

МРТ-СЕМИОТИКА И СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕТАСТАЗОВ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ В ПЕЧЕНИ

М.Г. Лаптева, О.Н. Сергеева, Н.А. Перегудов, Ю.В. Буйденко, Б.И. Долгушин

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24.

Контакты: Лаптева Мария Георгиевна, mglapteva@inbox.ru

Реферат

Актуальность: Наиболее распространённым паттерном метастазирования нейроэндокринных опухолей (НЭО) является изолированное множественное билобарное поражение печени. На этапе первичного обследования пациентов с НЭО имеет место частая недооценка количества метастазов в печени, что приводит к большому числу послеоперационных рецидивов (более чем в 60 % случаев в течение 5 лет).

Цель: Определить МРТ-характеристики метастазов НЭО в печени, а также рассмотреть наиболее сложные диагностические случаи.

Материал и методы: В исследование были включены 103 пациента с морфологически верифицированными метастазами НЭО печени. Всем больным была выполнена МРТ брюшной полости с контрастным усилением (КУ). В общей сложности был оценен 241 очаг в печени, в котором были измерены количественные показатели интенсивности сигнала (ИС) на нативных и постконтрастных T₁-взвешенных изображениях (ВИ). Дополнительно качественно оценивались форма, контуры, поверхность метастазов, характер КУ, наличие в структуре продуктов деградации гемоглобина и уровней границы сред.

Результаты: Вторичное поражение печени при НЭО наиболее часто имеет множественный характер: у 78 (75,7 %) пациентов при первичной диагностике отмечалось наличие 5 и более очагов. Метастазы имели округлую форму в 53,5 % случаев, овальную — в 17,5 % случаев, неправильную — в 29 % случаев. В 61 % случаев контуры очагов были чёткие, в 39 % — нечёткие. Ровная и бугристая поверхность метастазов определялась в 31,5 и 68,5 % случаев соответственно. Наличие продуктов деградации гемоглобина в структуре метастазов определялось у 26,2 % пациентов с формированием уровней границы сред у 8,1 %. Большинство очагов имели гиперинтенсивный сигнал на T₂-ВИ с и без FS и гипоинтенсивный сигнал на нативных T₁-ВИ. В артериальную фазу соотношение очагов с активным, умеренным и слабым накоплением МР-контрастного средства (МРКС) составляет 30,8, 32,6 и 36,6 % соответственно, в венозную — 16,3, 55,4 и 28,3 % соответственно. Значения ИКД существенно варьировали. В ряде случаев мелкие метастазы НЭО визуализировались только в артериальную фазу КУ и не определялись на других МР-последовательностях, что требовало дифференциальной диагностики с другими гиперваскулярными очагами печени.

Выводы: Описана МРТ-семиотика метастазирования НЭО в печень. Мелкие очаги активного накопления МРКС в артериальную фазу при наличии первичной НЭО необходимо в первую очередь дифференцировать с метастатическим поражением.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль, метастаз, дифференциальная диагностика, печень, МРТ

Для цитирования: Лаптева М.Г., Сергеева О.Н., Перегудов Н.А., Буйденко Ю.В., Долгушин Б.И. МРТ-семиотика и сложности дифференциальной диагностики метастазов нейроэндокринных опухолей в печени. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2023;6(2):45-56.

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-2-45-56

Введение

НЭО — гетерогенная группа новообразований диффузной эндокринной системы. Они развиваются из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки, обладающих способностью секретировать биологически активные

вещества, которые вызывают у пациентов развитие синдромов гормональной гиперпродукции [1]. Эти опухоли относятся к категории редких, что обуславливает длительное накопление клинического материала и сравнительно малое число посвящённых им исследовательских работ.

Наиболее часто встречающимся паттерном метастазирования НЭО (до 80 % наблюдений) является изолированное множественное билобарное поражение печени [2]. В связи с внедрением в клиническую практику методов визуализации с высоким тканевым контрастом и возможностью не только анатомической, но и функциональной оценки органов и систем, прежде всего МРТ с КУ и получением диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ), в последнее время всё большему числу исследователей становится очевидным, что многие годы имела место систематическая недооценка метастатического поражения печени при НЭО. Масштабы некорректной диагностики оцениваются в работе F. Moryoussef et al, показавших, что добавление ДВИ к стандартному протоколу МР-исследования позволило выявить дополнительные метастазы в 45 % случаев (визуализировалось в 1,78 раз больше очагов), что изменило тактику лечения у 18 % пациентов [3]. Низкая чувствительность классических МР-последовательностей объясняется наличием многочисленных мелких метастазов НЭО, что реже встречается при других онкологических заболеваниях. Размер наиболее малоразмерных очагов, обнаруженных при гистологическом исследовании, примерно в половине случаев не превышает 2 мм в диаметре [4]. Среди пациентов, которым проводится резекция печени по поводу метастазов НЭО, внутрипечёночные рецидивы наблюдаются более чем в 60 % случаев в течение 5 лет, и более чем в 75 % случаев в течение 10 лет, что может быть обусловлено присутствием на момент операции мелких депозитов опухолевой ткани, не регистрируемых доступными методами лучевой диагностики [5].

Прежде выявить мелкоочаговую диссеминацию позволяла лишь прямая рентгеновская ангиография, которая имеет два недостатка: во-первых, она чувствительна лишь при гиперваскулярных очагах, во-вторых, является инвазивной методикой, выполняемой далеко не в каждой клинике хирургического профиля. В настоящее время диссеминация НЭО желудочно-кишечного тракта считается первично многоочаговой с доминантным поражением печени, если не доказано иное. Недооценка количества метастазов в печени может быть одной из причин, объясняющей столь низкие (менее 50 %) показатели выживаемости пациентов без прогрессирования заболевания после хирургического лечения [4].

Целью исследования было определить МР-характеристики метастазов НЭО в печени, а также рассмотреть наиболее сложные диагностические случаи.

Материал и методы

В исследование были включены 103 больных НЭО с метастатическим поражением печени. Среди 103 пациентов — 40 (38,8 %) мужчин и 63 (61,2 %) женщины (соотношение м/ж = 1/1,6). Возраст пациентов на момент МР-исследования составил от 19 до 85 лет, медиана — 56 лет.

Морфологическая верификация была получена во всех случаях. Степень злокачественности опухолевой ткани была оценена в соответствии с классификацией ВОЗ 2010 г., поскольку диагноз большинству пациентов, участвующих в исследовании, был установлен до 2017 г., и реклассификация не производилась. Опухоли были определены как G1 в 19 наблюдениях, как G2 в 65 наблюдениях и как G3 в 19 наблюдениях. Уточнить локализацию первичного очага удалось у 80 больных (77,7 %): поджелудочная железа ($n = 37$), тонкая кишка ($n = 23$), толстая кишка ($n = 8$), легкое ($n = 4$), желудок ($n = 6$), шейка матки ($n = 1$), аппендикс ($n = 1$). 23 (22,3 %) пациента имели метастазы НЭО в печени без выявленного первичного очага.

Всем пациентам до начала противоопухолевого лечения была выполнена МРТ брюшной полости на аппарате Magnetom Espree 1,5 T (Siemens, Германия) с использованием многоканальной 12-элементной приёмной катушки «для тела» и получением следующих МРТ-последовательностей в аксиальной проекции:

1. 2D T₂-ВИ на основе импульсной последовательности TSE с компенсацией артефактов движения радиальным методом (BLADE) без и с частотным подавлением сигнала от жировой ткани (fat saturation — FS) со следующими параметрами: поле зрения 360 мм, матрица изображения 384×384, толщина среза 6 мм, количество накоплений 4, фактор ускорения 21, TR/TE = 1824 мс/90 мс (аналог PROPELLER);
2. 2D T₂-ВИ на основе импульсной последовательности TSE Half-Fourier Acquisition Single-shot (HASTE) без и с FS со следующими параметрами: поле зрения 400 мм, матрица изображения 320×320, толщина среза 6 мм, количество накоплений 1, фактор ускорения

- 240, TR/TE = 2000 мс/77 мс (аналоги SSFSE, SSTSE, FASE);
3. 2D ДВИ на основе эхопланарной импульсной последовательности FS с частотно-селективным инвертирующим импульсом и построением ИКД-карт со следующими параметрами: поле зрения 380 мм, матрица изображения 128×128, толщина среза 6 мм, количество накопления 6, TR/TE = 2100 мс/73 мс, b-фактор = 0, 50, 800;
 4. T₁-ВИ на основе градиентного эха с помощью трёхмерной (3D) импульсной последовательности Volumetric interpolated breath-hold examination (VIBE) ткани до введения МРКС со следующими параметрами: поле зрения 300 мм, матрица изображения 134×256, толщина среза 3,5 мм, количество накоплений 1, TR/TE/flip angle = 5,43 мс/2,39 мс/15°;
 5. T₁-ВИ 3D VIBE FS после введения МРКС с теми же параметрами, что и до КУ, выполненные в артериальную, порто-венозную и отсроченную фазы. Для получения своевременной артериальной фазы использовалась техника Care (Combined Applications to Reduce Exposure) Bolus, позволяющая получать изображения по длинной оси аорты с частотой 1 скан в секунду в режиме реального времени. При появлении МРКС в просвете аорты, оператор в течение 5 секунд запускал сбор данных T₁-ВИ VIBE FS. Применялись внеклеточные МРКС на основе гадолиаида в стандартной дозировке 0,5 ммоль/мл 15 мл.
 6. После выполнения исследования осуществлялся постпроцессорная математическая обработка полученных постконтрастных изображений с цифровой субтракцией (вычитание пре-контрастных изображений из каждой серии постконтрастных), что облегчает оценку накопления МРКС опухолевой тканью, что особенно важно при определении динамики поле лечения.

МРТ-исследования были оценены ретроспективно в 65 случаях (63,1 %) и проспективно в 38 случаях (36,9 %). Часть ретроспективных исследований выполнялась по сокращённому протоколу.

По данным МРТ-исследований определялись следующие качественные признаки вторичного поражения печени: количество очагов (от 1 до 50), процент поражения паренхимы печени (по визуальной оценке), максимальный размер очага (минимальный принимался за 5 мм), наличие аваскулярных зон в очагах, не

накапливающих МРКС в артериальную и венозную фазы КУ, максимальный размер аваскулярных зон, наличие уровней границы сред в кистозном компоненте, наличие МРТ-признаков присутствия продуктов деградации гемоглобина в виде гиперинтенсивного МР-сигнала на нативных T₁-ВИ.

Для выявления семиотических МРТ-признаков вторичного поражения при НЭО было выбрано от 1 до 3 наиболее крупных метастазов в печени. Качественно оценивались форма (округлая, овальная или неправильная), контуры (чёткие или нечёткие) и поверхность (бугристая или ровная) очагов.

Для количественной оценки в солидном компоненте выбранных очагов выделялась ROI, которая соответствовала округлому участку площадью не менее 0,3 см² (около 12 пикселей T₂-ВИ и T₁-ВИ, около 5 пикселей на ДВИ) в аксиальной проекции на T₂-ВИ с и без FS, ИКД-картах, нативных и постконтрастных T₁-ВИ. В ROI на нативных T₂-ВИ и T₁-ВИ измерялась ИС, на ИКД-картах — среднее значение ИКД. Сигнал очага оценивался как гиперинтенсивный в сравнении с паренхимой печени, если его ИС была не менее чем на 10 % больше ИС паренхимы печени, и как гипоинтенсивный, если не менее чем на 10 % меньше ИС паренхимы печени, и как изоинтенсивный в остальных случаях.

В ROI на постконтрастных изображениях аналогично нативным измерялись ИС во все фазы КУ. Дополнительно визуально оценивалась степень накопления МРКС очагами по сравнению с печёночной паренхимой печени в артериальную и венозную фазы КУ с подразделением на 3 степени: активное накопление, умеренное и слабое.

В общей сложности был оценен 241 метастаз. Статистический анализ полученных данных осуществляли с использованием методов описательной статистики в программе StatSoft STATISTICA 10.

Результаты

Показано, что вторичное поражение печени при НЭО наиболее часто имеет множественный характер: у 78 (75,7 %) пациентов при первичной диагностике отмечалось наличие 5 и более очагов, у 57 (55,3 %) пациентов — 10 и более очагов, медиана — 26 очагов. Медиана доли метастазов от всего объёма печёночной паренхимы, по визуальной оценке, составила 22 %,

Таблица 1

Количественный анализ метастатического поражения печени при НЭО
Quantitative analysis of hepatic metastatic neuroendocrine tumors

Параметр	Медиана	Минимальное значение	Максимальное значение	Среднеквадратичное отклонение
Количество очагов в печени	26	1	50	32
Доля (в % по визуальной оценке) вторичного поражения паренхимы печени	22	1	80	23
Минимальный размер очагов (в мм)	12	5	138	22
Максимальный размер очагов (в мм)	56	7	190	39
Максимальный размер аваскулярных зон в очагах (в мм, $n = 62$)	33	5	185	35

при этом в 19 (18,4 %) случаях было вовлечено 50 % паренхимы и более.

В подавляющем большинстве случаев (77,7 %) наименьшие размеры очагов составили 5 мм и менее. Максимальные размеры очагов существенно варьировали. У 63 (61,2 %) пациентов в структуре метастазов визуализировались аваскулярные зоны. При этом у 9 пациентов содержимое кистозного компонента имело неоднородный характер с формированием уровней границы сред (14,3 % от всех аваскулярных зон). У 27 (26,2 %) пациентов в структуре метастазов отмечались признаки наличия продуктов деградации гемоглобина.

Более подробные данные количественного анализа метастатического поражения печени представлены в табл. 1.

Метастазы имели округлую форму в 53,5 % случаев, овальную — в 17,5 % случаев, неправильную — в 29 % случаев. В 61 % случаев контуры очагов были чёткие, в 39 % — нечёткие. Ровная и бугристая поверхность метастазов

определялась в 31,5 и 68,5 % случаев соответственно. Большинство очагов имели гиперинтенсивный сигнал на T_2 -ВИ с и без FS и гипоинтенсивный сигнал на нативных T_1 -ВИ. Соотношение очагов как гипер-, изо- и гипоинтенсивных по отношению к паренхиме печени составило соответственно:

1. на T_2 -ВИ BLADE — 90,9, 7,1 и 2 %;
2. на T_2 -ВИ BLADE FS — 93, 5 и 2 %;
3. на T_2 -ВИ HASTE — 90,4, 7 и 2,6 %;
4. на T_2 -ВИ HASTE FS — 91,5, 5,7 и 2,8 %;
5. на нативных T_1 -ВИ — 4,1, 12 и 83,9 %.

Более высокая чувствительность в выявлении мелких очагов, а также более корректная оценка динамики размеров крупных метастазов достигались при использовании T_2 -ВИ BLADE по сравнению с T_2 HASTE (рис. 1).

В артериальную фазу КУ отмечалось активное накопление МРКС в 30,8 % случаев, умеренное — в 32,6 % случаев, слабое — в 36,6 % случаев. В венозную фазу соотношение очагов

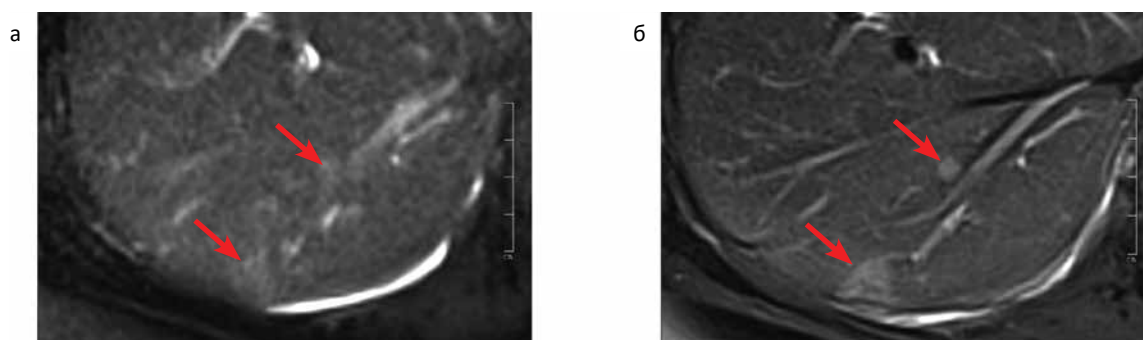


Рис. 1. МРТ органов брюшной полости пациентки 64 лет, страдающей НЭО G3 (Ki67 – 22 %) подвздошной кишки с метастазами в печени. Сравнение качества визуализации одних и тех же метастатических очагов (красные стрелки) на аксиальных T_2 -HASTE FS ВИ (а) и T_2 -BLADE FS-ВИ (б)

Fig. 1. Abdominal MRI of the ileal NET G3 (Ki67 – 22 %) hepatic metastasis 64-year-old female patient. Comparison of the same metastatic lesion (red arrows) appearance on T_2 -HASTE FS-WI (a) and T_2 -WI BLADE FS-WI (б)

Таблица 2

Данные количественного анализа ИС солидного компонента метастазов НЭО**Quantitative analysis of the signal intensity of the hepatic metastatic neuroendocrine tumor's solid component**

МР-последовательность	Медиана	Минимальное значение	Максимальное значение	Среднеквадратичное отклонение
T ₂ -ВИ BLADE	339,5	125	871	129,42
T ₂ -ВИ BLADE FS	303,3	126	807	128,77
T ₂ -ВИ HASTE	388	83	1047	174,76
T ₂ -ВИ HASTE FS	353,5	97,6	998	161,64
ИКД-карты	1003,8	465	2745	435,95
Нативные T ₁ -ВИ	202,8	97	435	52,08
T ₁ -ВИ в артериальную фазу КУ	329,8	121,4	939,6	152,48
T ₁ -ВИ в венозную фазу КУ	430	171,4	968,8	141,16
T ₁ -ВИ в отсроченную фазу КУ	399	170,4	845	120,64

с активным, умеренным и слабым накоплением МРКС составляет 16,3, 55,4 и 28,3 % соответственно. Значения ИКД существенно варьировали, медиана составила $1003,8 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{сек}$.

Более подробные данные количественного анализа МР-сигнала солидного компонента метастазов НЭО представлены в табл. 2.

Клинический пример 1

Пациентка 51 год с множественным биллобарным нейроэндокринным метастатическим поражением печени, G2 (Ki67 = 3 %). Первичная НЭО не выявлена (рис. 2). МРТ-картина демонстрирует наличие специфических для нейроэндокринного поражения признаков: формирование полостей, заполненных неоднородным содержимым с признаками наличия продуктов деградации гемоглобина и уровнями границы сред (рис. 2). Использование постпроцессорной обработки в режиме субтракции (цифровое вычитание нативных T₁-ВИ изображений из T₁-ВИ в артериальную фазу) облегчает лучевому диагносту дифференциацию кистозных полостей с наличием продуктов деградации гемоглобина от солидной ткани, что особенно важно при оценке эффективности лечения интервенционными методами (рис. 2, ж).

Клинический пример 2

Пациентке Б., 40 лет, страдающей НЭО перешейки поджелудочной железы метастатическим поражением печени T₂N₀M₁, G2 (Ki67 = 7 %), состояние после панкреатодуоденальной резекции, была выполнена МРТ органов брюшной полости с гепатоспецифическим МРКС (гадоксетовой кислотой).

В паренхиме печени были выявлены множественные метастазы размерами от 0,2 до 2,0 см в диаметре. Наибольшее их количество (не менее 35) определялось в артериальную фазу, а в портово-венозную и гепатобилиарную фазы, а также на ДВИ отчетливо визуализируются только 3 наиболее крупных из всех очагов. Обращает на себя внимание, что диаметр визуализируемых очагов в артериальную фазу в 5 раз превышает их размер по данным гепатобилиарной фазы, предположительно за счет широкого ободка ангиогенеза по периферии. Следует отметить, что данная МР-картина при первичной диагностике в другой клинике была расценена как множественные артерио-венозные фистулы печени, так как большинство очагов не находили своего отображения на ДВИ и в другие фазы КУ (рис. 3).

Клинический пример 3

Пациентка М., 45 лет с НЭО поджелудочной железы, G1 (Ki67 = 1 %), 9 лет до исследования была проведена дистальная панкреатэктомия и спленэктомия. В связи с рецидивом заболевания через 2 года была осуществлена операции Уипля, по результатам которой установили было выявлено прогрессирование заболевания в виде метастатического поражения печени, в связи с которым пациентка получала лечение на протяжении 7 лет в виде РЧА, ПХТ и биотерапии, контролируемое в динамике с помощью МРТ. При очередном обследовании на T₁-ВИ в артериальную фазу в SVIII печени был выявлен новый очаг активного накопления МРКС, не визуализируемый с другими последовательностями. Два аналогичных очага появились в SVI

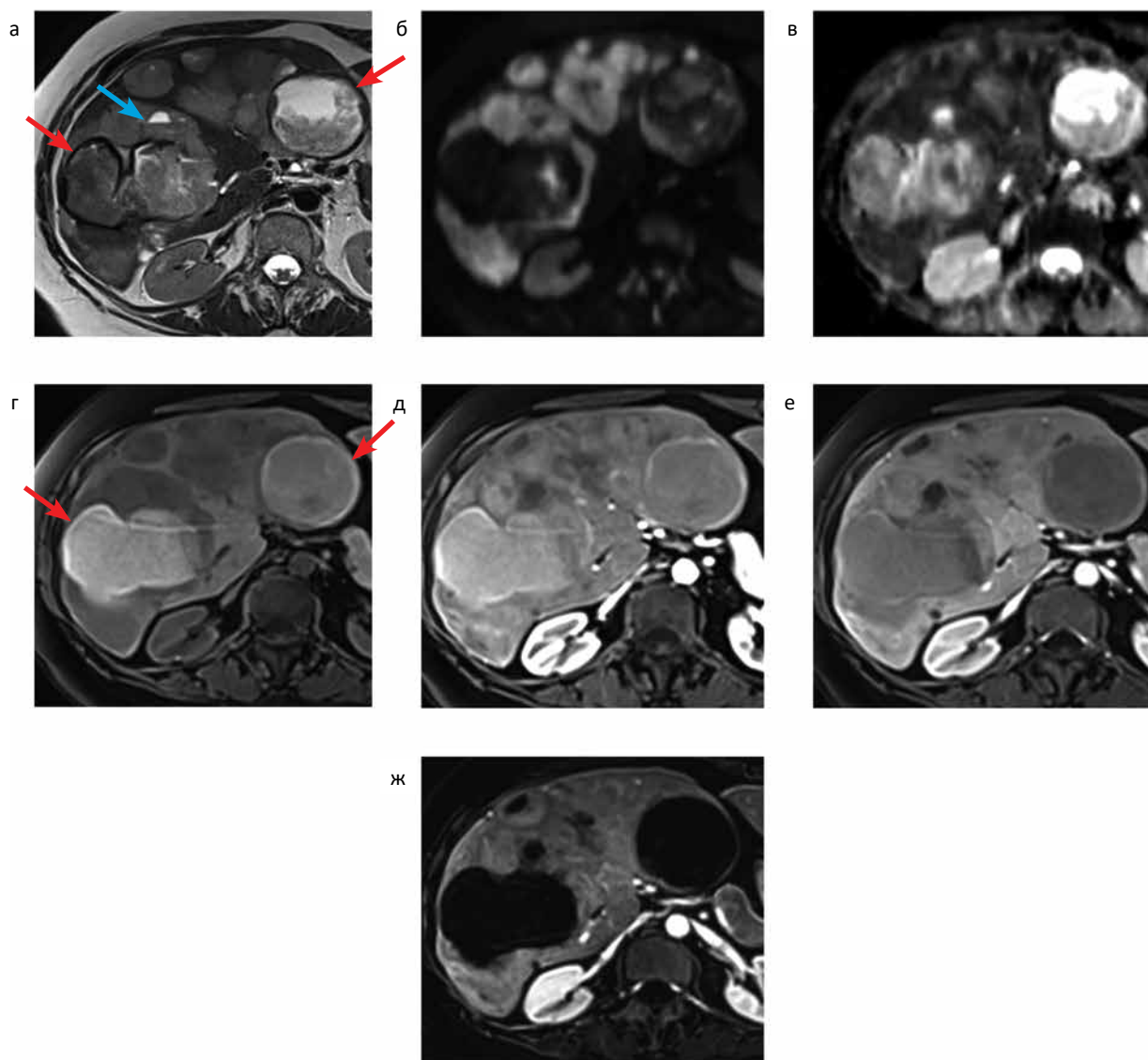


Рис. 2. МРТ органов брюшной полости, аксиальная плоскость: в паренхиме печени на T_2 -ВИ (а) визуализируются очаговые образования с четкими бугристыми контурами, в структуре которых определяются множественные полости. Наиболее крупные из них заполнены неоднородным содержимым с признаками наличия продуктов деградации гемоглобина (гиперинтенсивный сигнал на нативных T_1 -ВИ (г), красные стрелки), в мелких полостях дифференцируются уровни границы сред (синяя стрелка). Солидный компонент образований характеризуется признаками ограничения свободной диффузии молекул воды- гиперинтенсивным сигналом на ДВИ с $b = 800$ (б), низкими показателями на ИКД-карте (в), активным неоднородным накоплением МРКС в артериальную фазу (д), умеренным накоплением в венозную фазу (е), аналогичным или несколько ниже такового в неизменной печеночной паренхиме (красный наконечник стрелки). В режиме субтракции в артериальную фазу (ж) полости с геморрагическим содержимым (красные стрелки) демонстрируют отсутствие МР-сигнала, в отличие от гиперинтенсивного солидного компонента (красный наконечник стрелки)

Fig. 2. Abdominal MRI, axial plane: multiple lesions with clearly circumscribed bumpy contours are visualized within the liver parenchyma on T_2 -WI (a). The multiple intralesional cavities are filled with heterogeneous content, showing presence of hemoglobin degradation products (hyperintense signal on native T_1 -WI (g), red arrows) and the boundary levels in the smaller ones (blue arrow). The solid component of the lesions demonstrates diffusion restriction (hyperintense signal on DWI with $b = 800$ (b), low values on the ADC-map (v)), active heterogeneous MRCA enhancement in the arterial phase (d), moderate enhancement in the venous phase (e), similar or slightly less than the unchanged hepatic parenchyma (red arrowhead). On subtraction imaging in the arterial phase (ж), hemorrhagic cavities (red arrows) show no MR signal, in contrast to a hyperintense solid component (red arrowhead)

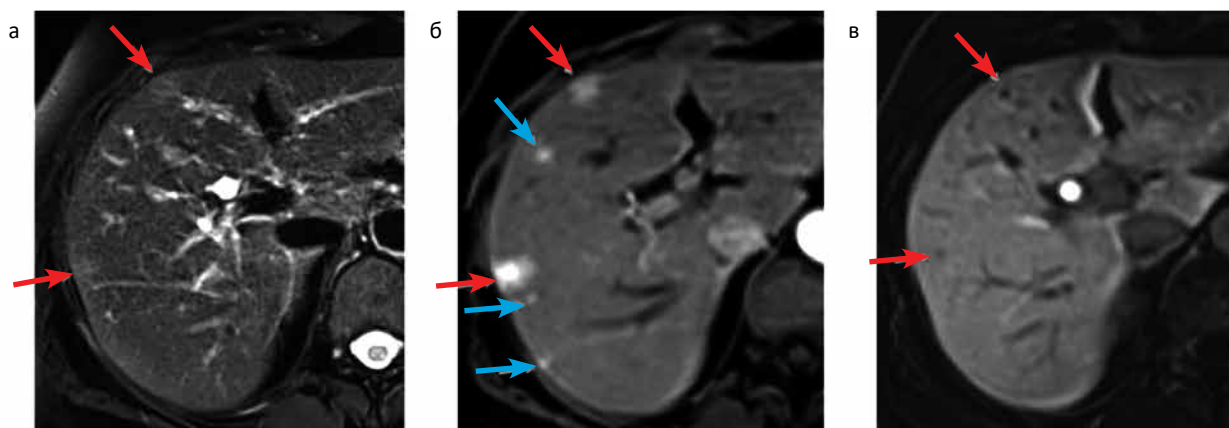


Рис. 3. МРТ органов брюшной полости пациентки Б., 40 лет, страдающей НЭО перешейка поджелудочной железы с метастатическим поражением печени $T_2N_0M_1$, G2 (Ki67 = 7 %) с гепатоспецифичным МРКС (гадоксетовая кистота), аксиальная плоскость: на T_1 -ВИ в артериальную фазу (а) визуализируются множественные очаги до 2,0 см в диаметре (красные и синие стрелки), на T_1 -ВИ в гепатобилиарную фазу (б) определяется только наиболее крупные из очагов (красные стрелки) и их диаметр составляет до 0,4 см, на T_2 -ВИ (в) неотчетливо выявляются наиболее крупные очаги (красные стрелки)

Fig. 3. Abdominal MRI with hepatospecific MRCA (gadoteric acid), axial plane: on T_1 -WI in the arterial phase (a) multiple lesions up to 2.0 cm in diameter are visualized (red and blue arrows), on T_1 -WI in the hepatobiliary phase (б) only the largest lesions are determined (red arrows) and its diameter is up to 0.4 cm, on T_2 -WI (в) the largest lesions (red arrows) are indistinctly detected

печени. В связи с неоднозначной МР-картиной новые очаги было рекомендовано оценить в динамике через 3 мес для дифференциальной диагностики между новыми метастазами и перибилиарными артерио-портальными фистулами.

При контрольном исследовании очаги увеличились в размерах и приобрели характерные для метастазов МР-признаки: округлая форма с четкими контурами на T_2 -ВИ, ограничение диффузии молекул воды, активное накопление МРКС преимущественно по периферии начиная с артериальной фазы с формированием в центральных отделах зон некротических изменений, не накапливающих МРКС. Пациентке было установлено прогрессирование заболевания (рис. 4).

Обсуждение

Ориентируясь на артериальную фазу кровоснабжения, все печёчные метастазы можно разделить по степени васкуляризации. Наиболее часто встречаются гиповаскулярные метастазы, к которым в том числе относятся метастазы колоректального рака. Наиболее информативная фаза контрастирования для их выявления — венозная, когда КУ неизменённой паренхимы печени достигает своего максиму-

ма. Гиперваскулярные метастазы встречаются реже и характерны для метастазов НЭО, а также для почечноклеточного рака, саркомы, феохромоцитомы, хориокарциномы, меланомы, карциномы щитовидной железы и иногда опухоли молочной железы.

В целом полученные данные по семиотике печёчных метастазов НЭО соответствуют данным литературы: для метастатического поражения были характерны множественные очаги различных размеров, часто наблюдалось массивное поражение паренхимы печени. Большинство метастазов средних и крупных размеров имели гиперинтенсивный МР-сигнал на T_2 -ВИ, гипоинтенсивный — на T_1 -ВИ, активно или умеренно накапливали МРКС в артериальную и венозную фазы КУ, имели аваскулярные зоны в структуре [6].

Вышеописанная семиотика может помочь дифференцировать нейроэндокринный характер метастатического поражения от гиповаскулярных метастазов, в том числе, колоректального рака, которые в типичных случаях последовательно накапливают контрастный препарат от периферии к центру, причем в венозную фазу менее активно по сравнению с неизменённой печеночной паренхимой.

Такие высокоспецифичные для метастазов НЭО признаки, как наличие продуктов дегра-

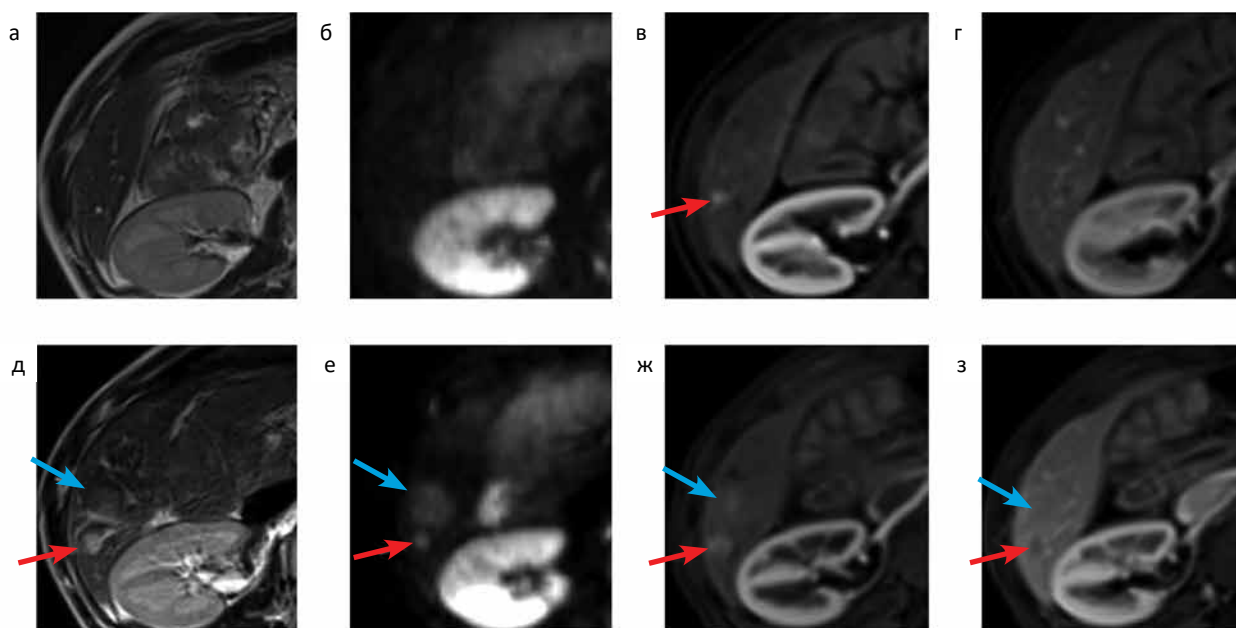


Рис. 4. МРТ органов брюшной полости, аксиальная плоскость: в SVI печени выявлен очаг активного накопления МРКС в артериальную фазу (красная стрелка), не визуализирующийся на других последовательностях, который следовало дифференцировать между метастазом и перибилиарной артерио-портальной фистулой (а — T₂-ВИ; б — ДВИ (b = 800); в — T₁ в артериальную фазу, г — T₁-ВИ в венозную фазу). При контрольном исследовании через 3 мес отмечалось увеличение размера очага (красная стрелка), появление ограничения свободной диффузии молекул воды, активного накопления МРКС преимущественно по периферии начиная с артериальной фазы с формированием в центральных отделах зон некротических изменений, не накапливающих МРКС, что свидетельствовало о метастатическом характере образования (д — T₂-ВИ; е — ДВИ (b = 800); ж — T₁ в артериальную фазу, з — T₁-ВИ в венозную фазу). Также отмечается появление новых очагов, аналогичных вышеописанному (синяя стрелка)

Fig. 4. Abdominal MRI, axial plane: the lesion showing strong arterial enhancement followed by equalization with parenchyma in the later phases (red arrow) was identified within the VI liver segment. It was undetectable at the other sequences, thus should be differentiated between metastasis and peribiliary arterioportal fistula (а — T₂-WI; б — DWI (b = 800); в — post-contrast enhanced T₁-WI, arterial phase, г — post-contrast enhanced T₁-WI, venous phase). Follow-up MRI 3 months later revealed size increase of the lesions (red arrow), diffusion restriction, unenhanced core and actively MRCA enhanced periphery of the lesions consistent with metastasis (д — T₂-WI; е — DWI (b = 800); ж — post-contrast enhanced T₁-WI, arterial phase, з — post-contrast enhanced T₁-WI, venous phase). Also, the appearance of new lesion similar to the one described above (blue arrow) was noted

дации гемоглобина и уровней жидкости в кистозном компоненте, встречались относительно редко (26,2 и 8,1 % соответственно). Следует отдельно отметить, что у 40,9 % пациентов не наблюдалось ни данных специфических признаков, ни активного накопления МРКС в артериальную и венозную фазы КУ. Только 9 (8,1 %) пациентов имели гиповаскулярные печёночные метастазы и в артериальную, и в венозную фазы КУ без признаков наличия продуктов деградации гемоглобина и уровней жидкости в структуре. Такая МРТ-картина вторичного поражения печени не позволяла даже заподозрить нейроэндокринную природу метастазов. Предполагается, что отклонение от типичного гипervasкулярного паттерна контрастиро-

вания может быть обусловлено повышенным содержанием фиброзного компонента в опухолевой ткани, при этом оно коррелирует со степенью злокачественности опухолевой ткани, которая в данной группе соответствовала G3 в 5 случаях и G2 в 4 случаях [8, 9].

При размерах узла менее 0,5 см очаг может визуализироваться только в артериальную фазу КУ в виде очага активного накопления МРКС вытянутой, очаговой, клиновидной или веерообразной формы и не выявляться на нативных изображениях и в другие фазы КУ, не ограничивая диффузию молекул воды.

Существует несколько гипотез, объясняющих такой тип КУ. С одной стороны, причиной может быть первичный приток артериальной

крови к метастатическому очагу с гиперперфузией окружающей паренхимы («эффект сифонирования») в отсутствие портальной гипоперфузии или сдавление/опухолевый тромбоз мелких ветвей портальной вены, сопровождающиеся явлениями «артериализации» печеночной паренхимы. Эти феномены были описаны в исследовании печеночных метастазов аденокарциномы поджелудочной железы, которые, как и метастазы НЭО, могут быть гиперваскулярными [10]. Однако, вследствие менее агрессивного характера инвазии НЭО, в особенности G1 и G2, по сравнению с аденокарциномой поджелудочной железы, данная теория требует более глубокого изучения и гистологического подтверждения.

Вторая гипотеза предполагает формирование в паренхиме печени преметастатической ниши, которая обеспечивает поддерживающее микроокружение для успешной имплантации и выживания опухолевой клеток [11]. Преметастатическая ниша возникает под воздействием экзосом, секретируемых первичной опухолью, на неизмененную паренхиму печени с нарушением сосудистой проницаемости, развитием явлений воспаления, иммуносупрессии, лимфагенеза, ангиогенеза и изменением экстрацеллюлярного матрикса [12, 13]. Большинство авторов утверждают, что стадию преметастатической ниши очень сложно оценить в клинических условиях [11]. Нельзя исключить, что НЭО G1 в силу индолентного течения является одной из немногих опухолей, при которых возможно визуализировать собственно формирование преметастатической ниши перед возникновением метастаза.

Мы не знаем точной причины, почему метастазы НЭО на начальном этапе визуализируются только в артериальную фазу, но в рутинной визуализационной дифференциальной диагностике этот феномен создает ряд проблем.

Во-первых, несвоевременное выполнение артериальной фазы, которое зачастую возникает при использовании МР-протоколов с фиксированным временем от введения МРКС до начала сбора данных, вследствие гемодинамических особенностей пациента может привести к недооценке количества метастазов в печени. Минимизировать вероятность такого рода ошибок возможно с помощью использования техники Care Bolus. Кроме того, методически правильно выполненные T₁-ВИ в артериальную фазу позволяют решить вопрос о возможности и особенностях проведения ТАХЭ печени без

назначения компьютерной томографии, так как предоставляют сходную предварительную информацию о васкуляризации очагов и артериальном кровоснабжении печени.

Во-вторых, несмотря на то, что артериальная фаза является наиболее чувствительной в выявлении мелких гиперваскулярных метастазов, она имеет низкую специфичность, т.е. может давать ложноположительные результаты [10]. Участки локального повышения КУ паренхимы печени в артериальную фазу могут быть связаны со следующими причинами:

1. Артериопортальные фистулы. Представляет собой шунт между артериальной сосудистой сетью печени и системой воротной вены. Артериопортальные шунты неопухолевой природы обычно связаны с циррозом печени, имеют клиновидную, неправильную или очаговую форму. Часто отмечается ранее контрастное усиление прилежащих ветвей воротной вены [10].

2. Печеночные абсцессы в стадии формирования. С проблемой их дифференциальной диагностики с метастазами приходится сталкиваться чаще всего у пациентов, подвергшихся интервенционно-радиологическому лечению. Активное накопление КС в артериальную фазу встречается в 30–67 % случаев, что может быть связано с тромбозом или стенозом мелких портальных вен вследствие перипортального воспаления, сопровождающиеся компенсаторным повышением притока артериальной крови. Наличие снижения КУ прилежащей к очагу неизмененной печеночной паренхимы вследствие отека свидетельствует в пользу воспалительной природы образования [10]. В дифференциальной диагностике могут также помочь знание анамнеза, клинической картины пациента и наблюдение в динамике после проведенного антибактериального лечения [14]. В случае холангиогенных абсцессов дополнительным диагностическим критерием является расположение очагов по ходу желчных протоков.

3. Обструкция или тромбоз печеночных вен или ветвей воротной вены [15].

4. Фокальный эозильнофильный некроз печени. Связан с повышением накопления МРКС вследствие выраженной эозинофильной периваскулярной инфильтрации. Отличительными МР-характеристиками является накопление МРКС неправильной формы с нечеткими контурами, иногда с наличием центрально расположенного очага снижения КУ [14].

5. «Третий приток печени». Наиболее часто представлен наличием правой и левой аберрантных желудочных вен, которые могут встречаться у 1,5 и 1,0 % пациентов соответственно [16], параумбиликальных или желчепузырных вен и может приводить к визуализации в месте впадения в левую долю печени очагового снижения накопления КС паренхимой во все фазы КУ за счет наличия очагового жирового гепатоза или регенераторных узлов или повышения степени накопления КС за счет развития аденоматозных гиперпластических узлов [17]. Формирование «псевдоочагов» при наличии левой желудочной аберрантной вены встречается редко и связано с ретроградным контрастированием паренхимы левой доли печени через анастомозы между желудочными и перикардиодиафрагмальными артериями в случае стеноза или окклюзии верхней полой вены [18]. Отличительными особенностями МР- и КТ-картины является типичная локализация «псевдоочагов» и визуализация аберрантных вен.

Заключение

Описана МРТ-семиотика метастазирования НЭО в печень. Метастазы НЭО представлены множественными очаговыми образованиями (5 и более очагов у 75,7 % пациентов, 10 и более очагов у 55,3 %), выраженно/умеренно накапливающие МРКС (63,4 % в артериальную фазу КУ, 71,7 % — в венозную), с наличием у 26,2 % пациентов продуктов деградации гемоглобина в структуре и у 8,1 % пациентов кистозного компонента с формированием уровней границы сред.

Для выявления мелких метастазов в печени наиболее информативной МР-последовательностью является T₁-ВИ в артериальную фазу. Мелкие очаги активного накопления МРКС в артериальную фазу при наличии первичной НЭО необходимо в первую очередь дифференцировать с метастатическим поражением.

Список литературы / References

1. Ramage J, Ahmed A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut*. 2011;61(1):6-32. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300831. PMID: 22052063.
2. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Liver and Other Distant Metastases from Neuroendocrine Neoplasms of Foregut, Midgut, Hindgut, and Unknown

- Primary. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):157-76. DOI: 10.1159/000335597.
3. Moryoussef F, de Mestier L, Belkebir M, et al. Impact of Liver and Whole-Body Diffusion-Weighted MRI for Neuroendocrine Tumors on Patient Management: A Pilot Study. *Neuroendocrinol*. 2016;104(3):264-72. DOI: 10.1159/000446369. PMID: 22262022.
4. Elias D, Goéré D, Leroux G, et al. Combined liver surgery and RFA for patients with gastroenteropancreatic endocrine tumors presenting with more than 15 metastases to the liver. *Eur J Surg Oncol (EJSO)*. 2009;35(10):1092-7. DOI: 10.1016/j.ejso.2009.02.017. PMID: 19464140.
5. Cuneo K, Chenevert T, Feng M, et al. A Pilot Study of Diffusion-Weighted MRI in Patients Undergoing Neoadjuvant Chemoradiation for Pancreatic Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(1):S354. DOI: 10.1016/j.tranon.2014.07.005. PMID: 25389460.
6. Hussain SM. Liver MRI: Correlation with Other Imaging Modalities and Histopathology. *Radiology*. 2008;247(3):649-50.
7. Hussain SM, Semelka RC. Liver masses. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2005;13(2):255-75. DOI: 10.1016/j.mric.2005.03.007. PMID: 15935311.
8. Bader T, Semelka R, Chiu V, et al. MRI of carcinoid tumors: Spectrum of appearances in the gastrointestinal tract and liver. *J Magn Reson Imaging*. 2001;14(3):261-9. DOI: 10.1002/jmri.1182. PMID: 11536403.
9. Лаптева МГ, Сергеева ОН, Шориков МА и др. Возможности МРТ с контрастным усилением в оценке степени дифференцировки метастазов нейроэндокринных опухолей в печени. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2020;14(1):11-7. [Lapteva MG, Sergeeva ON, Shorikov MA, et al. The role of MRI with contrast enhancement in assessment of differentiation grade of liver metastases of neuroendocrine tumors. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2020;14(1):11-7. (In Russian)]. DOI: 10.25512/DIR.2020.14.1.01.
10. Gabata T, Matsui O, Terayama N, et al. Imaging diagnosis of hepatic metastases of pancreatic carcinomas: significance of transient wedge-shaped contrast enhancement mimicking arteriportal shunt. *Abdominal Imaging*. 2007;33(4):437-43. DOI: 10.1007/s00261-007-9280-7. PMID: 17610105.
11. Weijia H, Zhongping D. Roles of exosomes in liver metastases: Novel diagnosis and treatment choices. *J Cell Physiol*. 2019;234(12):21588-600. DOI: 10.1002/jcp.28785. PMID: 31093975.
12. Корнева ЮС, Украинцев РВ. Принципы формирования преметастатической ниши. *Современная онкология*. 2019;21(4):6-9. [Korneva YuS, Ukrainec RV. Principles of premetastatic niche formation. *Modern Oncology*. 2019;21(4):6-9. (In Russian)]. DOI: 10.26442/18151434.2019.4.190715.
13. Zeng Z, Li Y, Pan Y, et al. Cancer-derived exosomal miR-25-3p promotes pre-metastatic niche formation by inducing vascular permeability and angiogenesis. *Nat Commun*. 2018;9(1). DOI: 10.1038/s41467-018-07810-w. PMID: 30568162.
14. Kim H, Kim A, Kim T, et al. Transient Hepatic Attenuation Differences in Focal Hepatic Lesions: Dynamic CT Features. *Am J Roentgenol*. 2005;184(1):83-90. DOI: 10.2214/ajr.184.1.01840083. PMID: 15615955.
15. Colagrande S, Centi N, La Villa G, et al. Transient hepatic attenuation differences. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Aug;183(2):459-64. DOI: 10.2214/ajr.183.2.1830459.

16. Choi T, Chung J, Kim H, et al. Aberrant gastric venous drainage and associated atrophy of hepatic segment II: computed tomography analysis of 2021 patients. *Abdom Radiol.* 2020;45(9):2764-71. DOI: 10.1007/s00261-020-02563-x. PMID: 32382821.
17. Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, et al. Aberrant gastric venous drainage in cirrhotic livers: imaging findings in focal areas of liver parenchyma. *Radiology.* 1995;197(2):345-9. DOI: 10.1148/radiology.197.2.7480675. PMID: 7480675.
18. Unal E, Ozmen M, Akata D, Karcaaltincaba M. Imaging of aberrant left gastric vein and associated pseudolesions of segments II and III of the liver and mimickers. *Diagnostic and Interventional Radiology.* 2015;21(2):105-10. DOI: 10.5152/dir.2014.14360. PMID: 25698094.

Вклад авторов

М.Г. Лаптева: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, их статистический анализ и интерпретация; написание текста рукописи.

О.Н. Сергеева: разработка дизайна исследования.

Н.А. Перегудов: обзор публикаций по теме статьи.

Ю.В. Буйденко, Б.И. Долгушин: редактирование.

Authors' contributions

M.G. Lapteva: review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis, their statistical analysis and interpretation; writing the text of the manuscript.

O.N. Sergeeva: development of research design.

N.A. Peregudov: review of publications on the topic of the article.

Yu.V. Buidenok, B.I. Dolgushin: editing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. Patients signed informed consent to participate in the study.

Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией

Лаптева Мария Георгиевна — к.м.н., врач-рентгенолог рентгенодиагностического отделения НИИ КиЭР, SPIN-код: 2395-3219, AuthorID: 1007893, mglapteva@inbox.ru.

Сведения об остальных авторах статьи

Сергеева Ольга Николаевна — к.м.н., с.н.с. отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения отдела интервенционной радиологии НИИ КиЭР, 7s_olga@mail.ru.

Перегудов Николай Александрович — врач-аспирант отделения рентгеноэндovasкулярных методов диагностики и лечения НИИ КиЭР, peregudov.nikolaj95@mail.ru.

Буйденко Юрий Владимирович — д.м.н., в.н.с. НИИ КиЭР, buydenok@mail.ru.

Долгушин Борис Иванович — д.м.н., профессор, академик РАН, директор НИИ КиЭР, dolgushinb@mail.ru.

MRI Semiotics Features and Difficulties of Differential Diagnosis of Hepatic Metastases from Neuroendocrine Tumours

M.G. Lapteva, O.N. Sergeeva, N.A. Peregudov, Yu.V. Buydenok, B.I. Dolgushin

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology;
24 Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; mglapteva@inbox.ru

Abstract

Relevance: Isolated bilobar multifocal hepatic lesion is considered to be the most common metastatic neuroendocrine tumor (NET) growth pattern. Underestimation of the metastatic burden in the NET patients at the initial diagnosis frequently occurs, thus leading to a high postoperative recurrence rate (more than 60 % of cases within 5 years).

Purpose: To identify the MRI-hallmarks of liver metastatic NETs and to present the most difficult diagnostic cases.

Material and methods: 103 patients with histology confirmed liver metastatic NET were enrolled in the study. All patients underwent abdominal contrast-enhanced (CE) MRI. A total of 241 lesions were assessed. Quantitative indicators of signal intensity (SI) on native and post-contrast T₁-weighted images (WI) were measured in metastases. Additionally, the shape, contours, surface of metastases, SI on native images, characteristics of CE, the presence of hemoglobin degradation products and the boundary levels in the structure of metastases were qualitatively assessed.

Results: Metastatic liver disease in NET is mostly multifocal: 78 (75.7 %) patients had 5 or more lesions. Metastases were round in 53.5 % of cases, oval in 17.5 % of cases, irregular in 29 % of cases. In 61 % of cases, the contours of the lesions were clear, in 39 % — indistinct. Smooth and bumpy surface of metastases was determined in 31.5 % and 68.5 % of cases, respectively. The presence of hemoglobin degradation products in the structure of metastases was determined in 26.2 % of patients, the formation of the boundary levels — in 8.1 % of patients. Most of the lesions had a hyperintense signal on T₂-WI with and without FS and a hypointense signal on native T₁-WI. The proportions of actively, moderately and poorly MR contrast agent (MRCA) enhanced lesions were 30.8, 32.6 and 36.6 %, in the arterial phase and 16.3, 55.4 and 28.3 % in the venous phase, respectively. The apparent diffusion coefficient (ADC) values varied significantly. In some cases, small metastatic NET were visualized only in the arterial phase of CE and were not detected on other MRI sequences, thus requiring differentiation from other hepatic hypervascular lesions.

Conclusion: The MRI semiotics features of hepatic metastases from NETs is described. Small lesions of active accumulation of MRCA in the arterial phase in the presence of primary NET must be differentiated from metastatic lesions.

Key words: neuroendocrine tumor, metastases, differential diagnosis, liver, MRI

For citation: Lapteva MG, Sergeeva ON, Peregudov NA, Buydenok YuV, Dolgushin BI. MRI Semiotics Features and Difficulties of Differential Diagnosis of Hepatic Metastases from Neuroendocrine Tumours. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2023;6(1):45-56. (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-1-45-56

Information about the authors:

Lapteva M.G. <https://orcid.org/0000-0002-1295-4106>
Sergeeva O.N. <https://orcid.org/0000-0002-0927-6885>
Peregudov N.A. <https://orcid.org/0000-0002-6965-8236>
Buydenok Yu.V. <https://orcid.org/0000-0002-0480-8467>
Dolgushin B.I. <https://orcid.org/0000-0001-7185-7165>