



DOI: 10.24835/1607-0763-2018-2-7-17

Контрастная МРТ с эффектом переноса намагниченности в диагностике метастатического поражения головного мозга

Ермакова А.А.^{1, 2}, Бородин О.Ю.^{1, 2, 3*}, Санников М.Ю.^{1, 2}, Коваль С.Д.³, Усов В.Ю.²

¹ ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», Томск, Россия

² НИИ кардиологии Томского научного исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия

³ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

Contrast-enhanced MRI with magnetization transfer effect in the imaging of brain metastatic lesions

Ermakova A.A.¹, Borodin O.Yu.^{1, 2, 3*}, Sannikov M.Yu.^{1, 2}, Koval S.D.³, Usov V.Yu.²

¹ Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russia

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

³ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Цель исследования: исследовать диагностические возможности контрастной магнитно-резонансной томографии (МРТ) с эффектом переноса намагниченности в диагностике очаговых метастатических изменений головного мозга.

Материал и методы. Материалом исследования являлись изображения контрастной МРТ головного мозга 16 пациентов (средний возраст $49 \pm 18,5$ года). Диагноз направления: очаговое поражение головного мозга. Все МРТ-исследования проводили с использованием МР-томографа Toshiba Titan Octave с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Для контрастирования использовали контрастный препарат Магневист в концентрации 0,2 мл/кг. После контрастирования выполнялось два T1-взвешенных исследования: без переноса намагниченности – T1-SE с параметрами импульса: TR = 540 мс, TE = 12 мс, DFOV = 24 см, MX = 320 × 224 и с переносом намагниченности – T1-SE-MTC с параметрами импульса: $\Delta f = -210$ Гц, $FA_{(MTC)} = 600^\circ$, TR = 700 мс, TE = 10 мс, DFOV = 23,9 см, MX = 320 × 224. Для каждого выявленного метастатического очага рассчитывали коэффициент контрастности (contrast to brain ratio – CBR). Сравнительный анализ значений CBR проводили с использованием непараметрического критерия Вилкоксона при уровне значимости $p < 0,05$. Для оценки чувствительности и специфичности методик в выявле-

нии метастатических очагов (T1-SE и T1-SE-MTC) использовался ROC-анализ. Выборка разделена на группы: 1-я группа – очаги размером ≤ 5 мм, 2-я группа – очаги от 6 до 10 мм и 3-я группа – очаги > 10 мм.

Результаты. Сравнительный анализ CBR с использованием непараметрического критерия Вилкоксона показал, что значения коэффициентов на T1ВИ с переносом намагниченности значимо выше ($p < 0,001$), чем на T1-взвешенных изображениях без переноса намагниченности. Согласно результатам ROC анализа, чувствительность в выявлении метастазов ($n = 90$) в головном мозге на T1-SE-MTC и T1-SE составила 91,7 и 81,6%, специфичность – 100 и 97,6% соответственно. Точность методики T1-SE-MTC на 10% выше в сравнении с методикой без переноса намагниченности. Выявлены значимые различия ($p < 0,01$) между размерами очагов, выявленных на постконтрастных T1ВИ с переносом намагниченности и на постконтрастных T1ВИ без переноса намагниченности, в частности для очагов размером ≤ 5 мм.

Выводы. 1. Сравнительный анализ CBR показал значимое ($p < 0,001$) увеличение контрастности между метастатическим очагом и белым веществом на T1-SE-MTC в сравнении с T1-SE.

2. Чувствительность, специфичность и точность программы с переносом намагниченности (T1-SE-MTC)



в выявлении метастатических очагов в головном мозге значимо выше ($p < 0,01$) относительно T1-SE.

3. Программа T1-SE-MTC позволяет выявлять больше очагов в сравнении с T1-SE, в частности очагов размером ≤ 5 мм (96 и 86% соответственно при $p < 0,05$).

Ключевые слова: метастазы, головной мозг, перенос намагниченности, МРТ, коэффициент контрастности.

Ссылка для цитирования: Ермакова А.А., Бородин О.Ю., Санников М.Ю., Коваль С.Д., Усов В.Ю. Контрастная МРТ с эффектом переноса намагниченности в диагностике метастатического поражения головного мозга. *Медицинская визуализация*. 2018; 22 (2): 7–17. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-2-7-17.

Purpose: to investigate the diagnostic opportunities of contrast magnetic resonance imaging with the effect of magnetization transfer effect in the diagnosis of focal metastatic lesions in the brain.

Materials and methods. The material of the study was images of contrast MRI of the brain of 16 patients (mean age 49 ± 18.5 years). Diagnosis of the direction is focal brain lesion. All MRI studies were carried out using the Toshiba Titan Octave with magnetic field of 1.5 T. The contrast agent is "Magnevist" at concentration of 0.2 ml/kg was used. After contrasting process two T1-weighted studies were performed: without T1-SE magnetization transfer with parameters of pulse: TR = 540 ms, TE = 12 ms, DFOV = 24 cm, MX = 320×224 and with magnetization transfer – T1-SE-MTC with parameters of pulse: $\Delta F = -210$ Hz, FA(MTC) = 600° , TR = 700 ms, TE = 10 ms, DFOV = 23.9 cm, MX = 320×224 . For each detected metastatic lesion, a contrast-to-brain ratio (CBR) was calculated. Comparative analysis of CBR values was carried out using a non-parametric Wilcoxon test at a significance level $p < 0.05$. To evaluate the sensitivity and specificity of the techniques in the detection of metastatic foci (T1-SE and T1-SE-MTC), ROC analysis

was used. The sample is divided into groups: 1 group is foci ≤ 5 mm in size, 2 group is foci from 6 to 10 mm, and 3 group is foci > 10 mm.

Results. Comparative analysis of CBR using non-parametric Wilcoxon test showed that the values of the CBR on T1-weighted images with magnetization transfer are significantly higher ($p < 0.001$) than on T1-weighted images without magnetization transfer. According to the results of the ROC analysis, sensitivity in detecting metastases ($n = 90$) in the brain on T1-SE-MTC and T1-SE was 91.7% and 81.6%, specificity was 100% and 97.6%, respectively. The accuracy of the T1-SE-MTC is 10% higher in comparison with the technique without magnetization transfer. Significant differences ($p < 0.01$) between the size of the foci detected in post-contrast T1-weighted images with magnetization transfer and in post-contrast T1-weighted images without magnetization transfer, in particular for foci ≤ 5 mm in size, were found.

Conclusions. 1. Comparative analysis of CBR showed significant ($p < 0.001$) increase of contrast between metastatic lesion and white matter on T1-SE-MTC in comparison with T1-SE.

2. The sensitivity, specificity and accuracy of the magnetization transfer program (T1-SE-MTC) in detecting foci of metastatic lesions in the brain is significantly higher ($p < 0.01$), relative to T1-SE.

3. The T1-SE-MTC program allows detecting more foci in comparison with T1-SE, in particular foci of ≤ 5 mm (96% and 86%, respectively, with $p < 0.05$).

Key words: metastases, brain, magnetization transfer, MRI, CBR.

Recommended citation: Ermakova A.A., Borodin O. Yu., Sannikov M.Yu., Koval S.D., Kolotushkina A.A., Usov V.Yu. Contrast-enhanced MRI with magnetization transfer effect in the imaging of brain metastatic lesions. *Medical Visualization*. 2018; 22 (2): 7–17. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-2-7-17.

Для корреспонденции*: Бородин Олег Юрьевич – 634063 Томск, ул. И. Черных, 96, стр. 16. Отделение лучевой диагностики Томского областного онкологического диспансера. Тел.: +7-3822-90-95-20. E-mail: oyborodin@yandex.ru

Ермакова Анастасия Александровна – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Томского областного онкологического диспансера; аспирант отделения РИТМД НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Томск.

Бородин Олег Юрьевич – канд. мед. наук, заведующий отделением лучевой диагностики Томского областного онкологического диспансера, старший научный сотрудник отделения РИТМД НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН; ассистент кафедры биофизики и функциональной диагностики СибГМУ, Томск.

Санников Максим Юрьевич – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Томского областного онкологического диспансера, аспирант отделения РИТМД НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Томск.

Коваль Станислав Дмитриевич – студент VI курса ФГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет", Томск.

Усов Владимир Юрьевич – доктор мед. наук, профессор, научный руководитель отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Томск.

Contact*: Oleg Yu. Borodin – 634063, Russia, Tomsk, I. Chernihstr, bld. 96, corp.16. Tomsk regional oncology center. Phone: +7-3822-90-95-20. E-mail: oyborodin@yandex.ru

Anastasiya A. Ermakova – radiologist of radiology department of Tomsk Regional Oncology Center, aspirant of radiology department of Cardiology Research Institute of Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk.

Oleg Yu. Borodin – cand. of med. sci., head of radiology department of Tomsk Regional Oncology Center; Senior Fellow of radiology department of Cardiology Research Institute of Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; assistant professor of biophysics and functional diagnostics department of Siberian State Medical University, Tomsk.

Maksim Yu. Sannikov – radiologist of radiology department of Tomsk Regional Oncology Center; aspirant of radiology department of Cardiology Research Institute of Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk.

Stanislav D. Koval – 6th year student of Siberian State Medical University, Tomsk.

Vladimir Yu. Usov – doct. of med. sci., professor, head of radiology department of Cardiology Research Institute of Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk.



Введение

Метастазы в головной мозг представляют серьезную проблему здравоохранения. По разным оценкам, от 20 до 40% больных раком легкого, молочной железы, кожи, толстой кишки, поджелудочной железы, семенников, яичников и шейки матки подвержены появлению метастазов в головном мозге. Метастазирование раковых опухолей в головной мозг происходит преимущественно гематогенным путем [1, 2]. При этом у большинства пациентов обнаруживают множественные метастазы на момент диагностики, что может быть связано с отсутствием клинических симптомов [3].

Наиболее распространенными методами диагностики опухолей головного мозга являются компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) [4–7]. Контрастная МРТ является более чувствительным методом в выявлении метастазов в головной мозг, чем КТ с контрастированием и ПЭТ, и позволяет визуализировать мелкие метастазы в головном мозге благодаря получению анатомической информации, отсутствию костных артефактов, а также прямой визуализации в трех разных плоскостях [8–11]. В дифференциальной диагностике метастазов с гранулематозными очагами, очагами глиоза и рассеянного склероза ключевую роль играет контрастирование и расположение очагов [12]. Периферическое расположение, сферическая форма, кольцевидное накопление контрастного вещества, выраженный перитуморальный отек и множественное поражение, чаще всего беспорядочное, – все это свидетельствует в пользу метастатического поражения [8]. До 80% метастазов в головном мозге расположены в больших полушариях, 15% – в мозжечке и 3% – в базальных ядрах [13]. О саркоматозных гранулемах говорят в случае доказанного системного поражения и при наличии выраженного контрастирования менингеальных базальных оболочек мозга [12]. Очаги рассеянного склероза характеризуются преимущественно паравентрикулярным или юкстакортикальным расположением и направленностью вдоль аксонов. Отличить инфекционное поражение по типу абсцессов от метастазов позволяют наличие капсулы и характерная клиническая картина [14].

Имеются данные, что использование двойной или тройной дозы гадолиниевого контраста значительно улучшает визуализацию метастазов в головном мозге по сравнению со стандартной дозировкой 0,1 ммоль/кг [15]. Что касается диагностических проблем, то, во-первых, увеличение дозы

может привести к увеличению количества ложноположительных результатов. Во-вторых, тройная доза контрастирования может способствовать возникновению нефрогенного системного фиброза у пациентов со сниженной функцией почек [16].

A. Lignelli и A.G. Khandji (2011) описывают, что перенос намагниченности при использовании стандартной дозы контрастного вещества (0,1 ммоль/кг) столь же эффективен в визуализации метастазов в головной мозг, как использование тройной дозы Gd-DTPA без переноса намагниченности [16]. D. Naba и соавт. (2001) предлагают заменить стандартную дозировку контрастного препарата на половинную дозу контрастирования с переносом намагниченности [17]. Перенос намагниченности обычно осуществляется путем применения внезонансного радиочастотного импульса для того, чтобы насытить протоны, связанные с макромолекулами, в результате чего происходит снижение МР-сигнала последних. Снижение МР-сигнала происходит вследствие обмена спиновой информации между насыщенными протонами макромолекул и свободными протонами воды [18].

Гадолиниевое контрастное усиление является важным условием для обнаружения точного количества, размера и локализации метастазов [19–21], а поскольку контрастное усиление непосредственно связано с ионным взаимодействием протон–гадолиний, которое не зависит от эффекта переноса намагниченности, эффект переноса намагниченности преимущественно уменьшает интенсивность сигнала от паренхимы головного мозга [22].

В 2015 г. H. Takei и соавт. в своей работе для визуализации метастазов в головном мозге на МР-томографе Siemens с напряженностью магнитного поля 3 Тл предложили использовать методику SPACE, недостатком которой было наличие ложноположительных результатов исследования в виде контрастного усиления от сосудистых структур, аналогичное усилению от метастатических очагов [22].

Так, на сегодняшний день существует потребность в существовании и применении эффективной методики, которая сможет обеспечить надежную диагностику метастазов в головном мозге [23].

В рамках данного исследования была выдвинута гипотеза о том, что метастазы в головном мозге будут лучше визуализироваться на постконтрастных T1-взвешенных изображениях (ВИ) с переносом намагниченности (T1-SE-MTC), чем на постконтрастных T1ВИ без переноса намагниченности (T1-SE).



Цель исследования

Исследовать диагностические возможности контрастной МРТ с эффектом переноса намагниченности в диагностике очаговых метастатических изменений головного мозга.

Материал и методы

Материал набран путем проспективного анализа выполненных МРТ-исследований головного мозга с контрастированием 16 пациентов в возрасте от 31 года до 68 лет (средний возраст $49 \pm 18,5$ года) с диагнозом направления: очаговое поражение головного мозга. Все пациенты поступили на исследование с наличием первичного новообразования. Критерием включения являлось обнаружение типичной МР-семиотики для метастазов: периферическое расположение, сферическая форма, кольцевидное накопление контрастного вещества, выраженный перитуморальный отек и множественность поражения. Критерием исключения являлось первичное обнаружение единичных очаговых образований неясной этиологии. Наличие инфекционно-воспалительных, гранулематозных очагов поражения исключалось на основании клинических данных и результатов динамического контрастного усиления.

Все исследования были проведены с использованием МР-сканера с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл (Toshiba Titan Octave, Япония) с амплитудой градиентной системы 30 мТ/м и скоростью изменения напряженности магнитного поля 50 мТ/м/мс.

Протокол исследования включал в себя T1-, T2-взвешенные режимы, FLAIR, DWI, постконтрастные T1-взвешенные программы и программу с переносом намагниченности (МТС). Контрастирование выполнялось внутривенным введением контрастного препарата Магневист (Bayer-Schering Farma, Германия) в концентрации 0,2 мл/кг массы тела. После контрастирования выполнялось два T1-взвешенных исследования: без переноса намагниченности (T1-SE) и с переносом намагниченности (T1-SE-МТС). Параметры сканирования представлены в табл. 1.

Эффект переноса намагниченности получали действием внерезонансного насыщающего им-

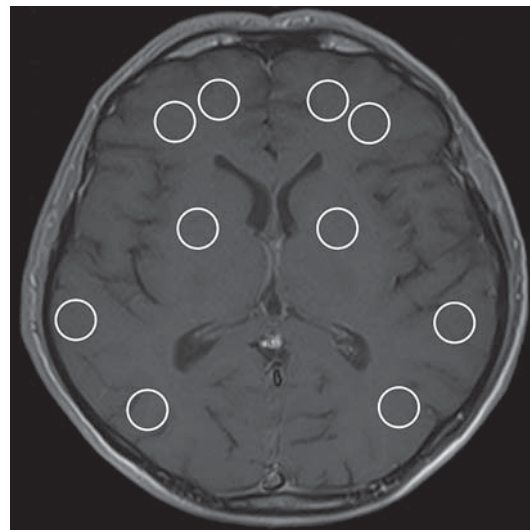


Рис. 1. Схема расположения зон измерения интенсивности от белого вещества на T1-SE-МТС и T1-SE.

пульса на протоны. Для этого использовали импульс со смещением резонансной частоты $\Delta f = -210$ Гц и мощностью (отклонением угла) $FA_{(МТС)} = 600^\circ$.

На МР-томограммах пациентов в программе eFilm Workstation выделяли область метастаза и область здоровой ткани вне зоны поражения одинаковой площади в каждом полушарии головного мозга согласно схеме: 1 зона на уровне базальных ядер, 2 зоны в лобной доле, 1 – в височной доле и 1 – в затылочной доле (рис. 1). Измерения проводились на постконтрастных T1ВИ с переносом намагниченности и на постконтрастных T1ВИ без переноса намагниченности. Площадь и локализация области измерения были одинаковы на сравниваемых изображениях. Для оценки контрастирующего эффекта рассчитывали коэффициент контрастности (СВР – contrast to brain ratio) по формуле:

$$CBR = ((I_m - I_{бв})/I_{бв}) \cdot 100\%,$$

где I_m и $I_{бв}$ – интенсивность изображения в метастатическом очаге и в белом веществе головного мозга вблизи метастатического очага после внутривенного контрастирования.

Таблица 1. Параметры исследования головного мозга с использованием стандартной дозы контрастного вещества и методики переноса намагниченности

ИП	TR, мс	TE, мс	DFOV, см	МХ	Th, мм	STh	FA	Δf , Гц
T1-SE	540	12	24.0	320 × 224	5	30	–	–
T1-SE-МТС	700	10	23.9	320 × 224	5	30	600°	–210

Примечание. ИП – импульсная последовательность, TR – время повторения, TE – время эхо, DFOV – поле обзора, МХ – матрица изображения, Th – толщина среза, STh – количество срезов, FA – угол поворота, Δf – смещение частоты.



Сравнительный анализ значений CBR проводился в программе SPSS Statistics 17.0 с использованием непараметрического критерия Вилкоксона при уровне значимости $p < 0,05$.

Для оценки чувствительности и специфичности методик в выявлении метастатических очагов (без и с эффектом переноса намагниченности) использовали ROC-анализ в программе 13.0 (Бельгия) с построением ROC-кривых. Количество выявленных при каждой методике метастатических очагов определяли на основании результатов оценки всех выполненных импульсных последовательностей.

Учитывая большой разброс измеряемых размеров метастатических очагов на постконтрастных изображениях, выборка разделена на группы: 1-я группа – очаги с максимальным размером до 5 мм, 2-я группа – очаги от 6 до 10 мм и 3-я группа – очаги более 11 мм. Каждая группа была разделена на подгруппы: количественные значения размеров метастатических очагов на T1-SE-MTC и на T1-SE. В дальнейшем сравнивались подгруппы каждой группы с использованием непараметрического критерия Вилкоксона для зависимых выборок при уровне значимости $p < 0,05$ и оценивалась чувствительность между подгруппами в программе Excel согласно классификации: 1 – очаг выявлен, 0 – очаг не выявлен.

Результаты

В программе eFilm Workstation у 16 пациентов было измерено 90 зон, соответствующих метастатическим очагам, и 90 зон здоровой ткани головного мозга в разных последовательностях (T1-SE-MTC и T1-SE). Из них 29 очагов было размером ≤ 5 мм, 25 очагов размером от 6 до 10 мм, 36 очагов размером > 10 мм. Следует отметить, что метастатические очаги в головном мозге в 87% случаев выявлены при наличии первичной опухоли в легких и в 13% случаев – при наличии первичной опухоли в молочных железах.

Особенности контрастирования метастазов в головном мозге при сканировании в режимах T1-SE и T1-SE-MTC характеризовались наличием высокоинтенсивного контрастного усиления по типу тотального накопления парамагнетика всем очагом (рис. 2, е), что характерно для мелких очагов, или по периферии (рис. 3, в, табл. 2) с получением следующих медиан и квартилей: $CBR_{T1-SE} = 12,7\%$ (0,7–32,5) и $CBR_{T1-SE-MTC} = 26,7\%$ (28,4–45,6). Значения коэффициентов контрастности в разных последовательностях (T1-SE-MTC и T1-SE) не были распределены по нормальному закону, что определило выбор критерия сравнения двух выборок в пользу непараметрического. Сравнительный анализ CBR с использованием непараметрического критерия Вилкоксона показал, что значения коэффициентов на T1ВИ с переносом намагниченности значимо выше ($p < 0,001$), чем на T1ВИ без переноса намагниченности (табл. 3).

Согласно результатам ROC-анализа, выявлены следующие пороговые значения CBR в выявлении метастазов ($n = 90$) в головном мозге на постконтрастных T1ВИ: $CBR_{T1-SE} = 15\%$ с чувствительностью и специфичностью 81,6 и 97,6% соответственно (рис. 4, а), а также $CBRT1-SE-MTC = 13,9\%$ с чувствительностью 91,7% и специфичностью 100% (рис. 4, б).

При сравнительном анализе ROC-кривых выявлены значимые различия по показателю AUC ($p < 0,001$). Точность методики с переносом намагниченности на 10% выше в сравнении с методикой без переноса намагниченности согласно результатам ROC-анализа (табл. 4). Также отмечено, что ROC-кривая для T1-SE-MTC на графике располагается выше и ближе к левому верхнему углу (рис. 5).

Анализ постконтрастных изображений (см. рис. 2, 3) показал большее количество выявленных метастатических очагов, в том числе очагов размером до 5 мм, на изображениях с переносом на-

Таблица 2. Особенности контрастирования метастазов в головном мозге при сканировании в режимах T1-SE и T1-SE-MTC

Характер контрастирования	Тотальное накопление	Накопление по периферии (кольцевидное)
Количество очагов на T1-SE	27	63
Количество очагов на T1-SE-MTC	42	69

Таблица 3. Медиана и квартили коэффициентов контраста (Me; Q1:Q3)

Показатель	T1-SE (n = 90)	T1-SE-MTC (n = 90)	p
Me-CBR (Q1-Q3)	12,7 (0,7–32,5)	26,7 (28,4–45,6)	<0,001

Примечание. p – уровень значимости различий.

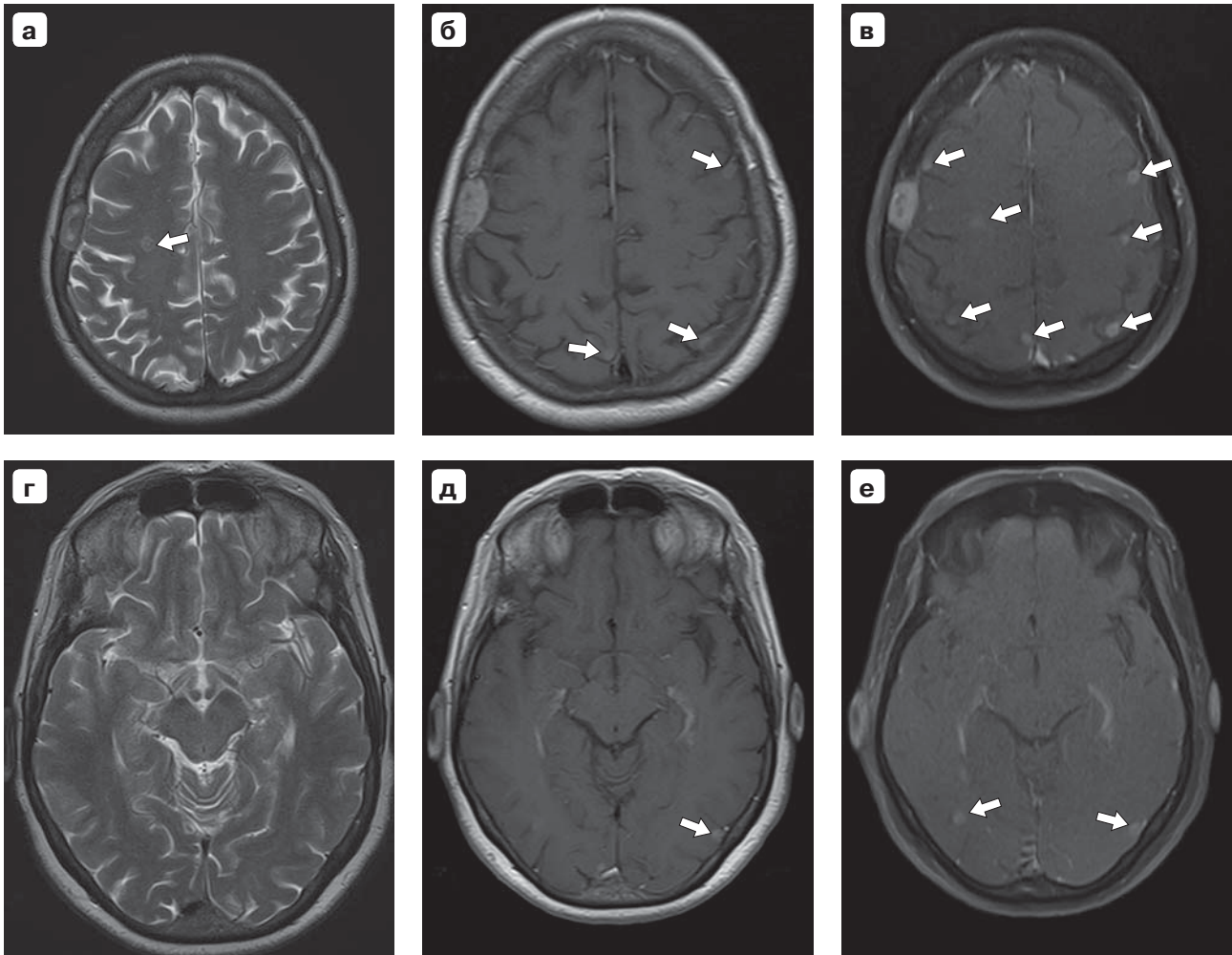
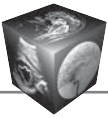


Рис. 2. МР-изображения головного мозга в аксиальной проекции пациентки 65 лет с раком легких, метастазы. а, г – T2-взвешенное изображение, б, д – постконтрастное T1-SE, в, е – постконтрастное T1-SE-MTC с комбинацией: $\Delta f = -210$ Гц; $FA_{(MTC)} = 600^\circ$. В субкортикальных отделах правой лобной доли определяется очаг (стрелка) со слабогиперинтенсивным сигналом по периферии на T2ВИ (а), после контрастирования в субкортикальных отделах обеих теменных долей определяется три метастатических очага (стрелки) в режиме без переноса намагниченности (б) и 8 метастатических очагов (стрелки) различной формы в режиме с переносом намагниченности (в). На уровне зрительного перекреста на T2-ВИ очаговых и объемных образований не выявлено (г), после контрастирования в режиме T1-SE (д) в субкортикальных отделах затылочной доли определяется метастатический очаг (стрелка), в режиме T1-SE-MTC (е) определяется этот же очаг и дополнительный очаг в правой затылочной доле (стрелки).

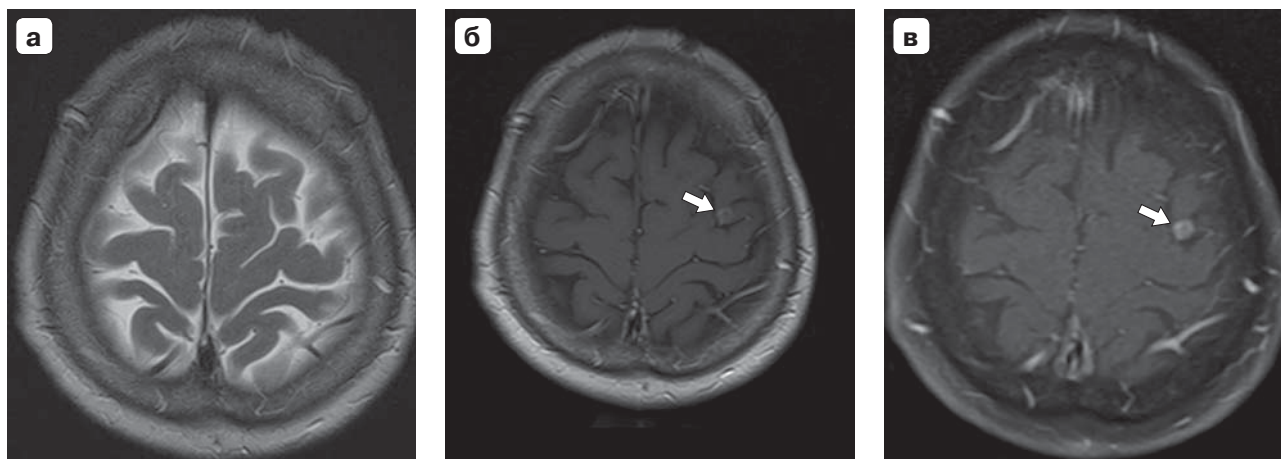
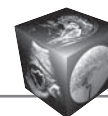


Рис. 3. МР-изображения головного мозга в аксиальной проекции пациентки 47 лет с раком лёгких, метастазы. а – T2ВИ, б – постконтрастное T1-SE, в – постконтрастное T1-SE-MTC с комбинацией: $\Delta f = -210$ Гц; $FA_{(MTC)} = 600^\circ$. На T2ВИ очаговых и объемных образований не выявлено (а), после контрастирования в режиме T1-SE (б) в субкортикальных отделах левой лобно-теменной области определяется метастатический очаг (стрелка) с кольцевидным накоплением контрастного препарата, в режиме T1-SE-MTC (в) этот же очаг (стрелка) визуализируется более ярким.

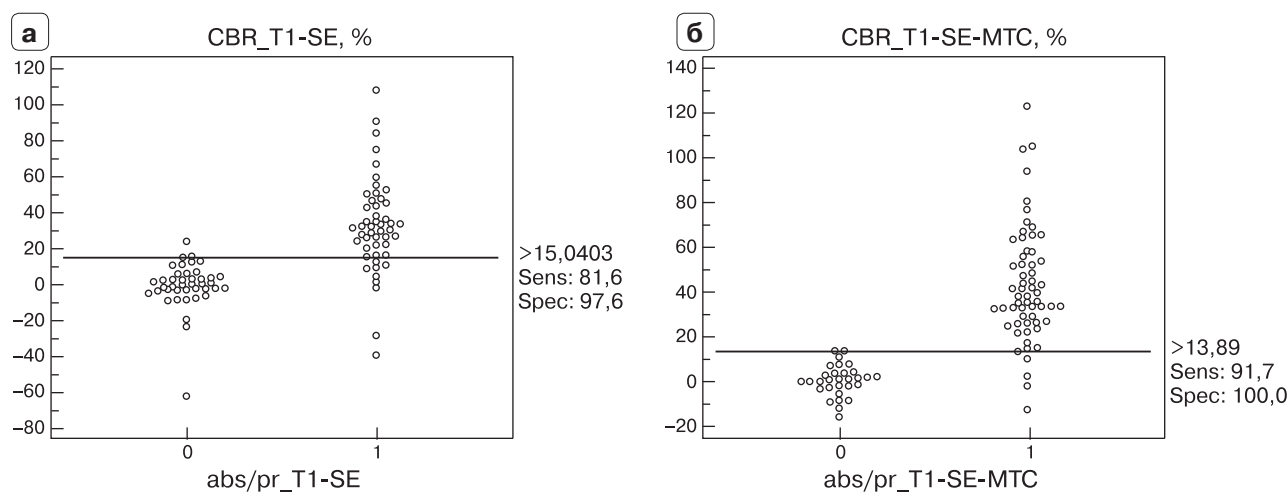


Рис. 4. Диаграммы распределения коэффициентов контраста. а – без использования эффекта переноса намагниченности – CBR-T1-SE (%); б – с использованием эффекта переноса намагниченности – CBR-T1-SE-MTC (%), abs/pr – отсутствие/наличие очага, 0 – очаг не был выявлен, 1 – очаг был выявлен, Sens – чувствительность, Spec – специфичность.



Таблица 4. Сравнительный анализ ROC-кривых коэффициентов контраста метастатических очагов в T1-взвешенном режиме до и после преднасыщающего импульса МТС

Показатель	AUC	p
CBR-T1-SE, %	0,811	<0,001
CBR-T1-SE-MTC, %	0,965	<0,001

Примечание. AUC (area under ROC curve) – площадь под ROC-кривой.

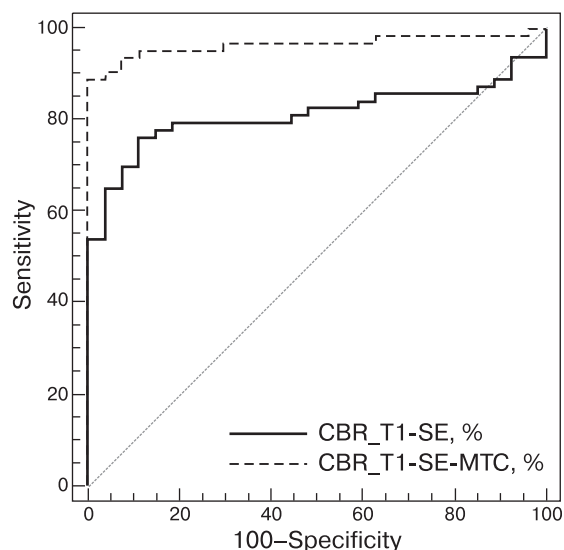


Рис. 5. ROC-кривые для коэффициентов контраста на T1-SE-MTC и T1-SE. Sensitivity – чувствительность, Specificity – специфичность.

магничности в сравнении с изображениями без переноса намагничности (96 и 86% соответственно при $p < 0,05$). Очаги размером от 6 до 10 мм визуализировались в 100% случаев на МТ-изображениях, в то время как на изображениях без переноса намагничности визуализировалось 88% очагов. Визуализация крупных очагов более 11 мм не вызвала трудностей – 100% верно классифицированных очагов как на изображениях без переноса намагничности, так и на МТ-изображениях ($p > 0,05$).

При сравнении групп по величине метастатических очагов выявлены значимые различия ($p < 0,01$) между размером очагов, выявленных на постконтрастных T1ВИ с переносом намагничности и на постконтрастных T1ВИ без переноса намагничности (табл. 5), в частности для очагов размером до 5 мм.

Обсуждение

Оценка метастазов в головной мозг на МР-томограммах у больных со злокачественными новообразованиями зависит в большей степени от изменения сигнальных характеристик по отношению к здоровой ткани, размера метастазов и их локализации [24]. Около 50% церебральных метастазов являются одиночными и хорошо поддаются лечению при своевременном их выявлении. В то же время визуализация одиночных метастазов размером до 5 мм пока еще является диагностической проблемой в нейрорентгенологии [25]. Для выбора оптимального терапевтического подхода, особенно в отношении облучения метастазов, незаменимым методом является контрастная МРТ [9, 26]. Однако в соответствии с современными протоколами лечения внутримозговых метастазов показания к их хирургическому лечению ограничены одним или несколькими метастазами (как правило, не более 4) [27]. Поскольку стратегия лечения метастазов в головном мозге связана с числом метастазов, определение точного их числа имеет клиническое значение. Главное преимущество контрастной МРТ с переносом намагничности – возможность визуализации единичных мелких метастатических очагов в головном мозге. В работе З.П. Михиной и соавт. (2009) выживаемость пациентов после лечения единичных метастазов составила 6 мес в 53% случаев, 12 мес – в 30% случаев и 24 мес – в 9% случаев. При благоприятном прогнозе медианы выживаемости были самыми высокими и не зависели от метода лечения: проведение лучевой терапии, химиотерапии или хирургическое удаление метастаза [28].

Таблица 5. Медианные размеры и показатели чувствительности в группе мелких, средних и крупных метастатических очагов на изображениях с и без переноса намагничности

Показатель	n = 29	n = 25	n = 36
Размер очага, мм	≤5	6–10	>10
Me (T1-SE-MTC)	4	7	19
Me (T1-SE)	3,5	6	19
p	<0,05	<0,05	>0,05
Чувствительность T1-SE-MTC, %	96	100	100
Чувствительность T1-SE, %	86	88	100
p	<0,05	<0,05	>0,05



Исследованиям головного мозга с эффектом переноса намагниченности посвящен ряд работ. В 1992 г. была опубликована работа Т.Т. Курки и соавт. о применении эффекта переноса намагниченности в исследованиях головного мозга с контрастированием на низкочастотном аппарате с напряженностью магнитного поля 0,1 Тл, которое улучшило визуализацию внутримозговых опухолей [29]. Диагностика вторичных очаговых образований в головном мозге с применением эффекта переноса намагниченности описана в работе С. Терае и соавт. (2007). Авторы исследовали эффект переноса намагниченности при смещении частоты $\Delta f = 1,5$ кГц и $FA = 500^\circ$ на МР-томографе фирмы Siemens с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Авторы рекомендуют для оценки метастазов в головном мозге использовать доконтрастную и постконтрастную T1-взвешенную последовательность с эффектом переноса намагниченности совместно с постконтрастной FLAIR, что позволит лучше визуализировать наличие перитуморального отека и уменьшит количество ложноположительных результатов благодаря минимальному усилению сигнала от кровеносных сосудов [30].

В настоящем исследовании, рассчитывая коэффициенты контрастности (CBR) как показатель изменения контрастности между нормальной и патологической тканью головного мозга, мы опирались на статью В. Фан (2016). Такой подход позволяет наиболее адекватно количественно измерить изменение контрастности на сравниваемых изображениях. Полученные результаты свидетельствуют об увеличении контрастности между метастатическими очагами и белым веществом головного мозга на изображениях T1-SE-MTC, что существенно улучшило визуализацию мелких метастазов, в том числе до 5 мм. Таким образом, для того чтобы вовремя провести соответствующую терапию, особенно у пациентов с раком легких, при котором чаще всего встречаются метастазы в головной мозг, необходимо в дополнение к рутинному протоколу использовать методику переноса намагниченности ($\Delta f = -210$ Гц и $FA_{(MTC)} = 600^\circ$).

Выводы

1. Сравнительный анализ коэффициентов CBR показал значимое ($p < 0,001$) увеличение контрастности между метастатическим очагом и белым веществом на T1-SE-MTC ($\Delta f = -210$ Гц, $FA_{MTC} = 600^\circ$) в сравнении с T1-SE.

2. Чувствительность, специфичность и точность программы с переносом намагниченности (T1-SE-MTC) в выявлении очагов вторичного метастати-

ческого характера в головном мозге значимо выше ($p < 0,01$) относительно стандартной T1-SE.

3. Программа T1-SE-MTC позволяет выявлять большее количество очагов в сравнении с T1-SE, в частности очагов размером ≤ 5 мм (96 и 86% соответственно при $p < 0,05$).

Список литературы

1. Mehta M.P., Tsao M.N., Whelan T.J. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 63: 37–46. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.05.023.
2. Fink K., Fink J. Imaging of brain metastases. *Surg. Neurol. Int.* 2013; 4 (4): S209–219. DOI: 10.4103/2152-7806.111298.
3. Eichler A.F., Chung E., Kodack D.P., Loeffler J.S., Fukumura D., Jain R.K. The biology of brain metastases – translation to new therapies. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2011; 8 (6): 344–356. DOI: 10.1038/nrclinonc.2011.58.
4. Ludemann L., Hamm B., Zimmer C. Pharmacokinetic analysis of glioma compartments with dynamic Gd-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging. *Magn. Reson. Imaging.* 2000; 18: 1201–1214.
5. Makary M., Chiocca E.A., Erminy N., Antor M., Bergese S.D., Abdel-Rasoul M., Fernandez S., Dzwonczyk R. Clinical and economic outcomes of low-field intraoperative MRI-guided tumor resection neurosurgery. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2011; 34: 1022–1030. DOI: 10.1002/jmri.22739.
6. Petrirena G.J., Goldman S., Delattre J.Y. Advances in PET imaging of brain tumors: a referring physician's perspective. *Curr. Opin. Oncol.* 2011; 23: 617–623.
7. Fink J.R., Muzi M., Peck M., Krohn K.A. Multimodality brain tumor imaging: MR imaging, PET, and PET/MR imaging. *J. Nucl. Med.* 2015; 56 (10): 1554–1561. DOI: 10.1097/CCO.0b013e32834aa752.
8. Desprechins B., Stadnik T., Koerts G., Shabana W., Breucq C., Osteaux M. Use of diffusion-weighted MR imaging in the differential diagnosis between intracerebral necrotic tumors and cerebral abscesses. *Am. J. Neuro-radiol.* 1999; 20: 1252–1257.
9. Schellinger P.D., Meinck H.M., Thron A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases. *J. Neurooncol.* 1999; 44 (3): 275–281.
10. Zabel A., Milker-Zabel S., Thilmann C., Zuna I., Rhein B., Wannemacher M., Debus J. Treatment of brain metastasis in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) by stereotactic linac-based radiosurgery: prognostic factors. *Lung Cancer.* 2002; 37: 87–94.
11. Bhangoo S.S., Linskey M.E., Kalkanis S.N. Evidence-based guidelines for the management of brain metastases. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2011; 22 (1): 97–104. DOI: 10.1016/j.nec.2010.09.001.
12. Lury K.M., Smith J.K., Matheus M.G., Castillo M. Neurosarcooidosis – review of imaging findings. *Sem. Roentgenol. Elsevier.* 2004; 39 (4): 495–504.
13. Fink K., Fink J. Imaging of brain metastases. *Surg. Neurol. Int.* 2013; 4: 209–219. DOI: 10.4103/2152-7806.111298.
14. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Диагностическая нейрорадиология; Под ред. В.Н. Корниенко. М.: Изд-во ИП “Андреева Т.М.”, 2006. 1885 с.
15. Akeson P., Larsson E.M., Kristoffersen D.T., Jonsson E., Holtas S. Brain metastases—comparison of gadodiamide injection-enhanced MR imaging at standard and high



- dose, contrast-enhanced CT and non-contrast-enhanced MR imaging. *Acta Radiol.* 1995; 36 (3): 300–306.
16. Lignelli A., Khandji A.G. Review of imaging techniques in the diagnosis and management of brain metastases. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2011; 22 (1): 15–25. DOI: 10.1016/j.nec.2010.09.002.
 17. Haba D., Pasco Papon A., Tanguy J.Y., Burtin P., Aube C., Caron-Poitreau C. Use of half-dose gadolinium-enhanced MRI and magnetization transfer saturation in brain tumors. *Eur. Radiol.* 2001; 11: 117–122.
 18. Wolff S.D., Balaban R.S. Magnetization transfer contrast (MTC) and tissue water proton relaxation in vivo. *Magn. Reson. Med.* 1989; 10 (1): 135–144.
 19. Balériaux D., Colosimo C., Ruscalleda J., Korves M., Schneider G., Bohndorf K., Bongartz G., van Buchem M., Reiser M., Sartor K., Bourne M., Parizel P., Cherryman G., Salerio I., Noce La.A., Pirovano G., Kirchin M., Spinazzi A. Magnetic resonance imaging of metastatic disease to the brain with gadobenate dimeglumine. *Neuroradiology.* 2002; 44 (3): 191–203.
 20. Takei H., Rouah E., Ishida Y. Brain metastasis: clinical characteristics, pathological findings and molecular subtyping for therapeutic implications. *Brain Tumor Pathol.* 2016; 33 (1): 1–12. DOI: 10.1007/s10014-015-0235-3.
 21. Kato Y., Higano S., Tamura H., Mugikura S., Umetsu A., Murata T., Fan B., Li M., Wang X., Xu Y., Li F., Zhang L., Jiang J., Jiang Y. Diagnostic value of gadobutrol versus gadopentetate dimeglumine in enhanced MRI of brain metastases. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2017; 45 (6): 1827–1834. DOI: 10.1002/jmri.25491.
 22. Takahashi S. Usefulness of contrast-enhanced T1-weighted sampling perfection with application-optimized contrasts by using different flip angle evolutions in detection of small brain metastasis at 3T MR imaging: comparison with magnetization-prepared rapid acquisition of gradient echo imaging. *Am. J. Neuroradiol.* 2009; 30 (5): 923–929. DOI: 10.3174/ajnr.A1506.
 23. Zheng L., Sun P., Zheng S., Han Y., Zhang, G. Functional dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in an animal model of brain metastases: a pilot study. *PLoS one.* 2014; 9 (10): e109308. DOI: 10.1371/journal.pone.0109308.
 24. Yuh W.T., Tali E.T., Nguyen H.D., Simonson T.M., Mayr N.A., Fisher D.J. The effect of contrast dose, imaging time, and lesion size in the MR detection of intracerebral metastasis. *Am. J. Neuroradiol.* 1995; 16: 373–380.
 25. Thompson G., Mills S.J., Coope D.J., O'Connor J.P., Jackson A. Imaging biomarkers of angiogenesis and the microvascular environment in cerebral tumours. *Br. J. Radiol.* 2011; 84 (2): 127–144. DOI: <http://dx.doi.org/10.1259/bjr/66316279>.
 26. Грязов А.Б., Чувашова О.Ю. Возможности радиохирургического лечения метастазов рака в головном мозге. *Український нейрохірургічний журнал.* 2012; 3: 37–42.
 27. Aoyama H., Shirato H., Tago M., Nakagawa K., Toyoda T., Hatano K., Kenjyo M., Oya N., Hirota S., Shioura H., Kunieda E., Inomata T., Hayakawa K., Katoh N., Kobashi G. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006; 295 (21): 2483–2491.
 28. Михина З.П., Качев С.И., Трофимова О.П., Иванов С.М., Медведев С.В., Захаров С.Н., Крат В.Б., Коргунов С.В. Эффективность лечения одиночных метастазов в головном мозге в зависимости от групп прогноза (Оценка по RPARTOG). *Вопросы онкологии.* 2009; 55 (2): 205–209.
 29. Kurki T.J., Niemi P.T., Lundbom N., Gadolinium-enhanced magnetization transfer contrast imaging of intracranial tumors. *J. Magn. Reson. Imaging.* 1992; 2 (4): 401–406. DOI: 10.1002/jmri.1880020408.
 30. Terae S., Yoshida D., Kudo K., Tha K.K., Fujino M., Miyasaka K. Contrast-enhanced FLAIR imaging in combination with pre- and postcontrast magnetization transfer T1-weighted imaging: Usefulness in the evaluation of brain metastases. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2007; 25 (3): 479–487. DOI: 10.1002/jmri.20847.
- ## References
1. Mehta M.P., Tsao M.N., Whelan T.J. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 63: 37–46. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.05.023.
 2. Fink K., Fink J. Imaging of brain metastases. *Surg. Neurol. Int.* 2013; 4 (4): S209–219. DOI: 10.4103/2152-7806.111298.
 3. Eichler A.F., Chung E., Kodack D.P., Loeffler J.S., Fukumura D., Jain R.K. The biology of brain metastases – translation to new therapies. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2011; 8 (6): 344–356. DOI: 10.1038/nrclinonc.2011.58.
 4. Ludemann L., Hamm B., Zimmer C. Pharmacokinetic analysis of glioma compartments with dynamic Gd-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging. *Magn. Reson. Imaging.* 2000; 18: 1201–1214.
 5. Makary M., Chiocca E.A., Erminy N., Antor M., Bergese S.D., Abdel-Rasoul M., Fernandez S., Dzwonczyk R. Clinical and economic outcomes of low-field intraoperative MRI-guided tumor resection neurosurgery. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2011; 34: 1022–1030. DOI: 10.1002/jmri.22739.
 6. Petrirena G.J., Goldman S., Delattre J.Y. Advances in PET imaging of brain tumors: a referring physician's perspective. *Curr. Opin. Oncol.* 2011; 23: 617–623.
 7. Fink J.R., Muzi M., Peck M., Krohn K.A. Multimodality brain tumor imaging: MR imaging, PET, and PET/MR imaging. *J. Nucl. Med.* 2015; 56 (10): 1554–1561. DOI: 10.1097/CCO.0b013e32834aa752.
 8. Desprechins B., Stadnik T., Koerts G., Shabana W., Breucq C., Osteaux M. Use of diffusion-weighted MR imaging in the differential diagnosis between intracerebral necrotic tumors and cerebral abscesses. *Am. J. Neuroradiol.* 1999; 20: 1252–1257.
 9. Schellinger P.D., Meinck H.M., Thron A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases. *J. Neurooncol.* 1999; 44 (3): 275–281.
 10. Zabel A., Milker-Zabel S., Thilman C., Zuna I., Rhein B., Wannenmacher M., Debus J. Treatment of brain metastasis in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) by stereotactic linac-based radiosurgery: prognostic factors. *Lung Cancer.* 2002; 37: 87–94.
 11. Bhangoo S.S., Linskey M.E., Kalkanis S.N. Evidence-based guidelines for the management of brain metastases. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2011; 22 (1): 97–104. DOI: 10.1016/j.nec.2010.09.001.
 12. Lury K.M., Smith J.K., Matheus M.G., Castillo M. Neurosarcoidosis – review of imaging findings. *Sem. Roentgenol. Elsevier.* 2004; 39 (4): 495–504.
 13. Fink K., Fink J. Imaging of brain metastases. *Surg. Neurol. Int.* 2013; 4: 209–219. DOI: 10.4103/2152-7806.111298.



14. Kornienko V.N., Pronin I.N. Diagnostic Neuroradiology; Ed. V.N. Kornienko. M.: Publishing house of IP "Andreeva TM", 2006. 1885 p. (In Russian)
15. Akeson P., Larsson E.M., Kristoffersen D.T., Jonsson E., Holtas S. Brain metastases—comparison of gadodiamide injection-enhanced MR imaging at standard and high dose, contrast-enhanced CT and non-contrast-enhanced MR imaging. *Acta Radiol.* 1995; 36 (3): 300–306.
16. Lignelli A., Khandji A.G. Review of imaging techniques in the diagnosis and management of brain metastases. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2011; 22 (1): 15–25. DOI: 10.1016/j.nec.2010.09.002.
17. Haba D., Pasco Papon A., Tanguy J.Y., Burtin P., Aube C., Caron-Poitreau C. Use of half-dose gadolinium-enhanced MRI and magnetization transfer saturation in brain tumors. *Eur. Radiol.* 2001; 11: 117–122.
18. Wolff S.D., Balaban R.S. Magnetization transfer contrast (MTC) and tissue water proton relaxation in vivo. *Magn. Reson. Med.* 1989; 10 (1): 135–144.
19. Balériaux D., Colosimo C., Rusalleda J., Korves M., Schneider G., Bohndorf K., Bongartz G., van Buchem M., Reiser M., Sartor K., Bourne M., Parizel P., Cherryman G., Salerio I., Noce La.A., Pirovano G., Kirchin M., Spinazzi A. Magnetic resonance imaging of metastatic disease to the brain with gadobenate dimeglumine. *Neuroradiology.* 2002; 44 (3): 191–203.
20. Takei H., Rouah E., Ishida Y. Brain metastasis: clinical characteristics, pathological findings and molecular subtyping for therapeutic implications. *Brain Tumor Pathol.* 2016; 33 (1): 1–12. DOI: 10.1007/s10014-015-0235-3.
21. Kato Y., Higano S., Tamura H., Mugikura S., Umetsu A., Murata T., Fan B., Li M., Wang X., Xu Y., Li F., Zhang L., Jiang J., Jiang Y. Diagnostic value of gadobutrol versus gadopentetate dimeglumine in enhanced MRI of brain metastases. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2017; 45 (6): 1827–1834. DOI: 10.1002/jmri.25491.
22. Takahashi S. Usefulness of contrast-enhanced T1-weighted sampling perfection with application-optimized contrasts by using different flip angle evolutions in detection of small brain metastasis at 3T MR imaging: comparison with magnetization-prepared rapid acquisition of gradient echo imaging. *Am. J. Neuroradiol.* 2009; 30 (5): 923–929. DOI: 10.3174/ajnr.A1506.
23. Zheng L., Sun P., Zheng S., Han Y., Zhang, G. Functional dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in an animal model of brain metastases: a pilot study. *PLoS one.* 2014; 9 (10): e109308. DOI: 10.1371/journal.pone.0109308.
24. Yuh W.T., Tali E.T., Nguyen H.D., Simonson T.M., Mayr N.A., Fisher D.J. The effect of contrast dose, imaging time, and lesion size in the MR detection of intracerebral metastasis. *Am. J. Neuroradiol.* 1995; 16: 373–380.
25. Thompson G., Mills S.J., Coope D.J., O'Connor J.P., Jackson A. Imaging biomarkers of angiogenesis and the microvascular environment in cerebral tumours. *Br. J. Radiol.* 2011; 84 (2): 127–144. DOI: <http://dx.doi.org/10.1259/bjr/66316279>.
26. Gryazov A.B., Chuvashova O.Yu. Possibilities of radio-surgical treatment of metastases of cancer in the brain. *Ukrainskiy neirokhirurgicheskii zhurnal.* 2012; 3: 37–42. (In Russian)
27. Aoyama H., Shirato H., Tago M., Nakagawa K., Toyoda T., Hatano K., Kenjo M., Oya N., Hirota S., Shioura H., Kunieda E., Inomata T., Hayakawa K., Kato N., Kobashi G. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006; 295 (21): 2483–2491.
28. Mikhina Z.P., Tkachev S.I., Trofimova O.P., Ivanov S.M., Medvedev S.V., Zakharov S.N., Krat V.B., Korgunov S.V. Dependence of single cerebral metastasis treatment on RPA RTOG prognosis. *Voprosi onkologii.* 2009; 55 (2): 205–209. (In Russian)
29. Kurki T.J., Niemi P.T., Lundbom N., Gadolinium-enhanced magnetization transfer contrast imaging of intracranial tumors, *J. Magn. Reson. Imaging.* 1992; 2 (4): 401–406. DOI: 10.1002/jmri.1880020408.
30. Terae S., Yoshida D., Kudo K., Tha K.K., Fujino M., Miyasaka K. Contrast-enhanced FLAIR imaging in combination with pre- and postcontrast magnetization transfer T1-weighted imaging: Usefulness in the evaluation of brain metastases. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2007; 25 (3): 479–487. DOI: 10.1002/jmri.20847.

Поступила в редакцию 10.01.2018.
Принята к печати 21.02.2018.

Received on 10.01.2018.
Accepted for publication on 21.02.2018.