

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 61

*В. С. Декан, Г. Е. Труфанов, А. Г. Атаев,
О. А. Сигина, Г. Г. Романов, Б. В. Мартынов*

**ОПТИМИЗАЦИЯ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ
ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА
ПРИ ОДНОФОТОННОЙ ЭМИССИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ
ТОМОГРАФИИ С ^{99m}Tc -МЕТОКСИИЗОБУТИЛИЗОНИТРИЛОМ**

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

По результатам эпидемиологических исследований, проведенных в экономически развитых странах в течение последних 10–20 лет, наблюдается тенденция неуклонного роста заболеваемости первичными опухолями головного мозга. В 2003 г. в США было зарегистрировано 18 300 новых случаев злокачественных новообразований головного мозга. Летальность вследствие этой патологии составила 13 100 случаев. Несмотря на то, что опухоли головного мозга гетерогенны по гистологической структуре и имеют широкий разброс по возрасту, большинство первичных опухолей возникают в возрасте 52–56 лет. Наиболее частыми опухолями мозга у взрослых являются глиомы. При высокозлокачественных глиальных опухолях 50%-ная выживаемость составляет лишь 9–10 месяцев, а при опухолях низкой степени злокачественности от 50 до 75% больных достигает 5-летней выживаемости [1, 2]. Таким образом, разграничение опухолей по степени злокачественности имеет ключевое значение, как в плане прогноза заболевания, так и для выбора способа лечения.

В связи с наличием в головном мозге различных типов клеток классификация опухолей головного мозга является комплексной. В настоящее время наиболее часто используется классификация, разработанная ВОЗ в 1993 и дополненная в 2000 г. (Lyon, 2000) [3].

Показано, что самая большая группа новообразований головного мозга объединяет нейроэктодермальные опухоли (до 60%). Наибольшую часть среди них составляют опухоли астроцитарного ряда (35–42%). Злокачественные формы астроцитом преобладают над доброкачественными (в 1,3 раза среди мужчин и в 2 раза среди женщин) [4].

Гистологическая структура опухолей астроцитарного ряда отражает степень их анаплазии. Типичные астроцитомы — это группа опухолей, отличающихся наименьшей степенью анаплазии и наиболее доброкачественным течением. Она включает 3 основных гистологических варианта астроцитом: фибриллярные, протоплазматические и смешанные (фибрилярно-протоплазматические). Макроскопически доброкачественные астроцитомы имеют однородный характер опухолевой ткани и визуализируются в виде узла. Граница опухоли с окружающим веществом мозга четкая.

Вторая группа новообразований головного мозга состоит из нейроэпителиальных опухолей, большая часть из которых являются глиомами. Они составляют около 60% от всех первичных опухолей головного мозга. Злокачественные глиомы — мультиформная глиобластома и анапластические глиомы (анапластическая астроцитома, анапластическая олигодендроглиома и анапластическая олигоастроцитома) являются наиболее распространенными инфильтративными первичными опухолями головного мозга.

Высокозлокачественные глиомы (анапластическая астроцитома и мультиформная глиобластома) могут быть классифицированы как первичные и вторичные злокачественные астроцитомы. Первичные злокачественные астроцитомы типично встречаются у больных старшего возраста без наличия низкозлокачественной опухоли в анамнезе. Вторичные злокачественные астроцитомы обычно встречаются у молодых пациентов и происходят из распадающейся первичной низкозлокачественной опухоли.

Кроме того, выделяют четыре степени злокачественности, где I–II отражают низкую степень злокачественности, III–IV — высокую. Низкозлокачественные опухоли включают в себя пилоцитарные астроцитомы и высоко дифференцированные астроцитомы или олигодендроглиомы. Высокозлокачественные опухоли включают в себя анапластические астроцитомы или анапластические олигодендроглиомы, эти опухоли относятся к III степени по классификации ВОЗ. Наиболее злокачественными (IV степень) считаются мультиформные глиобластомы [5].

Деление диффузных глиом на степени злокачественности является важным моментом в выработке тактики лечения и в последующем прогнозе. Некоторые авторы считают, что идеально было бы классифицировать мозговые глиомы на основе наличия или отсутствия злокачественных клеток. Однако с повышением анапластической трансформации в диффузных астроцитомах нарастает как морфологическая, так и генетическая гетерогенность, что делает гистопатологическую классификацию и разделение на стадии проблематичными. Кроме того, процесс развития опухоли не может быть статическим, так как могут быть выявлены значительные изменения в степени злокачественности с течением времени [3, 4].

Традиционно диффузные астроцитарные глиомы распределяются в соответствии со степенью нарастания злокачественности от астроцитом низкой степени злокачественности до глиобластом.

Критериями злокачественности служат наличие ядерного и клеточного полиморфизма, пролиферация эндотелия сосудов, наличие митозов и очагов некроза.

Показано, что особенностью некоторых доброкачественных опухолей, таких как фибриллярные астроцитомы, является их склонность к злокачественным изменениям. В таких случаях опухоль не имеет четких границ и обладает инфильтративным ростом. Некоторые из полушарных опухолей имеют участки обызвествления, но это более характерно для олигодендроглиом.

Разграничение опухолей по степени злокачественности имеет ключевое значение, как в плане прогноза заболевания, так и для выбора способа лечения. При опухолях III–IV степени злокачественности 50%-ная выживаемость составляет лишь 9–10 месяцев, а при опухолях I–II степени 50–75% больных достигает 5-летней выживаемости [4].

Таким образом, разнообразие патологических процессов, лежащих в основе объемных поражений ЦНС, и сходство неврологической симптоматики в определенной степени ограничивают возможности клинической дифференциальной диагностики. Поэтому совершенствование методов раннего выявления и дифференциальной диагностики опухоли является одной из наиболее актуальных задач клинической нейроонкологии.

Однако несовершенство существующей системы определения степени злокачествен-

ности опухолей центральной нервной системы очевидно. Практика показала, что на основании только гистологических признаков новообразований можно лишь приблизительно судить об их биологическом поведении. Поэтому сейчас идет активная разработка новых подходов в определении прогноза заболевания и степени злокачественности с учетом результатов молекулярно-биологических исследований, выявлении пролиферативных маркеров и факторов роста [6].

Использование методов радионуклидной диагностики в нейроонкологии основано на гиперфиксации в злокачественных новообразованиях некоторых радиофармпрепаратов (РФП), что позволяет получать важнейшую диагностическую и дифференциально-диагностическую информацию на основе изучения физиологических и биологических свойств опухолей и прилежащих к ним тканей головного мозга.

Широкое распространение и клиническое применение в последнее время получили однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Эти методы предоставляют принципиально новые возможности для диагностики опухолей головного мозга. Они позволяют оценивать биологическую природу патологических образований.

ПЭТ позволяет не только визуализировать опухоли головного мозга, но и исследовать метаболические процессы на различных стадиях заболевания. Этот метод предпочтительнее использовать для оценки жизнеспособности опухоли и дифференциации рецидива глиомы от изменений, вызванных лучевой терапией. В диагностических целях позитронно-эмиссионный томограф позволяет, в отличие от КТ и МРТ, исследовать кровоток, энергетический метаболизм, процессы белкового синтеза. При опухолях головного мозга ПЭТ позволяет не только поставить точный диагноз, но и определить степень злокачественности опухоли, оценить эффективность различных методов лечения. Однако эта дорогостоящая технология доступна на сегодняшний день только ограниченному числу клиник [7].

Для ОФЭКТ новообразований головного мозга можно использовать все РФП, непроникающие через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). В норме, как известно, непроникающие РФП в головном мозге не визуализируются, поскольку могут накапливаться в церебральной ткани только при нарушении целостности ГЭБ, в частности при опухолях.

Считается, что список возможных факторов, влияющих на поглощение РФП опухолями, включает кровоток, состояние ГЭБ, жизнеспособность ткани, тип опухоли, функцию натрий-калиевого насоса и системы каналов ионов калия, а также сосудистую несостоятельность с повышенной проницаемостью клеточных мембран [6, 8, 9].

Данные об основных РФП, используемых в радионуклидной диагностике опухолей головного мозга, представлены в табл. 1.

Цель исследования. Определение диагностических критериев и возможностей ОФЭКТ с ^{99m}Tc -метоксиизобутилизонитрилом в выявлении и оценке степени злокачественности глиальных опухолей головного мозга визуальным и полуколичественным методами.

Методы. Обследовано 89 пациентов, находившихся на лечении по поводу патологических образований головного мозга. Средний возраст пациентов составил 42 года. Всем пациентам проведена МРТ и ОФЭКТ. Верификация диагнозов осуществлялась при стереотаксической биопсии с последующим гистологическим исследованием биоптатов или операционного материала. Степень злокачественности выявляемой опухоли выставлялась в соответствии с классификацией, принятой ВОЗ в 2000 г. в Лионе.

Наибольшее количество больных составили пациенты с глиальными опухолями вы-

Таблица 1. Радиофармпрепараты, используемые для диагностики опухолей головного мозга

РФП	Вводимая доза	Время исследования
Пертехнетат натрия ($^{99m}\text{TcO}_4^-$)	370–740 МБк	1–2 часа
^{99m}Tc -диэтилентриаминпентаацетилловая кислота (^{99m}Tc -ДТПА)	370–740 МБк	1–2 часа
^{67}Ga -Галлия цитрат (^{67}Ga)	111 МБк	48–72 часа
^{201}Tl -Таллия хлорид (^{201}Tl) или ^{199}Tl -Таллия хлорид (^{199}Tl)	74–111 МБк 180–260 МБк	10–20 мин
^{99m}Tc -метоксиизобутилизонитрил (^{99m}Tc -МИБИ)	600–1110 МБк	15–20 мин
L-3- ^{123}I -Йодо- α -метил-тирозин (^{123}I -ИМТ)	400–550 МБк	15–60 мин

сокой степени злокачественности — 49 человек. Глиальные опухоли низкой степени злокачественности верифицировались у 40 больных.

ОФЭКТ головного мозга проводили на двухдетекторной ротационной гамма-камере. При обследовании пациентов РФП активностью 500 МБк вводили больным в кубитальную вену. Пациент располагался в положении лежа на спине на специальном подголовнике. Вращение детекторов осуществлялось по радиусу 12–14 сантиметров с ротацией на 180 градусов, сбор данных — в матрицу 128*128 с получением 128 проекций плоскостных скинтиграмм. Запись проводили дважды. Раннее сканирование начинали через 1 час после инъекции РФП. Отсроченное — через 4 часа с аналогичными параметрами.

В большинстве случаев очаг патологического накопления РФП определяется достаточно четко (73 пациента). Однако при некоторых новообразованиях разница по уровню накопления РФП в очаге патологического накопления и в окружающих его нормальных структурах черепа и головного мозга может быть почти неразличима при визуальной оценке (16 пациентов). В таких случаях проводилась дополнительная полуколичественная обработка изображения. Определялся индекс относительного

накопления РФП, равный отношению среднего количества распадов на один пиксель в интересующей области к среднему количеству распадов на один пиксель в мягких тканях апоневротического шлема. На описанный способ проведения ОФЭКТ головного мозга выдан патент РФ на изобретение [10].

Результаты и обсуждение. В норме у всех обследованных больных на томограммах головного мозга максимальное физиологическое накопление РФП визуализировалось в мягких тканях апоневротического шлема, значительно меньшее его количество аккумулировалось в мозговых синусах и хориоидальных сплетениях желудочковой системы (рис. 1).

У пациентов с низкоккачественными глиальными опухолями головного мозга (40 больных) на ранних томосцинтиграммах определялось незначительное асимметричное накопление РФП в структурах головного мозга (рис. 2). Учитывая это, для повышения эффективности ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ нами

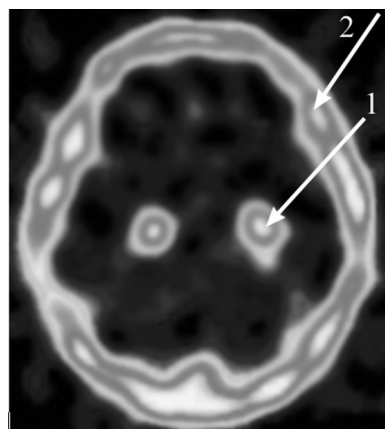


Рис. 1. Томосцинтиграмма головного мозга с ^{99m}Tc -МИБИ (вариант нормы)

1 — хориоидальные сплетения желудочка; 2 — апоневротический шлем.

было предложено проведение отсроченного сканирования через 4 часа после внутривенного введения РФП. Таким образом, мы использовали последовательное проведение нескольких исследований: раннее (через 1 час после инъекции) и отсроченное (через 4 часа). На отсроченных сцинтиграммах опухоль визуализировалась в виде однородного повышенного накопления РФП с превышением показателей по сравнению с интактной мозговой тканью с противоположной стороны или прилежащей к опухоли. Контуры очага во всех случаях были нечеткими. Индекс относительного накопления для глиом низкой степени злокачественности составил от 0,2 до 0,8 (рис. 3).

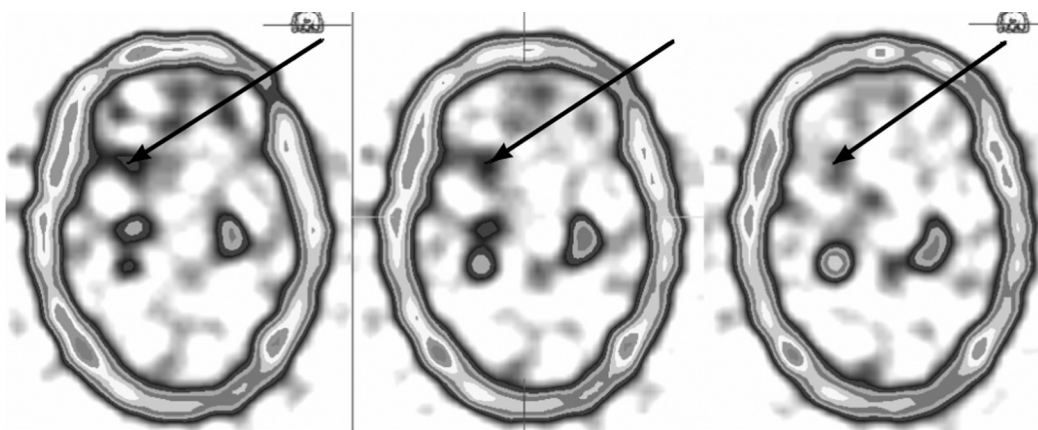


Рис. 2. Больной С., 46 лет. Фибриллярно-протоплазматическая астроцитома правой лобной доли. Томосцинтиграммы головного мозга в аксиальной плоскости через 1 час после введения РФП. Определяется асимметричное накопление РФП в структурах головного мозга с очагом пониженного накопления (стрелка)

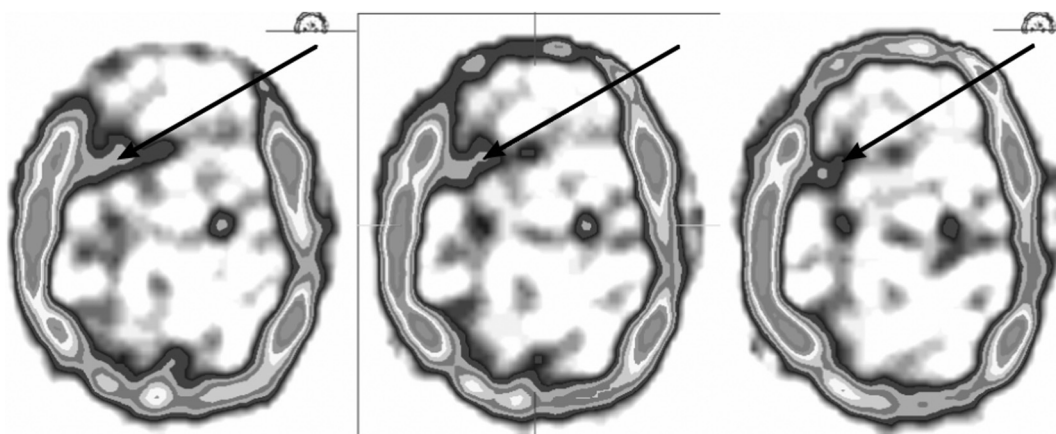


Рис. 3. Больной С., 46 лет. Фибриллярно-протоплазматическая астроцитома правой лобной доли. Томосцинтиграммы головного мозга в аксиальной плоскости через 4 часа после введения РФП. Визуализируется однородное повышение накопления РФП с нечеткими контурами в правой лобной доле (стрелка)

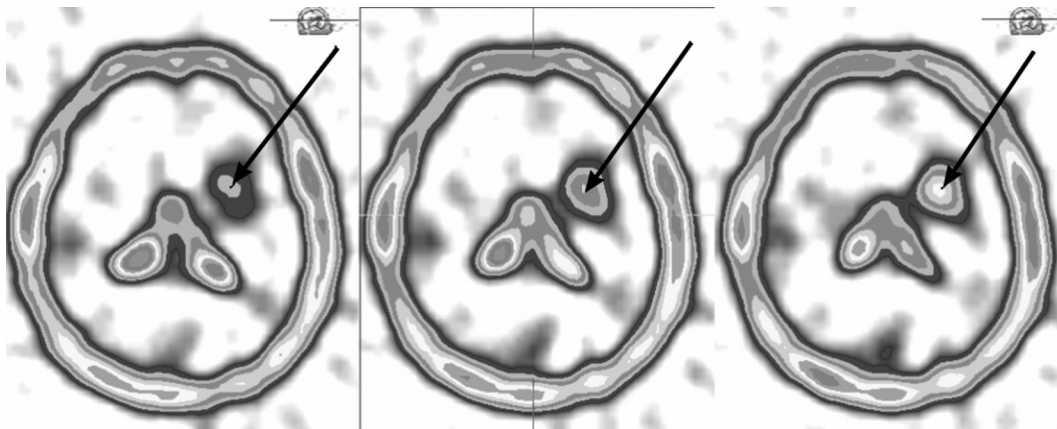


Рис. 4. Больная Ж., 49 лет. Анапластическая астроцитома левой лобной доли. Томосцинтиграммы головного мозга в аксиальной плоскости через 1 час после введения РФП. Определяется очаг неоднородного повышенного накопления РФП с нечеткими контурами (стрелка)

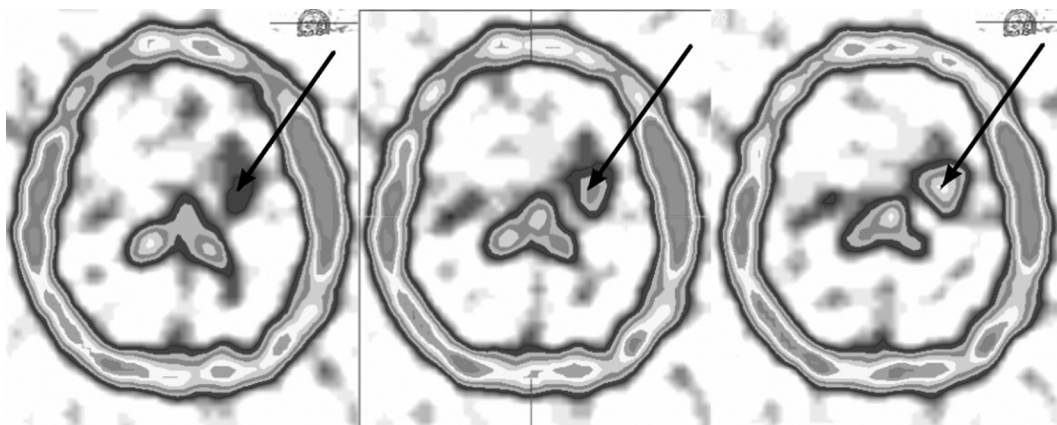


Рис. 5. Больная Ж., 49 лет. Анапластическая астроцитома левой лобной доли. Томосцинтиграммы головного мозга в аксиальной плоскости через 4 часа после введения РФП. Наблюдается повышение гиперфиксации РФП в очаге по сравнению с ранними томограммами. Очаг неоднородный с нечеткими контурами (стрелка)

На томосцинтиграммах больных анапластической астроцитомой головного мозга (23 пациента) в отличие от низкоккачественных опухолей очаг визуализировался уже на ранних томосцинтиграммах. Очаг во всех случаях неоднородный с нечеткими контурами (рис. 4). Индекс относительного накопления для анапластических астроцитом составил от 0,8 до 2,2. Через 4 часа на томосцинтиграммах у всех пациентов накопление РФП в очаге сохранилось на прежнем уровне (рис. 5).

На ранних томосцинтиграммах головного мозга больных глиобластомой (26 пациентов), наиболее злокачественной опухолью головного мозга, визуализировалось повышенное накопление РФП. Очаг неоднородной структуры с неровными четко выраженными контурами, выраженная асимметрия накопления РФП в веществе головного

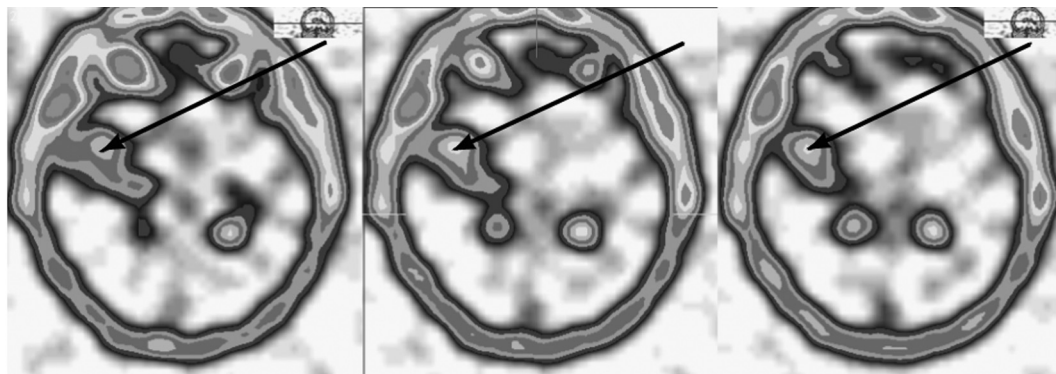


Рис. 6. Больной С., 56 лет. Глиобластома правой височной доли. Томосцинтиграммы головного мозга в аксиальной плоскости через 1 час после введения РФП. Визуализируется повышенное накопление РФП. Очаг неоднородной структуры с неровными четко выраженными контурами, с участками распада внутри опухоли. Выраженная асимметрия накопления РФП в веществе головного мозга (стрелка)

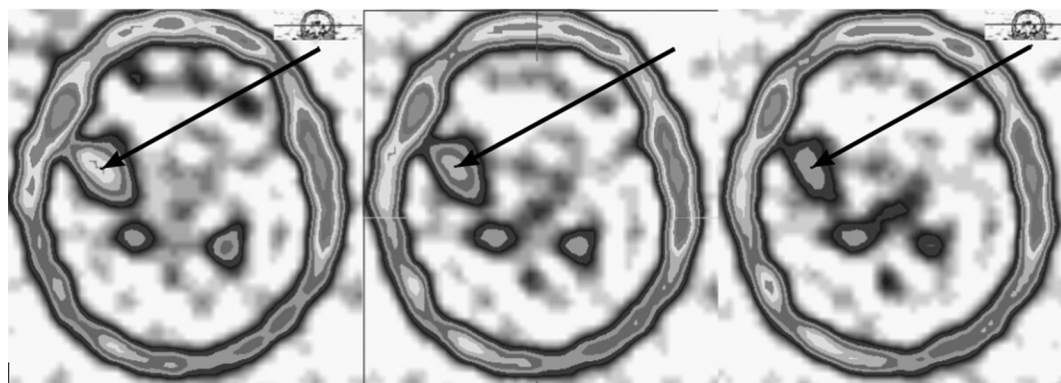


Рис. 7. Больной С., 56 лет. Глиобластома правой височной доли. Томосцинтиграммы головного мозга в аксиальной плоскости через 4 часа после введения РФП. Сохраняется высокий уровень гиперфиксации РФП в правой височной доле (стрелка)

мозга (рис. 6). На отсроченных томосцинтиграммах во всех случаях сохранялся высокий уровень гиперфиксации РФП. Индекс относительного накопления для глиобластом составил от 1,2 до 2,4 (рис. 7).

Таким образом, однофотонная эмиссионная компьютерная томография позволяет качественно и полуколичественно оценить характер объемного патологического образования головного мозга и высказаться о возможной степени его злокачественности. Критериями дифференцировки опухолей высокой и низкой степени злокачественности являются: характер очага патологического накопления РФП, динамика накопления РФП в опухолевом узле, время и степень превышения накопления РФП по сравнению с мягкими тканями апоневротического шлема. Применение двухэтапного сканирования позволяет повысить эффективность однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc -метоксиизобутилизонитрилом в диагностике низкоквалифицированных глиальных опухолей головного мозга.

Литература

1. Jemal A., Murray T., Samuels A., Ghafoor A. Cancer statistics // CA Cancer J. Clin. 2003. Vol. 53, N 10. P. 5–26.
2. Wrensch M., Minn Y., Chew T. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature // Neurooncology. 2002. Vol. 4, N 9. P. 278–299.
3. Нукифоров Б. М., Мацко Д. Е. Опухоли головного мозга. СПб.: Питер, 2003. 320 с.
4. Benin A., Hoang-Xuan K., Carpentier A. F. et al. Primary brain tumors in adults // Lancet. 2003. Vol. 361, N 5. P. 323–331.
5. Salvan C. V., Farakas E., Stroe G. O. Glioblastoma multiforme // European Congress of radiology, Vienna. 2001. P. 427.
6. Yokogami K., Kawano H., Moriyama T. et al. Application of SPET using technetium-99m sestamibi in brain tumours and comparison with expression of the MDR-1 gene: is it possible to predict the response to chemotherapy in patients with gliomas by means of 99m-Tc-sestamibi SPET? // Eur. J. Nucl. Med. 1998. Vol. 25, N 7. P. 401–409.
7. Тютин Л. А., Поздняков А. В., Костеников Н. А. Комплексная лучевая диагностика опухолей головного мозга (МРТ, МРА, МРС, ПЭТ) // Материалы VI международного симпозиума: «Современные минимально-инвазивные технологии (нейрохирургия, вертебрология, неврология, нейрофизиология). СПб., 2001. С. 103–104.
8. Chiu M. L., Kronauge J. F., Piwnica-Worms D. Effects of mitochondrial and plasma membrane potentials on accumulation of hexakis (2-methoxy-isobutylisonitrile) technetium-99m in cultured mouse fibroblasts // J. Nucl. Med. 1993. Vol. 34, N 3. P. 1949–1952.
9. Dierckx R. A., Alavi A., Pickut B. A. 201-Thallium SPECT in neuro-oncology // SPECT in neurology and psychiatry. London: John Libbey & Company Ltd, 1997. P. 377–385.
10. Декан В. С., Труфанов Г. Е., Парфенов В. Е. и др. Способ проведения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии головного мозга в диагностике и определении степени злокачественности глиальных опухолей / Патент на изобретение № 2375961, зарегистрировано в Гос. реестре изобретений РФ 20.12.2009 г., приоритет изобретения 09.07.2007 г.

Статья поступила в редакцию 21 декабря 2009 г.