Ю.О. МИЦИК, І.Ю. ДУТКА, Ю.Б. БОРИС,
І.В. ДАЦ, І.М. КОМНАЦЬКА, І.С. ШАТИНСЬКА-МИЦИК
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
медичний центр «Євроклінік»,
E-mail: mytsyk.yulian@i.ua

Особливості використання вимірюваного коефіцієнта дифузії дифузно зважених зображень МРТ у діагностиці світлоклітинного раку нирки різних ступенів ядерної атипії за Fuhrman

Нирково-клітинний рак (НКР) включає різні підтипи злоякісного ураження нирки зі специфічними патогістологічними та генетичними характеристиками. НКР є найбільш поширеною первинною пухлиною нирки і трапляється у 3 % випадків усіх злоякісних новоутворів і у 90 % випадків злоякісних пухлин нирки [1]. Серед різних гістологічних субтипів НКР виокремлюється його світлоклітинна форма (скНКР), яка виявляється у 70–80% патоморфологічних висновків [4]. Ступінь злоякісності скНКР визначається різними гістологічними класифікаціями. Найчастіше застосовують градацію за *Fuhrman*, яка ґрунтується на чотирьох морфоядерних критеріях. Разом зі значним поступом у розумінні механізмів розвитку НКР запропоновано варіант активного виживання обраних ступенем злоякісності пухлини пацієнтів [6].

Сьогодні комп'ютерна томографія (КТ) є „золотим стандартом” у променевій діагностиці НКР, який дає змогу із високою точністю проводити стадіювання новоутвору, визначати характер його росту та наявність некротичних ділянок. Дослідники отримали обнадійливі результати у диференціації гістологічних субтипів НКР та пухлин із різним ступенем ядерної атипії [4].

Проте використання методу КТ завжди поєднується з опроміненням хворого і, як наслідок, підвищеним ризиком виникнення злоякісних непластичних процесів у хворих [3]. В останні роки магніторезонансна томографія (МРТ) щораз частіше привертає увагу клініцистів як метод вибору для діагностики та стадіювання НКР, оскільки має низку переваг над КТ: добра якість зображення, висока інформативність, відсутність будь-якого променевого навантаження на пацієнта і персонал, можливість отримати тривимірне зображення, оцінка функції нирок за допомогою контрастування тощо. За даними досліджень, чутливість і специфічність МРТ із контрастним підсиленням при диференційній діагностиці НКР є цілком зіставні з цими параметрами КТ [6].

Застосування дифузно зважених зображень (ДЗЗ), що являють собою МРТ-модальність, яка використовує сильні біполярні градієнти для посилення чутливості до термічно індукованого броунівського руху молекул водню, дає змогу вимірювати молекулярну дифузію в тканинах *in vivo*. Дотепер ДЗЗ застосовували переважно для диференційної діагностики пухлин центральної нервової системи, проте в останні роки отримано обнадійливі дані щодо застосування цієї методики у діагностиці захворювань інших органів, у тому числі нирок. Вимірюваний коефіцієнт дифузії (ВКД) – кількісний параметр, який визначається з ДЗЗ і використовується для оцінки ступеня дифузії у здорових та уражених тканинах [2, 7]. Із огляду на сказане вище, оцінка ефективності застосування МРТ із модальністю ДЗЗ та подальшим вимірюванням ВКД для визначення параметрів пухлини й ступеня її диференціації при НКР є актуальною.

Мета дослідження. Виявити відмінності у середніх значеннях ВКД дифузно зважених зображень магніторезонансної томографії у хворих із скНКР різних ступенів диференціації за *Fuhrman*.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження було ретроспективним і стосувалося 58 дорослих хворих із скНКР (29 чоловіків і 29 жінок) віком 40–72 роки (середній вік $58,2 \pm 1,1$ року). Усім пацієнтам із НКР і здоровим волонтерам проводили МРТ, яка включала ДЗЗ із β -показником 0,800 та з подальшим обчисленням ВКД. Дослідження дозволене етичною комісією. Проведене на базі клінік кафедри урології та кафедри радіології і радіаційної медицини ЛНМУ ім. Данила Галицького та на базі медичного центру „Євроклінік” у 2013–2014 рр. Спостерігали лише пацієнтів зі світлоклітинним гістологічним підтипом НКР. У дослідження не включали пацієнтів із нирковою недостатністю, металевими деталями в тілі, кістозними ураженнями нирок, зображення з низькою якістю, ДЗЗ із явними артефактами. Усім хворим із скНКР частково або радикально видаляли нирку з подальшою патоморфологічною верифікацією діагнозу. Хворих розподілено згідно з системою градації ядерного поліморфізму при скНКР за *Fuhrman*: ступінь I – 11 хворих; ступінь II – 16 хворих, ступінь III – 20 хворих, ступінь IV – 11 хворих. До проведення МРТ та хірургічного лікування протипухлинну терапію не проводили.

МРТ виконували за допомогою 1,5 Т сканера (Signa HDxt, General Electric, США) з використанням восьмиканальної котушки. У всіх випадках використовували однаковий стандартизований протокол сканування, який включав осьові ДЗЗ із такими параметрами: TR = 12000 мс, TE = 90 мс, поле зору = 40 см • 40 см; матриця = 200 • 192; NEX = 3; пропускна здатність – 250 кГц, напрямок дифузії – зріз, товщина зрізу – 6,0 мм, міжсканувальний розрив – 1,0 мм із β -показником – 0,800 мм²/с, час дослідження – 17 с. ДЗЗ застосовували до введення контрастних речовин, за допомогою одномоментної ехо-планарної послідовності зображень із технікою паралельної візуалізації та насичення жиру протягом одного затримання дихання. Середня тривалість МРТ обстеження 35 хв. ВКД обчислювали з ВКД-карт, що автоматично генерувались на робочій станції на основі ДЗЗ, і використовували як міру дифузії. Для обчислення ВКД пухлини визначали ділянку зацікавлення (ДЗ) на ВКД-карті над ділянкою новоутвору, ретельно повторюючи його контури, після чого робили виміри. За наявності негомogeneous сигналу від пухлини чи зон некрозу ДЗ фіксували над ділянкою із найменшим значенням ВКД. Додатково проводили вимір ВКД нормальної ниркової паренхіми, копіюючи ДЗ пухлини на симетричну ділянку контрлатеральної нирки. Для статистичного аналізу даних використовували метод Стюдента. Результат вважався статистично достовірним при значенні $p < 0,05$. Для статистичної обробки отриманих даних використовували програму Microsoft Excel 2010.

Результати дослідження та їх обговорення. На зображеннях МРТ пухлини мали переважно неправильну форму із нерівними краями та нечіткими контурами. Всі новоутворення мали діаметр більш ніж 3 см, із середнім розміром $5,5 \pm 2,3$ см (діапазон 3,8–13,5 см). У пацієнтів зі скНКТ у 48 (82,6 %) випадках спостерігався гомогенний сигнал, у 10 – (17,4 %) гетерогенний сигнал, що пояснюється наявністю некротичних компонентів пухлини. На МРТ-зображеннях скНКТ характеризувався гіперінтенсивним до паренхіми нирки сигналом на T2-зважених зображеннях і гіпоінтенсивним на T1-зважених зображеннях. На ДЗЗ ділянка пухлини завжди була представлена гіперінтенсивним сигналом, тоді як на ВКД-картах відповідна зона була гіпоінтенсивною порівняно з неураженою нирковою паренхімою.

Середнє значення ВКД злоякісних новоутворів було статистично нижчим, ніж нормальної ниркової паренхіми, і становило $1,81 \pm 0,15 \cdot 10^{-3}$ мм²/с проти $2,13 \pm 0,13 \cdot 10^{-3}$ мм²/с відповідно ($p < 0,05$), що пояснюється значно більшою щільністю тканин скНКТ і як наслідок обмеженням у них дифузії молекул водню. У хворих із скНКТ різного ступеня злоякісності за класифікацією *Fuhrman* констатовано зниження середнього значення ВКД поряд зі зростанням вираженості ядерного поліморфізму. Отримані дані статистично відрізнялись між собою ($p < 0,05$): у хворих зі ступенем I середнє значення ВКД становило $1,91 \pm 0,11 \cdot 10^{-3}$ мм²/с, у хворих зі ступенем II – $1,82 \pm 0,13 \cdot 10^{-3}$ мм²/с, у пацієнтів зі ступенем III – $1,73 \pm 0,13 \cdot 10^{-3}$ мм²/с й у хворих зі ступенем ядерного поліморфізму IV – $1,70 \pm 0,12 \cdot 10^{-3}$ мм²/с.

На рисунку показано результат МРТ дослідження хворого К., 45 років, патоморфологічний висновок: скНКТ правої нирки, I ступінь диференціації за *Fuhrman*.

Результат МРТ дослідження хворого К., 45 років.

Стрілками позначена пухлина: а – на корональному T2-зваженому зображенні в режимі SSFSE пухлина у верхній третині правої нирки має неомогенний ізотип гіперінтенсивний сигнал, без ознак інвазії паранефральної клітковини; б – осьове T1-зважене швидке градієнтне повторюване подвійне ехо в режимі FSPGR-DE, ділянка пухлини гіпоінтенсивна; в – дифузно зважене зображення, β -показник = $0,800$ мм²/с, ділянка пухлини гіперінтенсивна; г – ВКД-карта, значення ВКД у ділянці зацікавлення над пухлиною становило $1,90 \cdot 10^{-3}$ мм²/с і над ділянкою неураженої ниркової паренхіми контрлатеральної нирки $2,12 \cdot 10^{-3}$ мм²/с.

Висновки. Аналіз отриманих даних засвідчив, що середнє значення ВКД нормальної ниркової паренхіми було значно вищим, ніж у тканинах скНКТ, і становило $2,13 \pm 0,13 \cdot 10^{-3}$ мм²/с та $1,81 \pm 0,15 \cdot 10^{-3}$ мм²/с відповідно ($p < 0,05$). Виявлено статистично достовірну ($p < 0,05$) різницю у середніх значеннях ВКД пухлин скНКТ із різним ступенем ядерної атипії за *Fuhrman*: у хворих зі ступенем I – $1,91 \pm 0,11 \cdot 10^{-3}$ мм²/с, зі ступенем II – $1,82 \pm 0,13 \cdot 10^{-3}$ мм²/с, зі ступенем III – $1,73 \pm 0,13 \cdot 10^{-3}$ мм²/с, зі ступенем IV – $1,70 \pm 0,12 \cdot 10^{-3}$ мм²/с. Результати обчислення ВКД при отриманні ДЗЗ магніто-резонансної томографії можуть бути використані як допоміжний інструмент диференційної діагностики ступенів ядерної атипії скНКТ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Hatakenaka M.* Apparent diffusion coefficients of breast tumors: clinical application / M. Hatakenaka, H. Soeda, H. Yabuuchi [et al.] // *Magnetic Resonance in Medical Sciences*. – 2008. – Vol. 7(1). – P. 23–29.
2. *Le Bihan D.* Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging / D. Le Bihan // *Magnetic Resonance Quarterly*. – 1991. – Vol. 7(1). – P. 1–30.
3. *Mathews J.* Cancer risk in 680 000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians / J. Mathews, A. Forsythe, Z. Brady [et al.] // *BMJ*. – 2013. – Vol. 346. – P. 360.
4. *Miguel V.* Nuclear grade prediction of renal cell carcinoma using contrasted computed tomography / V. Miguel, L. Fernando, M. Carlos [et al.] // *J. Urol*. – 2009. – Vol. 181(4). – P. 240–249.
5. *Sun M.R.* Renal cell carcinoma: dynamic contrast-enhanced MR imaging for differentiation of tumor subtypes – correlation with pathologic findings / M.R. Sun, L. Ngo, E.M. Genega [et al.] // *Radiology*. – Vol. 250(3). – 2009. – P. 793–802.
6. *Taouli B.* Renal lesions: characterization with diffusion-weighted imaging versus contrast-enhanced MR imaging / B. Taouli, R.K. Thakur, L. Mannelli [et al.] // *Radiology*. – Vol. 251(2). – 2009. – P. 398–407.
7. *Wang H.* Renal cell carcinoma: diffusion-weighted MR imaging for subtype differentiation at 3.0 T // H. Wang, L. Cheng, X. Zhang [et al.] // *Radiology*. – Vol. 257(1). – 2010. – P. 135–143.

Стаття надійшла до редколегії 01.12.14

**ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЗМЕРЯЕМОГО КОЭФФИЦИЕНТА
ДИФФУЗИИ ДИФФУЗНОВЗВЕШЕННОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ МРТ
В ДИАГНОСТИКЕ СВЕТЛОКЛЕТОЧНОГО РАКА ПОЧКИ
РАЗНЫХ СТЕПЕНЕЙ ЯДЕРНОЙ АТИПИИ ПО FUHRMAN**

**Ю.О. МЫЦИК, И.Ю. ДУТКА, Ю.Б. БОРЫС, И.В. ДАЦ,
И.М. КОМНАЦКАЯ, И.С. ШАТИНСКАЯ-МЫЦИК**

*Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого,
медицинский центр „Евроклиник”*

Почечно-клеточный рак (ПКР) – наиболее часто встречающаяся опухоль почки – выявляется в 85–90 % случаях, что составляет 1–3% всех злокачественных висцеральных новообразований. Исследование проводилось у 58 взрослых пациентов с патоморфологически доказанным светлоклеточным подтипом НКР (скНКР). Всем пациентам проводилась магнито-резонансная томография с использованием диффузно взвешенной визуализации (ДВВ) с последующим определением измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). В результате проведенного анализа установлено, что среднее значение ИКД злокачественных новообразований значительно ниже, чем у нормальной почечной паренхимы $1,82 \pm 0,16 \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ против $2,15 \pm 0,12 \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ соответственно ($p < 0,05$). Также наблюдалась разница в показателях ИКД у больных с скПКР высокой и низкой степени дифференциации.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, магниторезонансная томография, диффузно взвешенная визуализация, измеряемый коэффициент диффузии.

**PARTICULARITIES OF APPLICATION OF THE APPARENT
DIFFUSION COEFFICIENT OF THE DIFFUSION-WEIGHTED MRI
IN DIAGNOSTICS OF THE CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMA
WITH DIFFERENT FUHRMAN PATHOLOGICAL GRADES**

**Yu. MYTSYK, I. DUTKA, Yu. BORYS, I. DATZ,
I. KOMNATSKA, I. SHATYNSKA-MYTSYK**

*Danylo Halytskyi Lviv National Medical University,
Medical center “Euroclinic”*

Renal cell carcinoma (RCC) is the most common malignant epithelial tumor of the kidney, accounting for 85–90% of all solid renal tumors in adults and comprising 1–3% of all malignant visceral neoplasms. Recently, computed tomography (CT) is considered to be the „golden standard,” in diagnostic imaging of RCC. However, the use of CT is always associated with radiation exposure and consequently a significant increase in the risk of malignancy in patients with aplastic processes. In recent years, MRI is increasingly attracting the attention of clinicians as a method of choice for the diagnosis and

staging of the RCC, due to several advantages over CT: excellent image quality, high information content, the absence of any radiation exposure to the patients and staff, the ability to obtain three-dimensional images, assessment of renal function using contrast. The application of DWI representing the MRI modality which uses strong bipolar gradients to enhance sensitivity to thermally induced Brownian motion of hydrogen molecules allows to measure molecular diffusion in tissues *in vivo*. To date, DWI is mainly used for differential diagnosis of tumors of the central nervous system, but in recent years encouraging data has been received on the use of this technique in the diagnosis of diseases of other organs, including kidneys. ADC is a quantitative parameter calculated from DWI images which is used as a measure of diffusion in healthy and affected tissues. The study included 58 adult patients with pathologically verified clear cell subtype of the renal cell carcinoma (ccRCC). All patients underwent renal MR imaging which included diffusion-weighted imaging (DWI) with subsequent apparent diffusion coefficient measurement (ADC). Axial DWI was performed with the following parameters: TR – 12000 ms, TE – 90 ms, field of view – 40 • 40 cm; matrix – 200 • 192; NEX – 3; bandwidth – 250 kHz, diffusion direction–slice, slice thickness – 6,0 mm, inter-scan gap – 1,0 mm with b-value – 0,800 mm²/s, acquisition time – 17 s. DWI was conducted before contrast media administration, using single-shot echo-planar imaging sequence with parallel imaging technique and fat saturation during one breath-hold. Color ADC map was generated automatically at the workstation (Advantage Windows, GE Healthcare). The ADC was calculated with linear regression analysis of the function $S = S_0 \times \exp(-b \times ADC)$, where S is the signal intensity after application of the diffusion gradient and S₀ is the signal intensity on the DW image acquired at $b = 0$ sec/mm². The region of interest (ROI) was placed within a portion of the solid area where the minimum ADC value on the ADC map was registered according to the color by visual inspection. In the result of the clinical trial we observed significant difference in mean ADC value of the normal renal parenchyma and ccRCC – $1,82 \pm 0,16 \cdot 10^{-3}$ mm²/s vs $2,15 \pm 0,12 \cdot 10^{-3}$ mm²/s correspondingly ($p < 0,05$). Also statistically reliable difference in ADC values in patients with high and low ccRCC grades was obtained. Application of DWI modality of MR imaging with ADC calculation allows obtaining valuable information that is vital for the diagnosis of ccRCC and differentiation of its degree of malignancy which can be used in order to enhance the biopsy results as well as a separate diagnostic tool. Further research is needed to establish the difference in the ADC values of the other histological subtypes of RCC and benign tumors of the kidney.

Key words: renal cell carcinoma, magnetic resonance imaging, diffusion-weighted imaging, apparent diffusion coefficient.