

DOI: 10.24835/1607-0763-2019-3-8-18

Протонная 3D-MР-спектроскопия в диагностике глиальных опухолей головного мозга

Тюрина А.Н.* , Пронин И.Н., Фадеева Л.М., Баталов А.И., Захарова Н.Е., Подпроигора А.Е., Шульц Е.И., Корниенко В.Н.

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

Proton 3D MR spectroscopy in the diagnosis of glial brain tumors

Tyurina A.N.* , Pronin I.N., Fadeeva L.M., Batalov A.I., Zakharova N.E., Podoprighora A.E., Shults E.I., Kornienko V.N.

Federal State Autonomous Institution "N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Цель исследования: изучение возможностей протонной 3D-MР-спектроскопии в диагностике первичных глиальных опухолей головного мозга.

Материал и методы. Всего было обследовано 63 пациента в возрасте от 20 до 60 лет с глиальными опухолями головного мозга различной степени злокачественности. Были оценены индексы соотношений основных метаболитов в опухолевой ткани и их сравнение с метаболитами, полученными в сером и белом веществе противоположного полушария мозга.

Индексы соотношений основных метаболитов: Cho/Cr, NAA/Cr, Cho/NAA имели достоверные ($p < 0,005$) различия при сравнении глиом низкой и высокой степени злокачественности.

Результаты. Полученные данные доказывают эффективность метода протонной 3D-MР-спектроскопии в определении степени анаплазии глиальных опухолей головного мозга.

Исследование выполнено при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (Грант РФФИ № 18-29-01018 мк).

Ключевые слова: протонная магнитно-резонансная спектроскопия, 3D мультivoксельная МР-спектроскопия, серое вещество, белое вещество, глиомы низкой степени злокачественности, глиомы высокой степени злокачественности.

Ссылка для цитирования: Тюрина А.Н., Пронин И.Н., Фадеева Л.М., Баталов А.И., Захарова Н.Е., Подпроигора А.Е., Шульц Е.И., Корниенко В.Н. Протонная 3D-MР-спектроскопия в диагностике глиальных опухолей головного мозга. *Медицинская визуализация.* 2019; 23 (3): 8–18.

DOI: 10.24835/1607-0763-2019-3-8-18.

The purpose of this study was an assessment of the proton 3D MR spectroscopy efficacy in diagnosis of primary glial brain tumors.

Material and methods. Sixty three patients aged from 20 to 60 years with primary glial brain tumors of varying degrees of malignancy were examined. The ratios of main metabolites indices were evaluated with following comparison with the metabolites obtained in gray and white matter of the opposite hemisphere.

The ratios of main metabolites: Cho/Cr, NAA/Cr, Cho/NAA showed significant ($p < 0.005$) differences in the groups of patients with low and high grade gliomas.

Results. The obtained data proved the efficacy of the proton 3D MR-spectroscopy in predicting of the glial brain tumors malignancy.

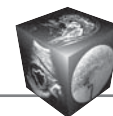
Keywords: proton magnetic resonance spectroscopy, 3D multi-voxel spectroscopy, white matter, grey matter, brain tumors, glial tumors, low grade glioma, high grade glioma.

Recommended citation: Tyurina A.N., Pronin I.N., Fadeeva L.M., Batalov A.I., Zakharova N.E., Podoprighora A.E., Shults E.I., Kornienko V.N. Proton 3D MR spectroscopy in the diagnosis of glial brain tumors. *Medical Visualization.* 2019; 23 (3): 8–18.

DOI: 10.24835/1607-0763-2019-3-8-18.

Введение

Глиомы являются наиболее часто встречающимися первичными опухолями центральной нервной системы и представляют собой группу новообразований с различным гистогенезом и степе-



ную злокачественности, что во многом определяет их ответ на проводимое лечение, а также влияет на прогноз течения заболевания [1, 2].

Современные методы нейровизуализации, такие как диффузионно-взвешенные (ДВИ) и диффузионно-тензорные (ДТИ) изображения, а также МРТ-перфузия с получением качественной и количественной информации о структурных и гемодинамических изменениях, происходящих в глиальной опухоли на различных этапах ее развития, повысили специфичность МРТ-исследований [3, 4]. Сегодня эти данные стали важной составной частью первичной диагностики степени злокачественности глиальных новообразований, определения тактики как хирургического, так и адьювантного лечения.

Среди всех диагностических технологий магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) считается дополнительной и уточняющей методикой, позволяющей изучать глиомы на микроструктурном уровне на основе анализа концентрации и соотношения таких структурных метаболитов, как N-ацетиласпартат, креатин, холин и липид-лактатный комплекс, диагностическая и прогностическая значимость которых уже достаточно подробно описана в литературе [1, 5–7].

На сегодняшний день в клинике достаточно широко используются два метода протонной МРС: одновоксельная и мультिवоксельная или 2D-МРС. Одновоксельная протонная МРС обеспечивает быстрое изучение биохимического профиля небольшого объема тканей в интересующей области (8,0 см³). При помощи метода мультिवоксельной 2D-МРС возможно получение достаточно большой области интереса, но в рамках одного анатомического слоя (2,0 см). При этом полученные данные уже можно накладывать на анатомические МР-изображения, тем самым иллюстрируя распределение заданных метаболитов в исследуемой области. Основным недостатком одновоксельной и мультिवоксельной 2D-МРС является изучение метаболизма вещества мозга только в ограниченном анатомическом объеме. Для оценки, например, новообразований больших размеров потребуются повторение спектроскопии на разных уровнях с соответствующим увеличением времени сканирования, что часто бывает неудобным с диагностической точки зрения. Известно, что при увеличении времени исследования возрастает возможность появления артефактов от движения пациента, что снижает качество изображения, а иногда делает его абсолютно неинформативным.

В последнее время в клиническую практику был внедрен новый метод – протонная 3D-МРС. Главным преимуществом 3D-метода стала воз-

можность исследования большого объема мозга (появился термин – “МР-спектроскопия всего мозга”), а также возможность сопоставления цветных карт метаболитов или их соотношений не только с зоной патологии, но даже с неизменным веществом мозга контралатерального полушария [8–10].

Цель исследования

Оценить информативность методики протонной мультिवоксельной 3D-МРС в диагностике глиальных новообразований, как одной из самых часто встречаемых опухолей головного мозга, где определение степени анаплазии является главным моментом в выборе последующего лечения.

Материал и методы

В анализируемую группу было включено 63 пациента в возрасте от 20 до 60 лет с МРТ-признаками первичной супратенториальной глиальной опухоли головного мозга. Всем пациентам была выполнена операция по удалению опухоли с последующим установлением гистологического диагноза, согласно классификации ВОЗ 2016 г. [11].

Из 63 пациентов с глиомами головного мозга у 21 были диагностированы глиомы низкой степени злокачественности (Grade II WHO), у 42 глиомы высокой степени злокачественности (анапластические олигодендроглиомы (Grade III WHO) – 7, анапластические астроцитомы (Grade III WHO) – 8, глиобластомы (Grade IV WHO) – 27) (табл. 1).

Исследование проводилось на магнитно-резонансном томографе (3,0 Тл) с использованием восьмиканальной головной катушки. На первом этапе диагностики пациентам выполнялись стандартные импульсные последовательности в режимах T1, T2, T2-FLAIR, ДВИ, а также 3D SPGR с последующими реформатами в сагиттальной и фронтальной проекциях с толщиной срезов 3,0 мм и межсрезовым интервалом 1,0 мм.

На основании полученных изображений выбиралась зона исследования, охватывающая опухолевую структуру, зону перитуморального отека (в случае его наличия), а также визуально неизменное мозговое вещество противоположного полушария для последующего сравнения спектральных данных. Зона интереса выбиралась с учетом анализа структуры новообразования и факторов, потенциально вызывающих искажение спектральных данных: наличие крови или петрифицированных участков в строме опухоли, близкое расположение опухолевой структуры к костям основания и свода черепа. Далее выполнялась методика 3D-МРС, подробно описанная в нашей предыду-

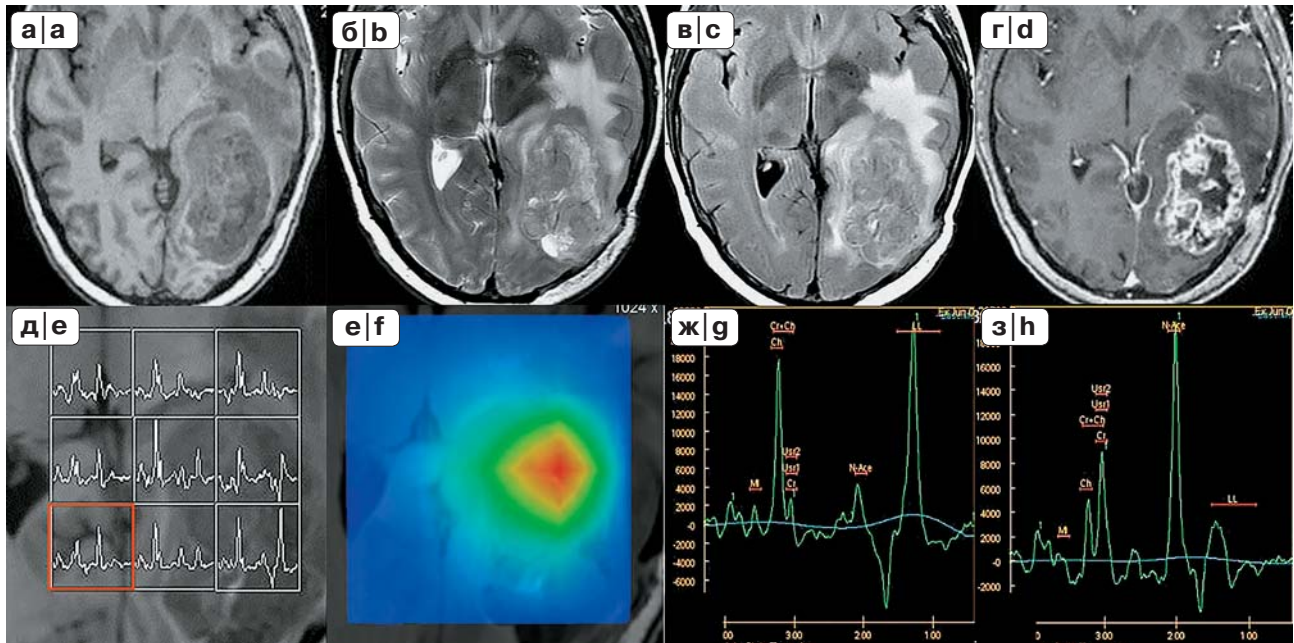
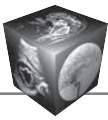


Рис. 1. МР-исследование пациента с глиобластомой левой теменно-затылочной области, выполненное в режимах T1 SPGR (а), T2 (б), T2-FLAIR (в), T1 SPGR после внутривенного введения контрастного вещества (г). Сетка вокселей, охватывающая всю опухолевую структуру (д). Проводилось совмещение параметрических карт Cho/NAA (е) с доконтрастными T1 изображениями. МР-спектроскопия выявила участки максимального повышения Cho и снижения NAA в дорзальных отделах опухоли (желтый квадрат на рисунке д) (ж). з – МР-спектр визуально неизменного вещества мозга противоположного полушария (красный квадрат на рисунке д).

Fig. 1. MRI study of a patient with glioblastoma of the left parietal-occipital region, T1 SPGR (a), T2 (b), T2-FLAIR (c), T1 SPGR modes after a contrast agent (g). A grid of voxels covering the entire tumor structure (e). A combination of Cho / NAA (e) parametric maps with pre-contrast T1 images was performed. MR spectroscopy revealed areas of maximum Cho and reducing NAA in the dorsal regions of the tumor (yellow square in figure d) (g). (z) - MR-spectrum of visually unchanged brain substance of the contralateral hemisphere (red square in figure d).

щей публикации и внедренная в диагностическую практику отделения нейрорадиологии ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко” МЗ РФ [12] с последующим анализом индексов метаболитов: N-ацетиласпартат (NAA), креатин (Cr) и холин (Cho), а также их соотношений: Cho/NAA, NAA/Cr, Cho/Cr [12].

Постобработка изображений проводилась в программе ReadyView с построением спектральных карт метаболитов, а также графических изображений спектров в различных участках глиомы на разных анатомических уровнях. Там же производился числовой расчет отношений основных метаболитов опухолевого роста в заданных зонах интереса.

Статистическая обработка проводилась в программе R-project (<https://www.r-project.org>), для ROC-анализа использовалась библиотека pROC.

Результаты

В исследовании нами были получены значимые различия показателей основных метаболитов МР-спектров в глиомах низкой и высокой степени зло-

качества ($p < 0,005$), при этом последние, особенно глиомы Grade IV (рис. 1), демонстрировали самые высокие среди наших групп пациентов значения соотношений Cho/NAA ($4,24 \pm 2,38$) и Cho/Cr ($2,92 \pm 0,98$) на фоне низких величин соотношения NAA/Cr ($0,88 \pm 0,54$).

При анализе особенностей МР-спектра в глиомах низкой степени злокачественности (Grade II) на основе данных протонной 3D-MPC было выявлено следующее: характерным признаком МР-спектра для них является незначительное повышение высоты пика Cho и снижение пика NAA, при этом пик Cr остается стабильным. В глиомах Grade II значения соотношений основных метаболитов составили: Cho/NAA $1,6 \pm 0,7$, Cho/Cr $2,3 \pm 1,2$, NAA/Cr $1,3 \pm 0,5$.

При сравнении анапластических астроцитом (Grade III) с астроцитомами низкой степени злокачественности определяется выраженное повышение пика Cho при снижении высоты пика NAA в опухолях Grade III, где были получены следующие значения: Cho/NAA $3,68 \pm 2,62$, Cho/Cr $2,61 \pm 1,37$, NAA/Cr $0,78 \pm 2,47$.

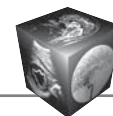


Таблица 1. Отношения основных метаболитов в глиомах различной степени злокачественности и в неизмененном веществе мозга контралатерального полушария

Table 1. Ratio of the main metabolites in gliomas of various malignancy degrees and in the unchanged substance of the brain of the contralateral hemisphere

Степень злокачественности (grade WHO)	Опухоль			Контралатеральная сторона		
	Cho/NAA	NAA/Cr	Cho/Cr	Cho/NAA	NAA/Cr	Cho/Cr
Диффузные астроцитомы Grade II (n = 21)	1,6 ± 0,7	1,3 ± 0,5	2,3 ± 1,2	0,4 ± 0,09	1,9 ± 0,4	0,8 ± 0,1
Анапластические олигодендроглиомы Grade III (n = 7)	2,06 ± 0,76	1,33 ± 0,31	2,78 ± 0,85	0,43 ± 0,11	2,13 ± 0,47	0,90 ± 0,25
Анапластические астроцитомы Grade III (n = 8)	3,68 ± 2,62	0,78 ± 2,47	2,61 ± 1,37	0,41 ± 0,041	1,97 ± 0,24	0,81 ± 0,17
Глиобластомы Grade IV (n = 27)	4,24 ± 2,38	0,88 ± 0,54	2,92 ± 0,98	0,46 ± 0,09	1,80 ± 0,76	0,83 ± 0,16

Отдельно мы проанализировали МРС-характеристики для анапластических олигодендроглиом (Grade III) в группе пациентов с глиомами высокой степени злокачественности. Числовые показатели соотношений основных метаболитов продемонстрировали повышение показателей Cho/NAA ($2,06 \pm 0,76$) и Cho/Cr ($2,78 \pm 0,85$), в то время как значения соотношения NAA/Cr были идентичны показателям, обнаруженным в глиомах низкой степени анаплазии, и составили – $1,33 \pm 0,31$.

Данные МРС, полученные из опухолевой структуры и неизмененного белого вещества контралатерального полушария, представлены в табл. 1.

В рамках статистической обработки полученных в ходе исследования данных нами был проведен ROC-анализ соотношений метаболитов и получены значения чувствительности и специфичности метода протонной 3D-МРС в дифференциальной диагностике глиом низкой (Grade II) и высокой (Grade III, IV) степеней злокачественности. Данные представлены в табл. 2.

Для показателя Cho/NAA отмечались самые высокие показатели чувствительности и специфичности при пороговом значении 1,9. Показатель чувствительности составил 87,5%, специфичности – 75,0%, AUC – 0,82 (рис. 2, табл. 2). Пороговые значения для Cho/Cr и NAA/Cr составили 3,01 и 1,2 соответственно. При использовании данных пороговых значений соотношения метаболитов AUC > 0,76 (см. табл. 2, рис. 2, 3).

Метод протонной 3D-МРС продемонстрировал высокие показатели чувствительности (76,5% (Cho/Cr), 82,4% (NAA/Cr)) и специфичности (72,3% (Cho/Cr), 68,2% (NAA/Cr)) в дифференциальной диагностике глиом низкой степени злокачественности и злокачественных глиом головного мозга (см. табл. 2).

Таблица 2. Статистические данные, полученные при анализе ROC-кривой при сравнении показателей Cho/NAA, NAA/Cr и Cho/Cr групп глиом низкой и высокой степени злокачественности

Table 2. Statistical data obtained by analyzing the ROC curve when comparing the ratio of Cho/NAA, NAA/Cr and Cho / Cr in low and high-grade gliomas

Показатель	Cho/NAA	NAA/Cr	Cho/Cr
Площадь под кривой	0,82	0,77	0,76
Оптимальный порог	1,9	1,2	3,01
Специфичность, %	75	68,2	72,3
Чувствительность, %	87,5	82,4	76,5

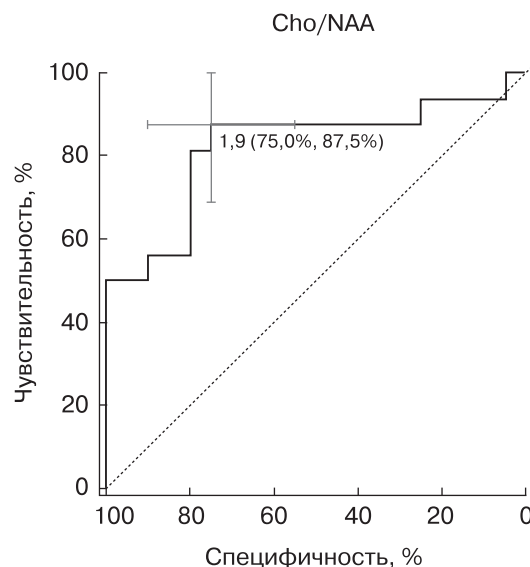


Рис. 2. ROC-кривая. Сравнение показателей Cho/NAA между группами глиом низкой и высокой степени злокачественности.

Fig. 2. ROC-curve. Comparison of Cho/NAA between low and high grade glioma groups.

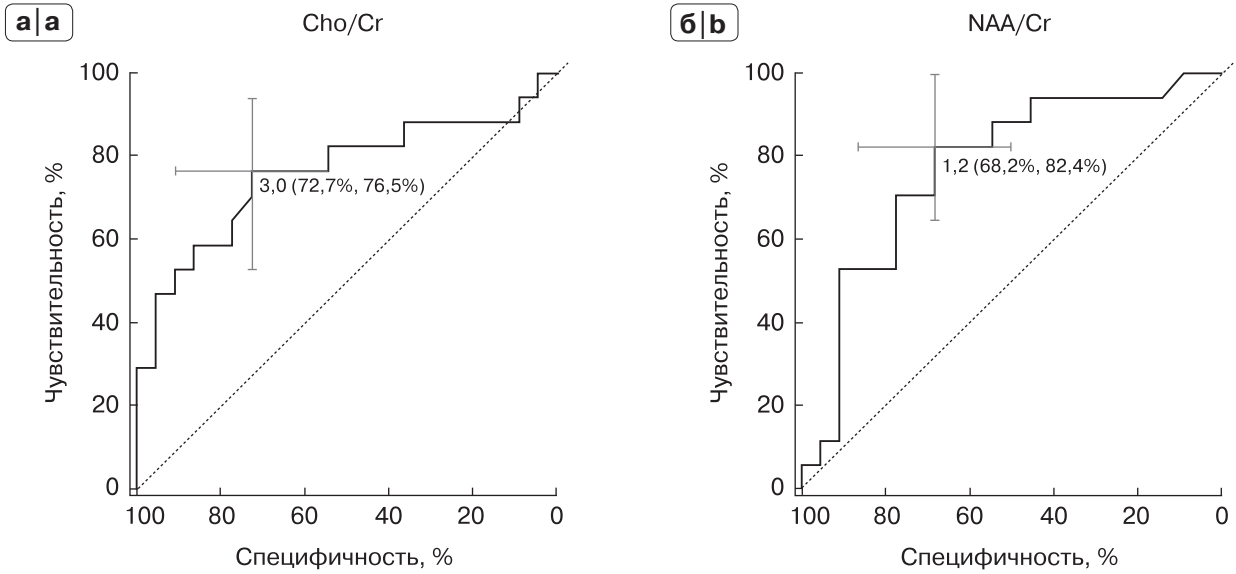


Рис. 3. ROC-кривые. Сравнение показателей Cho/Cr (а) и NAA/Cr (б) между группами глиом низкой и высокой степени злокачественности.

Fig. 3. ROC curves. Comparison of Cho/Cr (a) and NAA/Cr (b) between groups of low and high grade gliomas.

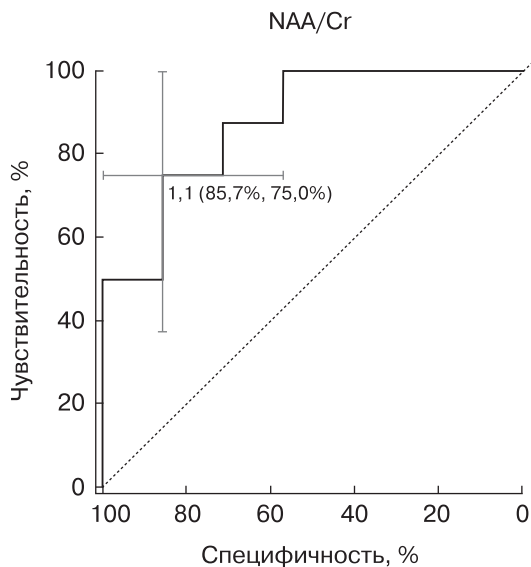


Рис. 4. ROC-кривая. Сравнение показателей NAA/Cr между группами анапластических астроцитом и анапластических олигодендроглиом.

Fig. 4. ROC curve. Comparison the ratio of NAA/Cr between anaplastic astrocytoma and anaplastic oligodendroglioma groups.

Проведенный ROC-анализ показал высокие значения чувствительности и специфичности показателя NAA/Cr в дифференциальной диагностике анапластических астроцитом и анапластических олигодендроглиом (рис. 4), специфичность метода 3D-MPC при этом составила 85,7% при использовании данного показателя. Чувствительность методики также оказалась достаточно высокой и составила 75%. В то же время для показателей Cho/NAA и Cho/Cr ROC-анализ не выявил значимых различий в дифференциальной диагностике этих двух гистологических форм глиом (рис. 5). Несмотря на то что специфичность 3D-MPC составила 100% для Cho/NAA и 71% для показателя Cho/Cr, чувствительность оказалась низкой (50 и 75%) при использовании данных показателей соответственно. Значения AUC (area under the curve – площадь под кривой) оказались низкими (0,62 для обоих соотношений), что свидетельствовало о недостаточной информативности данных показателей при их использовании в дифференциальной диагностике анапластических астроцитом и анапластических олигодендроглиом (табл. 3, рис. 5) в нашей серии наблюдений.

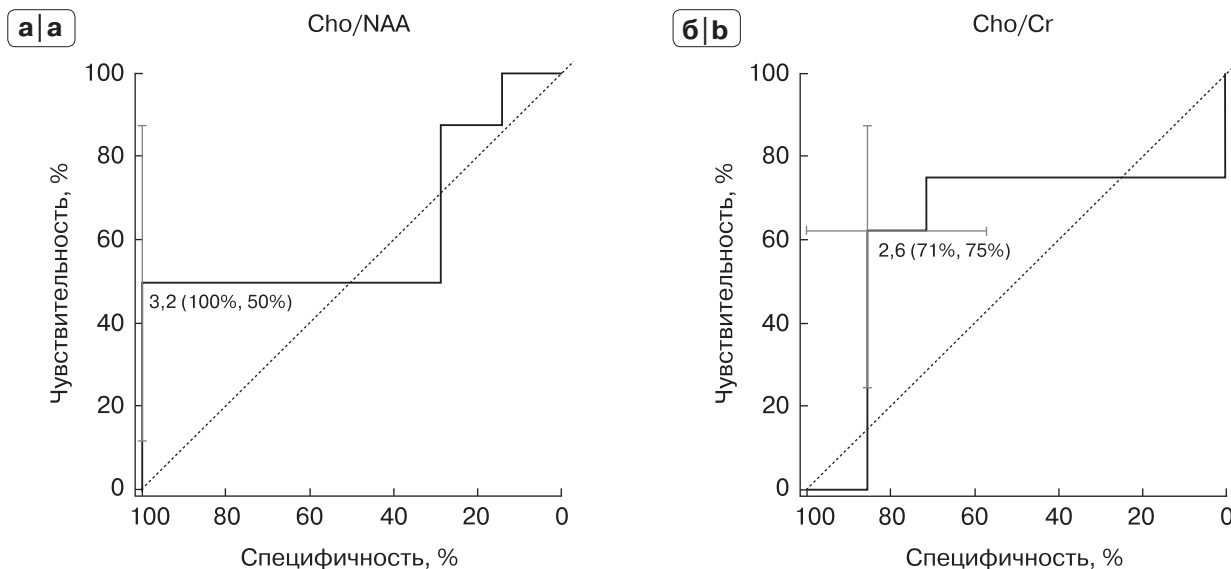
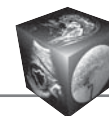


Рис. 5. ROC-кривые. Сравнение соотношений Cho/NAA (а) и Cho/Cr (б) в анапластических астроцитомах и анапластических олигодендроглиомах.

Fig. 5. ROC curves. Comparison of Cho/NAA (a) and Cho/Cr (b) ratios in anaplastic astrocytomas and anaplastic oligodendrogliomas.

Таблица 3. Статистические данные, полученные при анализе ROC-кривой при сравнении показателей Cho/NAA, Cho/Cr, NAA/Cr между группами анапластических астроцитом и анапластических олигодендроглиом

Table 3. Statistics data obtained in the analysis of the ROC curve when comparing the ratio of Cho/NAA, NAA/Cr and Cho/Cr between anaplastic astrocytoma and anaplastic oligodendroglioma groups

Показатель	Cho/NAA	NAA/Cr	Cho/Cr
Площадь под ROC-кривой	0,625	0,875	0,625
Оптимальный порог	3,2	1,091	2,626
Специфичность, %	100	85,7	71
Чувствительность, %	50	75	75

Таблица 4. Статистические данные, полученные при анализе ROC-кривых при сравнении показателей Cho/NAA, Cho/Cr, NAA/Cr между группами глиобластом и анапластических астроцитом

Table 4. Statistics obtained by analyzing the ROC curves when comparing Cho/NAA, NAA/Cr, Cho/Cr values between glioblastoma and anaplastic astrocytoma groups

Показатель	Cho/NAA	NAA/Cr	Cho/Cr
Площадь под ROC-кривой	6,652	0,623	0,652
Оптимальный порог	2,2	1,0	2,2
Специфичность, %	81,2	68,8	87,5
Чувствительность, %	53,3	66,7	46,7

В дифференциальной диагностике анапластических астроцитом и глиобластом метод протонной 3D-MPC продемонстрировал недостаточно высокие показатели AUC, что не позволяет нам рекомендовать данную методику при проведении дифференциальной диагностики данных типов опухолей (рис. 6, табл. 4).

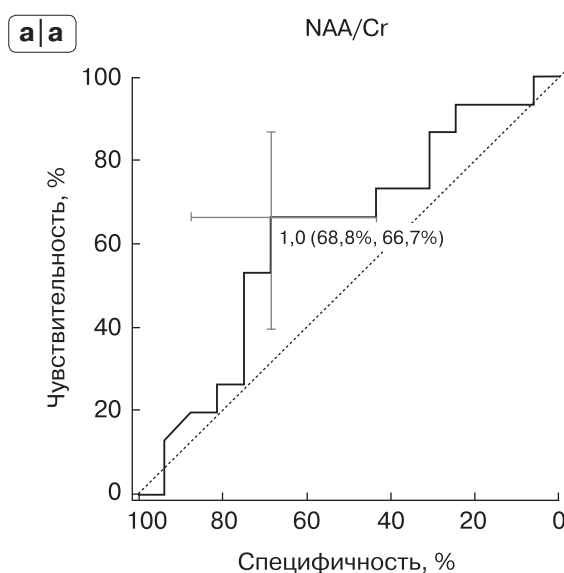


Рис. 6. ROC-кривые соотношений NAA/Cr (а), Cho/NAA (б) и Cho/Cr (в) в глиобластомах и анапластических астроцитомах.

Fig. 6. ROC curves of NAA/Cr (a), Cho/NAA (b) and Cho/Cr (c) ratios in glioblastomas and anaplastic astrocytomas.

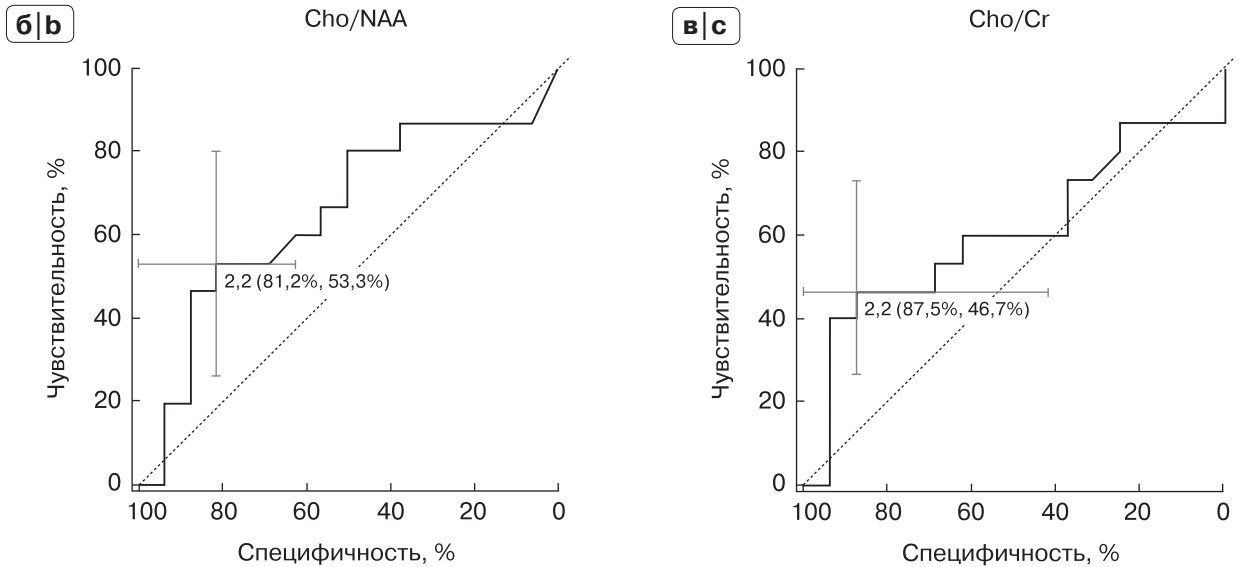
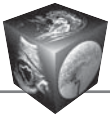


Рис. 6 (окончание). ROC-кривые соотношений NAA/Cr (а), Cho/NAA (б) и Cho/Cr (в) в глиобlastомах и анапластических астроцитомах.

Fig. 6 (end). ROC curves of NAA/Cr (a), Cho/NAA (b) and Cho/Cr (c) ratios in glioblastomas and anaplastic astrocytomas.

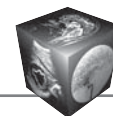
Обсуждение

В настоящем исследовании был использован метод 3D-MPC у пациентов с первичными супратенториальными глиальными опухолями головного мозга в попытке дифференциации их по степеням анаплазии.

Для обеспечения контроля качества получения МР-спектров и получения надежных и воспроизводимых данных нормальные соотношения метаболитов были измерены в визуально неизменном веществе не пораженного полушария головного мозга. В нашей работе мы не обнаружили значимых различий в соотношениях метаболитов неизменного вещества мозга между группами пациентов с глиомами низкой и высокой степени злокачественности. Отношения Cho/Cr, NAA/Cr и Cho/NAA в неизменном веществе головного мозга составили: $0,84 \pm 0,10$, $2,03 \pm 0,09$ и $0,43 \pm 0,09$ для глиом низкой степени злокачественности и $0,82 \pm 0,19$, $2,06 \pm 0,13$ и $0,43 \pm 0,13$ для глиом высокой степени злокачественности и не отличались от показателей, полученных другими авторами [3, 13].

В представленной работе было проведено сравнение спектров в опухоли и в не пораженном веществе головного мозга. Были выявлены существенные различия в соотношении метаболитов между опухолью и визуально неизменным веществом головного мозга, что полностью соответствует результатам, полученным в ряде предыдущих работ [2, 3, 13, 14]. Эти данные подтвер-

дили общепринятое мнение, что повышение Cho с уменьшением NAA является надежным показателем присутствия опухолевой структуры в веществе головного мозга. Важным фактом, подтвержденным в нашем исследовании на основе 3D-MPC, стали данные о практически полной идентичности финальных результатов при сравнении соотношений основных метаболитов в опухоли и неизменном веществе мозга [3, 13–15]. Более того, мы подтвердили эффективность 3D-MPC в оценке степени анаплазии глиом мозга на основе соотношения трех метаболитов: Cho/NAA, Cho/Cr, NAA/Cr. Тем не менее не все результаты были идентичными. Так, согласно исследованию J.H. Kim и соавт. [17], где соотношение Cho/NAA не показало значимой разницы между глиомами низкой и высокой степени анаплазии [$4,57 \pm 4,35$ и $7,09 \pm 6,69$ при TE (144 мс)]. Этот результат отличался от нашего, где соотношение Cho/NAA для глиом низкой степени злокачественности составило $1,6 \pm 0,7$ и для глиом высокой степени злокачественности $4,24 \pm 2,38$ при TE = 144 мс, что оказалось статистически значимым. Данные различия, возможно, обусловлены несколькими причинами. С одной стороны, это могло быть вызвано большой гетерогенностью групп глиом высокой степени злокачественности в работе J.H. Kim и соавт. (2006). Хотя и в нашем исследовании группа глиом высокой степени злокачественности отличалась достаточной гетерогенностью и включала не только пациентов с глиобlastомами, но и



с анапластическими астроцитомами и анапластическими олигодендроглиомами. Другой причиной могла быть разница в напряженности магнитного поля и технологии шиммирования и сбора МРС-данных.

Высокая точность МРС в оценке злокачественных глиом на основе показателя Cho/NAA была также продемонстрирована в работе M. Law и соавт. (2003) [3]. Полученные значения соотношения Cho/NAA в этой работе составили $3,22 \pm 3,65$, что в целом сопоставимо с нашими данными. Однако следует отметить высокие значения стандартного отклонения по сравнению с нашим исследованием. В этой же работе наиболее низкий показатель NAA/Cr, так же как и в нашем исследовании, наблюдался в группах глиом высокой степени злокачественности и составил $0,88 \pm 0,54$. В целом многие авторы опубликованных работ, как и W. Möller-Hartmann (2002) [2], отмечали, что основные трудности в дифференциальной диагностике между подтипами злокачественных глиом в основном обусловлены выраженной гетерогенностью строения глиальных новообразований и недостаточным числом наблюдений в исследуемых сериях.

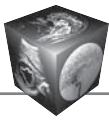
Интересными оказались результаты работы A. Pirzkall и соавт. (2004). Они показали заметные различия индексов основных метаболитов в группе глиом высокой степени анаплазии с возможностью разграничения на основе 3D-MPC анапластических астроцитом и глиобластом [18]. Подтверждением этого являются полученные в их работе значения индексов Cho/Cr и Cho/NAA для анапластических астроцитом (6 случаев) и глиобластом (12 случаев) $2,8 \pm 0,49$ и $4,68 \pm 2,3$. Тем не менее небольшое число наблюдений в работе A. Pirzkall и соавт. (2004) не позволило авторам провести адекватную статистическую обработку с выполнением ROC-анализа. Наши измерения индексов Cho/NAA и Cho/Cr в группе глиом высокой степени злокачественности лежали в диапазоне $2,06 \pm 0,76 - 4,24 \pm 2,38$ и $2,6 \pm 1,4 - 2,92 \pm 0,9$, при этом показатели всех групп опухолей (Grade III–IV) заметно пересекались между собой. И несмотря на большее число наблюдений в нашем исследовании, по сравнению с другими работами нам в целом не удалось получить высоких показателей чувствительности и специфичности в дифференциальной диагностике этих гистологических подтипов злокачественных глиом и, следовательно, рассматривать 3D-MPC как надежный метод в этой области нейровизуализации. Одним из возможных объяснений этого могут быть различия в методах регистрации данных МРС, включая напряженность магнитного поля, параметры получе-

ния, размер и местоположение вокселя [20, 21]. Другой причиной этих изменений может быть различие в исследуемой когорте, включая количество пациентов и неоднородность групп глиом [17].

В исследовании A. Stadlbauer и соавт. (2006) [14] МРС использовалась для дифференциации глиом низкой степени злокачественности (9 пациентов) и глиом высокой степени злокачественности (17 пациентов). Авторы обнаружили, что соотношение Cho/NAA показало четкую разницу между этими группами глиом при пороге 0,8. То есть, по мнению авторов работы, у всех пациентов с глиомой низкой степени злокачественности соотношение Cho/NAA должно быть менее 0,8, тогда как у всех пациентов с злокачественными глиомами отношение Cho/NAA – несколько категоричное с нашей точки зрения заключение, больше 0,8. И, более того, в их исследовании роль отношений Cho/Cr и NAA/Cr в дифференцировке классификации глиом вообще не оценивалась.

В нашем исследовании, несмотря на то что диагностическая точность отношения Cho/NAA была немного выше, чем в абсолютных значениях отношения Cho/Cr, однако статистический анализ не выявил значительного различия между этими отношениями. В целом же в нашем исследовании метод 3D-MPC позволил провести неинвазивную дифференциальную диагностику с достаточно высокими показателями чувствительности и специфичности глиом высокой и низкой степени злокачественности. С помощью ROC-анализа были получены предельные значения для разных типов глиом. Полученные нами данные согласуются с результатами большинства авторов, но демонстрируют более высокую чувствительность и специфичность методики 3D-MPC в дифференциальной диагностике глиом низкой и высокой степеней злокачественности. Мы получили значительно более высокий показатель AUC (см. табл. 2) [3, 4, 13, 23].

Недостатком выполненной работы является отсутствие возможности по сравнению с ранее проводимыми исследованиями провести измерение или оценку абсолютных показателей концентрации структурных метаболитов в опухолевой ткани и в интактном веществе головного мозга в связи с отсутствием специализированных методик, позволяющих проводить данные измерения. Также в данном исследовании не проводился анализ взаимосвязи изменений соотношений метаболитов опухолевого роста с наличием IDH-1, IDH-2, а также иных мутаций в генотипе опухолей. В последующих работах мы постараемся преодолеть указанные ограничения и недостатки и провести анализ, а также сопоставления значений метабо-



литов и их соотношений в опухолях с генотипом новообразований.

Заключение

Метод 3D-MPC продемонстрировал свою эффективность у пациентов с глиальными новообразованиями головного мозга и его вполне можно рекомендовать для более широкого клинического применения. На его основе возможно провести достаточно широкую специфичную дифференциальную диагностику глиальных новообразований различной степени анаплазии с захватом не только всего объема опухолевой структуры, но и визуально неизмененного вещества головного мозга. Самыми высокими показателями чувствительности и специфичности обладает показатель соотношения Cho/NAA. Спектральные показатели, а также соотношения основных метаболитов (Cho, Cr, NAA) достоверно различаются при изменении степени анаплазии глиальных образований головного мозга.

Исследование выполнено при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (Грант РФФИ № 18-29-01018 мк).

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – И.Н. Пронин, Л.М. Фадеева, Н.Е. Захарова, А.Н. Тюрина, А.Е. Подопригора, В.Н. Корниенко

Сбор и обработка материала – А.Н. Тюрина, Л.М. Фадеева, А.И. Баталов, Е.И. Шульц

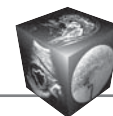
Статистическая обработка данных – Л.М. Фадеева

Написание текста – А.Н. Тюрина

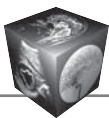
Редактирование – И.Н. Пронин, Н.Е. Захарова, Л.М. Фадеева, А.Е. Подопригора

Список литературы

1. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Диагностическая нейрорадиология. Т. 1. М.: ИП "Т.М. Андреева", 2008. 54 с.
2. Möller-Hartmann W., Herminghaus S., Krings T., Marquardt G., Lanfermann H., Pilatus U., Zanella F.E. Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. *Neuroradiology*. 2002; 44 (5): 371–381. <https://doi.org/10.1007/s00234-001-0760-0>.
3. Law M., Yang S., Wang H., Babb J.S., Johnson G., Cha S., Knopp E.A., Zagzag D. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *Am. J. Neuroradiol*. 2003; 24 (10): 1989–1998.
4. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Диагностическая нейрорадиология. Т. 1. М.: ИП "Т.М. Андреева", 2008: 13–74.
5. Магнитно-резонансная спектроскопия; Под. ред. Труфанова Г.Е., Тютина Л.А. СПб.: Изд-во "ЭЛБИ-СПб", 2008: 11–17.
6. Tran T., Ross B., Lin A. Magnetic Resonance Spectroscopy in Neurological Diagnosis. *Neurol. Clin*. 2009; 27 (1): 21–60. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2008.09.007>.
7. Подопригора А.Е., Пронин И.Н., Фадеева Л.М. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия в диагностике опухолевых и неопухолевых поражений головного мозга. *Журнал "Вопросы нейрохирургии" имени Н.Н. Бурденко*. 2000; 3: 17–21.
8. Nelson S.J., Li Y., Lupo J.M., Olson M., Crane J.C., Molinaro A., Roy R., Clarke J., Butowski N., Prados M., Cha S., Chang S.M. Serial analysis of 3D H-1 MRSI for patients with newly diagnosed GBM treated with combination therapy that includes bevacizumab. *J. Neurooncol*. 2016; 130: 171–179. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2229-3>.
9. Ebel A., Maudsley A.A. Improved spectral quality for 3D MR spectroscopic imaging using a high spatial resolution acquisition strategy. *Magn. Reson. Imaging*. 2003; 21: 113–120.
10. Mekle R., Mlynarik V., Gambarota G., Hergt M., Krueger G., Gruetter R. MR spectroscopy of the human brain with enhanced signal intensity at ultrashort echo times on a clinical platform at 3T and 7T. *Magn. Reson. Med*. 2009; 61: 1279–1285.
11. Louis D., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W., Ohgaki H., Wiestler O., Kleihues P., Ellison D. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016; 131 (6): 803–820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>.
12. Тюрина А.Н., Пронин И.Н., Захарова Н.Е., Корниенко В.Н. Протонная 3D МР-спектроскопия серого и белого вещества головного мозга. Исследование 15 добровольцев. *Журнал "Вопросы нейрохирургии" имени Н.Н. Бурденко*. 2018; 4: 4.
13. Yerli H., Ağildere A.M., Ozen O., Geyik E., Atalay B., Elhan A.H. Evaluation of cerebral glioma grade by using normal side creatine as an internal reference in multi-voxel 1H-MR spectroscopy. *Diagn. Interv. Radiol. Diagn Interv Radiol*. 2007; 13 (1): 3–9.
14. Stadlbauer A., Gruber S., Nimsy C., Fahlbusch R., Hammen T., Buslei R., Tomandl B., Moser E., Ganslandt O. Preoperative grading of gliomas by using metabolite quantification with high-spatial-resolution proton MR spectroscopic imaging. *Radiology*. 2006; 238: 958–969. <https://doi.org/10.1148/radiol.2382041896>.
15. Al-Okaili R.N., Krejza J., Woo J.H., Wolf R.L., O'Rourke D.M., Judy K.D., Poptani H., Melhem E.R. Intra-axial brain masses: MR imaging-based diagnostic strategy – initial experience. *Radiology*. 2007; 243: 539–550. <https://doi.org/10.1148/radiol.2432060493>.
16. Bulakbasi N., Kocaoglu M., Ors F., Tayfun C., Uçöz T. Combination of single-voxel proton MR spectroscopy and apparent diffusion coefficient calculation in the evaluation of common brain tumors. *Am. J. Neuroradiol*. 2003; 24: 225–233.
17. Kim J.H., Chang K.H., Na D.G., Song I.C., Kwon B.J., Han M.H., Kim K. 3T 1H-MR spectroscopy in grading of cerebral gliomas: comparison of short and intermediate echo time sequences. *Am. J. Neuroradiol*. 2006; 27: 1412–1418.
18. Knopp E.A., Cha S., Johnson G., Mazumdar A., Goffinos J.G., Zagzag D., Miller D.C., Kelly P.J., Kricheff I.I. Gliial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2*



- weighted MR imaging. *Radiology*. 1999; 211: 791–798. <https://doi.org/10.1148/radiology.211.3.r99jn46791>.
19. Pirzkall A., Li X., Oh J., Chang S., Berger M.S., Larson D.A., Verhey L.J., Dillon W.P., Nelson S.J. 3D MRSI for resected high-grade gliomas before RT: tumor extent according to metabolic activity in relation to MRI. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 59: 126–37. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.08.023>.
 20. Soares D.P., Law M. Magnetic resonance spectroscopy of the brain: review of metabolites and clinical applications. *Clin. Radiol.* 2009; 64: 12–21. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2008.07.002>.
 21. Li B.S., Regal J., Gonen O. SNR versus resolution in 3D 1H MRS of the human brain at high magnetic fields. *Magn. Reson. Med.* 2001; 46: 1049–1053.
 22. Zonari P., Baraldi P., Crisi G. Multimodal MRI in the characterization of glial neoplasms: the combined role of single-voxel MR spectroscopy, diffusion imaging and echoplanar perfusion imaging. *Neuroradiology*. 2007; 49: 795–803. <https://doi.org/10.1007/s00234-007-0253-x>.
 23. Toyooka M., Kimura H., Uematsu H., Kawamura Y., Takeuchi H., Itoh H. Tissue characterization of glioma by proton magnetic resonance spectroscopy and perfusion-weighted magnetic resonance imaging: glioma grading and histological correlation. *Clin. Imaging*. 2008; 32: 251–258. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2007.12.006>.
- ## References
1. Kornienko V.N., Pronin I.N. Diagnostic neuroradiology. Vol. 1. Moscow: IP “T.M. Andreeva”, 2008. 54 p. (In Russian)
 2. Möller-Hartmann W., Herminghaus S., Krings T., Marquardt G., Lanfermann H., Pilatus U., Zanella F.E. Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. *Neuroradiology*. 2002; 44 (5): 371–381. <https://doi.org/10.1007/s00234-001-0760-0>.
 3. Law M., Yang S., Wang H., Babb J.S., Johnson G., Cha S., Knopp E.A., Zagzag D. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *Am. J. Neuroradiol.* 2003; 24 (10): 1989–1998.
 4. Kornienko V.N., Pronin I.N. Diagnostic Neuroradiology. Vol. 2. Moscow: IE “T.M. Andreeva”, 2009: 13–74. (In Russian)
 5. Magnetic resonance spectroscopy; Eds Trufanova G.E., Tyutina L.A. SPb.: “ELBI-SPb”, 2008: 11–17. (In Russian)
 6. Tran T., Ross B., Lin A. Magnetic Resonance Spectroscopy in Neurological Diagnosis. *Neurol. Clin.* 2009; 27 (1): 21–60. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2008.09.007>.
 7. Podoprigora A.E., Pronin I.N., Fadeeva L.M. Proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of tumor and non-tumor lesions of the brain. *Burdenko's Journal of Neurosurgery = Zhurnal "Voprosy neurokhirurgii" imeni N.N. Burdenko*. 2000; 3: 17–21. (In Russian)
 8. Nelson S.J., Li Y., Lupo J.M., Olson M., Crane J.C., Molinaro A., Roy R., Clarke J., Butowski N., Prados M., Cha S., Chang S.M. Serial analysis of 3D H-1 MRSI for patients with newly diagnosed GBM treated with combination therapy that includes bevacizumab. *J. Neurooncol.* 2016; 130: 171–179. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2229-3>.
 9. Ebel A., Maudsley A.A. Improved spectral quality for 3D MR spectroscopic imaging using a high spatial resolution acquisition strategy. *Magn. Reson. Imaging*. 2003; 21: 113–120.
 10. Meikle R., Mlynarik V., Gambarota G., Hergt M., Krueger G., Gruetter R. MR spectroscopy of the human brain with enhanced signal intensity at ultrashort echo times on a clinical platform at 3T and 7T. *Magn. Reson. Med.* 2009; 61: 1279–1285.
 11. Louis D., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W., Ohgaki H., Wiestler O., Kleihues P., Ellison D. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016; 131 (6): 803–820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>.
 12. Tyurina A.N., Pronin I.N., Zakharova N.E., Kornienko V.N. Proton 3D MR spectroscopy of the gray and white matter of the brain. A study of 15 volunteers. *Burdenko's Journal of Neurosurgery = Zhurnal "Voprosy neurokhirurgii" imeni N.N. Burdenko*. 2018; 4: 4. (In Russian)
 13. Yerli H., Ağildere A.M., Ozen O., Geyik E., Atalay B., Elhan A.H. Evaluation of cerebral glioma grade by using normal side creatine as an internal reference in multi-voxel 1H-MR spectroscopy. *Diagn. Interv. Radiol.* *Diagn Interv Radiol.* 2007; 13 (1): 3–9.
 14. Stadlbauer A., Gruber S., Nimsky C., Fahlbusch R., Hammen T., Buslei R., Tomandl B., Moser E., Ganslandt O. Preoperative grading of gliomas by using metabolite quantification with high-spatial-resolution proton MR spectroscopic imaging. *Radiology*. 2006; 238: 958–969. <https://doi.org/10.1148/radiol.2382041896>.
 15. Al-Okaili R.N., Krejza J., Woo J.H., Wolf R.L., O'Rourke D.M., Judy K.D., Poptani H., Melhem E.R. Intra-axial brain masses: MR imaging-based diagnostic strategy – initial experience. *Radiology*. 2007; 243: 539–550. <https://doi.org/10.1148/radiol.2432060493>.
 16. Bulakbasi N., Kocaoglu M., Ors F., Tayfun C., Uçöz T. Combination of single-voxel proton MR spectroscopy and apparent diffusion coefficient calculation in the evaluation of common brain tumors. *Am. J. Neuroradiol.* 2003; 24: 225–233.
 17. Kim J.H., Chang K.H., Na D.G., Song I.C., Kwon B.J., Han M.H., Kim K. 3T 1H-MR spectroscopy in grading of cerebral gliomas: comparison of short and intermediate echo time sequences. *Am. J. Neuroradiol.* 2006; 27: 1412–1418.
 18. Knopp E.A., Cha S., Johnson G., Mazumdar A., Golfinos J.G., Zagzag D., Miller D.C., Kelly P.J., Kricheff I.I. Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging. *Radiology*. 1999; 211: 791–798. <https://doi.org/10.1148/radiology.211.3.r99jn46791>.
 19. Pirzkall A., Li X., Oh J., Chang S., Berger M.S., Larson D.A., Verhey L.J., Dillon W.P., Nelson S.J. 3D MRSI for resected high-grade gliomas before RT: tumor extent according to metabolic activity in relation to MRI. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 59: 126–37. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.08.023>.
 20. Soares D.P., Law M. Magnetic resonance spectroscopy of the brain: review of metabolites and clinical applications. *Clin. Radiol.* 2009; 64: 12–21. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2008.07.002>.
 21. Li B.S., Regal J., Gonen O. SNR versus resolution in 3D 1H MRS of the human brain at high magnetic fields. *Magn. Reson. Med.* 2001; 46: 1049–1053.
 22. Zonari P., Baraldi P., Crisi G. Multimodal MRI in the characterization of glial neoplasms: the combined role of



- single-voxel MR spectroscopy, diffusion imaging and echo-planar perfusion imaging. *Neuroradiology*. 2007; 49: 795–803. <https://doi.org/10.1007/s00234-007-0253-x>.
23. Toyooka M., Kimura H., Uematsu H., Kawamura Y., Takeuchi H., Itoh H. Tissue characterization of glioma

by proton magnetic resonance spectroscopy and perfusion-weighted magnetic resonance imaging: glioma grading and histological correlation. *Clin. Imaging*. 2008; 32: 251–258. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2007.12.006>.

Для корреспонденции*: Тюрина Анастасия Николаевна – 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16, Российская Федерация. Тел.: 8-916-634-25-22. E-mail: aturina@nsi.ru

Тюрина Анастасия Николаевна – младший научный сотрудник ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко”, Москва.

Пронин Игорь Николаевич – академик РАН, доктор мед. наук, профессор ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко”, Москва.

Фадеева Людмила Михайловна – медицинский физик ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко”, Москва.

Баталов Артем Игоревич – младший научный сотрудник ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко”, Москва.

Захарова Наталья Евгеньевна – доктор мед. наук, профессор РАН, ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко”, Москва.

Подопригора Алексей Евгеньевич – канд. мед. наук, ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко”, Москва.

Шульц Евгений Игоревич – канд. мед. наук, ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко”, Москва.

Корниенко Валерий Николаевич – академик РАН, доктор мед. наук, профессор, ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко”, Москва.

Contact*: Anastasia N. Tyurina – 4-ya Tverskaya-Yamskaya str., 16, Moscow, Russia 125047. Phone: +7-916-634-25-22. E-mail: aturina@nsi.ru

Anastasia N. Tyurina – Junior Researcher N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow.

Igor N. Pronin – Academician of the Russian Academy of Sciences, doct. of med. sci., Professor, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow.

Lyudmila M. Fadeeva – Medical Physicist N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow.

Artem I. Batalov – Junior Researcher N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow.

Natalya E. Zakharova – doct. of med. sci., Professor of Russian Academy of Sciences, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow.

Aleksey E. Podoprigora – cand. of med. sci., N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow.

Evgeny I. Schulz – cand. of med. sci., N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow.

Valery N. Kornienko – Academician of the Russian Academy of Sciences, doct. of med. sci., Professor, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow.

Поступила в редакцию 19.06.2019.

Принята к печати 27.06.2019.

Received on 19.06.2019.

Accepted for publication on 27.06.2019.