<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-120-122>

МР-СПЕКТРОСКОПИЯ ПРИ ГЛИОМАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Прокудин М.Ю., Мартынов Б.В., Базилевич С.Н., Дыскин Д.Е.,
Мурзаканова Д.А., Евтухов С.И.

ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Введение. Ежегодная заболеваемость первичными злокачественными опухолями головного мозга составляет приблизительно 3,7 случаев на 100000 населения для мужчин и 2,6 на 100000 для женщин. Показатели выше в развитых странах (мужчины 5,8 и женщины 4,1 на 100000). Во всем мире смертность для первичных злокачественных опухолей головного мозга составляет приблизительно 2,8 для мужчин и 2,0 для женщин на 100000 (Bondy M.L., et al., 2008). Актуальным является поиск биологических маркеров, которые отражают характер течения заболевания, степень злокачественности новообразования (Прокудин М.Ю., Одинак М.М., Литвиненко И.В., 2018). Классификация опухолей головного мозга ВОЗ по степени злокачественности (Grade) осуществляется следующим образом: I grade (низкой степени) новообразования с низкой пролиферативной активностью, медленно растущие, имеющие клетки, которые очень похожи на нормальные, и редко распространяющиеся на близлежащие ткани; II grade – медленно растущие новообразования, имеющие атипичные клетки, инфильтрирующие прилежащее мозговое вещество; III grade – новообразования с гистологическими признаками злокачественности в виде ядерной атипичии/анаплазии и повышенной митотической активности; IV grade – новообразования с ядерной атипичией, митозами, пролиферацией эндотелия сосудов и/или некрозом, инфильтрирующие окружающие ткани (Пашкевич А.М., 2018). Определение степени злокачественности будет определять прогноз, последующую тактику ведения и лечения, кратность выполнения контрольных исследований.

Одним из крайне немногочисленных методов прижизненного исследования химических процессов, протекающих в органах и тканях человека, является магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) (Н.А. Семенова, и др., 2014). МР-спектроскопия при опухолях головного мозга используется при проведении дифференциальной диагностики с неопухолевыми образованиями, оценке степени злокачественности (Окользин А. В., 2007), проведении дифференциального диагноза между постлучевым некрозом и продолженным ростом опухоли (Anbarloui M.R., et al., 2015), между лимфомами и высоко злокачественными глиомами головного мозга (Nagashima H., et al., 2018). При этом нейровизуализационная картина может быть во многом схожей.

Целью исследования явилось изучить метаболические изменения в ткани опухолей головного мозга с различной степенью злокачественности на основании результатов многовоксельной МР-спектроскопии.

Материалы и методы. В соответствии с поставленными задачами в исследование вошли 39 пациентов с глиомами головного мозга в возрасте $42,07 \pm 14,03$ лет находящихся на амбулаторном и стационарном обследовании и лечении в клиниках Военно-медицинской академии. В контрольную группу вошли 9 здоровых лиц. У всех пациентов были собраны и уточнены клинико-анамнестические данные, выполнен неврологический осмотр, произведена оценка результатов структурной нейровизуализации. Всем больным была выполнена МРТ и МР-спектроскопия по водороду головного мозга на томографе «Magnetom Symphony» с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла на базе кафедры рентгенологии и радиологии.

Результаты исследования. Общей характеристикой опухолей являлось снижение N-ацетиласпарата, снижение креатина и повышение уровня холина. Снижение уровня NAA связано со снижением нейрональной плотности, гибелью нейронов (Окользин А.В., 2007). При астроцитомах с низкой и высокой степенью злокачественности в ткани опухоли наблюдалось повышение уровня холина. Это связано с повышенной проницаемостью мембраны клетки из-за пролиферации опухолевых клеток, разрушением клеточных мембран, высвобождением медиаторного пула холина (Труфанов Г. Е., Тютин Л.А., 2008). Также при опухолях наблюдается изменение соотношений метаболитов: уменьшение соотношения N-ацетиласпартата к креатину (NAA/Cr), N-ацетиласпартата к холину (NAA/Cho), повышение соотношения Cho/Cr.

Результаты исследований соотношений метаболитов в ткани опухоли в зависимости от степени злокачественности представлены в таблице № 1, статистические показатели в таблице № 2.

Степень злокачественности опухоли достоверно нарастала с возрастанием соотношения Cho/Cr, что хорошо согласуется с работой Окользина А. В. (2007) и других авторов О. Bradac (2014). В группе больных с низко злокачественными глиомами (grade II) соотношение Cho/Cr составляло $1,42 \pm 0,42$. При возрастании степени злокачественности (grade III) наблюдалось статистически достоверное (по модулю ANOVA) увеличение соотношения Cho/Cr до $2,3 \pm 0,86$. Соотношение Cho/Cr показало достоверные различия между глиомами головного мозга со степенью злокачественности grade II и grade III, а также между grade II и grade IV. Получена тенденция к статистически достоверному различию между grade III и grade IV (табл. 2).

Обсуждение результатов. Изучение соотношений основных метаболитов по результатам многовоксельной МР-спектроскопии позволяет предположить степень злокачественности глиальных опухолей головного мозга. Результаты наших исследований хорошо согласуются с работой Окользина А. В. (2007), в которой показана возможность применения МР-спектроскопии для дифференциальной диагностики опухолей головного мозга с раз-

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

Таблица 1.

Показатели соотношений метаболитов у больных с глиомами разной степени злокачественности ($M \pm s.d.$).

	Контрольная группа (n=9)	grade II (n=17)	grade III (n=13)	grade IV (n=9)
Cho/Cr	1,06±0,18	1,42±0,42	2,3±0,86	2,98±1,33
NAA/Cho	1,93±0,33	0,62±0,43	0,3±0,13	0,32±0,23
NAA/Cr	2,0±0,27	1,02±0,93	0,68±0,24	0,87±0,67

Таблица 2.

Статистически показатели (значение p , непараметрическая статистика, модуль ANOVA) при опухолях различной степени злокачественности к соотношению Cho/Cr.

	Grade II	Grade III	Grade IV
Контроль	0,259	0,001	<0,001
Grade II		0,006	<0,001
Grade III			0,056

личной степенью злокачественности. Им была получена тесная статистическая связь между степенью анаплазии глиальной опухоли головного мозга (Grade II – Grade III – Grade IV) и соотношением уровня Cho/Cr и Lac/Cr. Чем выше степень анаплазии глиальной опухоли головного мозга, тем выше значения Cho/Cr и Lac/Cr.

Рядом исследователей (Imani F., Boada F.E., Lieberman F.S., et al., 2014) показана возможность применения МР-спектроскопии с целью проведения дифференциального диагноза между процедуром глиом и лучевым некрозом на основании содержания холина и креатина. Высокая информативность МР спектроскопии выявлена при проведении дифференциального диагноза между опухолями головного мозга и поражением вещества головного мозга неопухолевой природы (Oz G., et al., 2014). Помимо этого, МР-спектроскопия может использоваться для определения прогноза при глиальных опухолях головного мозга (М.Ю. Прокудин, М.М. Одинак, И.В. Литвиненко, 2018; Roldan-Valadez E., et al., 2016).

В более поздних публикациях показано, что по результатам исследования можно сделать вывод о наличии мутации изоцитратдегидрогеназ S типов в глиальных опухолях головного мозга (C. Choi, 2012). Последнее позволит предположить диагноз в соответствии с новой классификацией опухолей центральной нервной системы (2016) и определить прогноз заболевания (Мацко Д.Е., Мацко М.В., Имянитов Е.Н., 2016г.).

Таким образом, изучение метаболического профиля опухоли на основании МР-спектроскопии позволяет предположить её степень злокачественности. Соотношение Cho/Cr можно рассматривать как неинвазивный биологический маркер отражающий степень злокачественности глиальных опухолей головного мозга.

Литература

1. Мацко Д.Е. Нейроонкология/ Мацко Д.Е., Мацко М.В., Имянитов Е.Н.// Практическая онкология. – 2017. – Т. 18, №1. – С. 103 – 114.
2. Окользин А.В. Возможности магнитно-резонансной спектроскопии по водороду в характеристике опухолей головного мозга / Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Санкт-Петербург. – 2007. – 25 с.
3. Окользин А.В. Магнитно-резонансная спектроскопия по водороду в характеристике опухолей головного мозга / А.В. Окользин // Онкология. – 2007. – Том 8. – С. 132 – 151.
4. Пашкевич А.М. Молекулярно-генетические критерии диагностики глиальных опухолей головного мозга/ А.М. Пашкевич// Онкологический журнал. – 2018. – Т. 12, № 46. – С. 35 – 41.
5. Прокудин М.Ю. Магнитно-резонансная спектроскопия при глиомах головного мозга: биологические маркеры/ М.Ю. Прокудин, М.М. Одинак, И.В. Литвиненко и др.// Доктор.ру – 2018. – № 1 (145). – С. 10 – 15.
6. Семенова Н. А., Ахадов Т. А., Ублинский М. В., Варфоломеев С. Д. Использование магнитно-резонансной спектроскопии для диагностики и мониторинга лечения неврологических и психических заболеваний / Нейродегенеративные заболевания: от генома до целостного организма. В 2-х томах. Том 2 / Под ред. М.В. Угрюмова. – М.: Научный мир, 2014.
7. Труфанов Г.Е., Тютин Л.А. Магнитно-резонансная спектроскопия: руководство для врачей. – СПб.: «Элби-СПб», 2008. – 239 с.
8. Anbarloui M.R. Accuracy of magnetic resonance spectroscopy in distinction between radiation necrosis and recurrence of brain tumor / M.R. Anbarloui, S.M. Ghodsi, A. Khoshnevisan, et al. / Iran J. Neurol. – 2015. – Vol. 14, N. 1. – P. 29 – 34.
9. Bondy M.L., Scheurer M.E., Malmer B., Barnholtz-Sloan J.S., Davis F.G., Il'yasova D., Kruchko C., McCarthy B.J., Rajaraman P., Schwartzbaum J.A., Sadetzki S., Schlehofer B., Tihan T., Wiemels J.L., Wrensch M., Buffler P.A.; Brain Tumor Epidemiology Consortium. Brain Tumor Epidemiology: Consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium (BTEC). Cancer. 2008; 113 (7 Suppl.): 1953 – 1968.
10. Choi C. 2-hydroxyglutarate detection by magnetic resonance spectroscopy in IDH-mutated patients with gliomas C. Choi, S.K. Ganji, R.J. DeBerardinis, et al.// Nat Med. - 2012 Jan 26;18(4):624-9.

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

11. Imani F. Molecular and metabolic pattern classification for detection of brain glioma progression / F. Imani, F.E. Boada, F.S. Lieberman, et al. // Eur. J. Radiol. – 2014. – Vol. 83, N. 2. – P. 100 – 105.
12. Nagashima H. Myo-inositol concentration in MR spectroscopy for differentiating high grade glioma from primary central nervous system lymphoma/ Nagashima H., Sasayama T., Tanaka K., et al. // J. Neurooncol. – 2018. – Vol. 136, N. 2. – P. 317-326.
13. Oz G. Clinical proton MR spectroscopy in central nervous system disorders/ G. Oz, J.R. Alger, P.B. Barker, et al.// Radiology. – 2014. – Vol. 270, N. 3. – P. 658 – 679.
14. Roldan-Valadez E. Choline-to-N-acetyl aspartate and lipids-lactate-to-creatine ratios together with age assemble a significant Cox's proportional-hazards regression model for prediction of survival in high-grade gliomas// Roldan-Valadez E., Rios C., Motola-Kuba D., et al.// Br. J. Radiol. – 2016. – Vol. 89.