

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616-073.75:616.006.484

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-3-42-52>**СОПОСТАВЛЕНИЕ ДИФФУЗИОННО-ВЗВЕШЕННОЙ МРТ И ПЭТ/КТ С [¹¹C]МЕТИОНИНОМ У БОЛЬНЫХ С ГЛИАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

Т. Ю. Скворцова, Ж. И. Савинцева, Д. В. Захс, А. Ф. Гурчин, А. И. Холявин, Т. Н. Трофимова
Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2019 г.

Цель исследования состояла в определении диагностической значимости диффузионно-взвешенной МРТ (ДВИ) и позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с [¹¹C]метионином для разграничения глиальных опухолей головного мозга низкой и высокой степенью злокачественности, а также сравнение пространственного распределения нарушений диффузии и захвата [¹¹C]метионина. *Материалы и методы.* В ретроспективный анализ включено 46 пациентов с верифицированными глиомами, которым выполнялись ДВИ и ПЭТ/КТ с [¹¹C]метионином. Количественный анализ включал в себя измерение минимального значения измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) в опухоли (ИКД_{min}) и индекса максимального накопления [¹¹C]метионина (ИН_{max}), измеренного по отношению к неизменной коре мозга. Также вычислены средние значения ИКД (ИКД_{ср.}) и ИН (ИН_{ср.}) для каждой опухоли. Установлена диагностическая значимость ИКД и ИН для разграничения глиом с высокой и низкой степенью анаплазии, произведен корреляционный анализ показателей и визуальное сопоставление карт ИКД и ПЭТ. *Результаты.* Корреляционный анализ выявил значимые обратные корреляции между значениями ИКД_{min} и ИН_{max} ($r = -0,82$) также между ИКД_{ср.} и ИН_{ср.} ($r = -0,56$). Показатель ИН_{max} обладал самыми высокими операционными характеристиками в дифференциации глиом низкой и высокой степени анаплазии. При визуальном анализе зоны минимального ИКД не совпадали с зонами максимального захвата метионина в 34% случаев, а у 66% совпадение было полным или частичным. *Заключение.* Диагностическая информативность ПЭТ/КТ с [¹¹C]метионином в уточнении степени злокачественности глиомы превышает ДВИ-МРТ, и для обоих методов предпочтительным является анализ малого объема опухоли с наибольшим отклонением измеряемого показателя. Показатели ИКД_{min} и ИН_{max} показывают высокий уровень обратной корреляции. Высокий процент расхождения между внутриопухолевыми фокусами минимальной диффузии и максимального захвата аминокислоты может быть следствием различных патоморфологических процессов, лежащих в основе их основе.

Ключевые слова: диффузионно-взвешенная МРТ, ИКД, глиома, ПЭТ/КТ, [¹¹C]метионин

DIRECT COMPARISON BETWEEN DIFFUSION-WEIGHTED MRI AND PET/CT WITH [¹¹C]METHIONINE IN PATIENTS WITH CEREBRAL GLIOMAS

Т. Ю. Скворцова, Ж. И. Савинцева, Д. В. Захс, А. Ф. Гурчин, А. И. Холявин, Т. Н. Трофимова
N. P. Bechtereva Institute of the Human Brain of Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

The aim of the study was to assess the diagnostic value of MR diffusion imaging (DWI) and hybrid positron emission and computed tomography (PET/CT) with [¹¹C]methionine for glioma grading and to compare the spatial distribution of diffusion restriction and [¹¹C]methionine uptake abnormalities within a tumor. *Material and methods:* MRI with diffusion sequences and PET/CT with [¹¹C]methionine were performed for 46 patients with untreated histologically proven brain gliomas. Quantitative evaluation included the minimal apparent diffusion coefficient value (ADC_{min}) in the tumor and maximum [¹¹C]methionine uptake ratio, measured as ratio of highest tumor count density to that of the brain cortex (tumor-to-cortex-T/C_{max}). Mean measurements of ADC (ADC_{mean}) and T/C (T/C_{mean}) were obtained for each tumor. The ADC and T/C ratio values for glioma grading were assessed and correlations were evaluated. In addition PET and ADC images were coregistered to each other. *Results:* The T/C_{max} and ADC_{min} values were significantly negatively correlated ($r = -0,82$). The T/C_{mean} and ADC_{mean} measurements also demonstrated the significant negative correlation ($r = 0,56$). The T/C_{max} showed best accuracy in glioma

grading. Sites of maximal radiotracer uptake and minimal ADC did not match in 34% of cases and in 66% of tumors the match was partial. *Conclusion:* Diagnostic accuracy of PET/CT using [^{11}C]methionine in glioma grading exceeds DWI-MRI, and for both methods it is preferable to analyze a small tumor volume. The T/C ratios and ADC measurements demonstrate the significant inverse correlations. High rate of mismatch between spatial distribution of increased [^{11}C]methionine uptake and low ADC areas within a tumor could be a result of different biological features registered by PET and DWI.

Key words: diffusion magnetic resonance imaging, ADC, glioma, PET/CT, [^{11}C]methionine

Для цитирования: Скворцова Т. Ю., Савинцева Ж. И., Захс Д. В., Гурчин А. Ф., Холявин А. И., Трофимова Т. Н.

Сопоставление диффузионно-взвешенной МРТ и ПЭТ/КТ с [^{11}C]метионином у больных с глиальными опухолями головного мозга // *Лучевая диагностика и терапия.* 2019. № 3. С. 42–52, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-3-42-52>.

Введение. Глиомы являются вторыми по распространенности новообразованиями среди первичных опухолей головного мозга и составляют около 27% всех опухолей ЦНС. Однако среди первичных злокачественных опухолей ЦНС доля глиом возрастает до 80%, они являются ведущей причиной смерти нейроонкологических больных [1]. Глиомы представлены разнородной группой, объединяющей новообразования, различные не только по гистологической структуре, но и по пролиферативной активности. Современная классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) предполагает разделение диффузных глиом по гистогенетическому принципу с определением молекулярно-генетических маркеров [2]. Помимо этого, глиомы разделяют на доброкачественные (I и II степень анаплазии) и злокачественные (III и IV степень анаплазии).

Определение степени злокачественности глиомы играет важнейшую роль в планировании лечения и понимании прогноза. Безусловно, «золотым стандартом» является гистологическое исследование, но оно не всегда доступно и его результаты могут не отражать истинную степень анаплазии опухоли из-за неоднородной структуры, присущей глиомам и технических особенностей биопсии. В этой связи предоперационное суждение о степени злокачественности глиальных новообразований при помощи методов лучевой диагностики играет чрезвычайно важную роль. Магнитно-резонансная томография (МРТ) с использованием контрастного вещества (КВ), имеющая высокое пространственное разрешение и превосходную тканевую чувствительность, является методом выбора для обнаружения и дифференциального диагноза опухолей головного мозга, но ограничена в определении гистоструктуры и биологической агрессивности диффузных церебральных глиом, оценки их распространенности и гистологической неоднородности [3–5]. Более углубленное понимание опухоли требует дополнительной информации о патофизиологии опухолевого заболевания. Неопластический процесс не только влияет на проницаемость гематоэнцефалического барьера вследствие неоангиогенеза, но и изменяет нормальную цитоархитектонику нервной ткани, метаболизм, экс-

прессию рецепторов и антигенов. Эти изменения могут быть выявлены дополнительными «функциональными» методами лучевой диагностики, которые используются и анализируются в совокупности с данными структурной МРТ, что позволяет охарактеризовать выявленный патологический процесс с точки зрения его биологических особенностей. Эти дополнительные параметры поодиночке или в комплексе способствуют более детальной характеристике неопластического процесса [6, 7].

Диффузионно-взвешенная МРТ (ДВИ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с радиофармпрепаратами класса аминокислот являются одними из методов, которые активно используются на этапе диагностики первичной опухоли и предоперационной подготовки [7, 8]. Интенсивное деление опухолевых клеток приводит к повышению количества клеточных мембран на единицу площади, что является дополнительным фактором, ограничивающим перемещение молекул. Соответственно степень ограничения свободы движения атомов водорода в опухолях возрастает с увеличением клеточной плотности. В нескольких крупных исследованиях была показана взаимосвязь между величиной измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) и степенью анаплазии первичных глиом [9, 10]. Существуют также данные, подтверждающие возможность разграничения доброкачественных и злокачественных глиом при помощи ПЭТ с L-[метил-(^{11}C)]метионином ([^{11}C]метионин) — наиболее распространенным радиофармпрепаратом (РФП) класса аминокислот [11, 12]. В последние годы на место ПЭТ пришла гибридная технология, основанная на совмещении позитронно-эмиссионного и компьютерного томографов (ПЭТ/КТ), что позволило повысить эффективность диагностики. Тем не менее более высокий захват [^{11}C]метионина в олигодендроглиальных опухолях по сравнению с астроцитарными глиомами порождает объективные трудности интерпретации результатов ПЭТ [13]. Возможно, комбинированный анализ данных ДВИ и ПЭТ/КТ с [^{11}C]метионином улучшит дискриминацию гистоструктуры глиомы. Для точной интерпретации результатов ПЭТ/КТ с [^{11}C]метионином также необходимо представление

о механизме накопления меченой аминокислоты в опухоли. При общем согласии об ускоренном транспорте аминокислот в опухоли головного мозга как основном механизме туморотропного эффекта РФП класса аминокислот существуют противоречивые указания на патоморфологическую основу этого феномена. Внутрисубъектное сравнение результатов ДВИ и ПЭТ с [¹¹C]метионином в группе больных с верифицированными глиомами до начала лечения поможет определить пространственное соответствие между патофизиологическими параметрами двух методов.

Целью нашего исследования являлось сопоставление информативности дооперационных ДВИ и ПЭТ/КТ с [¹¹C]метионином для разграничения доброкачественных и злокачественных глиом, а также сравнение пространственного распределения нарушений диффузии и захвата [¹¹C]метионина в этих опухолях.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ было включено 46 пациентов в возрасте от 15 до 76 лет (медиана 47 лет). Критерии включения: 1) пациенты, обследованные при помощи МРТ с ДВИ и ПЭТ/КТ с [¹¹C]метионином в связи с подозрением на опухоль головного мозга; 2) интервал между МРТ и ПЭТ не более 7 дней; 3) итоговый диагноз глиальной опухоли. У 43 пациентов диагноз был верифицирован по данным патоморфологического исследования образца ткани, полученного после операционной ревизии или стереотаксической биопсии. В 4 случаях диагноз глиальной опухоли с низкой степенью анаплазии основывался на длительном клини-

включал в себя: T2-ВИ в аксиальной и сагиттальной плоскостях, FLAIR-ИП в аксиальной плоскости, SWI, DWI (SE-EPI, b-фактор 0 и 1000 с/мм², TE/TR0 71,2/1000 мс, толщина среза 4 мм, расстояние между срезами 1 мм), T1-ВИ в аксиальной плоскости до и после введения контрастного вещества, T1-ВИ 3D после введения контрастного вещества. Контрастное вещество вводилось внутривенно в кубитальную вену в дозировке, предусмотренной инструкцией.

ПЭТ-исследования выполнены на совмещенном ПЭТ/КТ сканере компании Philips (Нидерланды), включающем позитронно-эмиссионный томограф GEMINITF, комбинированный с рентгеновским компьютерным томографом, имеющим 16-срезную конфигурацию. Пространственное разрешение ПЭТ-сканера 4,7 мм. Обследование начиналось через 10 мин после введения 6–10 МКи [¹¹C]метионина в зависимости от массы тела пациента. На первом этапе проводилась низкодозная КТ, данные которой использовались для коррекции гамма-квантов на аттенуацию, а также для привязки метаболических изменений к анатомическим структурам посредством программного совмещения результатов обоих методов. Сразу после завершения КТ пациент последовательно передвигался в позитронно-эмиссионный томограф для второго этапа сканирования. Вследствие более высокой чувствительности гибридной системы время сканирования было укорочено до 10 мин. Реконструкция и совмещение КТ- и ПЭТ-изображений осуществлялись с помощью встроенного оригинального алгоритма.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов

Признак		Числовое значение
Пол	М/Ж	20/26
Степень анаплазии опухоли	II	2
	III	7
	IV	16
Гистологическая структура опухоли	Диффузная астроцитома	10
	Олигодендроглиома	8
	Ганглиоглиома	2
	Доброкачественная глиома*	4
	Анапластическая астроцитома	6
	Анапластическая олигодендроглиома	1
Наличие КУ на МРТ*	Глиобластома	16
	Доброкачественные глиомы	3/21
	Злокачественные глиомы**	20/2

* — Гистологический материал отсутствует; ** — исследование с КВ не проводилось одному пациенту.

ко-радиологическом наблюдении (от 54 до 156 мес). У одного из пациентов регистрировались два пространственно-разнесенных опухолевых узла, которые были включены в анализ как две опухоли. Характеристика больных представлена в табл. 1.

МРТ-исследование выполнялось на аппарате с индукцией магнитного поля 3 Т. Протокол МРТ

Радиофармпрепарат L-[метил-¹¹C]-метионин ([¹¹C]метионин) синтезировали в радиохимической лаборатории нашего института путем метилирования L-гомоцистеинтиолактона с выделением конечного продукта методом твердофазной экстракции [14].

Анализ результатов проводился на рабочих станциях томографов. Первичная обработка полученных

МРТ-данных осуществлялась при помощи программного пакета EWS версии 2.6.7 на Philips extended workspace. Из набора диффузионно-взвешенных изображений с b-фактором 1 и 1000 генерировались карты диффузии и карты измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). Для углубленного анализа результатов двух методов использовано дополнительное программное обеспечение Philips Intelli Space Portal 8,0, которое давало возможность совмещения данных ПЭТ и МРТ. При помощи встроенного в программу инструмента «Automatic registration» карты ИКД и ПЭТ-изображения были корегистрированы под визуальным контролем для подтверждения одинаковой позиции ПЭТ и МРТ-изображений. Дальнейший анализ производился на корегистрированных сериях изображений.

Измерение минимального ИКД в опухоли (ИКД_{min}) осуществлялось при помощи постановки области интереса (ОИ) диаметром 1 см на область визуального минимума на карте ИКД, а также среднего ИКД (ИКД_{ср.}), путем постановки области интереса по периметру всей опухоли на срезе с ее максимальной площадью. Участки некротической и кистозной трансформации опухоли, а также крупные гемorragии исключались из области интереса. Также исключались из измерений ИКД_{min} остатки мозговой ткани, диффузионные характеристики которой могли отличаться от опухоли. Количественная оценка ПЭТ-изображений состояла в определении индекса накопления [¹¹C]метионина (ИН), который вычислялся путем деления концентрации РФП в области интереса (ОИ) на концентрацию РФП в референтном участке. Было рассчитано два варианта ИН — максимальный (ИН_{max}) и средний (ИН_{ср.}). Для ИН_{max} область интереса диаметром 10 мм очерчивалась в месте максимального накопления [¹¹C]метионина в опухоли или в случае отсутствия «горячего» очага — соответственно области ограничения диффузии на карте ИКД. Для расчета среднего индекса накопления [¹¹C]метионина (ИН_{ср.}) ОИ очерчивалась по периметру очага гиперфиксации РФП на срезе с максимальной площадью опухоли. В качестве референтного участка в обоих вариантах использована ОИ диаметром 10 мм, расположенная в коре контралатерального полушария, а в случае срединной локализации опухоли — в структурно сохранной коре одного из полушарий большого мозга.

Помимо количественного анализа, производилось визуальное сравнение карт ИКД и ПЭТ-изображений. Соотносилось пространственное расположение областей с минимальным ИКД и максимальным накоплением [¹¹C]метионина в пределах одной опухоли, а также долевого объема, занимаемый этими областями. Объем метаболических нарушений очерчивался по изолинии, представляющей 80–90% от максимума захвата РФП в опухоли и копировался на карту ИКС для сопоставления.

В процессе исследования были выполнены задачи:

1) исследование диагностической информативности ДВИ и ПЭТ/КТ с [¹¹C]метионином для дифференциации доброкачественных и злокачественных gliом;

2) определение классифицирующей функции показателей ИКД и ИН в оценке гистоструктуры gliомы;

3) определение корреляционной зависимости между степенью ограничения диффузии и активностью транспорта аминокислот в клетки опухоли;

4) выявление пространственного соотношения между зонами повышенной клеточной плотности в неопластической ткани и областями с повышенным потреблением [¹¹C]метионина в gliомах разной степени злокачественности.

Статистическая обработка включала описательную статистику для всех переменных. После проверки данных на нормальность распределения с помощью теста Шапиро–Уилка для оценки значимости различий количественных показателей между группами gliом с высокой и низкой степенью анаплазии был использован критерий Манна–Уитни, а для оценки качественных — двусторонний критерий Фишера. Анализ корреляции между показателями ИКД и индексами накопления [¹¹C]метионина проводился при помощи коэффициента корреляции Спирмена. Для определения операционных характеристик методов было выполнено построение кривых ошибок (ROC curve — receiver operating characteristic curve) с вычислением индекса Youden и показателя площади под кривой (AUC — area under curve). Дискриминантный анализ использован для классификации gliом на основе изучаемых переменных. Величина $p < 0,05$ рассматривалась как значимая.

Результаты и их обсуждение. При визуальном анализе ПЭТ/КТ с [¹¹C]метионина были идентифицированы 81% gliом, из них повышенным захватом РФП характеризовались все злокачественные gliомы (ЗКГ). Из 24 доброкачественных gliом (ДКГ) в 9 опухолях накопление [¹¹C]метионина было негативным и не отличалось от захвата в непораженном веществе мозга или было снижено. На картах ИКД все опухоли были визуализированы как участки с измененной диффузией. Расчетные статистические показатели для ПЭТ и ДВИ представлены в табл. 2.

Показатели ИКД и индексы накопления [¹¹C]метионина достоверно различались в группах опухолей с высокой и низкой степенью анаплазии ($p < 0,005$), равно как и между доброкачественными gliомами и gliобластомами ($p < 0,001$). Между анапластическими gliомами и gliобластомами значимых различий не выявлено. Также не найдено значимых различий ни в одном из показателей между гистологическими подгруппами олигодендроглиом и анапластических астроцитов ($p > 0,05$).

По результатам корреляционного анализа всей выборки была получена значимая обратная корреля-

Таблица 2

Количественные показатели ИКД и захвата РПФ в доброкачественных и злокачественных глиомах

Показатель	Статистический показатель	Доброкачественные глиомы (n=24)	Злокачественные глиомы (n=23)	Уровень p
ИНmax	Среднее (95% ДИ)*	1,56 (1,32–1,79)	3,89 (3,36–4,42)	p<0,0001
	Медиана (25–75%)	1,40 (1,07–2,0)	4,19 (2,89–4,7)	
	Минимум-максимум	0,80–2,56	1,76–6,20	
ИНср.	Среднее (95% ДИ)*	1,20 (1,05–1,35)	2,48 (2,13–2,82)	p<0,0001
	Медиана (25–75%)	1,17 (0,90–1,39)	2,40 (1,97–3,15)	
	Минимум-максимум	0,70–2,14	1,21–4,84	
ИКДmin, 10 ⁻³ мм ² /с	Среднее (95% ДИ)*	1,23 (1,13–1,36)	0,84 (0,77–0,91)	p<0,0001
	Медиана (25–75%)	1,22 (1,08–1,35)	0,88 (0,7–1,0)	
	Минимум-максимум	0,9–1,72	0,5–1,22	
ИКДср., 10 ⁻³ мм ² /с	Среднее (95% ДИ)*	1,23 (1,15–1,31)	1,07 (0,98–1,16)	p<0,005
	Медиана (25–75%)	1,22 (1,1–1,34)	1,09 (0,90–1,20)	
	Минимум-максимум	0,80–1,70	0,70–1,48	

* — Доверительный интервал среднего значения.

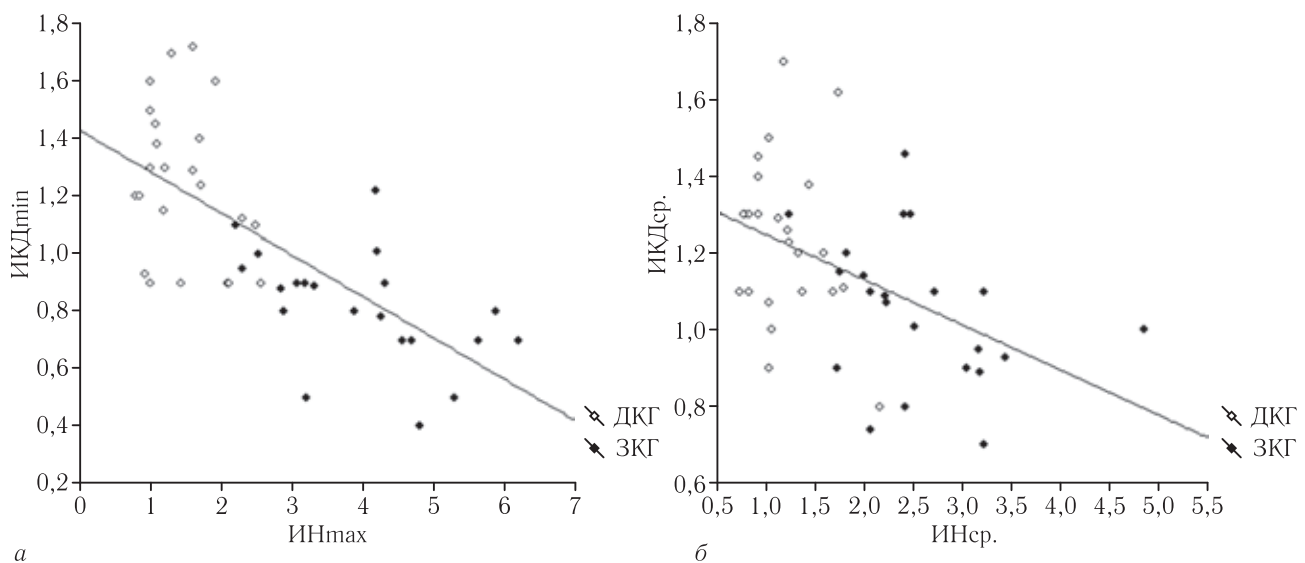


Рис. 1. Корреляционная зависимость между величинами ИКДmin и ИНmax (а), а также ИКДср. и ИНср. (б) для доброкачественных (ДКГ) и злокачественных глиом (ЗКГ)

ция между величинами ИКДmin и ИНmax ($r = -0,82$, $p < 0,05$) и ИКДср. и ИНср. ($r = -0,56$, $p < 0,05$).

Для определения диагностической значимости ДВИ и ПЭТ в дифференциации ДКГ и ЗКГ был выполнен ROC-анализ (рис. 2), его результаты представлены в табл. 3. Как видно из таблицы, ПЭТ-показатели — ИНmax и ИНср. — демонстрируют более высокие операционные характеристики в сравнении с параметрами диффузии — ИКДmin и ИКДср.

С помощью дискриминантного анализа с включением четырех изучаемых показателей корректно классифицированы 92% астроцитом II степени злокачественности и 100% глиобластом. Однако разграничение между олигодендроглиомами и анапластическими астроцитомами осталось неудовлетворительным: 16–33% правильной классификации. При использовании пошаговой модели включения показателей в дискриминацию гистоструктуры глиомы в матрице остались только ПЭТ-показатели: ИНmax и ИНср., при этом предлагаемая классификация глиом значимо не изменилась. Неудовлетворительной оказалась классификация астроцитом

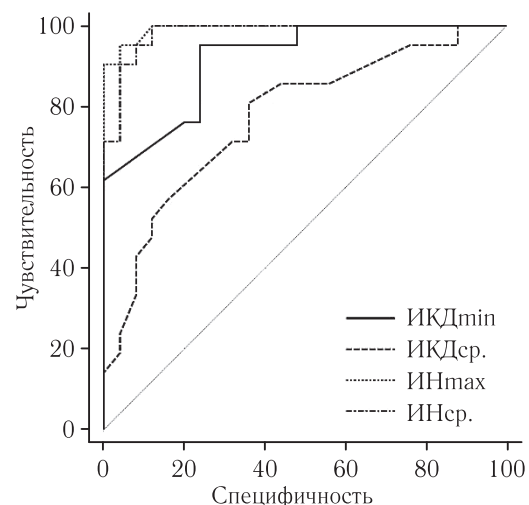


Рис. 2. ROC-кривые для показателей ДВИ и ПЭТ

и олигодендроглиом внутри подгруппы доброкачественных глиом (только 50% олигодендроглиом были корректно распознаны), а в качестве единственного значимого показателя был оставлен ИНmax.

Таблица 3

Результаты ROC-анализа для дифференциации ДКГ и ЗКГ

Показатель	AUC	Чувствительность/Специфичность	Пороговое значение	Youden index
ИКДmin	0,890	91%/72%	≤1,1	0,629
ИКДср.	0,744	56%/84%	≤1,07	0,396
ИНmax	0,988	100%/88%	>2,12	0,88
ИНср.	0,968	95%/88%	>1,66	0,83

Визуальное сопоставление карт ИКД и ПЭТ-изображений было выполнено для 38 опухолей (не включены 9 ПЭТ-негативных глиом). Мы выявили 13 пациентов (34%), у которых локализация зоны с минимальным ИКД не совпадала с зоной максимальной фиксации [^{11}C]метионина (рис. 3) и 25 пациентов (66%), у которых локализация этих зон совпадала (рис. 4). Результаты анализа сведены в табл. 4.

В группе пациентов с совпадающей локализацией области минимального ИКД и максимального ИН

долевой объем, занимаемый этими зонами, мог быть сходным (полное совпадение), а мог различаться: у части пациентов зона максимальной гиперфиксации РФП превышала по размерам область с минимальной ИКД (частичное совпадение). При сопоставлении данных визуального сравнения между группами пациентов с доброкачественными и злокачественными опухолями при помощи критерия Фишера не было получено статистически значимых различий.

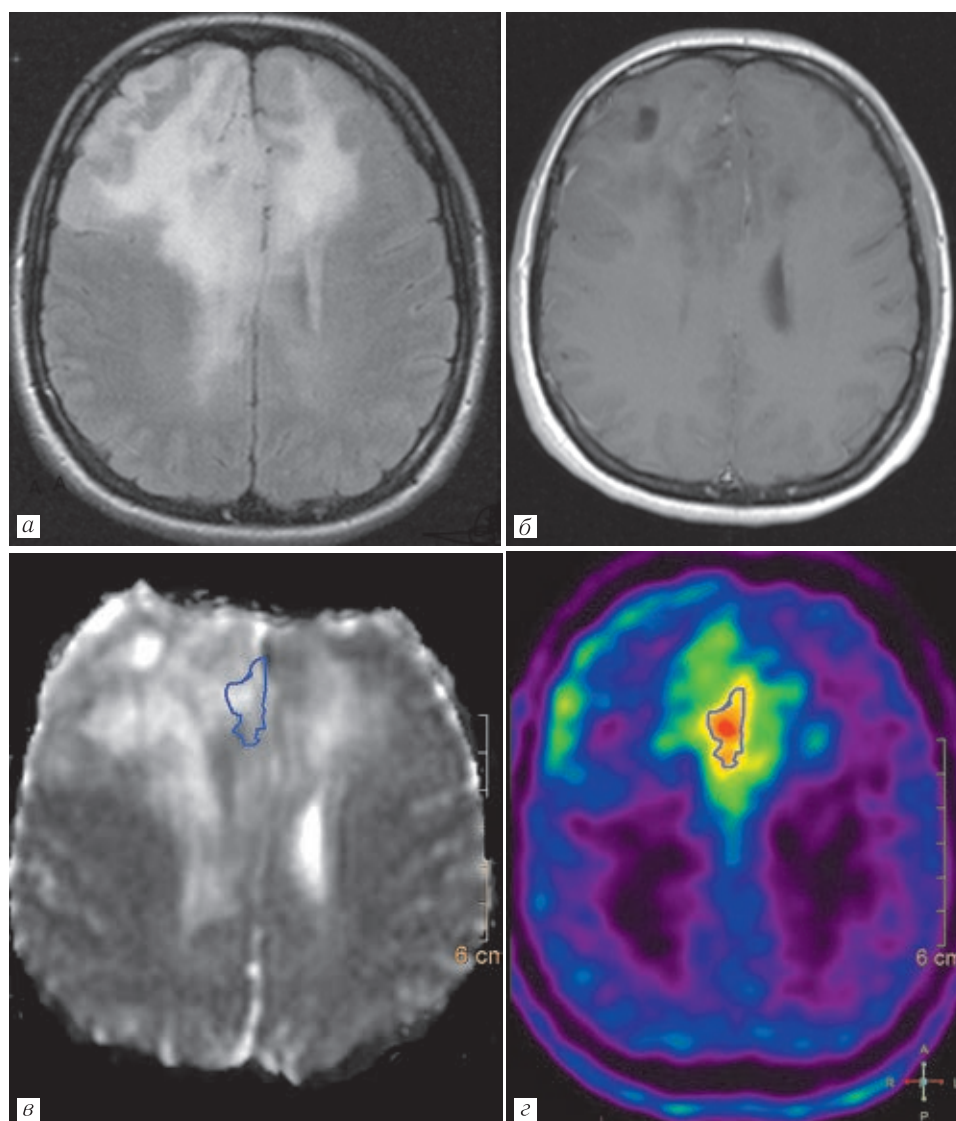


Рис. 3. На аксиальных сериях FLAIR-ИП определяется крупная бифронтальная олигодендроглиома (а), которая не накапливает контрастное вещество (б). На картах ИКД опухоль представляется неомогенной (в), при этом зоны ограничения диффузии внутри образования не соответствуют зоне максимального захвата метионина (в, г, контур). Заключение: пространственное несовпадение данных ДВИ и ПЭТ

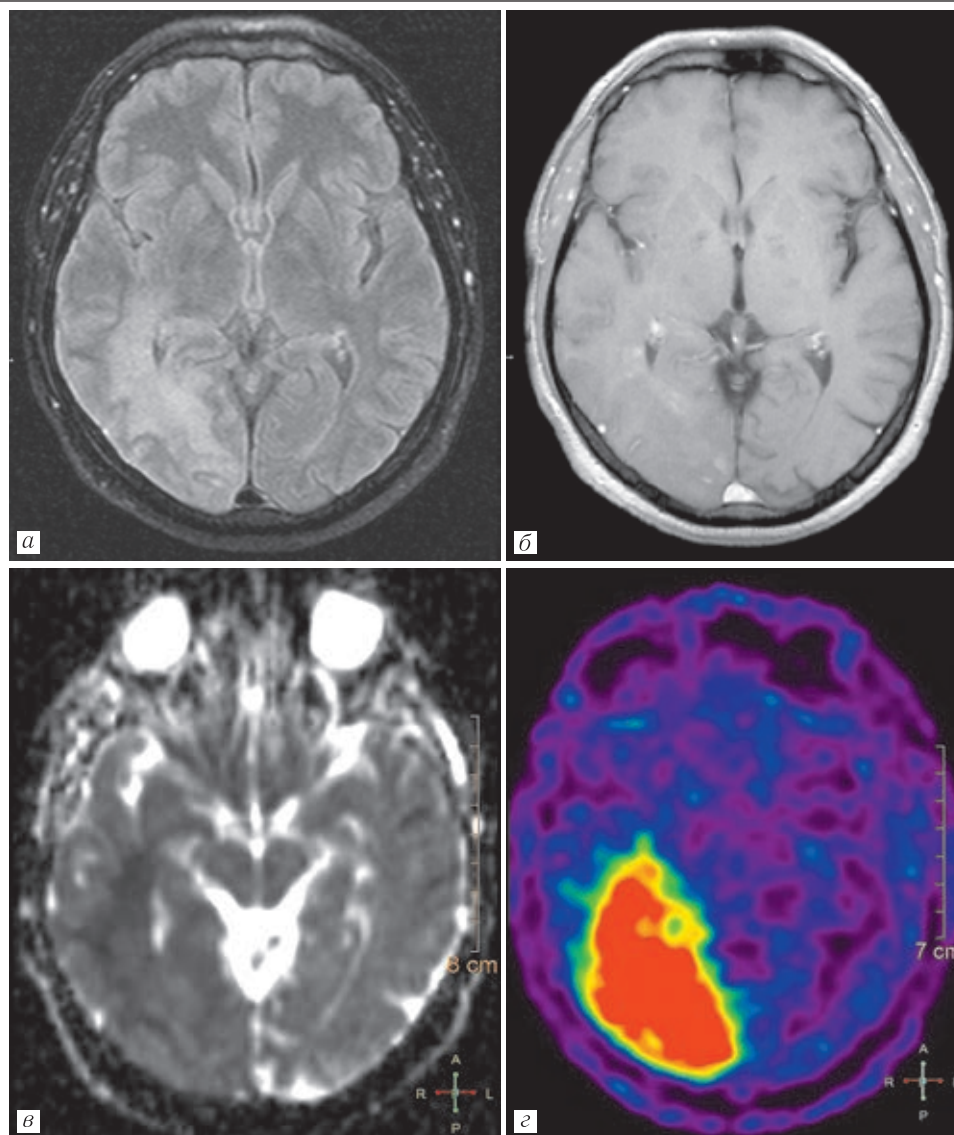


Рис. 4. На аксиальных сериях FLAIR-ИП визуализируется опухоль смежных отделов правой височной и затылочной долей (глиобластома) (а), с накоплением контрастного вещества в виде нескольких мелких очагов (б). На картах ИКД (в) и ПЭТ-изображениях (г) зоны ограничения диффузии и гиперфиксации РПФ совпадают по локализации. Заключение: полное совпадение данных ДВИ и ПЭТ

Таблица 4

Результаты визуального сопоставления карт ИКД и ПЭТ

Характер совпадения	ДКГ	ЗКГ	Все пациенты
Полное	3 (20%)	2 (9%)	5 (13%)
Частичное	7 (47%)	13 (56%)	20 (53%)
Нет совпадения	5 (33%)	8 (35%)	13 (34%)
Всего	15 (100%)	23 (100%)	38 (100%)

Церебральные глиомы занимают особое место в нейроонкологии вследствие особенностей как самих опухолей, так и органа-мишени. В отличие от других органов, мозг труднодоступен для неинвазивных или малоинвазивных процедур, что предъявляет особые требования к нейровизуализации и развитию методик, которые приближались бы по точности определения вида опухоли к гистологическому анализу. Патоморфологическая оценка степени злокачественности базируется на таких гисто-

логических признаках, как цитологическая атипия, наличие митозов, сосудистой пролиферации и некрозов. Неинвазивные методы нейровизуализации с использованием передовых технологий МРТ и ПЭТ, конечно, не заменяют патоморфологический анализ образцов опухолевой ткани, но позволяют судить об агрессивности опухоли на основании исследования неинвазивных биомаркеров. Эти показатели можно разделить на две большие группы: маркеры сосудистых изменений в опухоли и маркеры

аномалий опухолевых клеток. ПЭТ с [^{11}C]метионином и ДВИ соответственно отражают транспорт аминокислот и клеточную плотность в опухолевой ткани. В нашем исследовании обнаружены достоверные различия показателей ИКД и ИН между доброкачественными и злокачественными глиомами. Нами выявлена значимая обратная корреляция между величинами ИКД и ИН, как экстремумными, так и средними. Эти данные хорошо согласуются с результатами других исследователей и были ожидаемы [15–18]. Достоверных различий между глиомами III и IV степени анаплазии не найдено, что вероятно связано с особенностями исследуемой выборки, включавшей малое количество опухолей III степени злокачественности. Полученные результаты сходны с данными Н. Choi и соавт., которые также получили обратную корреляцию ($r=0,42$) между данными ИКД и ПЭТ с [^{11}C]метионином при исследовании группы из 31 пациента, однако в нашей выборке взаимосвязь была более убедительной [19]. С помощью ROC-анализа также подтверждена высокая диагностическая значимость примененных тестов. Относительно небольшой объем нашей выборки, безусловно, повлиял на результаты ROC-анализа. Полученные показатели информативности метода представляются переоцененными, что следует из собственного опыта анализа результатов ПЭТ с [^{11}C]метионином в группе из более 500 гистологически подтвержденных глиом.

По этой причине основной задачей была именно сравнительная оценка диагностической значимости двух методов, которая подтвердила приоритет ПЭТ перед ДВИ. При выборе областей интереса для анализа диффузионных и метаболических нарушений в опухоли мы применили два общепринятых подхода: анализ области наибольшего отклонения функции в опухоли и всего объема опухоли. Традиционно для анализа результатов ПЭТ с [^{11}C]метионином мы используем не единственное максимальное значение накопленной активности [^{11}C]метионина в глиоме, а среднее значение в ОИ диаметром до 10 мм, расположенной в участке максимальной гиперфиксации РФП. Второй подход подразумевает включение в анализ всего объема опухоли, очерчиваемого на основе выявленной структурной и функциональной аномалии. При выборе МРТ-последовательности для контурирования границ опухоли мы придерживались общей практики, которая применяется при выборе зоны интереса [20]. Выбор двух подходов в очерчивании ОИ также был основан на европейских рекомендациях по стандартам проведения ПЭТ у больных с глиальными опухолями [8]. Интересно, что обязательным считается вычисление IN_{max} , в то время как вычисления $\text{IN}_{\text{ср}}$ и метаболического объема опухоли остаются факультативными. По этой причине мы решили дополнительно сопоставить диагностическую информативность двух подходов в выборе зон интереса как для ИКД, так и для опухо-

левого захвата [^{11}C]метионина. Проведенный анализ подтвердил приоритет использования максимальных (минимальных) значений для уточнения злокачественности глиом. Не оправдалось наше предположение об улучшении дискриминации астроцитарных и олигодендроглиальных опухолей при комбинированном использовании метаболических и диффузионных показателей, однако малое количество олигодендроглиом и анапластических астроцитов могло повлиять на результат, и в будущем требуется анализ более представительной выборки.

Ведущий патоморфологический процесс, обеспечивающий повышенный захват [^{11}C]метионина в церебральной опухоли, остается предметом дискуссии. Хотя увеличение скорости синтеза белка, вероятно, является движущей силой для повышенного захвата [^{11}C]метионина опухолью, относительно короткий временной интервал в 10–20 минут между введением РФП и началом сканирования предполагает, что при ПЭТ-исследовании основным механизмом визуализации опухоли служит ускоренный транспорт аминокислоты, что было доказано в экспериментальных исследованиях [21]. Транспорт [^{11}C]метионина может быть увеличен за счет увеличения количества микрососудов в сочетании с более высокой плотностью или активностью белков-транспортёров клеток эндотелия опухолевых сосудов [22, 23]. Установлена корреляция между накоплением [^{11}C]метионина в опухоли и экспрессией L-типа транспортного белка-переносчика аминокислот 1 (LAT1) [24]. Эти находки указывают, что ведущим патофизиологическим процессом, который позволяет четко визуализировать растущую опухолевую массу при ПЭТ с [^{11}C]метионином, может быть процесс формирования опухолевых сосудов и, соответственно, степень васкуляризации глиомы [24]. Однако существуют иные результаты, указывающие, что основной вклад в повышенное накопление [^{11}C]метионина вносит плотность клеток опухоли. При изучении взаимосвязи между интенсивностью захвата [^{11}C]метионином в глиомах и патогистологическими находками, включая плотность опухолевых клеток, плотность микрососудов, пролиферацию эндотелия сосудов, а также иммунореактивность LAT1, установлена сильная достоверная корреляция между IN [^{11}C]метионина и плотностью клеток опухоли, но не с площадью микрососудов [25–27].

В связи с этим мы предположили, что сопоставление диффузионно-взвешенной МРТ и ПЭТ/КТ с [^{11}C]метионином может помочь *in vivo* сравнить точность совпадения его высокого захвата в глиомах с участками плотноклеточности. Для проверки этой гипотезы мы использовали программную корегистрацию ДВИ и ПЭТ. Точное пространственное совмещение изображений в единой системе координат позволило на локальном уровне сопоставить участки максимального захвата РФП и минимального ИКД. Визуальное сопоставление выявило совпадение рас-

положения фокусов с минимальным ИКД и максимальной гиперфиксацией РФП лишь в 66% случаев, при этом у большинства из этих пациентов область повышенного захвата [^{11}C]метионина существенно превышала по размерам зону с пониженным ИКД, т.е. совпадение было частичным. Такой пространственный разброс между картами ИКД и ПЭТ, вероятно, обусловлен тем, что эти методы отражают различные морфологические характеристики опухоли. В двух схожих исследованиях по сопоставлению диффузионно-взвешенной МРТ и ПЭТ с аминокислотами ([^{11}C]метионином и [^{18}F]фтордегидроксиценилаланином) авторы в одной работе не нашли совпадений между зонами с минимальной ADC, в другом исследовании результат был схож с полученным нами [19, 28]. По данным ряда авторов, зона гиперфиксации [^{11}C]метионина показывает хорошее пространственное совпадение с результатами другого функционального метода МРТ — T2* МР-перфузии [29–31]. Этот факт заставляет думать, что повышенный захват [^{11}C]метионина может быть в большей степени связан с плотностью сосудистой сети опухоли, чем с ее клеточностью. На величину ИКД опухоли, в свою очередь, оказывают влияние множество факторов, помимо плотности клеточного состава. Хотя мы исключили из анализа видимые зоны некроза и кистозной трансформации, ИКД может быть также подвержен воздействию внутриопухолевой ишемии и микроскопических участков некроза. Частое несовпадение максимального ИН и минимального ИКД вызывает закономерный вопрос о том, какой ориентир будет более надежен для получения репрезентативного образца опухоли при выполнении стереотаксической биопсии. В нашей

выборке мы не выделяли такой вопрос, однако уже традиционно при выборе мишени для биопсии нейрохирурги ориентируются на результат ПЭТ/КТ с [^{11}C]метионином, хотя такой выбор не является объективно обоснованным специальным исследованием. По нашему мнению, пространственное несовпадение областей со сниженной ИКД с зонами гиперфиксации метионина, а также их малый размер делают карты ИКД ненадежной основой для выбора места взятия биопсии.

Заключение. Диффузионно-взвешенная МРТ и ПЭТ/КТ с [^{11}C]метионином обладают высокой чувствительностью в обнаружении патофизиологических изменений в глиальных опухолях головного мозга, связанных с возрастанием степени их злокачественности, что позволяет использовать ИКД и метаболические индексы для разграничения доброкачественных и злокачественных глиом. Диагностическая информативность ПЭТ/КТ с [^{11}C]метионином в уточнении степени злокачественности глиомы превышает ДВИ-МРТ, и для обоих методов предпочтительным является анализ малого объема опухоли с наибольшим отклонением измеряемого показателя. Комплементарное использование ИН и ИКД не улучшило дискриминацию между олигодендроглиомами и анапластическими астроцитомами. Высокий процент несовпадения карт ИКД и ПЭТ предполагает различные механизмы, лежащие в основе ограничения диффузии и высокого накопления аминокислот в ткани опухоли.

* * *

Благодарности. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-01015 мк.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ostrom Q.T., Gittleman H., Liao P., Vecchione-Koval Y., Wolinsky Y., Kluchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014 // *Neuro-Oncol.* 2017. Vol. 19 (S5). P. 1–88. DOI: 10.1093/neuonc/nox158.
- Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., Ohgaki H., Wiestler O.D., Kleihues P., Ellison D.W. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary // *Acta Neuropathol.* 2016. Vol. 131 (6). P. 803–820. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- Scott J.N., Brasher P.M., Sevick R.J., Rewcastle N.B., Forsyth P.A. How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study // *Neurology.* 2002. Vol. 59. P. 947–949.
- Asari S., Makabe T., Katayama S., Itoh T., Tsuchida S., Ohmoto T. Assessment of the pathological grade of astrocytic gliomas using an MRI score // *Neuroradiology.* 1994. Vol. 36. P. 308–310.
- Aghi M., Gaviani P., Henson J.W., Batchelor T.T., Louis D.N., Barker F.G. Magnetic resonance imaging characteristics predict epidermal growth factor receptor amplification status in glioblastoma // *Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 11. P. 8600–8605.
- Weber M.A., Henze M., Tittenberg J., Stieltjes B., Meissner M., Zimmer F., Burkholder I., Kroll A., Combs S.E., Vogt-Schaden M., Giesel F.L., Zoubaa S., Haberkorn U., Kauczor H.U., Essig M. Biopsy targeting gliomas: do functional imaging techniques identify similar target areas? // *Investigative Radiology.* 2010. Vol. 45 (12). P. 755–768. DOI: 10.1097/RLI.0b013e3181ec9db0.
- Arvinda N.R., Kesavadas C., Sarma P.S., Thomas B., Radhakrishnan V.V., Gupta A.K., Kapilamoorthy T.R., Nair S. Glioma grading: sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of diffusion and perfusion imaging // *J. Neurooncol.* 2009. Vol. 94. P. 87–96. DOI: 10.1007/s11060-009-9807-6.
- Law I., Albert N.I., Arbizu J., Boellaard R., Drzezga A., Galldiks N., Fougère C., Karl-Josef Langen K.-J., Lopci E., Lowe V., McConathy J., Quick H.H., Sattler B., Schuster D.M., Tonn J.-C., Weller M. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [^{18}F]FDG: version 1.0 //

- European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2019. Vol. 46. P. 540–557. DOI: 10.1007/s00259-018-4207-9.
9. Han H., Han C., Wu X., Zhong S., Zhuang X., Tan G., Wu H. Preoperative grading of supratentorial nonenhancing gliomas by high b-value diffusion-weighted 3 T magnetic resonance imaging // *Neurooncol.* 2017. Vol. 133 (1). P. 147–154. DOI: 10.1007/s11060-017-2423-y.
 10. Zhang L., Min Z., Tang M., Chen S., Lei X., Zhang X. The utility of diffusion MRI with quantitative ADC measurements for differentiating high-grade from low-grade cerebral gliomas: Evidence from a meta-analysis // *J. Neurol. Sci.* 2017. Vol. 373. P. 9–15. DOI: 10.1016/j.jns.2016.12.008.
 11. Galldiks N., Kracht L.W., Dunkl V. Imaging of non- or very subtle contrast-enhancing malignant gliomas with [¹¹C]-methionine positron emission tomography // *Mol. Imaging.* 2011. Vol. 10 (6). P. 453–459.
 12. Falk Delgado A., Falk Gelgado A. Discrimination between primary low-grade and high-grade glioma with ¹¹C-methionine PET: a bivariate diagnostic test accuracy meta-analysis // *Br. J. Radiol.* 2018. Vol. 91. P. 20170426. DOI: 10.1259/bjr.20170426.
 13. Скворцова Т.Ю., Захс Д.В., Гурчин А.В. ПЭТс [¹¹C]метионином в диагностике глиальных опухолей головного мозга // *Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина.* 2016. Т. 27, № 4. С. 61–69. [Skvortsova Y.Yu., Zakhs D.V., Gurchin A.F. PET using [¹¹C]methionine for assessment of cerebral glioma. *J. N. N. Blokhin Russian cancer research center*, 2016, Vol. 27, No 4, pp. 61–67 (In Russ.).]
 14. Gomzina N.A., Kuznetseva O.F. L-[Methyl-(¹¹C)]-methionine of high enantiomeric purity production via online-¹¹C-methylation of L-homocysteine thiolactone hydrochloride // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2011. Vol. 37 (2). P. 191–197.
 15. Holodny A.I., Makeyev S., Beattie B.J., Riad S., Blasberg R.G. Apparent diffusion coefficient of glial neoplasms: correlation with fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography and gadolinium-enhanced MR imaging // *AJNR Am. J. Neuroradiology.* 2010. Vol. 31 (6). P. 1042–1048. DOI: 10.3174/ajnr.A1989.
 16. Takano K., Kinoshita M., Arita H., Okita Y., Chiba Y., Kagawa N., Fujimoto Y., Kishima H., Kanemura Y., Nonaka M., Nakajima S., Shimosegawa E., Hatazawa J., Hashimoto N., Yoshimine T. Diagnostic and prognostic value of ¹¹C-methionine PET for nonenhancing gliomas // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2016. Vol. 37 (1). P. 44–50. DOI: 10.3174/ajnr.A4460.
 17. Laukamp K.R., Lindemann F., Weckesser M., Hesselmann V., Ligges S., Wölfer J., Jeibmann A., Zinnhardt B., Viel T., Schäfers M., Paulus W., Stummer W., Schober O., Jacobs A.H. Multimodal imaging of patients with gliomas confirms ¹¹C-MET PET as a complementary marker to MRI for noninvasive tumor grading and intraindividual follow-up after therapy // *Mol. Imaging.* 2017. Vol. 16. P. 1–12. DOI: 10.1177/1536012116687651.
 18. Singhal T., Narayanan T.K., Jacobs M.P., Bal C., Mantil J.C. ¹¹C-Methionine PET for grading and prognostication in gliomas: a comparison study with ¹⁸F-FDG PET and contrast enhancement on MRI // *J. Nucl. Med.* 2012. Vol. 53. P. 1709–1715. DOI: 10.2967/jnumed.111.102533.
 19. Choi H., Paeng I.C., Cheon G.L., Park C.-K., Choi S.H., Min H.S., Kang K.W., Chung J.-K., Kim E.E., Lee D.S. Correlation of ¹¹C-methionine PET and diffusion-weighted MRI: is there a complementary diagnostic role for gliomas? // *Nucl. Med. Commun.* 2012. Vol. 35 (7). P. 721–726. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000121.
 20. Пронин И.Н., Тоноян А.С., Шульц Е.И., Фадеева Л.М., Захарова Н.Е., Горяинов С.А., Быканов А.Е., Пицхелаури Д.И., Потапов А.А. Диффузионно-куртозисная МРТ в оценке Ki-67/MIB-1 LI глиальных опухолей // *Медицинская визуализация.* 2016. № 5. С. 6–17. [Pronin I.N., Tonoyan A.S., Shults E.I., Fadeeva L.M., Zalkharova N.E., Goryainov S.A., Bykanov A.E., Pitskhelauri D.I., Potapov A.A. Diffusionkurtosis MRI in assessment of Ki-67/MIB-1 LI in gliomas. *Medical Visualization*, 2016, No 5, pp. 6–17 (In Russ.).]
 21. Langen K.J., Mühlensiepen H., Holschbach M., Hautzel H., Jansen P., Coenen H.H. Transportmechanisms of 3-[¹²³I]iodo-alpha-methyl-L-tyrosine in a human glioma cell line: comparison with [³H]methyl-L-methionine // *J. Nucl. Med.* 2000. Vol. 41 (7). P. 1250–1255.
 22. Kracht L.W., Friese M., Herholz K., Schroeder R., Bauer B., Jacobs A., Heiss W.D. 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. Vol. 30 (6). P. 868–873. DOI: 10.1007/s00259-003-1148-1157.
 23. Okubo S., Zhen H.N., Kawai N., Nishiyama Y., Haba R., Tamiya T. Correlation of L-methyl-¹¹C-methionine (MET) uptake with L-type amino acid transporter 1 in human gliomas // *J. Neurooncol.* 2010. Vol. 99 (2). P. 217–225. DOI: 10.1007/s11060-010-0117-9.
 24. Viel T., Boehm-Sturm P., Rapic S., Monfared P., Neumaier B., Hoehn M., Jacobs A.H. Non-invasive imaging of glioma vessel size and densities in correlation with tumour cell proliferation by small animal PET and MRI // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2013. Vol. 40 (10). P. 1595–1606. DOI: 10.1007/s00259-013-2464-1.
 25. Kinoshita M., Arita H., Okita Y., Kagawa N., Kishima H., Hashimoto N., Tanaka H., Watanabe Y., Shimosegawa E., Hatazawa J., Fujimoto Y., Yoshimine T. Comparison of diffusion tensor imaging and ¹¹C-methionine positron emission tomography for reliable prediction of tumor cell density in gliomas // *J. Neurosurg.* 2016. Vol. 125 (5). P. 1136–1142. DOI: 10.3171/2015.11.JNS51848.
 26. Jung T.Y., Jung S., Kim I.Y., Moon K.S., Jang W.Y., Park S.J. Pathologic analysis of glioblastoma via multiple stereotactic biopsies of active tumor and necrosis // *Oncol. Rep.* 2012. Vol. 27 (3). P. 707–713. DOI: 10.3892/or.2011.1522.
 27. Okita Y., Kinoshita M., Goto T., Kagawa N., Kishima H., Shimosegawa E. (¹¹C)-methionine uptake correlates with tumor cell density rather than with microvessel density in glioma: A stereotactic image-histology comparison // *Neuroimage.* 2010. Vol. 49 (4). P. 2977–2782. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.11.024.
 28. Rose S., Fay M., Thomas P., Bourgeat P., Dowson N., Salvado O., Gal Y., Coulthard A., Crozier S. Correlation of MRI-derived apparent diffusion coefficients in newly diagnosed gliomas with [¹⁸F]-fluoro-L-dopaPET: what are we really measuring with minimum ADC? // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2013. Vol. 34 (4). P. 758–764. DOI: 10.3174/ajnr.A3315.
 29. Sadeghi N., Salmon I., Decaestecker C., Levivier M., Metens T., Wikler D., Denolin V., Rorive S., Massager N., Baleriaux D., Goldman S. Stereotactic comparison among cerebral blood volume, methionine uptake and histopathology in brain glioma // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2007. Vol. 28. P. 455–461.

30. Brendle C., Hempel J.M., Schittenhelm J., Skardelly M., Reischl G., Bender B., Ernemann U., la Fougère C., Klose U. Glioma grading by dynamic susceptibility contrast perfusion and ¹¹C-methionine positron emission tomography using different regions of interest // *Neuroradiology*. 2018. Vol. 60 (4). P. 381–389. DOI: 10.1007/s00234-018-1993-5.
31. Berntsson S.G., Falk A., Savitcheva I., Godau A., Zetterling M., Hesselager G., Alafuzoff I., Larsson E.M., Smits A. Perfusion and diffusion MRI combined with ¹¹C-methionine PET in the preoperative evaluation of suspected adult low-grade gliomas // *Neurooncol*. 2013. Vol. 14 (2). P. 241–249. DOI: 10.1007/s11060-013-1178-3.

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 12.06.2019 г.

Контакт: Скворцова Татьяна Юрьевна, tanya@ihb.spb.ru

Сведения об авторах:

Скворцова Татьяна Юрьевна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нейровизуализации ФГБУН «Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой» РАН; 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 9; e-mail: tanya@ihb.spb.ru;
Савинцева Жанна Игоревна — научный сотрудник лаборатории нейровизуализации ФГБУН «Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой» РАН, врач-рентгенолог кабинета МРТ отделения лучевой диагностики клиники ФГБУН «Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой» РАН; 197022, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 9; e-mail: jeanna.mri@ihb.spb.ru;
Захс Дмитрий Владимирович — врач-радиолог кабинета ПЭТ/КТ отделения лучевой диагностики клиники ФГБУН «Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой» РАН; 197022, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 9;
Гурчин Александр Феликсович — кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории нейровизуализации ФГБУН «Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой» РАН; 197022, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 9;
Холявин Андрей Иванович — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией стереотаксических методов ФГБУН «Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой» РАН; 197022, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 9;
Трофимова Татьяна Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории нейровизуализации ФГБУН «Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой» РАН; 197022, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 9.

Уважаемые коллеги!

13 декабря 2019 года состоится международная телеконференция «**Современные международные стандарты анализа лучевых изображений: RADS и другие**»

В фокусе внимания — современные критерии анализа изображений головного мозга (черепно-мозговая травма, ишемический инсульт), ЛОР-органов, поджелудочной железы (рак и псевдотуморозные поражения), позвоночника (дистрофические процессы), легких (интерстициальные заболевания), предстательной железы (неоплазии), принципы и подходы при лучевых исследованиях в педиатрии.

Целевая аудитория: лучевые диагносты, врачи УЗД,
представители смежных специальностей

Предполагаемое количество участников до 120 на месте проведения и до 1000 по on-line трансляции. Возможно подключение в формате YouTube.

Материалы конференции будут изданы в виде руководства для врачей.

Приглашаются все желающие!

Подробная информация:

тел.: +7 921 956-92-55

на сайте: <https://radiomed.ru/>