



UNIWERSYTET RZESZOWSKI
Kolegium Nauk Medycznych

Contrast Enhanced MRI w tkance nowotworowej piersi in vitro

-
1. MAGDALENA SZPUNAR
 2. DOROTA BARTUSIK-AEBISHER, EMAIL:
DBARTUSIK-AEBISHER@UR.EDU.PL;
KOLEGIUM NAUK MEDYCZNYCH,
UNIWERSYTET RZESZOWSKI,



CEL PRACY

Zastosowanie metody
obrazowania rezonansem
magnetycznym MRI do oceny
wycinków tkankowych *in vitro*, na
podstawie zmiany stężenia wody
w tkance zdrowej i nowotworowej
poprzez pomiar czasu relaksacji
 T_1 i T_2 .

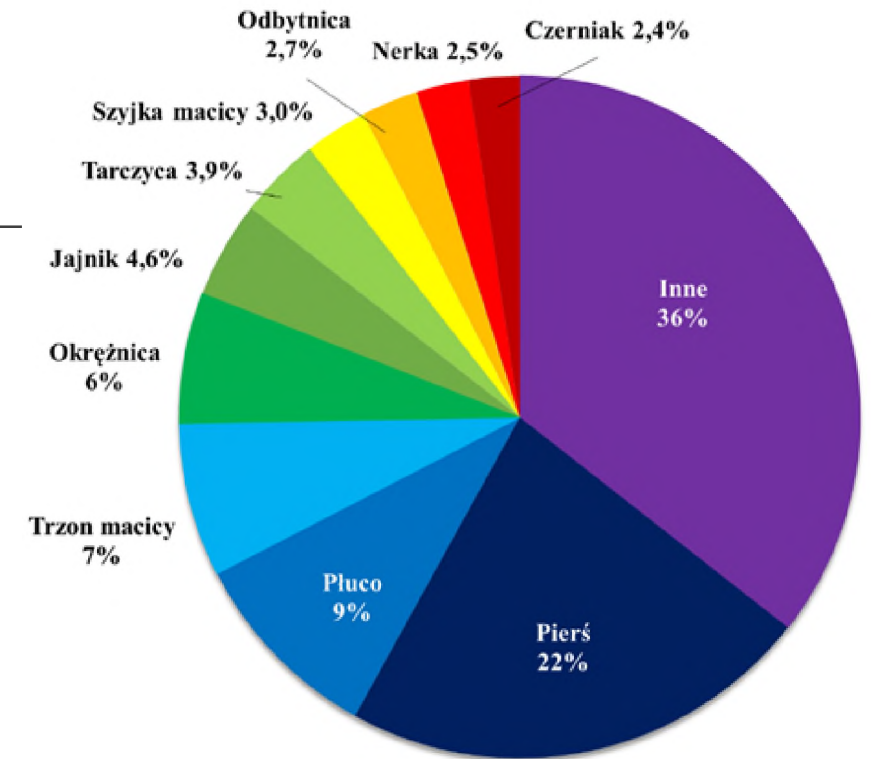
Rak piersi jest nieustannie przedmiotem wielu badań naukowych, głównie ze względu na bardzo dużą częstość występowania. Ciągłe poszukuje się nowych, bardziej skutecznych, czulszych metod wczesnego wykrywania, aby móc zapewnić pacjentkom (ale także i pacjentom, bo rak piersi również dotyka mężczyzn) szanse na całkowite wyleczenie. Jednocześnie poszukuje się alternatywnych metod leczenia, które pozwoliłyby uniknąć okaleczających operacji niosących za sobą znaczne obniżenie komfortu życia.

WYMIAR ETYCZNY

- Badania na tkankach ludzkich uzyskały akceptację Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Rzeszowskiego w Rzeszowie.
- Praca wykonana została zgodnie z UCHWAŁA Nr 11/11/2018 Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Rzeszowskim z dnia 08/11/2018 „Ewaluacja diagnostyczna tkanki nowotworowej raka piersi przy zastosowaniu czasów relaksacji MRI in vivo i in vitro oraz terapii fotodynamicznej in vitro”.

RAK PIERSI - STATYSTYKA

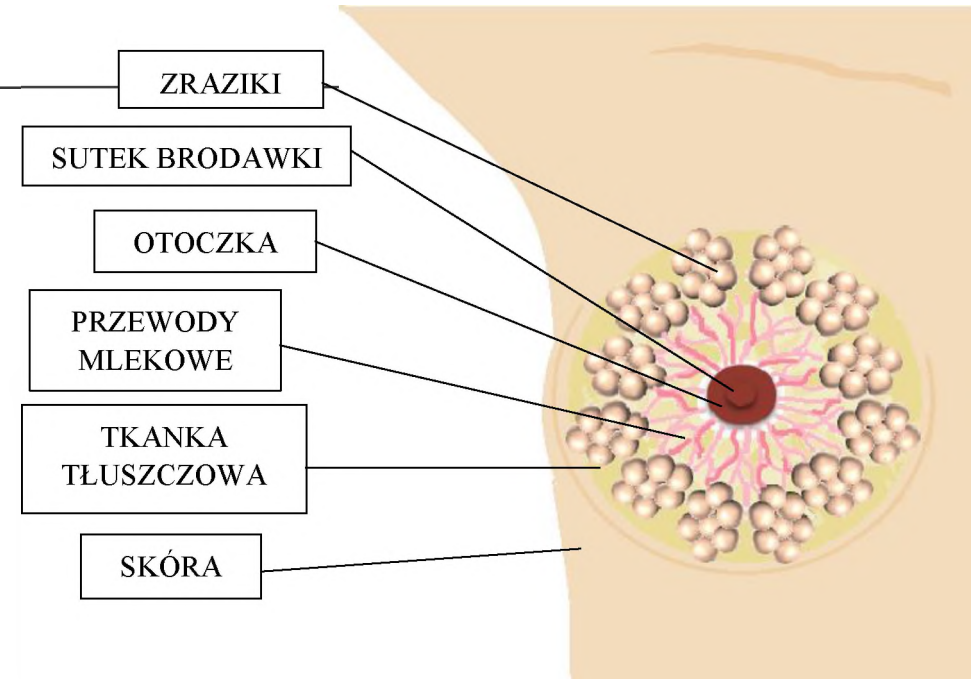
- Najczęstszą chorobą nowotworową występującą u kobiet jest rak piersi. W 2018 roku według danych Breast Cancer Research Foundation na całym świecie zdiagnozowano prawie 2 miliony nowych przypadków raka piersi.
- Krajowy Rejestr Narodowy podaje, iż w Polsce w 2017 roku na raka piersi zachorowało 18 529 kobiet (rys 1.). U mężczyzn ta liczba wyniosła 138.
- Rak piersi w Polsce jest drugą najczęstszą, zaraz po raku płuca, przyczyną zgonów nowotworowych wśród kobiet. W 2017 roku liczba zgonów wyniosła 6670.



Rysunek 1. Struktura zachorowań kobiet na nowotwory złośliwe w Polsce, w 2017 roku [opracowane na podstawie Didkowska J, Wojciechowska U, Czaderny K, Olasek P, Ciuba A, Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku, Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa 2019]

RAK PIERSI

W trakcie rozwoju i życia prawidłowe komórki piersi rosną dzielą się i tworzą nowe komórki kiedy zaistnieje taka potrzeba. Przykładem powstawania nowych komórek może być zamiana starzejących i obumierających komórek na nowe.



*Rysunek 2. Budowa anatomiczna
kobiecej piersi
[wykonanie własne]*

RAK PIERSI

- Zmiana nowotworowa powstaje, gdy podczas procesu tworzenia komórek skutkiem błędu genetycznego dzielą się one w niekontrolowany sposób i nie różnicują się w potrzebne komórki oraz gdy stare lub uszkodzone nie obumierają.
- Na brak kontroli w podziałach komórkowych wpływ mają mutacje genów kodów białek biorących udział w procesie kariokinezy (cykl komórkowy). Nagromadzenie niepotrzebnych organizmowi komórek prowadzi do powstania masy tkanek, którą nazywa się nowotworem lub guzem.
- Komórki nowotworowe w przeciwieństwie do prawidłowych nie posiadają procesu samoniszczenia, nie odbierają lub źle interpretują sygnały wytwarzane przez organizm nie reagując na nie.



W badaniach
wykorzystany został
rezonans magnetyczny
o polu 1.5 Tesla
model Optima MR360
firmy General
Electric Healthcare.

Zdjęcie rezonansu magnetycznego
pobrane zostało ze strony
Przyrodniczo-Medycznego Centrum
Badań Innowacyjnych
Uniwersytetu Rzeszowskiego

METODY POMIARU

- Badania przeprowadzone zostały na nieutrwalonych przez formalinę fragmentach tkankowych.
- W pierwszym etapie wyznaczona została relaksacja podłużna i poprzeczna, co pozwoliło na charakterystykę badanej próbki.
- Podczas skanów wykorzystane były cewki gradientowe, które bezpośrednio wchodzi w skład stosowanego w praktyce układu pomiarowego.

METODY POMIARU

Na podstawie otrzymanego sygnału cyfrowego i rekonstrukcji obrazu, która powstaje dzięki zastosowaniu transformaty Fouriera otrzymany został materiał do analizy.

METODY POMIARU

W kolejnym etapie, pod mikroskopem, oceniony został preparat histopatologiczny wykonany z przebadanego wycinka raka piersi. Wycinek zawierał komórki raka piersi oraz tkankę niezmienną nowotworowo.

BADANIA

TKANKI

- Świeżo pobrane tkanki próbki (N =6) raka piersi (rozmiar: $X = 10 \text{ mm} \pm 2 \text{ mm}$, $Y = 10 \text{ mm} \pm 2 \text{ mm}$, $Z = 10 \text{ mm} \pm 2 \text{ mm}$; objętość w zakresie $1000 \text{ mm}^3 \pm 50 \text{ mm}^3$) od sześciu pacjentów pobrano ze Szpitala Wojewódzkiego nr 2 im. św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie.
- Po otrzymaniu tkanki przechowywano przez 2 dni w 15 ml polipropylenowych, skalowanych probówkach stożkowych wyposażonych w zakrętkę (Kartell Labware, Mediolan, ITALY) w temperaturze 5°C w BIOBANKU UR.

PRÓBK

- Pobrano świeże próbki, bezpośrednio po chirurgicznym usunięciu guza. Za pomocą magnesu o wysokiej rozdzielczości przeanalizowano je w celu określenia czasów relaksacji T_1 i T_2 .
- Do akwizycji obrazu użyto 4-kanałowej cewki o małej elastycznej powierzchni. Dla porównania wykonano pomiary dla okalającej guza tkanki zdrowej. Minimalne fragmenty tkanki zdrowej rozpoznano histopatologicznie.

POMIAR CZASU TELAKSACJI T_1

W przypadku pomiarów T_1 wartości czasu powtarzania (TR) w zakresie 50–15000 ms (milisekund) z następującymi krokami (50, 100, 200, 300, 500, 1000, 1500, 2000, 3000, 5000, 10000 i 15000 (ms) z czasem echa (TE) 3 ms. W oparciu o te wartości utworzono impulsowe szybkie echo spinowe (FSE) i wygenerowano obrazy MR dla każdej próbki. Protokół oprogramowania do określania czasu T_1 składał się z następujących kroków: Kalibracja, 3-płaszczyzna, Koronalny T_1 FSE (z różnymi ustawieniami czasu TR). Obrazy wykonano przy użyciu matrycy o wymiarach 320 × 224, pola widzenia (FOV) 19 × 19 cm i grubości warstwy 3,0 mm. Pomiar powtórzono, SD wyniosło 5%.

POMIAR CZASU RELAKSACJI T_2

Aby określić T_2 , wykonano serie obrazów MRI o różnych czasach echa (TE) w celu określenia czasu relaksacji T_2 . Obrazy MR uzyskano przy trzynastu różnych czasach echa (od 1 do 250 ms) z ustawieniem sekwencji:

TR = 15000 milisekund, FOV 15 × 15 cm, rozmiar matrycy 320 × 224, grubość wycinka 3,0 mm, szerokość pasma odbiornika 31,25 kHz, NEX = 3.

Zwykle pobierano 1 warstwę wieńcową, aby pokryć całą tkankę przez środek. Całkowity czas skanowania w celu jednoczesnego pozyskania wszystkich obrazów T_2 -zależnych wyniósł 2 godziny. Te parametry MR zastosowano dla wszystkich tkanek.

POMIAR WATROŚCI T_1 i T_2

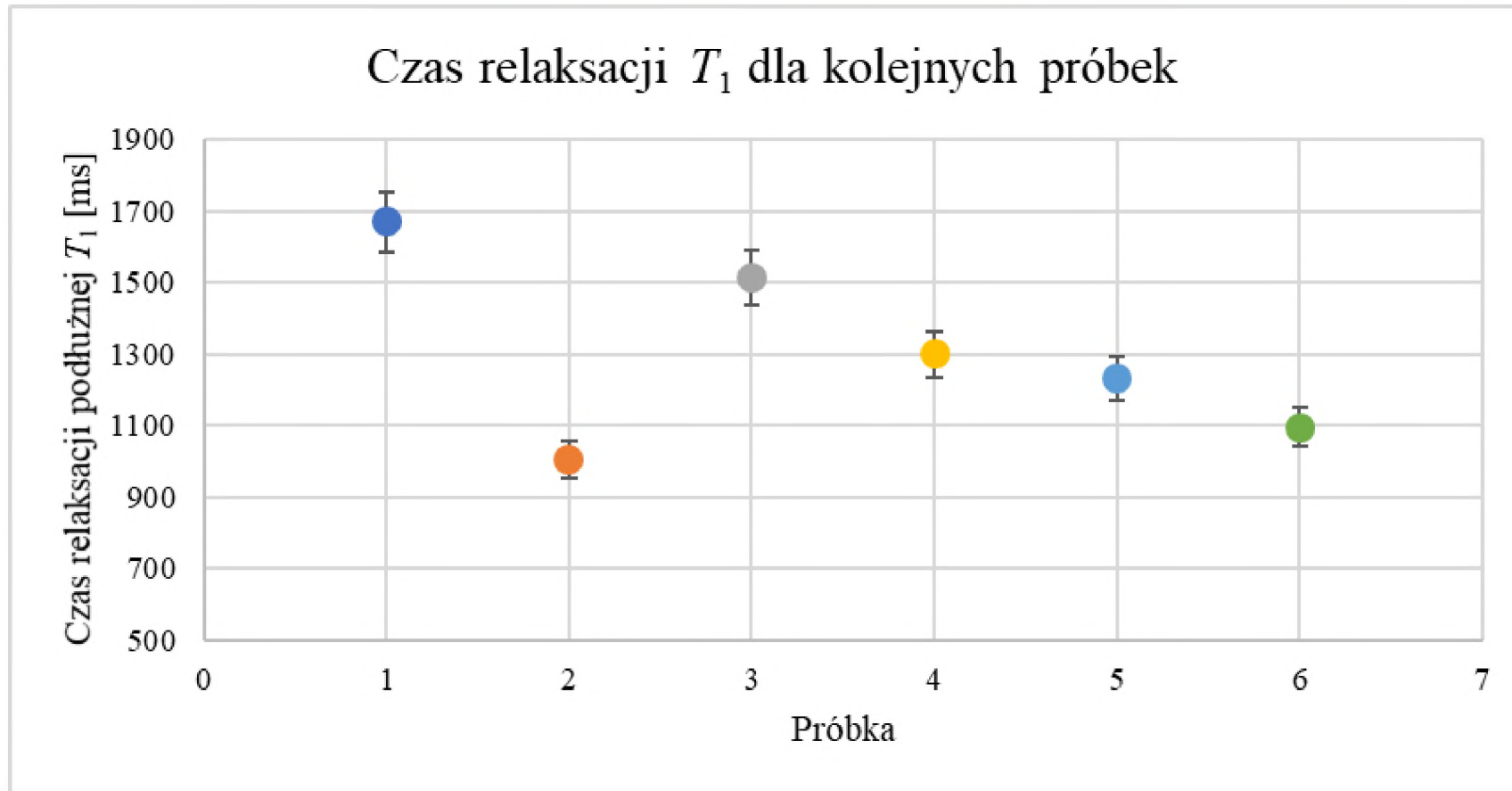
Użyto aplikacji pakietu oprogramowania VOLUME VIEWER na stacji roboczej AV4.6 (General Electric Healthcare) do pomiaru intensywności sygnału MR. Wartości czasu relaksacji T_1 i T_2 obliczono stosując nieliniowe korekty krzywych opisujących narastanie sygnału MR (dla T_1) i utratę sygnału (dla T_2).

WYNIKI POMIARÓW CZASU RELAKSACJI
 T_1 I T_2 DLA PRÓBEK TKANEK
PRZEDSTAWIONO NA PONIŻSZYCH
WYKRESACH I TABELACH.

Tabela 1. Czas relaksacji T_1 i T_2 sześciu przebadanych tkanek raka piersi. Wartości przedstawione w ms

Numer próbki	T_1 (ms)		T_2 (ms)	
1	1670	± 81	87	± 4
2	1005	± 54	78	± 4
3	1514	± 82	67	± 4
4	1300	± 61	58	± 4
5	1230	± 23	83	± 4
6	1095	± 21	90	± 4

Wykres 1. Wykres przedstawiający wartość oraz słupki błędów czasu relaksacji T_1 dla badanych sześciu próbek tkanek raka piersi



Wykres 2. Wykres przedstawiający wartość oraz słupki błęd czasu relaksacji T_2 dla badanych sześciu próbek tkanek raka piersi

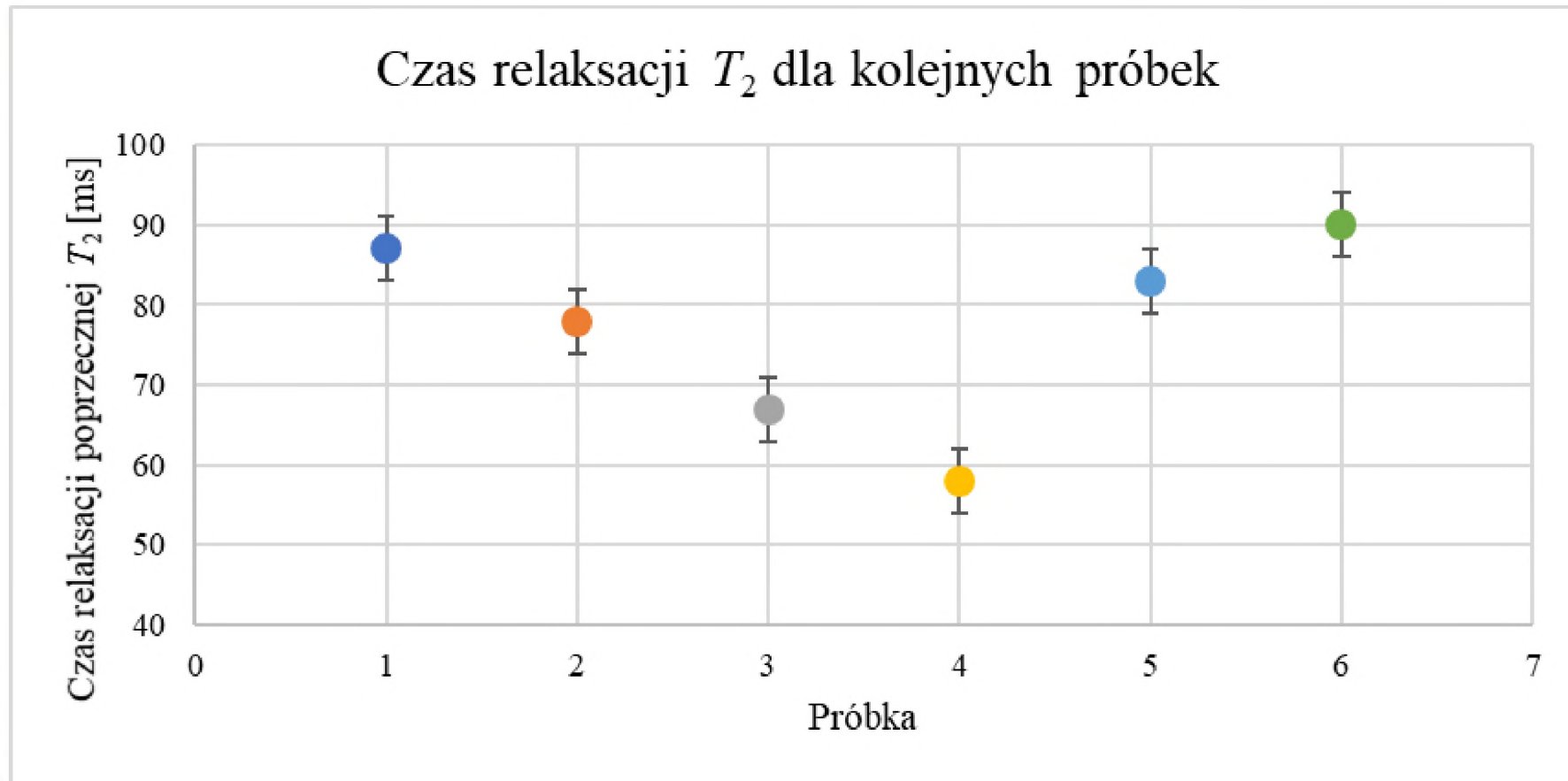


Tabela 2. Czas relaksacji T_1 i T_2 sześciu przebadanych zdrowych tkanek piersi. Wartości przedstawione w ms

Numer próbki	T_1 (ms)		T_2 (ms)	
1	303	± 5	67	± 5
2	206	± 6	67	± 7
3	716	± 11	67	± 2
4	390	± 6	67	± 10
5	500	± 27	96	—
6	206	± 30	69	± 11

Wykres 3. Wykres przedstawiający wartość oraz słupki błędów czasu relaksacji T_1 dla badanych sześciu próbek zdrowych tkanek raka piersi



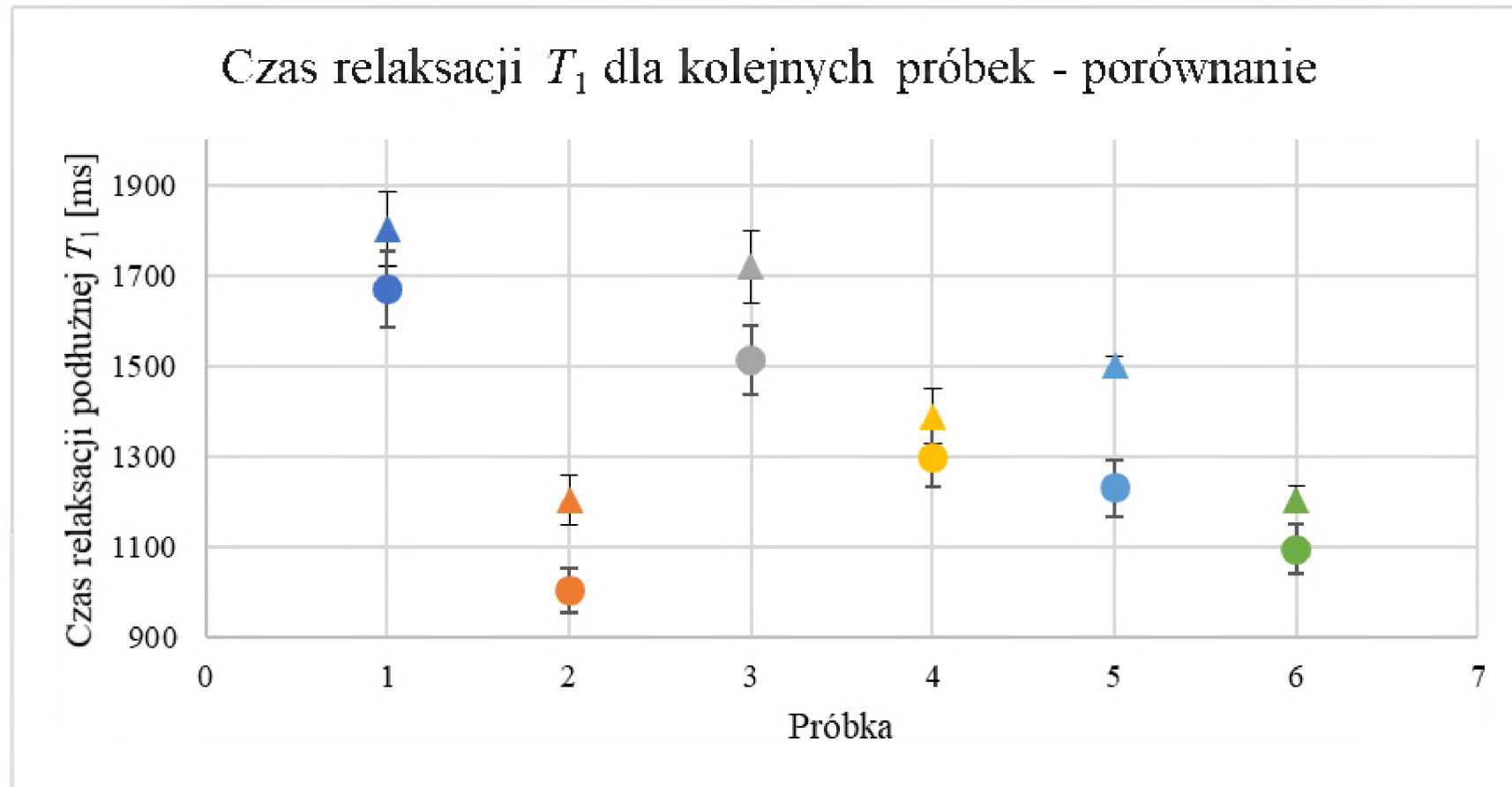
Wykres 4. Wykres przedstawiający wartość oraz słupki błęd czasu relaksacji T_2 dla badanych sześciu próbek zdrowych tkanek raka piersi



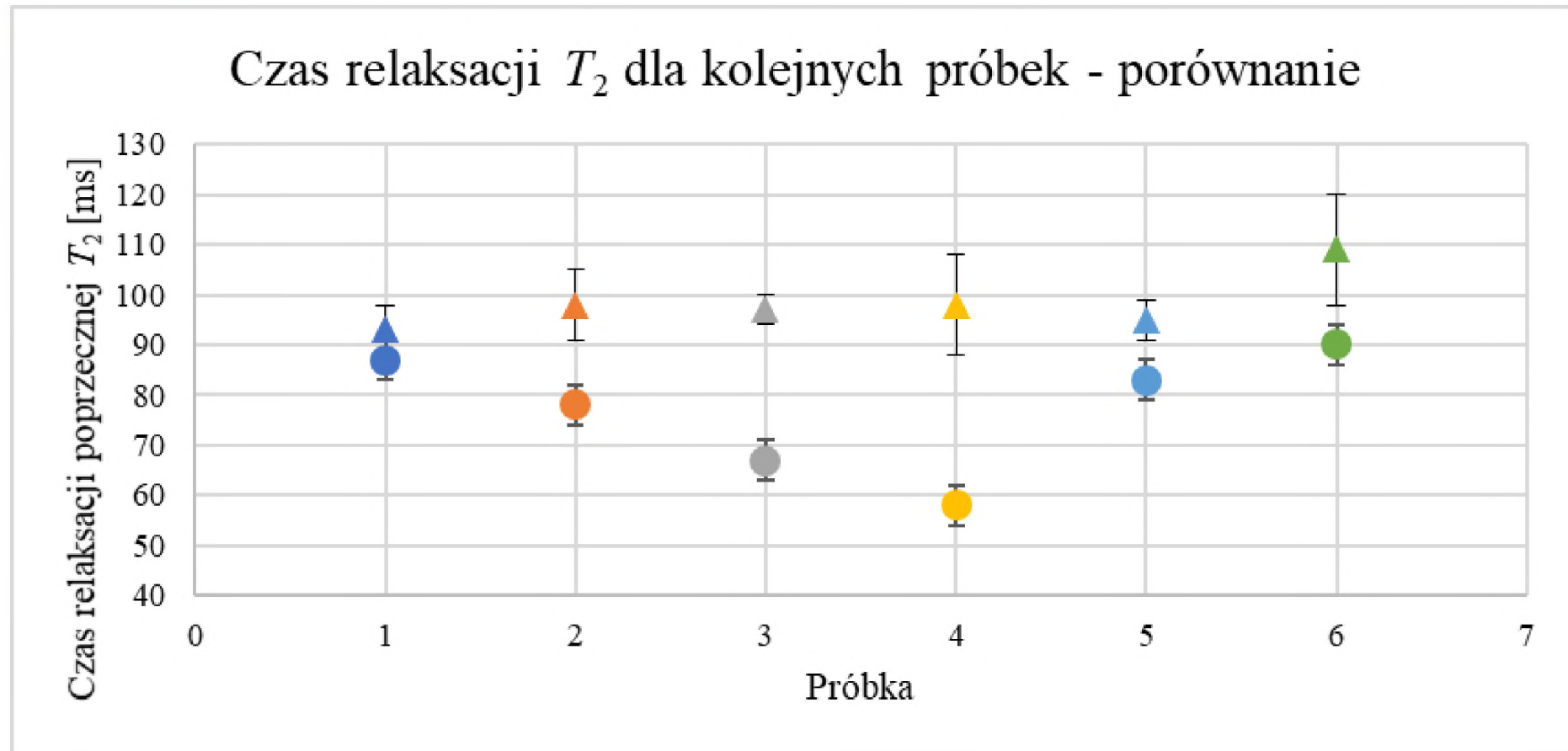
PORÓWNIANIE

Porównanie czasów relaksacji T_1 i T_2
tkanek nowotworowych ze zdrowymi
dla sześciu próbek

Wykres 5. Wykres przedstawiający porównanie wartości oraz słupków błędów czasu relaksacji T_1 dla badanych sześciu próbek tkanek raka piersi ze zdrowymi tkankami



Wykres 6. Wykres przedstawiający porównanie wartości oraz słupków błędów czasu relaksacji T_2 dla badanych sześciu próbek tkanek raka piersi ze zdrowymi tkankami



WNIOSKI

WNIOSKI

Analiza badanych tkanek raka piersi przy zastosowaniu 1.5 Tesla Rezonansu Magnetycznego Optima MR360 firmy General Electric Healthcare pozwoliła na pomiar i uzyskanie danych dotyczących wartości czasu relaksacji T_1 i T_2 . Pomiar i obliczenia zostały przeprowadzone przy użyciu aplikacji pakietu oprogramowania VOLUME VIEWER na stacji roboczej AV4.6 (General Electric Healthcare).

WNIOSKI

- Czas relaksacji podłużnej T_1 przebadanych tkanek raka piersi mieści się w przedziale 1005-1670 ($\pm 5\%$) ms. Czas relaksacji poprzecznej T_2 tkanek nowotworowych piersi zawiera się w przedziale 58-90 (± 4) ms. Dla tkanek zdrowych wartości były równe 1205-1803 ($\pm 23-82$) ms odpowiednio dla T_1 oraz 93-109 ($\pm 3-11$) ms dla T_2 .
- Zaobserwowano znaczącą różnicę między wartością pomiaru T_1 i T_2 dla tkanek ze zmianą nowotworową oraz tkanką zdrową. Dla tkanek zdrowych można wyróżnić dłuższe czasy trwania obu czasów relaksacji.

WNIOSKI

Badania wykazały, że możliwe jest za pomocą pomiaru T_1 i T_2 rozróżnianie tkanki zdrowej i chorej co stanowi wartość dla oszczędzenia tkanki zdrowej przy zabiegu chirurgicznym. Pomiar T_1 i T_2 pozwalają na dokładne oszacowanie wielkości guza poprzez różnice w wartościach dla różnej morfologii tkanki zdrowej i chorej.

Pomiar T_1 i T_2 stanowi wewnętrzny kontrast pomiędzy obiema typami morfologii. W pracy nie używano kontrastów chemicznych.

DZIĘKUJĘ
ZA UWAGĘ