

# Магнитно-резонансная спектроскопия: информативность и эффективность диагностики злокачественных опухолей (обзор и портфолио)

Н.К. Терновой<sup>1</sup>, О.В. Дроботун<sup>1</sup>,  
Н.Н. Колотилов<sup>2</sup>, Е.В. Туз<sup>1</sup>,  
В.В. Вовк<sup>1</sup>

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины<sup>1</sup>, г. Киев  
ГУ «Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины»<sup>2</sup>, г. Киев

Магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) представляет собой информативный, неинвазивный способ диагностики, выполняемый комплементарно к МРТ и представляющий уникальную информацию: регистрируемые в рамках способа спектры отражают относительное содержание биологически активных веществ в том или ином объеме ткани и в определенной степени (любой способ измерения соприкасается с фундаментальным свойством природы – неопределенностью [4]) характеризуют процессы метаболизма в этом объеме.

Метаболические изменения предшествуют структурным, то есть возникновение изменений на спектрах опережает появление таковых на традиционной МРТ, а, следовательно, МРС может быть полезна в раннем выявлении патологии [22].

Потенциальная область применения МРС в клинической практике онкологии тривиальна: дифференциальная диагностика опухолей, анализ степени злокачественности опухоли, визуализация ответа опухоли на химиотерапию, лучевую терапию и прогнозирование результата лечения [16,20,25,29,37].

**Цель работы** – изложить в рамках инфографики исходные визуальные данные МРС злокачественных опухолей различной локализации для перспективных мультиплатформенных систем научной визуализации. Напомним, что научная визуализация занимается вопросами точного и понятного человеку отображения объектов, процессов и явлений, представляющих научный/практический интерес [8]. Приём изложения материала подобен таковому статей [3,22].

МРС основана на явлении ядерного магнитного резонанса. При МРС можно использовать атомы  $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{N}$ ,  $^{19}\text{F}$  и  $^{23}\text{Na}$ . Относительно хорошо разработаны и используются 2 основных метода МРС: фосфорная ( $^{31}\text{P}$  – МРС) и протонная ( $^1\text{H}$  – МРС) спектроскопия. Подробно физика МРС описана в работах [9,12].

За счёт различного химического окружения протоны (элементарная частица, входит в состав атомных ядер) одного химического соединения отличаются от другого своими резонансными частотами. Это различие частот называют химическим сдвигом  $\delta$ . Ядра, включенные в разные структурные фрагменты молекулы, имеют различающиеся  $\delta$ , что приводит к образованию спектра. Резонансные частоты пропорциональны индукции магнитного поля томографа. Величину химического сдвига (десятки и сотни Гц) для удобства делят на основную резонансную частоту ядра (десятки и сотни МГц) и получают безразмерную величину (не зависящую от индукции внешнего магнитного поля) сдвига  $\delta$  в миллионных долях (м.д. или ppm, parts per million). Значения  $\delta$  являются специфическими характеристиками структурных фрагментов молекулы [6,9].

Величины  $\delta$  отсчитывают от выбранного стандарта. В  $^1\text{H}$ -МРС это сигнал протонов воды ( $\delta=4,7$  ppm), в  $^{31}\text{P}$ -МРС – сигнал фосфатной группы фосфокреатина ( $\delta=0$  ppm) [6,12].  $^1\text{H}$ -МРС существенно осложняется наличием в клетках и тканях большого количества воды (около 95 %), сигнал которой в спектрах тканей является доминирующим и мешает наблюдению сигналов метаболитов (от сигнала протонов воды избавляются с по-

мощью, например, режима преднасыщения селективными импульсами  $90^\circ$  на частоте протонов воды).

Интегральная площадь, ограниченная пиком (строго пропорциональна количеству резонирующих атомов химического соединения), может представлять количественный показатель при условии использования внешнего стандарта (известной концентрации). Некоторые томографы автоматически рассчитывают относительную площадь под номерами кривых. При отсутствии этих чисел высота пика часто используется в качестве суррогатного маркера. Исторически сложилось и то, что ось X всегда отображается в обратном направлении, как на шкале Гц, так и шкале ppm. Это не имеет каких-либо дальнейших последствий, поскольку обе шкалы являются относительными. Вертикальная шкала обычно представлена в условных единицах [5].

Атом фосфора является идеальным элементом для МРС. Сигналы  $^{31}\text{P}$ -содержащих соединений, обычно наблюдаемые в спектрах биологических тканей, лежат в значительно более широком диапазоне химических сдвигов (от  $\delta = 250$  ppm до  $\delta = -250$  ppm), чем сигналы у ядра  $^1\text{H}$  [6]. Это существенно ограничивает возможности одновоксельной  $^{31}\text{P}$ -МРС: для получения удовлетворительно соотношения сигнал/шум при одном и том же времени сканирования необходимо увеличивать объем вокселя (проблема локализации гистологически относительно гомогенного по содержанию объема интереса). Для построения достоверного информативного

спектра требуется получить данные от довольно большого объема ткани (50-100 см<sup>3</sup>). Исследования ограничены такими крупными и относительно однородными органами, например, как печень, некоторые мышцы, головной мозг (табл. 1).

Результаты исследования могут быть представлены в виде: спектроскопических данных (спектра) – “моментального снимка” локального обмена веществ; таблиц концентраций метаболитов, их соотношений, pH тканей; метаболических карт, отражающих пространственное распределение концентрации определенных метаболитов в соответствии с анатомической структурой исследуемого объекта.

Известно 2 варианта  $^1\text{H}$ -МРС в зависимости от пространственной локализации и объема источника информации: одновоксельная и мультивоксельная [11,35]. Одновоксельная МРС получает спектр от 1 вокселя, мультивоксельная – от матрицы вокселей.

Мультивоксельная МРС позволяет не только получить спектр из патологической зоны, но и дает возможность сравнить его со спектром рядом расположенных вокселей (например, от интактных участков), то есть визуализировать пространственную биохимическую вариабельность на большой площади гетерогенной ткани (визуализация гетерогенности метаболизма в опухоли необходима для планирования режима гамма-ножа [30]). Мультивоксельная МРС используется весьма ограниченно ввиду более длительного времени сбора данных. Кроме того, размеры опухолей не настолько велики,

**Таблица 1.**  
**Пространственное разрешение МРТ и МРС [24].**

Технология	1D разрешающая способность, мм	3D разрешающая способность, мм <sup>3</sup>
МРТ микроскопия [2]	0.04-0.005	0.05
Мини МРТ*	0.04	0.1
МРТ	0.25-1	0.5-1
Мини МРС*	1-5	20-100
$^1\text{H}$ – МРС	5-20	1000-4000
$^{31}\text{P}$ – МРС	20	8000

\* – для мелких лабораторных животных

чтобы использовать мультивоксельную спектроскопию.

Основные определяемые  $^1\text{H}$ - МРС метаболиты представлены в таблице 2.

**Лактат (Lac)** – конечный продукт анаэробного гликолиза, эффекта Варбурга (ран-

нее событие в онкогенезе, следствие мутаций в онкогенах и генах-супрессорах опухолей) – склонности раковых клеток большинства гистотипов опухолей производить энергию преимущественно с помощью очень активного гликолиза, а не посредством

**Таблица 2.**

*Химические сдвиги метаболитов при  $^1\text{H}$ -МРС [24].*

Метаболит	Химическая структура	ppm (63 МГц)
Липиды (Lip)	$\text{CH}_3, \text{CH}_2$	0.00–2.00
Лактат (Lac)	$\text{CH}_3$	1.33 (d)
	CH	4.07 (q)
Аланин (Ala)	$\text{CH}_3$	1.48 (d)
	CH	3.83 (q)
N-ацетиласпартат (NAA)	$\text{CH}_3$	2.01
	$\text{CH}_2$	2.62 (t)
	CH	–
Глютамат (Glu)	$\beta - \text{CH}_2$	2.13 (m)
	$\gamma - \text{CH}_2$	2.36 (m)
	$\alpha - \text{CH}$	3.79 (t)
Глютамин (Gln)	$\beta - \text{CH}_2$	2.13 (m)
	$\gamma - \text{CH}_2$	2.46 (m)
	$\alpha - \text{CH}$	3.81 (t)
$\gamma$ -аминобутират (GABA)	$\beta - \text{CH}_2$	1.88 (m)
	$\gamma - \text{CH}_2$	2.26 (m)
	$\alpha - \text{CH}_2$	2.95 (t)
Аспартат (Asp)	$\beta - \text{CH}_2$	–
	CH	–
Креатин/фосфокреатин (Cr/PCr)	$\text{CH}_3$	3.01
	$\text{CH}_2$	3.90
Соединения холина (Cho)	$\text{N}-(\text{CH}_3)_3$	3.23
	$\text{CH}_2$	3.76 (t)
Таурин	$\text{N}-\text{CH}_2$	3.37 (m)
	$\text{S}-\text{CH}_2$	3.37 (m)
Глюкоза	$\text{H}_{2-6}$	3.45 (m), 3.82 (m)
Цитрат (Ci)		2,6
Мио-инозитол (myo-Ins)	$\text{H}_5$	3.27 (m)
	$\text{H}_{1,3}, \text{H}_{4,6}$	3.56 (m)
	$\text{H}_2$	4.10
Сцилло-инозитол	$\text{H}_5$	3.35
Фенилаланил	Фенильное кольцо	7.3
Гистамин, гистидин	Имидазольное кольцо	7.9
		7.1

медленного гликолиза и окисления пирувата в митохондриях с использованием кислорода как в большинстве нормальных клеток. В клетках быстро растущей злокачественной опухоли уровень гликолиза почти в 200 раз выше, чем в нормальных тканях. При этом гликолиз остаётся предпочтительным даже в условиях, когда кислород в избытке. Лактат – один из энергетических субстратов, поддерживающих рост, пролиферацию и процессы метастазирования раковых опухолей. Используется как маркер гипоксии/анаэробного метаболизма и маркер визуализации в <sup>1</sup>H-MPC диагностике зон опухолевого роста. У здоровых добровольцев концентрация лактата находится на уровне предела чувствительности метода, то есть обычно на спектрах не обнаруживается [30].

**Холин (Cho, катион 2-гидроксиэтилтриметиламмония)** – входит в состав клеточных мембран. Сигнал Cho является суперпозицией сигналов холина, моноэфира холина и фосфорной кислоты, фосфохолина (PC) и диэфира, глицерофосфохолина (GPC), наибольший вклад в интенсивность суммарного сигнала вносит PC. Cho – компонент фосфолипидного метаболизма, маркер клеточных мембран, отражающий малигнизацию и пролиферацию клеток. В этот пик вносят свой вклад свободный холин и холинсодержащие компоненты: фосфохолин, глицерофосфохолин, в меньшей степени – фосфоэтаноламин, глюкоза (3,26 ppm), таурин (3,25 ppm) и миоинозитол (3,27 ppm) [31]. На томографах с индукцией поля 1-3 Тл эти пики подвергаются расширению и смещению и представлены одним комбинированным пиком. Учитывая весомый вклад содержащих холин метаболитов в состав сигнала на 3,2 ppm, их пик обычно относят к суммарному (общему) пику холинсодержащих компонентов (tCho). Предполагается, что накопление холина в злокачественных опухолях связано с тем, что его уровень пропорционален активности мембранного синтеза, холин идентифицируется как маркер скорости размножения клеток.

**N-ацетиласпартат (NAA)** – обнаруживается в тканях центральной нервной системы и лишь в незначительных количествах присутствует в периферических тканях [6]. Концентрация NAA варьирует в разных участках

головного мозга. Серое вещество мозга содержит больше NAA, чем белое вещество [9]. При патологических состояниях снижение уровня NAA указывает на потерю нейронов, что может быть связано с ишемией, дегенеративными заболеваниями головного мозга, опухолями и другой патологией. Снижение NAA наблюдается при многих патологиях, таких как глиома и лучевой некроз, которые включают разрушение или замену нейронов. Лимфомы или метастазы, как правило, демонстрируют низкие уровни NAA или их отсутствие из-за отсутствия нейронов в опухолевом компоненте.

**Креатин** (кислота 2-метилгуанидиноуксусная) – азотистое органическое соединение, фосфорилирование которого под действием креатинфосфокиназы генерирует креатинфосфат – источник срочной регенерации АТФ при мышечном сокращении. Биосинтез креатина (Cr) происходит с участием аминокислот глицина, аргинина и метионина. В значительном количестве содержится в скелетных мышцах, сердце, головном мозге, нервной ткани и в незначительных практически во всех органах. Креатин – маркер аэробного метаболизма клеток, единственный резервный макроэрг в скелетных мышцах, нейронах и других клетках [11].

На спектрах является самым постоянным пиком (3,02 ppm и 3,94 ppm.), независимым от уровня оксигенации и перфузии, поэтому используется как «эндогенный стандарт» для расчета отношений концентраций метаболитов. **Снижение** содержания креатина наблюдается при опухолях, инфекциях, гипоксии; **повышение** – при мышечных дистрофиях (прогрессирующая мышечная дистрофия, атрофическая миотония, миастения гравис), мышечной гипотрофии (острый полиомиелит, боковой амиотрофический склероз, миозит, проявляющийся в гипотрофии мышц), при голодании и кахексии, гипертиреозе и лихорадочных состояниях.

Креатин (Cr) и фосфокреатин (PCr) имеют перекрывающиеся спектры при измерении с помощью MPC, и поэтому обычно обозначаются как общий креатин (Cr + PCr).

**Миоинозитол (mI)** – алкоголь сахара, продукт деградации миелина. Физиологическая функция до сих пор не ясна, пред-

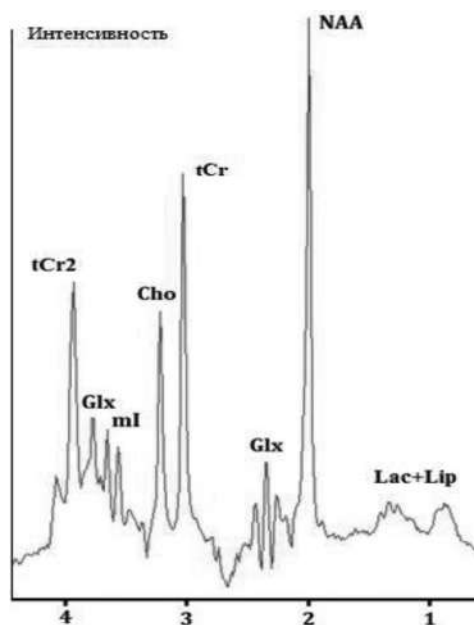
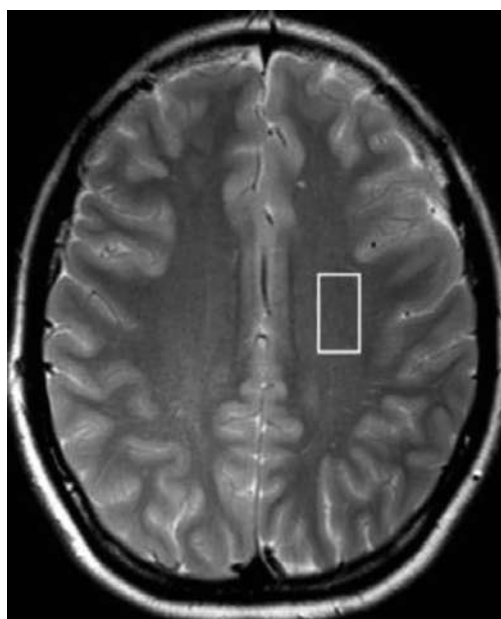
полагается что  $mI$  играет роль в регуляции внутриклеточной осмолярности и накоплении глюкозы. Наиболее известен как маркер пролиферации глии. Рост его концентрации может свидетельствовать о дисфункции клеточных мембран, снижение указывает на опухоли.

Напомним, что в отечественной радиологии имеется лишь 2 спорадических исследования по МРС опухолей: глиом полушарий

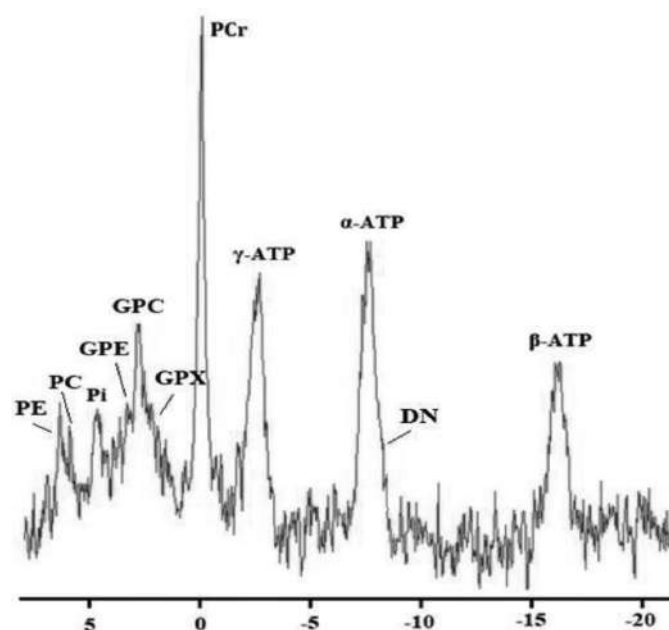
головного мозга (2000 г.) [13], рака предстательной железы (2008 г.) [1].

Представим **инфографику** репрезентативных спектров нормальной ткани и первичных злокачественных опухолей (рис. 1-28) и комментарии исследователей в отношении МРС диагностики некоторых наиболее изученных опухолей.

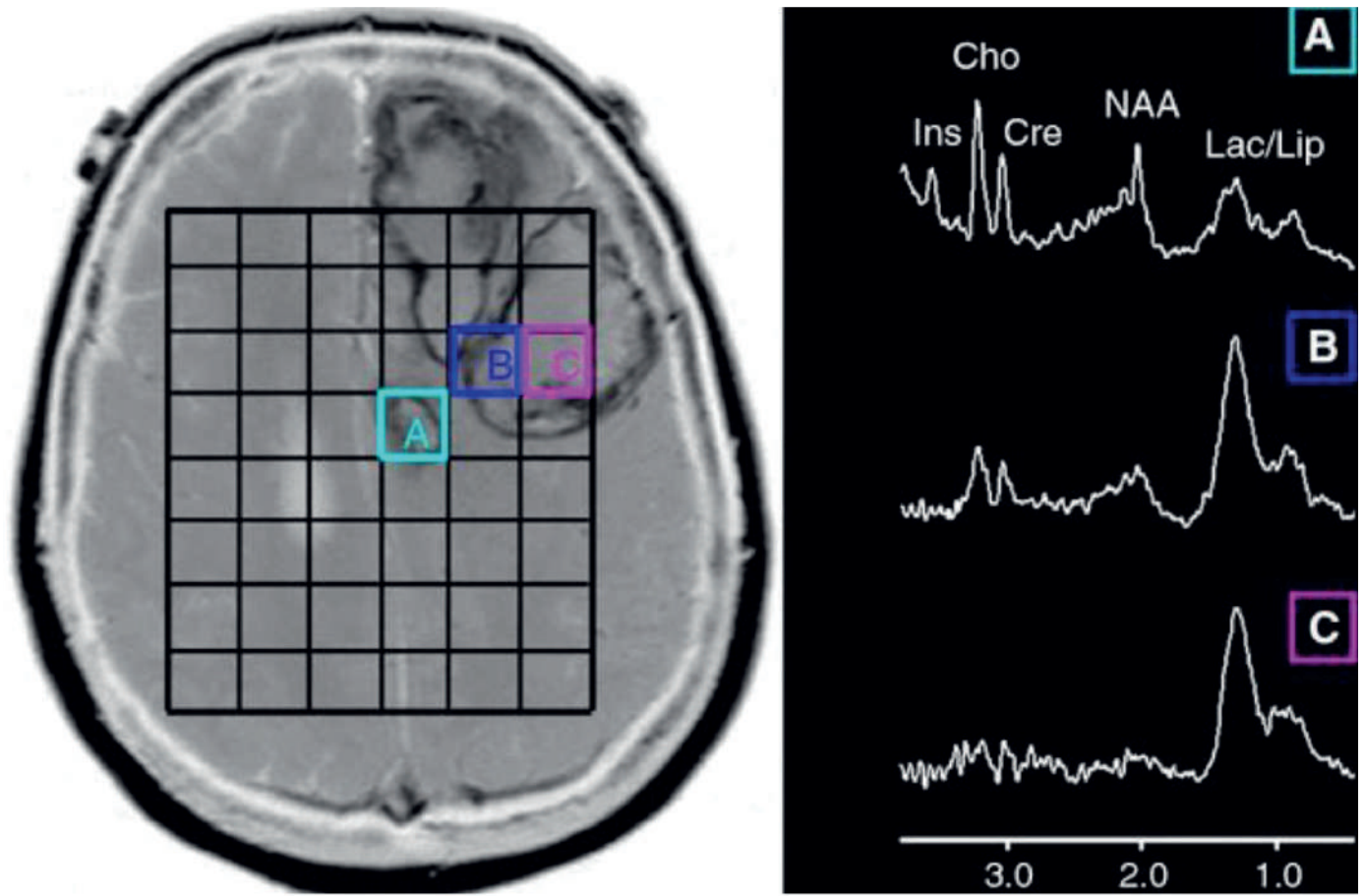
Портфолио (томографы с индукцией 1,5 Тл) представлено на рисунках 29-36.



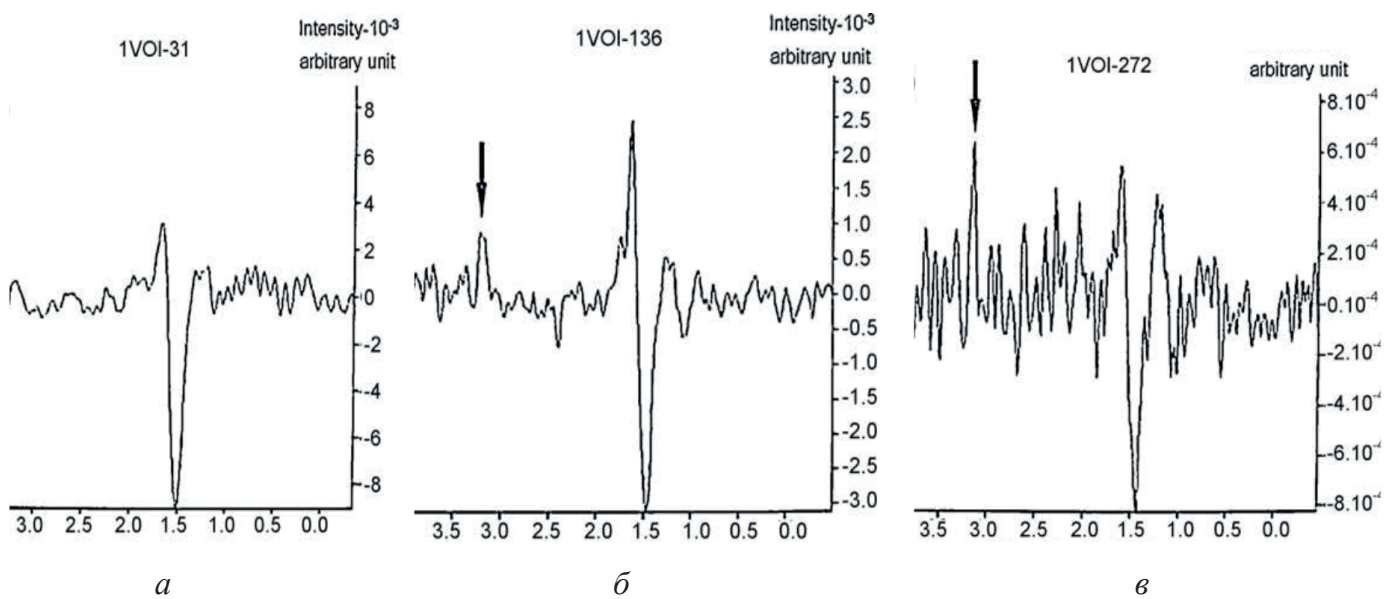
**Рис. 1.**  $^1H$ -МРС белого вещества головного мозга человека. 3 Тл. NAA – N-ацетиласпартат, Glx – суммарный сигнал глутамата и глутамина, tCr – суммарный сигнал креатина и фосфокреатина, Cho – холинсодержащие соединения, mI – миоинозитол, Lac+Lip – сигналы лактата и липидов [6]. Ордината – здесь и далее в произвольных единицах.



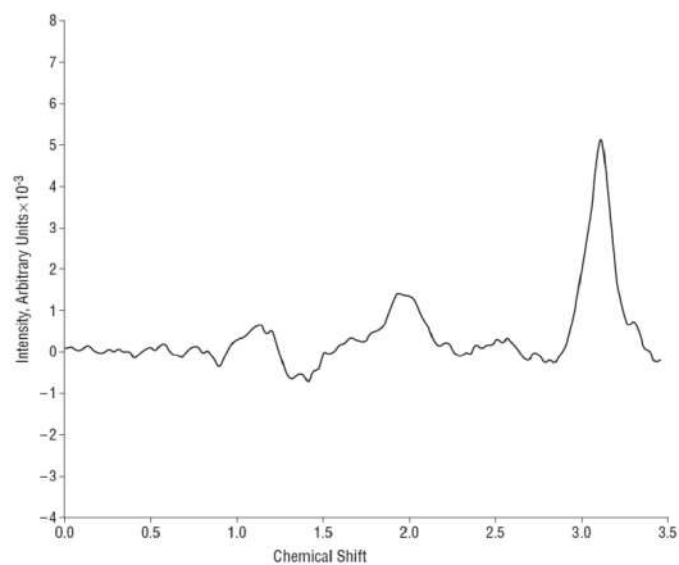
**Рис. 2.**  $^{31}P$ -МРС белого вещества головного мозга человека. 3 Тл. PE – фосфоэтанолламин, PC – фосфохолин, Pi – неорганический фосфат, GPE – глицерофосфоэтанолламин, GPC – глицерофосфохолин, GPX – неидентифицированные фосфодизэфиры, PCr – фосфокреатин, ATP – АТФ, DN – никотинамидадениндинуклеотид [6].



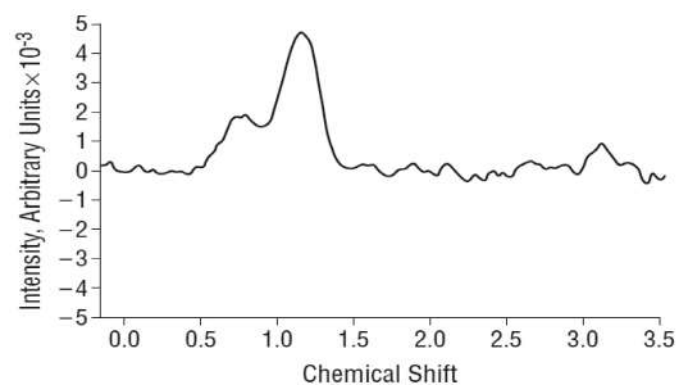
**Рис. 3.** Мультиформная глиобластома. Мультивоксельная  $^1\text{H}$ -МРС. Внутриопухолевая гетерогенность: от ткани с высоким сигналом холина (A) до некротической ткани (C) [34].



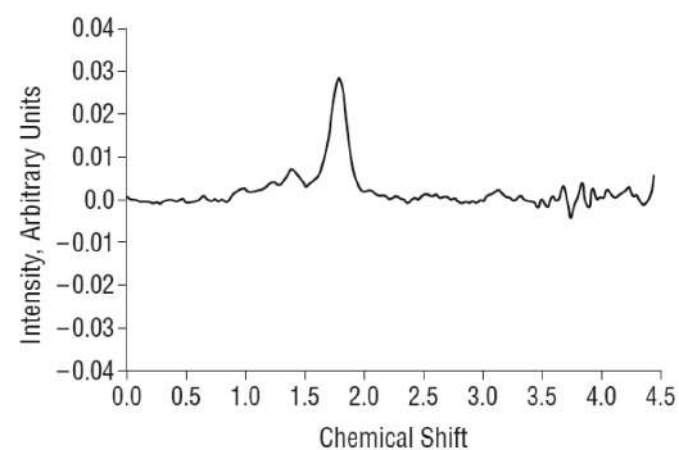
**Рис. 4.** Одновоксельная  $^1\text{H}$ -МРС. Доброкачественная невринома слухового нерва. Пик холина при разных TE: а – 31, б – 136, в – 272 [19].



а

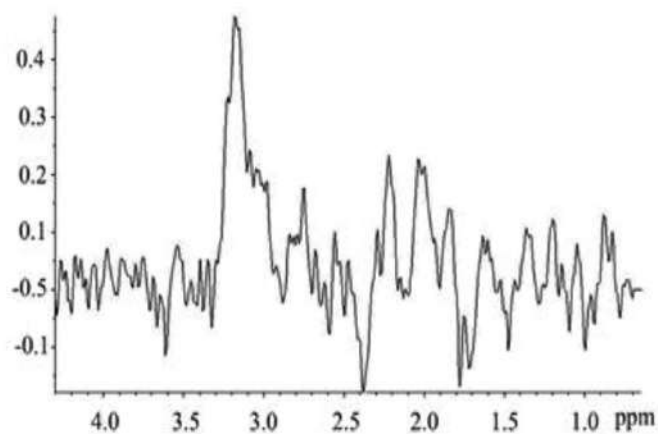
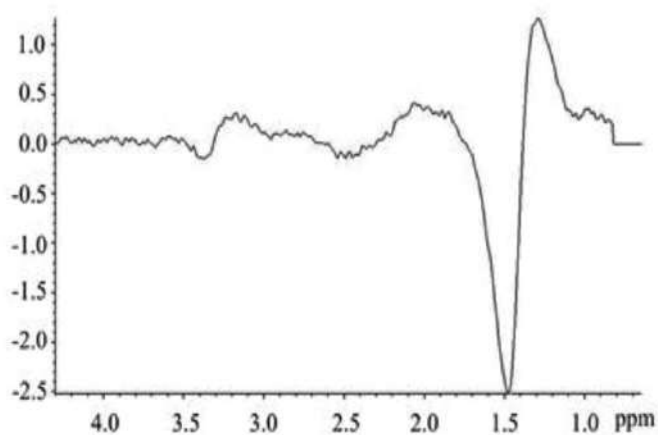
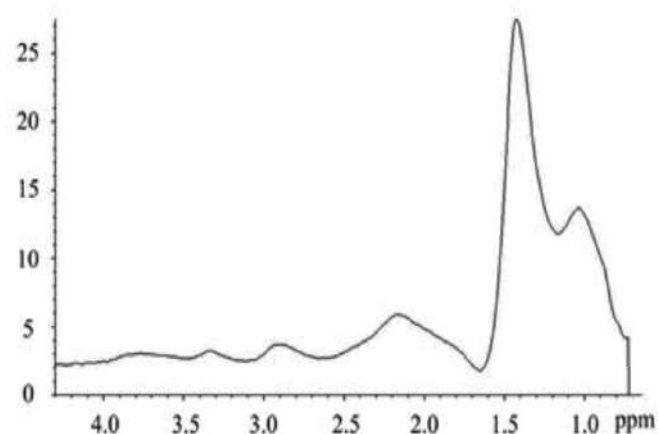


б

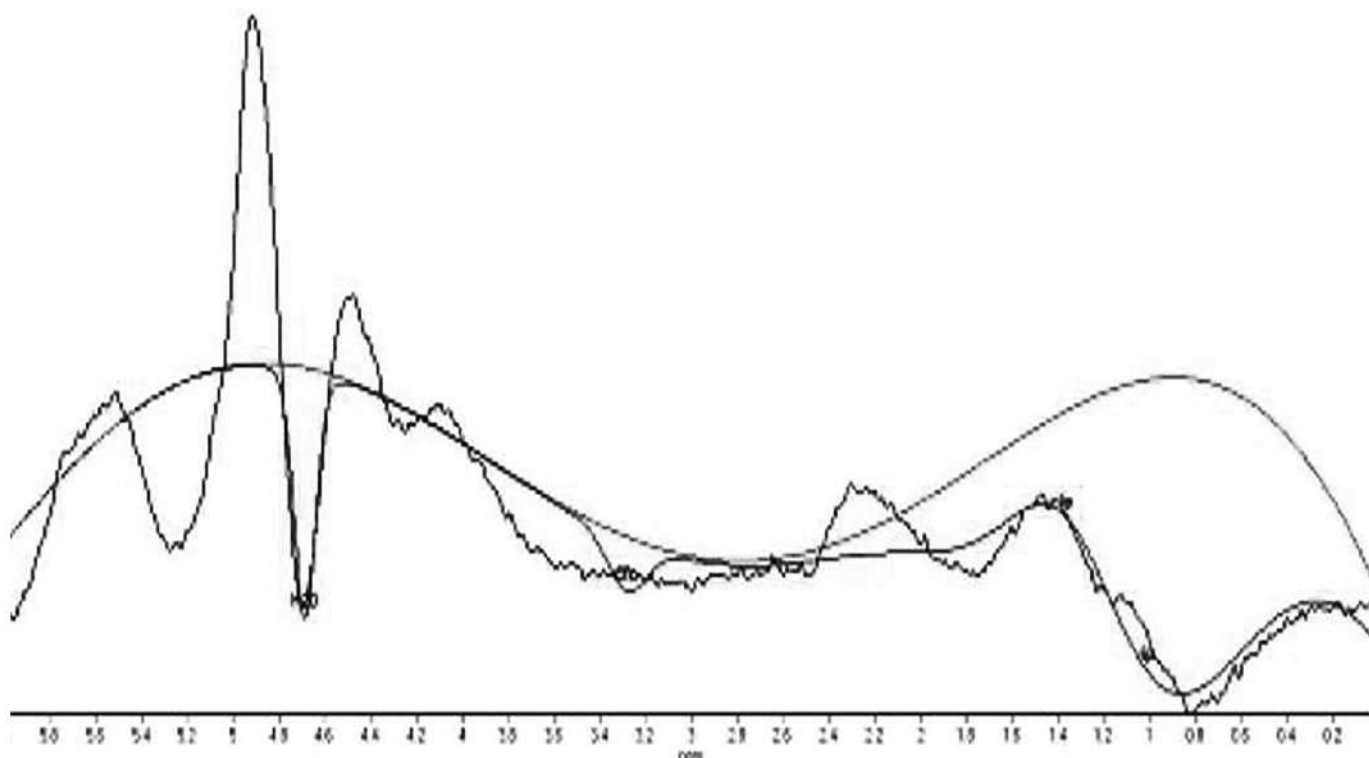


в

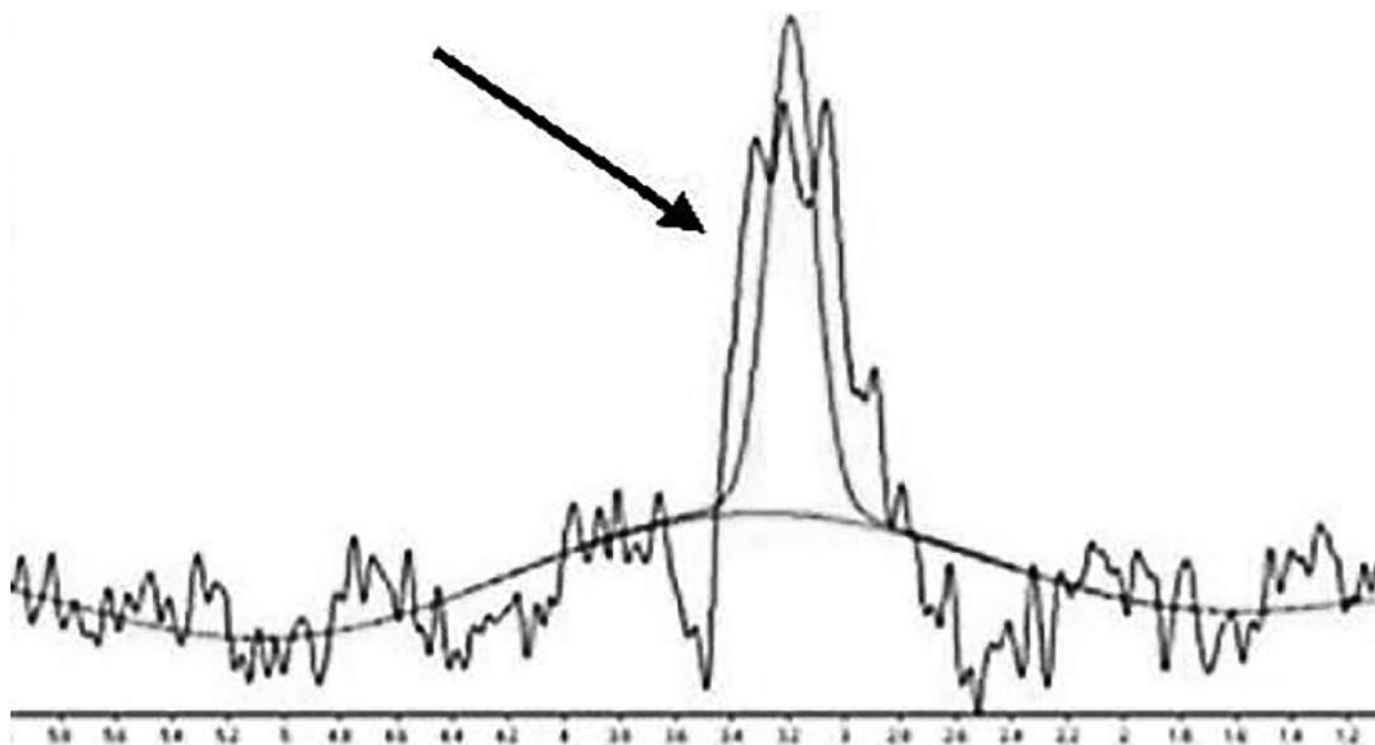
**Рис. 5.** Щитовидная железа. Фолликулярная карцинома: а - пик холина у инвазивной фолликулярной карциномы; б - пик холина у минимально инвазивной карциномы; в - отсутствие пика холина у фолликулярной аденоме [23].



**Рис. 6.** Мужчина, 41 год. Аденокарцинома правой верхней доли легкого, pT4N0M0 III A. МРС. 3 Тл. Воксел  $2 \times 2 \times 2$  см<sup>3</sup>. Бимодальный пик лактат-липиды при 1,0-1,5 ppm при TE = 30 мс (верх); пик инвертирован при TE = 135 мс, то есть сигнал лактата содержится в пике лактат-липид (середина). Пик общего холина около 3,2 ppm с подавлением жира (низ) [21].

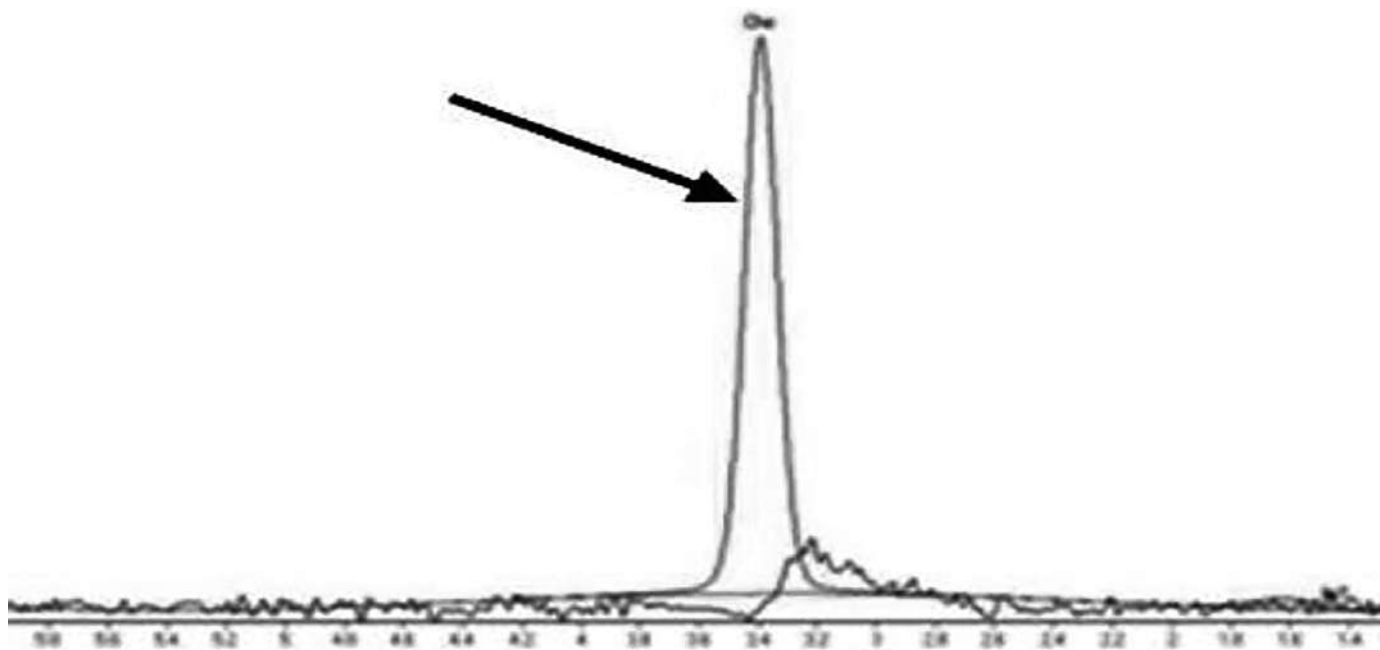


**Рис. 7.** Интактная молочная железа. Одновоксельная  $^1\text{H}$ -МРС. 3 Тл. Визуализируются пики липидов и воды. Пик  $t\text{Cho}$  на 3,2 ppm отсутствует [7].

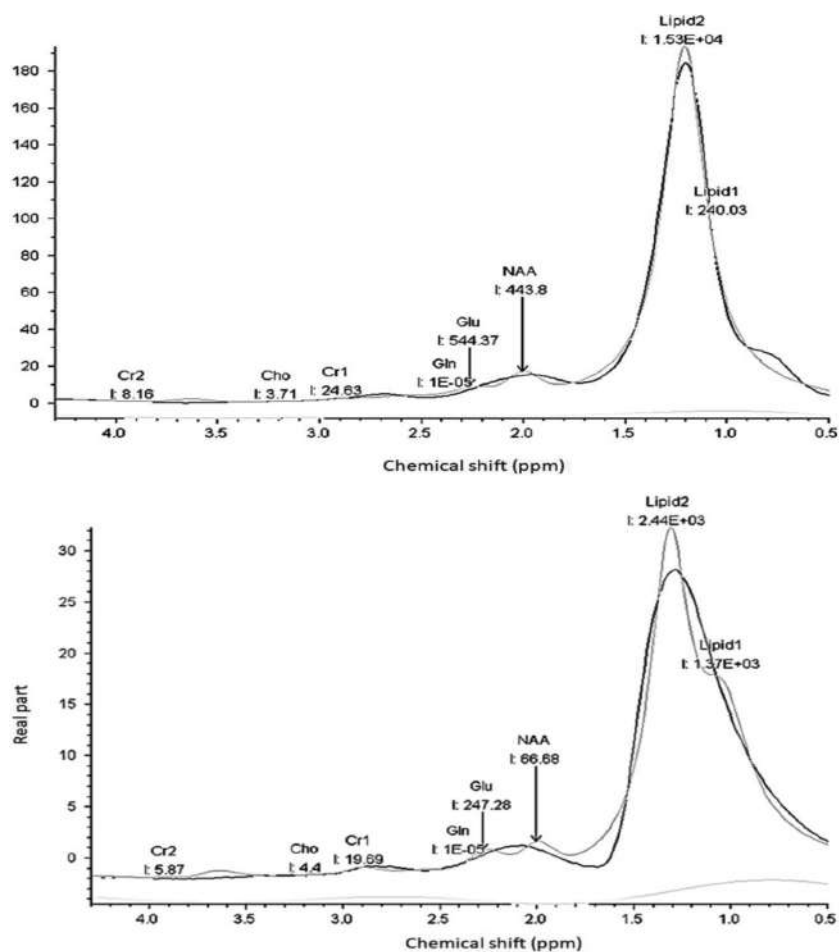


**Рис. 8.** Молочная железа. Медуллярная карцинома. Одновоксельная  $^1\text{H}$ -МРС 3 Тл. На 3,2 ppm пик  $t\text{Cho}$  (стрелка) [7].

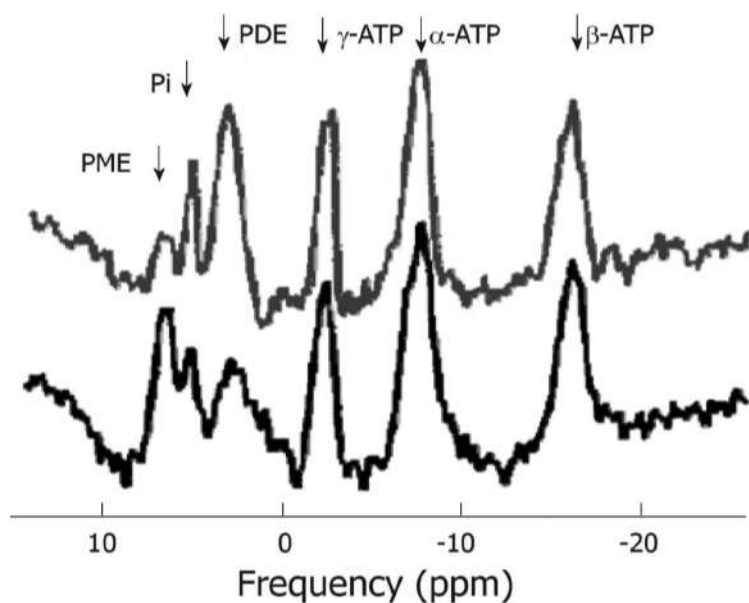




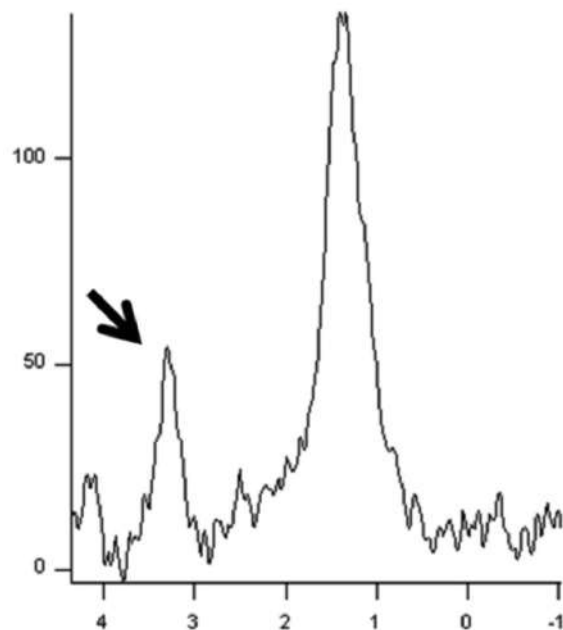
**Рис. 9.** Молочная железа. Инвазивная протоковая карцинома. Одновоксельная  $^1\text{H}$ -МРС, 3 Тл: на 3,2 ppm пик  $t\text{Cho}$  [7].



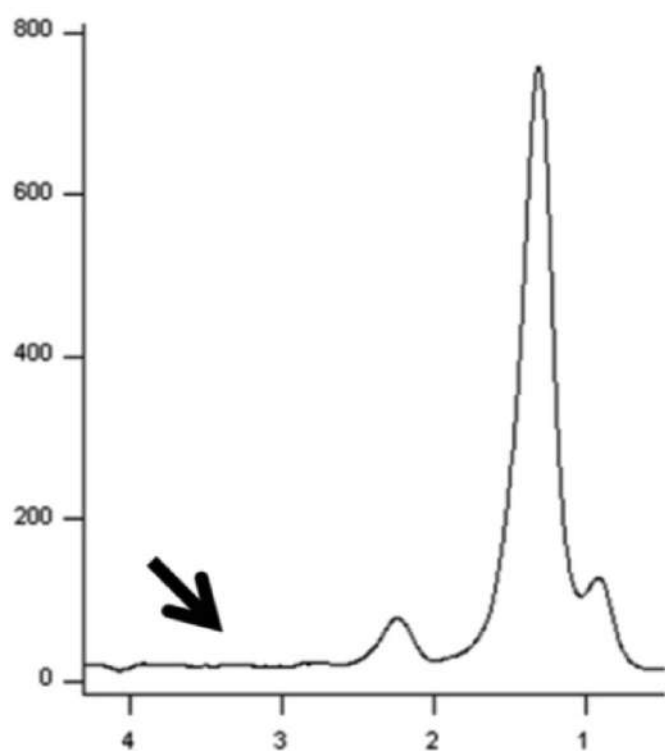
**Рис. 10.** Больная, 71 год. Рак головки поджелудочной железы ( $T_3N_1M_0$ ). Одновоксельная  $^1\text{H}$ -МРС, 3 Тл. Нормальная паренхима поджелудочной железы (вверху); рак (внизу), содержание метаболитов снижено [18].



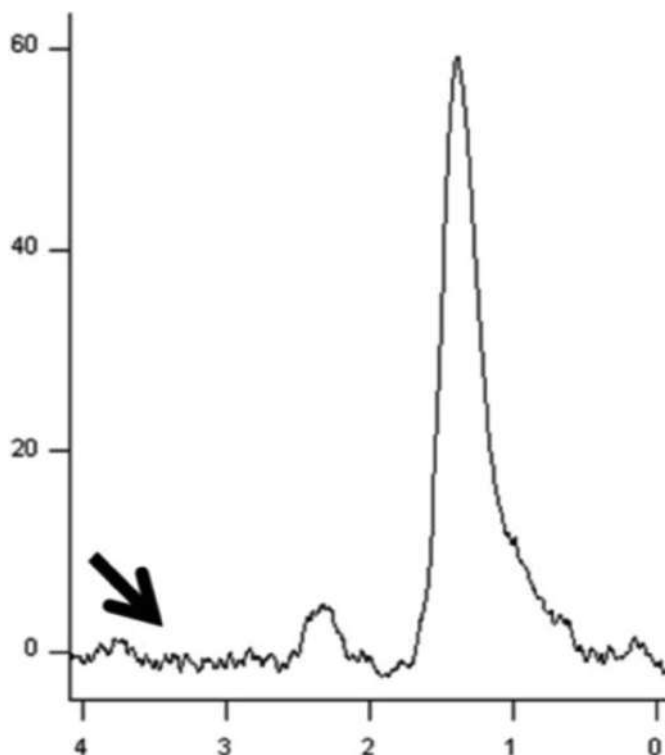
**Рис. 11.**  $^{31}\text{P}$ -МРС ткани печени здорового добровольца (вверху) и больного с гепатоцеллюлярной карциномой (внизу). РМЕ – сложные фосфомоноэфиры; РДЕ – фосфодиэфиры; Рi – неорганический фосфат; АТФ – аденозинтрифосфат [33].



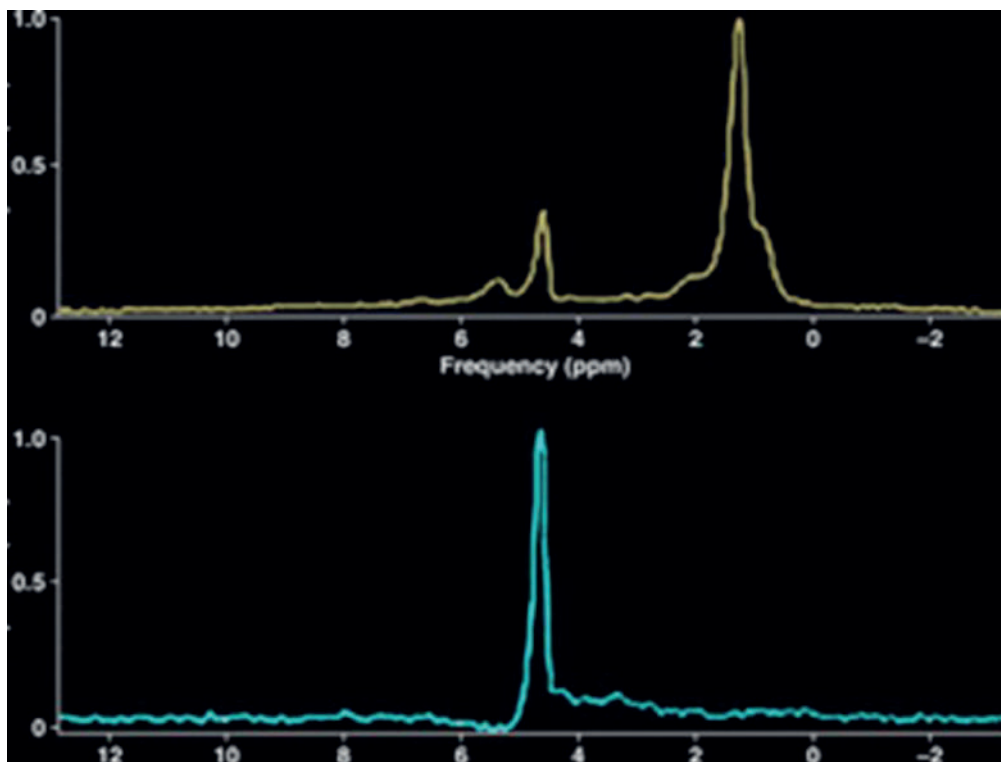
**Рис. 12.** Больная, 66 лет. Папиллярный почечно-клеточный рак. Одновоксельная  $^1\text{H}$ -МРС. 3 Тл. Пик холина (стрелка) [32].



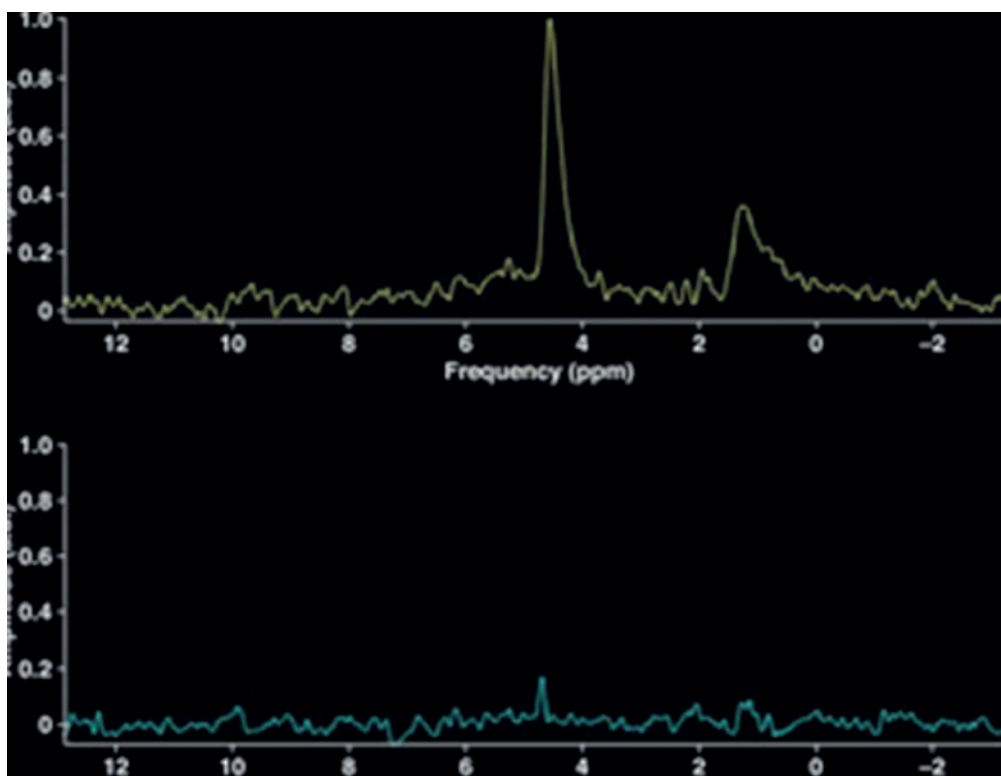
**Рис. 13.** Больная, 69 лет. Светлоклеточный почечно-клеточный рак. Одновоксельная  $^1\text{H}$ -МРС. 3 Тл. Пик холина отсутствует (стрелка) [32].



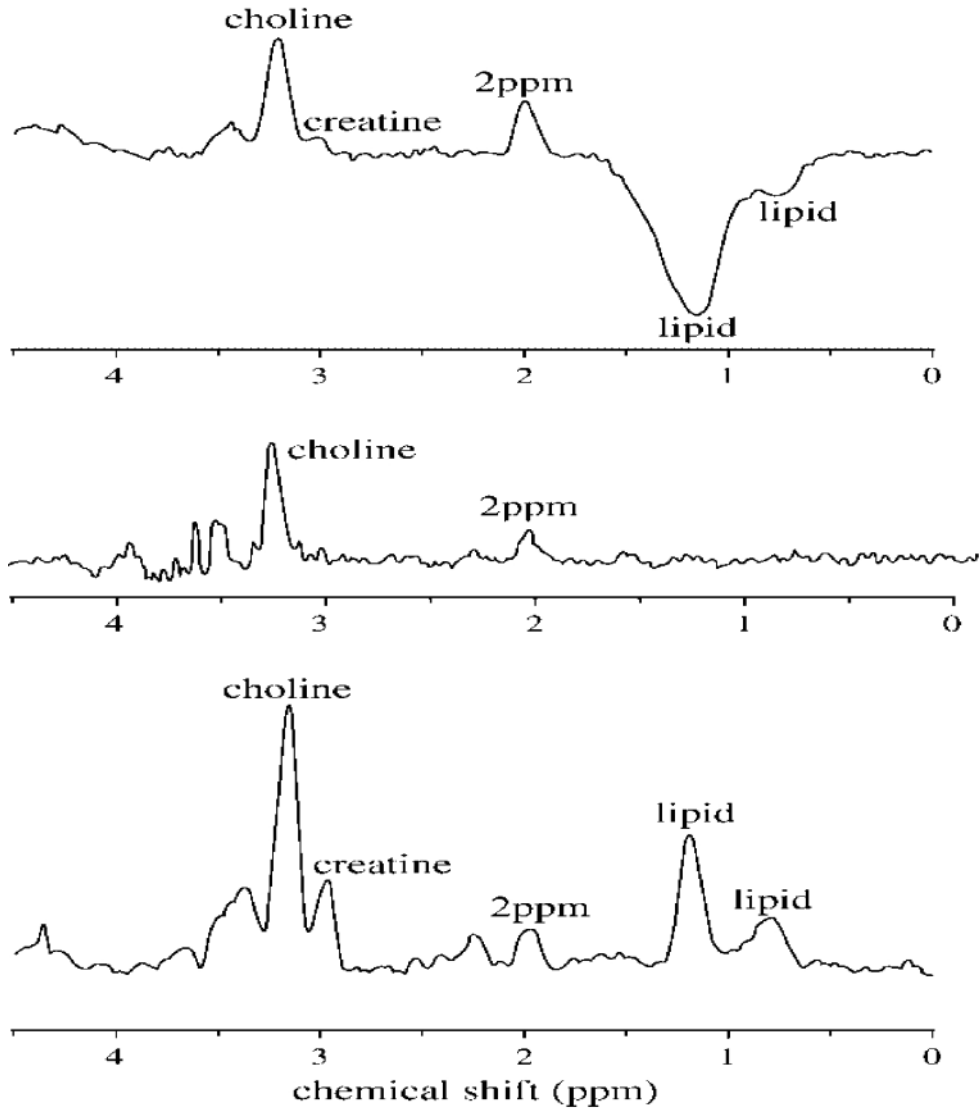
**Рис. 14.** Больной, 56 лет. Онкоцитома почки. Одновоксельная  $^1\text{H}$ -МРС. 3 Тл. Пик холина отсутствует (стрелка) [32].



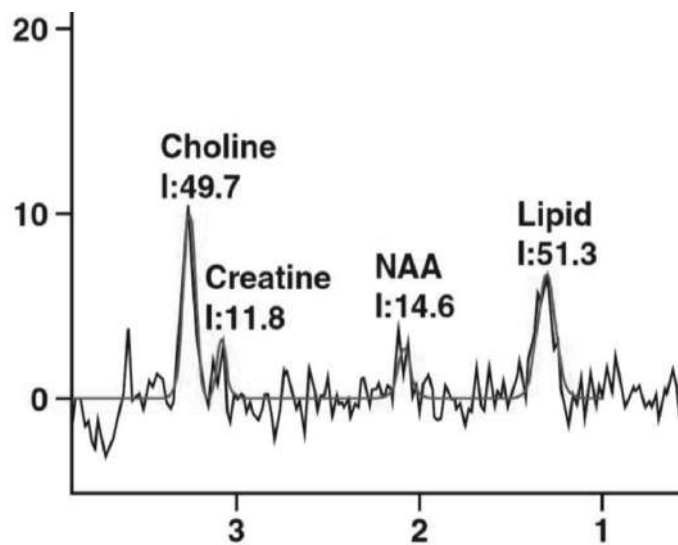
**Рис. 15.** Больная, 66 лет. Светлоклеточный почечно-клеточный рак. Одновоксельная  $^1\text{H}$ -МРС. 3 Тл. Пик липидов в опухоли (вверху) и отсутствие пика липидов в интактной ткани здоровой почки (внизу) [14].



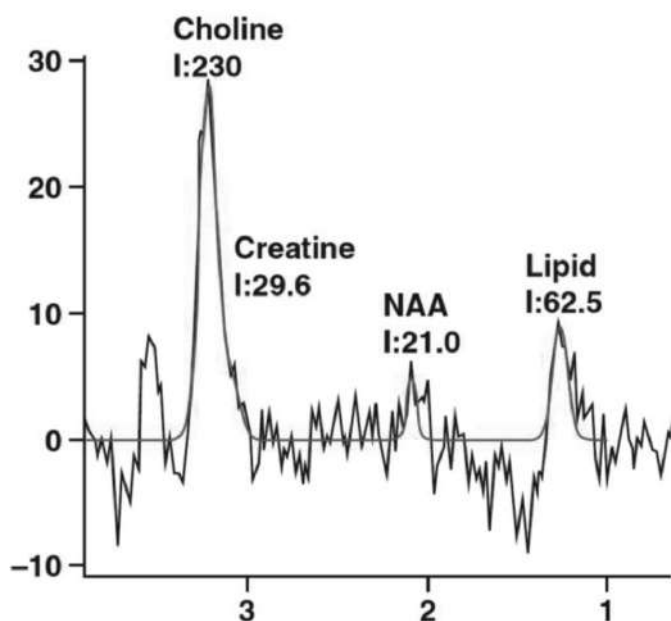
**Рис. 16.** Больной, 71 год. Светлоклеточный почечно-клеточный рак. Одновоксельная  $^1\text{H}$ -МРС. 3 Тл. Пик липидов в опухоли (вверху) и отсутствие пика липидов в интактной ткани здоровой почки (внизу) [14].



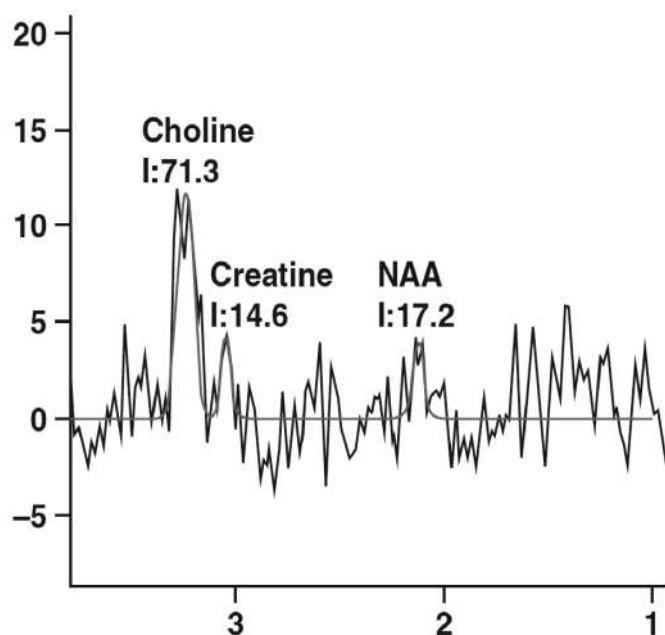
**Рис. 17.** Одновоксельная  $^1\text{H}$ -МРС. 1,5 Тл, воксел =  $3.4 \text{ см}^3$ . Шейка матки: интактная (вверху); интактная; плоскоклеточный рак объемом  $10 \text{ см}^3$  (внизу) [28].



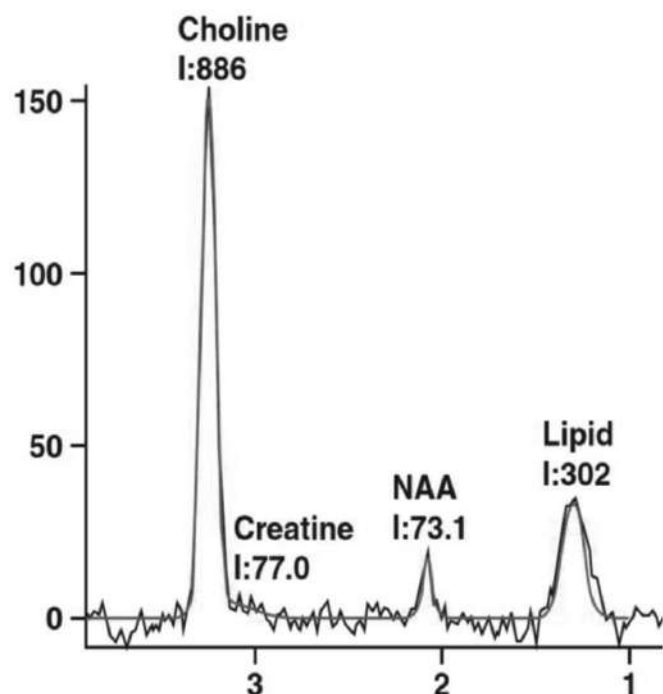
**Рис. 18.** Больная, 51 год. Текома правого яичника. Одновоксельная  $^1\text{H}$ -МРС. 1,5 Тл. Воксел  $2 \times 2 \times 2 \text{ см}^3$ . Отношение холин : креатин и липиды : креатин = 4,21 и 4,34 соответственно [27].



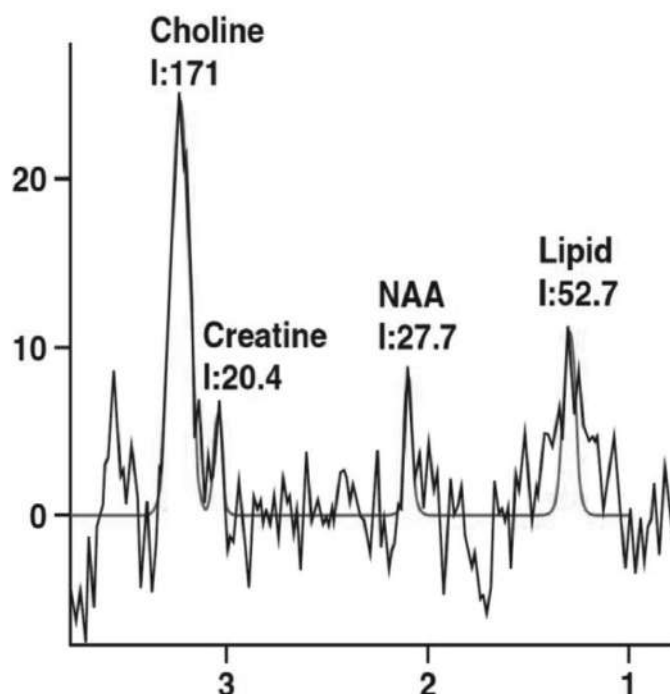
**Рис. 19.** Больная, 62 года. Серозная карцинома левого яичника. Одновоксельная  $^1\text{H}$ -МРС. 1,5 Тл. Воксел  $2 \times 2 \times 2 \text{ см}^3$ . Отношение холин: креатин и липиды : креатин = 7,78 и 2,11 соответственно [27].



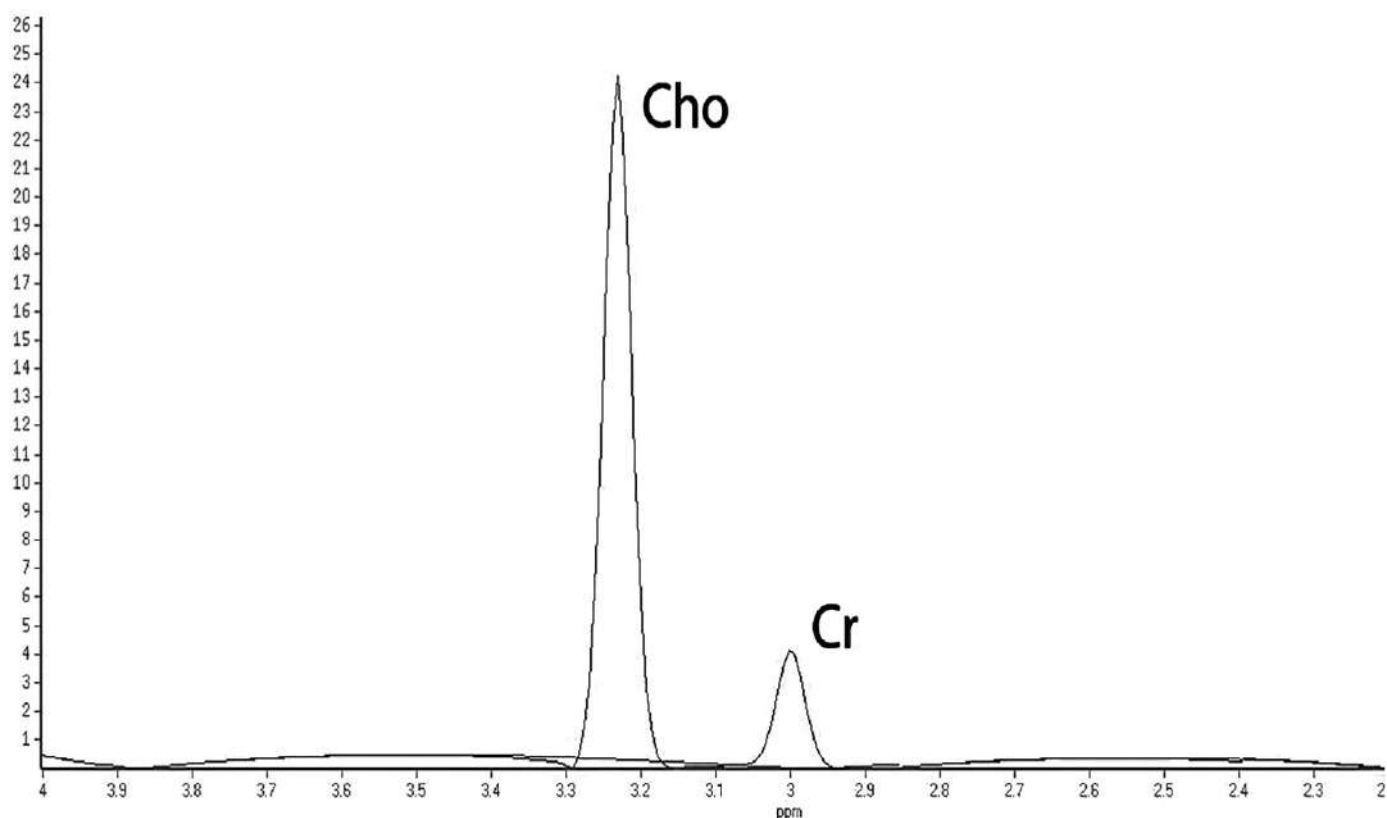
**Рис. 20.** Больная, 41 год. Лейомиома широкой связки матки. Одновоксельная  $^1\text{H}$ -МРС. 1,5 Тл. Воксел  $2 \times 2 \times 2 \text{ см}^3$ . Соотношение холин : креатин = 4,88 [27].



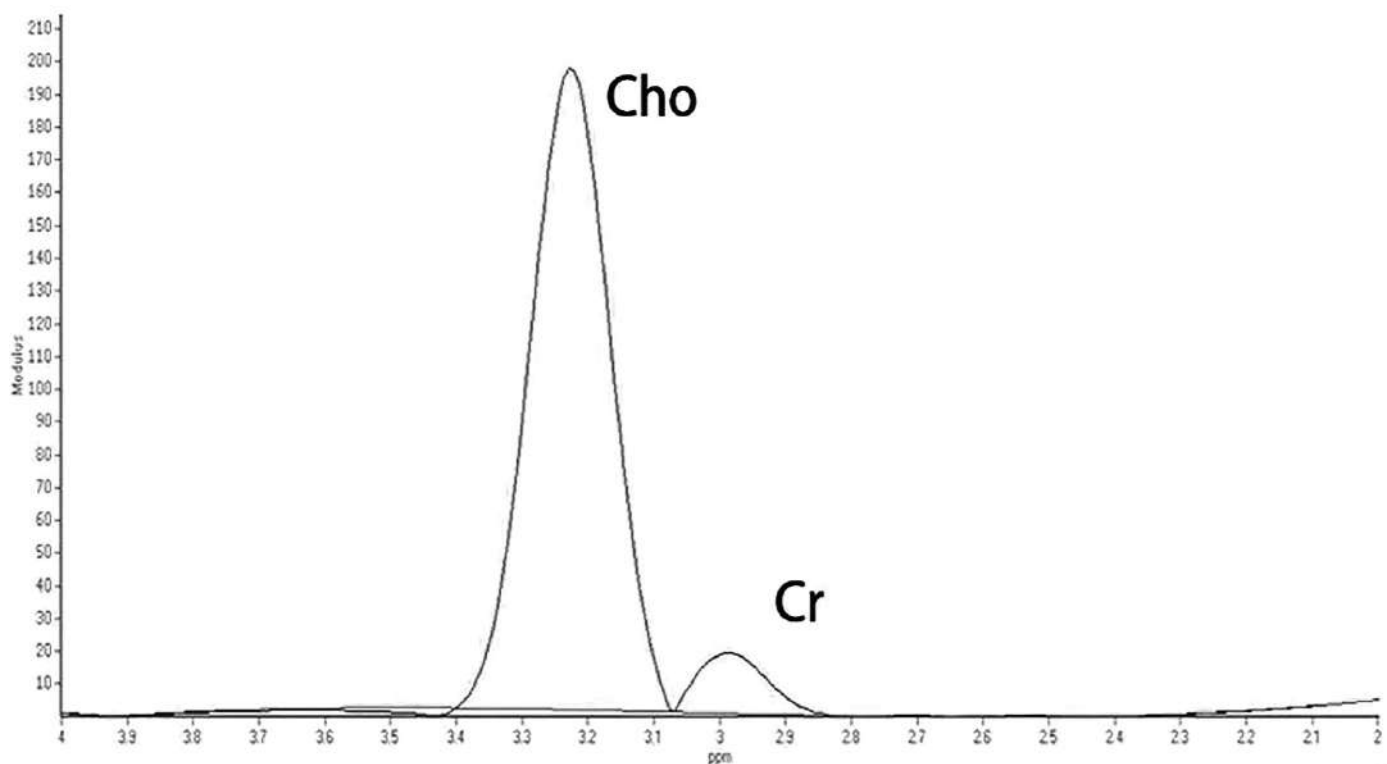
**Рис. 21.** Больная, 59 лет. Светлоклеточный рак левого яичника. Одновоксельная  $^1\text{H}$ -МРС. 1,5 Тл. Воксел  $2 \times 2 \times 2 \text{ см}^3$ . Отношение холин : креатин и липиды : креатин = 11,51 и 5,11 соответственно [27].



**Рис. 22.** Больная, 60 лет. Рак эндометрия левого яичника. Одновоксельная  $^1\text{H}$ -МРС. 1,5 Тл. Воксел  $2 \times 2 \times 2 \text{ см}^3$ . Отношения холин : креатин и липиды : креатин = 8,38 и 2,64 соответственно [27].



**Рис. 23.** Больная, 54 года. Одновоксельная  $^1\text{H}$ -МРС. 3 Тл. Фиброма правого яичника. Отношение холин : креатин 5,7 [10].



**Рис. 24.** Больная, 61 год. Одновоксельная  $^1\text{H}$ -МРС. 3 Тл. Эндометриодная карцинома правого яичника. Отношение холин : креатин 11,8 [10].

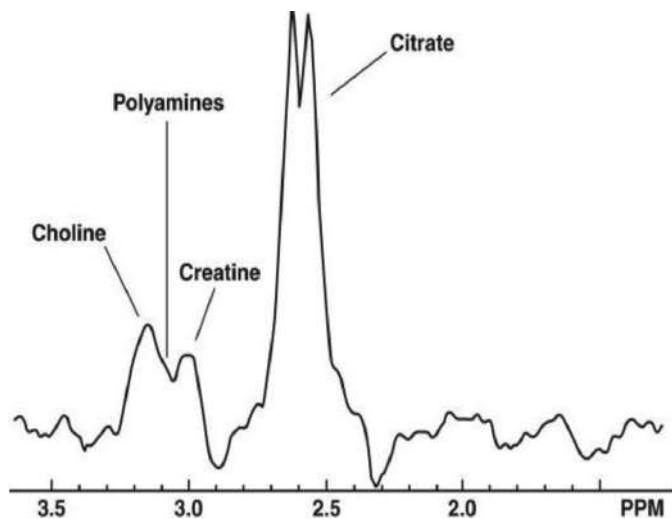


Рис. 25. Одновоксельная  $^1\text{H}$ -МРС. Интактная предстательная железа [35].

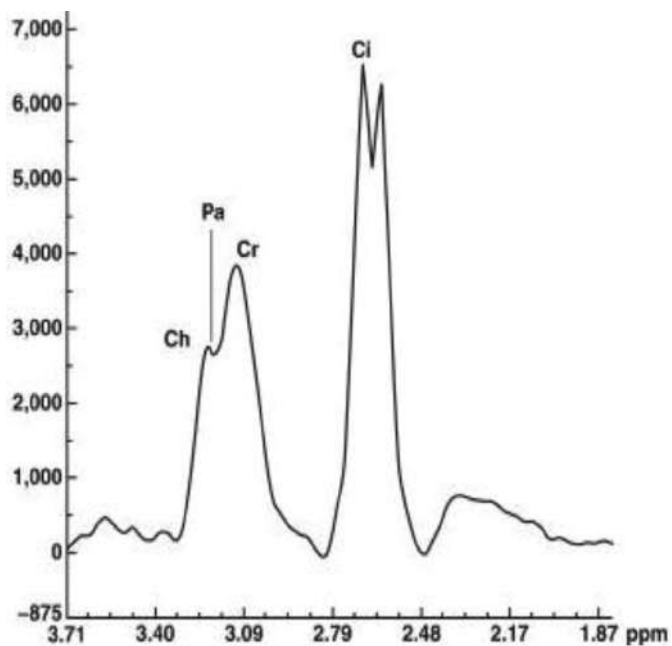


Рис. 26. Больной, 62 года. Рак предстательной железы. 7 (3+4) степени по Глиссону. Одновоксельная  $^1\text{H}$ -МРС. Ch = холин, Pa = полиамин, Cr = креатин, Ci = цитрат [35].

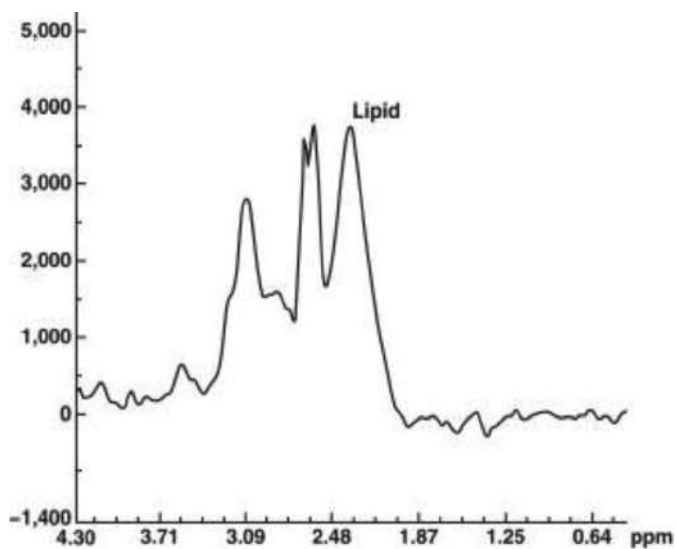


Рис. 27. Больной, 65 лет. Рак предстательной железы. Одновоксельная  $^1\text{H}$ -МРС [35].

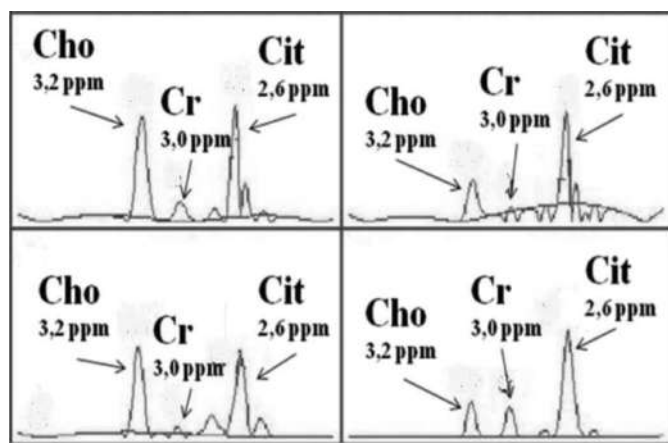


Рис. 28. Рак предстательной железы,  $T_{2b}N_0M_0$ , Глиссон 7 (3+4) баллов. Мультивоксельная  $^1\text{H}$ -МРС. 3Тл. Участки повышения пика цитрата и снижения пика холина отсутствуют. PI-RADS – 3 балла [5].

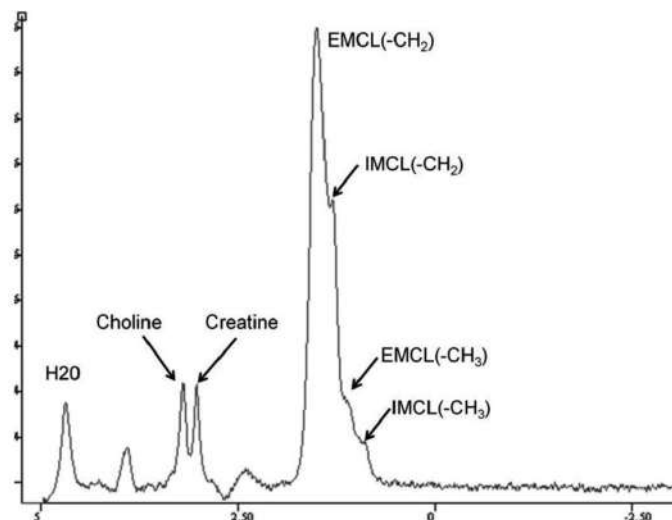
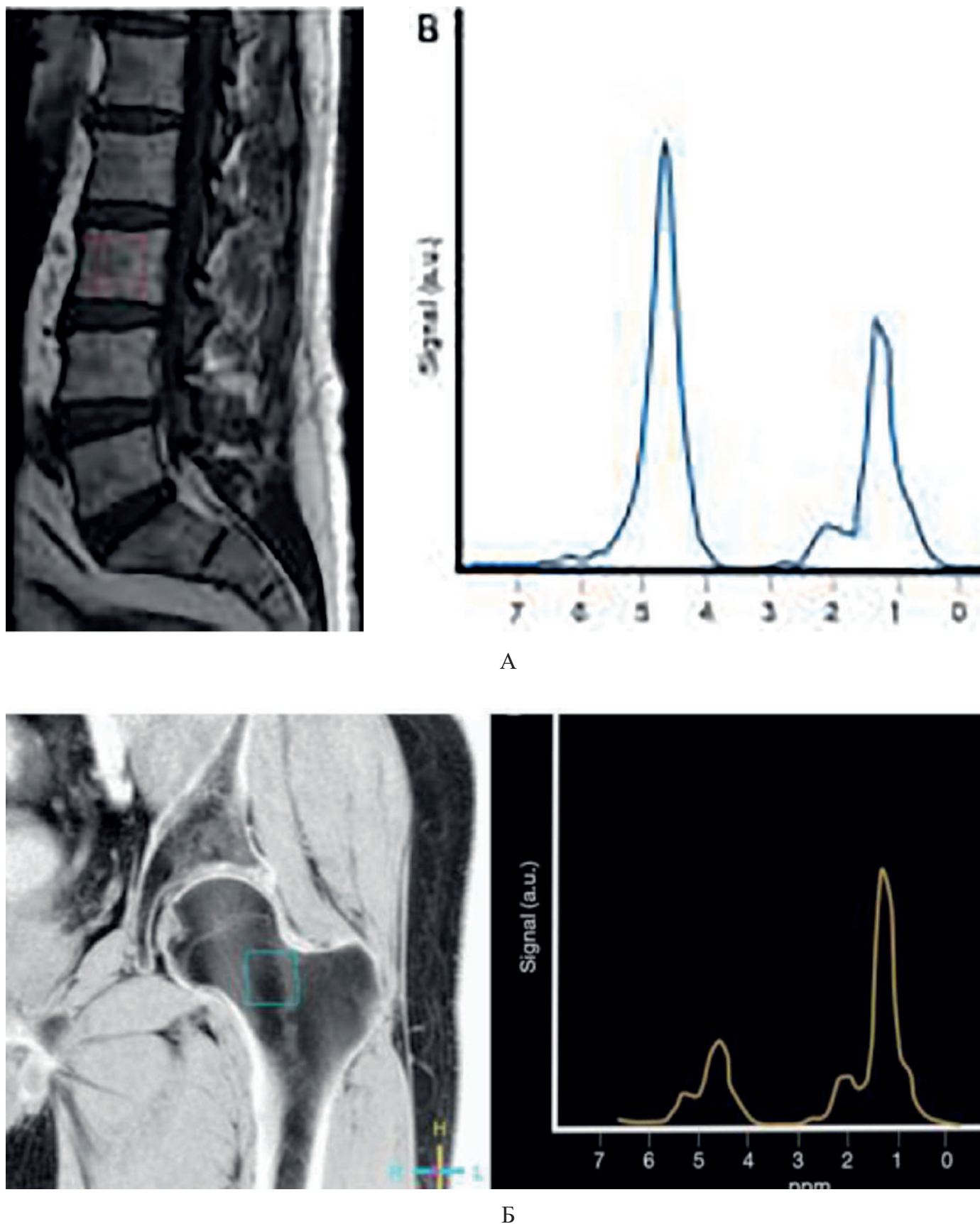
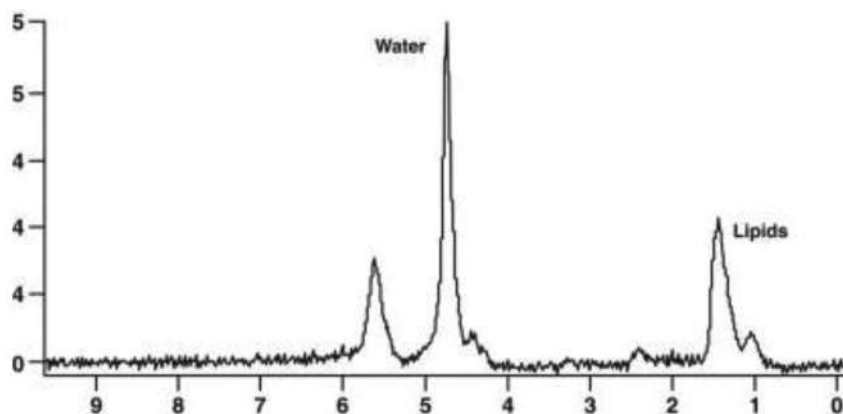


Рис. 29. Одновоксельная  $^1\text{H}$ -МРС. Интактная мышца бедра. Вода, холин, креатин и липиды. Внутримиоцеллюлярные (IMCL) и внемиоцеллюлярные (EMCL) липидные компартменты.

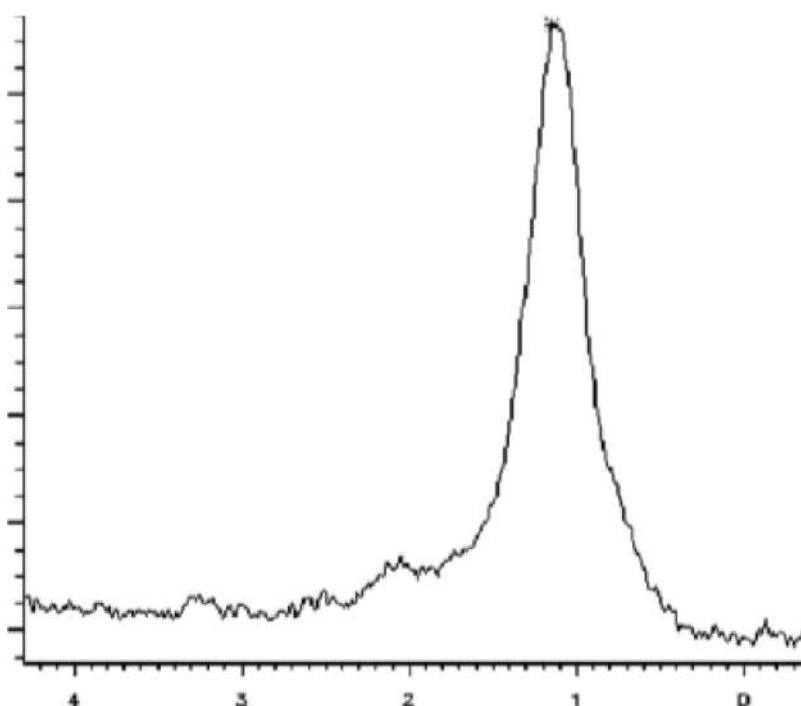


**Рис. 30.** Условно здоровый мужчина, 56 лет. МРТ (слева) и одновоксельная  $^1\text{H}$ -МРС (справа). А – тело L3 (воксел - красный квадрат); сильный пик воды по сравнению с липидами; Б – шейка бедренной кости (воксел - синий квадрат); пик липидов сильнее пика воды.

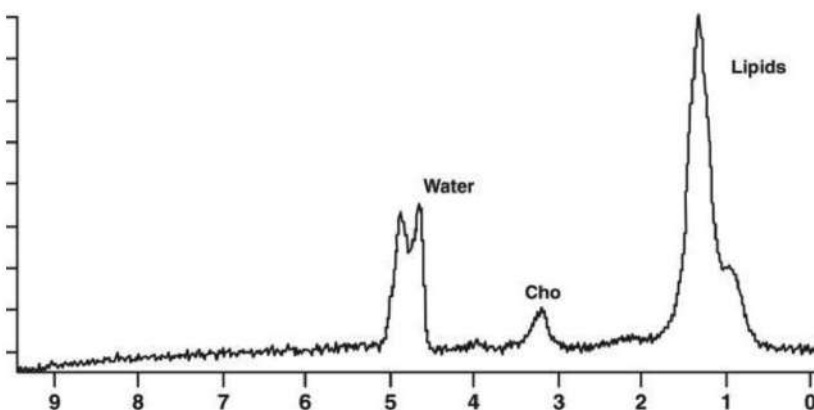




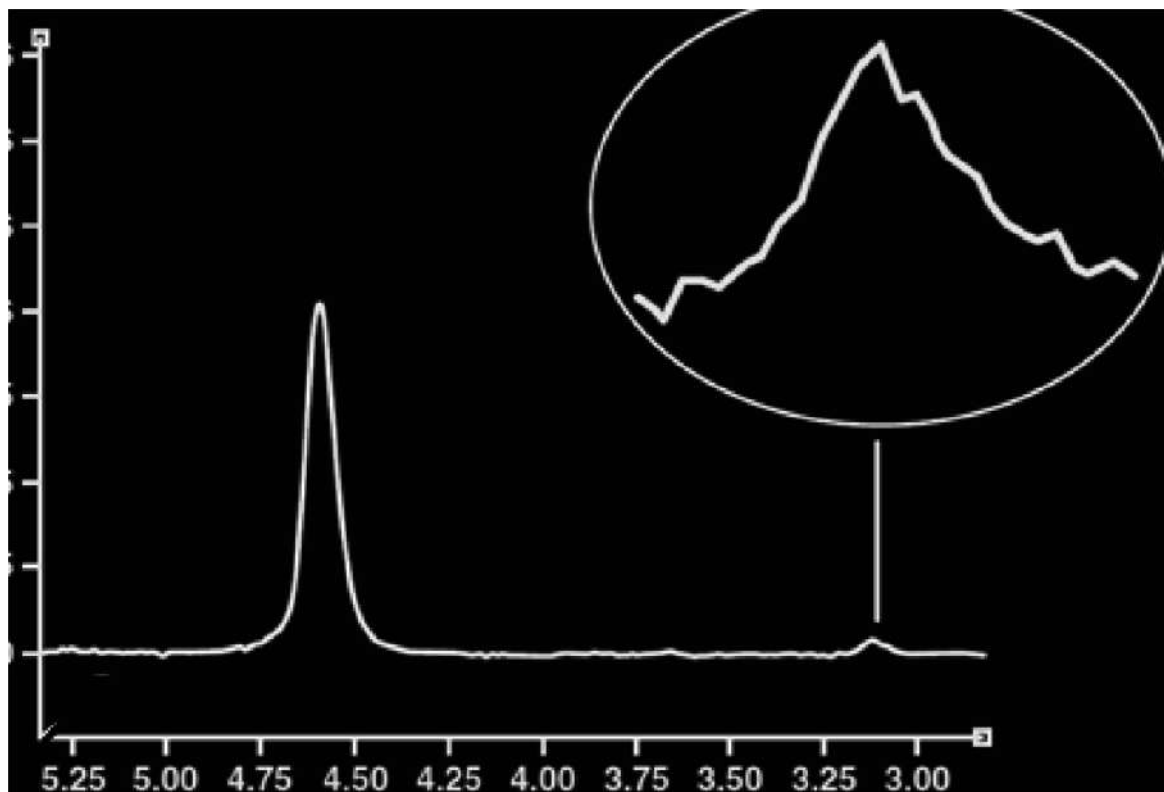
**Рис. 31.** Больной З., 64 лет. Гематома левого бедра. Одновоксельная  $^1\text{H}$ -МРС. Незначительное содержание холина.



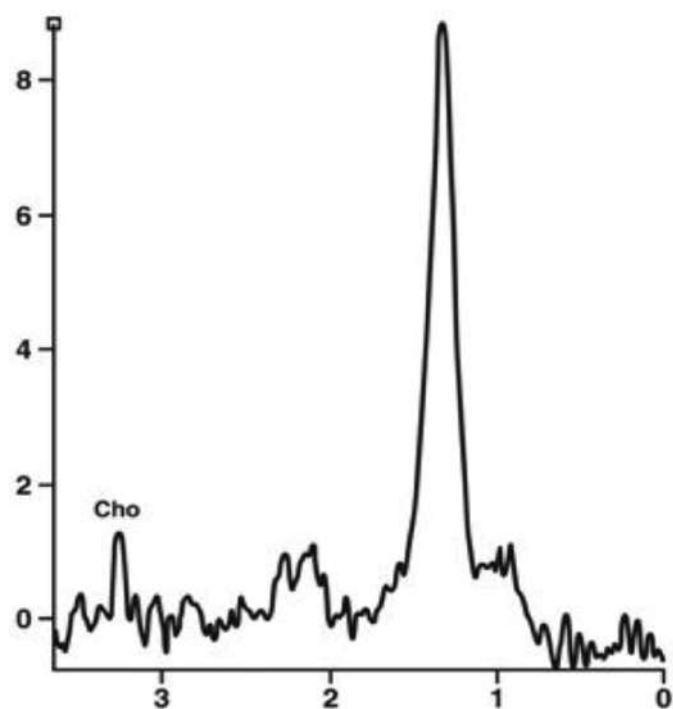
**Рис. 32.** Больной П., 36 лет. Хондробластома правой бедренной кости. Одновоксельная  $^1\text{H}$ -МРС со слабым подавлением воды.



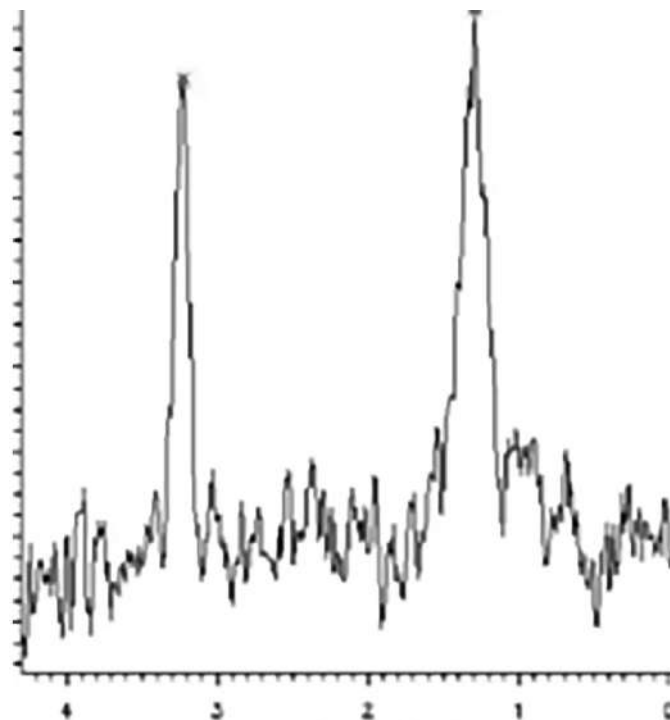
**Рис. 33.** Больная Х., 28 лет. Саркомой Юинга крестца. Одновоксельная  $^1\text{H}$ -МРС со слабым подавлением воды. Пик холина указывает на злокачественность опухоли.



**Рис. 34.** Больная X., 76 лет. Саркома мягких тканей латеральной части левого бедра. Одновоксельная МРС со слабым подавлением воды. Пик холина (вставка).



**Рис. 35.** Больная Д., 33 года. Остеосаркома бедренной кости. Одновоксельная  $^1\text{H}$ -МРС. Пик холина (Cho) при 3,2 ppm. Отношение сигнал/шум – 5,4.



**Рис. 36.** Больной, 56 лет. Метастаз рака левого лёгкого в левую лопатку. Одновоксельная  $^1\text{H}$ -МРС. Пики липидов и холина.

**Головной мозг.** Многие патологии перекрываются по спектроскопическим проявлениям и МРС лучше всего интерпретировать в сочетании с другими данными визуализации и клиническими соображениями [36].

По мнению исследователей [35], устраняя потребность в инвазивном хирургическом взятии проб ткани, МРС продолжает обеспечивать существенную и полезную информацию о метаболизме опухолей головного мозга. Предложен диагностический алгоритм, который может помочь в подклассификации опухолей. Примечательно, что внешний вид изображений остается основным элементом семиотики для латерализации, локализации и характеристики опухолей.

**Молочная железа.** В мета-анализе 19 исследований диагностической эффективности  $^1\text{H}$ -МРС для дифференциации злокачественных опухолей молочной железы от доброкачественных объединенная общая чувствительность и специфичность составила 73 % (556 из 761 больных; 95 % доверительный интервал [ДИ]: 64 %, 82 %) и 88 % (386 из 439; 95 % ДИ: 85 %, 91 %), соответственно. На диагностические характеристики  $^1\text{H}$ -МРС существенно не влияли индукция поля, метод анализа спектров, дизайн исследования или критерии качества. Выявлена значительная погрешность публикаций: исследования на небольшом количестве пациентов имели систематически более высокую чувствительность  $^1\text{H}$ -МРС ( $P < 0,0001$ ) [15].

Выполнение одновоксельной  $^1\text{H}$ -МРС с временем эхо (TE) 144 мс в первую очередь показано при новообразованиях молочной железы категории BIRADS 3 и BIRADS 4 размером не менее 1 см. Техника выполнения  $^1\text{H}$ -МРС в каждом отдельном случае требует индивидуального подбора таких параметров сканирования, как размер вокселя, шиммирование (для высокого соотношения сигнал/шум), подавление сигналов от воды и жира (методика выборочного химического сдвига [7]).

**Предстательная железа.** Здоровая ткань характеризуется высоким содержанием цитрата. Общее содержание цитрата в нормальной предстательной железе составляет 4-6 мкмоль/г [5], в ее периферической зоне –  $30,9 \pm 8,5$  мкмоль/г. Низкое содержание ци-

трата (от 1-2 мкмоль/г до  $3,74 \pm 0,54$  мкмоль/г) и высокое отношение суммы холина и креатина к цитрату являются предикторами аденокарциномы предстательной железы.

Отметим результаты систематического обзора (1020 статей) с мета-анализом (19 статей) оценки эффективности  $^1\text{H}$ -МРС в диагностике рака предстательной железы. В исследованиях ( $n = 6$ ), сообщающих о среднем возрасте  $\geq 65$  лет, чувствительность составила 84 % (95 % ДИ, 77-89 %), специфичность – 73 % (95 % ДИ, 55-85 %); в исследованиях ( $n = 11$ ) со средним возрастом  $< 65$  лет чувствительность составила 86 % (95 % ДИ, 71-94 %), специфичность – 80 % (95 % ДИ, 65-89 %); в исследованиях ( $n = 11$ ), проведенных в развитых странах, чувствительность составила 83 % (95 % ДИ, 69-91 %), специфичность – 79 % (95 % ДИ, 65-89 %); в исследованиях ( $n = 8$ ), проведенных в развивающихся странах, чувствительность составила 90 % (95 % ДИ, 82-94 %), специфичность – 76 % (95 % ДИ, 59-87 %) [17].

$^1\text{H}$ -МРС как самостоятельная методика не обладает значительными показателями специфичности и чувствительности (!), но при комплексном использовании с  $T_2$ ВИ, диффузионно-взвешенной МРТ и динамическим контрастным усилением точность диагностики повышается до 88,8 %. Поэтому для больных раком с PI-RADS 3 и PI-RADS 4 дополнительно следует применять  $^1\text{H}$ -МРС для идентификации пиков цитрата и холина [5].

**Выводы** (естественно, промежуточные в связи со статусом живой статьи). Многие опухоли перекрываются по спектрам, и результаты МРС лучше всего интерпретировать в сочетании с другими данными визуализации и гистологического анализа.

Вечная, трудно решаемая проблема практических, ориентированных на однозначную интерпретацию, количественных измерений в диагностике: привести всё многообразие гистологических типов опухолей (например, для почек известно 53 типа опухолей) в соответствие с конкретными профилями спектров. Тут и возникает Сцилла одновоксельной МРС и Харибда мультивоксельной МРС....

В этом аспекте отметим перспективное предложение интегративного фенотипическо-

го описания гистологического типа опухоли на основе данных мультипараметрической МРТ, охватывающее морфологию, физиологию, метаболизм и биоимиджинг [20].

**Стандартизация и метрология.** Повышению диагностической эффективности МРС препятствует отсутствие стандартизации томографов. Существует множество методов сбора данных, постобработки и анализа, детали, о которых исследователи не сообщают полностью, но которые значительно влияют на интерпретацию и результатов, и оценку достоверности исследований МРС. Это ограничивает планирование новых исследований, воспроизводимость результатов исследования и усложняет мета-анализ литературы [26].

Потенциал технологий МРС полноценно может быть реализован только в суперпозиции с искусственным интеллектом [3].

Исследование проводилось в соответствии с принципами биоэтики, изложенными в Хельсинкской декларации WMA – “Ethical principles for medical research involving human subjects” та “Universal Declaration on Bioethics and Human Rights” (UNESCO).

**Информация о конфликте интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией этой статьи.

## Литература

1. Бондарев ОВ. Магнітно-резонансна томографія та спектроскопія в діагностиці раку передміхурової залози [дисертація]. Київ (Україна): Інститут урології АМН України. 2008.
2. Дикан ІМ. Магнітно-резонансна мікроскопія. Променева діагностика, променева терапія. 2006; 2: 23-5.
3. Дыкан ИИ, Колотилов НН. Искусственный интеллект, радиомика и радиогеномика. Radiation Diagnostics, Radiation Therapy. 2021; 3:
4. Колотилов НН, Малышева ТА. Неопределённость радиологической идентификации злокачественной опухоли. 2016; 4: 76-82. <https://rdrt.com.ua/index.php/journal/article/view/79>.
5. Коробкин АС. Диагностическое значение современных методик МРТ в оценке рака предстательной железы [диссертация]. Москва (РФ) 1-й Московский медицинский университет им. ИМ Сеченова. 2016.
6. Манжурцев АВ. Магнитно-резонансная спектроскопия на ядрах  $^1\text{H}$  и  $^{31}\text{P}$  в исследовании метаболических ответов мозга человека на зрительную стимуляцию и гипербарическую оксигенацию [диссертация]. Москва (РФ) МГУ им. М.В. Ломоносова. 2019.
7. Меладзе НВ. Роль магнитно-резонансной спектроскопии в комплексной диагностике опухолей молочной железы [диссертация]. Москва (РФ) 1-й Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова. 2014.
8. Рябинин КВ. Методы и средства разработки адаптивных мультиплатформенных систем визуализации научных экспериментов: [диссертация]. Москва (Россия) Ин-т прикладной математики им. М.В. Келдыша. 2015.
9. Семенова НА, Манжурцев АВ, Меньщиков ПЕ, Ублинский МВ, Ахадов ТА. Магнитно-резонансная спектроскопия: неинвазивные исследования метаболизма мозга человека в норме и патологии. Успехи физиол. наук. 2019; 50(1): 58-74.
10. Солопова АЕ, Терновой СК, Устюжанин ДВ, Макария АД. Магнитно-резонансная спектроскопия в дифференциальной диагностике опухолей яичника. Методика, диагностические возможности, ограничения. REJR. 2017; 7 (1):84-93. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2017-7-1-84-93>.
11. Тюрина АН. 3D протонная магнитно-резонансная спектроскопия в диагностике глиальных опухолей головного мозга [диссертация]. Москва (Россия) Моск. медико-стоматологический ун-т им. АИ. Евдокимова. 2019.
12. Ублинский МВ, Манжурцев АВ, Меньщиков ПЕ. и др. Мультимодальные исследования головного мозга человека с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии и магнитно-резонансной спектроскопии. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2018; 12(1): 54–60. doi: 10.25692/ACEN.2018.1.8

13. Чувашова ОЮ. Комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія в діагностиці гліом півкуль головного мозку [дисертація]. Київ (Україна): Ін-т онкології. 2000.
14. Ali HA, Couch MJ, Menezes R, Evans AJ, Finelli A, Jewett MA, Jhaveri KS. Predictive Value of In Vivo MR Spectroscopy With Semi-localization by Adiabatic Selective Refocusing in Differentiating Clear Cell Renal Cell Carcinoma From Other Subtypes. *American Journal of Roentgenology*. 2020;214(4):817. <https://doi.org/10.2214/AJR.19.22023>
15. Baltzer PA, Dietzel M. Breast lesions: diagnosis by using proton MR spectroscopy at 1.5 and 3.0 T--systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2013 Jun;267(3):735-46. <https://doi.org/10.1148/radiol.13121856>. Epub 2013 Mar 6. PMID: 23468577.
16. Bolan PJ. Magnetic resonance spectroscopy of the breast: current status. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2013 Aug;21(3):625-39. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2013.04.008>. Epub 2013 May 23. PMID: 23928249.
17. Cai W, Zhu D, Byanju S, Chen J, Zhang H, Wang Y, Liao M. Magnetic resonance spectroscopy imaging in diagnosis of suspicious prostate cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Apr;98(14):e14891. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014891>. PMID: 30946315; PMCID: PMC6456084.
18. Chang CK, Shih TTF, Tien YW, Chang MC, Chang YT, Yang SH, Cheng MF, Chen BB. Metabolic Alterations in Pancreatic Cancer Detected by In Vivo 1H-MR Spectroscopy: Correlation with Normal Pancreas, PET Metabolic Activity, Clinical Stages, and Survival Outcome. *Diagnostics*. 2021; 11(9):1541. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11091541>.
19. Doganay S, Altinok T, Alkan A, Kahraman B, Karakas HM. The role of MRS in the differentiation of benign and malignant soft tissue and bone tumors. *Eur J Radiol*. 2011 Aug;79(2): e33-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.12.089>. Epub 2011 Mar 3. PMID: 21376496.
20. Dominiotto M, Rudin M. Could magnetic resonance provide in vivo histology? *Front Genet*. 2014 Jan 13;4:298. <https://doi.org/10.3389/fgene.2013.00298>. PMID: 24454320; PMCID: PMC3888945.
21. Fujimoto S, Minato K, Horikoshi H, Suga S, Sato M, Mashimo K, Onozato R, Fujita A. Proton magnetic resonance spectroscopy of lung cancer in vivo. *Radiol Case Rep*. 2020 May 22;15(7):1099-1102. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2020.05.018>. PMID: 32489513; PMCID: PMC7256246.
22. García-Figueiras R, Baleato-González S, Padhani AR, Oleaga L, Vilanova JC, Luna A, Cobas Gómez JC. Proton magnetic resonance spectroscopy in oncology: the fingerprints of cancer? *Diagn Interv Radiol*. 2016 Jan-Feb;22(1):75-89. <https://doi.org/10.5152/dir.2015.15009>. PMID: 26712681; PMCID: PMC4712903.
23. Gupta N, Goswami B, Chowdhury V, Ravishankar L, Kakar A. Evaluation of the role of magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of follicular malignancies of thyroid. *Arch Surg*. 2011 Feb;146(2):179-82. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2010.345>. PMID: 21339429.
24. Hajek M, Dezortova M. Introduction to clinical in vivo MR spectroscopy. *Eur J Radiol*. 2008 Aug;67(2):185-193. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.03.002>. Epub 2008 Apr 22. PMID: 18434062.
25. Jones JG. Non-Invasive Analysis of Human Liver Metabolism by Magnetic Resonance Spectroscopy. *Metabolites*. 2021; 11: 751. <https://doi.org/10.3390/metabo11110751>.
26. Lin A, Andronesi O, Bogner W. Minimum Reporting Standards for in vivo Magnetic Resonance Spectroscopy (MRSinMRS): Experts' consensus recommendations. *NMR in Biomedicine*. 2021; 34:e4484. <https://doi.org/10.1002/nbm.4484>.
27. Ma FH, Qiang JW, Cai SQ, Zhao SH, Zhang GF, Rao YM. MR Spectroscopy for Differentiating Benign From Malignant Solid Adnexal Tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 2015 Jun; 204(6): 724-30. <https://doi.org/10.2214/AJR.14.13391>. PMID: 26001263.
28. Mahon MM, Williams AD, Soutter WP, Cox IJ, McIndoe GA, Coutts GA, Dina R. 1H magnetic resonance spectroscopy of invasive cervical cancer: an in vivo study with ex vivo corroboration. *NMR Biomed*. 2004; 17: 1-9. <https://doi.org/10.1002/nbm.830>.
29. Millis K, Weybright P, Campbell N, Fletcher JA, Fletcher CD, Cory DG, Singer S. Classification of human liposarcoma and lipoma using ex vivo proton NMR spectroscopy. *Magn Reson Med*. 1999 Feb;41(2):257-67. <https://doi.org/10.1002/>

(sici)1522-2594(199902)41:2<257::aid-mrm8>3.0.co;2-n. PMID: 10080272.

30. Nguyen ML, Willows B, Khan R, Chi A, Kim L, Nour SG, Sroka T, Kerr C, Godinez J, Mills M, Karlsson U, Altdorfer G, Nguyen NP, Jendrasiak G; International Geriatric Radiotherapy Group. The potential role of magnetic resonance spectroscopy in image-guided radiotherapy. *Front Oncol.* 2014 May 5;4:91. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00091>. PMID: 24847443; PMCID: PMC4017160.

31. Prvulovic Bunovic N, Sveljo O, Kozic D, Boban J. Is Elevated Choline on Magnetic Resonance Spectroscopy a Reliable Marker of Breast Lesion Malignancy? *Front Oncol.* 2021; 11:610354. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.610354>. PMID: 34567998; PMCID: PMC8462297.

32. Sevcenco S, Krssak M, Javor D, Ponhold L, Kuehhas FE, Fajkovic H, Haitel A, Shariat SF, Baltzer PA. Diagnosis of renal tumors by in vivo proton magnetic resonance spectroscopy. *World J Urol.* 2015 Jan;33(1):17-23. <https://doi.org/10.1007/s00345-014-1272-y>. Epub 2014 Mar 9. PMID: 24609220.

33. ter Voert EG, Heijmen L, van Laarhoven HW, Heerschap A. In vivo magnetic resonance spectroscopy of liver tumors and metastases. *World J Gastroenterol.* 2011 Dec 21;17(47):5133-49. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i47.5133>. PMID: 22215937; PMCID: PMC3243879.

34. van der Graaf M. In vivo magnetic resonance spectroscopy: basic methodology and clinical applications. *Eur Biophys J.* 39, 527–40 (2010). <https://doi.org/10.1007/s00249-009-0517-y>

35. Verma S, Rajesh A, Fütterer JJ, Turkbey B, Scheenen TW, Pang Y, Choyke PL, Kurhanewicz J. Prostate MRI and 3D MR spectroscopy: how we do it. *AJR Am J Roentgenol.* 2010 Jun;194(6):1414-26. <https://doi.org/10.2214/AJR.10.4312>. PMID: 20489079; PMCID: PMC2895419.

36. Weinberg BD, Kuruva M, Shim H, Mullins ME. Clinical Applications of Magnetic Resonance Spectroscopy in Brain Tumors: From Diagnosis to Treatment. *Radiol Clin North Am.* 2021;59(3):349-362. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2021.01.004>. Epub 2021 Mar 23. PMID: 33926682; PMCID: PMC8272438.

37. Zhang J, Cheng K, Ding Y, Liang W, Ding Y, Vanel D, Cheng X. Study of single voxel 1H MR spectroscopy of bone tumors: differentiation of benign from malignant tumors. *Eur J Radiol.* 2013 Dec;82(12):2124-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.11.033>

## **МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ: ИНФОРМАТИВНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ (ОБЗОР И ПОРТФОЛИО)**

*Н.К. Терновой, О.В. Дроботун,  
Н.Н. Колотилов, Е.В. Туз,  
В.В. Вовк*

Потенциальная область применения магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) в клинической практике онкологии тривиальна: дифференциальная диагностика опухолей, анализ степени злокачественности опухоли, визуализация ответа опухоли на химиотерапию, лучевую терапию и прогнозирование результата лечения.

**Цель работы** – изложить в рамках инфографики исходные визуальные данные МРС злокачественных опухолей различной локализации для перспективных мультиплатформенных систем научной визуализации. Напомним, что научная визуализация занимается вопросами точного и понятного человеку отображения объектов, процессов и явлений, представляющих научный/практический интерес.

В аспекте инфографики представлены репрезентативные спектры нормальных и опухолевых тканей головного мозга, слухового нерва, щитовидной железы, лёгких, молочной железы, поджелудочной железы, печени, почек, яичников, матки, предстательной железы, мышц, костей.

Описаны основные определяемые <sup>1</sup>H-МРС метаболиты опухолей. Многие опухоли перекрываются по спектрам, и результаты МРС лучше всего интерпретировать в сочетании с другими данными визуализации и гистологического анализа. Потенциал технологий МРС полноценно может быть реализован только в суперпозиции с искусственным интеллектом.

**МАГНІТНО-РЕЗОНАНСНА  
СПЕКТРОСКОПІЯ:  
ІНФОРМАТИВНІСТЬ  
І ЕФЕКТИВНІСТЬ ДІАГНОСТИКИ  
ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН  
(ОГЛЯД І ПОРТФОЛІО)**

*М.К. Терновий, О.В. Дроботун,  
М.М. Колотілов, Є.В. Туз,  
В.В. Вовк*

Потенційна сфера застосування магнітно-резонансної спектроскопії (МРС) у клінічній практиці онкології тривіальна: диференціальна діагностика пухлин, аналіз ступеня злоякісності пухлини, візуалізація відповіді пухлини на хіміотерапію, променевою терапію та прогнозування результату лікування.

**Мета роботи** – викласти у межах інфографіки вихідні візуальні дані МРС злоякісних пухлин різної локалізації для перспективних мультиплатформених систем наукової візуалізації. Нагадаємо, що наукова візуалізація займається питаннями точного та зрозумілого людині відображення об'єктів, процесів та явищ, що становлять науковий/практичний інтерес.

В аспекті інфографіки представлені репрезентативні спектри нормальних та пухлинних тканин головного мозку, слухового нерва, щитовидної залози, легень, молочної залози, підшлункової залози, печінки, нирок, яєчників, матки, передміхурової залози, м'язів, кісток.

Описано основні зумовлені  $^1\text{H}$ -МРС метаболіти пухлин. Багато пухлин перекриваються за спектрами, і результати МРС найкраще інтерпретувати у поєднанні з іншими даними візуалізації та гістологічного аналізу. Потенціал технологій МРС повноцінно може бути

реалізований лише у суперпозиції зі штучним інтелектом.

**MAGNETIC RESONANCE  
SPECTROSCOPY: INFORMATION  
AND EFFICIENCY OF DIAGNOSTICS  
OF MALIGNANT TUMORS  
(REVIEW AND PORTFOLIO)**

*N.K. Ternovoy, O.V. Drobotun,  
N.N. Kolotilov, E.V. Tuz,  
V.V. Vovk*

The potential field of magnetic resonance spectroscopy (MRS) application in the clinical practice of oncology is trivial: differential diagnosis of tumors, analysis of tumor malignancy degree, visualization of tumor response to chemotherapy, radiation therapy, and prediction of treatment outcome.

**The purpose of the work** is to present, within the framework of infographics, the initial visual data of MRS of malignant tumors of various localizations for promising multiplatform systems of scientific visualization. Recall that scientific visualization deals with issues of accurate and understandable display of objects, processes and phenomena of scientific/practical interest.

In the aspect of infographics, representative spectra of normal and tumor of brain tissues, auditory nerve, thyroid gland, lungs, mammary gland, pancreas, liver, kidneys, ovaries, uterus, prostate gland, muscles, and bones are presented.

The main defined  $^1\text{H}$ -MRS tumor metabolites are described. Many tumors are overlapped in spectrum, and MRI results are best interpreted in conjunction with other imaging and histological analysis findings. The potential of MRS technologies can be fully realized only in superposition with artificial intellect.