

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ РЕЦИДИВА ГЛИОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДИНАМИЧЕСКОЙ КОНТРАСТНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ АНГИОГРАФИИ И T2*-ПЕРФУЗИОННОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

О.Ю. Бородин^{1,2,3}, к. м. н., заведующий отделением лучевой диагностики, ст. науч. сотр., ассистент кафедры

В.Ю. Усов², д. м. н., профессор, научный руководитель отделения рентгеновских и томографических методов диагностики

¹ ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»,
пр-т Ленина, 115, Томск, 634009, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт кардиологии ФГБНУ «Томский научный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»,
ул. Киевская, 111а, Томск, 634012, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Московский тракт, 2, Томск, 634050, Российская Федерация

DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC CRITERIA FOR RECURRENT GLIOMAS USING DYNAMIC CONTRAST-ENHANCED MAGNETIC RESONANCE ANGIOGRAPHY AND T2*-WEIGHTED PERFUSION MAGNETIC RESONANCE IMAGING AFTER COMBINATION TREATMENT

O.Yu. Borodin^{1,2,3}, MD, PhD, Head of Radiology Department, Senior Researcher, Assistant of Chair;
orcid.org/0000-0002-5031-1355

V.Yu. Usov², MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Radiology and Tomography Imaging;
orcid.org/0000-0001-7978-5514

¹ Tomsk Regional Oncology Center,
prospekt Lenina, 115, Tomsk, 634009, Russian Federation

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center
of Russian Academy of Sciences,
ul. Kievskaya, 111a, Tomsk, 634012, Russian Federation

³ Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation,
Moskovskiy trakt, 2, Tomsk, 634050, Russian Federation

Цель исследования – разработка дифференциально-диагностических критериев рецидива глиом после комплексного лечения с использованием динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии (ДК-МРА) и T2*-перфузионной магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Материал и методы. В ретроспективное исследование включены 16 мужчин и 7 женщин (средний возраст $34,6 \pm 15,4$ года), прошедших мультипараметрическую МРТ головного мозга для исключения рецидива опухолевого заболевания после комбинированного лечения. В состав исследования входили следующие протоколы: 1) статическая контрастная МРТ, включая T2- и T1-взвешенные изображения (ВИ), а также постконтрастные T1-ВИ на 5–8-й минуте после ДК-МРА; 2) ДК-МРА в дозе 0,2 ммоль/кг; 3) на фоне предконтрастирования T2*-перфузионная МРТ в дозе 0,1 ммоль/кг. Морфологическая диагностика была проведена во всех случаях. Гемодинамика опухолей оценивалась на ДК-МРА с использованием коэффициентов контрастности в каждую фазу сканирования, а также коэффициентов усиления и венозно-артериального

Objective: to elaborate differential diagnostic criteria for recurrent gliomas after combination treatment, by using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance angiography (DCE-MRA) and T2*-weighted perfusion magnetic resonance imaging (MRI).

Material and methods. The retrospective study enrolled 16 men and 7 women (mean age 34.6 ± 15.4 years) who had undergone multiparametric magnetic resonance imaging of the brain to prevent cancer recurrence after combination treatment. The study used the following protocols: 1) static contrast-enhanced MRI, including T2- and T1-weighted MRI, and post-contrast-enhanced T1-weighted images at 5–8 minutes after DCE-MRA; 2) DCE-MRA at a dose of 0.2 mmol/kg; 3) in the presence of pre-contrast-enhanced T2*-weighted perfusion MRI at a dose of 0.1 mmol/kg. A morphological diagnosis was done in all cases. Tumor hemodynamics was evaluated by DCE-MRA using contrast ratios (CR or CBR) in each scanning phase, as well as contrast-enhancement ratios (ER or CER) and a venous-arterial ratio in the first venous phase (VAR1). Relative Cerebral Blood Volumes (rCBV) were estimated on the contrast-enhanced T1-weighted

отношения в 1-ю венозную фазу (VAR1). На перфузионных картах в проекции зон контрастного усиления T1-ВИ оценивались относительные коэффициенты объемного кровотока по сравнению с противоположной стороной (relative Cerebral Blood Volume, или rCBV). Статистическая обработка результатов проводилась с использованием ROC-анализа.

Результаты. На основании T2*-перфузионной МРТ и результатов динамического наблюдения с использованием критериев RECIST были сформированы две группы сравнения: прогрессирования – 7 (30,4%) пациентов с повышенным rCBV > 1,75 и стабилизации – 16 (69,6%) пациентов с пониженным rCBV < 1,75 (глиобластома Gr4 – 3, анапластические астроцитомы Gr3 – 9, диффузная астроцитома Gr2 – 5, олигоастроцитома Gr2 – 3, пилоцитарная астроцитома Gr1 – 3). На основании выявленных пороговых значений показателей гемодинамики при ДК-МРА (VAR1 = 1,59) и T2*-перфузионной МРТ (rCBV = 1,75) проведено их сопоставление с операционными характеристиками, что позволило классифицировать пять типов гемодинамики (G0–G4) в зависимости от rCBV и VAR1. При совпадении категории злокачественности опухоли с типом гемодинамики (VAR1 > 1,59) выявлялся рецидив, а при снижении (VAR1 < 1,59) – стабилизация, с чувствительностью и специфичностью 64 и 94% соответственно для ДК-МРА.

Заключение. Разработанная классификация типов гемодинамики при ДК-МРА позволяет проводить дифференциальную диагностику рецидива от стабилизации.

Ключевые слова: динамическая контрастная магнитно-резонансная ангиография; перфузия; головной мозг; опухоли; прогрессирование; рецидив; стабилизация.

Для цитирования: Бородин О.Ю., Усов В.Ю. Дифференциально-диагностические критерии рецидива глиом с использованием динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии и T2*-перфузионной магнитно-резонансной томографии после комплексного лечения. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2018; 99 (1): 5–12. DOI: 10.20862/0042-4676-2018-99-1-5-12

Для корреспонденции: Бородин Олег Юрьевич; E-mail: oyborodin@yandex.ru

Введение

В настоящее время в стадировании и динамическом наблюдении онкологических заболеваний головного мозга наиболее часто используется спиральная КТ-перфузия с болюсным усилением благодаря своей высокой доступности и наибольшему пространственному разрешению [1]. Многие авторы при T2*-перфузионной МРТ на основе эффекта восприимчивости (Dynamic Susceptibility Contrast Perfusion Weighted Imaging) считают пороговым индекс относительного объемного кровотока (relative Cerebral Blood Volume) rCBV 1,75, как наиболее оптимальный предиктор в дифференциации прогрессирования и стабилизации опухолевого процесса [2, 3]. При определении порогового значения дифференциации псевдопрогрессии рассматривались значения rCBV из диапазона от 1.5 до 2.5 (1.5, 1.75,

2.0, 2.5), анализ показал, что rCBV 1,75 является наиболее оптимальным предиктором, особенно в сочетании с коррекцией утечки (leakage correction) для неспецифических контрастных препаратов [4].

Динамическая контрастная магнитно-резонансная ангиография (ДК-МРА) высокого временного (субсекундного) разрешения также может использоваться для оценки не только сосудистых мальформаций и артериовенозных фистул, но и сосудистых изменений в области первичных объемных новообразований головного мозга, с оценкой кровоснабжения и венозного оттока, расположения шунтирующих вен и степени васкуляризации опухоли [5]. Степень неоваскуляризации глиобластом при контрастной МРА высокого пространственного разрешения признана лучшим предиктором выжива-

ния в течение 5,25 мес и обладает наивысшим отношением рисков (hazard ratio) при анализе кривых выживания с чувствительностью и специфичностью 81,2 и 77,8% соответственно [6].

В наших предыдущих исследованиях показана высокая эффективность первичной диагностики сосудистых мальформаций головного мозга (капиллярных, венозных, кавернозных, артериовенозных) с использованием ДК-МРА [7, 8], и по результатам предварительных исследований возможности оценки гемодинамики рецидивных опухолей головного мозга было определено, что ДК-МРА может рассматриваться в качестве биомаркера неоваскуляризации опухолей, позволяет выявить патологическую сосудистую сеть в послеоперационном периоде у пациентов с прогрессированием заболевания и оценить состояние гемоди-

perfusion maps. Statistical processing of the results was performed using ROC analysis.

Results. According to T2*-weighted perfusion MRI and the results of a follow-up using the RECIST criteria, the investigators formed two comparison groups: 1) progressions ($n = 7$ (30.4%)) with increased rCBV (>1.75) and 2) stabilization ($n = 16$ (69.6%)) with reduced rCBV (<1.75). Based on the found threshold values of hemodynamic parameters at DCE-MRA (VAR1 = 1.59) and T2*-weighted perfusion MRI (rCBV = 1.75), they were compared with operational characteristics, which could classify 5 types of hemodynamics (G0–G4) in relation to rCBV and VAR1. A relapse was detected when the category of tumor malignancy coincided with the type of hemodynamics (VAR1 > 1.59), stabilization was found with a decrease (VAR1 < 1.59), as demonstrated by DCE-MRA with 64% sensitivity and 94% specificity.

Conclusion. The developed classification of types of hemodynamics at DCE-MRA allows the differential diagnosis of recurrence from stabilization.

Index terms: dynamic contrast-enhanced magnetic resonance angiography; perfusion; brain; tumor; progression; recurrence; stabilization.

For citation: Borodin O.Yu., Usov V.Yu. Differential diagnostic criteria for recurrent gliomas using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance angiography and T2*-weighted perfusion magnetic resonance imaging after combination treatment. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii (Russian Journal of Radiology)*. 2018; 99 (1): 5–12 (in Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2018-99-1-5-12

For correspondence: Oleg Yu. Borodin; E-mail: oyborodin@yandex.ru

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received September 18, 2017

Accepted September 22, 2017

намики в области оперативного вмешательства при стабилизации процесса [9].

Таким образом, целью нашего исследования явилась разработка дифференциально-диагностических критериев рецидива глиом после комбинированного лечения с использованием динамической контрастной МРА и T2*-перфузионной МРТ.

Материал и методы

В исследование были включены 23 пациента – 16 мужского и 7 женского пола в возрасте от 8 до 56 лет (средний возраст $34,6 \pm 15,4$ года), прошедших за период с декабря 2015 г. по май 2017 г. мультипараметрическую МРТ головного мозга в связи с подозрением на рецидив опухолевого заболевания после комплексного лечения. Во всех случаях морфологический диагноз установлен в результате ранее проведенного нейрохирургического вмешательства: пилоцитарная астроцитома (Gr1) – у 3, диффузная астроцитома (Gr2) – у 8, анапластическая астроцитома (Gr3) – у 9, глиобластома (G4) – у 3. В ходе исследования было выполнено 36 мультипараметрических МРТ, включающих получение изображений T1- и T2-взвешенных импульсных последовательностей, ДК-МРА и T2*-перфузионную МРТ в сроки от 3 до 37 мес после комплексного лечения первичных онкологических новообразований головного мозга, из них 13 исследований выполнено повторно, в динамике через 3–6 мес. У всех пациентов в послеоперационном периоде были проведены дистанционная

лучевая терапия (ДЛТ) с суммарной дозой до 55–60 Гр, а также таргетная химиотерапия (ТХТ) темозоломидом в различной суммарной дозе.

МРТ-исследование выполняли на томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла (Toshiba, Titan Octave, Япония), с использованием идентичного протокола обследования.

В мультипараметрическое МРТ-исследование были включены импульсные последовательности, взвешенные по T1, T2 и T2 FLAIR, а также ДК-МРА и T2*-перфузионная МРТ (табл. 1).

ДК-МРА выполнялась на фоне внутривенного контрастирования с использованием автоматического шприца-инъектора (Ulrich, Tennessee), с дозой контраста 0,2 ммоль/кг массы тела, а T2*-перфузионное исследование осуществлялось на фоне предконтрастирования путем дополнительного введения парамагнетика в дозе 0,1 ммоль/кг массы тела. В качестве контрастного препарата использовался гадопентат (Gd-DTPA, магневист, Bayer AG, Германия). Скорость введения парамагнетика при ДК-МРА составляла 1,2 мл/с, а при перфузионной МРТ – 4,0 мл/с во всех случаях.

Оценка гемодинамики с использованием ДК-МРА проводилась в программе RADIANT v.3.4 (Medixant, Польша) путем выделения одинаковых по площади областей интереса (ROI) до 0,2 мм² вдоль границы послеоперационных кистозных изменений. При ДК-МРА оценивались следующие показатели: коэффициент усиления в артериальную, веноз-

ную и смешанную фазы (CER_{art} , CER_{vein} , CER_{equil}), венозно-артериальное отношение в венозную и смешанную фазы как отношение интенсивности в венозную или смешанную фазу к артериальной фазе ($VAR1$, $VAR2$), а также коэффициенты контрастности во все фазы контрастного усиления (CBR_{art} , CBR_{vein} , CBR_{equil}) как отношение интенсивности ROI из проекции области контрастного усиления к интенсивности белого вещества за пределами перитуморального сосудистого отека.

При T2*-перфузионной МРТ построение карт перфузии выполнялось в PMA v.5.0 (Perfusion Mismatch Analyzer, ASIST, Япония), где выделялись области интереса ROI размером до 0,2 мм² вдоль наружных границ кистозного компонента и/или вдоль проекции зон патологического контрастного усиления (на постконтрастных T1-взвешенных изображениях), с расчетом относительных (relative) параметров объемного мозгового кровотока – rCBV (relative Cerebral Blood Volume), мозгового кровотока – rCBF (relative Cerebral Blood Flow) и среднего времени транзита крови – rMTT (relative Middle Transit Time). Параметры рассчитывались как отношение интенсивности очага ROI к симметричной зоне на противоположной стороне или, при невозможности выделения таковой, к интенсивности от белого вещества. Полученные значения rCBV, rCBF и rMTT всех ROI заносились в таблицы для формирования соответствующих связанных выборок. В качестве порогового

Таблица 1

Параметры магнитно-резонансного томографического исследования

Методика	ИП	TR, мс	TE, мс	MX	FOV, см	Th, мм	Gap, мм	Асс, мин
МРА	FFE3D	5,5	2,5	190×256	19×21	1,2	0	1:40
PWI	FE EPI	2000	60	128×128	25×25	8	1,6	1:00

Примечание. ИП – импульсная последовательность; TR – время повторения; TE – время эхо; MX – матрица изображения; FOV – поле обзора; Th – толщина среза; Gap – расстояние между срезами; Асс – продолжительность импульсной последовательности.

ROC-анализ: операционные характеристики показателей гемодинамики опухолей в дифференциальной диагностике стабилизации и рецидива (продолженного роста) для астроцитом Gr1–Gr3 (30 исследований, N_{ROI} = 293)

Показатель	Чувствительность, %	Специфичность, %	AUC, доля	Пороговое значение индекса
<i>T2*-перфузионная МРТ</i>				
rCBV	100	87	0,98	>1,24
rCBF	98	87	0,97	>1,22
rMTT	89	35	0,52	>1,00
<i>Динамическая контрастная МРА</i>				
CER _{art}	40	70	0,53	>1,16
CER _{vein}	88	81	0,90	>1,40
CER _{equil}	86	79	0,88	>1,45
VAR1	92	85	0,93	>1,32
VAR2	80	91	0,91	>1,50
CBR _{art}	54	74	0,62	<-0,23
CBR _{vein}	52	76	0,67	>0,08
CBR _{equil}	73	72	0,74	>0,08

значения классификации рецидива (продолженного роста) или стабилизации принималось пороговое значение rCBV = 1,75 [4]. Сравнение операционных характеристик диагностической точности ДК-МРА проводилось с использованием ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic, рабочей характеристики приемника) в программе MedCalc v.13 (MedCalc Software, Бельгия).

Результаты

В группу прогрессирования заболевания при первичной оценке были включены 7 (30,4%) пациентов с повышенным rCBV > 1,75: с глиобластомой Gr4 – 1 больной, анапластической астроцитомой Gr3 – 4, олигоастроцитомой Gr2 – 2, из которых погибли трое (2 пациента с Gr3, 1 – с Gr2), медиана выживаемости составила 11 мес. В группу стабилизации заболевания (rCBV < 1,75) вошли 16 (69,6%) пациентов, из них у двоих были выявлены рецидивы – через 1 год (фибрилярная астроцитомой Gr2, rCBV < 1,0) и гиперваскулярный очаг другой локализации – через 7 лет на-

блюдения (анапластическая астроцитомой Gr3, rCBV = 2,9).

Ложноположительные результаты по данным T2*-перфузионной МРТ были получены в 3 случаях за счет формирования ранних постлучевых реакций в виде очагов с высоким объемным кровотоком (rCBV ≥ 1,7), наиболее соответствующих кавернозным, венозным или капиллярным ангиомам.

При анализе полученных пороговых показателей гемодинамики (rCBV, rCBF, rMTT) оперированных опухолей головного мозга выполнено определение и сопоставление полученных пороговых значений показателей ДК-МРА для классификации дифференциально-диагностических критериев стабилизации и рецидива/продолженного роста. Наиболее однородные показатели получены при разделении всей выборки на две группы: без макроваскулярного компонента (астроцитомы Gr1–Gr3; табл. 2) и с макроваскулярным компонентом (глиобластомы Gr4; табл. 3), так как морфологически глиобластомы отличаются от ос-

тальных глиом и астроцитом наличием шунтирующих сосудов во внутренней структуре опухоли. При стабилизации глиобластомой (Gr4) пороговые параметры гемодинамики значительно превышают таковые для всех остальных астроцитом при рецидиве или продолженном росте.

Сравнительный анализ параметров гемодинамики астроцитомой (Gr1–Gr3) и глиобластомой (Gr4) выявил выраженные различия пороговых значений rCBV, rCBF, rMTT для дифференциальной диагностики рецидива, а используемый нами универсальный критерий rCBV > 1,75 для классификации ROI оказался эффективным во всех группах (Gr1–Gr4), так как превышал выявленные пороговые значения, определенные в рамках нашего исследования (rCBV > 1,24 для Gr1–Gr3, rCBV > 1,6 для Gr4). Перфузионные параметры гемодинамики rCBF и rMTT существенно различаются в группах астроцитом и глиобластом, поэтому в качестве универсального критерия не могут быть использованы при первичной диагностике

ROC-анализ: операционные характеристики показателей гемодинамики опухолей в дифференциальной диагностике стабилизации и рецидива (продолженного роста) для глиобластом Gr4 (6 исследований, N_{ROI} = 62)

Показатель	Чувствительность, %	Специфичность, %	AUC, доля	Пороговое значение индекса
<i>T2*-перфузионная МРТ</i>				
rCBV	93	90	0,96	>1,6
rCBF	93	75	0,87	<0,7
rMTT	100	100	1,0	>1,75
<i>Динамическая контрастная МРА</i>				
CER _{art}	96	96	0,98	>1,4
CER _{vein}	100	96	0,99	>2,4
CER _{equil}	100	86	0,98	>2,7
VAR1	91	59	0,76	>1,6
VAR2	100	35	0,61	>1,6
CBR _{art}	100	49	0,79	>1,0
CBR _{vein}	100	90	0,97	>1,8
CBR _{equil}	91	73	0,85	>2,4

опухолевого процесса головного мозга, когда иммуногистохимическое или генетическое типирование опухоли еще не выполнено.

Анализ параметров изменения интенсивности изображений ДК-МРА при дифференцировании стабилизации и рецидива (продолженного роста) астроцитом и глиобластом не выявил единого универсального критерия. В случае астроцитом (Gr1–Gr3) наибольшие диагностические операционные характеристики выявлены для венозно-артериального отношения с пороговым значением VAR1>1,3 и для коэффициента усиления в венозную фазу CER_{vein}>1,4 (см. табл. 2), а при глиобластомах (Gr4) наибольшие параметры диагностической точности определяются при расчете коэффициентов усиления относительно бесконтрастного исследования: CER_{art}>1,4, CER_{vein}>2,4 и CER_{equil}>2,7, а также в случае коэффициента контрастности в венозную фазу CBR_{vein}>1,8 (см. табл. 3). Анализ параметров гемодинамики глиобластом вы-

явил, что при rMTT>1,75 возможно достигнуть максимальной чувствительности и специфичности в дифференцировании ROI с рецидивом или продолженным ростом от стабилизации. При T2*-перфузионной МРТ выявлено исключение из правила в случае фибриллярной астроцитомы (Gr2), когда при прогрессировании отмечается снижение параметров rCBV (<0,4) и rCBF (<0,3) и значительное увеличение (>2,0) rMTT.

При построении функции правдоподобия (Interval Likelihood Ratios) для астроцитом (Gr1–Gr3) для rCBV>1,75 является повышение специфичности до 94% и понижение чувствительности до 86%. Для VAR1>1,59 наблюдается повышение специфичности до 93% и понижение чувствительности до 64%. Полученные результаты оценки гемодинамики рецидивных глиом головного мозга (Gr1–Gr4) при T2*-перфузионной МРТ и ДК-МРА, а также при наблюдении этих показателей в динамике на фоне проводимой противоопухолевой терапии позволяют

обоснованно их обобщить и классифицировать (табл. 4).

При использовании представленной классификации для оценки результатов проведенного противоопухолевого лечения нами был рассчитан коэффициент конкордантности ДК-МРА и T2*-перфузионной МРТ (W=0,94), что свидетельствует о высокой степени согласованности результатов двух разных методик оценки гемодинамики опухолей ($\chi^2 = 28,23$ при $p < 0,05$).

Обсуждение

Современный мониторинг эффективности лучевой терапии опухолевого процесса в головном мозге осуществляется путем оценки гемодинамики опухоли на основе показателей перфузионной СКТ (снижение CBV и CBF, повышение MTT) на самом раннем этапе, когда другие методы нейровизуализации (СКТ и МРТ с контрастированием) еще не позволяют достоверно интерпретировать характер изменений в зоне интереса с использованием критериев RECIST,

Классификация параметров гемодинамики глиом Gr1–Gr4 головного мозга при дифференциальной диагностике рецидива/продолженного роста от стабилизации при T2*-перфузионной МРТ и ДК-МРА

Тип гемодинамики (категория)	T2*-перфузионная МРТ			ДК-МРА		
	rCBV	rCBF	rMTT	VAR1	CER _{art}	CER _{vein}
1 – гиповаскулярный (G0)	<1,0	<1,0	<1,0	<1,0	<1,0	<1,0
2 – изоваскулярный (G1)	>1,0	>1,0	>1,0	>1,0	>1,0	>1,0
3 – олигогиперваскулярный (G2)	>1,24	>1,2	>1,0	>1,32	>1,16	>1,40
4 – гиперваскулярный (G3)	>1,75	>1,6	>1,0	>1,59	>1,4	>2,15
5 – шунтирующий (G4)	>1,6	<0,7	>1,75	>1,6	>1,4	>2,4

Примечание. Исключением в 3-м типе (G2) является диагноз фибриллярной астроцитомы (Gr2), когда при рецидиве или продолженном росте опухоли снижаются rCBV<0,4 и rCBF<0,3, а также повышается rMTT>2,0. Дифференциация образований 4-го и 5-го типов гемодинамики с использованием rCBV затруднена, поэтому при рецидиве или продолженном росте глиобластом (Gr4) необходимо дополнительно оценивать снижение rCBF<0,7 и повышение rMTT>1,75, а также повышение CER_{art}>1,4 и CER_{vein}>2,4.

так как требуется динамическое наблюдение.

В случае применения T2*-перфузионной МРТ выявлена высокая эффективность в дифференциальной диагностике лучевого повреждения (псевдопрогрессии) и продолженного роста опухоли при использовании порогового значения rCBV>0,9, однако при этом определяется недостаточная чувствительность методики в выявлении опухолевой ткани в случае возникновения лучевого повреждения в массиве опухоли [10]. Пороговое значение rCBV в различных исследованиях определяется в широких пределах и с разной чувствительностью и специфичностью, например в дифференциальной оценке рецидива опухоли и постлучевых изменений в отсроченном периоде пороговым значением rCBV может считаться существенно большее значение rCBV=2,03 [11]. В настоящее время роль перфузионного исследования оценивается высоко, так как оно позволяет исследовать ангиогенез и гемодинамику опухолевого поражения, что имеет первостепенное значение при определении степени злокачественности новообразования, прогноза заболевания и своевременной оценке эффективности лечения [12].

В нашем исследовании принята попытка провести сравнительный анализ двух методик исследования сосудистого компонента опухолевого поражения головного мозга, а именно динамической контрастной МРА и T2*-перфузионной МРТ в качестве референтного метода сравнения, в сочетании с результатами динамического наблюдения, в том числе с использованием других модальностей. Дизайн исследования согласуется с данными о возможности лучшей коррекции T1-эффекта от затека контрастного препарата (leakage correction). Затек контрастного препарата во внеклеточное пространство происходит во время болюсного исследования и при выраженном нарушении гистогематического барьера, что вызывает сокращение времени T1 внесосудистой межклеточной жидкости, тем самым изменяя уровень базовой линии и деформируя кривую зависимости интенсивность–время. Эффект утечки парамагнетика обуславливает получение некорректных параметров перфузии и невозможность дифференцировать анапластические астроцитомы (Gr3) с глиобластомами (Gr4) на основе карт CBV. Предварительное введение парамагнетика в дозе 0,05–0,25 ммоль/кг не менее чем

за 6 мин до T2*-перфузионной МРТ (DSC-PWI) позволяет частично компенсировать эту утечку и провести более корректное дифференцирование продолженного роста и постлучевого псевдопрогрессирования [13, 14]. В нашем исследовании при T2*-перфузионной МРТ такое дифференцирование оказалось затруднительным по уровню rCBV, однако нам удалось выявить значительное снижение rCBF<0,7 и повышение rMTT>1,75 в случае рецидива глиобластомы (Gr4), в отличие от анапластической астроцитомы (Gr3), когда повышаются rCBF>1,6 и rCBV>1,75.

Разработанная классификация пороговых параметров гемодинамики с использованием T2*-перфузионной МРТ и ДК-МРА позволяет эффективно дифференцировать рецидив (продолженный рост) от стабилизации глиом (рис. 1), а также детально оценивать пути кровоснабжения и венозного оттока в области остаточного объема опухолевого узла глиомы (рис. 2). Представленные в классификации категории степеней васкуляризации опухолей головного мозга могут терминологически использоваться для описания впервые выявленных очаговых изменений, а также при динамическом наблюдении, с оценкой характера

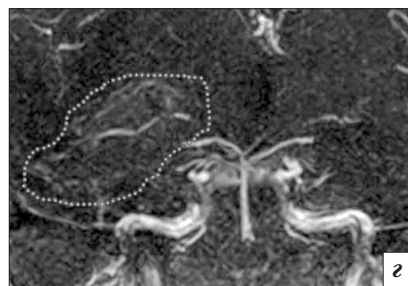
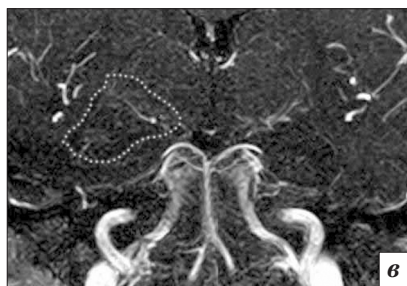
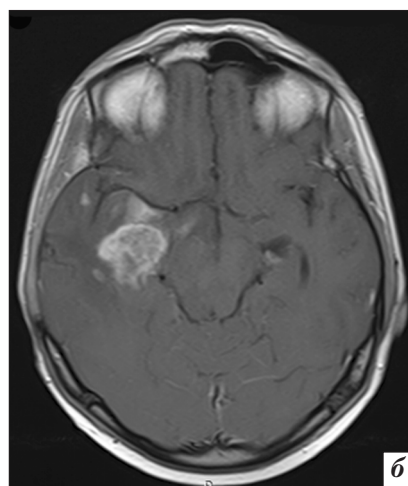
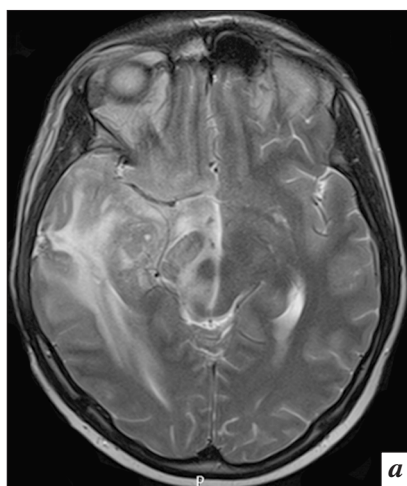


Рис. 1. Пациент Р., 28 лет, с диффузной (протоплазматической) астроцитомой Gr2: *а* – T2-ВИ; *б* – T1-ВИ после контрастного усиления; *в* – ДК-МРА в венозную фазу через 6 мес; *г* – ДК-МРА в венозную фазу через 8 мес после операции.

На T2-взвешенном изображении (*а*) в правой височной области определяется распространенная зона послеоперационных кистозно-глиозных изменений, интенсивно накапливающих контрастное вещество на T1-взвешенных изображениях (*б*) по узловому типу, с признаками олигогиперваскулярного (G2) типа гемодинамики (*в*) через 6 мес после операции ($rCBV=1,7$ и $VAR1=1,5$) и с ростом категории типа гемодинамики (*г*) до гипervasкулярного (G3) еще через 2 мес ($rCBV=2,0$ и $VAR1=1,8$). В данном случае представлен пример ложноотрицательной диагностики через 6 мес наблюдения, когда на основании T2*-перфузионной МРТ была диагностирована стабилизация. При использовании критерия совпадения или роста категории васкуляризации с категорией злокачественности количество ложноотрицательных случаев диагностики снижается

изменения категории, когда неизвестно гистологическое, генетическое или иммуногистохимическое типирование опухоли.

Заключение

Мультипараметрическая МРТ головного мозга, включающая помимо статического исследования с контрастированием динамическое контрастное исследование сосудов и перфузионную МРТ на фоне предконтрастирования (0,2 ммоль/кг), позволяет наиболее полно охарактеризовать не только анатомические особенности области послеоперационных изменений до и после внутривенного контрастирования в дозе 0,2 и 0,3 ммоль/кг, но и функциональные характеристики кровотока и анатомию макро- и микрососудистого русла в зоне интереса. По результатам исследования представлена классификация типов гемодинамики в зависимости от параметров T2*-перфузии и динамической контрастной МРА, позволяющая эффективно дифференцировать состояние опухоли

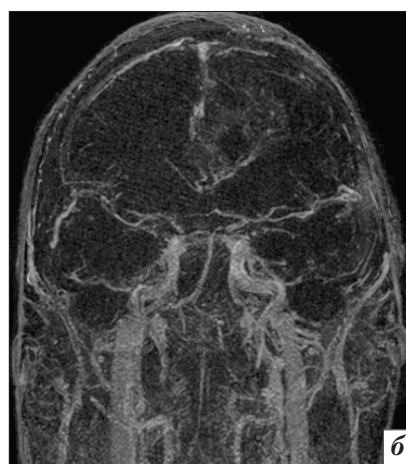
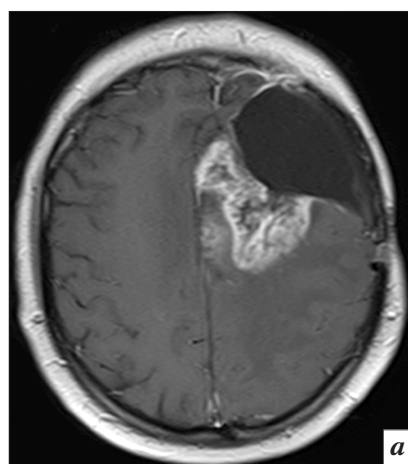


Рис. 2. Пациент К., 38 лет, с анапластической астроцитомой Gr3: *а* – постконтрастное T1-ВИ; *б* – ДК-МРА в венозную фазу.

В левой лобной области, кзади и медиально от послеоперационной кисты, определяется распространенная зона накопления парамагнетика (*а*) с признаками гиперперфузии ($rCBV>1,75$). При ДК-МРА артериальный компонент не изменен, а в венозную фазу (*б*) определяется распространенная патологически измененная сосудистая сеть с высоким венозно-артериальным отношением ($VAR1=2,4\pm0,6$), что соответствует гипervasкулярному типу гемодинамики (категория G3). Категории злокачественности (Gr3) и степени васкуляризации (G3) равны, что соответствует продолженному росту опухоли

левого роста от регресса после специального противоопухолевого лечения, а также опухолевый рост от доброкачественных венозных и капиллярных сосудистых мальформаций после комбинированного лечения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература [References]

1. Долгушин М.Б., Пронин И.Н., Корниенко В.Н., Потапов А.А., Фадеева Л.М., Туркин А.М. и др. Перфузионная компьютерная томография в динамической оценке эффективности лучевой терапии при вторичном опухолевом поражении головного мозга. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2008; 4 (19): 36–47. [Dolgyshin M.B., Pronin I.N., Kornienko V.N., Potapov A.A., Fadeeva L.M., Turkin A.M. et al. Perfusion computed tomography in assessment of radiotherapy efficacy in patients with secondary brain tumors. *Vestnik RONTs imeni N.N. Blokhina RAMN (Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS)*. 2008; 4 (19): 36–47 (in Russ.).]
2. Cao Y., Tsien C.I., Nagesh V., Junck L., Ten Haken R., Ross B.D. et al. Survival prediction in high-grade gliomas by MRI perfusion before and during early stage of RT. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 64 (3): 876–85.
3. Law M., Young R.J., Babb J.S., Pecerelli N., Chheang S., Gruber M.L. 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; 247 (2): 490–8. DOI: 10.1148/radiol.2472070898
4. Gahramanov S., Muldoon L.L., Varrallyay C.G., Li X., Kraemer D.F., Fu R. 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; 266 (3): 842–52. DOI: 10.1148/radiol.12111472
5. Nishimura S., Hirai T., Shigematsu Y., Kitajima M., Morioka M., Kai Y. et al. Evaluation of brain and head and neck tumors with 4D contrast-enhanced MR angiography at 3T. *Am. J. Neuroradiol.* 2012; 33 (3): 445–8. DOI: 10.3174/ajnr.A2819
6. Puig J., Blasco G., Daunis-I-Estadella J., Alberich-Bayarri A., Essig M., Jain R. et al. High-resolution blood-pool-contrast-enhanced MR angiography in glioblastoma: tumor-associated neovascularization as a biomarker for patient survival. A preliminary study. *Neuroradiology*. 2016; 58 (1): 17–26. DOI: 10.1007/s00234-015-1599-0
7. Бородин О.Ю. Сравнительный анализ возможностей динамической контрастной (3DFFE) и времяпролетной (3DTOF) магнитно-резонансной ангиографии в диагностике аневризм и мальформаций сосудов головного мозга. *Сибирский медицинский журнал*. 2011; 26 (31): 87–95. [Borodin O.Yu. Comparative analysis of dynamic contrast-enhanced (3DFFE) and time-of-flight (3D TOF) magnetic resonance angiography in the diagnostics of aneurysms and malformation of cerebral vessels. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal (Siberian Medical Journal, Russian journal)*. 2011; 26 (31): 87–95 (in Russ.).]
8. Бородин О.Ю., Белянин М.Л., Филимонов В.Д., Усов В.Ю. Способ контрастированной магнитно-резонансной ангиографии сосудов головного мозга. Патент на изобретение РФ, № 2546092; 20.12.2013. [Borodin O.Yu., Belyanin M.L., Filimonov V.D., Usov V.Yu. Method of contrast-enhanced magnetic resonance angiography of brain vessels. Patent RF, № 2546092; 20.12.2013 (in Russ.).]
9. Бородин О.Ю., Усов В.Ю., Ермакова А.А., Пыжова И.Б., Санников М.Ю., Казанцева Е.В. и др. Динамическая контрастная магнитно-резонансная ангиография сосудов головного мозга и перфузионное исследование в диагностике рецидивов опухолей головного мозга. *Медицинская визуализация*. 2016; 3: 71–9. [Borodin O.Yu., Usov V.Yu., Ermakova A.A., Pyzhova I.B., Sannikov M.Yu., Kazantseva E.V. et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic-resonance angiography of brain vessels and perfusion imaging of recurrent brain tumor. *Meditinskaya Vizualizatsiya (Medical Visualization, Russian journal)*. 2016; 3: 71–9 (in Russ.).]
10. 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. *Медицинская визуализация*. 2012; 6: 9–15. [Savintseva Zh.I., Trofimova T.N., Skvortsova T.Yu., Brodskaya Z.L. Perfusion MRI in differentiating recurrent brain tumors from radiation induced brain injury. *Meditinskaya Vizualizatsiya (Medical Visualization, Russian journal)*. 2012; 6: 9–15 (in Russ.).]
11. Грибанова Т.Г., Фокин В.А., Мартынов Б.В., Труфанов Г.Е., Пашкова А.А. Возможности магнитно-резонансной перфузии в дифференциальной диагностике рецидива глиальных опухолей головного мозга и постлучевых изменений. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2014; 4 (48): 54–7. [Gribanova T.G., Fokin V.A., Martynov B.V., Trufanov G.E., Pashkova A.A. Possibilities of magnetic resonance perfusion in differential diagnosis of recurrence of glial brain tumors and post-radiation changes. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-Meditinskoy Akademii (Vestnik of Russian Military Medical Academy)*. 2014; 4 (48): 54–7 (in Russ.).]
12. Станжевский А.А., Тютин Л.А. Роль перфузионных технологий в оценке гемодинамики опухолей головного мозга. *Трансляционная медицина*. 2015; 4: 41–7. [Stanzevskiy A.A., Tyutin L.A. The role of perfusion MRI and CT technology in the hemodynamic evaluation of brain tumors. *Translyatsionnaya Meditsina (Translational Medicine, Russian journal)*. 2015; 4: 41–7 (in Russ.).]
13. Hu L.S., Baxter L.C., Pinnaduwaage D.S., Paine T.L., Karis J.P., Feuerstein B.G. et al. Optimized pre-load leakage-correction methods to improve the diagnostic accuracy of dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging in posttreatment gliomas. *Am. J. Neuroradiol.* 2010; 31 (1): 40–8. DOI: 10.3174/ajnr.A1787
14. Hu L.S., Kelm Z., Korfiatis P., Dueck A.C., Elrod C., Ellingson B.M. et al. Impact of software modeling on the accuracy of perfusion MRI in glioma. *Am. J. Neuroradiol.* 2015; 36 (12): 2242–9. DOI: 10.3174/ajnr.A4451

Поступила 18.09.2017

Принята к печати 22.09.2017