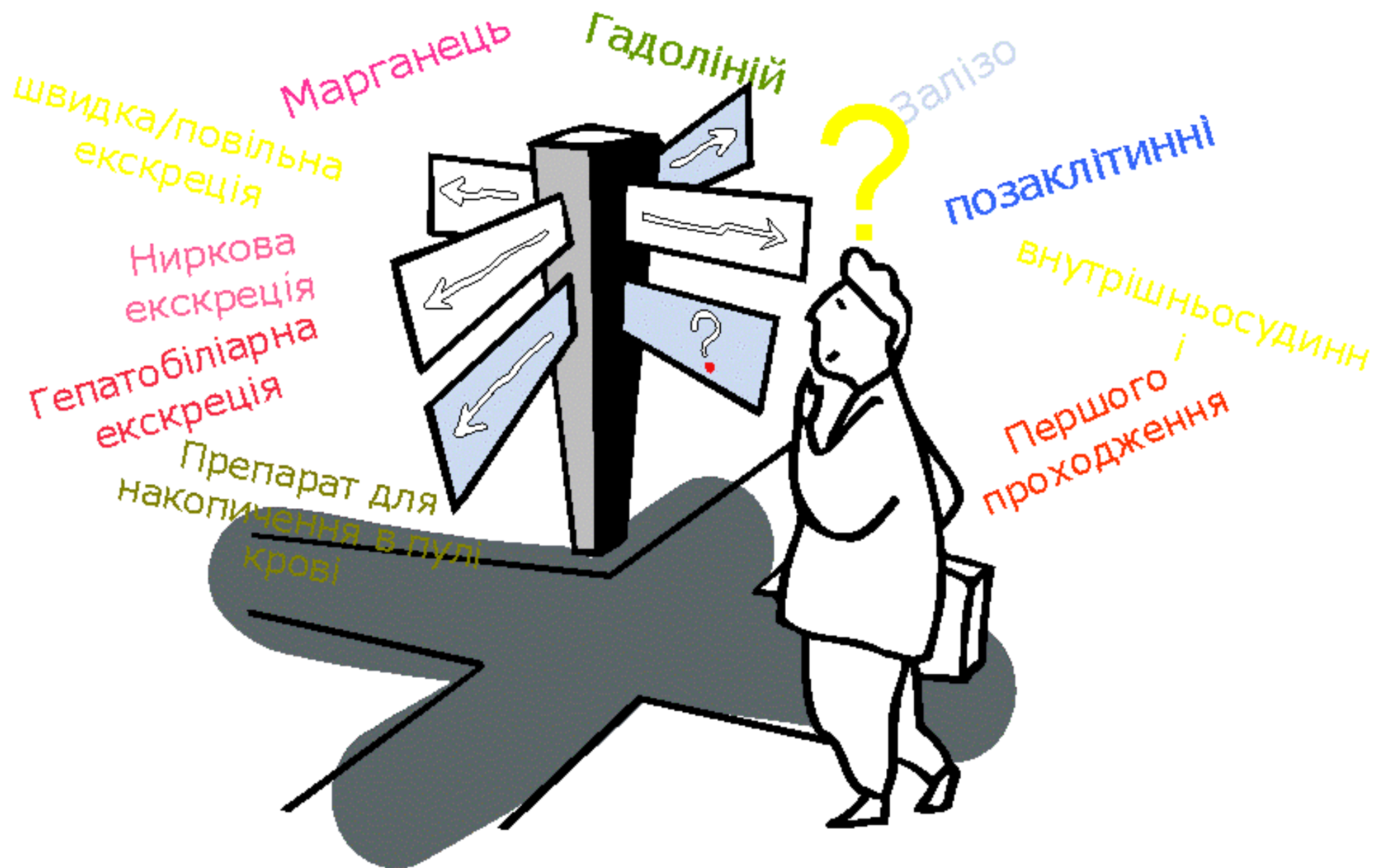


МРТ печінки: сучасний стан проблеми

Частина II

Dr. med. Patrik Zamecnik
German Cancer Research Center, Department of Radiology

Контрастні середники



Тепер я хочу поговорити про контрастні середники при МРТ, оскільки дуже важливо розуміти, які критерії ми повинні оцінювати, використовуючи контрастні середники при МРТ-дослідженні.

Контрастні середники

Електромагнітна взаємодія *електронів* контрастного матеріалу з *протонами тканини* \Rightarrow Залежна від концентрації зміна часових періодів релаксації T1 і T2:

$$R_1 = \frac{1}{T_1} = \frac{1}{T_{1_0}} + \alpha_1 \cdot C$$

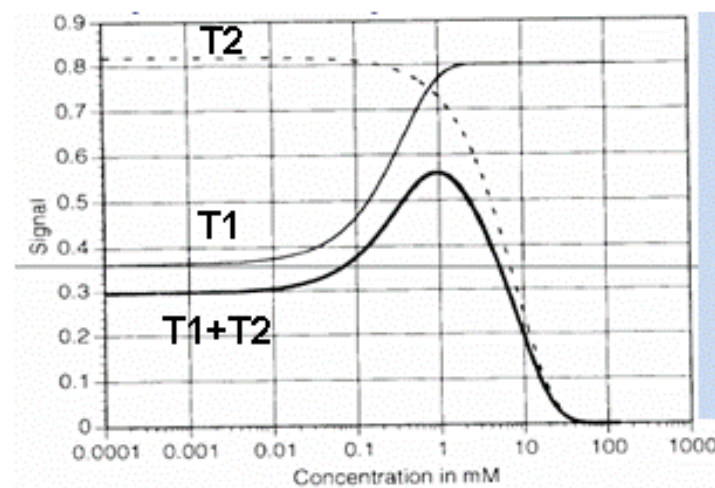
$$R_2 = \frac{1}{T_2} = \frac{1}{T_{2_0}} + \alpha_2 \cdot C$$

1) Поздовжня T1-релаксація:

T1-вкорочення \Rightarrow посилення сигналу на T1-зважених МРТ зображеннях,
але послаблення сигналу у випадку високої концентрації

2) Перехресна T2-релаксація:

T2-вкорочення \Rightarrow послаблення сигналу на T2-зважених МРТ зображеннях



Якщо дуже просто сказати про складну теорію, то електрони контрастного середника взаємодіють з протонами тканини. Як ви можете бачити, ефект контрастного середника на пухлину – це посилення сигналу від пухлини на T1-зваженому зображенні, але при високих концентраціях контрастного середника інтенсивність сигналу спадає. Отже, ми не можемо призначати “якусь” кількість контрастного середника, ми повинні давати дуже точні дози контрасту. Наприклад, контраст виділяється з сечею, там є висока його концентрація, тому сеча буде дуже гіпоінтенсивна. Це нормальна ситуація, а не патологія і важливо знати про цей ефект.

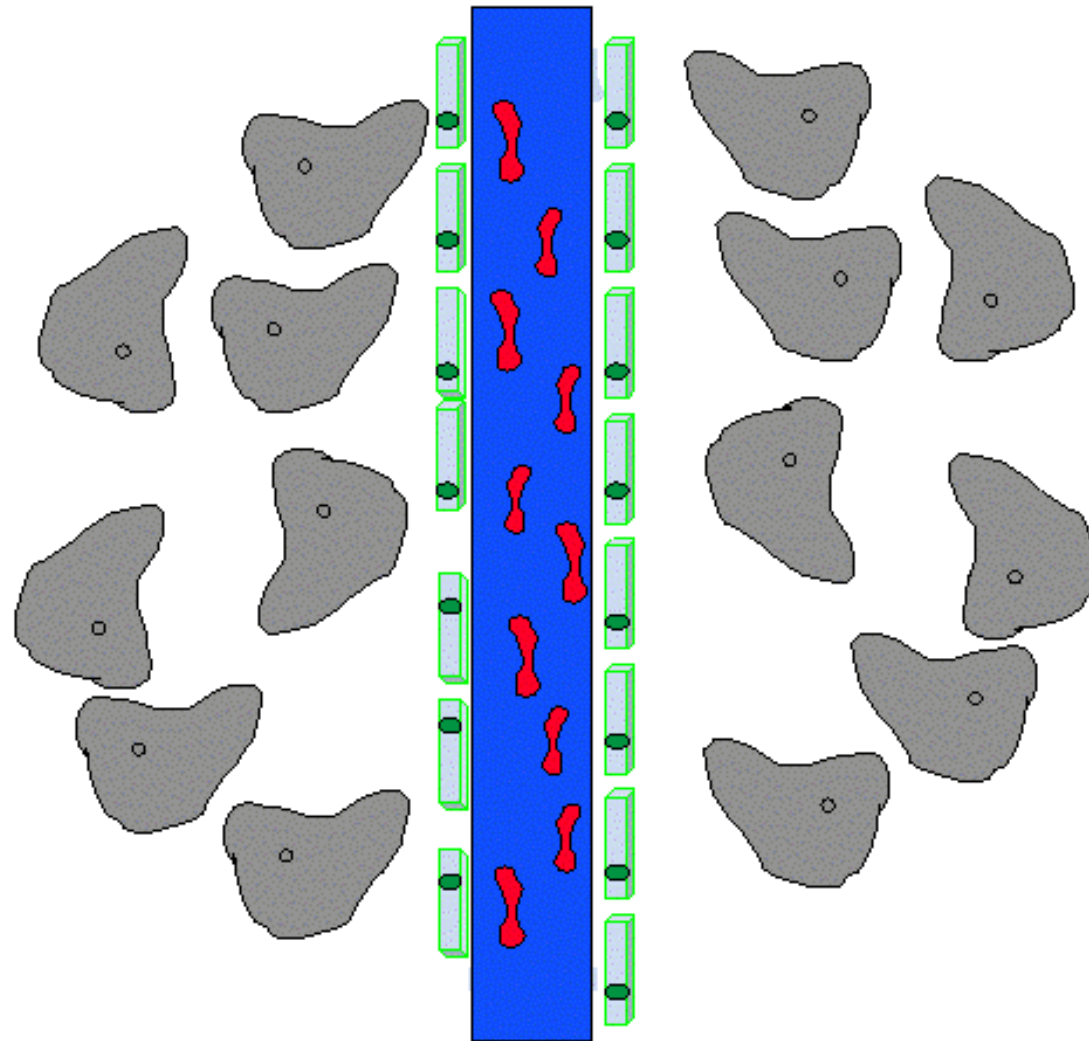
Контрастні середники

Парамагнетичні атоми:

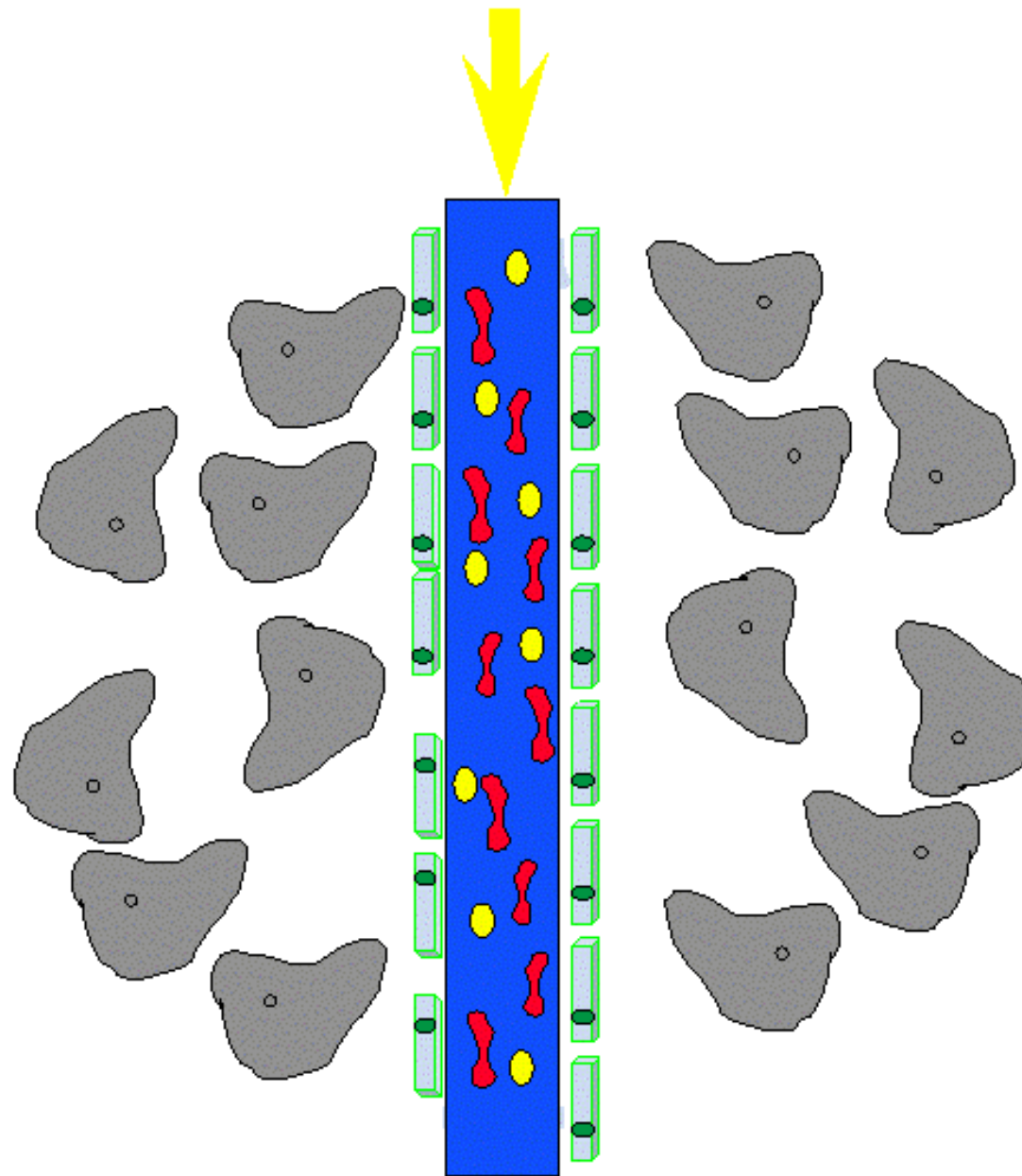
	Конфігурація	Спін
Ti ²⁺	↑ ↑	2/2
Cr ³⁺	↑ ↑ ↑	3/2
Mn ²⁺	↑ ↑ ↑ ↑ ↑	5/2
Fe ³⁺	↑ ↑ ↑ ↑ ↑	5/2
Fe ²⁺	↑↓ ↑ ↑ ↑ ↑	4/2
Co ²⁺	↑↓ ↑↓ ↑ ↑ ↑	3/2
Ni ²⁺	↑↓ ↑↓ ↑↓ ↑ ↑	2/2
Cu ²⁺	↑↓ ↑↓ ↑↓ ↑↓ ↑	1/2
Gd ³⁺	↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑	7/2

Отже, які види атомів ми можемо використовувати в контрастному середнику. Перш за все, це марганець, залізо, гадоліній. Проблема з марганцем полягає в тому, що він нейротоксичний, тому його використовували як контрастний середник лише в експерименті. Залізо також потенційно може бути токсичним, крім того залізо є складовою нормального метаболізму. Тому ми не повинні використовувати в ролі контрастного середника речовини, які можуть впливати на нормальний метаболізм. Тому на нинішній день гадоліній є єдиним атомом, який вважається "ідеальним" для використання в ролі контрастного середника при МРТ-дослідженні.

Фармакокінетика

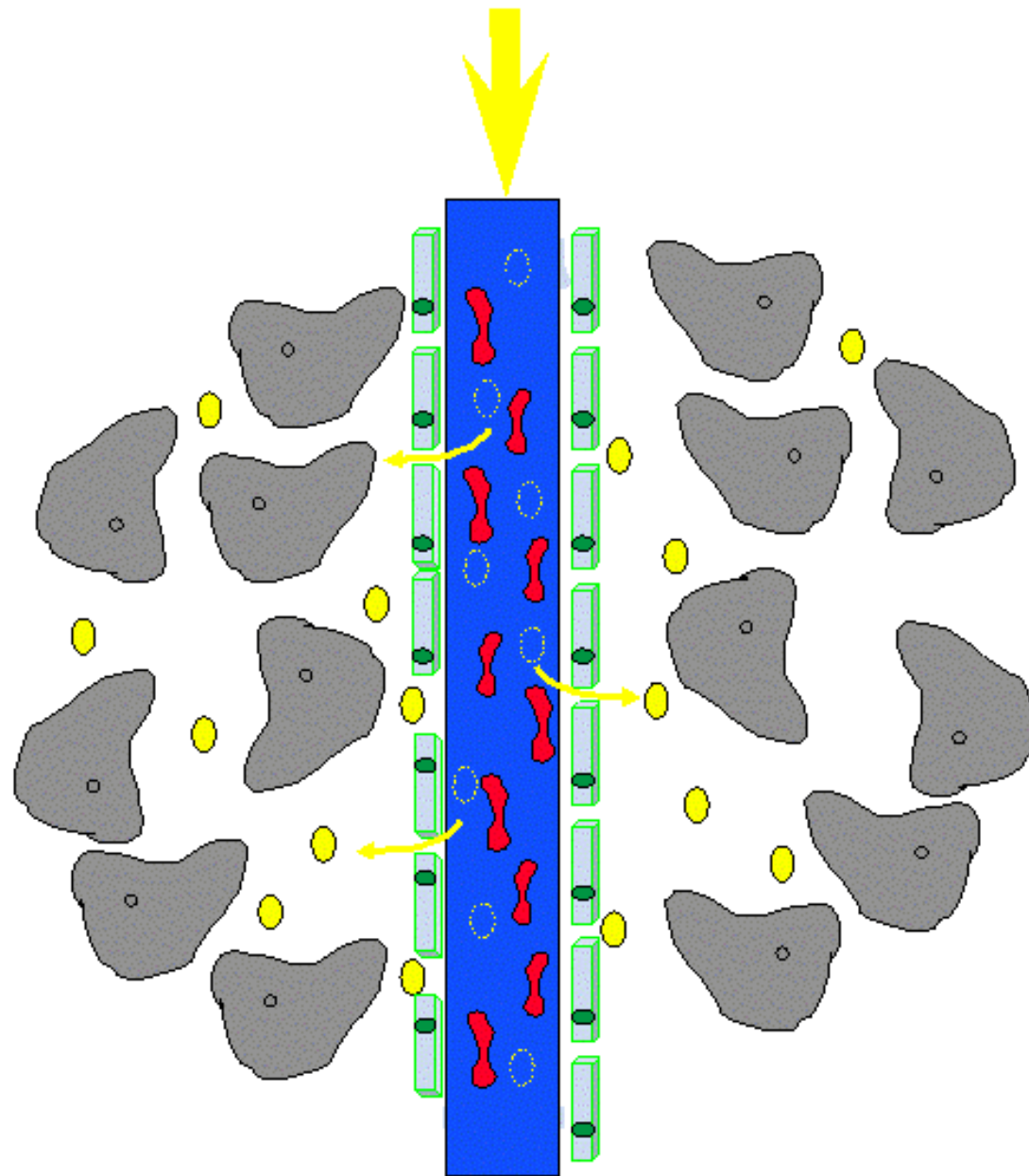


Артеріальний притік



І так, що ж відбувається, коли ми вводимо пацієнту контрастний середник.

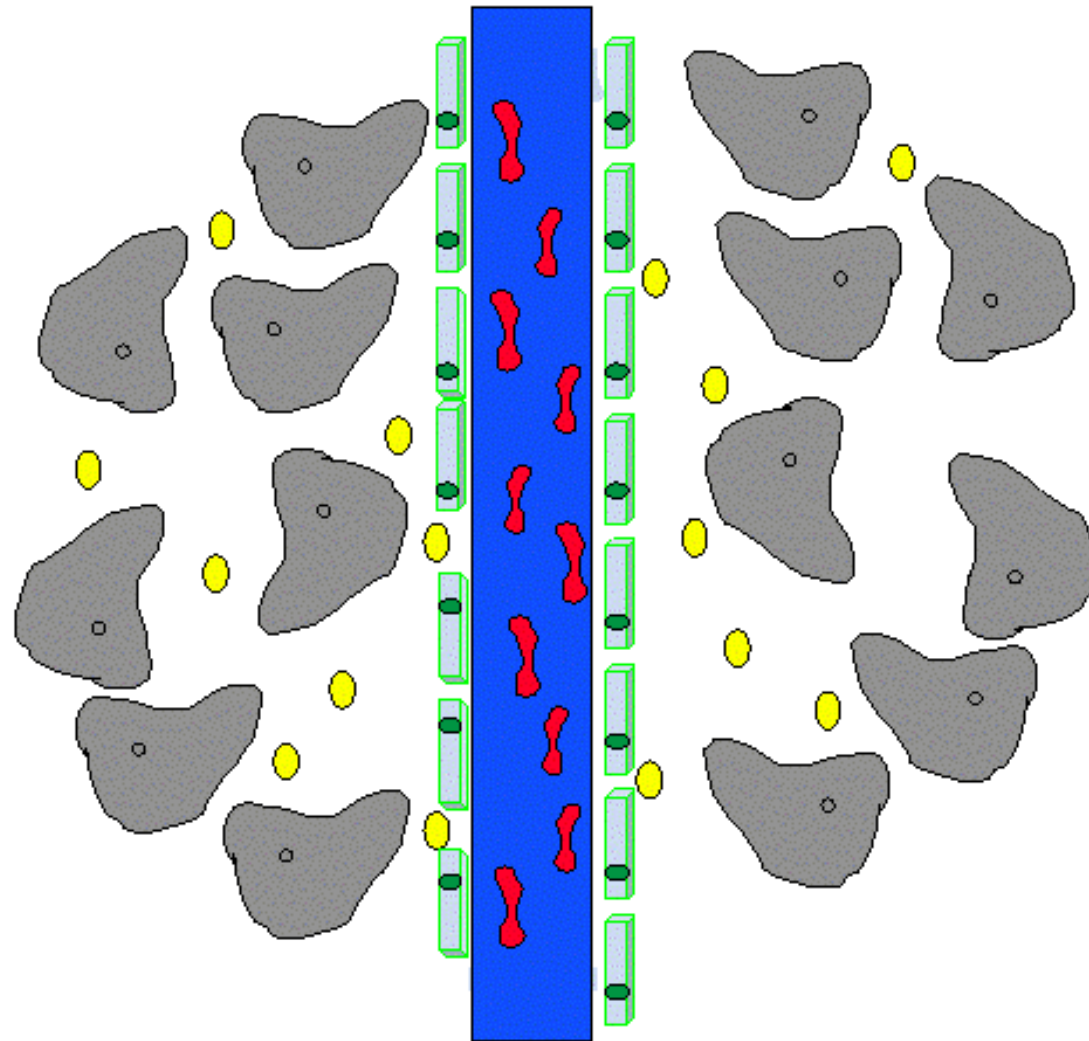
Розподіл



Відбувається дифузія контрастного середника через стінки маленьких артерій і капілярів в інтерстиціальний простір.

Розподіл І: Позаклітинний

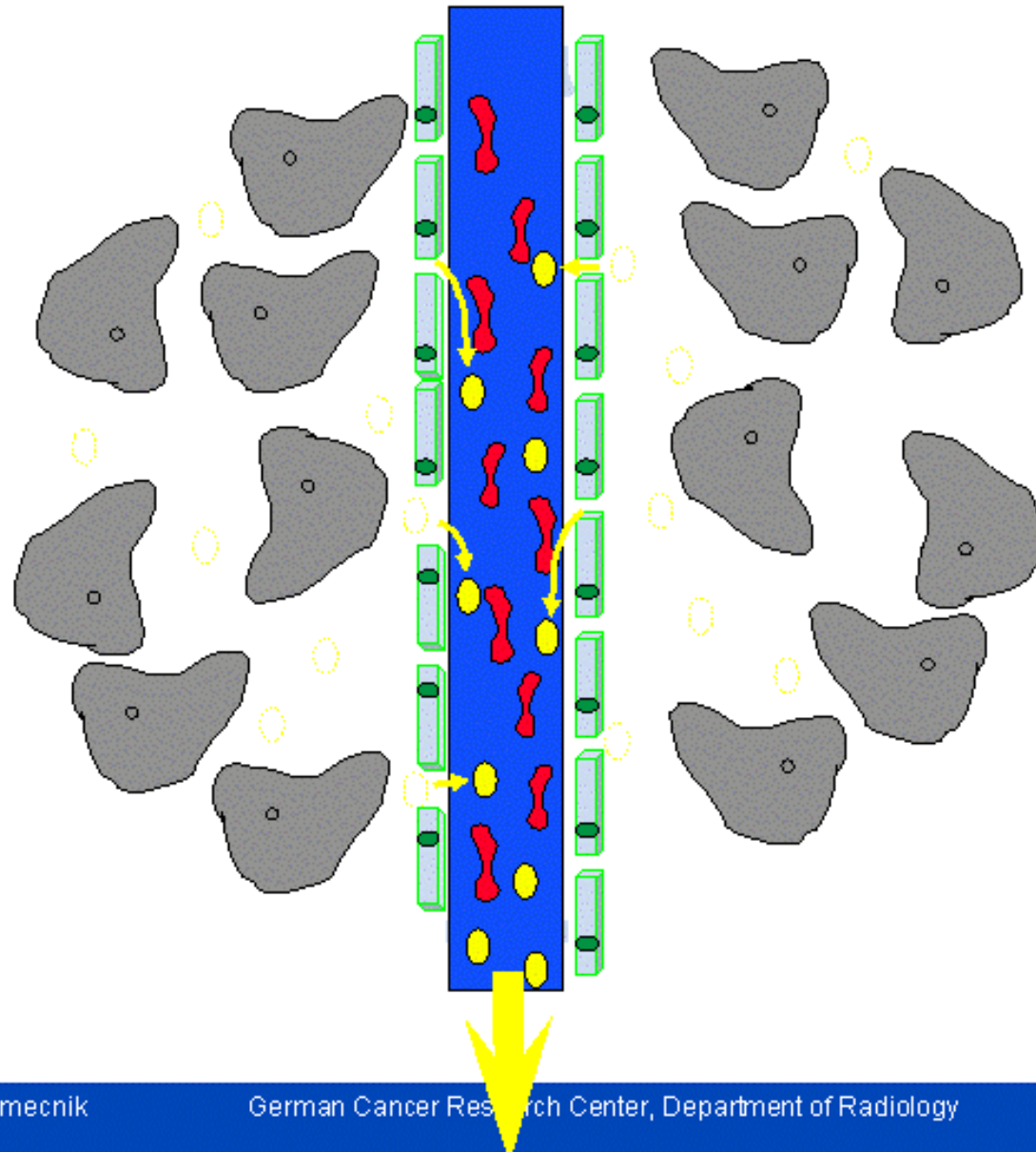
Позаклітинний:
„неспецифічний”



Якийсь час контрастний середник перебуває в інтерстиціальному просторі і в цій фазі ми можемо отримати зображення. І ми загалом бачимо концентрацію контрастного середника в позасудинному просторі. Отже, це перший ефект, який ми можемо бачити і використовувати для диференціальної діагностики.

Елімінація I: Ниркова

Позаклітинний:
„неспецифічний“



Звичайно, через якийсь проміжок часу контрастний середник через механізм дифузії потрапляє назад у внутрішньосудинний простір. І через кілька годин відбудеться елімінація контрастного середника нирками.

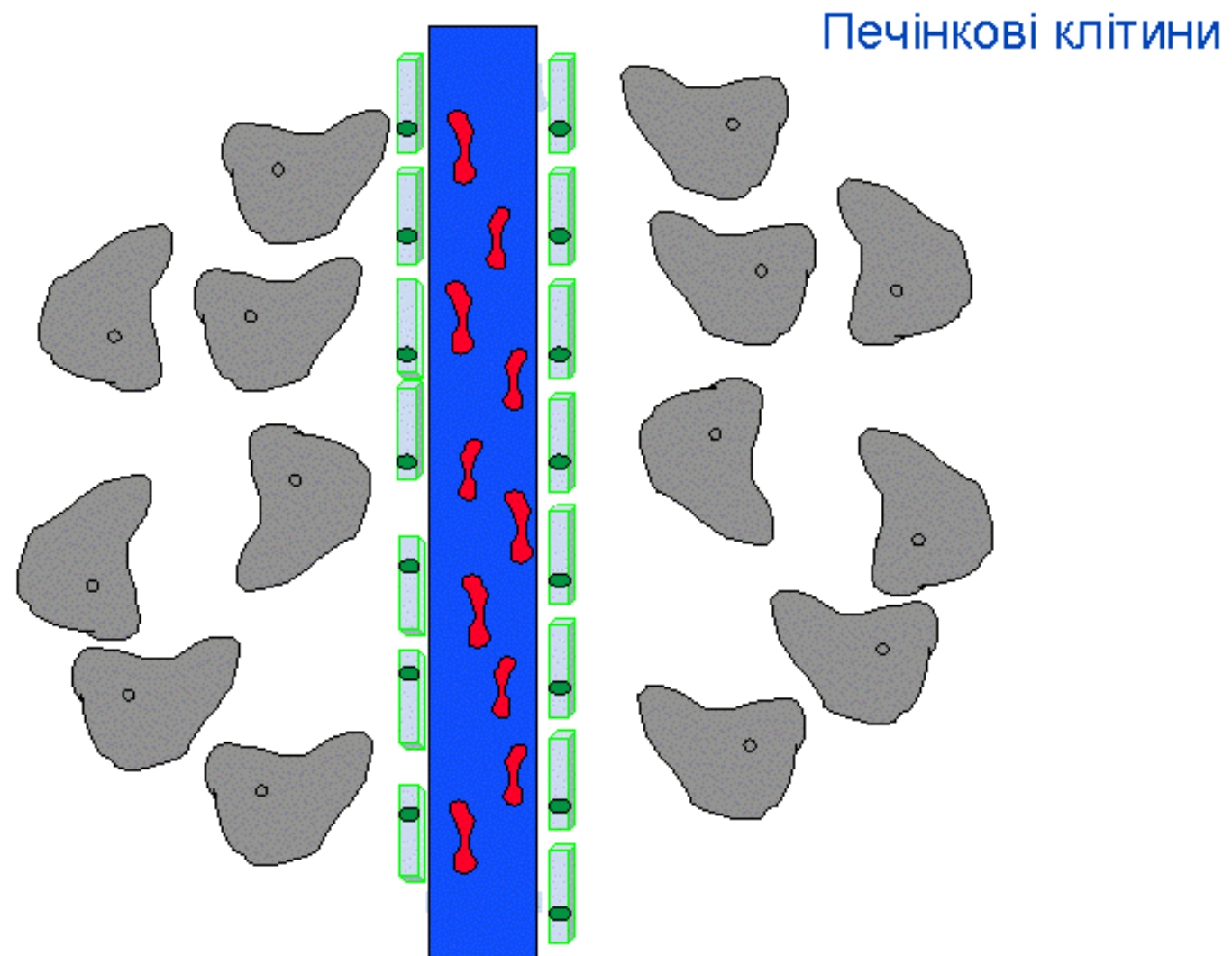
Елімінація I: Ниркова

- Ниркова елімінація через клубочкову фільтрацію
 - Час півжиття in-vivo = 1,5 год. (нормальна функція нирок)
30-120 год. (ниркова недостатність)
- Діаліз:
 - Гемодіаліз: 1^й: 22%; 4^й: елімінація 99,5%
(Okada et al., *Acta Radiol* 2001; **42**:339-341)
 - Перитонеальний діаліз: елімінація 69% через 22 дні після призначення Гадолінію !
(Joffe et al., *Acta Radiol* 1998; **5**:491-502)

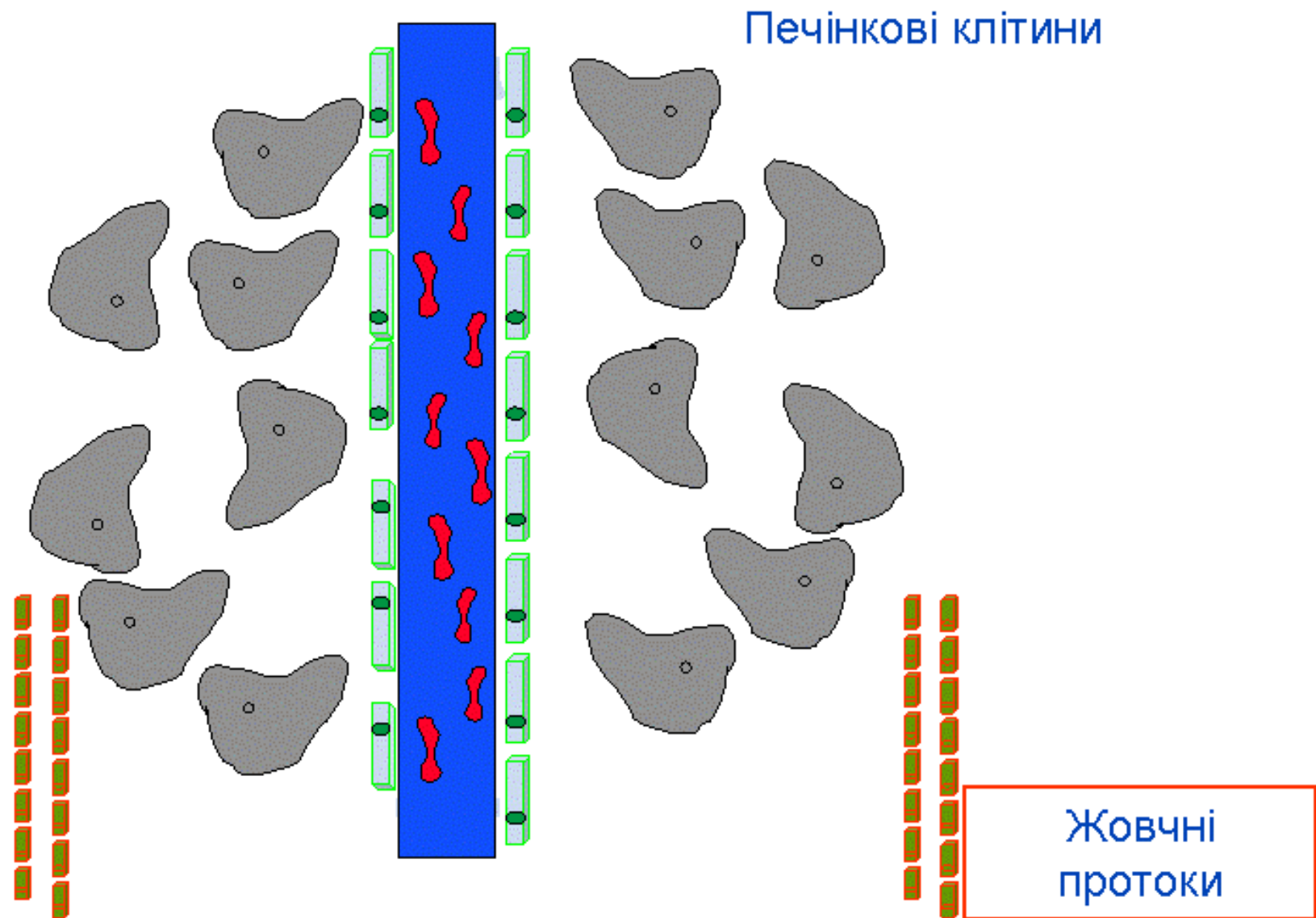
Чому це важливо знати? Якщо функція нирок в пацієнта нормальна, гадоліній буде перебувати в організмі приблизно 1,5-2 години. А що ж відбувається, коли функція нирок знижена і в пацієнта ниркова недостатність? Гадоліній фактично акумулюється в організмі. Ситуація зовсім не така, як при КТ з контрастуванням, коли після дослідження ми посилаємо пацієнта на гемодіаліз і все в порядку. При МРТ ситуація інакша. На цьому слайді ви можете бачити, що при першому діалізі лише п'ята частина контрасту виводиться, і лише після четвертого сеансу практично весь контраст виводиться з організму. Ви повинні про це думати, тому що гадоліній може викликати дуже серйозні побічні ефекти.

Якщо ми говоримо про перитонеальний діаліз, то через 22 дні після призначення гадолінію виводиться лише приблизно 70% контрастного середника. Отже ми обов'язково повинні з'ясувати, яка функція нирок в пацієнта, скерованого на МРТ.

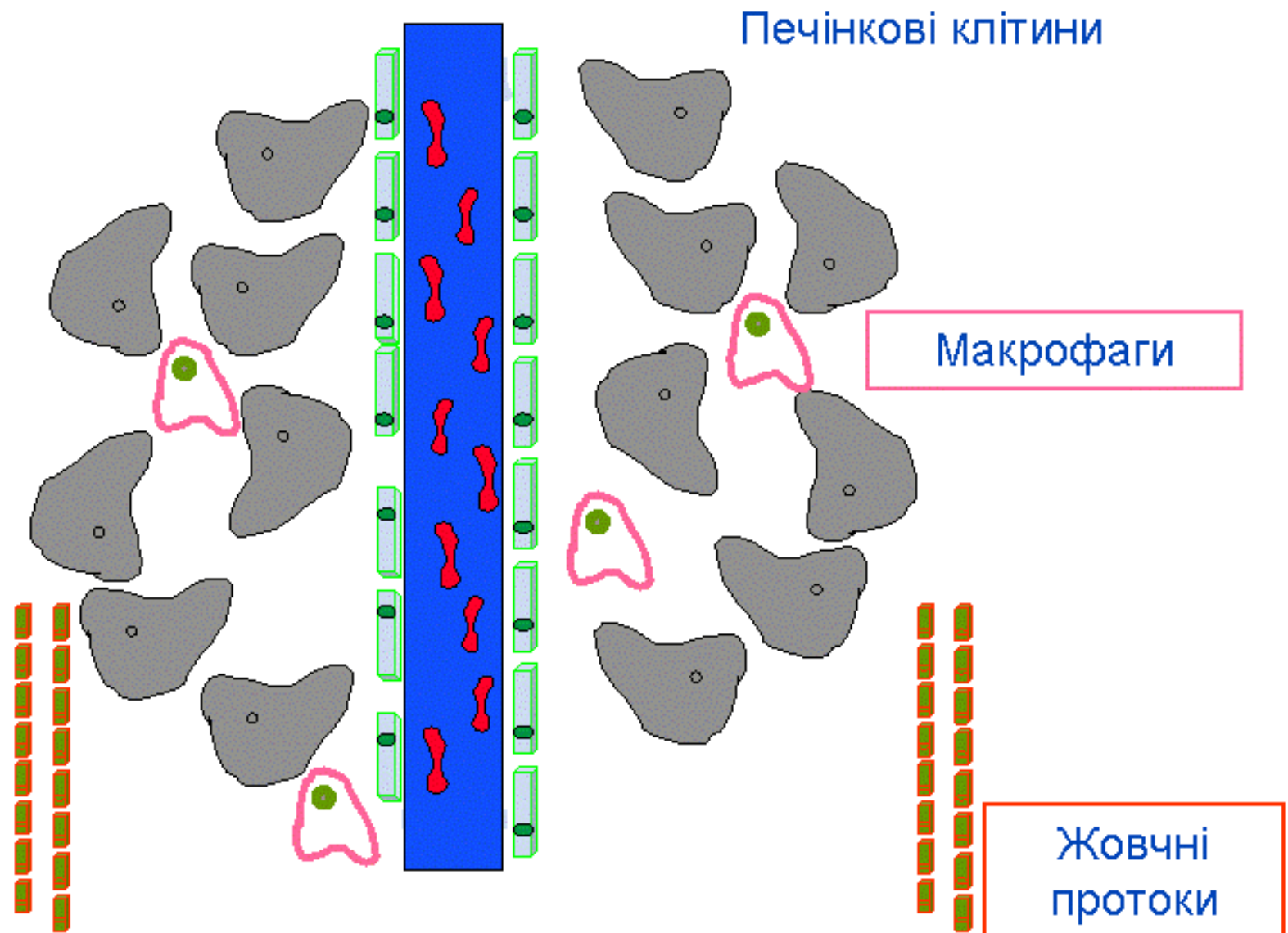
Фармакокінетика



Фармакокінетика

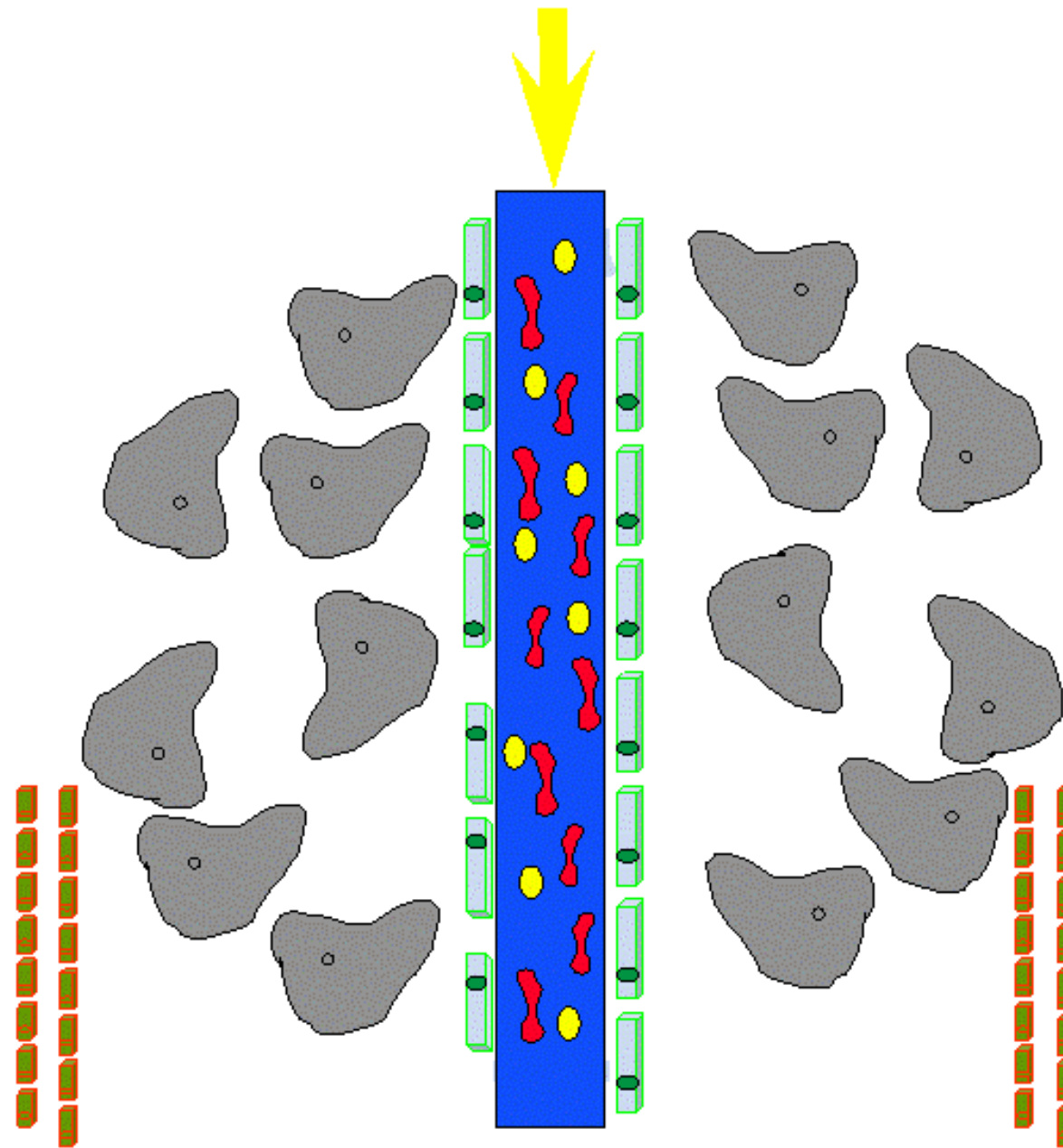


Фармакокінетика

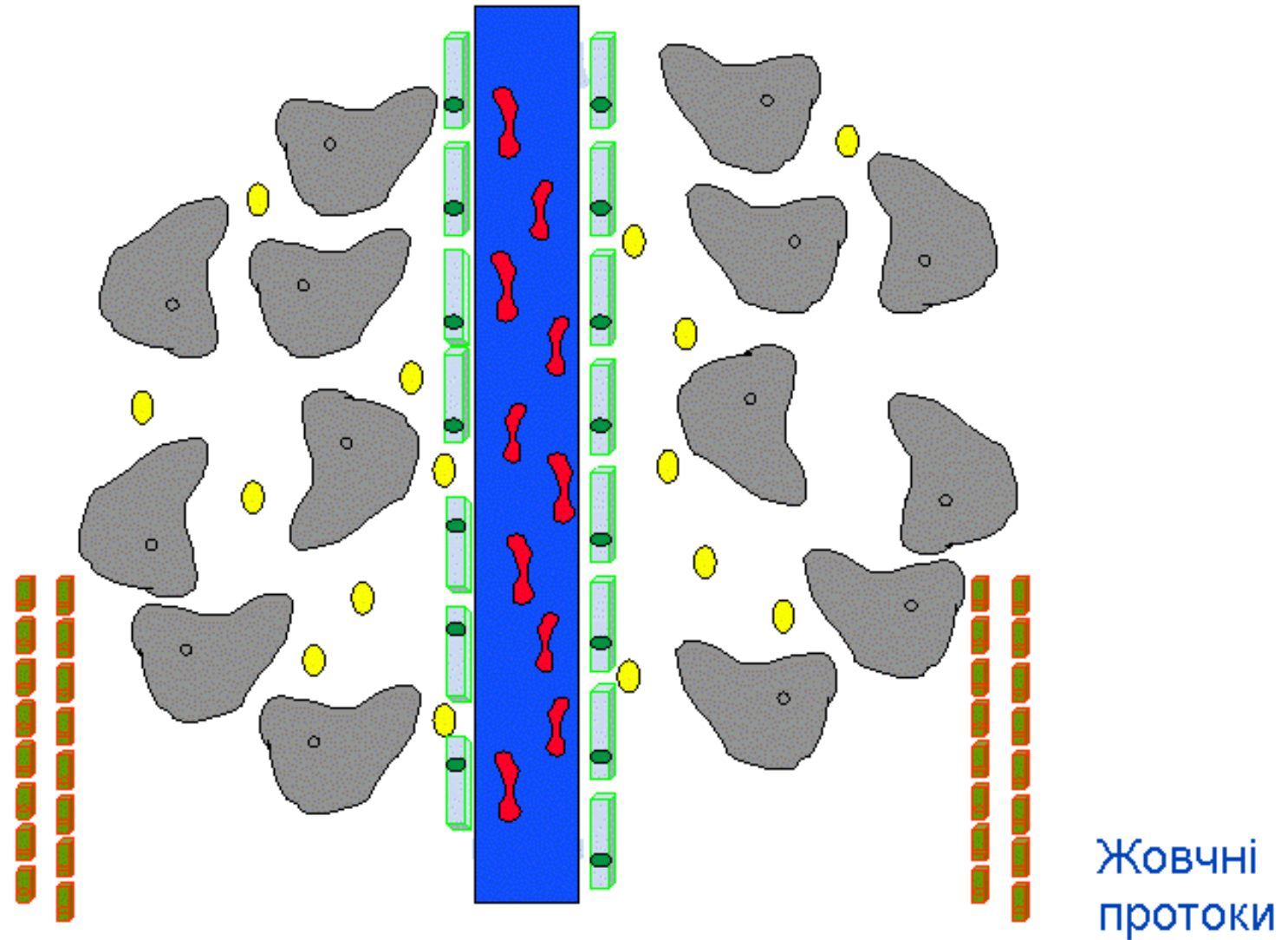


Тепер переходимо до печінки. Цей орган має не лише судини, а також жовчні протоки.

Розподіл II: Внутрішньоклітинний (а)



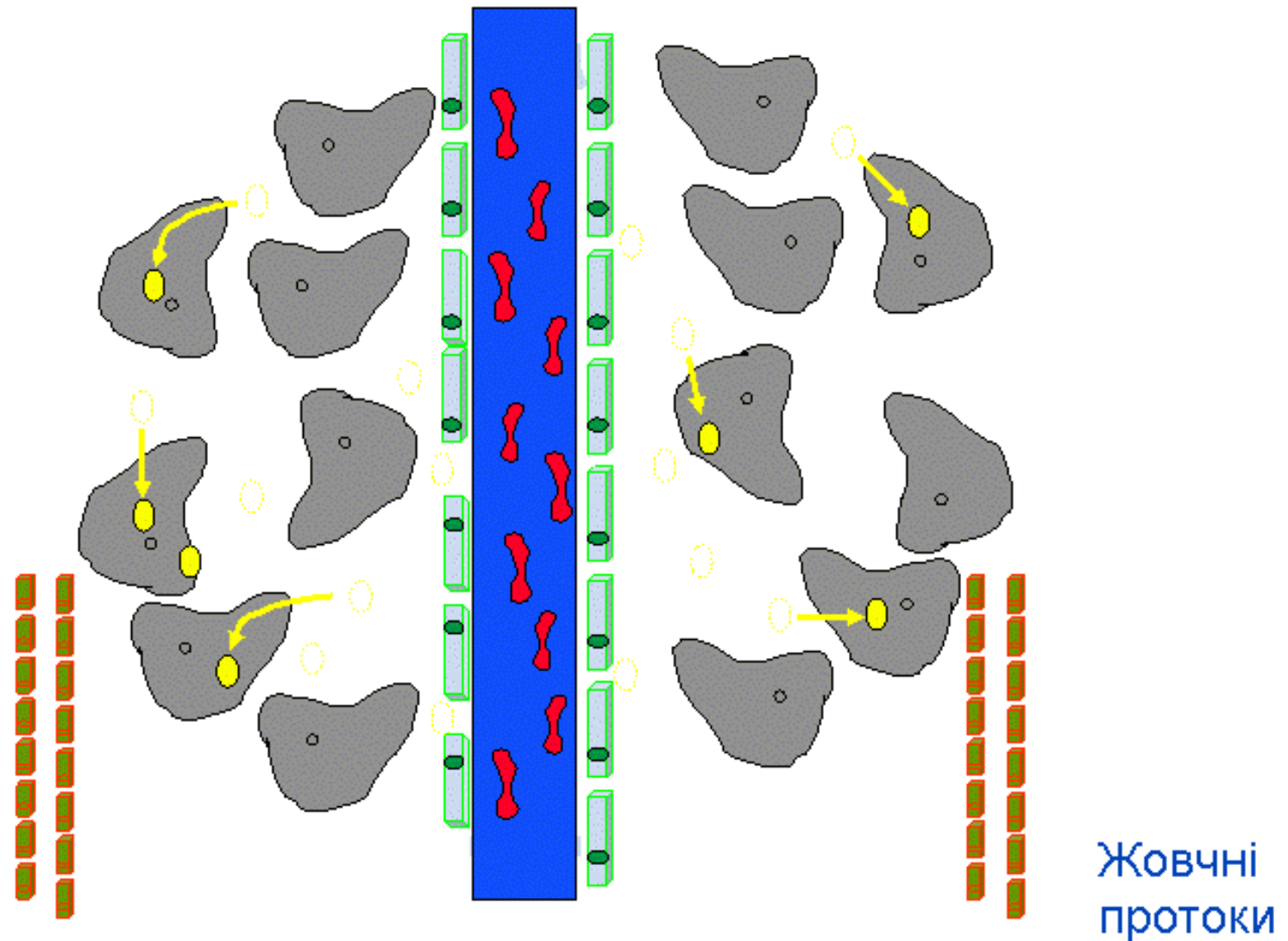
Розподіл II: Внутрішньоклітинний (а)



Із судини через судинну стінку контрастний середник потрапляє в інтерстиціальний простір і в гепатоцити.

Розподіл II: Внутрішньоклітинний (а)

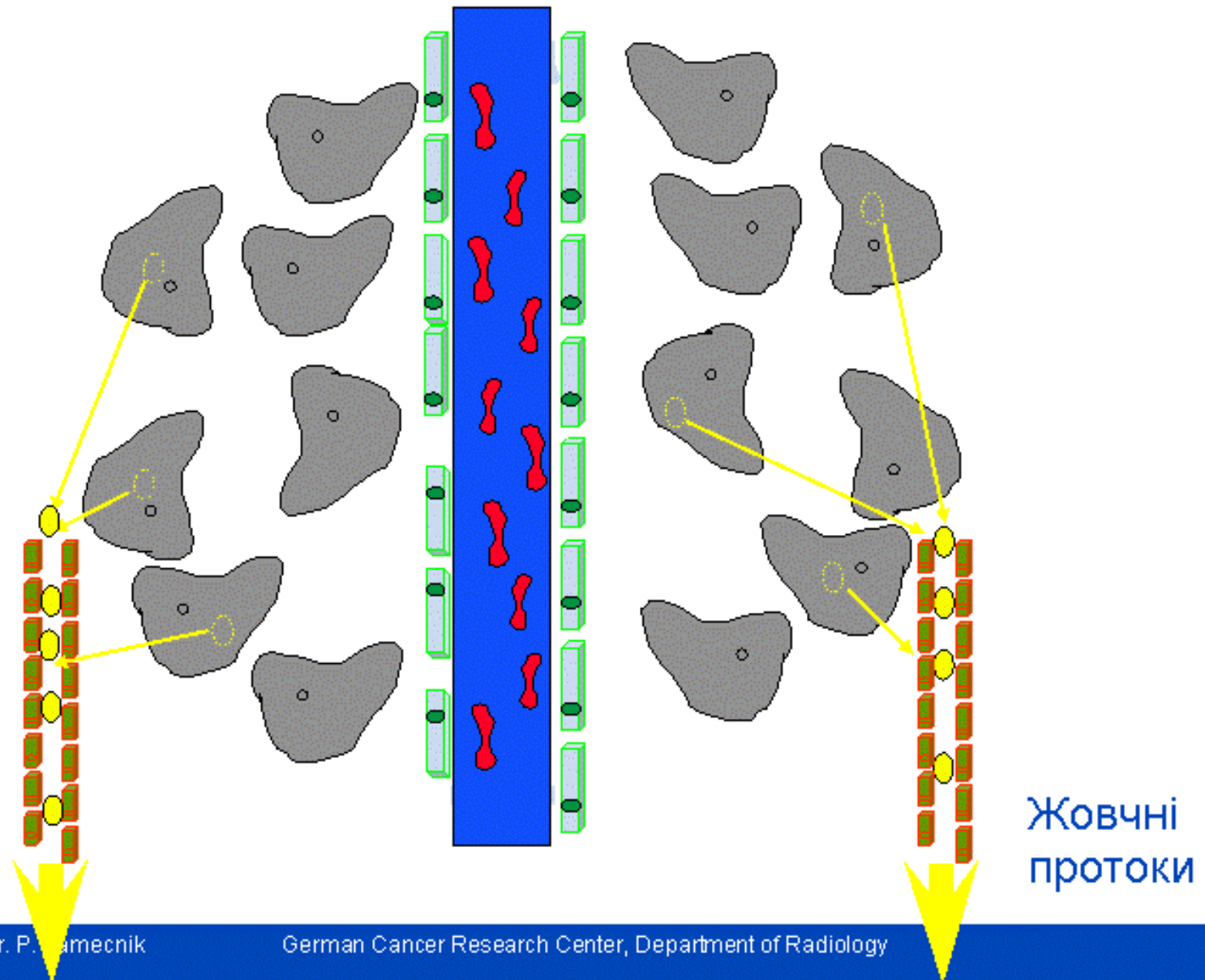
Внутрішньоклітинний:
(а) специфічний щодо печінки



Гепатоцити починають виділяти контрастний середник з жовчю у жовчні протоки, тому при зображенні ми будемо бачити підсилення біліарної системи.

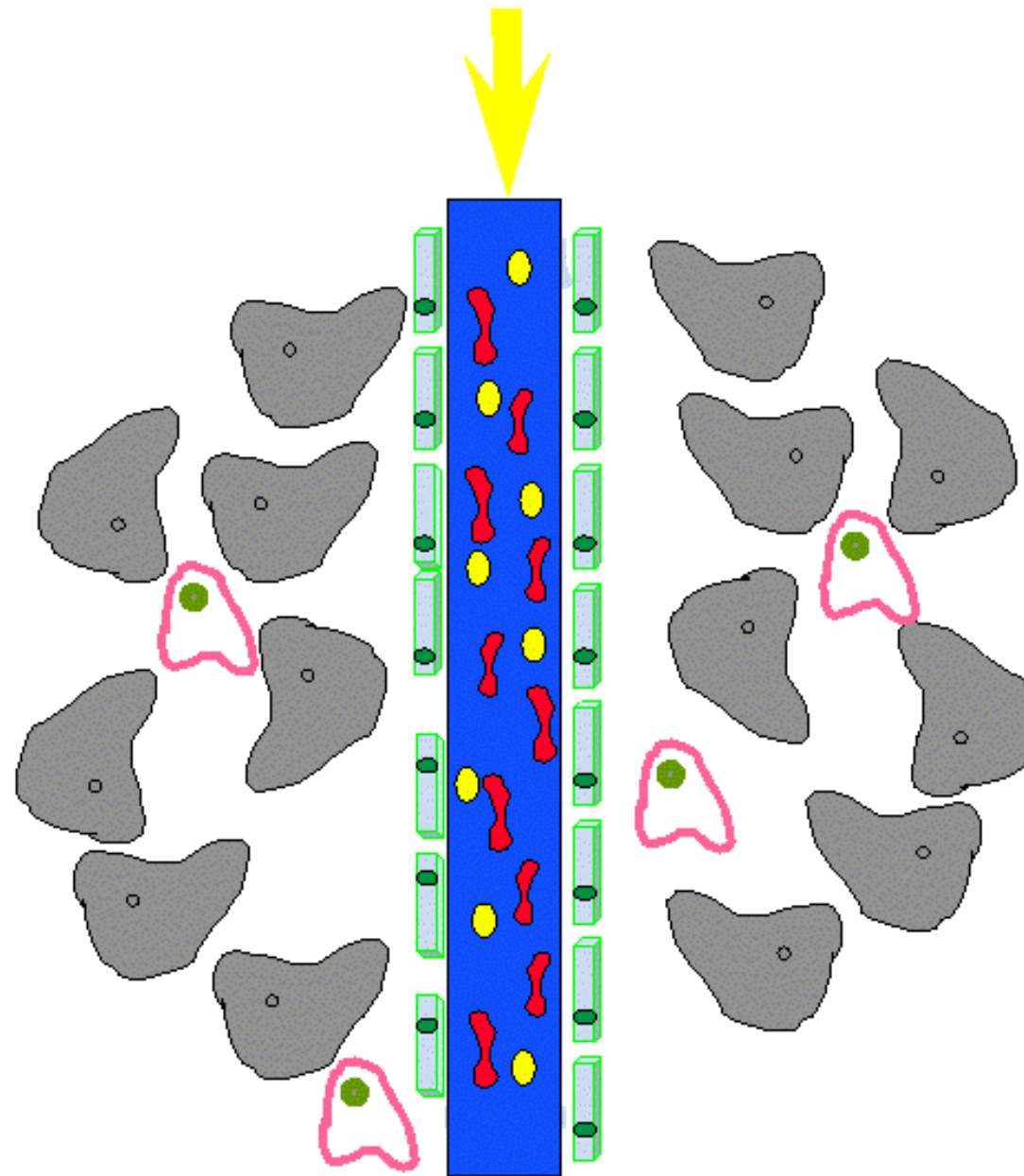
Елімінація II: Гепатобіліарна

Внутрішньоклітинний:
(а) специфічний щодо печінки



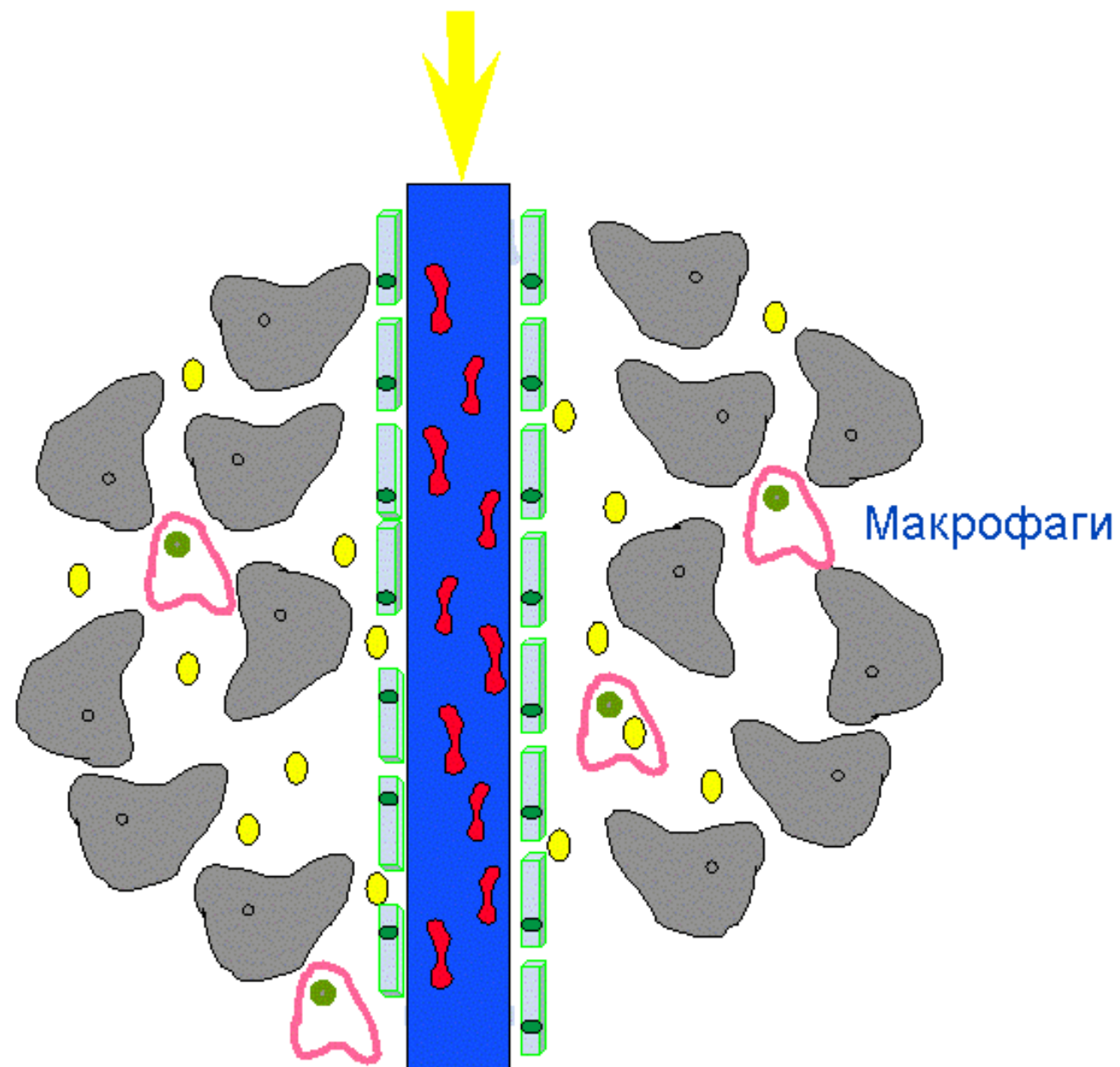
Велика кількість контрасту з жовчю накопичується у великих жовчних протоках, які ми будемо бачити на МРТ-зображенні.

Розподіл II: Внутрішньоклітинний (б)



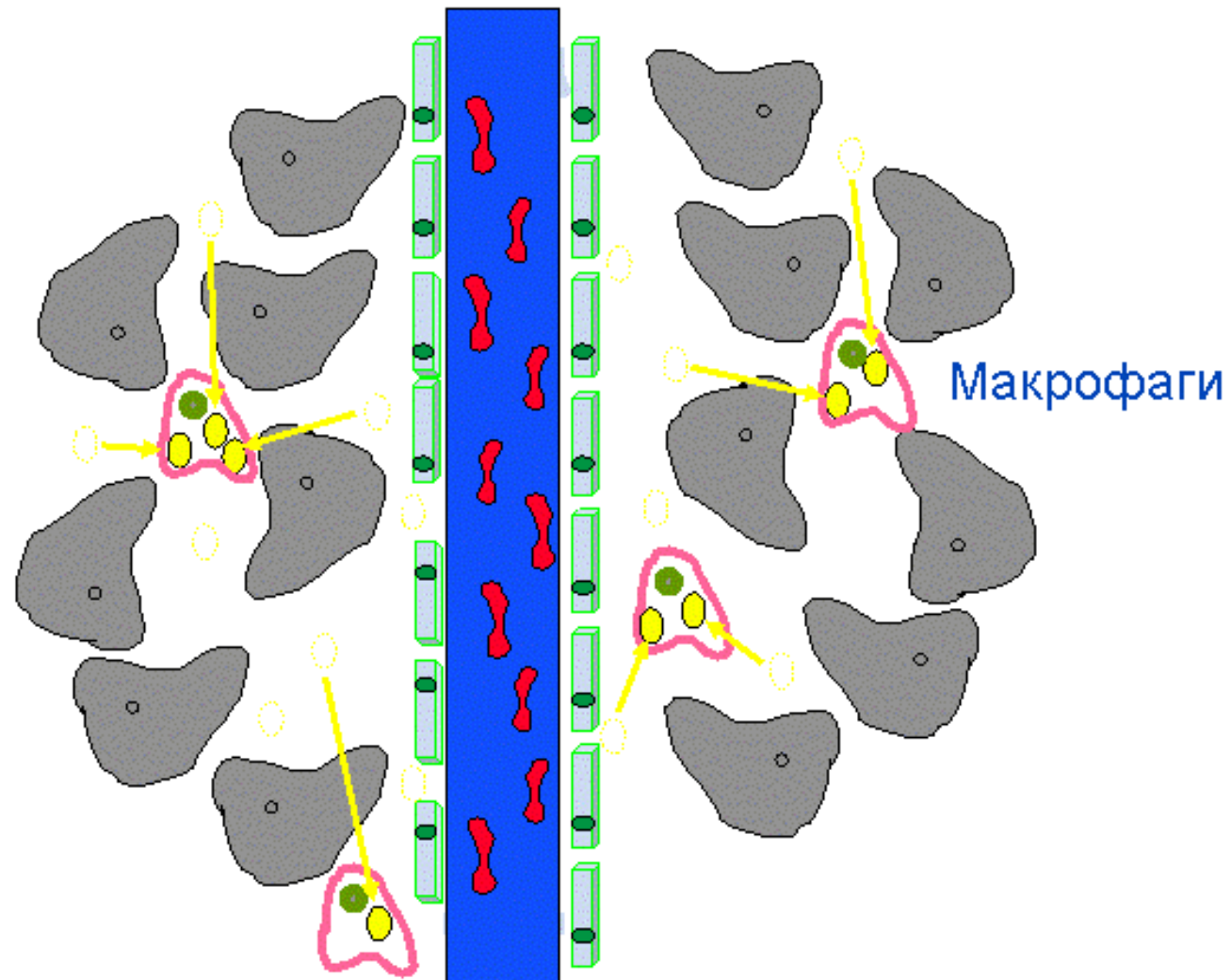
Це другий шлях елімінації контрастного середника з печінки і ми це можемо використовувати для проведення диференціального діагнозу. Першим шляхом була перфузія через кров'яні судини.

Розподіл II: Внутрішньоклітинний (б)



Розподіл II: Внутрішньоклітинний (б)

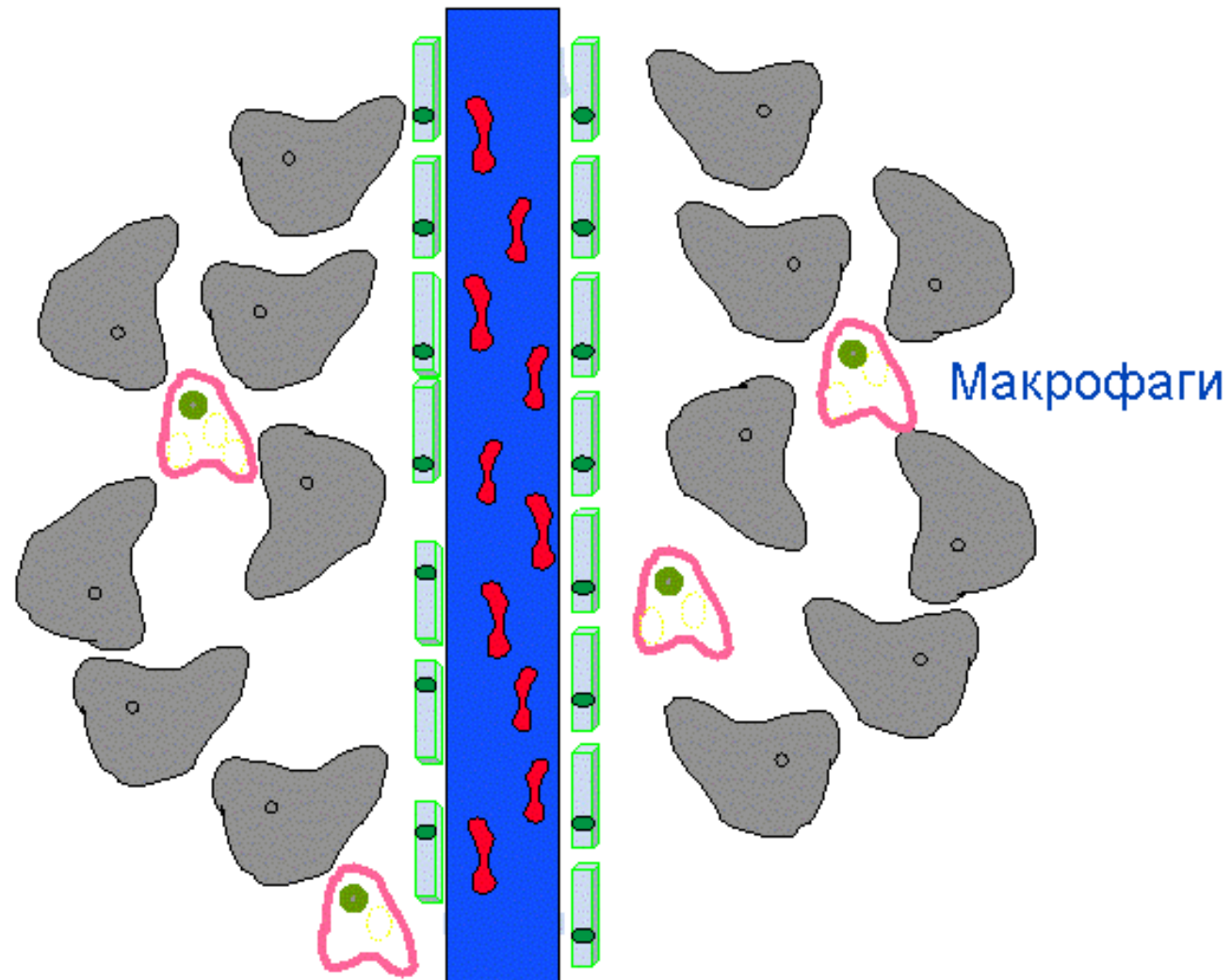
Внутрішньоклітинний: (б) ретикулоендотеліальний



Третій шлях елімінації контрастного середника з печінки – це через ретикулоендотеліальну систему.

Елімінація II: Метаболізм

Внутрішньоклітинний:
(b) ретикулоендотеліальний



Контрастний матеріал

Позаклітинні контрастні матеріали: ~ 100% ниркова елімінація

Внутрішньоклітинні = специфічні щодо печінки контрастні матеріали

- Гепатобіліарні середники:

Mn-DPDP=Teslascan[®]: ~ 50% гепатобіліарна елімінація

Gd-BOPTA=MultiHance[®]: 2-4% гепатобіліарна елімінація

Gd-EOB-DTPA=Primovist[®]: ~ 50% гепатобіліарна елімінація

- Ретикулоендотеліальні середники:

SPIO: AMI 25=Endorem[®]: ~ 100% метаболічна елімінація

USPIO: SHU 555A=Resovist[®]: ~ 100% метаболічна елімінація

І так, що ми загалом можемо сказати про контрастні середники?

Ми маємо позаклітинні контрастні середники і внутрішньоклітинні, або специфічні щодо печінки, контрастні середники. Це дуже важливо, оскільки стандартні контрастні середники, які ми використовуємо для загального МРТ-зображення, є лише позаклітинними, вони нам показують лише судини, тобто перфузію печінки. Тобто це означає, що такі контрастні середники не є специфічними щодо печінки. Але тепер є комерційно доступні специфічні щодо печінки контрастні середники, елімінація яких може відбуватись через гепатобіліарну систему або через ретикулоендотеліальну систему. Чому це важливо знати? Якщо ви знаєте, яким чином відбувається елімінація контрастного середника, ви можете використовувати це для проведення диференціального діагнозу. Я продемонструю вам це пізніше на клінічних випадках.

Нефрогенний системний фіброз: НСФ



Це те, що може трапитись, коли ви призначаєте гадоліній пацієнту зі зниженою функцією нирок. Це нефрогенний системний фіброз, чимось подібний до склеродермії. Це часто фатальний побічний ефект, який є наслідком кумуляції гадолінію в організмі.

Патогенез НСФ

- Виявлення вільних іонів Гадо $^{3+}$ у біоптатах шкіри від пацієнтів з НСФ (Abraham JL, et al. Br J Dermatol. 2007)
- Дисоціація хелатів Гадолінію унаслідок пролонгованої затримки
- Вільні іони Гадо $^{3+}$ є високотоксичними і спричинюють фіброз (у фізико-хімічному контексті подібно до іонів Са $^{++}$)
- Залежна від дози токсичність
(більшість випадків були після МРА, коли використовували 2х або 3х дози Гадолінію)

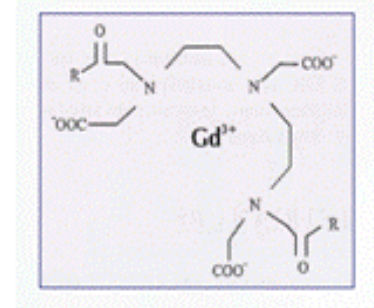
Тут представлені найважливіші моменти, які ви повинні запам'ятати. Токсична дія гадолінію є дозозалежною. Більшість випадків траплялись тоді, коли пацієнтам зі зниженою функцією нирок вводили подвійну або потрійну дозу гадолінію, як правило при проведенні МР-ангіографії. Лікарі це робили, щоб за допомогою більшої кількості контрасту отримати кращий сигнал з судин.

Контрастний матеріал

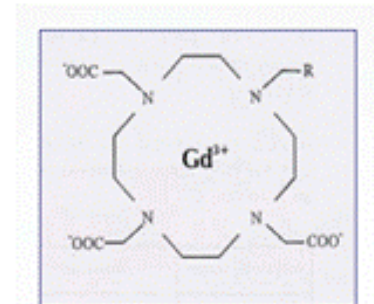
- Позаклітинні контрастні матеріали: ~ 100% ниркова елімінація
- лінійна, циклічна структура

Brand name	Generic name	Acronym	Chemical structure	Charge	Elimination pathway	Protein binding	Cases of NSF
Omniscan	gadodiamide	Gd-DTPA-BMA	Linear	Non-ionic	Kidney	None	Yes
OptiMARK*	gadoversetamide	Gd-DTPA-BMEA	Linear	Non-ionic	Kidney	None	Yes
Magnevist	gadopentetate dimeglumine	Gd-DTPA	Linear	Ionic	Kidney	None	Yes
MultiHance	gadobenate dimeglumine	Gd-BOPTA	Linear	Ionic	97% Kidney 3% Bile	<5%	Yes
Primovist	gadoteric acid disodium salt	Gd-EOB-DTPA	Linear	Ionic	50% Kidney 50% Bile	<15%	No
Vasovist	gadofosveset trisodium	Gd-DTPA	Linear	Ionic	91% Kidney 9% Bile	>85%	No
ProHance	gadoteridol	Gd-HP-DO3A	Cyclic	Non-ionic	Kidney	None	No
Gadovist	gadobutrol	Gd-BT-DO3A	Cyclic	Non-ionic	Kidney	None	No
Dotarem	gadoterate meglumine	Gd-DOTA	Cyclic	Ionic	Kidney	None	No

лінійна



макроциклічна



Порада від Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) of the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Рекомендація

Знання показника ШКФ є обов'язковою передумовою для виконання підсиленої контрастом МРТ

- Калькулятор MDRD-ШКФ: креатинін сироватки, вік, раса, стать

ШКФ, мл/хв/1,73м ²	Рекомендований підхід
>60	Жодних обмежень
30-59	Уважно обдумати доцільність
15-29	Протипоказані: Omniscan, Magnevist Застосовувати обережно: Multihance, Primovist, Vasovist Рекомендовані: Dotarem, Gadovist, Prohance
<15	Протипоказані: Omniscan, Magnevist Рекомендовані: Dotarem, Gadovist, Prohance <u>+ 3 x гемодіалізи протягом 3 послідовних днів</u>

Отже, перед застосуванням підсиленої контрастом МРТ ми обов'язково повинні знати швидкість клубочкової фільтрації. Щоб врахувати цей показник, треба знати креатинін сироватки пацієнта, його вік, расу і стать. Якщо ШКФ менше 15, то це різко знижена функція нирок. Але навіть у цьому випадку ми можемо застосовувати контраст, однак за умов, перерахованих у таблиці. На ринку є велика кількість контрастних середників, багато з них перевірялись у пацієнтів зі зниженою функцією нирок. Отже, в рекомендаціях зазначено, які саме контрасти можна застосовувати в пацієнтів з нирковою недостатністю. Отже, якщо ви маєте таку можливість, то повинні застосовувати контрастний середник, оскільки це суттєво збільшує нашу можливість встановити правильний діагноз при МРТ.

Оцінка вогнищевих утворів у печінці

Доброякісні утвори з характерним виглядом на зображенні:

стеатоз, вогнища без жирової інфільтрації, кіста, гемангіома, вогнищева вузлова гіперплазія (ВВГ)

Злоякісні утвори, при яких допомагає історія хвороби:

метастази, ГЦК, лімфома, абсцес

Утвори, які не мають чітких ознак:

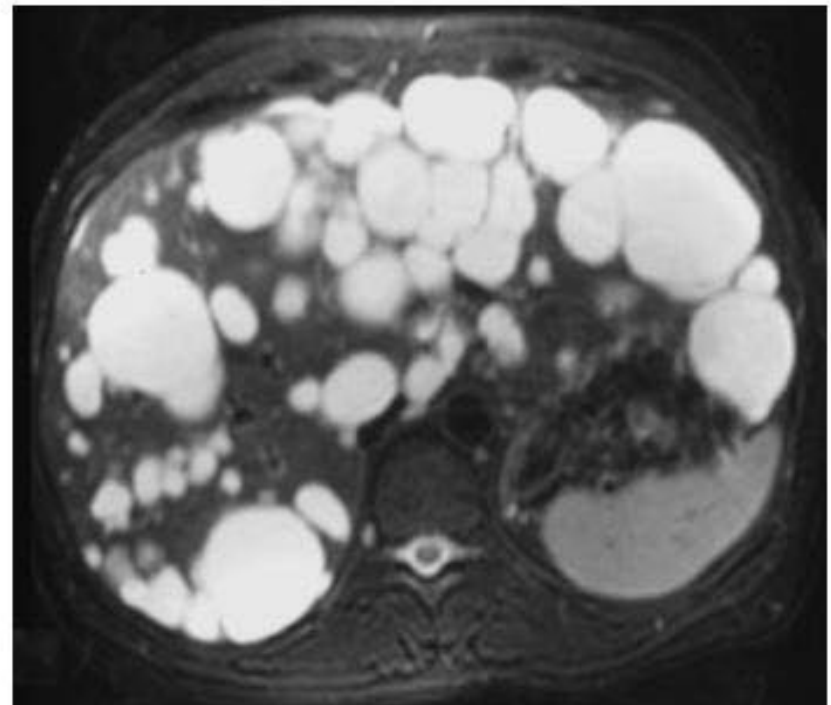
холангіокарцинома, аденома, регенеративний вузол, атипові знахідки при ГЦК, ВВГ, метастаз

Отже тепер кілька прикладів того, як ми можемо оцінювати вогнищеві утвори в печінці. Можуть бути доброякісні утвори, які мають характерний вигляд на зображенні: стеатоз, вогнища без жирової інфільтрації, вогнищева вузлова гіперплазія. Ці утвори доброякісні і як правило не потребують лікування. Є також злоякісні утвори, які мають дуже характерний вигляд на зображенні, і ми можемо встановити діагноз лише за допомогою зображення. Але є також дуже багато утворів, які не мають якихось характерних ознак на зображенні і ви не можете впевнено сказати, вони доброякісні чи злоякісні. Тому власне в таких випадках ви повинні використовувати багато послідовностей, а також контрастний середник.

Тепер перейдемо до конкретних клінічних випадків.

Доброякісні вогнищеві утвори в печінці

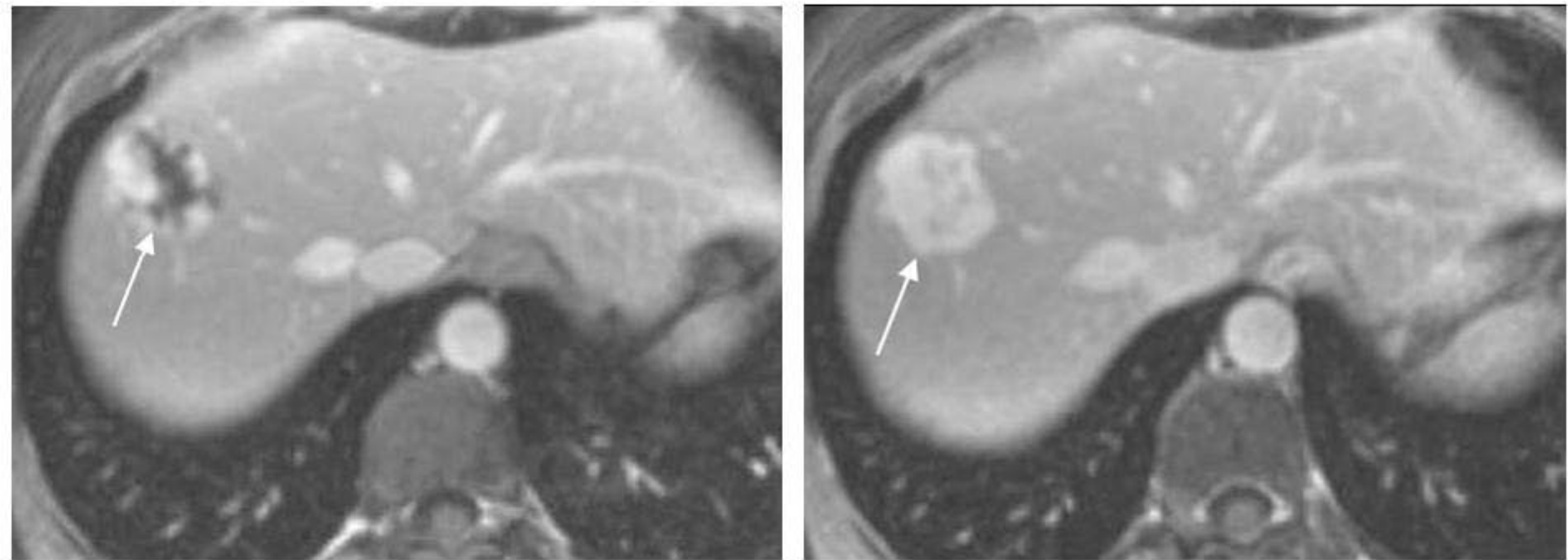
Кіста



Кістозна печінка. Справа ви можете бачити T2-зважене зображення жирової сатурації. Усі великі кісти, які поширені по всій печінці, мають тонкі стінки і всередині кіст немає якихось великих щільних утворів. На T1-зваженому зображенні (зліва) рідина в нормі є темною і у верхній частині зображення ми бачимо одну кісту (стрілка), яка має інший вигляд, ніж інші кісти. Але в даному випадку немає нічого особливого, просто вказана кіста містить набагато більше протеїнів, ніж інші кісти. Як звичайно, це є наслідком крововиливу всередину кісти.

Доброякісні вогнищеві утвори в печінці

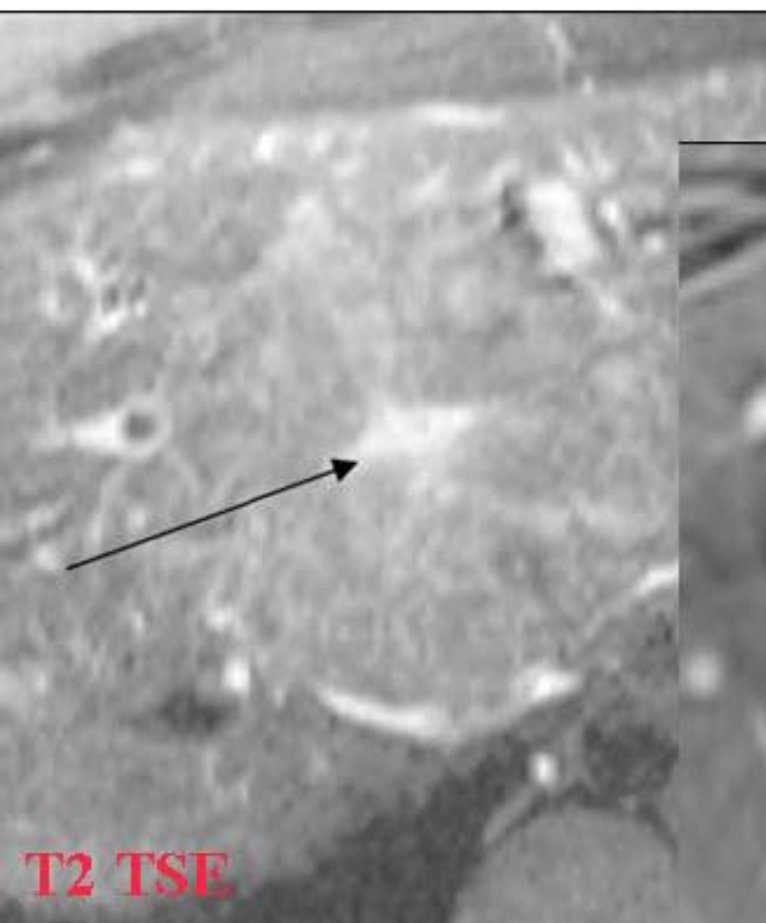
Гемангіома



Якщо ви маєте якийсь досвід застосування КТ, то сподіваюсь, що ви впізнали гемангіому. Зліва – рання артеріальна фаза. Ви можете бачити підсилену контрастом периферію. Трохи пізніше (зображення справа) контраст заповнив і середину утвору, це дуже типово для гемангіоми. Це та сама ознака, що й при КТ.

Доброякісні вогнищеві утвори в печінці

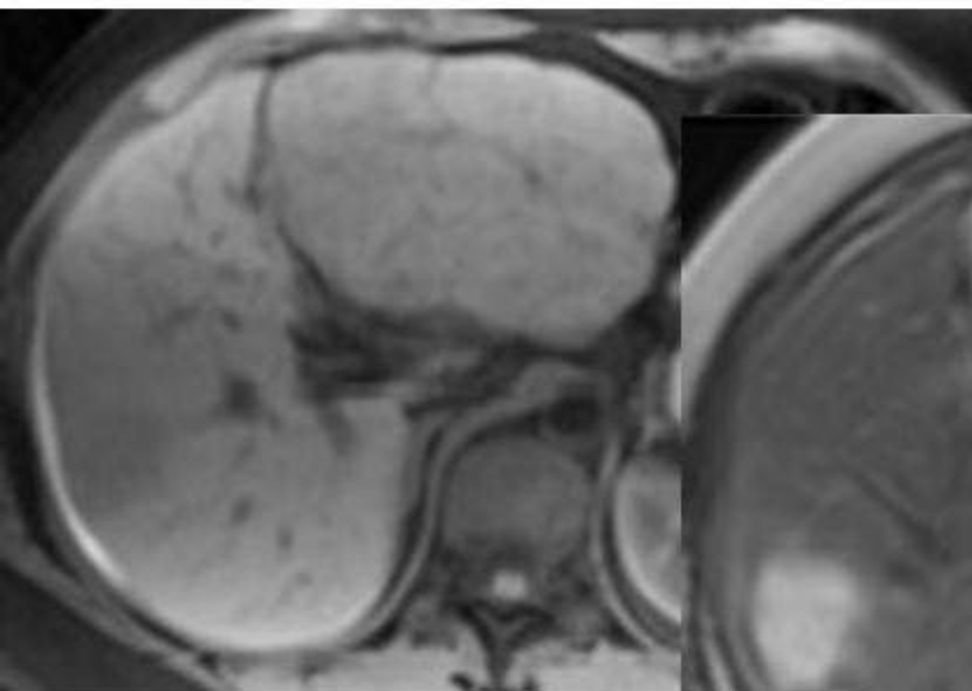
ВВГ



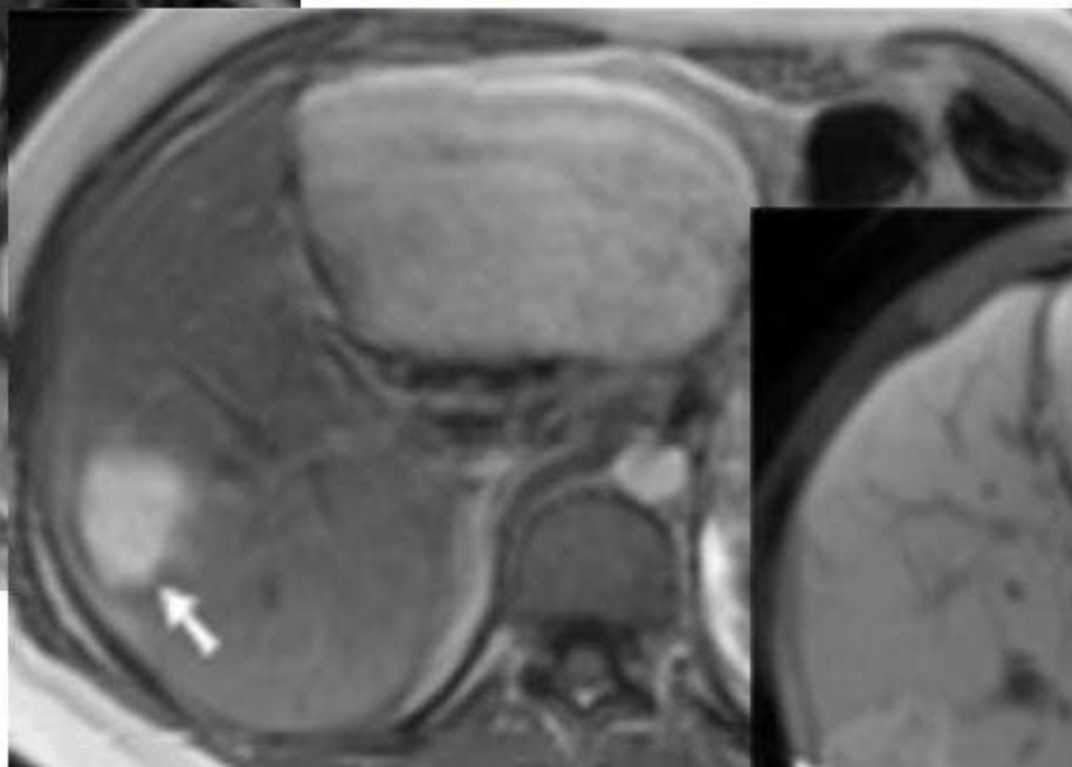
Вогнищева вузлова гіперплазія печінки. Тобто, гістологічно це печінкова тканина, але з іншим кровопостачанням. Це доброякісний утвір і як правило його не треба лікувати. І дуже характерним для ВВГ є гіперінтенсивний центральний утвір на Т2-зваженому зображенні (крайне зліва), який є темним на Т1-зваженому зображенні (по центру) і в ньому немає накопичення контрасту (праве крайнє зображення), тому що це рубцева тканина. І на Т2-зваженому зображенні (крайне зліва) ви можете бачити, що інтенсивність паренхіми ВВГ є дуже подібною до печінкової тканини. Але внаслідок того, що ВВГ має інакше кровопостачання, на артеріальній фазі (зображення по центру) цей утвір має інший вигляд, ніж нормальна тканина печінки. Але у більш пізній фазі (крайне праве зображення) ми можемо бачити, що відбувається вирівнювання ступеня контрастування ВВГ з нормальною печінковою тканиною. Отже, якщо на МРТ-зображенні бачите утвір, паренхіма якого накопичує контраст подібно до нормальної тканини печінки і цей утвір має центральний рубець, то цей утвір є ВВГ, не представляє жодної небезпеки і його не треба лікувати.

Доброякісні вогнищеві утвори в печінці

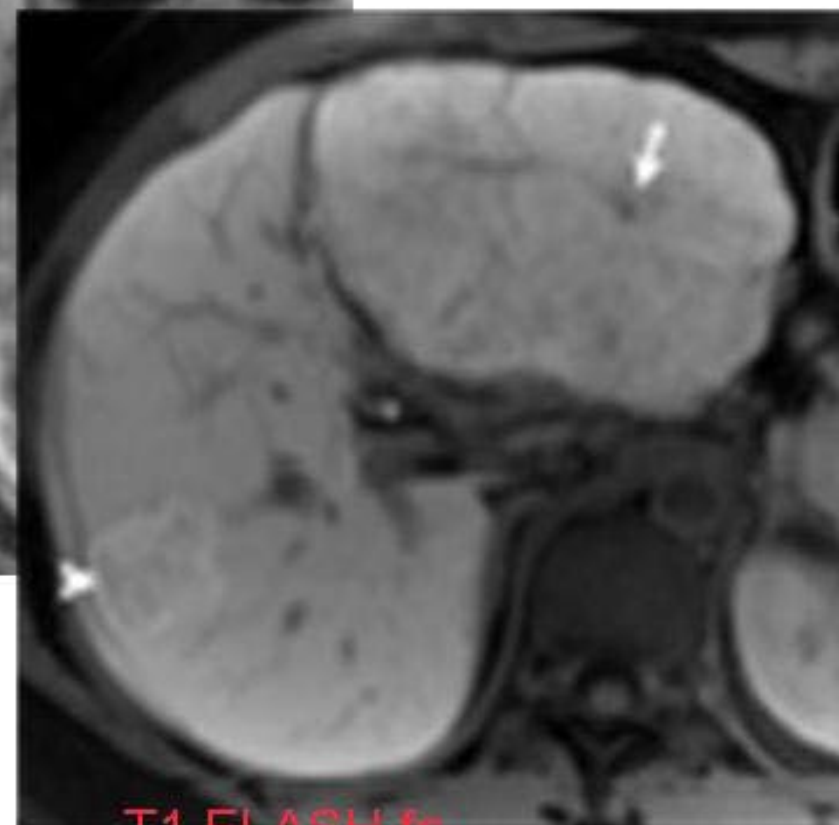
ВВГ



T1 FLASH fs



T1 FLASH
+ Gd-EOB-DTPA
артеріальна фаза

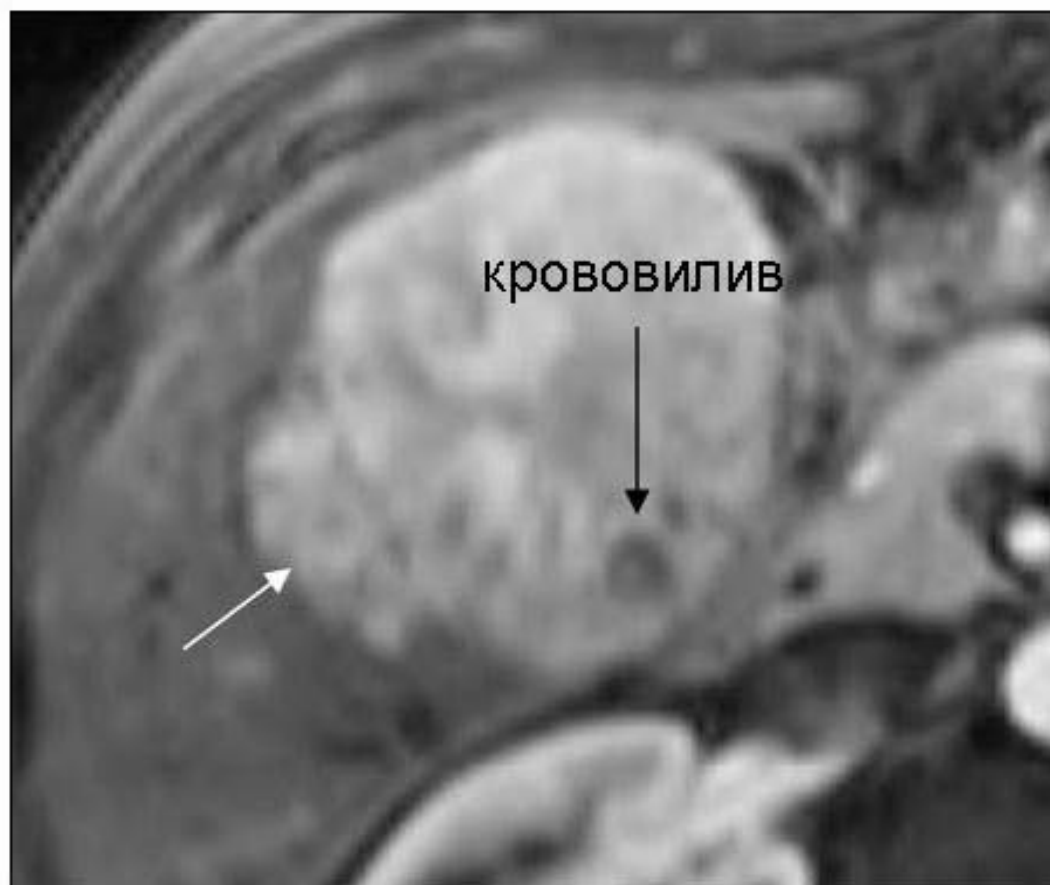


T1 FLASH fs
+ Gd-EOB-DTPA
пізня фаза

Тут також ВВГ. Проблема полягає в тому, що багато таких утворів не мають центрального рубця (характерної ознаки для ВВГ). Отже, ми бачимо, що на T1-зваженому зображенні (крайне зліва) утвір є трохи темнуватим, але в артеріальній фазі (зображення по центру) відбувається виражене підсилення контрастом. Цей утвір має дуже гладкі і чіткі контури і немає жодних ознак інфільтрації оточуючої тканини печінки. А в пізній фазі (праве крайнє зображення) ви можете бачити, що центральна частина утвору за підсиленням контрастом фактично вирівнюється з оточуючою тканиною печінки. Але іноді на периферії утвору може відзначатись більш виражене підсилення контрастом. У цьому випадку ви можете встановити діагноз за двома ознаками: перша – це дуже чіткі краї утвору без жодних ознак інфільтрації оточуючої печінкової тканини, і друга – немає жодних ознак набряку навколо утвору. Адже при метастазах чи пухлині, яка росте, мусить бути набряк оточуючої тканини печінки.

Доброякісні вогнищеві утвори в печінці

Аденома



T1 VIBE + Gd-DTPA
артеріальна фаза

Це чудовий приклад встановлення діагнозу утвору в печінці за допомогою МРТ. Це аденома печінки, яка трапляється рідко. Дуже складно провести диференціальний діагноз між аденомою печінки і гепатоцелюлярною карциномою. Цей пацієнт потрапив до нас після того, як колеги-радіологи за даними КТ сказали, що це гепатоцелюлярна карцинома. Проблема полягала в тому, що цей утвір різко збільшився у розмірі (практично в 2 рази за три тижні). Колеги думали, що це гепатоцелюлярна карцинома, яка дуже швидко росте. Але в пацієнта не було характерних клінічних ознак цієї патології і не було лабораторних даних, які би вказували на наявність некротичної тканини чи чогось такого. Крім того, краї цього утвору дуже гладкі і немає жодних ознак інфільтрації оточуючої тканини печінки. Отже, це прекрасний приклад утвору з дуже гладкими краями і досить негомogenous вмістом (в артеріальній фазі). І власне причиною цього був крововилив усередині утвору, який і став причиною його подвоєння у розмірі за кілька тижнів. Через 5 тижнів цьому пацієнту виконали планову операцію з видаленням утвору, оскільки такі утвори за 10-15 років можуть трансформуватись в гепатоцелюлярну карциному.