

Protonová MR spektroskopie v neuroonkologii

MUDr. Martin Bulik¹, MUDr. Tomáš Kazda², doc. MUDr. Radim Jančálek, Ph.D.³

¹Klinika zobrazovacích metod LF MU a FN u sv. Anny v Brně

²Klinika radiační onkologie LF MU a Masarykova onkologického ústavu, Brno

³Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Protonová MR spektroskopie umožňuje neinvazivní hodnocení metabolitů vyšetřované tkáně, poskytuje informaci o složení intrakraniálních lézí, zvyšuje specifitu strukturální magnetické rezonance a tudíž ovlivňuje léčbu pacientů a případná rozhodnutí o změně léčebné strategie, jako je tomu například u rozlišení poléčebných změn a recidivy vysokostupňových gliomů po komplexní onkologické léčbě. Biochemické změny intrakraniálních nádorů se mohou lišit v závislosti na histologii a stupni malignity. Výsledky spektroskopie lze využít v neuroonkologii v mnohých klinických indikacích. Při interpretaci těchto závěrů je nutné mít na paměti limitace spektroskopie a nutnost adekvátní zkušenosti provádějícího pracoviště.

Klíčová slova: magnetická rezonance, spektroskopie, nádory mozku.

Proton MR spectroscopy in neurooncology

Proton MR spectroscopy provides the non-invasive assessment of metabolites in examined tissue, can be used to get intracranial neoplasms structural information, increases the specificity of structural magnetic resonance and may serve as an additional examination for evaluation of the response to treatment and decisions to change the treatment strategy as it is in differentiation of posttreatment changes and recurrence after complex oncologic treatment of glioma patients. Biochemic changes in glioma differ according to histology and tumor grading. The results of MR spectroscopy can be used for several indications in neurooncology. However, it is important to remember spectroscopy limitations and the necessity of an adequate institutional experience.

Key words: magnetic resonance, spectroscopy, glioma.

Úvod

Každoročně je v České republice nově diagnostikováno kolem 850 pacientů s primárním nádorem mozku (Incidence zhoubných novotvarů v ČR v roce 2011). Histologicky jsou nejčastěji zastoupeny gliomy. V současnosti je zlatým standardem diagnostických, stagingových i pooperačních vyšetření provedení magnetické rezonance (MR) s aplikací kontrastní látky. I když je konvenční magnetická rezonance velmi senzitivním nástrojem k zobrazení oblastí s porušením hematocefalické bariéry, neposkytuje informace týkající se tkáňové specifity, takže v některých případech je obtížné její výsledky interpretovat. Příkladem takovýchto diagnostických úskalí může být nově zjištěný okresek

postkontrastního syčení v ozařovaném objemu u pacientů v průběhu sledování po komplexní onkologické léčbě vysokostupňových gliomů.

MR spektroskopie (MRS) umožňuje neinvazivní hodnocení metabolitů vyšetřované tkáně a poskytuje informaci o složení intrakraniálních lézí. Oproti konvenčním strukturálním MR metodám tak může poskytnout informaci o charakteristice vlastní nádorové tkáně. MRS tedy zvyšuje specifitu konvenční magnetické rezonance a může tak ovlivnit léčbu pacientů a případná rozhodnutí o změně léčebné strategie. Moderní multimodální zobrazování pomocí magnetické rezonance použitím difúzně a perfúzně vážených obrazů i MR spektroskopie umožňuje přesnější a zároveň stále neinvazivní

náhled na mozkové nádory s dosažením vyšší specifity zobrazování zejména v kombinaci s pozitronovou emisní tomografií (PET)-CT.

Strukturální MR a MR spektroskopie jsou založeny na stejných fyzikálních principech snímání signálu, ale odlišují se způsobem, kterým jsou data zpracovávána, zobrazena a interpretována. Namísto strukturálních obrázků je jejich výstupem křivka, tzv. spektrum (obr. 1), koncentrací metabolitů ve vyšetřovaném objemu v závislosti na typu vyšetřované tkáně. Tyto metabolity jsou zachyceny v daném spektru, pokud se skládají z protonů (H⁺), jsou obsaženy v koncentraci $\geq 0,5$ mmol/l, rezonují podél osy chemického posunu v různých frekvencích a je-li zároveň dosaženo potlačení signálu vody.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Martin Bulik, bulik@fnusa.cz

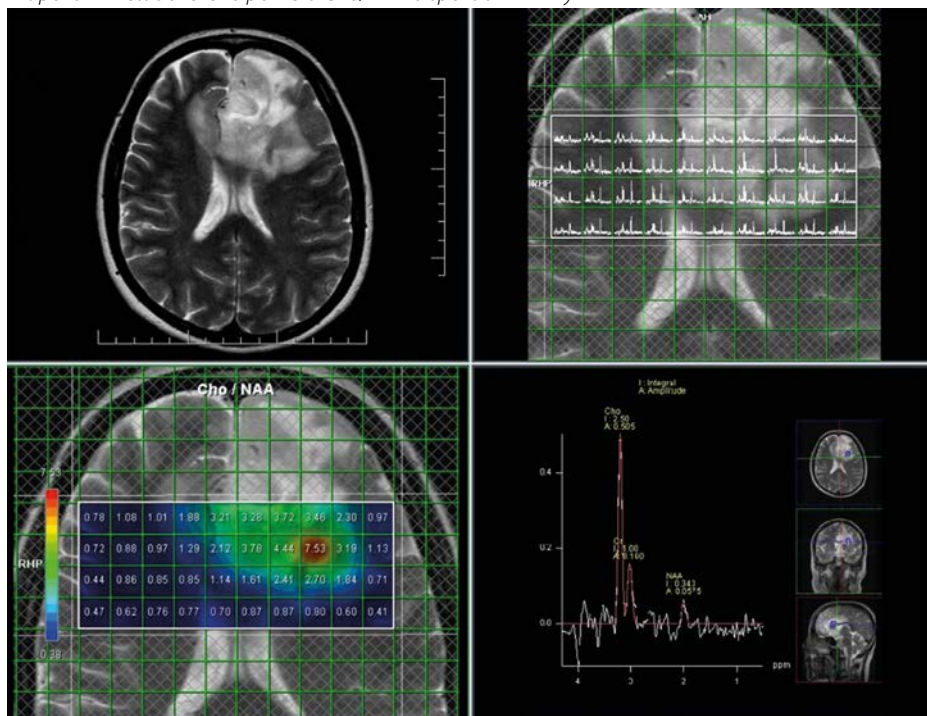
Klinika zobrazovacích metod LF MU a FN u sv. Anny v Brně, Pekařská 53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Neurol. praxi 2016; 17(5): 283–286

Článek přijat redakcí: 18. 5. 2016

Článek přijat k publikaci: 8. 7. 2016

Obr. 1. Příklad lokalizace spektroskopie u pacienta s tumorem frontálního laloku vlevo, barevného mapování metabolického poměru Cho/NAA a spektrální křivky



Pro dané spektrum je pozice jednotlivých metabolitů na horizontální ose určena principy chemického posunu, vyjádřeno jednotkami pars per million (ppm). Po zpracování příslušných faktorů, jako jsou například počet protonů nebo relaxační časy, může být signál převeden na koncentrace metabolitů výpočtem plochy pod křivkou (AUC, area under curve). Stanovení absolutních koncentrací metabolitů je velice komplexní proces. Kromě technických úskalí s nutností změření interní reference je nutné brát v úvahu i fakt, že jejich koncentrace závisí na lokalizaci vyšetřovaného objemu a na věku vyšetřovaného. Z těchto důvodů je v běžné klinické praxi častější používání metabolických poměrů nežli relativních koncentrací metabolitů.

MR spektroskopie může vznikat prostřednictvím jakýchkoliv atomových jader s vhodným spinem. Ve skutečnosti jsou v medicínských indikacích používány většinou vodík (H), fosfor (P) a uhlík (C). Nejčastěji jsou používány v provedení in vivo spektroskopie atomy vodíku (protony), protože jsou přirozeně v nadbytečné míře obsaženy v lidském těle a ve srovnání s ostatními prvky jsou více senzitivní magnetickému poli. Použitím spektroskopie je možné simultánně hodnotit různé okrsy léze, mapovat její heterogenitu a identifikovat oblasti vyšší nebo nižší nádorové aktivity dané léze. Dále umožňuje stranové srovnání s kontralaterální zdravou he-

misférou, získávání spekter z oblasti léze i okolní mozkové tkáně a redukci efektu parciálního objemu i hodnocení z malé velikosti vyšetřovaného objemu (kolem 1 cm³).

Metabolické změny gliomů

Zdravá mozková tkáň má relativně konstantní složení vnitřního prostředí. Ke změnám homeostázy ovšem dochází v důsledku nežádoucích biochemických procesů, tedy onemocnění. V důsledku nádorového bujení dochází ke kvalitativním i kvantitativním změnám v koncentraci některých metabolitů, čehož lze využít diagnosticky. I když dokáže MR spektroskopie v závislosti na technických parametrech MR přístroje detekovat různé metabolity, pro využití v rámci neuroonkologie hodnotíme nejčastěji N-acetylaspartát (NAA), cholin (Cho), kreatin (Cr), lipidy (Lip), laktát (Lac), myoinositol (mI) a glutamát-glutamin (Glx). Změny přítomnosti a koncentrací těchto metabolitů se pak mohou lišit v závislosti na histologii a stupni malignity intrakraniálních nádorů.

N-acetylaspartát

N-acetylaspartát se považuje za marker density a viability neuronů. Redukce NAA a metabolického poměru NAA/Cr lze proto pozorovat u gliomů v souvislosti se sníženým počtem neuronů, respektive „naředení“ neuronální po-

pulace nádorovými gliálními buňkami. Pokud jsou koncentrace NAA ve fyziologickém rozmezí, ve vyšetřované oblasti se většinou o přítomnost nádorové tkáně, s výjimkou několika specifických situací, nejedná. Například u nízkostupňových gliomů mohou být metabolické změny podobné těm v běžné mozkové tkáni. Dále v případech kdy je vyšetřovaná léze mnohem menší, než je velikost vyšetřovaného objemu. Tehdy efekt parciálního objemu okolní nepatologické tkáně falešně zvyšuje hodnoty signálu NAA. Někdy i u infiltrativně rostoucích nádorů s nepočtenou populací nádorových buněk mohou být hodnoty NAA zachovány.

Kreatin

Kreatin představuje biomarker energetického metabolismu. Vzhledem k energetické náročnosti metabolismu neuronů je hladina Cr udržována za většiny situací relativně konstantní. Proto se Cr často využívá k výpočtu metabolických poměrů (například NAA/Cr, Cho/Cr). Pokles koncentrace Cr může být ovšem patrný u vysoce maligních gliomů vlivem jejich vysokého energetického obratu (Bulik et al., 2013).

Cholin

Cholin je považován za hlavní metabolit v neuroonkologických indikacích. Zvýšení koncentrace Cho souvisí se zvýšeným obratem buněčných membrán ve smyslu destrukce a novotvorby buněk a s vyšší buněčnou hustotou vyplývající z proliferace nádorových buněk. Vyšší hladiny Cho běžně nacházíme u grade II a III gliomů. Naopak u glioblastomů (GBM) mohou být jeho koncentrace kvůli vysokému podílu centrální nekrózy nižší než u tumorů nižší malignity a dokonce redukovány pod úroveň normální mozkové tkáně, pokud měříme spektra z centra nekrotického okrsku. Z těchto důvodů je nutné umístit vyšetřovaný objem tak, aby obsahoval co největší podíl solidní nádorové tkáně a zároveň se snažit vyhnout nekrotickým částem. Při splnění těchto podmínek je možné zachytit zvýšení absolutních hodnot Cho a metabolických poměrů Cho/Cr a Cho/NAA typických pro intrakraniální tumory (Dowling et al., 2001). Mezi dnes asi nejčastěji sledovaný metabolický poměr u neuroonkologických pacientů patří Cho/NAA, který odráží jak vzestup koncentrace Cho, tak i pokles koncentrace NAA charakteristický pro gliální nádory.

Laktát

Laktát je za fyziologických okolností v nervové tkáni obsažen v minimálních koncentracích, jelikož se jedná o marker anaerobního metabolismu. Ke zvýšení jeho koncentrace dochází za stavů anaerobního metabolismu, jako je tomu například při nepoměru mezi cévním zásobením a metabolickými nároky nádorové tkáně, naopak v nenádorových souvislostech může tento stav imitovat přítomnost ischemie v určitých lokalitách a působit tak diferenciatně diagnostické obtíže. Úroveň laktátu má přímou úměru ke stupni malignity gliomů u dospělých jedinců, tedy čím vyšší koncentrace Lac na spektroskopické křivce, tím vyšší stupeň malignity. V případech primárních mozkových nádorů u dětí se laktát vyskytuje v podstatě u většiny z nich (Wang et al., 1995).

Lipidy

Přítomnost měřitelných koncentrací lipidů je jasným indikátorem přítomnosti nekrotické tkáně a často ji lze pozorovat u pacientů s mozkovými nádory či zánětlivými procesy, jako jsou abscesy (Lai et al., 2005). V neuroonkologii je tedy vysoká koncentrace Lip v centrální nesyťící se oblasti (nekrotická tkáň) charakteristická především pro glioblastom a metastázy. Samotná přítomnost Lip ovšem není patognomická pro maligní nádory, jelikož je možné Lip detekovat také u výše zmíněných abscesů nebo akutních demyelinizačních lézí v souvislosti s narušením myelinové pochvy.

Myoinositol

Hodnoty ml a metabolického poměru ml/Cr ve vyšetřovaném objemu upřesňují hodnocení stupně malignity gliomů (Bulik et al., 2013). Poměr ml/Cr je většinou vyšší u nízkostupňových nádorů než u vysoce maligních a lze jej využít i v primární diagnostice intrakraniálních ložisek. Jeho výrazné zvýšení bývá spojováno s výskytem nenádorových lézí.

Glutamát-glutamin

Pokud koncentrace Glx dosahuje jedné třetiny NAA, můžeme jej označit za zvýšený. S výjimkou meningeomů, pro které je zvýšení koncentrace Glx typické, signifikantní zvýšení tohoto metabolitu naznačuje výskyt nenádorové léze, jako například infekce a encefalitidy, ischemie, jaterní encefalopatie, či nedostatek některých enzymů.

Klinické indikace spektroskopie v neuroonkologii

Rozlišení nádorových a nenádorových lézí

Protonová MR spektroskopie umožňuje odlišení lézí s obdobnými charakteristikami dle vyšetření konvenční magnetickou rezonancí. Spolehlivost rozlišení nádorových a nenádorových lézí má velmi vysokou přesnost, a pokud ji kombinujeme se strukturálním zobrazením, zvyšuje se tak vzájemná diagnostická specifita. Za nejspecifičtější marker intrakraniální neoplazie je považován cholin. Proto je zvýšení koncentrace Cho či metabolického poměru Cho/Cr a Cho/NAA pro nádorový růst typické. Ve studii s použitím MR spektroskopie McKnight (McKnight et al., 2002) prokázal senzitivitu a specifitu hodnoty metabolického poměru Cho/NAA > 2 k rozlišení nádorových a nenádorových lézí 96 % a 70 %. Pro hodnotu poměru vyšší než 2,5 se snížila specifita zachycení nádoru na 90 %, ale specifita vzrostla na 86 %. Je důležité mít na paměti, že získané spektrum není specifické pro jednu patologii, a proto je zcela zásadní kombinace multimodálního přístupu v diagnostice. Mezi nejčastěji kombinované metody patří strukturální MR, difúzně a perfúzně vážené zobrazování, protonová MRS a PET-CT.

Histologie

Na základě spektrální analýzy lze nastínit histologickou povahu vyšetřované léze a závěry MR spektroskopie je možné dále zpřesnit použitím multimodálního přístupu. Například meningeomy a schwannomy jsou non-neuronální tumory a jako takové takřka neobsahují NAA a Cr. Pokud je u těchto nádorů patrný vzestup alaninu a glutaminu, většinou se jedná o meningeom (Crisi, 2011). V případech meningeomů však mohou spektra obsahovat pouze lipidy. Signifikantní vzestup hladiny lipidů u sellárních a suprasellárních lézí budí podezření na diagnózu kraniofaryngeomu. Pokud zvažujeme diferenciatní diagnostiku lymfomu a GBM, tak nález zvýšení hladiny lipidů v solidní složce nádorového ložiska favorizuje výslednou diagnózu lymfomu (Castillo et al., 1998).

Odlišení primárních nádorů a metastáz

Kompletní či částečná absence hladin NAA a Cr naznačuje přítomnost metastatického

ložiska, které není neuronálního původu. Další možností je podrobit spektrální analýze perifokální oblasti. Dle dostupné literatury je patrné, že pokud se v nich nacházejí zvýšené hladiny Cho, šlo ve většině případů o pacienty s primárním mozkovým nádorem, naopak pokud tyto hladiny byly v normě, šlo o pacienty s vazogenním edémem v okolí intrakraniálních metastáz (Server et al., 2010).

Grading gliomů

Výhodou MRS v hodnocení gradingu mozkových nádorů oproti biopsii je možnost hodnocení většího objemu dané léze. Navíc biopsie často nebývá cílena do oblasti nejvyšší celularity, a proto může falešně podhodnocovat grading heterogenních nádorových lézí. Mezi nejčastěji hodnocené metabolity patří na prvním místě Cho. Existuje vysoká shoda mezi in vivo měřením koncentrací cholinu a in vitro stanovením markerů nádorové proliferace (např. Ki-67). Na základě těchto zjištění je stanovování hladin Cho považováno za vhodné měřítko proliferační aktivity tumorů in vivo (Bulik et al., 2013). S výjimkou GBM, u kterých tato závislost bývá ovlivněna přítomností nekrotických okrsků, hladiny cholinu souvisí s buněčnou hustotou, a proto se u vysokostupňových gliomů nachází vyšší hladiny cholinu. Rovněž u laktátu byla prokázána přímá úměra mezi jeho koncentrací a nádorovým gradem, jelikož vyšší hladiny Lac jsou patrné u vysoce maligních nádorů (Law et al., 2003). Výskyt lipidů je charakteristický pro high-grade nádory s nekrotickými okrsky, ale rovněž se mohou vyskytovat u low-grade gliomů. U vysoce maligních tumorů bývá patrná výrazná redukce hladiny NAA a Cr. Důležité informace může přinést i stanovení ml. U většiny nízkostupňových nádorů je hodnota metabolického poměru ml/Cr vyšší než u tumorů vyššího maligního potenciálu.

Navigace neurochirurgických intervencí

Použitím MRS je možné identifikovat oblasti nádorové infiltrace s nejvyšší hodnotou absolutní koncentrace Cho či metabolického poměru Cho/NAA a Cho/Cr a tím pádem i nejvyšší nádorovou aktivitou. Právě tato místa jsou ideálním cílem stereotakticky navigované biopsie (Bradac et al., 2014). Daným postupem se snižuje riziko podhodnocení stupně malignity,

kterým je stereotaktická biopsie navigovaná podle strukturální MR významně zatížena.

Hodnocení rozsahu gliomů

Rozsah nádorové infiltrace bývá většinou větší než rozsah postkontrastně se sytících okrsků dle strukturální MR. Na druhou stranu T2 hypersignální oblasti v okolí nádorových ložisek reprezentují perifokální edém, nádorovou infiltraci a poléčebné změny vlivem radioterapie a chemoterapie. Z těchto důvodů bývá nutné ke zhodnocení skutečného rozsahu gliomů provést MR spektroskopie (Wagnerova et al., 2012).

Hodnocení progresu gliomů

MR spektroskopie má také potenciál predikovat riziko progresu nádorové neoplazie a sledovat průběh onemocnění. Za prognostické faktory bývají u pacientů s intrakraniálními neuroepiteliálními tumory označovány hladiny Cho a Lac. Vzestup koncentrací Cho v rámci vyšetřované léze je spojován s vyšším rizikem nádorové progresu. Současná přítomnost lipidů a daného vzestupu hladiny Cho je spojována se špatnou prognózou. Opakované MRS mohou být součástí sledování u pacientů po onkologické léčbě primárních nádorů mozku. Jako progresu bývá v literatuře

označován vzestup hladin Cho o více jak 45 % oproti předchozímu vyšetření. Jako stav bez progresu bývá označován pokles hladin Cho, jejich stabilní hodnota či vzestup o méně než 35 % oproti předchozímu vyšetření (Tedeschi et al., 1997).

Poradiační změny a rekurence gliomů

Protonová MRS se může významně uplatnit také v poléčebném sledování intrakraniálních nádorů. Umožňuje sledovat odpověď na komplexní onkologickou léčbu, odhalit reziduum či recidivy původního tumoru, i když pacient vykazuje klinické zlepšení. MR spektroskopii lze využít také k odlišení rezidia či recidivy původního tumoru od poléčebných změn, poranění ve smyslu pseudoprogresu či radionekrózy (Kazda et al., 2016). Jako nejvhodnější v hodnocení těchto situací se jeví korelace strukturálního nálezu a výsledku protonové MRS.

Použití spektroskopie v dalších neurologických indikacích

MR spektroskopie lze účelně využít nejen v rámci neuroonkologie, ale také u neonkologických diagnóz, jako jsou neurodegenerativní a metabolická onemocnění CNS, vaskulárních onemocněních, hypoxie, epilepsie, demyelin-

zační onemocnění, v případě intrakraniálních infekcí, poranění mozku a psychiatrických diagnóz.

Závěr

Použití protonové MR spektroskopie má v neuroonkologických indikacích svá opodstatnění a na mnoha pracovištích v celosvětovém měřítku bývá součástí standardních vyšetřovacích algoritmů pomocí magnetické rezonance u pacientů s intrakraniální neoplazií. Jak při indikacích, tak při interpretaci spektroskopie, je vždy důležité mít na paměti její limitace. Například přítomnost rozsáhlé nekrózy, zakrvácení, kalcifikací, melaninu a rovněž anatomická lokalizace (v blízkosti kosti, dutin, atd.) může negativně ovlivnit diagnostickou výtěžnost naměřeného spektra. Neurochirurgický materiál může působit susceptibilní artefakty. Kortikosteroidy mohou ovlivňovat absolutní koncentrace metabolitů, ale neprojevují se v metabolických poměrech. Vzhledem k diskrétní dislokaci mozkové tkáně a v ní obsažených lézí po otevření kalvy je otázkou, zda zůstává proveditelnost MRS v rámci peroperačních indikací (Zhang et al., 2015). Vzhledem k výrazné interinstitucionální variabilitě výsledků MR spektroskopie je zcela zásadní adekvátní zkušenost provádějícího pracoviště a hodnoceního neuroradiologa.

LITERATURA

1. Bradac O, Vrana J, Jiru F, Kramar F, Netuka D, Hrabal P, Horinek D, de Lacy P, Benes V. Recognition of anaplastic foci within low-grade gliomas using MR spectroscopy. *Br J Neurosurg.* 2014; 28(5): 631–636.
2. Bulik M, Jancalek R, Vanicek J, Skoch A, Mechl M. Potential of MR spectroscopy for assessment of glioma grading. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013; 115(2): 146–153.
3. Castillo M, Kwok L, Courvoisier HE, Hooper SR, Greenwood RS. Proton MR spectroscopy in psychiatric and neurodevelopmental childhood disorders: early experience. *Neuroimaging Clin N Am.* 1998; 8(4): 901–912.
4. Crisi G. (1)H MR Spectroscopy of meningiomas at 3.0T: the role of glutamate-glutamine complex and glutathione. *Neuroradiol J.* 2011; 24(6): 846–853.
5. Dowling C, Bollen AW, Noworolski SM, McDermott MW, Barbaro NM, Day MR, Henry RG, Chang SM, Dillon WP, Nelson SJ, Vigneron DB. Preoperative proton MR spectroscopic imaging of brain tumors: correlation with histopathologic analysis of resection specimens. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001; 22(4): 604–612.
6. Incidence zhoubných novotvarů v ČR v roce 2011. 204–10–15. Dostupný na <http://www.uzis.cz/rychle-informace/>

7. Kazda T, Bulik M, Pospisil P, Lakomy R, Smrcka M, Slampa P, Jancalek R. Advanced MRI increases the diagnostic accuracy of recurrent glioblastoma: Single institution thresholds and validation of MR spectroscopy and diffusion weighted MR imaging. *Neuroimage Clin.* 2016; 11: 316–321.
8. Lai PH, Li KT, Hsu SS, Hsiao CC, Yip CW, Ding S, Yeh LR, Pan HB. Pyogenic brain abscess: findings from in vivo 1.5-T and 11.7-T in vitro proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005; 26(2): 279–288.
9. Law M, Yang S, Wang H, Babb JS, Johnson G, Cha S, Knopp EA, Zagzag D. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003; 24(10): 1989–1998.
10. McKnight TR, von dem Bussche MH, Vigneron DB, Lu Y, Berger MS, McDermott MW, Dillon WP, Graves EE, Pirzkall A, Nelson SJ. Histopathological validation of a three-dimensional magnetic resonance spectroscopy index as a predictor of tumor presence. *J Neurosurg.* 2002; 97(4): 794–802.
11. Server A, Josefsen R, Kulle B, Maehlen J, Schellhorn T, Gad-

12. Tedeschi G, Lundbom N, Raman R, Bonavita S, Duyn JH, Alger JR, Di Chiro G. Increased choline signal coinciding with malignant degeneration of cerebral gliomas: a serial proton magnetic resonance spectroscopy imaging study. *J Neurosurg.* 1997; 87(4): 516–524.
13. Wagnerova D, Herynek V, Malucelli A, Dezortova M, Vymazal J, Urgosik D, Syrucek M, Jiru F, Skoch A, Bartos R, Sames M, Hajek M. Quantitative MR imaging and spectroscopy of brain tumours: a step forward? *Eur Radiol.* 2012; 22(11): 2307–2318.
14. Wang Z, Sutton LN, Cnaan A, Haselgrove JC, Rorke LB, Zhao H, Bilaniuk LT, Zimmerman RA. Proton MR spectroscopy of pediatric cerebellar tumors. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1995; 16(9): 1821–1833.
15. Zhang J, Zhuang DX, Yao CJ, Lin CP, Wang TL, Qin ZY, Wu JS. Metabolic approach for tumor delineation in glioma surgery: 3D MR spectroscopy image-guided resection. *J Neurosurg.* 2015 Dec 4: 1–9.