



Сопоставление информативности МР-перфузии и ПЭТ с [¹¹C]метионином в дифференциации продолженного роста церебральных опухолей и лучевых поражений головного мозга после комбинированного лечения

Савинцева Ж.И., Трофимова Т.Н., Скворцова Т.Ю., Бродская З.Л.

ФГБУН "Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой" Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

Direct Comparison of Perfusion Magnetic Resonance Imaging with [¹¹C]Methionine PET in Differentiating Brain Tumor Recurrence From Radiation-Induced Brain Injury after Combined Treatment

Savintseva Zh.I., Trofimova T.N., Skvortsova T.Yu., Brodskaya Z.L.

N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of Russian academy of sciences, Saint-Petersburg, Russia

Цель исследования: сравнительный анализ результатов T2* МР-перфузии (пМРТ) и позитронно-эмиссионной томографии с [¹¹C]метионином (ПЭТ-Мет) в дифференциальной диагностике продолженного роста опухоли (ПРО) и лучевого повреждения головного мозга (ЛП).

Материал и методы. ПЭТ-Мет и пМРТ были выполнены 45 пациентам после комбинированного лечения церебральных опухолей. Было проанализировано 57 контрастно-позитивных очагов, для каждого из которых вычислялся индекс накопления [¹¹C]метионина и индекс rCBV. Верификация результатов базировалась на патогистологическом исследовании (n = 20) или динамическом клинико-радиологическом наблюдении (n = 24). Для определения информативности выбранных показателей и оптимальных величин для принятия решения использован ROC-анализ.

Результаты. Согласно окончательному диагнозу, пациенты были разделены на 2 группы: группа ПРО (n = 33) и группа с отсутствием ПРО (n = 24). Совпадение результатов ПЭТ и пМРТ наблюдали в 93% случаев. У 4 пациентов отмечалось расхождение результатов. В 2 случаях лучевого поражения определялось высокое накопление метионина при пониженных значениях rCBV. У других 2 больных ПЭТ позволила выявить участок активной опухолевой ткани на фоне постлучевых изменений.

Выводы. пМРТ и ПЭТ-Мет могут быть эффективно использованы для дифференциации ПРО и ЛП головного мозга. Сопоставление результатов показало, что

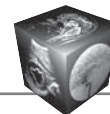
ПЭТ-Мет обладает большей чувствительностью в выявлении и контурировании границ ПРО, но уступает по специфичности пМРТ.

Ключевые слова: МР-перфузия, ПЭТ, опухоль головного мозга, лучевой некроз.

The aim of the study was to compare T2*-weighted MR-perfusion (pMRI) and positron emission tomography using [¹¹C]methionine (PET-Met) in differentiating recurrent brain tumor (RT) from posttreatment radiation effect (PTRE).

Material and methods. PET-Met and pMRI were performed in 45 patients with previously treated brain tumor. A total 57 lesions were analyzed. The rCBV index and [¹¹C]methionine uptake index (UI-Met) were calculated as the ratios of the highest lesion value to the that in the reference region. The diagnostic accuracy of UI-Met and rCBV for correct identification of recurrent tumor (RT) versus PTRE was evaluated by ROC-analysis using subsequent histologic analysis or clinical and radiological follow-up.

Results. According to the final diagnosis patientsexhibited the two types of abnormalities: recurrent tumor (n = 33) and non-progressive lesions (n = 24). The inter-individual agreement between the both techniques was observed in 93% of cases. In 4 patients results were discordant. High [¹¹C]methionine uptake and low rCBV were detected in 2 cases of radiation necrosis. In 2 patients PET-Met was able to distinguish foci of radionecrosis and the viable tumor tissue.



Conclusion. T2*-weighted MR-perfusion and PET-Met could be efficiently used for differentiation RT from PTRE. Inter-individual comparison of the both methods showed that PET-Met was more sensitive in imaging recurrent tumor, but perfusion MRI had higher specificity.

Key words: perfusion magnetic resonance imaging, PET, brain tumor, radiation necrosis.

Введение

Проблема продолженного роста глиальных опухолей головного мозга, особенно злокачественного фенотипа, актуальна фактически у всех больных с этим диагнозом. В условиях интенсификации лечебных вмешательств, в частности локальных воздействий на опухоль, дифференциальный диагноз между продолженным ростом опухоли (ПРО) и изменениями мозга, возникшими под влиянием проведенного лечения, становится важной и сложной диагностической дилеммой, которая требует быстрого и уверенного решения, от которого полностью зависят дальнейшая тактика лечения больного и прогноз заболевания. На сегодняшний день нет консенсуса относительно диагностических исследований, которые решали бы эту проблему последовательно и без противоречий. Лучевая терапия может вызвать разрушение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) вследствие поражения эндотелия сосудов, что отражается в появлении феномена контрастирования и перифокального отека, которые неотличимы от проявлений ПРО при МРТ.

Хотя МРТ-семиотика лучевого поражения мозга может быть тождественна проявлению опухолевого процесса, эти два нозологических вида различаются по своей гистопатологии. Патологические отличия лучевого поражения (ЛП) головного мозга и ПРО лежат в основе использования в их диагностике методов, определяющих функциональные и метаболические параметры, такие как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), а также активно развивающиеся новые методики МРТ: МР-спектроскопия и МР-

перфузия. Высокая надежность ПЭТ с [¹¹C]метионином основана на повышенном захвате [¹¹C]метионина опухолями разной степени злокачественности и негативном накоплении радиофармпрепарата (РФП) в ЛП головного мозга при отсутствии заметного влияния на захват РФП кортикостероидной терапии, которая часто используется у этих больных для уменьшения отека мозга [1]. Ограниченное количество ПЭТ-центров и высокая стоимость метода не дают возможности его широкого внедрения в клиническую практику. Поэтому сопоставление информативности ПЭТ с более доступными функциональными методиками МРТ, такими как перфузия или спектроскопия, имеет первостепенную важность для выработки тактики диагностического обследования, однако исследования по сопоставлению диагностических возможностей различных методов нейровизуализации в данной проблеме крайне ограничены [2–4]. Существует насущная необходимость в дальнейших исследованиях с прямым сравнением результатов различных методов.

Цель исследования

Сочетанное изучение метаболических и гемодинамических характеристик ПРО и ЛП головного мозга при комплиментарном проведении ПЭТ с [¹¹C]метионином и эхопланарной T2* МР-перфузии для сравнения информативности методов и определения алгоритма их использования.

Материал и методы

В ретроспективный анализ были включены 45 пациентов (25 (55%) мужчин и 20 (45%) женщин) в возрасте от 14 до 74 лет (средний возраст 43 ± 14 лет), обследованных в отделении лучевой диагностики ИМЧ РАН с помощью ПЭТ с [¹¹C]метионином и эхопланарной T2* МР-перфузии в связи с подозрением на продолженный рост церебральной опухоли.

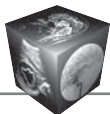
Критериями включения в исследование был верифицированный диагноз церебральной опухоли, проведение ее комплексного лечения с использо-

Для корреспонденции: Савинцева Жанна Игоревна – 197346 Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 9, ИМЧ РАН, отделение лучевой диагностики. Тел.: 8-812-346-25-55. E-mail: jeanne.mrt@hotmail.com

Савинцева Жанна Игоревна – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ИМЧ РАН; **Трофимова Татьяна Николаевна** – профессор, главный научный сотрудник лаборатории нейровизуализации ИМЧ РАН; **Скворцова Татьяна Юрьевна** – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нейровизуализации ИМЧ РАН; **Бродская Зоря Львовна** – канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории нейровизуализации ИМЧ РАН.

Contact: Savintseva Zhanna Igorevna – Acad. Pavlov str., 9, Saint-Petersburg, Russia, 197346, Bechtereva IHB RAS. Phone: 8-921-318-88-20. E-mail: jeanne.mrt@hotmail.com

Savintseva Zhanna Igorevna – radiologist, radiology department of IHB RAS; **Trofimova Tatiana Nikolaevna** – doct. of med sci., professor, senior researcher of the laboratory of neuroimaging of IHB RAS; **Skvortsova Tatiana Yurievna** – cand. of med. sci., senior researcher of the laboratory of neuroimaging of IHB RAS; **Brodskaya Zorya L'vovna** – cand. of med. sci., docent, senior researcher of the laboratory of neuroimaging of IHB RAS.



ванием лучевой терапии или, в редких случаях, изолированного облучения опухоли, а также появление или прогрессирование интрацеребрального очага контрастирования при серийном МРТ-контроле, что требовало дифференциации между опухолевым и лучевым генезом ухудшения радиологической картины. Согласно классификации ВОЗ (2007), гистологическая структура первичной опухоли была оценена как диффузная астроцитома ($n = 14$), олигоастроцитома ($n = 3$), анапластическая астроцитома ($n = 12$), анапластическая олигодендроглиома ($n = 2$), глиобластома ($n = 12$), метастаз ($n = 1$). Кроме того, в исследуемую группу мы дополнительно включили 1 больного с подозрением на вторичную внутримозговую опухоль после комбинированного лечения экстракраниального новообразования – дерматофибросаркомы мягких тканей головы. Ранее у 40 больных опухоль была резецирована с различной полнотой ее удаления с последующей лучевой или химиолучевой терапией. У 5 больных облучение в сочетании с химиотерапией или без нее использовано в качестве самостоятельного вида лечения.

Всего было выявлено 58 контрастно-позитивных очагов, появившихся на МР-томограммах от 1 до 162 мес (медиана 17 мес) после окончания лучевой терапии. Окончательный диагноз был установлен на основе гистопатологического исследования ($n = 20$) или клинико-радиологического наблюдения ($n = 25$). Время наблюдения варьировало от 3,5 до 36 мес (медиана 10,5 мес). Известно, что за это время 13 больных умерли от прогрессирующей опухоли, 19 больных живы на момент окончания исследования, а остальные 13 – выбыли на этапе промежуточного контроля.

Всем пациентам в ИМЧ РАН были выполнены МРТ и ПЭТ с [^{11}C]метионином с интервалом не более чем 3 дня.

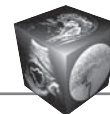
МРТ-обследование проводилось на аппарате Philips ACHIEVA с напряженностью магнитного поля 3 Тл. Алгоритм сканирования включал в себя T2- TSE в аксиальной и сагиттальной плоскостях, T2 FLAIR импульсную последовательность и T1 SE в аксиальной плоскости до и после введения контрастного вещества, постконтрастную 3D T1 FFE в коронарной плоскости и эхопланарную T2*-перфузию в модификации PRESTO (TE/TR = 8/500, 60 динамических сканов, время экспозиции динамического скана 1,5 с, размер вокселя 3,59, реконструируемый размер вокселя 1,8, матрица реконструкции 128), которая является 3D-многокадровой FFE-EPI последовательностью с коротким цугом эхосигналов. Сбор данных последовательности PRESTO осуществлялся во время первого прохождения по сосудам контрастного болюса

(магневист или омнискан), который в объеме 15 мл вводился с помощью автоматического инжектора со скоростью 5 мл/с, тотчас вслед за болюсом с той же скоростью вводилось 20 мл физиологического раствора. Анализ полученных данных подробно описан ранее и включал в себя автоматическое построение карт перфузии и вычисление числовых отношений (индексов) относительных показателей объемного мозгового кровотока (rCBV) в очагах контрастного усиления (КУ) и в референтных регионах. В качестве референтных регионов были использованы три области контралатерального полушария: кора (ИнСВVкора), белое вещество (ИнСВVб/в) и участок, симметричный очагу поражения (ИнСВVконтр.).

ПЭТ. Часть ПЭТ-исследований (28 больных) проведена на позитронно-эмиссионном томографе ScanditronixPC 2048 (Швеция), предназначенном для сканирования головы. Томограф позволяет получить одновременно 15 аксиальных срезов с расстоянием между срезами 6,5 мм и с пространственным разрешением 6,5 мм. Исследование проводилось без специальной подготовки в динамическом или статическом режиме сканирования после внутривенного введения [^{11}C]метионина в дозе 8–15 мКи (в зависимости от массы тела пациента). Динамическое исследование включало серию последовательных сканов в следующем режиме: 4 по 30 с, 3 по 60 с и 4–6 сканов по 300 с. Начиная с первого или второго 5-минутного скана данные, охватывающие 20 мин, суммировались, и в анализ включалось результирующее изображение. При статическом варианте исследование длительностью 20 мин начиналось через 20 мин после введения [^{11}C]метионина. Коррекция эмиссионных данных на неоднородность проницаемости среды для гамма-квантов осуществлялась программными методами.

На совмещенном ПЭТ/КТ-сканере компании Philips (Нидерланды), включающем позитронно-эмиссионный томограф GEMINITF, комбинированный с рентгеновским компьютерным томографом, имеющим 16-срезовую конфигурацию, обследовано 16 больных. Пространственное разрешение ПЭТ/КТ-сканера составляет 4,7 мм. Вследствие более высокой чувствительности системы время сканирования было укорочено до 10 мин. Мы использовали статический скан, который запускался через 10–20 мин после внутривенного введения РФП в дозе 6–12 мКи.

Синтез РФП. В ИМЧ РАН препарат [^{11}C -метил]-L-метионин, меченный изотопом углерода-11 ($T^{1/2} = 20$ мин), ([^{11}C]мет.) получают *on-line* ^{11}C -метилированием L-гомоцистеинтиолактона гидрохлорида (лактона) на картридже с сорбен-



том для твердофазной экстракции tC18 по ранее описанной методике [5]. Продукт получают с достаточно высоким радиохимическим выходом (75 ± 3 от активности метилирующего агента, [^{11}C CH_3I]) и стабильно высоким содержанием L-изомера ($93,7 \pm 0,5\%$), удовлетворяющим требованиям клинического применения препарата. Синтез [^{11}C]мет. осуществляют с высокой активностью (250–350 мКи) на полностью автоматизированном модуле, сконструированном в ИМЧ РАН.

Анализ ПЭТ-изображений проводили на рабочих станциях томографов с использованием специально разработанного программного обеспечения. Полученные ПЭТ-изображения визуально оценивались как позитивные или негативные по уровню накопления [^{11}C]метионина соответственно положению контрастно-позитивного очага на представленных МР-томограммах. Дополнительно определяли наличие очагов повышенного накопления [^{11}C]метионина и в других структурах головного мозга. Повышенным считался уровень фиксации РФП, превышающий таковой в непораженных отделах головного мозга. Оценка включала локализацию, форму и размер патологического очага. Полуколичественный анализ заключался в определении индекса накопления (ИН) [^{11}C]метионина, который вычисляли путем деления концентрации РФП в области интереса на величину активности в контралатеральной коре.

Таким образом, для количественного анализа локального кровенаполнения и метаболизма в зоне интереса были использованы индексы rCBV и ИН [^{11}C]метионина. Кроме того, у каждого больного было проведено визуальное сопоставление ПЭТ-изображений и карт rCBV для сравнения метаболических и гемодинамических нарушений в зоне интереса, а также видимого опухолевого объема и его пространственного совпадения между двумя методами.

Статистический анализ включал описательную статистику для всех переменных: вычисление групповых средних значений, стандартного отклонения и медианы. Для тестирования различий количественных показателей между выделенными группами использован непараметрический критерий Манна–Уитни. Уровень $p < 0,05$ рассматривался как значимый. Для количественной оценки информативности выделенных показателей использован ROC-анализ.

Результаты и их обсуждение

По результатам анализа один из пациентов исключен из разработки, так как на T2*-перфузионных сериях изображений область интереса была перекрыта артефактами от металлической стружки, оставшейся после трепанации. Обработке подверглись 57 контрастно-позитивных очагов у 44 больных. 27 очагов КУ были расположены у стенки или в непосредственной близости к послеоперационной кисте, 10 – локализовались в структуре опухоли, 15 – обнаружены ипсилатерально первичной локализации опухоли, 4 – выявлены в мозолистом теле и 1 очаг КУ развился в контралатеральном большом полушарии. Количество контрастно-позитивных очагов превышало число больных, так как у 9 из них наблюдалось более одного участка КУ, которые локализовались в разных структурах одного полушария головного мозга или вблизи послеоперационной кисты и в мозолистом теле, причем генез таких очагов даже у одного пациента мог быть разным.

Согласно заключительному диагнозу, все проанализированные очаги поражения были разделены на 2 группы. В первую группу ($n = 33$) вошли очаги, представлявшие собой ПРО. У 16 больных рецидивная глиома была подтверждена повторной операцией. Вторая группа ($n = 24$) включала очаги, в которых не было зафиксировано прогрессии опухолевого роста. При этом во вторую группу мы отнесли как очаги ЛП, так и сочетанные поражения, где остаток опухоли сосуществовал с постлучевыми изменениями. В этой группе оперативному вмешательству или стереотаксической биопсии подверглись только 4 больных, и патогистологическое исследование показало либо отсутствие опухолевых клеток в биопсийном материале, либо сочетание лучевого патоморфоза с микроскопическими участками глиомы. В остальных случаях подтверждение лучевого генеза поражения головного мозга базировалось на стабилизации или регрессе очага КУ на МР-томограммах в процессе динамического наблюдения, а также стабильно негативном результате ПЭТ в течение не менее 6 мес.

Основные результаты ПЭТ и МР-перфузии представлены в табл. 1. Как видно из табл. 1, индексы rCBV и интенсивность накопления [^{11}C]метионина характеризовались однотипными изменениями в зависимости от генеза контрастно-позитивного очага. ПРО вызывал гиперперфузию и гипермета-

Таблица 1. Средние значения и стандартное отклонение перфузионных и метаболического показателей в зависимости от генеза церебрального поражения

Группа	ИнCBVкора	ИнCBVб/в	ИнCBVконтр.	ИН [^{11}C]мет.
ПРО	$1,4 \pm 0,54$	$3,4 \pm 1,55$	$2,3 \pm 1,33$	$2,9 \pm 0,7$
Нет ПРО	$0,5 \pm 0,3$	$1,4 \pm 1,15$	$0,7 \pm 0,29$	$1,4 \pm 0,5$

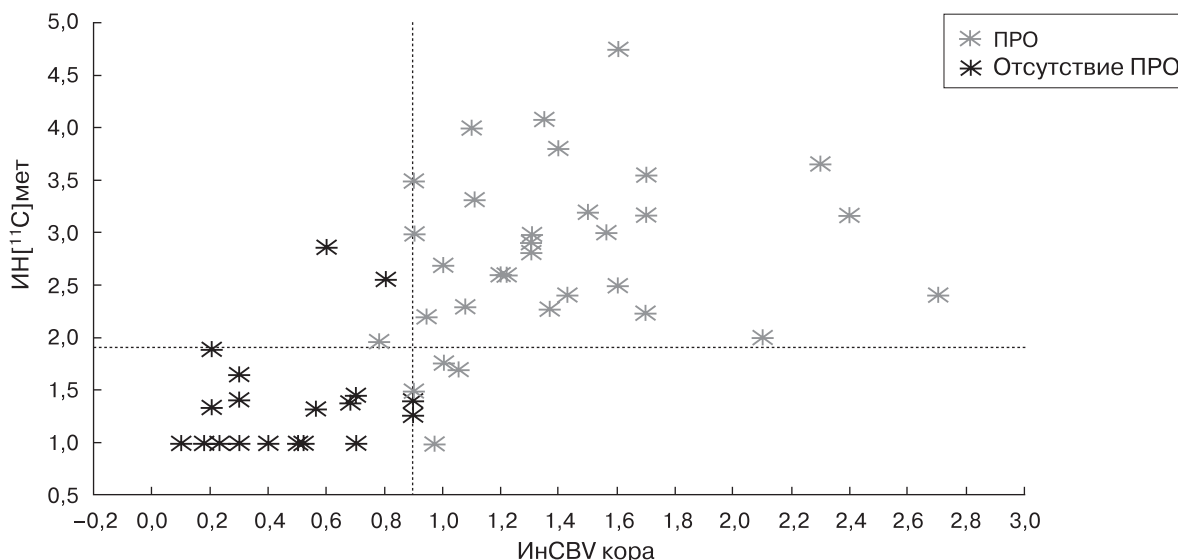


Рис. 1. Распределение пациентов при выбранных пороговых значениях ИН [11С]метионина и ИнCBVкора.

болизм, что нашло отражение в повышенных значениях rCBV и ИН [11С]метионина. Наоборот, при изолированном ЛП или радионекрозе в сочетании с непролиферирующей опухолевой тканью наблюдались гипоперфузия и минимальные изменения накопления [11С]метионина. Статистически значимые различия ($p < 0,000007$) между исследуемыми группами были отмечены по каждому из использованных индексов. Распределение значений ИнCBVкора и ИН [11С]метионина показано на рис. 1.

В табл. 2 представлены результаты ROC-анализа для определения информативности выбранных показателей и оптимальные величины индексов для принятия решения. Площадь под ROC-кривой для ИнCBVкора составила 0,988 (95% доверительный интервал 0,906–1,0), для ИнCBVб/в – 0,866 (0,738–0,946), для ИнCBVконтр. – 0,967 (0,872–0,997), для ИН [11С]мет. – 0,961 (0,863–0,996) (рис. 2). Попарное сравнение общей площади под кривыми для всех индексов ни в одном сравнении не выявило значимых различий в диагностической информативности используемых показателей.

Попарное сопоставление результатов ПЭТ и МР-перфузии в каждом очаге показало, что схожий результат был получен в 53 (93%) контрастно-

позитивных очагах. Точное совпадение заключительных суждений о выявленном поражении при МРТ-перфузии и ПЭТ было обнаружено в 39 очагах, частичное – в 14. Мы назвали совпадение частичным в двух ситуациях. Во-первых, в тех случаях, когда МР-перфузия показывала отсутствие продолженного роста, но не фиксировала остаточную опухоль, которая объективизировалась при ПЭТ в виде очага или каймы умеренно повышенного захвата РФП с ИН менее 1,9. Во-вторых, когда присутствовало расхождение в очерчивании границ опухоли и ее величины в очагах ПРО. В 90% случаев на ПЭТ граница роста неопластической ткани определялась точнее, чем на картах rCBV (рис. 3).

Расхождение метаболических и перфузионных характеристик поражения наблюдалось у 4 (6,9%) пациентов. Аномально высокий уровень захвата 11С-метионина отмечен в 2 случаях ЛП, но при этом сохранялся типичный низкий локальный объем кровенаполнения (рис. 4). Характерно, что в этих очагах наблюдалось отступление от типичной локализации ЛП в белом веществе полушарий и контрастирование распространялось на кору мозга.

У остальных 2 больных низкий rCBV не позволил выявить продолженный рост неконтрастируемой опухоли у края послеоперационной кисты

Таблица 2. Пороговые величины исследуемых индексов и их диагностическая точность в разграничении ПРО и ЛП головного мозга (ROC-анализ)

Показатель	Пороговая величина	Чувствительность, %	Специфичность, %
ИнCBVкора	> 0,9	87	100
ИнCBVб/в	> 1,8	92	77
ИнCBVконтр.	> 0,9	97	91
ИН [11С]мет.	> 1,7	100	87,5

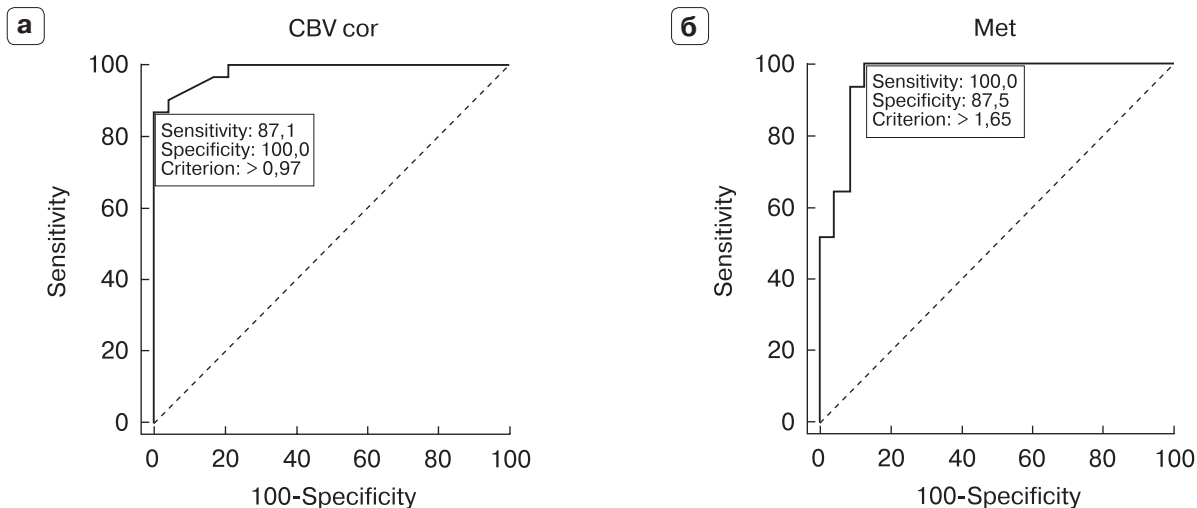
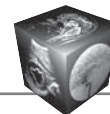


Рис. 2. ROC-кривые для ИнCBVкора (а) и для ИН ^{11}C метионина (б).

либо крупный кистозный компонент маскировал мелкий солидный узел глиомы (рис. 5). Напротив, высокий захват ^{11}C метионина с хорошей контрастностью визуализировал опухоль.

Таким образом, МРТ с использованием методики КУ является краеугольным методом визуализации для мониторинга лечения больных с церебральными опухолями. Главная цель повторных МРТ заключается в обнаружении новых аномалий в окружности ложа первичной опухоли или на отдалении. Большинство злокачественных опухолей характеризуется пролиферацией незрелых сосудов с нарушенным ГЭБ [6, 7], в то время как одним из эффектов радиотерапии является повреждение сосудов, заканчивающееся образованием тромбов и обтурацией сосудов [8, 9]. Дефекты эндотелия сосудов ведут к повышению проницаемости ГЭБ [10, 11]. Следовательно, в обеих ситуациях появляется контрастно-позитивный очаг поражения, окруженный перифокальным отеком разной степени выраженности. Важно отметить, что КУ является результатом нарушения ГЭБ и не дает информации о васкуляризации зоны интереса [11, 12]. Таким образом, главный дифференциальный диагноз этих *de novo* возникших очагов контрастирования нужно проводить между ПРО и ЛП. Кроме того, сроки появления ПРО и осложнений терапии также находятся в схожем временном интервале [13]. Преодолеть низкую специфичность МРТ помогает анализ патофизиологических особенностей выявленного поражения. Поскольку наша выборка пациентов отличалась неоднородностью, а именно, у некоторых пациентов наблюдали комбинацию очагов ЛН и ПРО, использовали в качестве единицы обсчета не па-

циентов, а очаги патологического КУ. Для каждого такого очага вычислялись соответствующие значения индекса $r\text{CBV}$ и ИН ^{11}C метионина.

Оценка локальной гемодинамики структурного поражения при МР-перфузии дает возможность выявить различия в васкуляризации в очагах ЛН и ПРО. $T2^*$ -перфузия позволяет вычислять лишь относительные значения объемного мозгового кровотока, поэтому мы использовали для расчетов три индекса, равных отношению значений $r\text{CBV}$ в очаге к таковому в референтном регионе. Как показали результаты ROC-анализа, при использовании всех трех индексов площадь под ROC-кривой превышала 0,9, что служит показателем высокой информативности диагностического метода. Наибольшая площадь под кривой (0,988) определялась при использовании ИнCBVкора, что делает этот индекс предпочтительным для использования и подтверждает наши предыдущие выводы [14].

Данные о механизме опухолевого накопления ^{11}C метионина, который обеспечивается повышенным транспортом аминокислоты в опухоль и коррелирует с плотностью опухолевых клеток и микрососудов, потенцируют интерес к ^{11}C метионину для разграничения опухолевого роста и лучевого некроза [15, 16]. Побочные эффекты лечения, такие как некроз, глиоз или отек, не повышают пролиферативную активность клеток, поэтому не вызывают повышенный захват ^{11}C метионина в отличие от растущей опухоли, которая характеризуется повышенными метаболическими требованиями и высоким уровнем накопления РФП. На основе этих патофизиологических различий дифференциальный диагноз между ПРО и по-

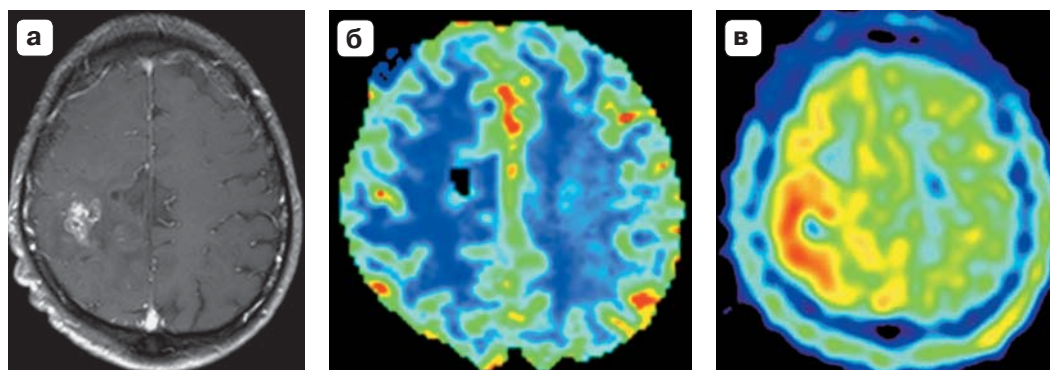


Рис. 3. Состояние после комбинированного лечения анапластической астроцитомы правого большого полушария, 10 мес после лучевой терапии. а – на МР-томограмме с КУ визуализируется очаг неоднородного КУ в правой теменной доле; б – на карте перфузии очаг демонстрирует снижение показателя $rCBV$ (Ин $rCBV_{\text{кора}} = 0,3$); в – при ПЭТ определяется умеренно повышенное накопление $[^{11}\text{C}]$ метионина (ИН=1,8) по периферии поражения с центральной аметаболической зоной, обусловленной радионекрозом. Диагноз: сочетание ЛП и остатка опухоли. Частичное совпадение результатов ПЭТ и МР-перфузии.

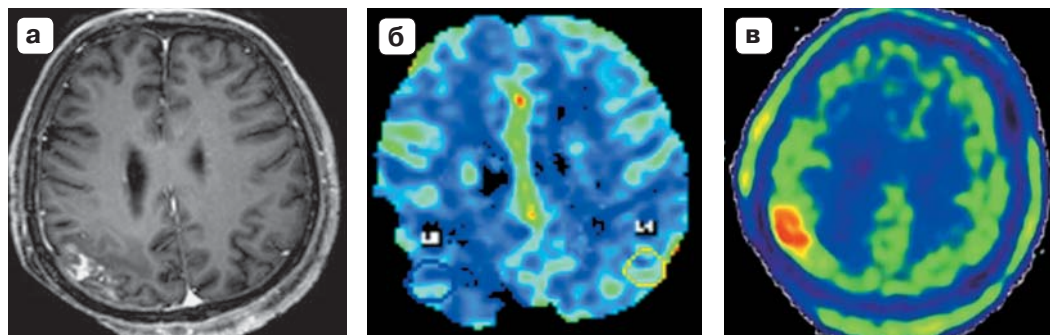


Рис. 4. Состояние после комбинированного лечения дерматофибросаркомы правой теменной области, 34 мес после курса лучевой терапии. а – в правой теменной доле определяется очаг КУ, охватывающий кору и подлежащее белое вещество; б – на карте перфузии отмечено снижение $rCBV$ с индексом 0,7; в – при ПЭТ регистрируется гиперфиксация $[^{11}\text{C}]$ метионина в очаге с индексом 2,56. Диагноз: ЛП правой теменной доли, верифицированное патогистологически. Полное расхождение: ложноположительный результат ПЭТ и истинно отрицательный результат МР-перфузии.

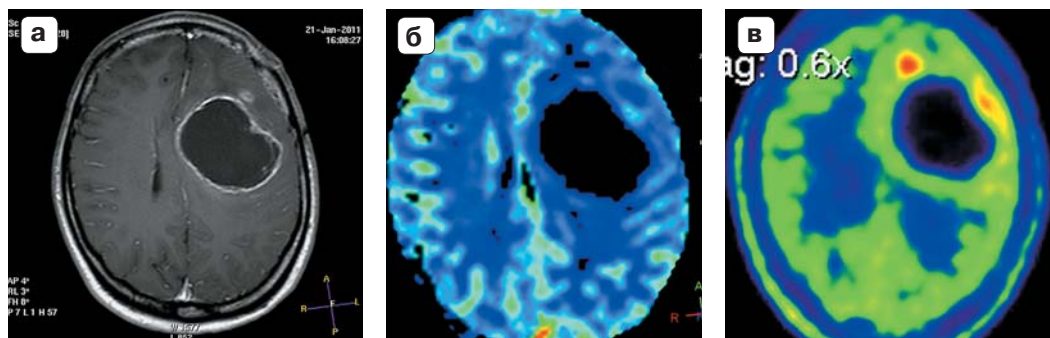
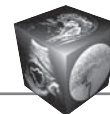


Рис. 5. Состояние после комбинированного лечения анапластической астроцитомы левого большого полушария, 80 мес после лучевой терапии. а – в левой лобной доле визуализируется крупная киста с толстыми стенками, которые интенсивно накапливают контрастное вещество. Возле переднелатеральной стенки кисты отмечен небольшой очаг солидного КУ; б – на картах перфузии определяется низкий $rCBV$ с индексом 0,7; в – при ПЭТ регистрируется очаг повышенного накопления $[^{11}\text{C}]$ метионина (ИН = 1,97), расположенный у верхнемедиальной стенки кисты. Диагноз: продолженный рост кистозно-солидной глиомы. Полное расхождение: истинно положительный результат ПЭТ и ложноотрицательный результат перфузии.



следствиями лечения с помощью ПЭТ может быть проведен с высокой точностью.

Хотя в большинстве наших наблюдений мы получили полное совпадение данных T2*MP-перфузии и ПЭТ, нам встретились случаи неполного совпадения, а также ложноотрицательные результаты перфузии и ложноположительные результаты ПЭТ. В группе пациентов с сочетанным поражением MP-перфузия не выявила остаточную непролиферирующую ткань опухоли ни в одном из наблюдений, что, вероятно, связано с частичной облитерацией опухолевой сосудистой сети под воздействием лучевой терапии и соответствующим снижением перфузии, в то время как метаболический запрос неопластических клеток все еще остается повышенным. Расхождение данных MP-перфузии и ПЭТ при очерчивании границ продолженного роста может объясняться тем, что на периферии опухолевой массы преобладает инфильтративный рост, который в основном происходит вдоль собственных сосудов мозга, не сопровождается активным неоангиогенезом и обычно не дает КУ на МРТ. Наши наблюдения перекликаются с исследованием С. Fliss и соавт. (2014), в котором были сопоставлены результаты МРТ-перфузии и ПЭТ с другой аминокислотой – [¹⁸F] фторэтилтирозином при опухолях головного мозга [17]. Результаты этого исследования также показали преимущество ПЭТ в контурировании границ глиальных опухолей, в то время как оценка геометрического объема глиом на перфузионных картах была неточной и в большинстве случаев меньше, чем опухолевый массив, вычисленный по данным ПЭТ. Интересно, что при менингиомах результаты обоих методов были сопоставимы.

Не вполне понятной остается причина повышенного захвата [¹¹C]метионина в некоторых очагах ЛП. При гистологических исследованиях в зоне некроза встречаются воспалительная периваскулярная инфильтрация и элементы микрососудистой пролиферации [18]. В литературе описана гистопатологическая картина при лучевом некрозе, который демонстрировал высокое накопление таллия-201 при ОФЭКТ [19]. Эти находки показали типичные зоны коагуляционного некроза с тяжелым поражением сосудов, включающим фибриноидный некроз и гиалинизацию их стенок с окклюзией просвета тромботическими массами. Вокруг некротического фокуса формировалась зона реактивной воспалительной реакции, ассоциированной с макрофагами, лимфоцитами, реактивными астроцитами и признаками пролиферации эндотелия сосудов. Такая реактивная зона наблюдалась, главным образом, в коре на границе белого и серого вещества и была плохо развита в белом

веществе. Наличие воспалительной реакции в различных фазах активности послужило основанием для обозначения этих находок как “специфическая радиационная гранулема”. Интересно, что наиболее высокое накопление [¹¹C]метионина мы наблюдали именно при вовлечении коры головного мозга. Принимая во внимание возможность повышенного захвата [¹¹C]метионина в очагах активной воспалительной реакции, можно связать данные визуализации и гистопатологии и предположить, что именно активность клеток воспаления и микропролиферация сосудов в области “некроза” могут влиять на интенсивность фиксации [¹¹C]метионина в очаге ЛП. В мировой литературе также существует и описание высокого накопления [¹¹C]метионина и гиперперфузии в гистологически подтвержденном лучевом некрозе, вызвавшем у пациента серию эпилептических припадков, т.е. в зоне активного эпилептогенного очага [20]. Факт повышенного накопления [¹¹C]метионина в ЛП, отмеченный нами и многими другими исследователями, очевидно, снижает специфичность метода, и в таких случаях целесообразно использовать комплементарное использование MP-перфузии.

Гистологическая верификация является стандартным критерием достоверности полученных результатов. Мы смогли сопоставить собственные результаты с окончательным гистопатологическим диагнозом у 20 больных, преимущественно с ПРО. Относительно компенсированное клиническое состояние на момент обследования и отсутствие убедительных признаков рецидива диктовали в целом сдержанное отношение к повторному оперативному вмешательству у больных с ЛП, и мы могли опираться преимущественно на данные клинико-инструментального наблюдения. Следует отметить, что в нашей выборке большинство больных с ЛП либо наблюдались с возможным курсом глюкокортикоидов, либо предшествующая нашему обследованию химиотерапия не менялась, что исключало влияние дополнительного специфического лечения на положительную динамику КУ на МР-томограммах. Только у 1 больного с прогрессирующим лучевым некрозом в лечении был использован бевацизумаб – препарат, направленный на подавление ангиогенеза. Известно, что этот препарат используется в качестве таргетной терапии рецидивных глиобластом, но есть сообщения и об успешном использовании бевацизумаба в лечении лучевого некроза [21]. Такой двойной эффект препарата в определенной степени затрудняет трактовку положительной динамики контрастно-позитивного очага на МР-томограммах и, следовательно, генеза изменений. В нашем случае комбинация гемодинамиче-

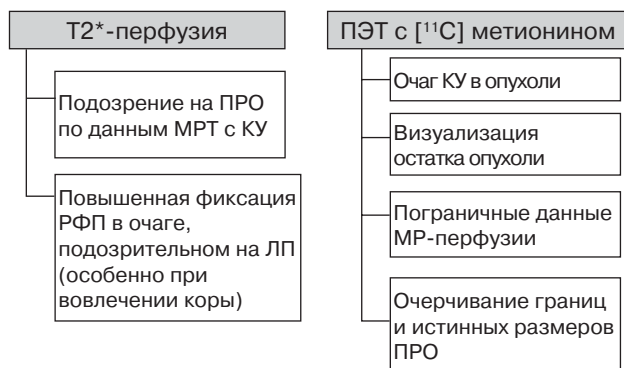


Рис. 6. Применение T2*-МР перфузии и ПЭТ с [11C]метионином у пациентов после лучевой терапии с подозрением на ПРО.

ской и метаболической информации на момент презентации изменений МРТ-картины склонило наше мнение к диагнозу радионекроза. Возможным дополнительным аргументом в пользу последнего служит и длительная стабилизация поражения с развитием массивных обызвествлений.

Заключение

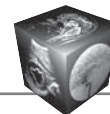
Как T2* МР-перфузия, так и ПЭТ с [11C]метионином могут быть эффективно использованы для дифференциации ПРО и ЛП головного мозга. T2* МР-перфузия обладает меньшей чувствительностью в обнаружении ПРО, чем ПЭТ, но демонстрирует большую специфичность. По сравнению с перфузионными картами повышенное накопление [11C]метионина обеспечивает более точное контурирование границ и распространенности опухоли. Кроме того, T2* МР-перфузия не позволяет визуализировать остаток опухоли.

Коллективом авторов были сформулированы рекомендации по применению ПЭТ с [11C]метионином и T2* МР-перфузии у пациентов с подозрением на продолженный рост церебральной опухоли, которые суммированы на схеме, представленной на рис. 6.

Список литературы

1. Скворцова Т.Ю., Бродская З.Л., Гурчина Ф., Савинцева Ж.И. Диагностическая точность ПЭТ с [11C]метионином в разграничении продолженного роста первичных церебральных опухолей и лучевых поражений головного мозга. *Мед. виз.* 2011; 6: 80–92.
2. Nakajima T., Kumabe T., Kanamory M. et al. Differential diagnosis between radiation necrosis and glioma progression using sequential proton magnetic resonance spectroscopy and methionine positron emission tomography. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. 2009; 49: 394–401.
3. Kim Y.H., Oh S.W., Lim Y.J. et al. Differentiating radiation necrosis from tumor recurrence in high-grade gliomas: assessing the efficacy of (18)F-FDG PET, (11)C-methionine

4. Dandois V., Rommel D., Renald L. et al. Substitution of 11C-methionine PET by perfusion MRI during the follow-up of treated high-grade gliomas: preliminary results in clinical practice. *J. Neuroradiol.* 2010; 37 (2):89–97.
5. Гомзина Н.А., Кузнецова О.Ф. Получение [11C-метил]-L-метионина высокой энантиомерной чистоты путем “on-line” 11C-метилирования. *Биоорган. химия*. 2011; 17: 1–8.
6. Sheweiki D., Itin A., Soffer D. et al. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature*. 1992; 359: 843–845.
7. Bjerkvig R., Lund-Johansen M., Edvardsen K. Tumor cell invasion and angiogenesis in the central nervous system. *Curr. Opin. Oncol.* 1997; 9: 223–229.
8. Burger P.C., Boyko O.B. The pathology of central nervous system: radiation injury. In: *Radiating injury to the nervous system*. Eds Gitin P.H., Leibel S.A., Sheline G.E. New York: Raven Press, 1991. 191–208.
9. Jain R., Narang J., Sundgren P.M. et al. Treatment induced necrosis versus recurrent/progressing brain tumor: going beyond the boundaries of conventional morphologic imaging. *J. Neurooncol.* 2010; 100 (1): 17–29.
10. Kumar A.J., Leeds N.E., Fuller G.N. et al. Malignant gliomas: MR Imaging spectrum of radiation therapy- and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment. *Radiology*. 2000; 217: 377–384.
11. Sugahara T., Korogi Y., Tomiguchi S. et al. Posttherapeutic intraaxial brain tumor: the value of perfusion-sensitive contrast-enhanced MR imaging for differentiating tumor recurrence from nonneoplastic contrast enhancing. *Am. J. Neurorad.* 2002; 21: 901–909.
12. Curnes J.T., Laster D.W., Ball M.R. et al. MRI in radiation injury of the brain. *Am. J. Neuroradiol.* 1986; 147: 119–124.
13. Safdari H., Fuentes J.-M., Dubois J.-B. et al. Radiation necrosis of the brain: time of onset and incidence related to total dose and fractionation of radiation. *Neuroradiology*. 1985; 27: 44–47.
14. Савинцева Ж.И., Трофимова Т.Н., Скворцова Т.Ю., Бродская З.Л. Применение T2* МР-перфузии в дифференциальной диагностике продолженного роста церебральных опухолей и лучевых повреждений головного мозга. *Мед. виз.* 2012; 6: 9–15.
15. Kracht L.W., Friese M., Herholz K. et al. Methyl-[11C]-L-methionine uptake as measured by positron emission tomography correlates to microvessel density in patients with glioma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2003; 30 (6): 868–873.
16. Okita Y., Kinoshita M., Goto T. et al. (11)C-methionine uptake correlates with tumor cell density rather than with microvessel density in glioma: A stereotactic image-histology comparison. *Neuroimage*. 2010; 49 (4): 2977–2982.
17. Filss C.P., Galldiks N., Stoffels G. et al. Comparison of 18F-FET PET and perfusion-weighted MR imaging: a PET/MR imaging hybrid study in patients with brain tumors. *J. Nucl. Med.* 2014; 55: 540–545.
18. Burger P.C., Mahley M.S. Jr., Dudka L., Vogel F.S. The morphologic effects of radiation administered therapeutically for intracranial gliomas: a postmortem study of 25 cases. *Cancer*. 1979; 44: 1256–1272.
19. Yoshii Y. Pathological review of late cerebral radionecrosis. *Brain Tumor Pathol.* 2008; 25: 51–58.



20. Sasaki M., Ichiya Y., Kuwabara Y. et al. Hyperperfusion and hypermetabolism in brain radiation necrosis with epileptic activity. *J. Nucl. Med.* 1996; 7: 1174–1176.
21. Lubelski D., Abdullah K.G., Weil R.J., Marko N.F. Bevacizumab for radiation necrosis following treatment of high grade glioma: a systematic review of the literature. *J. Neurooncol.* 2013; 115 (3): 317–322.

References

1. Skvortseva T.Yu., Brodskaya Z.L., Gurchin A.F., Savintseva Zh.I. Diagnostic accuracy of PET with [¹¹C] methionine in differentiation of recurrent brain tumors and radiation brain injury. *Meditsinskaya vizualizatsiya.* 2011; 6: 80–92. (In Russian)
2. Nakajima T., Kumabe T., Kanamory M. et al. Differential diagnosis between radiation necrosis and glioma progression using sequential proton magnetic resonance spectroscopy and methionine positron emission tomography. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo).* 2009; 49: 394–401.
3. Kim Y.H., Oh S.W., Lim Y.J. et al. Differentiating radiation necrosis from tumor recurrence in high-grade gliomas: assessing the efficacy of (18)F-FDG PET, (11)C-methionine PET and perfusion MRI. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2010; 12 (9): 758–765.
4. Dandois V., Rommel D., Renald L. et al. Substitution of ¹¹C-methionine PET by perfusion MRI during the follow-up of treated high-grade gliomas: preliminary results in clinical practice. *J. Neuroradiol.* 2010; 37 (2):89–97.
5. Gomzina N.A., Kuznetseva O.F. Preparation of [¹¹C-methyl]-L-methionine in high enantiomeric purity by “on-line” ¹¹C-methylation. *Bioorganicheskaya khimiya.* 2011; 17: 1–8. (In Russian)
6. Sheweiki D., Itin A., Soffer D. et al. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature.* 1992; 359: 843–845.
7. Bjerkvig R., Lund-Johansen M., Edvardsen K. Tumor cell invasion and angiogenesis in the central nervous system. *Curr. Opin. Oncol.* 1997; 9: 223–229.
8. Burger P.C., Boyko O.B. The pathology of central nervous system: radiation injury. In: *Radiating injury to the nervous system.* Eds Gitin P.H., Leibel S.A., Sheline G.E. New York: Raven Press, 1991. 191–208.
9. Jain R., Narang J., Sundgren P.M. et al. Treatment induced necrosis versus recurrent/progressing brain tumor: going beyond the boundaries of conventional morphologic imaging. *J. Neurooncol.* 2010; 100 (1): 17–29.
10. Kumar A.J., Leeds N.E., Fuller G.N. et al. Malignant gliomas: MR Imaging spectrum of radiation therapy-and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment. *Radiology.* 2000; 217: 377–384.
11. Sugahara T., Korogi Y., Tomiguchi S. et al. Posttherapeutic intraaxial brain tumor: the value of perfusion-sensitive contrast-enhanced MR imaging for differentiating tumor recurrence from nonneoplastic contrast enhancing. *Am. J. Neurorad.* 2002; 21: 901–909.
12. Curnes J.T., Laster D.W., Ball M.R. et al. MRI in radiation injury of the brain. *Am. J. Neuroradiol.* 1986; 147: 119–124.
13. Safdari H., Fuentes J.-M., Dubois J.-B. et al. Radiation necrosis of the brain: time of onset and incidence related to total dose and fractionation of radiation. *Neuroradiology.* 1985; 27: 44–47.
14. Савинцева Ж.И., Трофимова Т.Н., Скворцова Т.Ю., Савинцева Ж.И., Трофимова Т.Н., Скворцова Т.Ю., Brodskaya Z.L. Perfusion MRI in differentiating recurrent brain tumors from radiation-induced brain injury. *Meditsinskaya vizualizatsiya.* 2012; 6: 9–15. (In Russian)
15. Kracht L.W., Friese M., Herholz K. et al. Methyl-[¹¹C]-L-methionine uptake as measured by positron emission tomography correlates to microvessel density in patients with glioma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2003; 30 (6): 868–873.
16. Okita Y., Kinoshita M., Goto T. et al. (11)C-methionine uptake correlates with tumor cell density rather than with microvessel density in glioma: A stereotactic image-histology comparison. *Neuroimage.* 2010; 49 (4): 2977–2982.
17. Filss C.P., Galldiks N., Stoffels G. et al. Comparison of 18F-FET PET and perfusion-weighted MR imaging: a PET/MR imaging hybrid study in patients with brain tumors. *J. Nucl. Med.* 2014; 55: 540–545.
18. Burger P.C., Mahley M.S. Jr., Dudka L., Vogel F.S. The morphologic effects of radiation administered therapeutically for intracranial gliomas: a postmortem study of 25 cases. *Cancer.* 1979; 44: 1256–1272.
19. Yoshii Y. Pathological review of late cerebral radionecrosis. *Brain Tumor Pathol.* 2008; 25: 51–58.
20. Sasaki M., Ichiya Y., Kuwabara Y. et al. Hyperperfusion and hypermetabolism in brain radiation necrosis with epileptic activity. *J. Nucl. Med.* 1996; 7: 1174–1176.
21. Lubelski D., Abdullah K.G., Weil R.J., Marko N.F. Bevacizumab for radiation necrosis following treatment of high grade glioma: a systematic review of the literature. *J. Neurooncol.* 2013; 115 (3): 317–322.