артериальную фазу определяется кольцевидное накопление контрастного препарата по периферии (д), в портальную (е), транзиторную (ж) и гепатобилиарную фазы (з) очаги демонстрируют гипоинтенсивный сигнал.



МРТ с гадооксетовой кислотой и ДВИ в диагностике гепатоцеллюлярного рака

По данным Y. Wei и соавт. (2020), совокупная оценка низкого МР-сигнала в гепатобилиарную фазу и ограничения диффузии продемонстрировали наибольшую чувствительность (93,71%) в диагностике ГЦР. Кроме того, комбинация методик имеет большую чувствительность в выявлении ГЦР малых размеров (< 2 см) на фоне цирроза печени, чем МРТ с контрастным усилением без ДВИ (Xu P.J. et al., 2009).

В исследовании T. Zhang и соавт. (2019) оценка ДВИ дополнительно к стандартным критериям LI-RADS для МРТ с гепатоспецифическим контрастным препаратом позволила повысить значения чувствительности и диагностической точности в определении LI-RADS-4/5 с 73,9 и 75,9% до 87,9 и 85,3% соответственно. Значения специфичности при этом остались прежними (80%).

D.I. Cha и соавт. (2020) модифицировали критерии LI-RADS v2018, применив «немишеневидное» повышение МР-сигнала на ДВИ в качестве основного диагностического признака при МРТ с экстрацеллюлярным контрастным препаратом. Авторы сравнили полученные модифицированные критерии с LI-RADS v2018 для МРТ с ГСКП, при этом признак «вымывания» оценивался в транзиторную и гепатобилиарную фазы. Модифицированные критерии LI-RADS v2018 с ДВИ и экстрацеллюлярным контрастным препаратом показали более высокие значения чувствительности и диагностической точности (90,3% против 74,9% и 91,9% против 76,9% соответственно). Значения специфичности значительно не различались. При этом «немишеневидное» ограничение диффузии показало наибольшую чувствительность среди четырех основных признаков ГЦР, которые включали в себя накопление контрастного препарата в артериальную фазу, «вымывание» в венозную и транзиторную фазы и наличие «псевдокапсулы».

Кроме того, совокупная оценка ДВИ и гепатобилиарной фазы является наиболее оптимальной тактикой для выявления «ранних» очагов высокодифференцированного ГЦР, при которых может еще не отмечаться накопления контрастного препарата в артериальную фазу (Kim Y.K. et al., 2012).

По данным J. Hwang и соавт. (2015), повышение сигнала на ДВИ позволило со специфичностью 100% дифференцировать гиповаску-

лярный ГЦР от гипоинтенсивных в гепатобилиарную фазу диспластических узлов.

Согласно результатам С. Briani и соавт. (2018), при выявлении гиповаскулярного очага, гипоинтенсивного в гепатобилиарную фазу на фоне цирроза, высокий МР-сигнал на ДВИ и размер очага ≥ 10 мм являлись независимыми предикторами развития ГЦР. Y.K. Cho и соавт. (2018) продемонстрировали схожие данные, выделив в качестве независимых предикторов злокачественной трансформации гиповаскулярных очагов, гипоинтенсивных в гепатобилиарную фазу, в гипervasкулярный ГЦР такие признаки, как повышение МР-сигнала на ДВИ и на T2-ВИ.

Совокупность таких признаков как отсутствие ограничения диффузии и накопления контрастного препарата в артериальную и гепатобилиарную фазы, позволяет дифференцировать high-grade диспластические узлы с чувствительностью 94,7% и специфичностью 99,3% (Renzulli M. et al., 2018).

S. Kim и соавт. (2020) выявили, что при дифференциальной диагностике гипervasкулярных диспластических узлов и ГЦР размером менее 17 мм на фоне цирроза печени гипо- или изоинтенсивный сигнал на ДВИ и отсутствие «вымывания» в порталную и транзиторную фазы являлись независимыми предикторами гипervasкулярных диспластических узлов. Для диспластических узлов также был характерен значимо более интенсивный МР-сигнал в гепатобилиарную фазу.

При выявлении гипervasкулярного очага в артериальную фазу у пациентов, перенесших резекцию печени или радиочастотную абляцию по поводу ГЦР, сочетание гипоинтенсивного МР-сигнала в гепатобилиарную фазу и гиперинтенсивного МР-сигнала на ДВИ позволяет добиться наибольших значений специфичности (90,9%) и положительной прогностической ценности (95,8%) в диагностике раннего рецидива еще до появления «типичного» признака ГЦР – «вымывания» в венозную и отсроченную фазы (Rimola J. et al., 2020). Кроме того, авторы отмечают, что в 28,5% случаев очаги ГЦР накапливали контрастный препарат в гепатобилиарную фазу. Среди этих очагов 70% представляли собой высокодифференцированную опухоль. Данное исследование еще раз подчеркивает необходимость совокупной оценки ДВИ и гепатобилиарной фазы.

Выбор оптимального протокола сканирования

При МРТ с гепатоспецифическим контрастным препаратом необходимость выполнения гепатобилиарной фазы на 10–20-й минуте с момента введения контрастного препарата требует рационального подхода к очередности МР-последовательностей с целью сокращения продолжительности исследования. В частности, актуальным является вопрос выполнения ДВИ после контрастирования гадооксетовой кислотой. В исследовании, проведенном на базе нашего Центра, было выявлено статистически значимое снижение SNR (signal-to-noise ratio – отношение сигнал–шум), CNR (contras-to-noise ratio – отношение контраст–шум) ФНГ и SNR печени после введения ГСКП. SNR и CNR являются важными характеристиками МР-изображений, при снижении значений которых изображения характеризуются неудовлетворительным качеством для анализа, при этом ткани будут плохо или совсем неразличимы между собой (Ильясов К.А., 2014). Данные изменения обусловлены накоплением ГСКП, которое приводит к укорочению времени T2-релаксации и снижению интенсивности сигнала на ДВИ. В данном исследовании гадооксетовая кислота не оказывала влияния на интенсивность МР-сигнала других солидных образований (ГЦА, ГЦР, холангиоцеллюлярный рак (ХЦР), метастазы), для которых менее характерно накопление контрастного препарата в гепатобилиарную фазу (Ломовцева К.Х., 2018). *Статистически достоверных различий в ИКД очаговых образований печени до и после введения ГСКП выявлено не было.* Полученные данные подтверждают результаты ряда исследований, в ходе которых статистически значимых различий между SNR, ИКД очаговых образований печени до и после контрастирования также выявлено не было (Benndorf M. et al., 2012; Kinner S. et al., 2012). В работе K. Saito и соавт. (2010) по изучению влияния гадооксетовой кислоты на визуализацию ГЦР на фоне цирроза статистически значимых изменений сигнала и ИКД паренхимы печени после контрастирования не обнаружено. Однако в данных исследованиях большая часть очаговой патологии печени была представлена образованиями, которые не накапливают контрастный препарат в гепатобилиарную фазу (ГЦР, ХЦР, метастазы, кисты, гемангиомы).

Таким образом, с целью сокращения продолжительности исследования выполнение ДВИ после введения ГСКП допустимо. Однако стоит

Глава 6

Парадоксальное
накопление гадоксетовой
кислоты вне гепатоцитов

Контрастирование холангиоцеллюлярного рака в гепатоспецифическую фазу

Рак желчных протоков (холангиокарцинома, ХЦР) – злокачественная опухоль, происходящая из эпителия желчных протоков. Внутривнутрипеченочная холангиокарцинома занимает второе место среди первичных злокачественных новообразований печени после ГЦР и составляет от 5 до 30% всех случаев первичного рака печени, за последние три десятилетия заболеваемость ХЦР возросла (Shaib Y.H. et al., 2004; Khan S.A. et al., 2008). В РФ в 2018 г. злокачественные опухоли печени и внутривнутрипеченочных желчных протоков были зарегистрированы у 8810 больных, умерли от данного заболевания в 2018 г. 10 018 пациентов (Каприн А.Д. и др., 2018). Заболеваемость увеличивается с возрастом, женщины заболевают ХЦР чаще мужчин (Zhu A.X. et al., 2010).

Большинство внутривнутрипеченочных холангиокарцином диагностируется уже на поздних стадиях, когда хирургическое лечение не может быть выполнено. Среднее время выживания пациентов с внутривнутрипеченочной холангиокарциномой без поражения ворот печени составляет 18–30 мес. Среднее время выживания больных перихилиарной внутривнутрипеченочной холангиокарциномой немного меньше – 12–24 мес (Madariaga J.R. et al., 1998).

Несмотря на неблагоприятный общий прогноз, выживаемость после хирургического лечения внутривнутрипеченочной холангиокарциномы за последние 10–15 лет улучшилась. В основном это связано с применением более агрессивных хирургических техник с комбинированной частичной гепатэктомией, приводящей к увеличению процента резекций R0. Пациенты с резекциями R0 имеют 5-летнюю выживаемость до 37% по сравнению с 0% при резекции R1 (Jarnagin W.R. et al., 2001).

К причинам возникновения ХЦР относятся такие состояния, как первичный склерозирующий холангит (10–36%), билиарные кисты, паразитарные инвазии (*Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis*), врожденные патологии (болезнь Кароли, киста желчного протока, врожденный фиброз печени), вирусные гепатиты HCV, HBV, химические канцерогены (Yamamoto S. et al., 2004; Welzel T.M. et al., 2007). Первичный склерозирующий холангит характеризуется воспалением перипротоковой ткани с развитием множественных внутривнутрипротоковых стриктур. Установлено, что у 8% таких больных в течение 5 лет возникает ХЦР (Broome U. et al., 1996).

В Японии группой по изучению рака печени (The Liver Cancer Study Group of Japan) было предложено деление внутривнутрипеченочных холангиокарцином в зависимости от макроскопической картины. Выделяют три типа.

Узловой тип – округлый узел, не имеющий фиброзной капсулы, с экспансивной формой роста, локализующийся в периферических отделах паренхимы печени. Границы этой опухоли легко определяются, она не врастает в крупные ветви портальной триады.

Перидуктально-инфильтративный тип – опухоль распространяется вдоль крупного желчного протока, прорастает окружающие сосуды, нервы и паренхиму печени, что приводит к расширению периферических желчных протоков.

Внутрипротоковый тип – опухоль растет внутри желчного протока (наподобие полипа) прорастает его стенку, часто вызывает опухолевую окклюзию протока. Этот тип опухоли обычно встречается в крупных желчных протоках.

Микроскопически 90% опухолей – аденокарциномы различной степени дифференцировки, 10% – это железисто-плоскоклеточный рак, плоскоклеточный и муцинозный рак, светлоклеточная, веретенноклеточная и лимфоэпителиомоподобная карциномы (Altekruse S.F. et al., 2011).

Наиболее распространенной картиной контрастного усиления при МРТ с гадокетовой кислотой внутривнутрипеченочной холангиокарциномы является кольцевидное контрастирование в артериальную фазу, за которым следует прогрессивное динамическое контрастирование на более поздних этапах (рис. 6.1). Расширение перитуморальных желчных протоков и появление симптома мишени в гепатоспецифическую фазу являются существенными независимыми критериями ХЦР при его дифференциальной диагностике с ГЦР (Choi S.H. et al., 2017).

Диагностика и дифференциация холангиоцеллюлярных карцином представляют собой достаточно сложную задачу, стоящую перед врачом-рентгенологом. Инфильтративный характер роста опухоли и большое количество фиброзной ткани, преимущественно по периферии, обуславливают тот факт, что границы образования являются нечеткими (Goodman Z.D., 2007; Nakanuma Y. et al., 2010).

Внеклеточное контрастное вещество депонируется длительное время фиброзной тканью опухоли, что еще больше затрудняет идентификацию этих поражений (Knowles R. et al., 2008; Hwang H.S. et al., 2009).

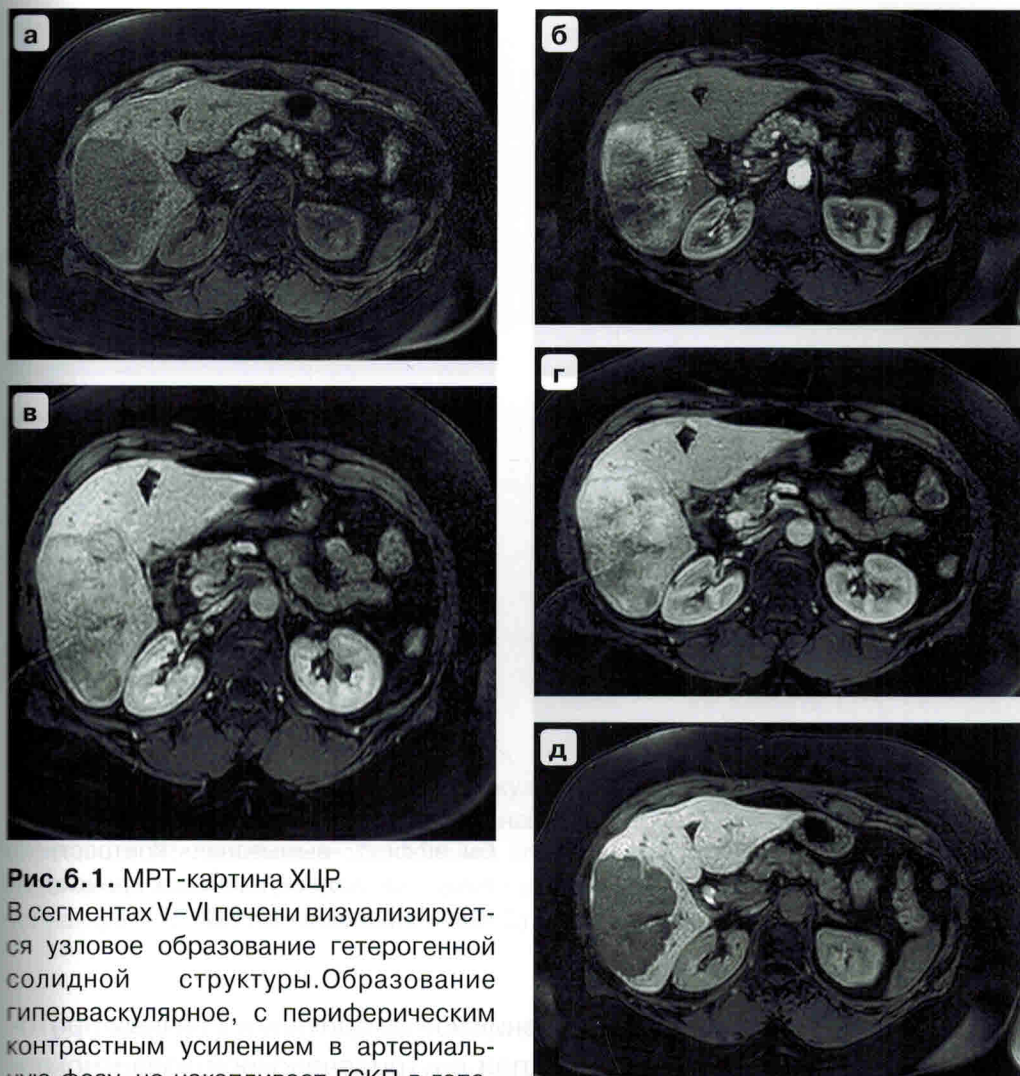


Рис. 6. 1. МРТ-картина ХЦР.

В сегментах V–VI печени визуализируется узловое образование гетерогенной солидной структуры. Образование гипervasкулярное, с периферическим контрастным усилением в артериальную фазу, не накапливает ГСКП в гепатоспецифическую фазу. Дистальнее образования определяются расширенные субсегментарные желчные протоки.

а – нативная фаза; **б** – артериальная фаза; **в** – венозная фаза; **г** – отсроченная фаза (5 мин после введения ГСКП); **д** – гепатоспецифическая фаза (20 мин после введения ГСКП). В пользу заключения, что это ООП является ХЦР, то, что имеется яркий, тонкий гиперинтенсивный ободок по контуру опухоли, что в сочетании с типичной картиной динамического контрастного усиления делает комплекс представленных признаков контрастирования патогномичным. Структура очагового образования в гепатоспецифическую фазу контрастного усиления умеренно гетерогенная, что свидетельствует о депонировании МРКС в синусоидах соединительной ткани. Общая картина позволяет предположить, что это высокодифференцированный ХЦР. Морфологическая верификация отсутствует.

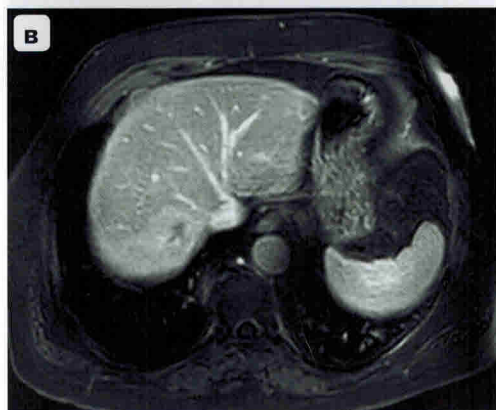
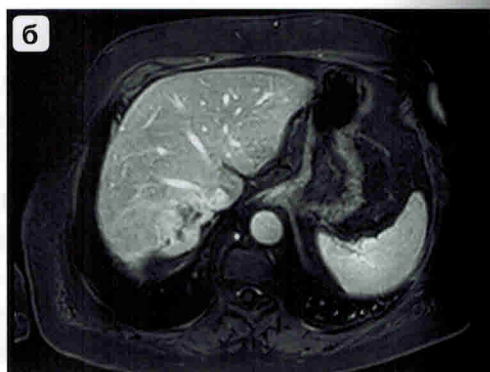
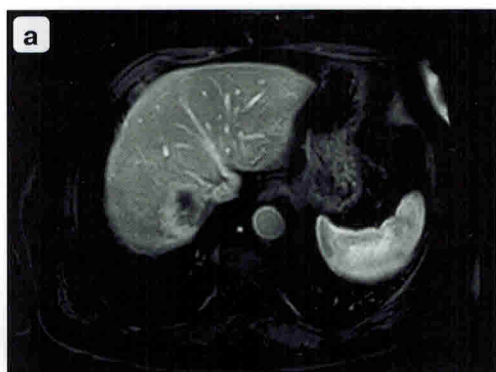


Рис. 6.2. В VI–VII сегментах определяется узловое образование гетерогенной структуры. Образование неправильной формы с нечеткими, неровными контурами, накапливает ГСКП по периферии в позднюю артериальную фазу (а), венозную фазу (б) и отсроченную фазу (в) (5 мин после введения ГСКП). Если бы данное образование было гемангиомой, контрастирование в артериальную фазу было бы из нескольких «точек». Если бы это был ГЦР, в венозную и отсроченную фазы наблюдался бы эффект «вымывания» контрастного вещества, а здесь, наоборот, происходит «депонирование» МРКС.

Так как холангиокарциномы возникают из эпителия желчных протоков, заметного поглощения ГСКП при внутрипеченочной холангиокарциноме не наблюдается. Гепатоспецифическая фаза необходима при проведении исследования, так как помогает в обнаружении границ опухоли, а также визуализации очагов отсева, особенно в так называемых проблемных отделах печени: краниальный отдел, граница между 2–3 сегментами.

Согласно исследованию «Особенности МР-визуализации внутрипеченочной холангиокарциномы с применением Gd-EOB-DTPA» (Réporté A.R. et al., 2013), большинство холангилеллюлярных карцином показали контрастирование в артериальную фазу преимущественно по периферии образования с прогрессивным динамическим контрастированием, что подтверждается и нашими данными (рис. 6.2).

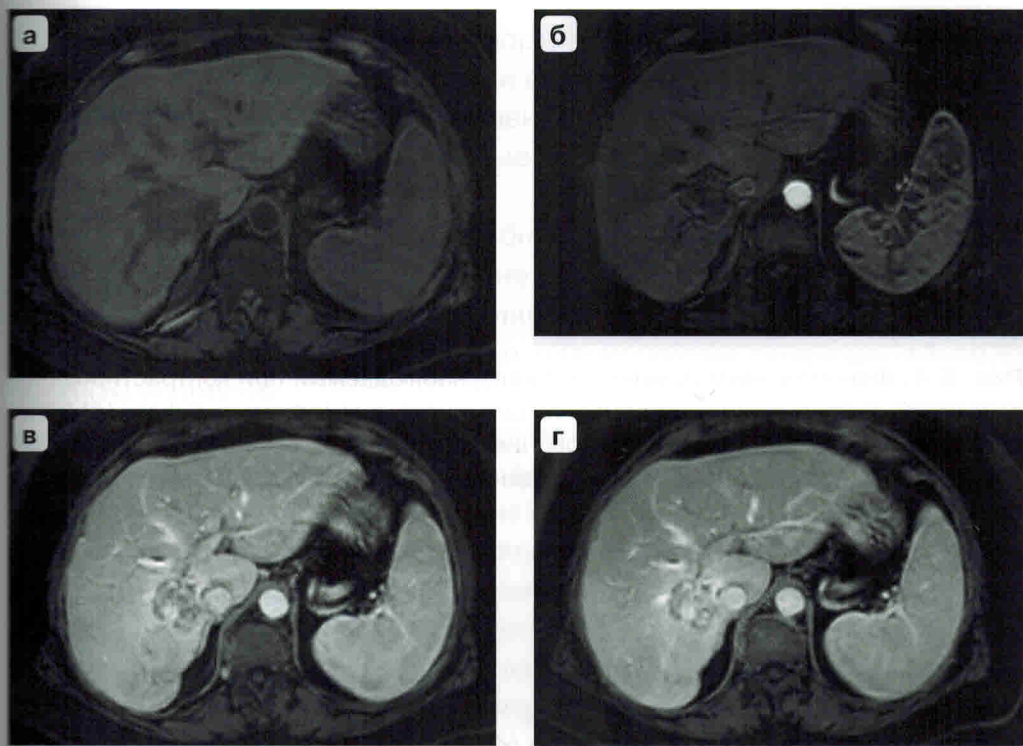


Рис. 6.3. В IV и VIII сегментах гиповаскулярное образование кистозно-солидной структуры. Образование прогрессивно накапливает ГСКП к отсроченной фазе сканирования. По периферии образования определяется ободок компримированной паренхимы. **а** – нативная фаза; **б** – артериальная фаза; **в** – венозная фаза; **г** – отсроченная фаза (5 мин после введения МРКС).

Вторым по частоте является паттерн «полностью гиповаскулярного образования с прогрессивным динамическим усилением» (рис. 6.3).

Реже всего встречается тип «гиперваскулярное усиление в артериальную фазу с последующим феноменом вымывания (wash out)», что требует дифференциации с ГЦР (рис. 6.4).

Что касается интенсивности сигнала во время гепатоспецифической фазы, то внутривенные холангиокарциномы обычно гипоинтенсивны в гепатобилиарную фазу вследствие отсутствия функционирующих гепатоцитов (рис. 6.5), а относительное «накопление» МРКС обусловлено его депонированием в синусоидах соединительной ткани. Такой феномен не является проявлением «ненадежности» контрастного усиления в гепатобилиарную фазу. Наоборот, это дополнительный объективный критерий степени выраженности соединительной ткани в струк-

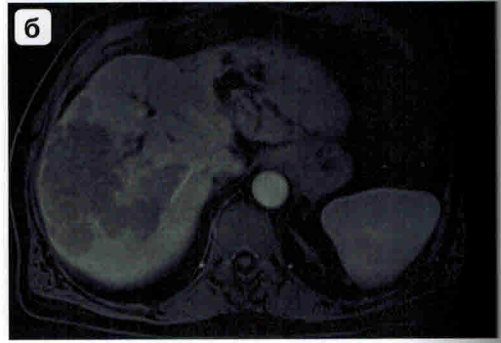


Рис. 6.4. Феномен «вымывания» (washout), наблюдаемый при контрастировании ХЦР МРКС. В паренхиме печени (VII–VIII сегменты) в артериальную фазу (а) определяется гипervasкулярное образование, гетерогенно накапливающее МРКС. В отсроченную фазу (5 мин после введения МРКС) образование демонстрирует феномен «вымывания» (б).

Рис. 6.5. Холангиокарцинома сегмента IVb печени.

В гепатоспецифическую фазу ХЦР гипоинтенсивен. В желчных протоках визуализируется ГСКП, что свидетельствует о том, что получена истинная гепатоспецифическая фаза. Опухоль гипоинтенсивна, но умеренно неоднородна, что свидетельствует о наличии в ней соединительной ткани, депонирующей гепатоспецифическое МРКС.

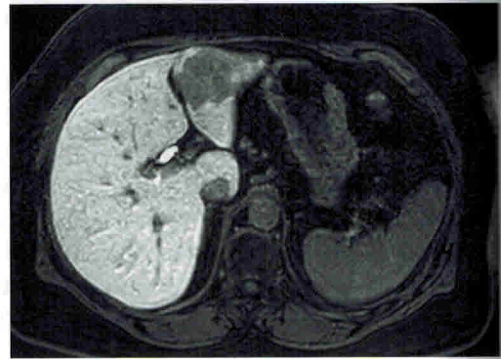


Рис. 6.6. Холангиоцеллюлярная карцинома сегментов VII, VIII печени.

Определяется изолированная внутрипеченочная билиарная гипертензия S_{VII} печени. Портальная фаза контрастного усиления.

