

Сафарова Севинч Аазис кызы

## МЭЭДЕГИ ШИШИКТЕРДИ ДИАГНОСТИКАЛОО

Сафарова Севинч Аазис кызы

## ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Safarova Sevinch Aasis kuzu

## DIAGNOSIS OF BRAIN TUMORS

УДК: 616.831.616-006/612.82.616.31-07

Бул макалада мээ шишигин аныктоо боюнча заманбап түшүнүктөр келтирилген. Дүйнөнүн көптөгөн өнүккөн өлкөлөрүндө мээ шишиктери эң көп кездешкен он рактын катарына кирет. Мээдеги шишиктерди анатомиялык диагноздоо үчүн, адатта, стандарттуу МРТ сүрөтү жана КТ колдонулат. Терапия башталганга чейин пландаштыруу жана дарылоодон кийинки реакцияны баалоо гадолиний менен жаакыртылган МР-сүрөтүнөн көз каранды. Өркүндөтүлгөн МРТ жана ПЭТ сүрөт шитетүүчү техникалар шишиктин биологиясы жөнүндө физиологиялык, зат алмасуу же функционалдык маалыматтарды берет, бул стандарттык анатомиялык сүрөт тартуунун диагностикалык мүмкүнчүлүктөрүнөн тышкары. Комплекстүү ПЭТ/МРТ сканерлеринин пайда болушу менен, медицина шишик метаболизминин ар кандай элементтеринин ортосундагы байланыштарды мультимодалдык МРТ жана ПЭТ сүрөтү менен бир эле учурда изилдөөгө боло турган доорго кирди.

**Негизги сөздөр:** шишик, мээ, диагностика, методдор, магниттик-резонанстык томография, компьютердик томография, позитрон-эмиссиялык томография.

В данной статье приведены современные представления о диагностике опухолей головного мозга. Опухоли головного мозга во многих развитых странах мира входят в десятку наиболее распространенных видов рака. Для анатомической диагностики опухолей головного мозга обычно используется стандартная МРТ-визуализация и компьютерная томография. Планирование до начала терапии и оценка реакции после лечения в значительной степени зависят от МР-визуализации, улучшенной гадолинием. Передовые методы МРТ-визуализации и ПЭТ-визуализации предоставляют физиологическую, метаболическую или функциональную информацию о биологии опухоли, которая выходит за рамки диагностических возможностей стандартной анатомической визуализации. С появлением комбинированных ПЭТ/МРТ-сканеров медицина вступила в эпоху, когда взаимосвязи между различными элементами метаболизма опухоли могут быть одновременно исследованы с помощью мультимодальной МРТ-визуализации и ПЭТ-визуализации.

**Ключевые слова:** опухоль, головной мозг, диагностика, методы, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография.

This article presents modern ideas about the diagnosis of brain tumors. Brain tumors in many developed countries of the world are among the ten most common types of cancer. For anatomical diagnosis of brain tumors, standard MRI imaging and computed tomography are usually used. Planning before the start of therapy and evaluating the reaction after treatment largely depend on gadolinium-enhanced MR imaging. Advanced MRI imaging and PET imaging techniques provide physiological, metabolic, or functional information about tumor biology that goes beyond the diagnostic capabilities of standard anatomical imaging. With the advent of combined PET/MRI scanners, medicine has entered an era when

the relationships between various elements of tumor metabolism can be simultaneously investigated using multimodal MRI imaging and PET imaging.

**Key words:** tumor, brain, diagnostics, methods, magnetic resonance imaging, computed tomography, positron emission tomography.

Цель этого обзора – предоставить практический и клинически значимый обзор современной анатомической и физиологической визуализации опухолей головного мозга в качестве основы для дальнейших исследований с уделением основного внимания методам МР-визуализации и ПЭТ, которые продемонстрировали полезность при текущем лечении пациентов с опухолями головного мозга.

**Результаты исследования.** Нейровизуализация играет важную роль в диагностике и лечении опухолей головного мозга человека. Анатомическая визуализация чаще всего выполняется с помощью МРТ без гадолиниевого контраста или с ним, что является текущей стандартной процедурой визуализации опухолей головного мозга, за исключением случаев, когда МРТ противопоказана [1]. Стандартная МРТ с контрастированием формирует основу, на которой проводится предоперационное планирование, послеоперационная оценка, планирование до лучевой терапии и оценка после лечения.

Хотя МРТ с контрастированием, как правило, превосходит КТ для визуализации опухолей головного мозга, КТ остается более доступной и может предоставить важную дополнительную информацию [2]. Компьютерная томография остается в настоящее время золотым стандартом визуализации для диагностики наличия острого внутричерепного кровоизлияния, кальцификации и анатомии костей. В отдельных случаях информация, предоставляемая КТ, может быть полезна для сужения дифференциальной диагностики недавно диагностированного внутричерепного массового поражения. Например, грубые кальцификации могут наблюдаться при олигодендроглиомах, тогда как гиперплотность на компьютерной томографии указывает на плотноклеточную опухоль, такую как лимфома [3]. Компьютерная томография часто проводится до МРТ для первоначального обследования предполагаемого внутричерепного поражения, и часто она проводится сразу после стереотаксической биопсии. Несмотря на эти ситуационные преимущества, ограничения КТ по сравнению с МРТ включают пло-

хую характеристику мягких тканей, артефакт упрочнения луча задней ямки и использование ионизирующего излучения.

*Передовые методы МРТ.* За последние несколько десятилетий были разработаны передовые методы МРТ для предоставления физиологической информации о биологии опухоли головного мозга, которую невозможно получить только с помощью стандартных анатомических последовательностей импульсов МРТ. Наиболее широко изученные и наиболее часто используемые из них включают методы МР-спектроскопии, перфузионной МРТ и диффузионной МРТ. Каждый из этих методов предоставляет различную и дополнительную диагностическую информацию, которая может помочь лучше охарактеризовать опухоли головного мозга на различных этапах клинического обследования, от начальной диагностики до оценки реакции после лечения. Однако следует отметить, что диагностическая эффективность, дополнительная выгода и экономическая эффективность этих передовых методов МРТ еще предстоит установить.

*МР-спектроскопия.* МР-спектроскопия основана на МР-явлениях химического сдвига и эффектах спин-спиновой связи для идентификации, характеристики и количественной оценки определенных метаболитов, присутствующих в интересующем объеме, которые дают характеристическую резонансную частоту по спектру, определяемому представляющим интерес атомным ядром, чаще всего протоном водорода. Благодаря характерным изменениям профиля метаболитов в определенных опухолях по сравнению с нормальным профилем ЦНС, МР-спектроскопия может предоставить важную диагностическую биохимическую информацию, которую невозможно получить с помощью стандартной анатомической МР-визуализации [4]. Основные метаболиты, представляющие интерес при опухолях головного мозга, включают: N-ацетиласпартат (NAA), маркер целостности нейронов; холин (Cho), маркер оборота клеточных мембран; креатин (Cr), маркер запасов биоэнергии; лактат (Lac), продукт анаэробного гликолиза; липиды (Lip), побочные продукты некроза; глутамат-глутамин и гамма-аминомасляная кислота (Glx и ГАМК), нейротрансмиттеры; миоинозитол (MI), маркер глиальных клеток [5].

Отличительной чертой злокачественной опухоли головного мозга при МРТ является повышение уровня холина из-за увеличения синтеза клеточных мембран в активно растущем новообразовании наряду со снижением NAA из-за потери нейронов в первичной опухоли головного мозга или отсутствия NAA в метастатических опухолях.

На практике МР-спектроскопия сильно зависит от оператора, поскольку необходимо выбрать интересующий объем, чтобы избежать областей некроза,

кровоизлияния, кальцификации и/или опухолевых кист, а затем тщательно выровнять, чтобы получить интерпретируемые МР-спектры.

В недавних клинических испытаниях МР-спектроскопия продемонстрировала потенциал в качестве неинвазивного биомаркера визуализации для улучшения определения опухоли до начала терапии и для оценки раннего ответа после терапии. В когорте пациентов с глиобластомой II фазы МРТ использовалась с повышенным порогом Cho / NAA 2:1 для нацеливания на области с высокой злокачественностью в зоне без усиления, прилегающей к хирургическому ложу после резекции, с усилением стереотаксической радиохирургии в дополнение к стандартной конформной лучевой терапии, что приводит к длительному выживаемости по сравнению с контрольной группой, получавшей только стандартную терапию [6].

*Магнитно-резонансная перфузия.* Методы МР-перфузии предоставляют важную диагностическую информацию о кровотоке в опухолях головного мозга и окружающих тканях. Многие опухоли головного мозга (например, глиобластома) проявляют неангиогенез в виде большей плотности сосудов на единицу объема ткани, что чаще всего наблюдается при МР-перфузии как увеличение либо относительного объема мозговой крови, либо мозгового кровотока внутри опухоли по сравнению с нормальным белое вещество и/или серое вещество [7]. Новые сосуды в опухолях головного мозга часто не имеют нормального гематоэнцефалического барьера, что приводит к увеличению проницаемости сосудов [8]. Для получения информации о МР-перфузии можно использовать несколько различных последовательностей МР-изображений, каждая из которых имеет свои сильные и слабые стороны по сравнению с другими [9].

Динамическая МР-перфузия с усилением контраста, взвешенная по T1, достигается с помощью последовательной МР-визуализации с разрешением T1 через представляющее интерес повреждение во время внутривенной инъекции контраста гадолиния и чаще всего используется для количественной оценки константы сосудистой утечки [10].

Использование ферумокситола, суперпарамагнитной наночастицы оксида железа, которая действует как агент пула крови вскоре после введения, вместо агентов на основе гадолиния может избежать необходимости коррекции утечки и повысить точность количественного определения [11].

Другой многообещающий метод МР-перфузии, артериальная спиновая маркировка, предлагает значительные преимущества по сравнению с методами болюсного контрастирования в том, что не используется гадолиниевый контраст, что позволяет проводить повторные измерения во время одного и того же сеанса визуализации и для оценки перфузии в случаях

нарушения функции почек, когда противопоказан гадолиниевый контраст [9].

Существуют сравнения количественной оценки перфузии головного мозга с помощью различных методов МРТ (T1 DCE, T2/T2\* DSC, ASL), а также рекомендации по выбору методов получения перфузии и последующей обработки [12].

Было показано, что повышение относительного CBV при перфузии DSC коррелирует с более короткой выживаемостью как при глиомах низкой, так и высокой степени злокачественности, независимо от патологических результатов [13]. Повышение относительного церебрального кровяного объема от перфузии T2\* DSC, полученной на исходном уровне, также может быть более сильным предиктором общей выживаемости, чем другие, основанные на геномной экспрессии при глиобластоме [14]. МР-перфузия также недавно использовалась для классификации изменений, не усиливающих чувствительность, на стандартной МРТ либо как вазогенный отек, характеризующийся сниженной перфузией, либо как инфильтративная опухоль, характеризующаяся повышенной перфузией, и эта классификация была предложена в качестве полезного биомаркера визуализации для выявления прогрессирования инфильтративной опухоли у пациентов с глиобластомой, проходящих антиангиогенную терапию [15].

*МР-диффузия.* МР-диффузионно-взвешенная визуализация (DWI) чувствительна к движению молекул воды в трех измерениях внутри ткани. Ранее и очень успешное применение DWI в головном мозге появилось в форме визуализации острого инсульта, при которой относительное отсутствие диффузии молекул воды в остро ишемизированной, обычно инфарктированной ткани приводит к яркому сигналу на изображениях, взвешенных по диффузии, с соответствующими низкими значениями на картах кажущегося коэффициента диффузии (ADC) [16]. Рассчитанные карты представляют собой средство отображения информации о кажущейся диффузии молекул воды без присущих T1- и T2-эффектов релаксации, присущих самим изображениям, взвешенным по диффузии. Относительно низкие значения ADC, наблюдаемые при некоторых опухолях головного мозга (например, менигиомах), чаще всего объясняются увеличением плотности неопластических клеток, хотя другие неопластические поражения ЦНС могут аналогичным образом демонстрировать типично низкие значения ADC (например, острые инфаркты, пиогенные абсцессы) по причинам, отличным от неоплазии [17].

Диффузионная тензорная визуализация (DTI) получает информацию о диффузии воды, используя минимум шесть направлений, закодированных диффузией, для создания параметрических карт фракционной анизотропии (FA) в дополнение к картам

средней диффузии и ADC. FA включает в себя направленную составляющую, помимо одной только диффузии, в том смысле, что воксель с FA, равным нулю, указывает на изотропную диффузию молекул воды во всех направлениях, тогда как FA, равный 1, будет указывать на ограничение диффузии одной осью движения [18]. Диффузионная трактография включает информацию из этих параметров для визуализации оценок трактов белого вещества, при этом каждый воксель может быть закодирован по цвету (например, красный для левого-правого, синий для верхнего-нижнего и зеленый для переднего-заднего) в соответствии с направлением главного вектора его тензора (главного собственного вектора) [19].

У пациентов с впервые диагностированной глиобластомой, получавших антиангиогенную терапию, анализ гистограммы ADC до лечения, как было показано, стратифицирует выживаемость без прогрессирования. В ходе последующего анализа данных многоцентровой визуализации также было показано, что анализ гистограммы ADC предсказывает плохой исход у пациентов с рецидивирующей глиобластомой, получавших антиангиогенную терапию. Однако ограниченная диффузия, которая сохраняется и остается стабильной с течением времени, была связана с улучшением результатов лечения злокачественных глиом, получаемых с помощью антиангиогенной терапии [21]. Было показано, что диффузионная тензорная визуализация позволяет различать глиому низкой и высокой степени злокачественности и отличать глиобластому от метастазов. DTI также очерчивает границы первичных опухолей головного мозга лучше, чем только обычная МРТ, в то время как диффузионная тензорная трактография изменяет хирургическое планирование и может обеспечить большую резекцию при одновременном повышении хирургической безопасности [22].

*Функциональная МРТ.* Функциональная МРТ (ФМРТ) основана на принципе, согласно которому области активации нейронов в сером веществе используют кислород, поступающий в виде насыщенной кислородом крови, в большей степени, чем области серого вещества в состоянии покоя (или в состоянии торможения). Зависимая от уровня кислорода в крови МРТ – это быстрая последовательность МРТ, взвешенная по T2\*, которая обеспечивает возможность последовательной визуализации мозга и его использования кислорода в ответ на простые парадигмы (такие как простое моторное или языковое тестирование) [23]. Теоретически, области активации нейронов, возможно, должны демонстрировать небольшое снижение интенсивности сигнала, взвешенного по T2\*, из-за большей конверсии оксигемоглобина в дезоксигемоглобин в ткани; на практике происходит небольшое увеличение интенсивности сигнала T2\*, что

отражает временный избыток насыщенной кислородом крови из-за сосудисто-нервного взаимодействия в ответ на повышенная метаболическая потребность.

В случаях опухоли головного мозга функциональная МРТ в основном используется для предоперационной оценки, чтобы локализовать области моторной активации и языковой активации, которые находятся поблизости или внутри поражения. Информация об активации серого вещества коры головного мозга, предоставляемая с помощью МРТ, часто сочетается с диффузионной трактографией важных участков белого вещества для оптимизации предоперационного планирования с целью максимального увеличения объема и безопасности резекции опухоли при минимизации послеоперационного неврологического дефицита и уменьшения количества времени, затрачиваемого на интраоперационное картирование коры головного мозга [24]. Одной из ловушек, которой следует избегать, является феномен сосудисто-нервного расщепления, когда красноречивая кора головного мозга, прилегающая к опухоли, может демонстрировать либо пониженную активацию, либо отсутствие активации при МРТ BOLD просто из-за ее непосредственной близости к опухоли [25].

**Выводы.** Таким образом, МРТ остается незаменимым инструментом для первичной диагностики, планирования лечения и наблюдения за опухолями головного мозга после лечения. В настоящее время передовые физиологические методы МРТ, такие как МР-спектроскопия, МР-перфузия, МР-диффузия остаются потенциально полезными методами для решения проблем в сложных случаях (например, начальная характеристика атипичных массовых поражений ЦНС, дифференциация рецидива опухоли от последствий постлучевого лечения). Аналогичным образом, ПЭТ-визуализация с использованием экспериментальных радиотрэйсеров, показала ранние перспективы улучшения характеристик биологии опухоли головного мозга по сравнению с МРТ. Интеграция одновременно полученной информации о ПЭТ-МРТ облегчит исследование того, как параметры мультимодальной МРТ и ПЭТ могут быть оптимально объединены для улучшения медицинской помощи и оптимизации результатов в нейроонкологии.

#### Литература:

1. Wen P.Y., Macdonald D.R., Reardon D.A., et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. // *J Clin Oncol*. 2010. Vol.28. P. 1963-1972.
2. Каримов Ж.М. Интраоперационное ультразвуковое доплерографическое исследование ткани и сосудов коры головного мозга в зоне перифокального отека глиальных опухолей головного мозга // *Наука и новые технологии и инновации Кыргызстана*. 2020. №. 12. С. 52-57.
3. Hutter A., Schwetye K.E., Bierhals A.J., McKinstry R.C. Brain neoplasms: epidemiology, diagnosis, and prospects for cost-effective imaging. // *Neuroimaging Clin N Am*. 2003. Vol.13. P. 237-250.
4. Kwok L., Smith J.K., Castillo M., et al. Clinical applications of proton MR spectroscopy in oncology. // *Technol Cancer Res Treat*. 2002. Vol.1. P.17-28.
5. Howe F.A., Barton S.J., Cudlip S.A., et al. Metabolic profiles of human brain tumors using quantitative in vivo <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy. // *Magn Reson Med*. 2003. Vol.49. P. 223-232.
6. Einstein D.B., Wessels B., Bangert B., et al. Phase II trial of radiosurgery to magnetic resonance spectroscopy-defined high-risk tumor volumes in patients with glioblastoma multiforme. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012. Vol.84. P.668-674.
7. Knopp E.A., Cha S., Johnson G., et al. Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2\*-weighted MR imaging. // *Radiology*. 1999. Vol.211. P.791-798.
8. Roberts H.C., Roberts T.P., Bollen A.W., et al. Correlation of microvascular permeability derived from dynamic contrast-enhanced MR imaging with histologic grade and tumor labeling index: a study in human brain tumors. // *Acad Radiol*. 2001. Vol. 8. P.384-391.
9. Ludemann L., Warmuth C., Plotkin M., et al. Brain tumor perfusion: comparison of dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging using T1, T2, and T2\* contrast, pulsed arterial spin labeling, and H<sub>2</sub>(15)O positron emission tomography. // *Eur J Radiol*. 2009. Vol.70. P.465-474.
10. Tofts P.S., Brix G., Buckley D.L., et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusible tracer: standardized quantities and symbols. // *Magn Reson Imaging*. 1999. Vol.10. P.223-232.
11. Gahramanov S., Muldoon L.L., Varallyay C.G., et al. Pseudoprogression of glioblastoma after chemo- and radiation therapy: diagnosis by using dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging with ferumoxytol versus gadoteridol and correlation with survival. // *Radiology*. 2013. Vol.266. P.842-852.
12. Rosen B.R., Belliveau J.W., Aronen H.J., et al. Susceptibility contrast imaging of cerebral blood volume: human experience. // *Magn Reson Med*. 1991. Vol.22. P.293-299.
13. Paulson ES, Schmainda KM. Comparison of dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR methods: recommendations for measuring relative cerebral blood volume in brain tumors. // *Radiology*. 2008. Vol.249. P.601-613.
14. Law M., Young R.J., Babb J.S., et al. Gliomas: predicting time to progression or survival with cerebral blood volume measurements at dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. // *Radiology*. 2008. Vol.247. P.490-498.
15. Artzi M., Bokstein F., Blumenthal D.T., et al. Differentiation between vasogenic edema versus tumor-infiltrative area in patients with glioblastoma during bevacizumab therapy: a longitudinal MRI study. // *Eur J Radiol*. 2014. Vol.83. P.1250-1256.
16. Schmainda K.M., Zhang Z., Prah M., et al. Dynamic susceptibility contrast MRI measures of relative cerebral blood volume as a prognostic marker for overall survival in recurrent glioblastoma: results from the ACRIN 6677/RTOG 0625 multicenter trial. // *Neuro Oncol*. 2015.
17. Chang S.C., Lai P.H., Chen W.L., et al. Diffusion-weighted MRI features of brain abscess and cystic or necrotic brain tumors: comparison with conventional MRI. // *Clin Imaging*. 2002. Vol. 26. P. 227-236.
18. Basser P.J., Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. // *J Magn Reson B*. 1996. Vol. 111. P. 209-219.
19. Mori S., van Zijl P.C. Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. // *NMR Biomed*. 2002. Vol.15. P.468-480.

20. Smits M., Vernooij M.W., Wielopolski P.A., et al. Incorporating functional MR imaging into diffusion tensor tractography in the preoperative assessment of the corticospinal tract in patients with brain tumors. // *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007. Vol. 28. P.1354-1361.
21. Pope W.B., Lai A., Mehta R., et al. Apparent diffusion coefficient histogram analysis stratifies progression-free survival in newly diagnosed bevacizumab-treated glioblastoma. // *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011. Vol.32. P.882–889.
22. Bagadia A., Purandare H., Misra B.K., Gupta S. Application of magnetic resonance tractography in the perioperative planning of patients with eloquent region intra-axial brain lesions. // *J Clin Neurosci.* 2011. Vol.18. - P. 633-639.
23. Bizzi A., Blasi V., Falini A, et al. Presurgical functional MR imaging of language and motor functions: validation with intra-operative electrocortical mapping. *Radiology.* 2008. Vol.248. P. 579-589.
24. Pillai J.J. The evolution of clinical functional imaging during the past 2 decades and its current impact on neurosurgical planning. // *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010. Vol.31. P. 219-225.
25. Pillai J.J., Zaca D. Comparison of BOLD cerebrovascular reactivity mapping and DSC MR perfusion imaging for prediction of neurovascular uncoupling potential in brain tumors. // *Technol Cancer Res Treat.* 2012. Vol.11. P.361–374.
26. Каримов Ж.М. Клинико-морфологические изменения в зоне перифокального отека глиальных опухолях головного мозга. / *Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана.* 2020. №. 12. С. 32-38.
27. Мамытов М.М., Тухватшин Р.Р., Апсаматов З.М. Факторы риска развития опухоли головного мозга. результаты мультицентрового исследования. / *Известия ВУЗов Кыргызстана.* 2017. №. 7. С. 64-66.