

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

УДК 616-073.75:616.006.484

Т. Г. Грибанова¹, В. А. Фокин^{1,2}, Б. В. Мартынов¹,
Г. Е. Труфанов^{1,2}, В. Н. Малаховский¹, С. В. Серебрякова^{1,3}

**СОПОСТАВЛЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ
В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ РЕЦИДИВА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ЛУЧЕВОГО НЕКРОЗА**

¹ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО ФР, Российская Федерация, 194044, Санкт-Петербург, ул. Клиническая, 6

² Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Российская Федерация, 197341, Санкт-Петербург, Аккуратова, 2

³ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова МЧС России, Российская Федерация, 194044, Санкт-Петербург, ул. Клиническая, 4/2

Проблема дифференциальной диагностики рецидива высокозлокачественных глиом и лучевого некроза остается актуальной. Накопление контрастного вещества для этих состояний проявляется идентично при магнитно-резонансной томографии, что свидетельствует о повреждении гематоэнцефалического барьера. Магнитно-резонансная перфузия позволяет исследовать кровоток в области накопления контраста и определить его количественные показатели. Сопоставление зон накопления контрастного вещества с признаками гипер-, гипоперфузии и активности радиофармпрепарата при позитронно-эмиссионной томографии позволит улучшить дифференциальную диагностику рецидива и лучевого некроза. Проведено 154 исследования на различных этапах лечения. Выявлено 48 рецидивов и 8 лучевых повреждений, которые проявлялись накоплением контрастного вещества с признаками гипер- и гипоперфузии соответственно, а также отмечалось совпадение зон рецидива с повышением активности радиофармпрепарата. При МР-диффузии существенных различий для дифференциальной диагностики не определяется. Библиогр. 8 назв. Ил. 2. Табл. 4.

Ключевые слова: головной мозг, глиальные опухоли, лучевая терапия, магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная перфузия, лучевой некроз, рецидив.

**COMPARISON OF DIFFERENT METHODS OF NEUROIMAGING IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS
OF THE RECURRENCE OF MALIGNANT BRAIN TUMORS AND RADIATION NECROSIS**

T. G. Gribanova¹, V. A. Fokin^{1,2}, B. V. Martynov¹, G. E. Trufanov^{1,2}, V. N. Malakhovskiy¹,
S. V. Serebryakova^{1,3}

¹ Military Medical Academy. S. M. Kirov, 6, Clinical ul., St. Petersburg, 194044, Russian Federation

² Northwestern Federal Medical Research Center. V. A. Almazov, 2, Akkuratova ul., St. Petersburg, 197341, Russian Federation

³ All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine. A. M. Nikiforova EMERCOM of Russia, 4/2, Clinical ul., St. Petersburg, 194044, Russian Federation

The problem of differential diagnosis of recurrent gliomas and radiation necrosis is still of current interest. The contrast enhancement for these different states appears similar in magnetic resonance imaging, and is the result of damage to the blood-brain barrier. Magnetic resonance perfusion allows us to investigate the blood flow in the enhanced area in contrast and determine its quantitative indicators. Comparison of the enhanced areas with signs of hyper- and hypoperfusion and radiopharmaceutical activity with positron emission tomography will improve the differential diagnosis of recurrence and radiation necrosis. 154 test conducted at different stages of treatment were examined. We revealed 48 recurrence and 8 of radiation damage, which manifested in contrast enhancement with signs of hyper- and hypoperfusion, respectively, and we also noted the coincidence of recurrence areas with increased radiopharmaceutical activity areas. There are no significant differences with MR diffusion for differential diagnosis. Refs 8. Figs 2. Tables 4.

Keywords: brain, glial tumors, radiation therapy, magnetic resonance imaging, magnetic resonance perfusion, radiation necrosis, relapses.

Введение

Дифференциальная диагностика лучевого некроза и рецидива — серьезная проблема в лечении пациентов, имеющих высокозлокачественные опухоли головного мозга (Grade III, Grade IV) и прошедших лучевую терапию. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) определяется схожесть проявления этих состояний в виде накопления контрастного вещества (КВ), индуцированного повреждением гематоэнцефалического барьера. Все чаще используется магнитно-резонансная перфузия (МР-перфузия) для оценки кровотока и решения этой проблемы. Для улучшения диагностики мы сопоставили МР-перфузию с позитронно-эмиссионной компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) и магнитно-резонансной диффузией (МР-диффузией).

Материалы и методы исследования

Всего было обследовано 154 пациента (табл. 1). Из них 124 с первичными опухолями головного мозга, подозрительных на глиомы, до оперативного лечения. Затем все больные были разделены на три группы по гистологической классификации злокачественных опухолей головного мозга, учитывающей степень злокачественности — Grade II, Grade III, Grade IV. Первая группа (Grade II) составила 39 пациентов, и в дальнейшем исследовании они участвовали только для контроля лечения. Оставшуюся группу пациентов из 85 человек (Grade III, Grade IV) мы продолжали обследовать перед лучевой терапией и после нее, в срок 4, 6, 9, 12 и 24 месяцев. Также в данную группу вошли 30 пациентов с высокозлокачественными

Таблица 1. Распределение пациентов на группы по гистологической классификации злокачественных опухолей головного мозга, учитывающей степень злокачественности (ВОЗ, 2007 г.)

Группа	Количество исследований на всех этапах наблюдения	Количество исследований с ретроспективным анализом зон накопления контрастного вещества	Всего
Grade II	39	–	39
Grade III	60	17	77
Grade IV	25	13	38
Всего	124	30	154

глиомами (Grade III, Grade IV) в отсроченный послеоперационный период и после проведенной лучевой терапии сроком более шести месяцев, у которых первичные исследования проводились без применения МР-перфузии и очаги накопления контрастного вещества были проанализированы ретроспективно и сопоставлены с показателями МР-перфузии. Итого количество пациентов в группе исследования составило: Grade III — 77 человек, Grade IV — 38 человек.

Результаты исследования

Комплексное исследование проводилось на МР-томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл по стандартным протоколам: T2-ВИ, T1-ВИ, Tuned Inversion Recovery Method (TIRM) — инверсия-восстановление с подавлением сигнала свободной жидкости, МР-диффузия, постконтрастные T1-ВИ в трех взаимно перпендикулярных плоскостях, МР-перфузия в аксиальной плоскости. При необходимости в случае подозрения на кровоизлияние в объем исследования дополнительно входило использование импульсной последовательности градиентного эха (GRE).

При проведении МР-перфузии определялись следующие показатели:

- объем мозгового кровотока (cerebral blood volume — CBV);
- среднее время прохождения контрастного вещества (mean transit time — МТТ);
- скорость мозгового кровотока (cerebral blood flow — CBF);
- время до пика (time to peak — ТТР).

Полученные данные обрабатывали с помощью встроенной постпроцессорной программы (Perfusion MR), а также программой Olea Sphere (Olea Medical) для расчета перфузионных показателей и включали в себя построение карт мозгового кровотока (МТТ, ТТР, CBV, CBF) и расчет относительных (relative — r) показателей мозгового кровотока как в «зоне интереса», так и в коллатеральных участках неизменного вещества мозга: МТТ, rТТР, rCBV, rCBF=rCBV/МТТ. Затем высчитывали соотношение показателей в области интереса к неизменному веществу головного мозга в контралатеральном полушарии ROI1/ROI2.

ПЭТ-КТ проводилась пациентами самостоятельно в амбулаторном порядке, в учреждениях города с использованием радиофармпрепарата (РФП) ¹¹C-метионин. Полученные данные ПЭТ-КТ мы совмещали с нашими результатами при использовании программного пакета «Fusion».

При получении стандартных МР-изображений оценивались следующие показатели: локализация и размер опухоли, ее структурные изменения (наличие кистозного или солидного компонента, некроза, геморрагического пропитывания), наличие отека, смещения срединных структур, ишемических изменений, зоны накопления контрастного вещества. Изменения показателей при МР-перфузии (rCBV, rCBF, МТТ, rТТР) оценивались как в зоне интереса, так и на контралатеральных участках неизменного вещества мозга. За 100 % брали показатели неизменного контралатерального полушария головного мозга.

Затем мы совмещали зоны активности радиофармпрепарата (ПЭТ-КТ с ¹¹C-метионином) с зонами накопления контрастного вещества на МРТ, имеющими признаки гипер- и гипоперфузии.

Также мы проанализировали показатели МР-диффузии в зонах интереса для уточнения возможности данной методики в дифференциальной диагностике рецидива глиальных опухолей и радионекроза.

Исследование образований головного мозга до оперативного лечения показало, что в группе Grade II однородное накопление контрастного вещества отмечалось у четырех пациентов без признаков гиперперфузии, в остальных 35 случаях накопление контраста и изменение показателей перфузии не выявлялись. В группах Grade III, Grade IV накопление контрастного вещества отсутствовало в десяти случаях, в 35 — накопление контрастного вещества носило слабоинтенсивный неоднородный характер, в 40 — интенсивный неоднородный характер. В зонах накопления контрастного вещества отмечались признаки гиперперфузии в виде увеличения rCBV и rCBF, увеличение МТТ в меньшей степени, rГТР не изменен (табл. 2).

Таблица 2. Показатели МР-перфузии в зонах накопления контрастного вещества в первичных глиомах головного мозга

Относительные показатели перфузии	В зоне накопления у пациентов с опухолями Grade II, n = 4 (ROI1/ROI2)	В зоне накопления у пациентов с опухолями Grade III, Grade IV n = 75	
		слабоинтенсивное n = 35 (ROI1/ROI2)	интенсивное n = 40 (ROI1/ROI2)
rCBV	1,1	1,5	2,8
rCBF	1,0	1,8	2,0
МТТ	1,0	1,1	1,2
rГТР	0,98	0,78	0,7

Из представленной таблицы установлено, что накопление контрастного вещества более характерно для опухолей групп Grade III, Grade IV и чем выше степень злокачественности, тем более интенсивное накопление контраста отмечается. Показатели перфузии в этих группах выше, чем в группе Grade II.

В отсроченный послеоперационный период (перед лучевой терапией) было обследовано 85 пациентов в группах Grade III, Grade IV. Накопление контрастного вещества (КВ) отсутствовало в половине случаев (42), еще у 28 пациентов накопление КВ присутствовало в остаточных опухолях при возможности полного удаления, и в 15 случаях накопление сохранялось по периферии удаленного образования.

После лучевой терапии обследовано 60 пациентов (Grade III, Grade IV): 30 — в период от четырех и более месяцев (анализ данных сделан с учетом МР-перфузии, проведенной до лучевой терапии), 30 — в период свыше шести месяцев после лучевой терапии (без учета ранее проведенной перфузии с ретроспективным анализом зон накопления). Рецидив заболевания диагностирован у 48 пациентов (Grade III, Grade IV) и был подтвержден ПЭТ-КТ с 11С-метионином (табл. 3).

Установлено, что при рецидиве заболевания отмечается повышение объема и скорости мозгового кровотока в 2,5 и 2,0 раза, некоторое увеличение МТТ.

При совмещении ПЭТ-КТ с 11С-метионином и зон накопления контрастного вещества, которые имели признаки гиперперфузии, отмечалось их совпадение (рис. 1).

Таблица 3. Показатели перфузии в зоне рецидива

Относительные показатели перфузии	В зоне накопления КВ при рецидиве (Grade III, Grade IV) <i>n</i> = 48 (ROI1/ROI2)
rCBV	2,8
rCBF	2,0
MTT	1,7
rTTP	0,95

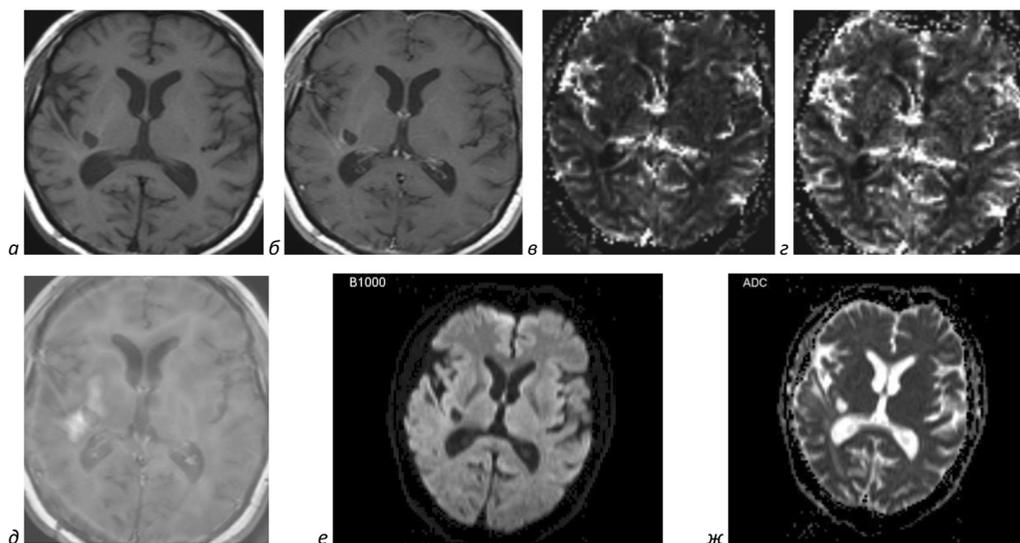


Рис. 1. Больная А., 47 лет. Состояние после комбинированного лечения глиобластомы (Grade IV), рецидив: *a* — преконтрастные Т1-ВИ, зона рецидива (стрелка); *b* — постконтрастные Т1-ВИ, зоны накопления контрастного вещества в виде повышенного сигнала (стрелка); *v, z* — МР-перфузия: в rCBV карта, *z* — rCBF карта, *d* — совмещенное ПЭТ-КТ с зоной накопления контрастного вещества, *e, ж* — МР-диффузия: *e* — $B=1000$, *ж* — ИКД (ADC) карта

При МР-диффузии в зонах рецидива, которые накапливали контрастное вещество, отмечалось повышение сигнала на $b = 1000$, коэффициент диффузии на ИКД картах повышался (в 1,4 раза) (рис. 2).

Таким образом, при рецидиве в зоне накопления контрастного вещества отмечаются признаки гиперперфузии в виде повышения показателей объема и скорости мозгового кровотока (rCBV и rCBF), умеренное повышение МТТ, при этом rTTP практически не изменяется. Данная зона совпадает при совмещении с зоной повышения активности РФП. При МР-диффузии отмечается повышение сигнала на $b = 1000$, без существенных изменений показателей на картах ИКД.

Лучевой некроз (ЛН) диагностирован в шести случаях (Grade III), он определялся в виде слабоинтенсивного отсроченного накопления контрастного вещества на Т1-ВИ в области лучевого воздействия преимущественно по периферии.

При МР-перфузии в зоне предполагаемого лучевого некроза, где визуализировалось накопление КВ, отмечалось снижение объема и скорости мозгового кро-

вотока до 0,56 и 0,46 соответственно (табл. 4). При ПЭТ-КТ в данной зоне активности РФП не определяется. При МР-диффузии отмечается повышение сигнала на $b = 1000$ и повышение коэффициента диффузии в зоне интереса в среднем на 1,5 (рис. 2).

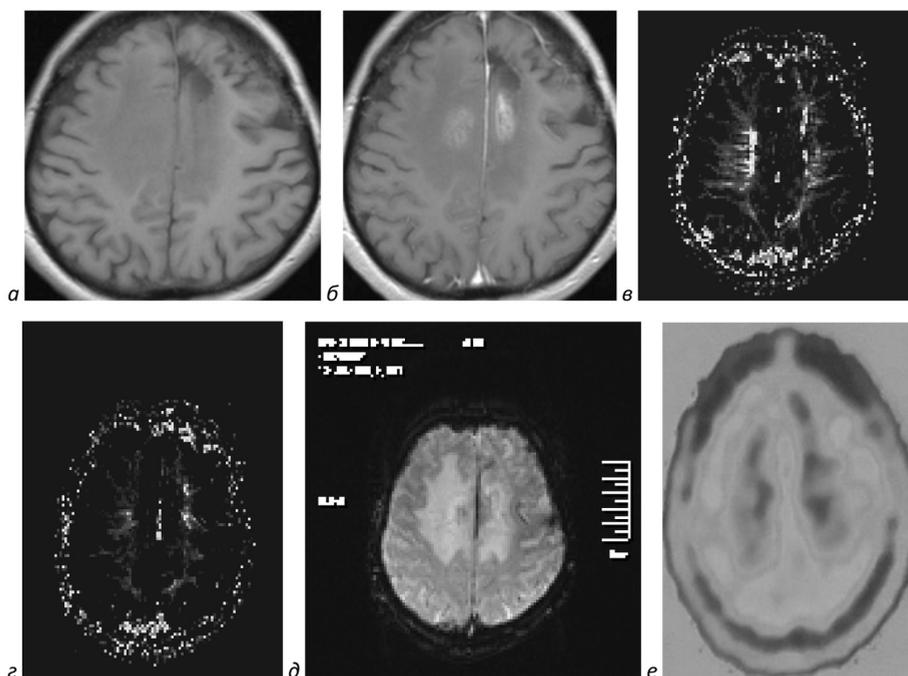


Рис. 2. Больной А., 46 лет. Состояние после комбинированного лечения анапластической астроцитомы (Grade III), лучевой некроз: а — преконтрастные Т1-ВИ; б — постконтрастные Т1-ВИ, зоны накопления контрастного вещества в виде повышенного сигнала (стрелка); в, г — МР-перфузия: в rCBV карта, г — rCBF карта, д — МР-диффузия — ИКД (ADC) карта, е — совмещенное ПЭТ-КТ с зоной накопления контрастного вещества

Таблица 4. Показатели перфузии в зоне лучевого некроза

Относительные показатели перфузии	В зоне накопления КВ при ЛН (Grade III) $n = 6$ (ROI1/ROI2)
rCBV	0,57
rCBF	0,46
MTT	1,2
rTTP	1,06

Таким образом, при лучевом некрозе в зоне накопления контрастного вещества отмечаются признаки гипоперфузии в виде снижения показателей скорости и объема мозгового кровотока, а также отсутствие активности радиофармпрепарата. Однако при МР-диффузии отмечается повышение сигнала на $b = 1000$ и более значительное повышение показателей коэффициента диффузии на ИКД (2,2).

Обсуждение

МР-перфузия является эффективной методикой в дифференциальной диагностике рецидива глиальных опухолей и лучевого некроза, позволяющей выявлять морфологическую васкуляризацию ткани и отличать ее от лучевого некроза. Наиболее информативными показателями являются rCBV и rCBF, которые при наличии васкуляризованной ткани имеют показатель не менее 2,8 и 2,0 соответственно, а при наличии некроза — 0,57 и 0,46 соответственно. При совмещении зон накопления с ПЭТ-КТ возможно более четко определить границы рецидива, точнее дифференцировать рецидив опухоли и лучевой некроз в зонах гипер- и гипоперфузии.

МР-диффузия имеет повышенный коэффициент на ИКД картах как при рецидиве, так и при лучевом некрозе. В первом случае эти показатели несколько выше (2,2 и 1,4 соответственно). Этот метод не улучшает дифференциальную диагностику, но позволяет заподозрить клеточную концентрацию в зоне интереса.

Литература

1. Корниенко В. Н. и др. Нейрорадиология в начале XXI в. Достижения и перспективы развития // Лучевая диагностика и терапия. 2012. Т. 3, № 3. С. 8–20.
2. Савинцева Ж. И., Скворцова Т. Ю., Бродская З. Л. Современные методы нейровизуализации в дифференциальной диагностике лучевых поражений головного мозга у больных с церебральными опухолями // Лучевая диагностика и терапия. 2012. № 1. С. 15–23.
3. Скворцова Т. Ю., Бродская З. Л., Савинцева Ж. И. Современные методы нейровизуализации в дифференциальной диагностике лучевых поражений головного мозга у больных с церебральными опухолями // Бюллетень сибирской медицины. 2011. № 4. С. 130–136.
4. Трофимова Т. Н., Трофимов Е. А. Современные стратегии лучевой диагностики при первичных опухолях головного мозга // Практическая онкология. 2013. Т. 14, № 3. С. 142–147.
5. Alexiou G. A., Tsiouris S., Kyritsis A. P. et al. Glioma recurrence versus radiation necrosis: accuracy of current imaging modalities // J. Neurooncol. 2009. Vol. 95. P. 1–11.
6. Barajas R. F., Brandsma D., van den Bent M. J. Pseudoprogression and pseudoresponse in the treatment of gliomas // Curr. Opin. Neurol. 2009. Vol. 22, No 6. P. 633–638.
7. Burger P. C., Boyko O. B. The pathology of central nervous system radiation injury // Radiation injury to the nervous system / eds. P. H. Gutin, S. A. Leibel, G. E. Sheline. New York: Raven, 1991. P. 191–208.
8. Ozsunar Y., Mullins M. E., Kwong K. et al. Glioma recurrence versus radiation necrosis? A pilot comparison of arterial spin-labeled, dynamic susceptibility contrast enhanced MRI, and FDG-PET imaging // Acad. Radiol. 2010. Vol. 17, No 3. P. 282–290.

Для цитирования: Грибанова Т. Г., Фокин В. А., Мартынов Б. В., Труфанов Г. Е., Малаховский В. Н., Серебрякова С. В. Сопоставление различных методов нейровизуализации в дифференциальной диагностике рецидива злокачественных опухолей головного мозга и лучевого некроза // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. 2016. Вып. 3. С. 56–63. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2016.305.

References

1. Kornienko V. N. Neiroradiologiiia v nachale KhKhI v. Dostizheniia i perspektivy razvitiia [Neuroradiology in the early twenty-first. Achievements and prospects for development]. *Radiation diagnostics and therapy*, 2012, vol. 3, no. 3, pp. 8–20. (In Russian)
2. Savintseva J. I., Skvortsova T. Y., Brody Z. L. Sovremennyye metody neurovizualizatsii v differentsial'noi diagnostike luchevykh porazhenii golovnoogo mozga u bol'nykh s tserebral'nymi opukholiami [Current methods for differential diagnosis imaging beam brain lesions in patients with cerebral tumors]. *Beam diagnostics and therapy*, 2012, no. 1, pp. 15–23. (In Russian)
3. Skvortsov T. Y., Brody Z. L., Savintseva J. I. Sovremennyye metody neurovizualizatsii v differentsial'noi diagnostike luchevykh porazhenii golovnoogo mozga u bol'nykh s tserebral'nymi opukholiami [Modern neuroimaging in the differential diagnosis of radial brain lesions in patients with cerebral tumors]. *Bulletin*

of the Siberian medicine, 2011, no. 4, pp. 130–136. (In Russian)

4. Trofimova T.N., Trofimov E.A. Sovremennye strategii luchevoi diagnostiki pri pervichnykh opukholiakh golovnogo mozga [Modern strategy of radiodiagnosis at primary tumors of a brain]. *Practical oncology*, 2013, vol. 14, no. 3, pp. 142–147. (In Russian)

5. Alexiou G. A., Tsiouris S., Kyritsis A. p. et al. Glioma recurrence versus radiation necrosis: accuracy of current imaging modalities. *J. Neurooncol.*, 2009, vol. 95, pp. 1–11.

6. Barajas R. F., Brandsma D., van den Bent M. J. Pseudoprogression and pseudoresponse in the treatment of gliomas. *Curr. Opin. Neurol.*, 2009, vol. 22, no. 6, pp. 633–638.

7. Burger P. C., Boyko O. B. The pathology of central nervous system radiation injury. *Radiation injury to the nervous system*. Eds. Gutin P. H., Leibel S. A., Sheline G. E. New York, Raven, 1991, pp. 191–208.

8. Ozsunar Y., Mullins M. E., Kwong K. et al. Glioma recurrence versus radiation necrosis? A pilot comparison of arterial spin-labeled, dynamic susceptibility contrast enhanced MRI, and FDG-PET imaging. *Acad. Radiol.*, 2010, vol. 17, no. 3, pp. 282–290.

For citation: Griбанова Т.Г., Фокин В.А., Мартынов В.В., Труфанов Г.Е., Малаховский В.Н., Серебрякова С.В. Comparison of different methods of neuroimaging in differential diagnosis of the recurrence of malignant brain tumors and radiation necrosis. *Vestnik of Saint Petersburg University. Series 11. Medicine*, 2016, issue 3, pp. 56–63. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2016.305.

Статья поступила в редакцию 27 июня 2016 г.

Контактная информация

Грибанова Татьяна Геннадьевна — врач-рентгенолог; gribanovatg@mail.ru

Фокин Владимир Александрович — доктор медицинских наук; vladfokin@mail.ru

Мартынов Борис Владимирович — доктор медицинских наук; omartynova2005@rambler.ru

Труфанов Геннадий Евгеньевич — доктор медицинских наук; rentgenvma@mail.ru

Малаховский Владимир Николаевич — доктор медицинских наук; malakhovskiyvova@gmail.com

Серебрякова Светлана Владимировна — доктор медицинских наук; svsebr@mail.ru

Gribanova Tatiana G. — radiologist; gribanovatg@mail.ru

Fokin Vladimir A. — MD; vladfokin@mail.ru

Martynov Boris V. — MD; omartynova2005@rambler.ru

Trufanov Gennady E. — MD; rentgenvma@mail.ru

Malakhovskiy V.N. — MD; malakhovskiyvova@gmail.com

Serebryakova Svetlana V. — MD; svsebr@mail.ru