

Цитирование: Хоружик С.А. Магнитно-резонансная спектроскопия при опухолях головного мозга (обзор литературы) // Онкологический журнал. – 2007. – №3. – С. 51-62.

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ ПРИ ОПУХОЛЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Хоружик С.А.

ГУ «НИИО и МР им. Н.Н. Александрова», г. Минск

Ключевые слова: *магнитно-резонансная томография, протонная магнитно-резонансная спектроскопия, опухоли головного мозга*

Магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастным усилением является наиболее информативным методом анатомической визуализации при опухолях головного мозга. Вместе с тем, метод не может дать однозначной ответ на ряд важных диагностических вопросов нейроонкологии. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия – относительно новая функциональная методика, позволяющая путем сравнения концентраций метаболитов головного мозга оценить жизнеспособность и энергетический метаболизм нервной ткани, пролиферацию и разрушение клеточных мембран, некротическую трансформацию мозга и опухоли. Дается обзор технических принципов протонной магнитно-резонансной спектроскопии. Характеризуются основные клинические применения при опухолях головного мозга по следующим направлениям: дифференциация опухолевых и неопухолевых заболеваний, дифференциация гистологических типов и определение степени злокачественности опухолей, выбор наилучшего места для биопсии, определение границ опухоли и планирование лучевой терапии, оценка эффективности лечения. Совместное использование магнитно-резонансной томографии и протонной магнитно-резонансной спектроскопии, особенно ее мульти-воксельного варианта, повышает точность диагностики при опухолях головного мозга.

MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY OF BRAIN TUMORS (LITERATURE REVIEW)

Kharuzhyk S.A.

Key words: *magnetic resonance tomography, proton magnetic resonance spectroscopy, brain tumors*

Magnetic resonance tomography with intravenous contrast enhancement is the most informative technique of anatomical visualization of brain tumors. Nevertheless, it can not provide conclusive answer on some important questions of neurooncology. Proton magnetic resonance spectroscopy is relatively new functional visualization technique, which allows by comparison of brain

metabolites concentration to estimate vitality and energetic metabolism of neuronal tissue, proliferation and destruction of cell membranes, necrotic transformation of the brain and tumor. Review of magnetic resonance spectroscopy technical principles is provided. Main clinical applications in brain tumors are describes such as: distinguishing tumors and not-tumoral lesions, differentiation of histological types and estimation of malignancy grade, finding best site for biopsy, tumor extent and radiotherapy planning, therapy effectiveness estimation. Use of magnetic resonance tomography jointly with proton magnetic resonance spectroscopy and its multi-voxel variant in particular increase accuracy of diagnostics in brain tumors.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является высокоинформативным методом лучевой визуализации при опухолях головного мозга. МР-исследование состоит из ряда импульсных последовательностей (серий изображений) в трансверсальной, сагиттальной и коронарной плоскостях. Обычно при опухолях головного мозга выполняем следующие импульсные последовательности. T2-взвешенные изображения в трансверсальной плоскости с толщиной среза 3 мм позволяют с хорошими анатомическими деталями визуализировать опухоль, некроз в ней, перифокальный отек, оценить состояние (компрессию или расширение) желудочков и субарахноидальных пространств. T2-взвешенные изображения в коронарной (фронтальной) плоскости с толщиной среза 3 мм дают лучшее представление о смещении срединных структур в случае развития масс-эффекта, а также об отношении опухоли и базальных ядер, мозолистого тела, что важно для планирования оперативного вмешательства. T1-взвешенные изображения в трансверсальной плоскости с толщиной среза 5 мм дополняют полученную информацию о тканевой характеристике опухоли, позволяют выявить в ней геморрагический компонент, но основное их значение – последующее сравнение с постконтрастными T1-взвешенными изображениями. При этом T1-серию до контрастирования копируем в неизменном виде (с теми же позициями и толщиной срезов) для исследования с контрастным веществом. В дальнейшем это позволяет одновременно просматривать две серии и достоверно оценивать наличие даже минимального контрастного усиления в патологическом очаге. Также выполняем постконтрастные T1-взвешенные изображения в коронарной и сагиттальной плоскостях, что позволяет оценить отношение опухоли с окружающими структурами в трехмерном пространстве. В некоторых случаях исследование до введения контрастного вещества может быть дополнено сагиттальными T2 и/или T1-взвешенными изображениями, а также серией FLAIR. Последняя особенно чувствительна к участкам отека и лейкоараииоза.

Описанные импульсные последовательности дают отличное представление об анатомических особенностях головного мозга и достаточно

полное – о структуре опухоли. Вместе с тем, все большее значение приобретает информация о метаболической и функциональной активности головного мозга, которую можно получить, например, с помощью позитронной эмиссионной томографии. Новые методики МРТ (функциональная, диффузионная, перфузионная МРТ, МР-спектроскопия) также в немалой степени восполняют указанный пробел.

Метод МР-спектроскопии (МРС) уже давно используется для определения химического состава жидкостей *in vitro*, образцов тканей и клеточных систем животных и человека вне организма. В 1989г. Frahm J. et al. опубликовали первые результаты *in vivo* магнитно-резонансной спектроскопии, описав методологию обнаружения и измерения концентраций метаболитов в головном мозге человека [1,2]. Первые публикации об использовании МРС при опухолях головного мозга относятся к этому же периоду [3,4]. В настоящее время МРС рассматривается как дополнение к структурной МР-визуализации. Путем сравнения относительных концентраций метаболитов в исследуемых участках мозга можно оценить жизнеспособность и энергетический метаболизм нервной ткани, пролиферацию и разрушение клеточных мембран, некротическую трансформацию мозга и опухоли. Основное внимание уделяется протонной МРС (^1H -МРС), поскольку водород наиболее распространен в теле человека, а его ядро испускает сильный радиочастотный сигнал во внешнем магнитном поле. Реже используется МРС на основе ядер углерода ^{13}C и фосфора ^{31}P , которые характеризуются меньшей магнитной чувствительностью, а ядра ^{13}C к тому же меньшей распространенностью. Это приводит к недостаточной пространственной разрешающей способности МРС на основе ^{13}C и ^{31}P при очаговых образованиях в головном мозге [5].

Вместо привычных «анатомических» МР-изображений МР-спектрограмма представляет собой график из пиков, соответствующих отдельным метаболитам. Условиями для обнаружения метаболитов в ^1H -спектре являются: наличие в их составе протонов водорода; концентрация метаболита должна превышать определенный минимальный уровень ($\geq 0,5$ ммоль/л); метаболиты должны резонировать на различной частоте (так называемое явление химического сдвига); эффективное подавление сигнала от воды [6]. Конкретное положение сигнала от метаболита на горизонтальной оси является постоянной величиной, присущей данному метаболиту. Оно определяется его химическим сдвигом и характеризуется значением «частей на миллион» – parts per million (ppm). Здесь подразумевается, что протоны водорода находятся в специфическом окружении в составе метаболита, приводящем к изменению локального магнитного поля и, следовательно, частоты, на которой эти протоны резонируют во внешнем магнитном поле B_0 . В этом собственно и заключается явление химического сдвига. Изменение локального магнитного поля очень невелико (составляет миллионные части) по отношению к B_0 [7].

Подобно стандартным МР импульсным последовательностям, объем получаемой при МРС информации зависит от времени повторения (TR) и времени эхо (TE), так как каждый метаболит имеет присущие только ему времена релаксации T1 и T2. TE может варьировать в интервале от 18 до 288 мсек. При длинных TE (120-288 мсек) возможно выделение меньшего количества метаболитов, но их пики определяются более четко, а именно: Н-ацетил аспартат (NAA), креатинин (Cr), холин (Cho), лактат (Lac) (рисунок 1А). При коротких TE (18-45 мсек) возможно выделение дополнительных метаболитов – глутамина и глутамата (Glx), мио-инозитола (ml), пик липидов (lip) более выражен (рисунок 1Б) [8,9]. Поскольку при коротких TE выделяется большее количество метаболитов, более вероятно наложение пиков друг на друга, что может затруднить интерпретацию спектров. При опухолях головного мозга чаще используют длинные TE. Согласно данным опубликованного в августе 2006г. «Систематического обзора литературы по использованию МР-спектроскопии для характеристики опухолей головного мозга», длинные TE использовались в 15 из 22 исследований, короткие – в 4, длинные и короткие – в 2, нестандартное TE 65 мсек – в одном [10].

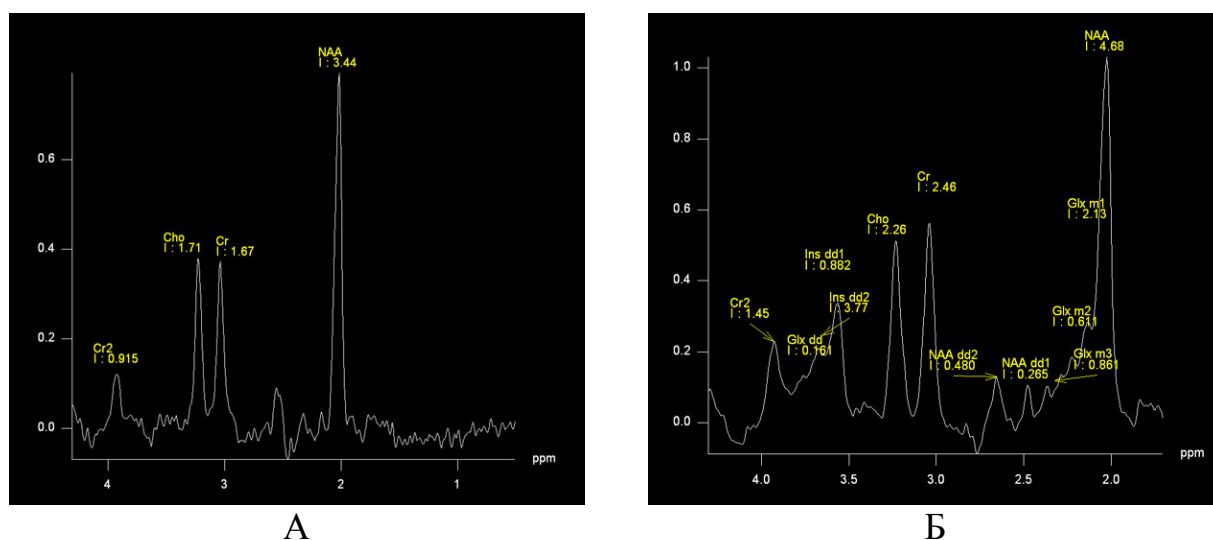


Рисунок 1 – МРС в норме: А – при TE 135 мсек; Б – при TE 30 мсек

^1H -МРС может быть реализована в двух вариантах – одновоксельной и мультивоксельной спектроскопии. Одновоксельная спектроскопия (single-voxel spectroscopy, SVS) наиболее распространена. При этом получают спектр из кубического участка (вокселя) вещества мозга или опухоли размером $2 \times 2 \times 2$ см (8 см^3) на что требуется от 3 до 5 мин. В некоторых случаях желательно уменьшить размер вокселя, чтобы измерение производилось именно в опухоли без захвата окружающих тканей. Нежелательным последствием этого становится снижение отношения сигнал-шум. Преимуществом одновоксельной спектроскопии является получение спектров более высокого качества с меньшим количеством шагов

постобработки. Главный недостаток – ограниченная зона исследования, ввиду чего правильное расположение вокселя имеет критическое значение. Не следует включать в зону исследования кровь и ее продукты, воздух, ликвор, жир, некроз, кость, кальцинаты, металл. Все эти среды приводят к неоднородности локального магнитного поля и образованию недиагностических спектров [6]. Положение вокселя должно соответствовать наиболее жизнеспособным участкам опухоли, которые, в противоположность некрозу, обычно накапливают контрастное вещество (кроме глиом I и II степени злокачественности). Ricci P.E. et. al. [11] обращают внимание на важность расположения вокселя на периферии зоны контрастного усиления.

Мультивоксельная спектроскопия, также называемая chemical shift imaging (CSI) или spectroscopic imaging, позволяет расположить несколько вокселей в зоне интереса, может быть реализована в двухмерном и трехмерном пространстве. Мультивоксельная спектроскопия является предпочтительным методом исследования при внутричерепных опухолях. Ее преимуществом перед одновоксельной спектроскопией является наложение цветных карт метаболитов или их соотношений на достаточно большой по размерам участок мозга, включающий не только зону опухоли, но и противоположное полушарие, что делает возможным прямое сравнение опухоли и неизмененных участков мозга. Техническая реализация мультивоксельной спектроскопии более сложна, так как требует поддержки гомогенности магнитного поля на гораздо большем участке. В задней черепной ямке из-за ее уменьшенного объема и близости костных структур часто проще получить качественные спектры с помощью одновоксельной спектроскопии [6]. Ввиду сложности шиммирования (выравнивания однородности магнитного поля), длительного времени сбора (от 8 до 19 мин) и многоступенчатого процесса обработки информации мультивоксельная спектроскопия до недавнего времени была доступна только в специализированных центрах [11]. Мультивоксельная спектроскопия применялась лишь в пяти из 22 работ, опубликованных в 2002-2004 гг. [10].

ОСНОВНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ ПРИ ¹H-MР-СПЕКТРОСКОПИИ [6,9]

Н-ацетил аспартат (NAA) – нейрональный маркер. Присутствует с телах нейронов и аксонах, указывает на их жизнеспособность. В физиологических условиях NAA постепенно увеличивается у новорожденных и уменьшается у пожилых. При патологических состояниях снижение уровня NAA указывает на потерю нейронов, что имеет место при глиомах, ишемии, дегенеративных заболеваниях головного мозга. Пики NAA расположены на 2,02 ppm, 2,5 ppm и 2,6 ppm.

Креатинин (Cr) – маркер аэробного метаболизма клеток головного мозга. Концентрация выше в сером веществе, чем в белом. Самый постоянный пик, независимый от уровня оксигенации и перфузии, ввиду чего используется как «внутренний стандарт» для расчета отношений

концентраций метаболитов. Снижается при опухолях, инфекциях, гипоксии, инсульте. Пики на 3,02 ppm и 3,94 ppm.

Холин (Cho) – компонент фосфолипидного метаболизма, маркер клеточных мембран, отражающий пролиферацию клеток. Повышение уровня Cho связано с увеличением синтеза мембран и пролиферацией клеток (опухоль головного мозга). Снижается при абсцессах, некрозе. Пик на 3,22 ppm.

Лактат (Lac) – конечный продукт анаэробного гликолиза, маркер гипоксии. У здоровых добровольцев концентрация лактата находится на уровне предела чувствительности метода, то есть обычно на спектрах не обнаруживается. Увеличивается при ишемии, опухолях. Двойной пик лактата находится на 1,33 ppm, причем при TE 135 мсек он инвертирован (находится в противофазе), при TE 30 мсек – направлен вверх (находится в фазе).

Липиды (lip) – индикатор некроза и разрушения миелиновых оболочек. Обычно не выявляются у здоровых добровольцев, повышаются при опухолях, некрозе, абсцессах, демиелинизации. Пики на 0,8 ppm и 1,3 ppm. Сигнал от липидов лучше всего выявляется при низких значениях TE (меньше 35 мсек) и снижается при более высоких.

Поскольку Lac и lip резонируют на одной и той же частоте (1,3 ppm), то в случае присутствия в исследуемом участке обоих метаболитов их пики могут быть неразличимы. Для выделения пика Lac рекомендуется обращать внимание на следующие моменты: Lac имеет двойной пик; при TE порядка 135 мсек пик Lac инвертирован; при использовании высоких значений TE (270 мсек) сигнал от lip подавляется и остается сигнал только от Lac [6].

Мио-инозитол (ml) – продукт деградации миелина. Повышается при рассеянном склерозе, снижается при опухолях. Пики на 3,56 ppm и 4,06 ppm.

Глютамин и глютамат (Glx) – маркер астроцитов и нейротоксин соответственно. Повышаются при энцефалопатии. Пики на 2,1 ppm и 2,55 ppm.

Аланин – двойной пик находится на 1,48 ppm. Аналогично лактату пик аланина при TE 135 мсек инвертирован, а при TE 30 мсек направлен вверх.

Для интерпретации МР-спектров необходимо оценить метаболиты количественно и сравнить полученные значения с нормальными. Для количественной характеристики можно измерять высоту (амплитуду) пиков и площадь под ними (интеграл). Чаще используют интеграл, так как площадь под индивидуальными пиками пропорциональна концентрации каждого из метаболитов, к тому же интеграл не зависит от неоднородности магнитного поля и менее чувствителен к шуму. Величину МР-сигнала не выражают в абсолютных цифрах, поскольку она находится под влиянием многих местных и внешних условий. Поэтому в МРС принято вычислять отношения интегралов пиков друг к другу. В частности, в мультицентрическом исследовании, проведенном фирмой Сименс, отношения интегралов метаболитов в затылочной доле у 156 здоровых добровольцев составили:

NAA/Cho $2,73 \pm 0,59$, NAA/Cr $2,20 \pm 0,41$, Cho/Cr $0,82 \pm 0,16$ (информация производителя). На практике при одновоксельной спектроскопии после измерения спектра в опухоли целесообразно получить спектр из симметричного участка противоположного полушария того же пациента и сравнить два спектра между собой.

ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ОПУХОЛЕВЫХ И НЕОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В неонкологической практике ^1H -МРС применялась в диагностике и прогнозировании при ишемических (рисунок 2) [12] и травматических [13] поражениях головного мозга, при абсцессах [14], демиелинизирующих заболеваниях, в том числе рассеянном склерозе [15], очаговых образованиях в головном мозге при СПИДе [16], в диагностике деменции [17], эпилепсии [18], энцефалопатии новорожденных [19], печеночной энцефалопатии [20].

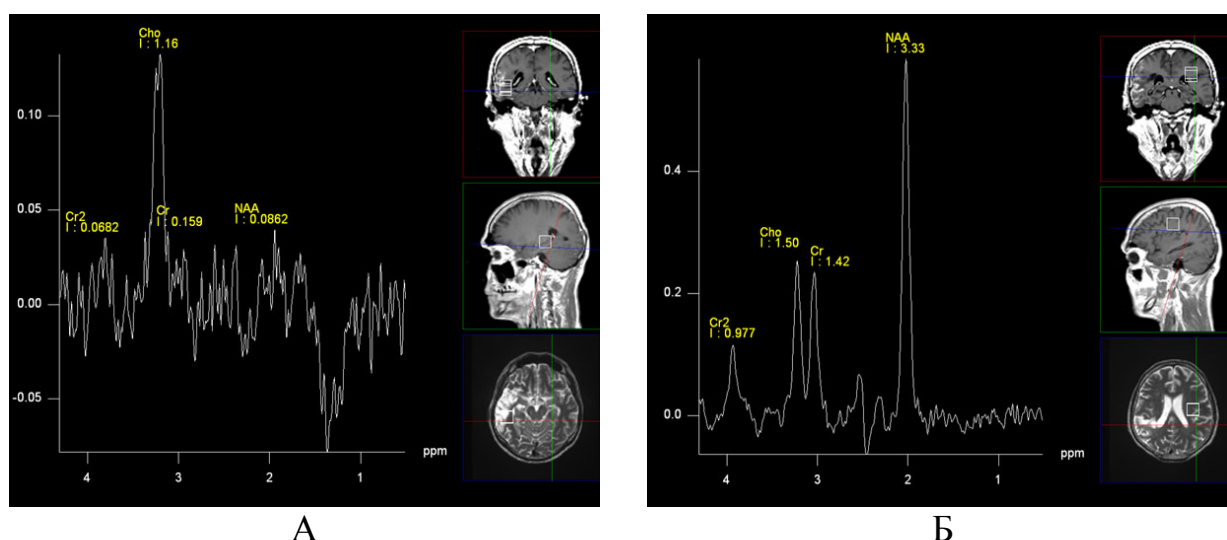


Рисунок 2 – МРС при ишемическом инсульте: А – в зоне инфаркта Cho несколько снижен, Cr (маркер энергетического обмена) и NNA (нейрональный маркер) резко снижены, Lac (маркер гипоксии) значительно повышен; Б – спектр из противоположного полушария для сравнения

МРС позволяет дифференцировать опухолевые и неопухолевые образования в головном мозге, которые имеют одинаковые визуализационные признаки при стандартном МР-исследовании, с точностью 95-100%. МР-спектры опухолей зависят от их гистологической природы и степени злокачественности. Характерными признаками интракраниальных опухолей являются [5,6]:

- Понижение пика NAA и отношения NAA/Cr, что отражает снижение количества нейронов. При нормальном значении NAA данные за

опухоль сомнительны. Исключением являются глиомы низкой степени злокачественности, при которых спектр может быть близок таковому нормальному веществу мозга, а также случаи, когда образование значительно меньше размера вокселя и NAA искусственно повышается за счет включения окружающих участков мозга.

- Понижение пика Cr вследствие повышенной потребности опухоли в энергии.
- Повышение пика Cho и отношений Cho/NAA, Cho/Cr. Холин является основным метаболитом интереса при опухолях. Повышение его уровня отражает возросшую плотность клеток как следствие их пролиферации. Повышение уровня Cho характерно для глиом II и III степеней злокачественности и может быть менее высоким при глиобластомах вследствие преобладания в них некроза.
- Пик Lac тем выше, чем выше степень злокачественности опухоли. В то же время, Lac встречается практически при всех опухолях у детей.
- Наличие пика lip является признаком некроза в опухолях, но также определяется в абсцессах и при демиелинизирующих заболеваниях (признак разрушения оболочек миелиновых волокон).

Rand et al. [21] определили диагностические возможности одновоксельной ^1H -MPC у 53 больных с 42 опухолями и 13 неопухолевыми процессами в головном мозге. При изучении только МР-спектрограмм чувствительность, специфичность и точность метода для разделения образований на опухолевые и неопухолевые составили 85%, 74% и 83% соответственно. При наличии на момент изучения МР-спектров клинической информации и результатов визуализационных исследований чувствительность, специфичность и точность достигали 95%, 100% и 96%.

Butzen J et al. [22] использовали отношение Cho/NAA более 1 как критерий разделения опухолевых и неопухолевых заболеваний головного мозга. Чувствительность и специфичность при изучении 99 спектров составили 79% и 77% соответственно.

Moller-Hartmann W. et al. [23] проанализировали МР-спектры 164 больных, у которых в дальнейшем были верифицированы астроцитомы низкой степени злокачественности (23 больных), анапластическая астроцитомы (28), глиобластома (39), PNET или медуллобластома (4), метастазы (18), менингиома (9), невринома (9), абсцесс (25) и инфаркт мозга (9). При неопухолевых заболеваниях (абсцесс, инфаркт) отмечалось снижение пиков трех основных метаболитов (Cho, Cr и NAA), в то время как в опухолях имело место повышение Cho, снижение Cr и NAA. В глиомах отмечалось значительное повышение Cho, а также появление lip с повышением степени злокачественности. В метастазах был повышен Cho как и в анапластических астроцитомах, но метастазы можно было дифференцировать от глиом высокой степени злокачественности по более высокому уровню lip. Экстра-аксиальные опухоли (менингиомы и

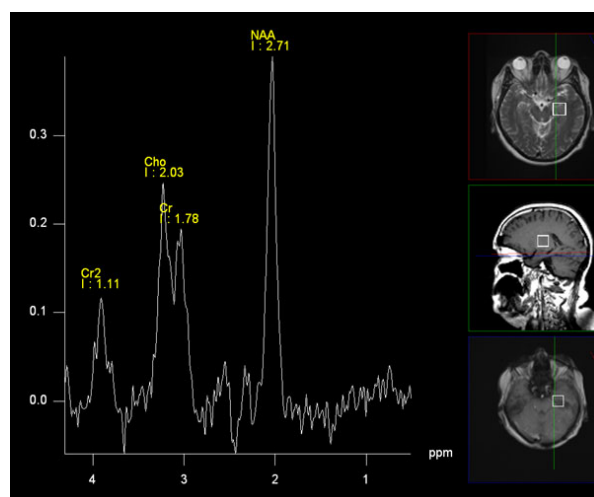
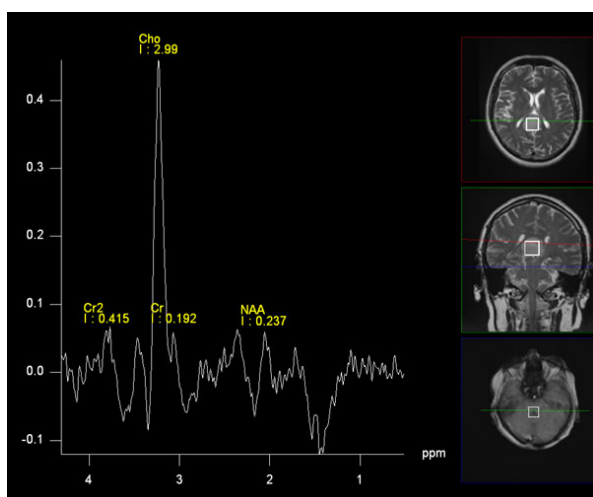
невриномы) характеризовались почти полным исчезновением нейронального маркера NAA. Дополнительная информация, полученная при МРС, увеличила количество правильных диагнозов с 55% до 71%, снизила количество неправильных с 15% до 9% и неясных диагнозов с 30% до 14%.

Дифференциация абсцессов с кистозными и некротическими опухолями может быть затруднена ввиду стертой клинической симптоматики и сходства визуализационной картины. В то же время ^1H -МРС-спектры опухолей и абсцессов существенно различаются. Для абсцессов характерно наличие пиков аминокислот (валин, лейцин, изолейцин) на 0,9 ppm, лактата на 1,3 ppm, аланина на 1,5 ppm, ацетата на 1,9 ppm, сукцината на 2,4 ppm, которые являются конечными продуктами метаболизма микроорганизмов. В кистозных и некротических опухолях (метастазы, глиобластома) выявляются только пики лактата и липидов [24].

ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ТИПОВ ОПУХОЛЕЙ

Наибольшее количество опубликованных работ по ^1H -МРС посвящены дифференциации гистологических типов опухолей и степеней злокачественности глиом. Дифференциальная диагностика первичных опухолей и метастазов в головном мозге имеет важное значение, поскольку при метастазах в первую очередь необходимо провести поиск первичной опухоли, а лечение первичных и метастатических опухолей в головном мозге имеет ряд существенных различий. Для метастазов характерно отсутствие или практически полное отсутствие NAA и Cr (не нейрональные опухоли). В дифференциальной диагностике помогает изучение МРС-спектров из зон перитуморального отека: отношение $\text{Cho}/\text{NAA} > 1$ и повышение отношения Cho/Cr характерны для высоко-злокачественных глиом. Это, вероятно, отражает инфильтрацию опухоли за пределы ее видимых границ в противоположность вазогенному отеку при метастазах [6,25].

Величины пиков NAA и Cr в менингиомах и невриномах практически равны нулю. Для менингиомы характерно существенное повышение Cho, а также увеличение пика аланина (рисунок 3) [26].



А

Б

Рисунок 3 – МРС при менингиоме: А – в опухоли повышен пик Cho и аланина; Б – спектр из неизмененного участка мозга для сравнения

Повышение lip в солидной опухоли может указывать на лимфому (рисунок 4), в то время как повышение lip в некротической части опухоли характерно для глиобластомы.

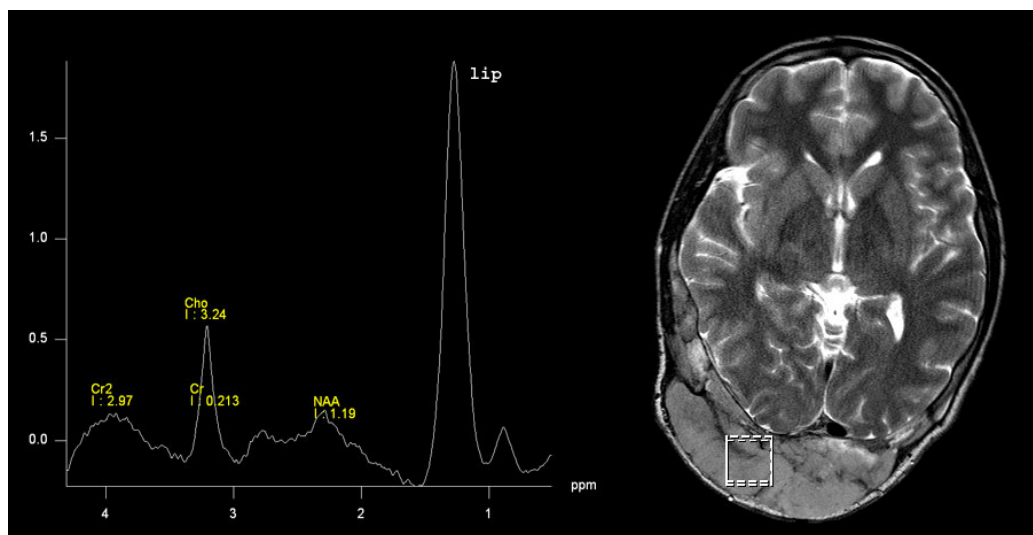


Рисунок 4 – МРС при неходжкинской лимфоме с поражением затылочной кости. В опухоли значительно повышен пик lip. На МР-изображении справа показан участок сбора информации

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

Определение степени злокачественности опухолей головного мозга имеет важное практическое значение, поскольку низко-злокачественные опухоли (I-II грейд по классификации ВОЗ) обычно подлежат хирургическому лечению, в то время как высоко-злокачественные (III-IV грейд) подвергаются лучевой терапии с возможным присоединением химиотерапии [27]. С другой стороны, опухоли низкой злокачественности в ряде случаев наблюдают до момента прогрессирования, которое может быть обусловлено повышением степени злокачественности. Рецидивные опухоли также не редко имеют более высокий грейд, чем до начала лечения. На дооперационном этапе злокачественность опухолей обычно оценивают по способности накапливать контрастное вещество: более злокачественные опухоли интенсивно накапливают контрастное вещество вследствие повреждения гемато-энцефалического барьера, в то время как при опухолях I-II степени злокачественности контрастного усиления может не быть. Специфичность этого теста лишь умеренная. При первичных опухолях головного мозга МРС может быть более точной в определении степени злокачественности и, следовательно, прогноза, чем стандартное МР-

исследование с гадолинием. Чувствительность, специфичность и точность ^1H -МРС в дифференциации высоко- и низко-злокачественных опухолей составляет 100%, 86% и 96% соответственно. Наиболее важными для оценки степени злокачественности метаболитами являются [6]:

- Cho – маркер пролиферативной активности опухолей, отражающий плотность клеточного состава. Более высокий Cho соответствует большей злокачественности за исключением глиобластом, в которых Cho может быть снижен ввиду наличия некроза.
- Аналогично имеется прямая связь между повышением уровня Lac и увеличением степени злокачественности.
- Lip обычно обнаруживаются в высоко-злокачественных некротических опухолях (рисунок 5), но могут выявляться и в низко-злокачественных.
- Наиболее выраженное снижение пиков NAA и Cr происходит в более злокачественных опухолях.
- При низких значениях TE (30-35 мсек) соотношение ml/Cr в низко-злокачественных опухолях обычно больше, чем в высоко-злокачественных.

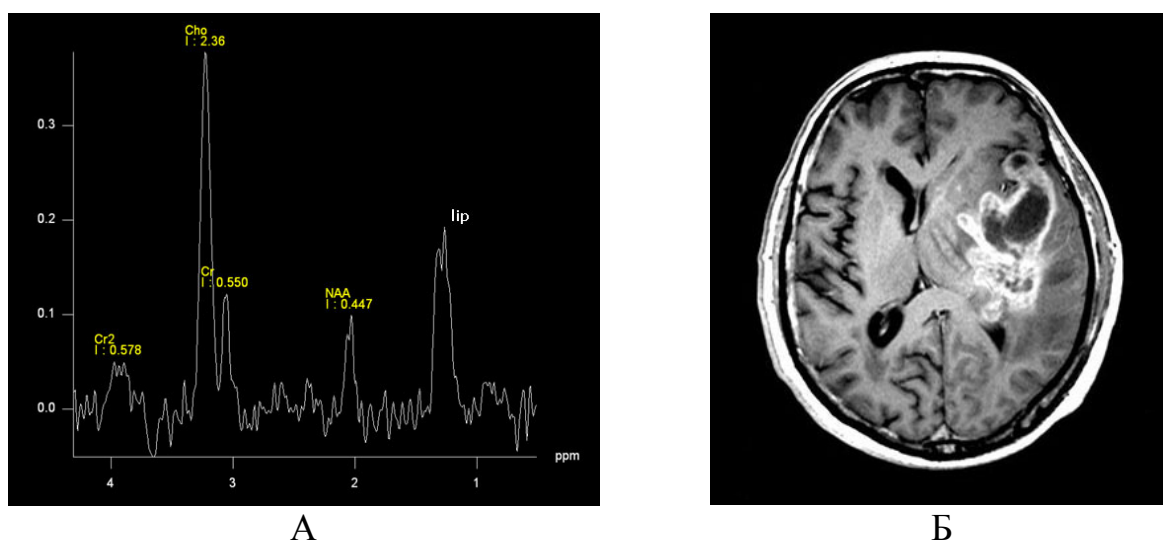


Рисунок 5 – МРС при глиобластоме: А – в опухоли повышены пик Cho (признак злокачественной глиальной опухоли) и пик lip (характеризует наличие некроза); Б – T1-взвешенное изображение после контрастного усиления, на котором видна опухоль левой височной доли с обширным некрозом

Herminghaus S. et al. [28] применили автоматический алгоритм анализа спектров, который был тренирован на группе из 90 пациентов с опухолями известной степени злокачественности. Данный алгоритм использовали при анализе спектров 126 пациентов с опухолями головного мозга неизвестной степени злокачественности с целью их разделения на высоко- и низко-

злокачественные. Чувствительность и специфичность при этом составили 95% и 93% соответственно. Диагностическая точность снижалась при попытке разделения опухолей III и IV степеней злокачественности, в случае чего 6 опухолей грейда IV были отнесены к грейду III. По мнению Cha S., настоящий уровень развития МРС пока не может заменить определение грейда опухолей головного мозга путем хирургической биопсии [29].

ВЫБОР НАИЛУЧШЕГО МЕСТА ДЛЯ БИОПСИИ

Ввиду известной морфологической гетерогенности опухолей головного мозга в одной и той же опухоли могут присутствовать дифференцированные и недифференцированные клетки. В глиобластоме могут быть найдены клетки менее злокачественной астроцитомы [30]. Поскольку грейд устанавливается по самым злокачественным клеткам, важное значение приобретает выбор места биопсии. На МРС возлагаются надежды в определении наиболее жизнеспособных участков опухоли, подходящих для биопсии. Предполагается, что в некоторых случаях МРС может быть точнее биопсии, поскольку анализу при МРС подвергаются большие по размеру участки тканей, а биопсия не всегда производится из участков опухоли с наибольшей плотностью клеток, что может привести к недооценке грейда.

Dowling C. et al. использовали интраоперационную трехмерную МР-спектроскопическую визуализацию для наведения стереотаксической биопсии. При получении биоптата из участков мозга с повышенным пиком Cho и снижением NAA гистологически во всех случаях подтверждалась опухоль [31]. При снижении уровня этих метаболитов ниже нормальных значений в гистологических препаратах присутствовали некроз, инфильтрация макрофагами и смешанные ткани с клетками опухоли низкой, средней и высокой степени злокачественности. Авторы заключают, что МРС может локализовать участки жизнеспособной опухоли, подходящие для биопсии. Зоны максимального повышения Cho являются наилучшими для этого.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГРАНИЦ ОПУХОЛИ И ПЛАНИРОВАНИЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

При глиомах опухолевые клетки могут быть обнаружены на расстоянии более 3 см от края визуализируемой при МРТ с контрастным усилением опухоли [32]. Зоны повышения интенсивности сигнала вокруг опухоли на T2-взвешенных МР-изображениях могут представлять собой вазогенный отек, опухолевую инфильтрацию и/или быть следствием изменений после лучевой терапии и химиотерапии. Поскольку результаты ¹H-МР-спектроскопии лучше коррелируют с гистологическими данными в отношении местного распространения опухоли, чем стандартное МР-исследование, имеет смысл учитывать данные МРС при планировании локального лечения [31].

Для определения границ распространения опухоли и характеристики ее внутренней тканевой структуры необходимо получить информацию из множества вокселей как внутри опухоли, так и вокруг нее. Для этого используют мультивоксельную спектроскопию. Применение трехмерного варианта мультивоксельной спектроскопии позволяет совместить предоставляемую ей метаболическую информацию с анатомической КТ/МРТ исследований, в том числе для планирования лучевой терапии, а также с картами распределения доз при анализе планов облучения [32].

Стандартный подход предусматривает облучение при глиомах низкой степени злокачественности зон повышения интенсивности сигнала на T2-взвешенных МР-изображениях + 1-2 см, а при глиомах высокой степени злокачественности + 2-3 см [27].

Pirzkall A. et al. [33] сравнили размеры зоны повышения интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях с размерами зоны повышения метаболического индекса Cho/NAA (CIN) при МРС. В зонах повышения CIN имеется высокая вероятность опухолевого поражения. При глиомах II степени злокачественности зона метаболических нарушений не выходила за пределы высокого T2-сигнала в 55% случаев, в остальных случаях превышала не более 22 мм. Делается вывод, что планирование облучения на зону T2-повышенного сигнала плюс выходящие за нее участки повышения CIN снизит размеры полей облучения и изменит их форму.

В другом исследовании этих же авторов [34] при глиомах III-IV степени злокачественности зона повышения CIN выходила за пределы T2-повышенного сигнала у 88% больных, максимальное превышение составляло 28 мм. Использование спектроскопической визуализации при высокозлокачественных глиомах увеличит размеры и изменит форму объема, получающего наибольшую дозу облучения (boost), и уменьшит размер объема тканей, получающих стандартную дозу. По мнению авторов, использование МРС при планировании лучевой терапии потенциально способно улучшить локальный контроль и снизить частоту осложнений.

Роль мультивоксельной МРС в определении мишени и прогнозировании выживаемости после радиохирургии с использованием гамма-ножа показана в исследовании Graves E.E. et al. [35]. 36 больных с рецидивной глиомой были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия метаболических нарушений за пределами мишени до начала лучевой терапии. Средняя выживаемость пациентов при наличии метаболических нарушений за пределами мишени составила 36 недель, а при полном включении зоны метаболических нарушений в облученный объем – 96 недель. Данные результаты показывают важность учета данных МРС при планировании лучевой терапии.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Наличие или отсутствие эффекта от проводимого лечения является важным критерием для продолжения, прекращения или изменения схемы терапии. ^1H -МРС может быть использована для:

- Слежения за изменениями в опухоли в процессе и после лучевой терапии.
- Подтверждения нерадикальности удаления опухоли и выявления рецидива раньше, чем стандартная МРТ.
- Дифференциации нерадикально удаленной и рецидивной опухоли от посттерапевтических изменений.

В процессе лучевой терапии опухолей головного мозга отмечается снижение пика NAA как в опухоли, так и в неизменном веществе мозга (нейрональное повреждение). Параллельно с уменьшением размеров опухоли в ней происходит снижение Cho, что является признаком эффективности лечения [9]. Транзиторное снижение NAA и повышение Cho в окружающем нормальном веществе мозга может сохраняться на протяжении 4 месяцев после лучевой терапии [32].

Tedeschi G. et al. использовали МРС в динамике у 27 больных с глиомами. Во всех случаях прогрессирования (рецидива) имело место повышение сигнала Cho более 45%, во всех случаях стабилизации – увеличение менее 35% или снижение [36]. Graves E.E. et al. выявили повышение отношения Cho/Cr как признак рецидива опухоли после радиохирургии раньше, чем появлялось контрастное усиление [37].

Постлучевой некроз обычно выявляется в течение 6 месяцев после лучевой терапии. Дифференциальная диагностика с рецидивом опухоли на основании клинических признаков и симптомов невозможна. Аналогично КТ и МРТ не могут достоверно отличить эти состояния, для которых в равной степени характерны вазогенный отек, нарушение церебро-васкулярного барьера (что проявляется контрастным усилением) и образование полостей. Увеличение образования в динамике также не является надежным дифференциальным критерием, так как может встречаться при постлучевом некрозе. Большие надежды возлагались на позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ). Считается, что рецидивная опухоль при ПЭТ представлена гиперметаболическим, а постлучевой некроз – гипометаболическим очагом. Вместе с тем, в исследовании Ricci P.E. et al. [38] результаты ПЭТ-диагностики оказались верными лишь в 21 (68%) случае и ошибочными в 9 (29%), в том числе 2 ложно-отрицательных (гипометаболические очаги оказались рецидивной опухолью) и 7 ложно-положительных (гиперметаболические очаги оказались постлучевым некрозом). В большинстве (88%) случаев постлучевого некроза выявлялся гиперметаболический очаг. Чувствительность ПЭТ составила 86%, специфичность – 73%.

При МРС постлучевой некроз характеризуется снижением Cho, повышением Lac и lip. Повышение Lac и lip менее специфично, поскольку

может присутствовать и при опухолевом некрозе. Повышение Cho и отношения Cho/NAA говорит в пользу рецидива опухоли [6]. Для дифференциации нерадикально удаленной или рецидивной опухоли от постлучевого некроза использовали повышение пика Cho>50% по отношению к противоположному полушарию головного мозга или отношение Cho/Cr>2. Чувствительность метода составляла 64-95%, специфичность – 83-100% [10].

Таким образом, ¹H-MР-спектроскопия предоставляет принципиально новую метаболическую информацию о состоянии опухоли и неизмененного вещества мозга в дополнение к анатомической информации, получаемой при стандартном МР-исследовании. Эта информация может быть использована для дифференциации опухолевых и неопухолевых заболеваний головного мозга, уточнения степени злокачественности опухоли на дооперационном этапе, навигации биопсии, определения границ роста и планировании лучевой терапии, диагностики рецидива и его дифференциации от посттерапевтических изменений. Использование МРС при опухолях головного мозга, особенно ее мультивоксельного варианта, заслуживает более пристального внимания и дальнейшего углубленного изучения.

Список использованных источников

1. Frahm J., Bruhn H., Gyngell M.L., et al. Localized high-resolution proton NMR spectroscopy using stimulated echoes: initial applications to human brain in vivo // Magn. Reson. Med. 1989. Vol. 9, N 1. P. 79–83.
2. Frahm J., Bruhn H., Gyngell M.L., et al. Localized proton NMR spectroscopy in different regions of the human brain in vivo. Relaxation times and concentrations of cerebral metabolites // Magn. Reson. Med. 1989. Vol. 11, N 1. P. 47–63.
3. Bruhn H., Frahm J., Gyngell M.L., et al. Noninvasive differentiation of tumors with use of localized H-1 MR spectroscopy in vivo: initial experience in patients with cerebral tumors // Radiology. 1989. Vol. 172, P. 541–548.
4. Langkowski J.H., Wieland J., Bomsdorf H., et al. Pre-operative localized in vivo proton spectroscopy in brain tumors at 4.0 Tesla – first results // Magn. Reson. Imaging. 1989. Vol. 7, P. 547–555.
5. Sijens P.E., Oudkerk M. Clinical Magnetic Resonance Spectroscopy // Imaging decisions. 2005. N 1. P. 23–38.
6. Brando L.A., Domingues R.C. MR spectroscopy of the brain. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2004.
7. Sibtain N.A., Howe F.A., Saunders D.E. The clinical value of proton magnetic resonance spectroscopy in adult brain tumours // Clinical Radiol. 2007. Vol. 62, P. 109–119.
8. Majos C., Julia-Sape M., Alonso J., et al. Brain Tumor Classification by Proton MR Spectroscopy: Comparison of Diagnostic Accuracy at Short and Long TE // Am. J. Neuroradiol. 2004. Vol. 25, P. 1696–1704.

9. Gillard J.H., Waldman A.D., Barker P.B. Clinical MR Neuroimaging: Diffusion, Perfusion and Spectroscopy. Cambridge: Cambridge University Press, 2004.
10. Hollingworth W., Medina L.S., Lenkinski R.E., et al. A Systematic Literature Review of Magnetic Resonance Spectroscopy for the Characterization of Brain Tumors // Am. J. Neuroradiol. 2006. Vol. 27, P. 1404–1411.
11. Ricci P.E., Pitt A., Keller P.J., et al. Effect of Voxel Position on Single-Voxel MR Spectroscopy Findings // Am. J. Neuroradiol. 2000. Vol. 21, P. 367–374.
12. Ricci P.E. Jr. Proton MR spectroscopy in ischemic stroke and other vascular disorders // Neuroimaging Clin. N. Am. 1998. Vol. 8, N 4. P. 881–900.
13. Friedman S.D., Brooks W.M., Jung R.E., et al. Quantitative proton MRS predicts outcome after traumatic brain injury // Neurology. 1999. Vol. 52, N 7. P. 1384–1391.
14. Remy C., Grand S., Lai E.S., et al. ¹H MRS of human brain abscesses in vivo and in vitro // Magn. Reson. Med. 1995. Vol. 34, P. 508–514.
15. De Stefano N., Caramanos Z., Preul M.C., et al. In vivo differentiation of astrocytic brain tumors and isolated demyelinating lesions of the type seen in multiple sclerosis using ¹H magnetic resonance spectroscopic imaging // Am. J. Neuroradiol. 1998. Vol. 44, N 2. P. 273–278.
16. Chang L., Miller B.L., McBride D., et al. Brain lesions in patients with AIDS: H-1 MR spectroscopy // Radiology 1995. Vol. 197, N 2. P. 525–531.
17. Shonk T.K., Moats R.A., Gifford P., et al. Probable Alzheimer disease: diagnosis with proton MR spectroscopy // Radiology. 1995. Vol. 195, N 1. P. 65–72.
18. Kuzniecky R., Hetherington H., Pan J., et al. Proton spectroscopic imaging at 4.1 tesla in patients with malformations of cortical development and epilepsy // Neurology. 1997. Vol. 48, N 4. P. 1018–1024.
19. Hunter J.V., Wang Z.J. MR spectroscopy in pediatric neuroradiology // Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am. 2001. Vol. 9, N 1. P. 165–189.
20. Ross B.D., Jacobson S., Villamil F., et al. Subclinical hepatic encephalopathy: proton MR spectroscopic abnormalities // Radiology. 1994. Vol. 193, N 2. P. 457–463.
21. Rand S. D., Prost R., Haughton V., et al. Accuracy of Single-Voxel Proton MR Spectroscopy in Distinguishing Neoplastic from Nonneoplastic Brain Lesions // Am. J. Neuroradiol. 1997. Vol. 18, P. 1695–1704.
22. Butzen J., Prost R., Chetty V., et al. Discrimination between neoplastic and nonneoplastic brain lesions by use of proton MR spectroscopy: the limits of accuracy with logistic regression model // Am. J. Neuroradiol. 2000. Vol. 21, P. 1213–1219.
23. Moller-Hartmann W., Herminghaus S., Krings T. Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions // Neuroradiology. 2002. Vol. 44, N 5. P. 371–381.

24. Lai P.H., Ho J.T., Chen W.L., et al. Brain Abscess and Necrotic Brain Tumor: Discrimination with Proton MR Spectroscopy and Diffusion-Weighted Imaging // *Am. J. Neuroradiol.* 2002. Vol. 23, P. 1369–1377.
25. Law M., Cha S., Knopp E.A., et al. High-grade gliomas and solitary metastases: differentiation by using perfusion and proton spectroscopic MR imaging // *Radiology*, 2002. Vol. 222, P. 715–721.
26. Ott D., Henning J., Ernst T. Human brain tumours: assessment with in vivo proton MR spectroscopy // *Radiology*. 1993. Vol. 186, P. 745–752.
27. Об утверждении клинических протоколов «Алгоритмы диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями»: Приказ МЗ РБ, 9 февраля 2007 г., № 80, Минск, 2007.
28. Herminghaus S., Dierks T., Pilatus U., et al. Determination of histopathological tumor grade in neuroepithelial brain tumors by using spectral pattern analysis of in vivo spectroscopic data // *J. Neurosurg.* 2003. Vol. 98, P. 74–81.
29. Cha S. Update on Brain Tumor Imaging: From Anatomy to Physiology // *Am. J. Neuroradiol.* 2006. Vol. 27, P. 475–487.
30. Paulus W., Peiffer J. Intratumoral histologic heterogeneity of gliomas. A quantitative study // *Cancer*. 1989. Vol. 64, N 2. P. 442–447.
31. Dowling C., Bollen A.W., Noworolski S.M., et al. Preoperative proton MR spectroscopic imaging of brain tumors: correlation with histopathologic analysis of resection specimens // *Am. J. Neuroradiol.* 2001. Vol. 22, P. 604–612.
32. Nelson S.J., Graves E., Pirzkall A., et al. In vivo molecular imaging for planning radiation therapy of gliomas: An application of ¹H MRSI // *J. Magn. Reson. Imaging*. 2002. Vol. 16, N 4. P. 464–476.
33. Pirzkall A., Nelson S.J., McKnight T.R., et al. Metabolic imaging of low-grade gliomas with three-dimensional magnetic resonance spectroscopy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002. Vol. 53, P. 1254–1264.
34. Pirzkall A., McKnight T.R., Graves E.E., et al. MR-spectroscopy guided target delineation for high-grade gliomas // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001. Vol. 50, P. 915–928.
35. Graves E.E., Nelson S.J., Vigneron D.B., et al. A preliminary study of the prognostic value of proton magnetic resonance spectroscopic imaging in gamma knife radiosurgery of recurrent malignant gliomas // *J. Neurosurg.* 2000. Vol. 46, P. 319–326.
36. Tedeschi G., Lundbom N., Raman R., et al. Increased choline signal coinciding with malignant degeneration of cerebral gliomas: a serial proton magnetic resonance spectroscopy imaging study // *J. Neurosurg.* 1997. Vol. 87, N 4. P. 516–524.
37. Graves E.E., Nelson S.J., Vigneron D.B., et al. Serial proton MR spectroscopic imaging of recurrent malignant gliomas after gamma knife radio surgery // *Am. J. Neuroradiol.* 2001. Vol. 22, P. 613–624.

38. Ricci P.E., Karis J.P., Heiserman J.E., et al. Differentiating recurrent tumor from radiation necrosis: time for re-evaluation of positron emission tomography? // Am. J. Neuroradiol. 1998. Vol. 19, P. 407–413.