

## СОПОСТАВЛЕНИЕ ДИНАМИЧЕСКИ ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИЧЕСКОЙ ПЕРФУЗИИ И НЕИНВАЗИВНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ СПИНМАРКИРОВКИ В ДИАГНОСТИКЕ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ ГЛИОМ

**Цель работы.** С целью сопоставления диагностической ценности в определении степени злокачественности глиом (СЗГ) по данным безконтрастной методики на основе артериальной спинмаркировки — arterial spin labeling (ASL) и динамически чувствительного контрастирования (перфузии) МРТ (DSC) проанализировали данные 30 пациентов с диагнозом глиома головного мозга.

**Материалы и методы.** У всех пациентов диагноз имел гистологическое подтверждение либо после хирургической операции, либо после стереотаксической биопсии. Высококкачественные глиомы (ВЗГ) определялись у 22 пациентов, а низкоккачественные (НЗГ) — у 8 больных. До операции все пациенты исследовались МРТ с напряженностью магнитного поля 1,5Тл, с получением как стандартных МР-последовательностей, так и специальных перфузионных МРТ-программ: артериальной спинмаркировки (ASL) и динамически чувствительного контрастирования МРТ (DSC). Исследовались как зоны интереса в ткани опухоли, так и мозговое вещество (кора и белое вещество) контралатеральной гемисферы. Исследовались следующие параметры: относительный объем и скорость церебрального кровотока по данным контрастной МРТ DSC и безконтрастной методики ASL.

**Результаты.** По нашим данным, значения кровотока увеличивались по мере возрастания степени злокачественности глиомы. Данные ASL коррелировали с данными DSC-гСВФ ( $r = 0,580$ ,  $P < 0,01$ ) и с данными гСВВ ( $r = 0,431$ ,  $P < 0,01$ ).

В областях интереса (ROC) в зависимости от СЗГ скорость кровотока по данным ASL имела наиболее высокие значения по кривой ROC (0,844). Области под кривой ROC DSC-гСВФ и DSC-гСВВ анализировали с использованием теста Z; разница не была статистически значимой.

Чувствительность диагностики по данным DSC составила 91,3% и по данным ASL — 95,8%, специфичность — 77,7 и 89,4% соответственно.

**Выводы.** Применение неинвазивной МРТ-последовательности на основе пульсовой артериальной спинмаркировки (arterial spin labeling, PASL) при сопоставлении с динамически чувствительным контрастированием (DSC) дает возможность с высокой точностью определять степень злокачественности глиом мозга, с высокими показателями чувствительности и специфичности.

**Ключевые слова:** магнитно-резонансная томография, артериальная спинмаркировка, динамически чувствительная перфузия, глиома, степень злокачественности.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) глиома является наиболее распространенным типом опухоли центральной нервной системы. Глиома разделена на четыре степени злокачественности: глиомы I и II степени являются низкоккачественными опухолями, а III и IV степени — высокозлокачественными [1].

От степени злокачественности глиомы зависит клиническое течение заболевания, лечение и прогноз, поэтому и предоперационная идентификация глиомы имеет столь важное клиническое значение [2].

До недавнего времени считалось, что постконтрастное Т1ВИ является достаточно достоверным признаком злокачественности опухоли. В последнее время

эта точка зрения была поставлена под сомнение, так как постконтрастное МРТ-изображение отражает лишь нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), когда используемый контрастный агент входит в экстраваскулярное тканевое пространство [3]. При этом область наибольшего контрастирования не всегда соотносится с наиболее злокачественной зоной опухоли, в то же время участки выраженного ангиогенеза не обязательно будут усиливаться на МРТ. Опухоль с инвазивным ростом далеко не всегда нарушает ГЭБ. И обычная МРТ не способна в полной мере оценить состояние микрососудистого русла и дать достоверную информацию об ангиогенезе [4]. Таким образом, существует потребность в новых технологиях обработки изображений, которые могут предоставить эту информацию.

Ангиогенез и структура опухолевых клеток являются основными показателями степени злокачественности глиомы. Динамически чувствительная перфузия (DSC), определяющая объем мозгового кровотока (CBV) и показатели церебрального кровотока (CBF), способна количественно определить кровоснабжение опухолей головного мозга [5, 6]. Безконтрастная методика на основе артериальной спинмаркировки (ASL) также дает возможность определить показатели церебрального кровотока (CBF) и ангиогенез опухоли [7–12]. Но важными остаются следующие вопросы: коррелирует ли ASL-CBF с DSC-CBV и DSC-CBF, и может ли ASL-CBF более точно оценивать степень злокачественности глиомы по сравнению с DSC-CBV и DSC-CBF (13,14,15).

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Были проанализированы данные 30 пациентов с диагнозом глиома головного мозга, из них 17 мужчин и 13 женщин. Средний возраст 48 лет (интервал от 36 до 80 лет). До проведения МРТ никто из пациентов не проходил химиотерапию, лучевую терапию либо хирургическое вмешательство.

МРТ проводилась пациенту за 5–7 дней до хирургической операции либо стереотаксической биопсии.

Высококкачественные глиомы III и IV степени (ВЗГ) определялись у 22 пациентов, а низкоккачественные I и II степени (НЗГ) — у 8 больных.

Основными клиническими симптомами, наблюдающимися у пациентов в нашем исследовании, были головная боль, головокружение, тошнота, рвота, судороги, снижение зрения и речевые нарушения.

МРТ-исследование включало стандартные МР-последовательности (T2-взвешенное изображение, T1-взвешенное изображение, диффузно-взвешенное изображение, инверсия-восстановление — FLAIR), а также болюсную динамически чувствительную перфузию и безконтрастную перфузию на основе артериальной спинмаркировки.

DSC проводили с использованием градиентной последовательности эхо-планарной визуализации (GRE-EPI). Данные визуализации автоматически доставлялись на рабочую станцию.

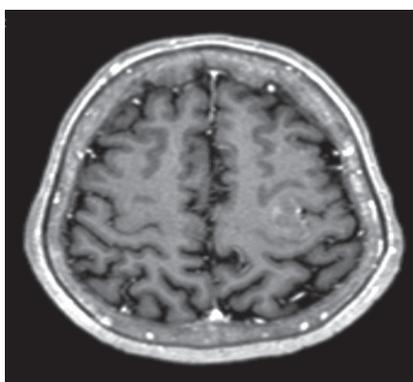
Область интереса (ROI) опухоли была выбрана в соответствии с цветовой градацией псевдоцветной карты ASL и/или DSC (без включения участков кровопролития, крупных кровеносных сосудов и видимой области артефакта) и в среднем составляла площадь 50–60 мм<sup>2</sup>. Контралатеральный ROI был выбран с использованием зеркального изображения опухоли. Данные ASL-CBF, DSC-CBF и DSC-CBV каждого ROI были измерены три раза, а среднее значение было расчитано независимым радиологом.

Статистический анализ данных выполнялся с использованием программного обеспечения SPSS (версия 16.0; SPSS, Inc., Чикаго, Иллинойс, США). Все значения были проверены на согласованность с использованием коэффициента корреляции для каждого параметра. Для анализа каждого значения параметра и относительных различий в параметрах в разных классах глиомы использовался ранговый корреляционный анализ Спирмена,  $p < 0,05$  считалось показателем статистически значимой разницы. Анализ ранговой корреляции Спирмена проводился для расчета корреляции между ASL-rCBF, DSC-rCBF и DSC-rCBV и патологической диагностикой уровня глиомы. В полученных корреляционных графиках разность площадей под кривыми рабочих характеристик (ROC, то есть различные диагностические характеристики двух тестов) рассчитывалась с использованием тестов Z, чтобы идентифицировать тест с лучшим диагностическим значением.

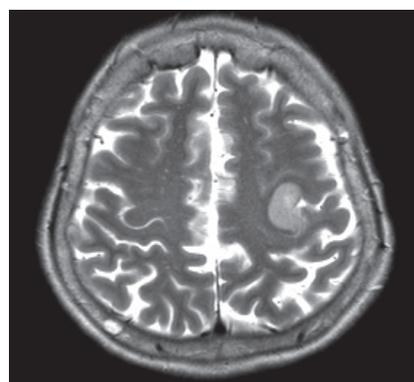
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Мы проанализировали данные 30 пациентов с диагнозом глиома головного мозга. По данным гистологического заключения у 4 пациентов определялась фибриллярно-протоплазматическая астроцитома (I–II степени злокачественности), у 2 — олигодендроглиома и у 2 пациентов — олигоастроцитома (I–II степени злокачественности), у 10 пациентов — анапластическая астроцитома (III степени злокачественности) и у 12 — глиобластома (IV степени злокачественности).

Данные перфузии ASL и DSC сопоставлялись со стандартными последовательностями МРТ (рис. 1, 2).



А



Б

**Рис. 1.** Пациент 38 лет с выявленным объемным образованием левой теменной доли. На T1ВИ с контрастированием очаг не накапливает контраст (А) и в основном визуализируется на T2ВИ (Б), что в большей степени говорит о его доброкачественном характере

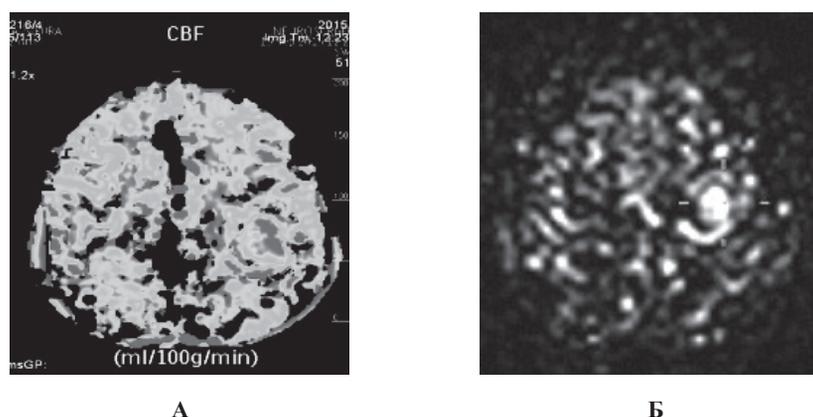


Рис. 2. Тот же пациент. Показатели скорости кровотока (rCBF) по данным DSC-перфузии (А) и PASL (Б) свидетельствуют в пользу высокозлокачественной глиомы

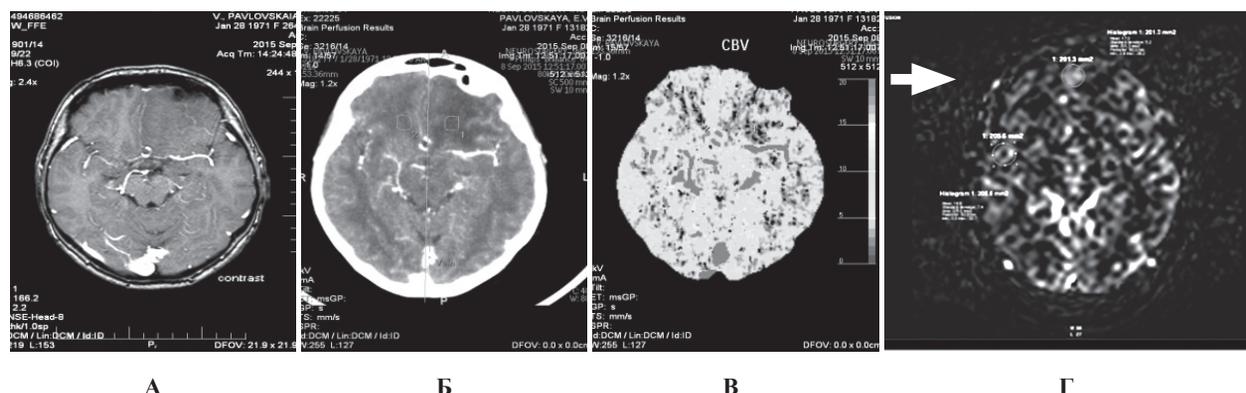


Рис. 3. У пациентки 46 лет выявлено объемный процесс левой лобной доли. По данным стандартных постконтрастных МРТ (А), МСКТ (Б) и DCS-перфузии (В) больше данных о доброкачественном внутримозговом процессе (глиома G1-II). По данным PASL (Г) в медиальных отделах левой лобной доли (стрелка) четко определяется очаг гиперперфузии, указывающий на высокозлокачественный характер опухоли (GIII-IV), что и было подтверждено по данным биопсии (глиобластома)

Диагностические перфузионные данные ASL-rCBF, DSC-rCBF и DSC-rCBV измерялись радиологами независимо друг от друга. Все значения были проверены на согласованность с использованием коэффициента корреляции для каждого параметра.

Результаты корреляционного анализа Спирмена показали, что ASL-rCBF имеет достоверно положительную корреляцию с DSC-rCBF ( $r = 0,580$ ,  $P < 0,01$ ). Кроме того, ASL-rCBF имел умеренную

положительную корреляцию с DSC-rCBV ( $r = 0,431$ ,  $P < 0,01$ ).

Анализ ранговой корреляции Спирмена применялся между ASL-rCBF, DSC-rCBF и DSC-rCBV 3DASL, DSC-PWI и степенью злокачественности глиомы. Результаты показали значительную положительную корреляцию между значениями ASL-rCBF, DSC-rCBF и DSC-rCBV и степенью злокачественности глиомы ( $P < 0,01$ , табл. 1).

Таблица 1

**Сравнение параметров низкозлокачественных и высокозлокачественных глиом**

Параметры	НЗГ	ВЗГ	Z-тест	Достоверность
ASL-CBF, ml/100 g/min	50,64 ± 35,89	88,03 ± 37,16	- 3,221	0
DSC-CBF, ml/100 g/min	15,15 ± 15,85	41,08 ± 37,88	- 3,494	0
DSC-CBV, ml/100 g	3,12 ± 3,71	8,40 ± 6,07	- 3,981	< 0,01
ASL-rCBF	2,13 ± 2,16	5,41 ± 3,74	- 4,06	< 0,01
DSC-rCBF	3,79 ± 5,31	8,26 ± 7,46	- 3,12	0,02
DSC-rCBV	3,94 ± 5,81	9,84 ± 10,93	- 3,22	< 0,01

Примечания: НЗГ — низкозлокачественная глиом; ВЗГ — высокозлокачественная глиома; ASL, arterial spin labeling — артериальная спинмаркировка; CBF, cerebral blood flow — скорость мозгового кровотока; DSC, dynamic susceptibility contrast — динамически чувствительное контрастирование (перфузии); CBV, cerebral blood volume — объем мозгового кровотока; rCBF, relative cerebral blood flow — относительная скорость мозгового кровотока; rCBV, relative cerebral blood volume — относительный объем мозгового кровотока.

Коэффициенты корреляции составляли 0,487, 0,335 и 0,311 соответственно. ASL-rCBF продемонстрировала наибольшую корреляцию со степенью злокачественности глиомы (табл. 2).

**Корреляционная зависимость различных перфузионных методик**

Параметры	Индекс корреляции	Достоверность
ASL-rCBF	0,49	< 0,01
DSC-rCBF	0,34	< 0,01
DSC-rCBV	0,33	< 0,01

*Примечания:* ASL, arterial spin labeling — артериальная спинмаркировка; rCBF, relative cerebral blood flow — относительная скорость мозгового кровотока; DSC, dynamic susceptibility contrast — динамически чувствительное контрастирование (перфузия); rCBV, cerebral blood volume — объем мозгового кровотока.

Значения параметров ASL-rCBF, DSC-rCBF и DSC-rCBV двух типов перфузии (ASL и DSC) были использованы для получения кривой ROC, которая затем использовалась для оценки диагностической ценности методик ASL и DSC в отношении СЗГ. Результаты настоящего исследования показывают, что ASL-rCBF имела значение ROC — 0,836. Разница в областях под кривой ROC между DSC-rCBF, DSC-rCBV, DSC-rCBF и ASL-rCBF была проанализирована с использованием тестов Z, показавших, что ASL-rCBF имеет наибольшую площадь под ROC, но это не существенно отличается от DSC-rCBV и ASL-rCBF. Когда были взяты параметры для ASL-rCBF, DSC-rCBF и DSC-rCBV (2,24, 1,85 и 1,68), чувствительность диагностики высокозлокачественных глиом составляла 83,2, 91,3 и 91,3%, а специфичность составила 77,7,

63,9 и 66,7% соответственно. Площадь под кривой ROC, представляющая разность между тремя параметрами ASL-rCBF, DSC-rCBF и DSC-rCBV, не была заметной ( $P > 0,05$ ).

**ВЫВОДЫ**

Применение неинвазивной МРТ-последовательности на основе пульсовой артериальной спинмаркировки (arterial spin labeling, PAsL) при сопоставлении с динамически чувствительным контрастированием (DSC) дает возможность с высокой точностью определять степень злокачественности глиом мозга (с более высокими показателями чувствительности и специфичности) при наиболее высоких значениях скорости кровотока (0,844).

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Fuller G. N. The 2007 Revised World Health Organization (WHO) Classification of Tumours of the Central Nervous System: Newly codified entities / G. N. Fuller, B. W. Scheithauer // *Brain pathology*. — 2007. — Vol. 17. P. 304–307. doi: 10.1111/j.1750-3639.2007.00084.x.
2. *Neuropathology* Committee, College of American Pathologists: Surgical neuropathology update: A review of changes introduced by the WHO classification of tumours of the central nervous system / D. J. Brat, J. E. Parisi, B. K. Kleinschmidt-DeMasters et al. — 4<sup>th</sup> edition. *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2008. — Vol. 132. — P. 993–1007.
3. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: Response assessment in neuro-oncology working group / P. Y. Wen, D. R. Macdonald, D. A. Reardon et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — Vol. 28. — P. 1963–72.
4. Early MRI changes in glioblastoma in the period between surgery and adjuvant therapy / P. Farace, D. Amelio, G. K. Ricciardi et al. // *J. Neurooncol.* — 2013. — Vol. 111. — P. 177–85.
5. MR cerebral blood volume maps correlated with vascular endothelial growth factor expression and tumor grade in nonenhancing gliomas / A. C. Maia, Jr, S. M. Malheiros, da Rocha A. J. et al. // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* — 2005. — Vol. 26. — P. 777–783.
6. Covarrubias D. J. Dynamic magnetic resonance perfusion imaging of brain tumors / D. J. Covarrubias, B. R. Rosen, M. H. Lev // *Oncologist*. — 2004. — Vol. 9. — P. 528–537. doi: 10.1634/theoncologist.9-5-528.
7. Chakravorty A. Accuracy of percentage of signal intensity recovery and relative cerebral blood volume derived from dynamic susceptibility-weighted, contrast-enhanced MRI in the preoperative diagnosis of cerebral tumours / A. Chakravorty, T. Steel, J. Chaganti // *Neuroradiol J.* — 2015. — Vol. 28. — P. 574–583. doi: 10.1177/1971400915611916.
8. Warmuth C. Quantification of blood flow in brain tumors: Comparison of arterial spin labeling and dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR imaging / C. Warmuth, M. Gunther, C. Zimmer // *Radiology*. — 2003. — Vol. 228. — P. 523–532. doi: 10.1148/radiol.2282020409.
9. Rapid 3D dynamic arterial spin labeling with a sparse model-based image reconstruction / L. Zhao, S. W. Fielden, X. Feng et al. // *Neuroimage*. — 2015. — Vol. 121. — P. 205–216. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.07.018.
10. Arterial spin labeling perfusion of the brain: Emerging clinical applications / S. Haller, G. Zaharchuk, D. L. Thomas et al. // *Radiology*. — 2016. — Vol. 281. — P. 337–356. doi: 10.1148/radiol.2016150789.
11. Quantitative functional arterial spin labeling (FASL) MRI-sensitivity and reproducibility of regional CBF changes using pseudo-continuous ASL product sequences / R. M. Steketee, H. J. Mutsaerts, E. E. Bron et al. // *PLoS One*. — 2015. — Vol. 10: e0132929. doi: 10.1371/journal.pone.0132929.
12. Quantitative blood flow measurements in gliomas using arterial spin-labeling at 3T: Intermodality agreement and inter- and intraobserver reproducibility study / T. Hirai, M. Kitajima, H. Nakamura et al. // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* — 2011. — Vol. 32. — P. 2073–2079. doi: 10.3174/ajnr.A2725.
13. Amukotuwa S. A. 3D Pseudocontinuous arterial spin labeling in routine clinical practice: A review of clinically significant artifacts / S. A. Amukotuwa, C. Yu, G. Zaharchuk // *J. Magn. Reson. Imaging*. — 2016. — Vol. 43. — P. 11–27. doi: 10.1002/jmri.24873.

14. *Tissue specific arterial spin labeling fMRI: A superior method for imaging cerebral blood flow in aging and disease* / Qiu Yujie, A. Borogovac, A. Laine et al. // Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. — 2014. — P. 6687–6690.

15. *Treatment-related change versus tumor recurrence in high-grade gliomas: A diagnostic conundrum-use of dynamic susceptibility contrast-enhanced (DSC) perfusion MRI* / G. M. Fatterpekar, D. Galheigo, A. Narayana et al. // AJR Am. J. Roentgenol. — 2012. — Vol. 198. — P. 19–26.

Статья поступила в редакцию 02.05.2018.

А. А. ГРЯЗОВ

*Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, Київ*

## **ЗІСТАВЛЕННЯ ДИНАМІЧНО ЧУТЛИВОЇ МАГНІТНО-РЕЗОНАНСНОЇ ТОМОГРАФІЧНОЇ ПЕРФУЗІЇ ТА НЕІНВАЗИВНОГО АРТЕРІАЛЬНОГО СПІНМАРКУВАННЯ В ДІАГНОСТИЦІ СТУПЕНЯ ЗЛОЯКІСНОСТІ ГЛІОМ**

**Мета роботи.** З метою зіставлення діагностичної цінності у визначенні ступеня злоякісності гліом (СЗГ) за даними безконтрастної методики на основі артеріального спінмаркування — arterial spin labeling (ASL) і динамічно чутливого контрастування (перфузії) МРТ (DSC) проаналізували дані 30 пацієнтів із діагнозом гліома головного мозку.

**Матеріали і методи.** У всіх пацієнтів діагноз мав гістологічне підтвердження або після хірургічної операції, або після стереотаксичної біопсії. Високозлоякісні гліоми (ВЗГ) визначалися у 22 пацієнтів і низькозлоякісні (НЗГ) — у 8 хворих. До операції всі пацієнти досліджувалися МРТ з напруженістю магнітного поля 1,5Тл з отриманням як стандартних МР-послідовностей, так і спеціальних перфузійних програм: ASL і DSC. Досліджувалися як зони інтересу в тканині пухлини, так і в мозковій речовині (кора і біла речовина) контралатеральної гемісфери. Ми досліджували такі параметри: відносний обсяг і швидкість церебрального кровотоку, за даними контрастної МРТ DSC і безконтрастної методики ASL.

**Результати.** За нашими даними значення кровотоку збільшувалися в міру зростання ступеня злоякісності гліоми. Дані ASL корелювали з даними DSC-rCBF ( $r = 0,580$ ,  $P < 0,01$ ) і з даними rCBV ( $r = 0,431$ ,  $P < 0,01$ ). В зонах інтересу (ROC) залежно від СЗГ швидкість кровотоку за даними ASL мала найбільш високі значення по кривій ROC (0,844). Зони під кривою ROC DSC-rCBF і DSC-rCBV аналізували з використанням тесту Z; різниця не була статистично значимою.

Чутливість діагностики за даними DSC склала 91,3%, за даними ASL — 95,8%, специфічність — 77,7 і 89,4% відповідно.

**Висновки.** Застосування неінвазивної МРТ-послідовності на основі пульсового артеріального спінмаркування (arterial spin labeling, PASL) при зіставленні з динамічно чутливим контрастуванням (DSC) дає можливість з високою точністю визначати ступінь злоякісності гліом мозку, з високими показниками чутливості і специфічності.

**Ключові слова:** магнітно-резонансна томографія, артеріальне спінмаркування, динамічно чутлива перфузія, гліома, ступінь злоякісності.

А. А. GRYAZOV

*Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education*

## **COMPARISON OF DYNAMIC SUSCEPTIBILITY CONTRAST (DSC) MRI PERFUSION AND NON-INVASIVE ARTERIAL SPIN LABELING (ASL) IN THE DIAGNOSTIC OF GLIOMAS MALIGNANCY**

In order to compare the diagnostic value in determining the degree of malignancy with gliomas, data from 30 patients with cerebral glioma diagnosis were analyzed using the data of a non-contrast technique based on arterial spin labeling (ASL) and dynamic susceptibility contrast (perfusion) MRI (DSC). In all patients, the diagnosis was histologically confirmed, either after surgery or after a stereotactic biopsy. High-grade gliomas were detected in 22 patients and low-grade gliomas in 8 patients. Prior to surgery, all patients were examined by MRI with a magnetic field strength of 1.5T, obtaining both standard MP sequences and special perfusion programs: ASL and DSC. The regions of interest in the tumor tissue as well as the brain tissue (cortex and white matter) of the contralateral hemisphere were investigated. We investigated the following parameters: the relative volume and cerebral blood flow, according to the contrast MRI DSC and the ASL-free, non-contrast technique. According to our data, the blood flow increased with the degree of glioma malignancy. The ASL data correlated with the DSC-rCBF data ( $r = 0.580$ ,  $P < 0.01$ ) and with the rCBV data ( $r = 0.431$ ,  $P < 0.01$ ).

In the regions of interest (ROC), depending on the gliomas degree, the cerebral blood flow from the ASL data was the highest in the ROC curve (0.844). The regions under the ROC DSC-rCBF and DSC-rCBV curve were analyzed using the Z test; the difference was not statistically significant.

The sensitivity of diagnosis according to the DSC data was 91.3% and according to ASL 95.8%, specificity 77.7 and 89.4%, respectively. The use of a non-invasive MRI sequence based on pulse arterial spin labeling (PASL) compared with dynamic susceptibility contrast (DSC) makes it possible with a high accuracy to determine the degree of malignancy of brain gliomas, with high sensitivity and specificity.

**Keywords:** magnetic resonance imaging, arterial spin labeling, dynamic susceptibility perfusion, glioma, degree of malignancy.

**Контактная информация:**

Грязов Андрей Андреевич  
клинический ординатор НМАПО им. П. Л. Шупика  
ул. Дорогожицкая, 9, г. Киев, 04112, Украина  
тел.: +38 (096) 197-60-54