

# СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Санкт-Петербург

Т.Н. Трофимова, Е.А. Трофимов

*В настоящее время в клиническую практику пришла fMPT – метод картирования коры головного мозга, позволяющий определить местоположение и особенности функциональных центров коры головного мозга. По сути, эта технология позволяет максимально персонализировать полученные данные, обеспечивая возможность взвешенного принятия решения об объеме оперативного вмешательства в каждом конкретном случае.*

Лучевая диагностика – понятие синтетическое, объединяющее разные по своим физико-техническим принципам, а значит и по возможностям технологии – КТ, МРТ, ПЭТ, ОФЭКТ. Это формирует характерные черты современной лучевой диагностики: мультимодальные решения, базирующиеся на быстро развивающихся технологиях. Так, новые возможности МРТ связаны со сверхвысокими полями, что обеспечивает более высокое пространственное разрешение, быстрое получение изображений более высокого качества, появление новых импульсных последовательностей (ИП), новых методов реконструкции изображений, возможностей мониторинга в реальном времени. Более того, происходит экспансия в направления, ранее недоступные, например МРТ активно осваивает молекулярную визуализацию. В настоящее время принято выделять качественные и количественные стратегии лучевой диагностики. Все эти возможности активно используются в нейроонкологии. Под качественными стратегиями понимают технологии (методики), позволяющие получить структурные изображения, оценка которых возможна лишь качественная. Это МСКТ и МРТ (T2-ВИ, T1-ВИ, FLAIR, STIR, GRE, SPGR, FIESTA, SWAN/SWI).

Задачи, решаемые КТ и МРТ в диагностике опухолей, многогранны:

- Наличие патологического образования
- Локализация, распространенность поражения, взаимоотношение с внутри- и внеозговыми структурами
- Тканевая характеристика опухоли
- Дифференциальный диагноз
- Виртуальное планирование оперативных вмешательств
- Поддержка лучевой и химиотерапии
- Мониторинг в послеоперационный период.

Важнейшим компонентом любого КТ и МРТ исследования в нейроонкологии является внутривенное усиление, позволяющее:

- Визуализировать очаги, определить их количество и локализацию
- Определить границы, распространенность и взаимоотношение с окружающими структурами
- Оценить структуру опухоли
- Оценить состояние гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), в том числе изучить проницаемость контрастного вещества в динамике
- Изучить мозговую гемодинамику
- Оценить послеоперационный период и обеспечить мониторинг терапии.

Безусловно, качественные изображения не позволяют достоверно судить о гистологической структуре опухоли, но описаны наиболее типичные симптомокомплексы глиом. Так, хорошо известна картина глиобластом: усиление в виде толстостенного неравномерной толщины кольца вокруг зоны некроза с умеренным вазогенным отеком и масс-эффектом, форма бабочки, мультифокальный или мультицентричный рост, тенденция к распространению с ликвором. Астроцитомы III степени анаплазии характеризуется опухолевыми массами с инфильтрирующим характером роста, нечетко очерченными контурами, отеком и масс-эффектом. Обызвестления, геморрагии, некроз встречаются редко, а усиление переменное – лоскутное или узловое, иногда отсутствует. Семиниома астроцитомы II ст. малоспецифична. Так, масс-эффект минимален, что затрудняет дифференциацию с демие-

линизацией. Структурные изменения в виде мелких Т2-ВИ гиперинтенсивных очагов могут напоминать фокальную кортикальную гиперплазию. Внутривенное усиление умеренное и нередко отсутствует.

Считается, что контрастное усиление позволяет высказать предположение о степени анаплазии. Так, на сегодняшний день известно, что выраженное контрастирование типично для глиом I и IV степени анаплазии. Увы, этот критерий не информативен при II и III стадиях анаплазии. Вместе с тем, установлено, что с увеличением дозы контрастного препарата возрастает вероятность дифференциации опухолей II и III стадий. К сожалению, о патогномичных моделях говорить не приходится. Кольцевидное усиление, так называемый корона-эффект, наблюдается при широком спектре разнообразных патологических процессов: глиобластома, ОНМК, демиелинизация, абсцесс и т.д.

Большие надежды в диагностике и дифференциальной диагностике возлагаются на количественные стратегии МРТ, к которым относятся МР-диффузия (ДВИ), МР-трактография (ДТИ), МР-перфузия (МПИ), МР-спектроскопия (МРС), функциональная МРТ (фМРТ).

МР-диффузия – метод, основанный на чувствительности МРТ к микроскопическому тепловому движению молекул воды. Диффузионно-тензорная МРТ – специфический метод для изучения целостности трактов белого вещества. Она является модификацией диффузионно-взвешенной МРТ, отличие – расчет *тензора* (вектора) диффузии. МР-трактография – методика, которая позволяет визуализировать проводящие пути головного мозга. Используется при опухолях головного мозга, черепно-мозговых травмах, демиелинизирующих заболеваниях.

ДВИ позволяет выявить ткани с различными диффузионными свойствами:

- солидный компонент опухоли
- зона опухолевой инфильтрации
- перитуморозный отек
- внутриопухолевые зоны некроза и кисты
- отек мозга.

ДВИ в ряде случаев оказывает неоценимую помощь в дифференциальной диагностике. Ярким примером является дифференциация глиобластомы и абсцесса. На ДВИ глиобластома характеризуется неоднородным сигналом, а абсцесс – однородным. Что касается возможности ДВИ в определении и степени анаплазии глиом, то данные противоречивы. Теоретически это возможно и обосновывается повышением плотноклеточности опухоли при нарастании злокачественности, уменьшением внеклеточных пространств, что приводит к снижению измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). Но перечисленные теоретические предпосылки далеко не всегда помогают в практической жизни.

Большое значение в нейроонкологии придается исследованию МРТ и КТ перфузии. Перфузионные исследования позволяют обнаружить участки нарушения ГЭБ и количественно оценить микроваскулярную проницаемость сосудов, гемодинамические нарушения и степень

анаплазии опухоли. Перфузионные исследования выполняются с целью:

- Дифференциальной диагностики
- Диагностики рецидива опухоли и/или лучевого некроза
- Мониторинга состояния опухоли после проведения лучевой и химиотерапии.

Для глиомы головного мозга характерна гиперперфузия, что находит отражение в:

- Увеличении объемного кровотока (rCBV)
- Увеличении регионарной перфузии (rCBF)
- Удлинении времени прохождения контрастного вещества.

Симптомокомплекс олигодендоглиомы, обычно предполагающий медленно растущую в коре и субкортикальном белом веществе лобных долей опухоль, в 80% с кальцификатами, с умеренным, необязательным усилением, с применением перфузионных исследований расширяется сведениями о гиперперфузии. Причем для этих опухолей характерно более высокое значение rCBV, чем для астроцитом.

Наличие гипоперфузии (низкие показатели CBV и CBF) в зоне интереса обычно свидетельствует о лучевом некрозе.

В настоящее время в клиническую практику пришла fMPT – метод картирования коры головного мозга, позволяющий определить местоположение и особенности функциональных центров коры головного мозга. По сути, эта технология позволяет максимально персонифицировать полученные данные, обеспечивает возможность взвешенного принятия решения об объеме оперативного вмешательства в каждом конкретном случае.

Еще одно достижение последних лет – МРТ спектроскопия, стала средством *in-vivo биопсии*, выявляя и количественно оценивая концентрацию основных метаболитов в ткани мозга в норме и при различных патологических процессах, в частности при первичных опухолях головного мозга. Преимуществом МРС является комбинация способности к пространственной локализации с биохимической информацией. Следует подчеркнуть, что МРС не является инструментом первичной диагностики. Она дает ценную информацию о метаболических изменениях, отражающих клеточную плотность, анаплазию и митотический индекс. В основе применения этой технологии в нейроонкологии лежит метаболическая и пространственная негомогенность опухоли (солидная часть, зона некроза, активно растущее кольцо, перитуморозный отек, инвазия, неизменная ткань и т.д.). МРС позволяет оценить пространственную гетерогенность и макроскопические края опухолевых масс и может служить для наведения при биопсии, хирургии и терапии. Так, установлено, что оптимальная зона для функциональной биопсии – участок, характеризующийся наиболее высоким значением соотношения NAA/Cr. К сожалению, нет однозначного ответа на основной вопрос: можно ли с помощью МРС неинвазивно определить гистоструктуру новообразования и степень анаплазии. Вместе с тем

установлено, что эта технология полезна для дифференциации опухолевых от неопухолевых процессов и дифференциации рецидивирующей опухоли от лучевого некроза.

Различные опухоли характеризуются различными паттернами, что используется для дифференциальной диагностики. Установлено, что независимо от типа опухоли отмечается снижение NAA и увеличение Cr по сравнению с нормой. Астроцитомы II и III степени анаплазии характеризуются повышением Cho и Lac. Астроцитома II ст. отличается тенденцией к повышению mI. Для зоны некроза характерно снижение всех метаболитов и повышение Lip в зоне некроза. Важную информацию может дать исследование зоны перитуморозного отека. Метастаз лучше «инкапсулирован», поэтому для него не типичен рост Cho и других метаболитов вне зоны постконтрастного усиления. Пик липидов типичен для метастаза и глиобластомы, а для анапластической астроцитомы нет. Для астроцитом высокой степени анаплазии (анапластической астроцитомы, глиобластомы) характерны высокая перфузия, пик Cho, появление глутамата и глутамина и лактата+липидов (опухоль без некрозов!). Опухоли с некрозом (глиобластомы, метастазы) характеризуются низким уровнем всех метаболитов и увеличением липидов. Важным представляется отсутствие раз-

личий по метаболитам в степени анаплазии при нормальной или гипоперфузии. Следует отметить, что представленные данные нередко не удается и всегда трудно воспроизвести в клинической практике.

Тема применения качественных стратегий при первичных новообразованиях головного мозга является предметом многочисленных исследований. Результаты некоторых из них приведены в таблицах 1, 2, 3.

Современные представления о задачах, которые позволяют решить та или иная диагностическая опция в оценке гистологических характеристик глиом, отражены в таблице 4, а алгоритм практического применения – в схеме 1.

МРС относится к категории молекулярной визуализации, то есть технологий, позволяющих визуализировать, оценить и измерить биологические процессы, происходящие в головном мозге. Первоначально молекулярная визуализация связывалась с ПЭТ и ОФЭКТ. ПЭТ, несомненно, по сравнению с ОФЭКТ имеет больше возможностей, более чувствительна в оценке метаболизма, сообщает о сверхэкспрессии рецепторов. ПЭТ широко применяется для диагностики и дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований головного мозга; выявления первичной опухоли у больных с метастатическим поражением различ-

Таблица 1

## Точность МРТ в определении степени анаплазии глиом

TABLE 1: Threshold values for rCBV for differentiation between low- and high-grade gliomas

Description	rCBV	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	C2 Error	C1 Error
Minimum C2 Error*	1.75	95.0	57.5	87.0	79.3	14.4	23.8
Minimum C1 Error†	2.97	72.5	87.5	94.6	51.5	23.8	20.0
Same sensitivity as cMRI	2.97	72.5	87.5	94.6	51.5	23.8	20.0
Same specificity as cMRI	2.18	87.5	65.0	88.2	63.4	18.1	23.0

TABLE 2: Threshold values for Cho/Cr ratio for differentiation between low- and high-grade gliomas

Description	Cho/Cr	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	C2 Error	C1 Error
Minimum C2 Error*	1.08	97.5	12.5	77.0	62.5	23.8	45.0
Minimum C1 Error†	1.56	75.8	47.5	81.2	39.6	31.3	38.3
Same sensitivity as cMRI	1.61	72.5	50.0	81.3	37.7	33.1	38.8
Same specificity as cMRI	1.88	55.0	65.0	83.5	33.3	41.9	38.8

TABLE 3: Threshold values for Cho/NAA ratio for differentiation between low- and high-grade gliomas

Description	Cho/NAA	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	C2 Error	C1 Error
Minimum C2 Error*	0.75	96.7	10.0	76.3	50.0	25.0	46.7
Minimum C1 Error†	1.60	74.2	62.5	85.6	44.6	28.8	31.7
Same sensitivity as cMRI	1.66	72.5	62.5	85.3	43.1	30.0	32.5
Same specificity as cMRI	1.78	67.5	65.0	85.3	40.0	33.1	33.8

Law M. Et al Glioma Grading: Sensitivity, Specificity, and Predictive Values of Perfusion MR Imaging and Proton MR Spectroscopic Imaging Compared with Conventional MR Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 24:1989–1998, November/December 2003

## Точность МРТ в определении степени анаплазии глиом

**Table 2: Minimum ADC and maximum rCBV values of different tumor types and grades**

Type and Grade	Max rCBV (Mean)	Min ADC (Mean) ( $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ )
Astrocytomas		
Grade II	2.11 $\pm$ 1.58	1.2731 $\pm$ 0.293
Grade III	2.15 $\pm$ 0.71	1.0673 $\pm$ 0.276 <sup>a</sup>
Grade IV	6.92 $\pm$ 3.12 <sup>a,b</sup>	0.7456 $\pm$ 0.135 <sup>a,b</sup>
Oligodendrogliomas		
Grade II	2.98 $\pm$ 1.30	1.0827 $\pm$ 0.195
Grade III	4.36 $\pm$ 2.80	0.9326 $\pm$ 0.199
Oligoastrocytomas		
Grade II	1.98 $\pm$ 0.63	1.2925 $\pm$ 0.300
Grade III	5.30 $\pm$ 4.34	0.8410 $\pm$ 0.367 <sup>a</sup>
Grade IV	6.30 $\pm$ 2.97	0.7651 $\pm$ 0.768 <sup>a</sup>

**Note:**—Max indicates maximum; Min, minimum.

<sup>a</sup> Significantly different from grade II ( $P < .01$ ).

<sup>b</sup> Significantly different from grade III ( $P < .01$ ).

Hilaro A et al. The added value of ADC to cerebral blood volume in the preoperative grading of diffuse gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012 Apr;33(4):701-7.

ных органов и тканей; определения распространенности первичной опухоли при неизвестных метастазах в регионарных лимфатических узлах и отдаленных органах; определения степени злокачественности процесса; выявления продолженного роста; определения индивидуальной чувствительности опухоли к проводимому лечению. Следует отметить, что в нейроонкологии наиболее эффективна ПЭТ с метионином (ПЭТ с [11C]МЕТ). В случае опухолевого процесса происходит повышенное накопление РФП в зоне интереса, а использование индекса накопления РФП (метионина) позволяет разграничивать доброкачественные и злокачественные глиомы и заниматься дифференциальной диагностикой в целом.

В последние годы развитие получили так называемые гибридные технологии: КТ/ПЭТ и МРТ/ПЭТ, сочетание которых позволяет нивелировать минусы и усилить положительные стороны.

КТ/ПЭТ:

- ПЭТ – меньше пространственное разрешение

- КТ – не позволяет оценивать молекулярные изменения МРТ/ПЭТ:

- ПЭТ – меньше пространственное разрешение, но изучение метаболизма, рецепторного аппарата

- МРТ (рутинное) – не позволяет оценивать молекулярные изменения, но есть возможность оценки структуры, функции.

Комплексное применение современных технологий позволяет поднять диагностику глиом на новый уровень. Так, симптомокомплекс астроцитомы II степени анаплазии сегодня включает:

- по данным МРТ – четкие очертания, отсутствие постконтрастного усиления, рестрикции диффузии, увеличения rCBV, начальное повышение пика Cho, умеренное снижение пика NAA, обеднение проводников в зоне интереса

- по данным ПЭТ – минимальное превышение уровня накопления [11C] метионина над таковым в неизменной коре.

Соответствие перечисленным критериям позволяет с высокой степенью достоверности говорить о доброкачественной диффузной астроцитоме II ст.

Каковы же наши ожидания от лучевых технологий?

МСКТ:

- петрификаты

- перфузия (ст. анаплазии, дифф. диагностика)

- острое кровоизлияние

МРТ:

- распространенность

- перфузия (ст. анаплазии)

- МР-спектроскопия

- фМРТ

- навигация



# Точность МРТ в определении степени анаплазии глиом

TABLE 4: rCBV, Cho/Cr ratio, and Cho/NAA ratio together for differentiation between low- and high-grade glioma

Description	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	C2 Error	C1 Error
Minimum C2 Error*	93.3	60.0	87.5	75.0	15.0	23.3
Minimum C1 Error†	70.8	92.5	96.6	51.4	23.7	18.3
Same sensitivity as cMRI	72.5	87.5	94.6	51.5	23.8	20.0
Same specificity as cMRI	89.2	65.0	88.4	66.7	16.9	22.9

TABLE 5: Perfusion MR measure and metabolite ratios for low- and high-grade gliomas and normal values

Technique and Measure	Low-Grade Glioma (n = 40)			High-Grade Glioma (n = 120)			P Value*
	Range	Mean	SD	Range	Mean	SD	
Perfusion MR imaging							
rCBV	0.77-9.84	2.14	1.67	0.96-19.80	5.18	3.29	< 0.0001
MR Spectroscopy							
Cho/Cr	0.85-4.00	1.75	0.60	0.83-13.80	2.43	1.92	0.0121
Cho/NAA	0.60-6.80	1.96	1.43	0.53-28.90	3.22	3.65	0.001
NAA/Cr	0.33-3.60	1.20	0.71	0.10-3.93	0.90	0.62	0.0038
Normal values†							
Cho/Cr	0.43-1.37	0.88	0.19	0.44-2.00	0.87	0.24	0.425
NAA/Cr	1.11-2.89	1.72	0.41	0.45-4.74	1.73	0.51	0.958

Law M. Et al Glioma Grading: Sensitivity, Specificity, and Predictive Values of Perfusion MR Imaging and Proton MR Spectroscopic Imaging Compared with Conventional MR Imaging . *AJNR Am J Neuroradiol* 24:1989-1998, November/December 2003

## Классификация Daumas-Duport et al., 1988

Гистологические критерии опухолевой анаплазии	Методы и методики
<p>полиморфизм ядер, митозы</p>	<p>ДВИ, МРС, ПЭТ</p>
<p>пролиферация эндотелия сосудов</p>	<p>Перфузионные КТ и МРТ</p>
<p>гипоксия / некроз</p>	<p>КТ+С, МРТ +С ДВИ, МРС, перфузия</p>

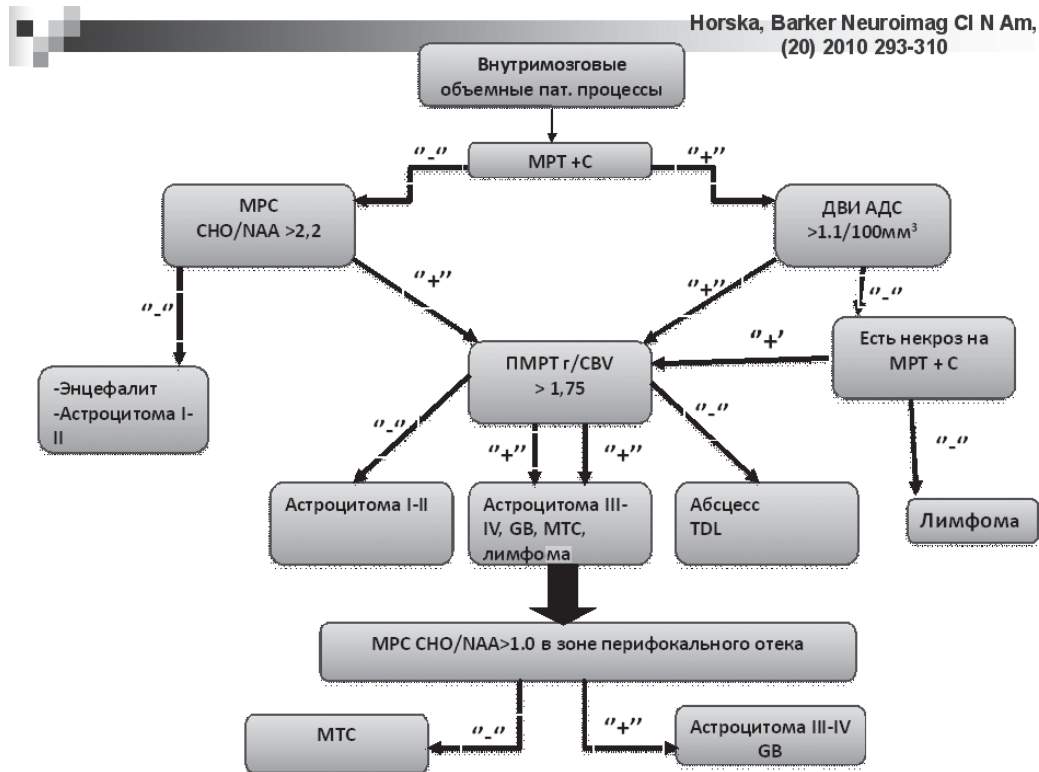


Схема 1

ПЭТ:

- метаболизм
- особенности перфузии
- дифф. диагностика

Ангиография (интервенционная онкология):

- кровоснабжение новообразований
- малоинвазивные вмешательства.

В последнее время много обсуждаются критерии успешности диагностического процесса. С нашей точки

зрения, они кроются в мультидисциплинарном подходе, учитывающем современные технологические решения, и системе качества, под которой мы подразумеваем процессный подход и наличие стандартов, приемлемых и используемых во всех ЛПУ страны. Все завершает преемственность, этапность, оптимальность. Проводимые в последнее десятилетия реформы в здравоохранении переводят такие взгляды из области фантастики в категорию реальных организационных задач.

### Рекомендуемая литература

1. Шевцов М.А. Магнитные наночастицы в диагностике и терапии злокачественных опухолей головного мозга/ М.А. Шевцов, Л.Ю. Яковлева, Б.П. Николаев// Лучевая диагностика и терапия. – 2013. – №3. – С.29-40.
2. Бродская З.Л. Возможности и перспективы диагностики лучевых повреждений головного мозга при лечении церебральных глиом при помощи ПЭТ с метионином/З.Л. Бродская, Т.Ю. Скворцов, Ж.И. Савинцева// Лучевая диагностика и терапия. – 2012. – №3. – С.127-136.
3. Корниенко В.Н. Нейрорадиология в начале XXI. Достижения и перспективы развития/В.Н.Корниенко, И.Н.Пронин, Н.В.Арутюнов и др. // Лучевая диагностика и терапия. – 2012. – №3. – С.8-20.
4. Медведев С.В. Функциональная МРТ и ПЭТ в клинической практике-общие принципы и ограничения при картировании функций мозга/С.В. Медведев, М.В. Киреев, А.Д. Коротков // Лучевая диагностика и терапия. – 2012. – №3. – С.20-27.
5. Костеников Н.А. Применение метода ОФЭКТ в нейроонкологии/Н.А. Костеников, А.А. Иванова, Е.М. Зыков и др. // Лучевая диагностика и терапия. – 2012. – №4. – С.48-55.
6. Лучевая диагностика терапия заболеваний головы и шеи. Национальное руководство / гл. редактор тома Т.Н. Трофимова // М., ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 888 с.
7. Horska A, Barker P. Neuroimag // Cl. N. Am. – 2010. – Vol.20– P.293-310.
8. Law M. et al. Glioma Grading: Sensitivity, Specificity, and Predictive Values of Perfusion MR Imaging and Proton MR Spectroscopic Imaging Compared with Conventional MR Imaging // AJNR Am. J. Neuroradiol. – 1989-1998, November/December. – 2003. – Vol. 24.

9. Hilario A. et al. The added value of ADC to cerebral blood volume in the preoperative grading of diffuse gliomas // AJNR. Am. J. Neuroradiol. – 2012 (Apr). – Vol.33(4). – P.701-707.

10. Kapoor G.S. et al. Magnetic resonance perfusion-weighted imaging defines angiogenic subtypes of oligodendroglioma according to 1p19q and EGFR status // J. Neurooncol. – 2009 (May). – Vol.92(3). – P.373-386.