

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ СПЕКТРОМЕТРИИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ

С.С. Магамедова, Б.М. Медведева, М.Г. Лаптева, В.Ю. Бохян

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Магамедова Султанат Сиражутдиновна, sultanat0111@mail.ru

Реферат

Цель: Повышение точности дифференциальной диагностики различных опухолей надпочечников на основе протокола двумерной (2D) мультивоксельной магнитно-резонансной спектроскопии (MRS) по водороду.

Материал и методы: В исследование были включены 32 пациента, проходивших обследование и лечение с февраля 2021 по февраль 2022 гг., у которых по данным различных лучевых методов исследования были обнаружены опухолевые образования в надпочечниках. В общей сложности было обнаружено 36 новообразований в надпочечниках, из которых: 10 аденом у 10 пациентов (27,8 %), 5 адренокортикальных карцином у 5 пациентов (13,9 %), 5 феохромоцитом у 5 пациентов (13,9 %), 6 метастатических узлов у 5 пациентов (16,7 %, у 1 пациента были обнаружены 2 метастатических узла в обоих надпочечниках), 4 пораженных надпочечника при лимфопротрофиеративных заболеваниях с двусторонним поражением надпочечников у 2 пациентов (11,1 %), 2 миелолипомы у 2 пациентов (5,6 %). Были оценены возраст и пол больных, расположение опухоли и ее размеры, а также уровни метаболитов, полученных при мультивоксельной МР-спектроскопии: холин (Cho), креатин (Cr), глутамин/глутамат (Glx), N-ацетиласпартат (NAA), лактат (Lac) и их соотношения Cho/Cr, Lac/Cr, Cho/NAA, Glx/Cr.

Результаты: Данные МР-спектроскопии позволили нам выявить статистически достоверные различия в группах злокачественных и доброкачественных новообразований надпочечников по содержанию креатина ($p = 0,0323$). Содержание креатина в доброкачественных образованиях было выше и составляло от 0,415 до 52 ед. (медиана 4,013 ед.), в злокачественных — от 0,221 до 16,6 ед. (медиана 2 ед.).

При пороговом значении содержания креатина меньше 3,42 ед. чувствительность признака в дифференциальной диагностике злокачественных новообразований составила 73,3 %, специфичность — 66,7 %, точность — 79,3 %. Площадь под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC) составила 0,703, что соответствует хорошему качеству прогностической модели по шкале экспертных оценок.

Коэффициент корреляции размеров образований надпочечников и содержания в них креатина по данным МР-спектроскопии составил $-0,432$. Таким образом, при увеличении размеров опухоли надпочечника содержание креатина в нем пропорционально уменьшается.

Статистически достоверных различий содержания других метаболитов и их соотношений между злокачественными и доброкачественными новообразованиями надпочечников не было выявлено, равно как и не было выявлено статистически достоверных различий по размеру новообразований, полу и возрасту пациентов.

Ключевые слова: надпочечники, МРТ, магнитно-резонансная спектроскопия

Для цитирования: Магамедова С.С., Медведева Б.М., Лаптева М.Г., Бохян В.Ю. Первый опыт применения магнитно-резонансной спектроскопии в дифференциальной диагностике опухолей надпочечников. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2022;5(2):35-47.

DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-2-35-47

Введение

Первичные опухоли надпочечников в клинической практике встречаются достаточно редко, что обуславливает общеизвестные затруднения в их корректной дифференциальной диагностике и, соответственно, в

выборе правильной тактики лечения таких пациентов.

Согласно данным мировой литературы, инциденталомы надпочечников (случайно выявленные новообразования), встречаются приблизительно у 3–7 % взрослого населения [1–5], при этом подавляющее количество из них — доброкачественные опухоли [6].

Адренокортикальный рак (АКР), феохромоцитомы и альдостеромы выявляются гораздо реже. Так, АКР встречается примерно в 0,7–2,0 случаях на 1 млн населения в год, составляя не более 1,9 % от всех выявленных инциденталом. При этом в 15 % всех случаев АКР является случайной находкой [7, 8].

Метастатическое поражение надпочечников наблюдается при многих злокачественных опухолях, в частности при раке легкого и молочной железы, почечно-клеточном, гепато-целлюлярном и раке ободочной кишки. У пациентов с эпителиальными злокачественными новообразованиями метастазы в надпочечниках встречаются примерно в 27 % случаев [9].

Важную роль в определении природы объемных образований надпочечников играют лучевые методы исследования. Комплексная лучевая диагностика, сочетающая ультразвуковое исследование (УЗИ), рентгеновскую компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ), обеспечивает корректную дооперационную диагностику и дифференциальную диагностику опухолей надпочечников, позволяет уточнить местную распространенность процесса и, соответственно, его стадию.

Преимуществами УЗИ являются общедоступность, информативность и безвредность для пациента. К недостаткам можно отнести субъективизм метода и низкую специфичность, которая может быть обусловлена объективными причинами: глубоким расположением опухоли надпочечника, выраженным ожирением и/или пневматизацией петель кишечника. Минимальный размер опухолей надпочечников, выявляемых при помощи УЗИ, по данным различных авторов, колеблется от 1 до 2 см, что усложняет своевременное выявление злокачественных новообразований надпочечников малых размеров [10, 11]. В связи с этим УЗИ принято использовать лишь в качестве скрининга.

КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием на сегодняшний день является «золотым стандартом» диагностики опухолей надпочечников. Данный метод позволяет получить значительный объем информации о макроструктуре опухоли, степени ее местной и общей распространенности, в том числе выявить вовлечение в процесс магистральных сосудов, прилежа-

щих органов и тканей [7, 8, 12–14]. Недостаток КТ — лучевая нагрузка на организм.

МРТ широко используется для выявления и дифференциальной диагностики новообразований надпочечников. Высокая степень информативности и отсутствие лучевой нагрузки позволяет успешно применять данный метод у беременных женщин и у пациентов с наличием аллергических реакций на йодсодержащие контрастные препараты. По сравнению с другими методами визуализации МРТ обладает лучшим контрастным и пространственным разрешением для корректной диагностики опухолей надпочечников. Многоплоскостные изображения помогают наиболее точно оценить инвазию в соседние анатомические структуры при местнораспространенных новообразованиях надпочечников [15]. По данным ряда авторов, помимо этого для более точной оценки распространенности опухолевого тромба в просвете надпочечниковых вен и нижней полой вены (НПВ) при АКР выполнение МРТ является более предпочтительным, чем КТ с внутривенным контрастированием [16–18].

Благодаря прогрессирующему развитию высокопольной МРТ в последние годы, стало возможным исследовать динамические, функциональные и биохимические процессы в объемных образованиях надпочечников.

Не получили должного освещения в литературе возможности и целого ряда других МРТ-методик, в частности *МР-методики химического сдвига* и *МР-спектроскопии*¹.

Разработанная сравнительно недавно *МР-спектроскопия* является одним из немногих методов лучевого исследования, позволяющих анализировать *in vivo* биохимические изменения тканей живого организма при различных заболеваниях по значениям концентрации определенных метаболитов. МР-спектральные кривые демонстрируют относительное содержание различных биологически активных веществ в определенном участке ткани, которые характеризуют процессы метаболической активности.

Несмотря на широкое использование МР-спектроскопии в диагностике заболеваний

¹ Вместо общепринятого термина «МР-спектроскопия» мы используем более точный и адекватный термин «МР-спектроскопия», поскольку при реализации данной методики МР-исследований определяются количественные параметры МР-спектра (метрия), а не только выполняется его визуализация (скопия).

головного мозга, данная методика пока не нашла должного применения в абдоминальной онкологии. Лишь единичные зарубежные авторы [19] демонстрируют ее высокую чувствительность и специфичность в дифференциальной диагностике аденомы, феохромоцитомы, аденокарциномы рака АКР и метастатического поражения надпочечников на основе химического анализа метаболитов. Так, в частности, повышение уровня холина, являющегося метаболитом в строительстве клеточной стенки, может свидетельствовать о клеточной пролиферации злокачественных опухолей. Пик креатина является отображением энергетической активности в исследуемых тканях, при этом снижение пика креатина наблюдается в активно делящихся опухолевых клетках. Пик лактата будет повышаться при переходе клеток на анаэробный метаболизм, что также характерно для быстро растущих опухолевых клеток.

Таким образом, объединение визуализируемых данных МР-изображений и оценка метаболических изменений при МРС позволяют сформировать новые подходы к дифференциальной диагностике различных новообразований надпочечников.

Учитывая реальную перспективу улучшения дифференциальной диагностики опухолей надпочечников с помощью двумерной (2D) мультивоксельной ^1H -МР-спектроскопии, нами было инициировано пилотное исследование по функциональной оценке новообразований надпочечников с помощью ^1H -МРС на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Целью данного исследования является повышение точности дифференциальной диагностики различных опухолей надпочечников с помощью применения протокола двумерной (2D) мультивоксельной МР-спектроскопии.

Материал и методы

В исследование были включены 32 пациента, проходивших обследование и лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России с февраля 2021 по февраль 2022 гг., у которых по данным различных лучевых методов исследования были обнаружены опухолевые образования в надпочечниках.

Всю когорту исследуемых пациентов разделили на две большие группы: на группу доброкачественных опухолей надпочечников ($n = 12$), которые включали в себя аденомы и миелиомы, и группу злокачественных опухолей ($n = 15$), включающие АКР, метастазы и лимфопротеративное поражение надпочечников. Феохромоцитомы не были включены ни в одну из двух групп, поскольку при иммуногистохимическом исследовании операционного материала три феохромоцитомы имели строение злокачественной опухоли с высоким индексом пролиферативной активности Ki-67, а две другие были расценены как опухоли с низким злокачественным потенциалом с индексом пролиферативной активности Ki-67 $\leq 1\%$.

В общей сложности было обнаружено 32 новообразования в надпочечниках, из которых: 10 аденом у 10 пациентов (27,8 %), 5 АКР у 5 пациентов (13,9 %), 5 феохромоцитом у пяти пациентов (13,9 %), 6 метастатических узлов у 5 пациентов (16,7 %, у 1 пациента были обнаружены 2 метастатических узла в обоих надпочечниках), 4 пораженных надпочечника при лимфопротеративных заболеваниях с двусторонним поражением надпочечников у 2 пациентов (11,1 %), 2 миелиомы у 2 пациентов (5,6 %).

Диагноз устанавливался на основании следующих критериев: морфологического исследования после выполненной адреналэктомии или биопсии опухоли, либо на основании результатов динамического наблюдения по данным РКТ и МРТ на протяжении от 6 до 12 мес.

Адреналэктомия с последующим гистологическим исследованием была выполнена 12 пациентам (33,3 %), 2 пациентам с подозрением на лимфопротеративное заболевание с поражением обоих надпочечников была выполнена пункционная биопсия с последующим цитологическим исследованием (5,6 %), у остальных 15 пациентов (41,7 %) новообразования были верифицированы в результате динамического наблюдения.

МР-исследования выполнялись на томографе Magnetom Aera 1,5 T (Siemens). В процессе нативного сканирования использовались стандартные протоколы T₁-ВИ, T₂-ВИ, T₁-ВИ с химическим сдвигом в фазе и противофазе (in-phase и out-of-phase), а также ДВИ с фактором b = 50, 400 и 800 с/мм²,

на основании которых строились карты измеряемого коэффициента диффузии (ИКД-карты). После проводилась мультивоксельная 2D-протонная магнитно-резонансная спектроскопия по водороду.

Нами были оценены наиболее часто исследуемые методом МР-спектроскопии метаболиты и соответствующие им значения химического сдвига, пики которых определяются *in vivo* в протонном МР-спектре в поле с магнитной индукцией 1,5 Тл:

Cho — холин (3,2 ppm);

Cr — креатин (Cr1 — 3,03 ppm и Cr2 — 3,94 ppm);

Glx — глутамат и глутамин (2,1–2,5 ppm);

NAA — N-ацетиласпартат (2,0 ppm);

Lac — лактат (1,32 ppm).

После были вычислены следующие соотношения концентраций метаболитов: Cho/Cr, Lac/Cr, Cho/NAA, Glx/Cr.

Всем пациентам выполнялась мультивоксельная МР-спектроскопия с последующим построением МР-спектральных кривых вышеуказанных метаболитов и параметрических карт по метаболитам.

По завершению МР-спектроскопии пациентам выполнялась МРТ в режиме T₁-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани (T₁-FS), а при завершении нативного исследования пациенту выполнялись контрастные серии после внутривенного введения гадолиний-содержащего МРКС в объеме, рекомендованном производителем, со скоростью 2 мл/с и с последующим промыванием 20 мл физиологического раствора. Контрастные серии

МРТ выполнялись в аксиальной проекции сразу же после введения МРКС, соответствующие артериальной фазе сканирования на 20 с, для получения венозной фазы серия МР-срезов повторялась через 55 с, отсроченная фаза оценивалась спустя 5 мин.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с использованием программы StatSoft STATISTICA 10. Для оценки наличия различий по количественным признакам в двух группах использовались U-критерий Манна-Уитни при уровне значимости $p \leq 0,05$. При подсчете коэффициента корреляции использовали тест ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

Статистически достоверных различий по полу и возрасту пациентов с доброкачественными и злокачественными образованиями надпочечников не было выявлено. Также не было выявлено значимых различий между указанными группами по локализации образований.

При анализе качественных МРТ-характеристик образований надпочечников отмечалось, что злокачественные образования надпочечников имели более крупные размеры по сравнению с доброкачественными ($p = 0,0265$). Размер доброкачественных образований составил от 1,4 до 8,5 см (медиана — 3,2 см), а злокачественных — от 2 до 12 см (медиана — 5,8 см) — рис. 1.

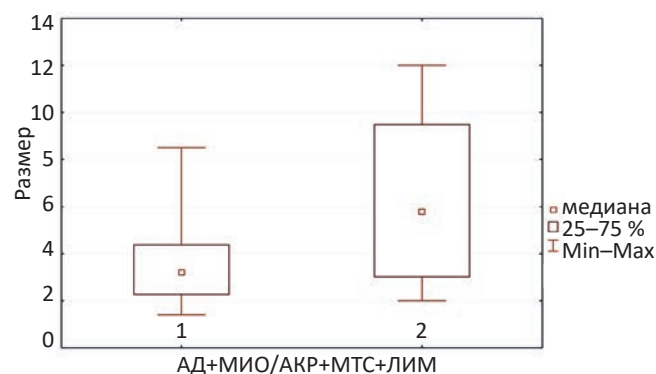


Рис. 1. Диаграмма размеров доброкачественных (1) и злокачественных (2) образований надпочечников, выявляемых по данным МРТ

Fig. 1. Diagram of the sizes of benign (1) and malignant (2) neoplasms of the adrenal gland detected by MRI

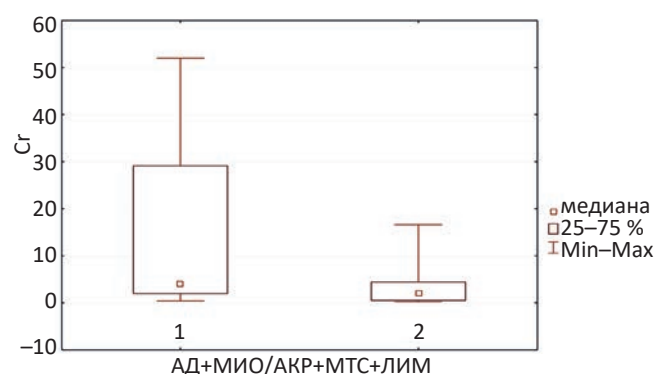


Рис. 2. Диаграмма содержания креатина в доброкачественных (1) и злокачественных (2) новообразованиях надпочечника, определяемого по данным МРС

Fig. 2. Diagram of creatine content in benign (1) and malignant (2) neoplasms of the adrenal gland, determined by MR-spectroscopy

Таблица 1

Содержание различных метаболитов и их соотношения при новообразованиях надпочечников

The content of various metabolites and their ratios in adrenal neoplasms

	Среднее	Кол-во пациентов	Медиана	Минимум	Максимум	25 % процентиль	75 % процентиль	Стандартное отклонение
Размер	5,13	32	4,40	1,40	12,00	2,65	6,40	2,99
Cho	7,82	32	1,49	0,07	58,60	0,47	5,03	14,96
Cr	7,50	32	2,29	0,22	52,00	0,73	4,60	14,02
Glx	0,51	32	0,10	0,00	6,38	0,00	0,53	1,20
NAA	10,70	32	2,69	0,00	105,00	0,18	6,73	23,11
Lac	18,08	31	2,61	0,00	241,00	0,00	9,85	52,04
Cho/Cr	1,12	32	1,07	0,03	4,39	0,45	1,56	0,88
Lac/Cr	2,03	31	0,90	0,00	10,74	0,00	3,75	2,58
Cho/NAA	1,41	32	0,86	0,00	7,05	0,47	1,63	1,69
Glx/Cr	0,43	32	0,05	0,00	4,48	0,00	0,64	0,86

Исследуемые параметры различных образований надпочечников представлены в табл. 1.

Как видно из рис. 2, определялись статистически достоверные различия в группах злокачественных и доброкачественных новообразований надпочечника по содержанию креатина ($p = 0,0323$). Содержание креатина в доброкачественных образованиях было выше и составляло от 0,42 до 52 ед. (медиана 4,01 ед.), в злокачественных — от 0,22 до 16,6 ед. (медиана 2,00 ед.).

При пороговом значении содержания креатина меньше 3,42 ед., чувствительность признака в дифференциальной диагностике злокачественных новообразований составила 73,3 %, специфичность — 66,7 %, точность — 79,3 %. Площадь под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC) составила 0,70, что соответствует хорошему качеству прогностической модели по шкале экспертных оценок (рис. 3).

Анализ результатов нашего исследования продемонстрировал, что большинство аденом имели характерные семиотические МР-признаки: однородная структура, ровные и четкие контуры, умеренно изointенсивный и слабо гиперинтенсивный МР-сигнал на T₂-ВИ при нормировании по селезенке и мышце, высокий индекс химического сдвига, гомогенное накопление МРКС в артериальную и венозную фазы

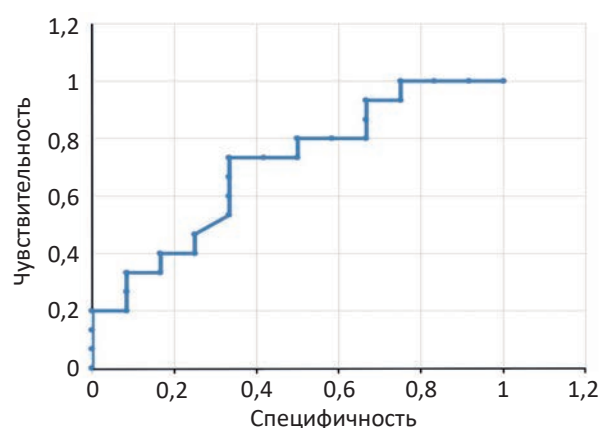


Рис. 3. ROC-кривая дифференциальной диагностики злокачественных новообразований надпочечников от доброкачественных по содержанию креатина по данным МРС
Fig. 3. ROC-curve of differential diagnosis of malignant neoplasms of the adrenal glands from benign ones in terms of creatine content according to MR spectroscopy

сканирования с последующим его вымыванием в отсроченную фазу, а по данным МРС в аденомах отмечалось высокое содержание креатина по отношению к другим метаболитам (рис. 4).

Как указано ранее, злокачественные опухоли надпочечников имеют достаточно крупные размеры, неровные контуры, неоднородную мягкотканную внутреннюю структуру за счет участков некроза и кровоизлияний, диффузно и неоднородно накапливающие

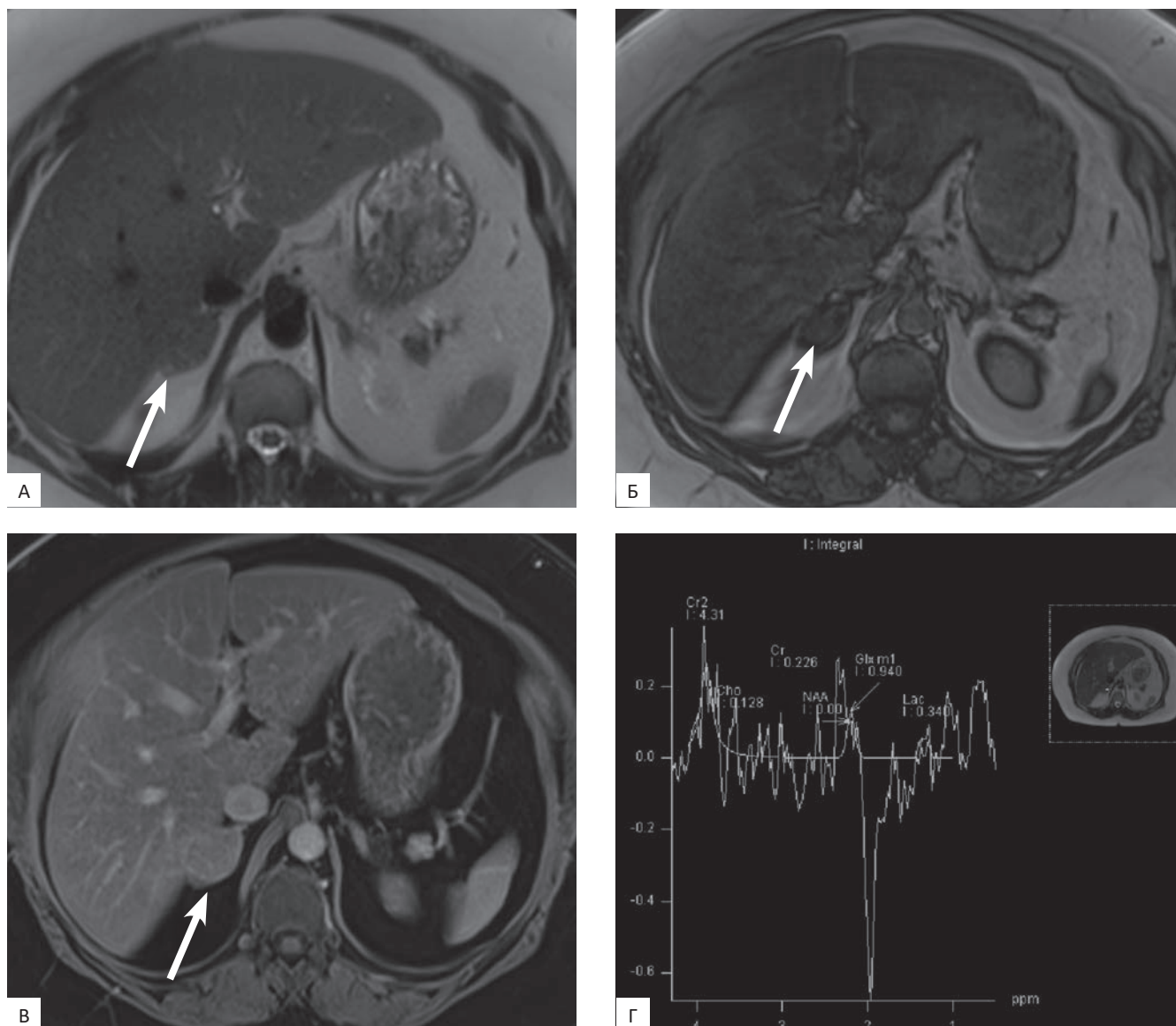


Рис. 4. Аксиальные МР-томограммы абдоминальной области женщины 54 лет с аденомой правого надпочечника.

А — T_2 : в правом надпочечнике узловое образование с ровными и четкими контурами, однородной внутренней структуры, имеющее изоинтенсивный МР-сигнал при нормировании по селезенке; Б — T_1 out-of-phase: в узловом образовании отмечается снижение ИС за счет наличия внутриклеточных липидов в структуре; В — T_1 -FS в венозную фазу: в узловом образовании отмечается умеренное гомогенное накопление МРКС; Г — спектрометрическая диаграмма, пики Cho, Cr, Glx, NAA, Lac идентифицированы на соответствующих кривых: на спектральной кривой отмечается повышение уровня креатина по сравнению с другими метаболитами

Fig. 4. MR tomograms of the abdominal region of a 54-year-old woman with right adrenal adenoma.

А — T_2 -WI: a lesion in the right adrenal gland with smooth contours, homogeneous internal structure, moderately hyperintense SI with normalization to the muscle; Б — T_1 -WI out-of-phase: a decrease of SI in lesion with intracellular lipids in the structure; В — T_1 -WI with FS, the venous phase: a homogeneous accumulation of MRI contrast agent in lesion; Г — Spectroscopic diagram: corresponding peaks on the corresponding curves of Cho, Cr, Glx, NAA, Lac: an increase of creatine levels compared to other metabolites on the spectral curve

МРКС, характеризующиеся более высокой ИС на ДВИ, а при МР-спектроскопии отмечалось высокое содержание холина и лактата, а также более высокие показатели соотношения Cho/Cr (рис. 5 и 6).

Статистически достоверных различий содержания других метаболитов и их соотношений между злокачественными и доброкачественными новообразованиями надпочечников не было выявлено.

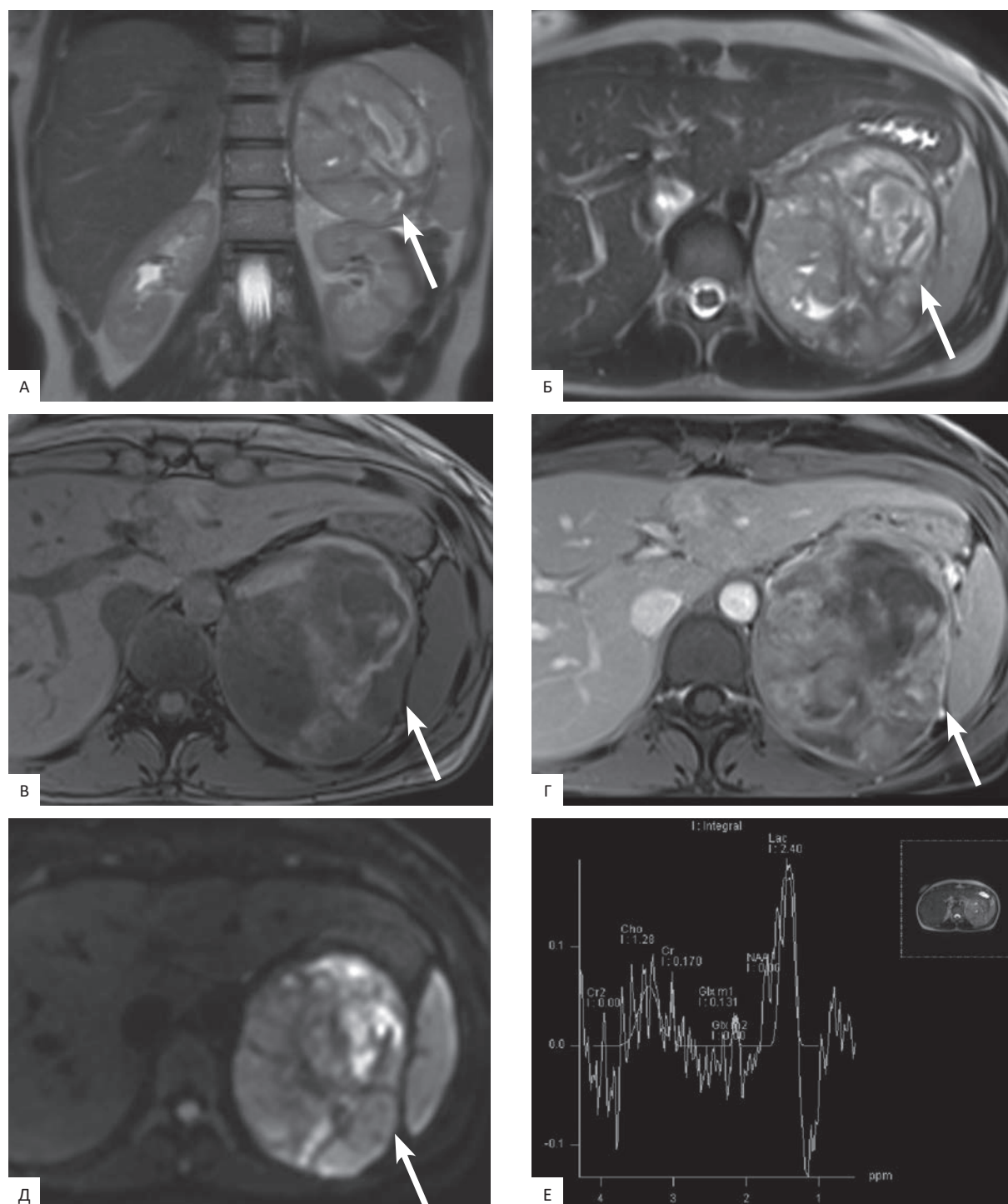


Рис. 5. Аксиальные МР-томограммы абдоминальной области женщины 32 лет с аденокортикальной карциномой слева. А — T₂ коронарная проекция; Б — T₂-ВИ трансверсальная проекция, В — T₁ out-of-phase: в проекции левого надпочечника определяется опухолевое образование с неровными контурами, неоднородной внутренней структуры за счет наличия участков некроза и кровоизлияний; Г — T₁-FS в венозную фазу: опухоль диффузно и неоднородно накапливает МРКС; Д — ДВИ с фактором $b = 400$ с/мм²: опухоль имеет гиперинтенсивный МР-сигнал; Е — Спектрометрическая диаграмма, пики Cho, Cr, Glx, NAA, Lac идентифицированы на соответствующих кривых: на спектральной кривой отмечается повышение уровня холина и лактата, снижение уровня креатина

Fig. 5. MR tomograms of the abdominal region of a 32-year-old woman with adrenocortical carcinoma on the left. А — coronar T₂-WI; Б — axial T₂-WI; В — T₁-WI out-of-phase: a lesion with uneven contours and heterogeneous structure with hemorrhagic inclusions and necrosis in the left adrenal gland; Г — T₁-WI with FS, the venous phase: a heterogeneous accumulation of MRI contrast agent in lesion; Д — DWI, b-factor 400: hyperintense signal; Е — Spectroscopic diagram: corresponding peaks on the corresponding curves of Cho, Cr, Glx, NAA, Lac: an increase of choline and lactate levels and decrease of creatine level

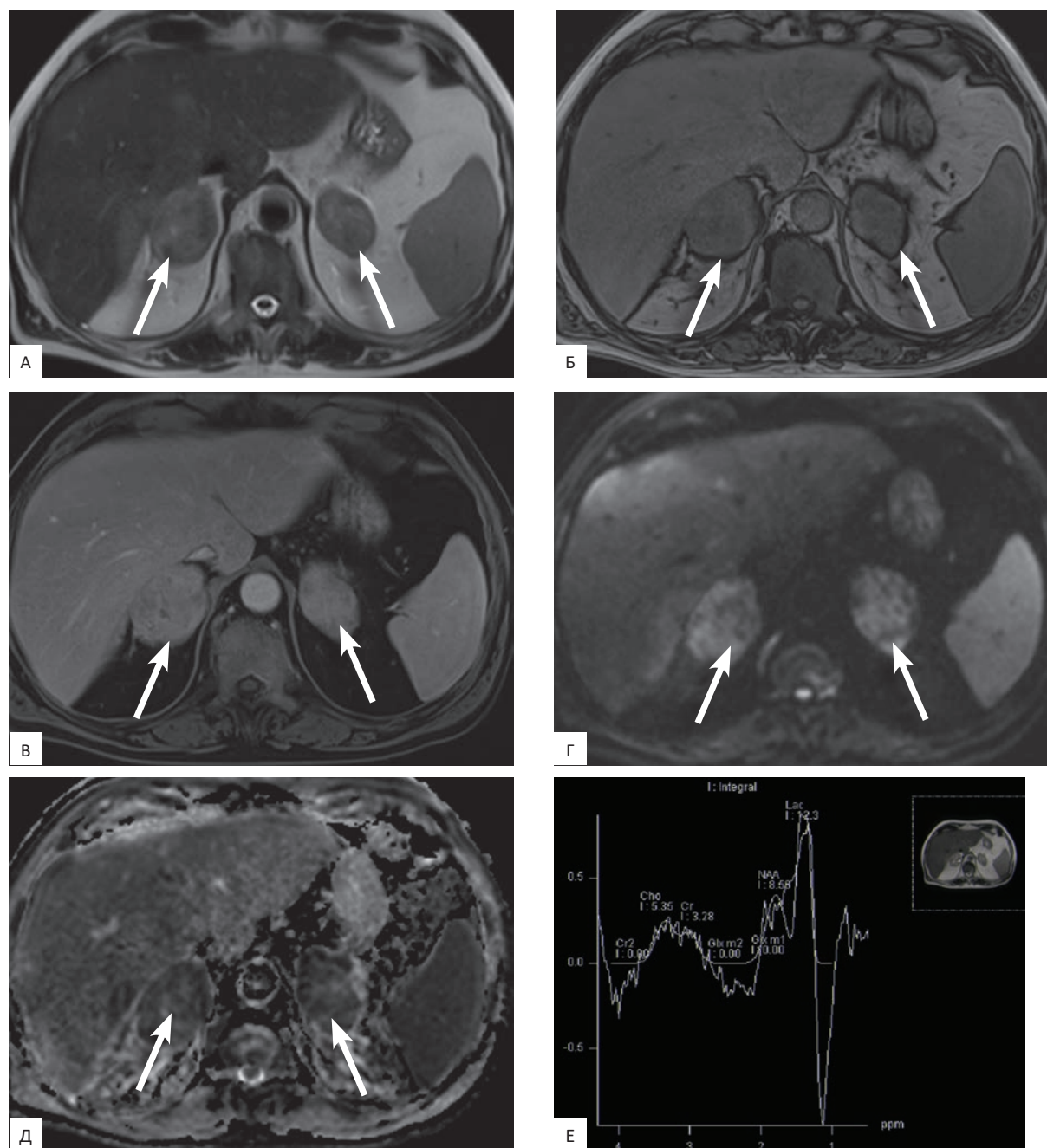


Рис. 6. МР-томограммы абдоминальной области мужчины 64 лет с неходжкинской крупноклеточной лимфомой с поражением обоих надпочечников, печени, забрюшинных и паховых лимфатических узлов. IV-B стадия. А — T_2 : в обоих надпочечниках определяются опухолевые образования, имеющие неоднородную мягкотканную структуру за счет наличия включений повышенного МР-сигнала, соответствующие участкам некроза; Б — T_1 out-of-phase: опухолевые образования имеют изоинтенсивный МР-сигнал относительно ткани селезенки; В — T_1 -FS венозная фаза — опухолевые образования активно и гомогенно накапливают МРКС; Г — ДВИ с фактором $b = 400$ с/мм²; Д — ИКД-карты: опухолевые образования имеют умеренно гиперинтенсивный МР-сигнал при ДВИ, с признаками ограничения диффузии свободных молекул воды; Е — спектрометрическая диаграмма, пики Cho, Cr, Glx, NAA, Lac идентифицированы на соответствующих кривых: на спектральной кривой отмечается повышение уровня лактата, а также повышение уровня холина по сравнению с креатином (высоким индексом Cho/Cr)

Fig. 6. Axial MR tomograms of the abdominal region of a 64-year-old man with Non-Hodgkin's large cell lymphoma with lesions in both adrenal glands, liver, retroperitoneal and inguinal lymph nodes. IV-B stage. A. T_2 -WI: — in both adrenal glands tumor lesions with a heterogeneous structure; B — T_1 -WI out-of-phase: isointense lesion compared to the liver and spleen tissue SI; B — T_1 -WI with FS, the venous phase — an active homogeneous accumulation of MRI contrast agent in the lesion; Г — DWI, b-factor 400; Д — ADC maps: hyperintense signal with signs of restriction of free water molecules; E — Spectroscopic diagram: corresponding peaks on the corresponding curves of Cho, Cr, Glx, NAA, Lac: an increase of lactate and choline levels and lactate levels compared to creatine (high Cho/Cr ratio)

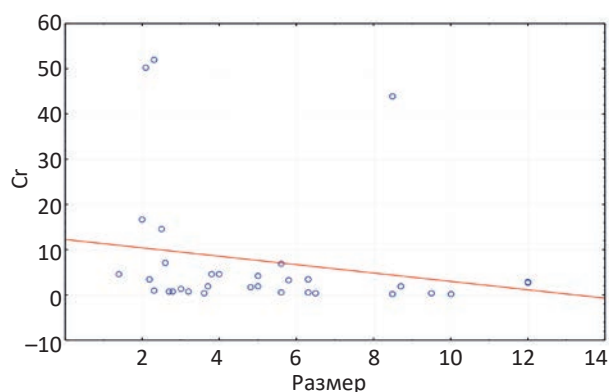


Рис. 7. Корреляция изменения размера образования надпочечника и содержания в нем креатина по данным МРС

Fig. 7. Correlation of changes in the size of adrenal gland lesions and creatine content in MR spectroscopy

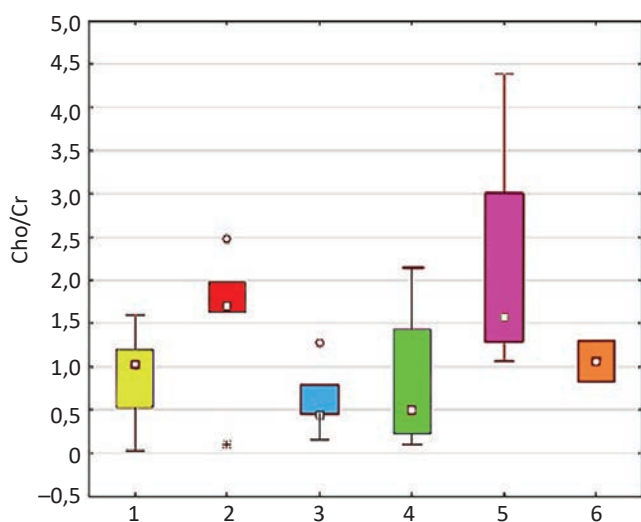


Рис. 8. Соотношение показателей индекса Cho/Cr при различных опухолях надпочечников (1 — аденома, 2 — АКР, 3 — феохромоцитома, 4 — метастаз, 5 — лимфопрлиферативное поражение, 6 — миелолипوما)

Fig. 8. Cho/Cr ratio in various adrenal tumors (1 — adenoma, 2 — ACC, 3 — Pheochromocytoma, 4 — metastasis, 5 — lymphoproliferative lesion, 6 — myelolipoma)

Выявлялась умеренная обратная корреляция размеров образований надпочечника и содержания в нем креатина по данным МР-спектроскопии (коэффициент корреляции $-0,432$) — рис. 7.

Следует отметить, что при злокачественных опухолях надпочечника отмечалось снижение пика Cr и некоторое увеличение пика Cho, что приводило к увеличению индекса Cho/Cr при некоторых злокачественных опухолях надпочечника, в частности, при АКР и

поражении надпочечников при лимфопрлиферативных заболеваниях (рис. 8).

Таким образом, на основании полученных нами данных можно сделать вывод, что МР-спектроскопия позволяет нам улучшить дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных образований надпочечников.

Обсуждение

Значимой проблемой современных лучевых методов визуализации является дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных опухолей надпочечников [15, 20, 21]. При этом трудности интерпретации во многом обусловлены сходством изображения и аналогичным характером контрастирования отдельных новообразований надпочечников.

Сложности лучевой диагностики новообразований надпочечников заключаются не только в дифференциальной диагностике атипичных аденом и аденом с низким содержанием липидов, но и в выявлении метастазов, феохромоцитомы и АКР [22–25]. Доброкачественные феохромоцитомы зачастую имеют схожие КТ и МРТ проявления с АКР и метастазами (в частности, почечно-клеточного рака и гепатоцеллюлярной карциномы), а атипичные аденомы не позволяют окончательно исключить наличие клеток, обладающих высоким злокачественным потенциалом [26].

Настоящее исследование демонстрирует возможности использования мультивоксельной МР-спектроскопии в качестве нового инструмента в диагностике различных новообразований надпочечников, которая является источником важной информации, позволяя четко разграничить между собой доброкачественные и злокачественные опухоли.

Мультивоксельная МР-спектроскопия по водороду является дополнительной и уточняющей методикой, позволяющей изучать изменения метаболизма опухоли на биохимическом уровне. Имеющиеся в зарубежной литературе сведения по применению одновоксельной и мультивоксельной МР-спектроскопии в визуализации опухолей надпочечников очень малочисленны,

в отечественной литературе применение данной методики и вовсе отсутствуют.

По данным литературных источников, в частности исследования Homero José de Farias e Melo et al, было показано, что МРС обладает высокой чувствительностью и специфичностью в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей надпочечников [27].

Согласно полученным нами данным, злокачественные образования надпочечников имели более крупные размеры по сравнению с доброкачественными, при этом медиана размера доброкачественных образований составляла 3,2 см, а злокачественных образований — 5,8 см. По данным ряда авторов, размер опухоли надпочечника является важным критерием, позволяющим дифференцировать аденомы от других новообразований надпочечников. Таким образом, большинство опухолей менее 3 см являются доброкачественными, а злокачественные новообразования надпочечников имеют размеры более 6 см [28–30]. При размере опухоли надпочечника более 4 см увеличивается злокачественный потенциал опухоли, и поэтому, по мнению ряда авторов, все инциденталомы надпочечников размером более 4 см, не имеющие характерных доброкачественных признаков по данным лучевых методов исследования, должны быть удалены хирургическим путем [31, 32].

В нашем исследовании при МР-спектроскопии содержание креатина в группе злокачественных опухолей надпочечника было ниже по сравнению с группой доброкачественных новообразований. При пороговом значении содержания креатина менее 3,42 ед. чувствительность признака в дифференциальной диагностике злокачественных новообразований составила 73,3 %, специфичность — 66,7 %, точность — 79,3 %. Пик креатина (Cr) является маркером энергетического обмена внутри клеток, поскольку в них накапливаются высокоэнергетические фосфаты, при этом снижение пика креатина отмечается в активно делящихся опухолевых клетках. По данным мировой литературы, при глиальных опухолях головного мозга также отмечается снижение уровня креатина на 15–40 %. Аналогичные данные были получены и при менингиомах, которые

демонстрируют снижение общего креатина примерно на 20 % [33, 34].

Повышение уровня холина (Cho) отражает повышенный синтез клеточных мембран и, следовательно, повышенную клеточность, что свидетельствует о высокой пролиферативной активности злокачественных опухолей [35, 36].

Соотношение холин/креатин (Cho/Cr) является прогностическим критерием оценки пролиферативной активности клеток. Так, при злокачественных опухолях головного мозга соотношение Cho/Cr выше, чем в доброкачественных новообразованиях (воспалительного и ишемического характера). Также отмечается повышение уровня Cho/Cr с повышением степени злокачественности глиом [37, 38].

По данным исследования Homero José de Farias e Melo et al, соотношение метаболитов Cho/Cr $\geq 1,2$ см характерно для злокачественных опухолей надпочечников (АКР и метастазов), а значение соотношения Cho/Cr $\leq 1,2$ см — более характерно для доброкачественных опухолей (аденом и доброкачественных феохромоцитом) с чувствительностью метода 100 % и специфичностью 98,2 % [27]. В нашем исследовании также отмечалось повышение уровня соотношения Cho/Cr в злокачественных опухолях, которое было наиболее выраженным при АКР и при лимфопролиферативном поражении надпочечников.

Таким образом, применение мультисельной МР-спектроскопии позволяет существенно повысить диагностическую эффективность при комплексном обследовании пациентов с новообразованиями надпочечников. Однако наше исследование является только первым шагом в использовании МР-спектроскопии в диагностике опухолей надпочечников, что обуславливает высокую актуальность целенаправленного изучения диагностических возможностей данного метода. Ограничением проведенного нами исследования являлось малое количество пациентов в группах и отсутствие референсных значений исследуемых метаболитов при неизмененных надпочечниках.

Заключение

Мультивоксельная МР-спектроскопия является перспективной методикой, позволяющей поднять дифференциальную диагностику новообразований надпочечников на более высокий уровень.

Список литературы / References

1. NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). NIH Consensus State Sci Statements. 2002 Feb 4-6;19(2):1-25. PMID:14768652.
2. Choyke PL; ACR Committee on Appropriateness Criteria. ACR Appropriateness Criteria on incidentally discovered adrenal mass. J Am Coll Radiol. 2006 Jul;3(7):498-504. DOI: 10.1016/j.jacr.2006.02.031.
3. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). Ann Intern Med. 2003 Mar 4;138(5):424-9. DOI: 10.7326/0003-4819-138-5-200303040-00013.
4. Mayo-Smith WW, Boland GW, Noto RB, et al. State-of-the-art adrenal imaging. Radiographics. 2001;21(4):995-1012. DOI: 10.1148/radiographics.21.4.g01jl21995.
5. Young WF, Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. N Engl J Med. 2007 Feb 8;356(6):601-10. DOI: 10.1056/NEJMc065470.
6. Song JH, Chaudhry FS, Mayo-Smith WW. The incidental adrenal mass on CT: prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy. AJR Am J Roentgenol. 2008 May;190(5):1163-8. DOI: 10.2214/AJR.07.2799.
7. Libé R. Adrenocortical carcinoma (ACC): diagnosis, prognosis, and treatment. Front Cell Dev Biol. 2015 Jul 3;3:45. DOI: 10.3389/fcell.2015.00045.
8. Бельцевич ДГ, Мельниченко ГА, Кузнецов НС и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников. Эндокринная хирургия, 2016;10(4). [Beltsevich DG, Melnichenko GA, Kuznetsov NS, et al. Clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists on the differential diagnosis of adrenal incidentalomas. Endocrine Surgery. 2016;10(4). (In Russian)].
9. Chong S, Lee KS, Kim HY, et al. Integrated PET/CT for the characterization of adrenal gland lesions in cancer patients: diagnostic efficacy and interpretation pitfalls. Radiographics. 2006 Nov-Dec;26(6):1811-24; discussion 1824-6. DOI: 10.1148/rg.266065057.
10. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика. Под ред. Митькова В.В. М.: Видар М, 2005. 495-9. [Practical guidance on ultrasonic diagnostics. General ultrasonic diagnostics. Ed. Mitkov V.V. Moscow, 2005:495-9. (In Russian)].
11. Митина ЛА. Возможности ультразвукового исследования в выявлении метастатического поражения надпочечников. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2003;(3):22-7. [Mitina LA. The possibilities of ultrasound examination in the detection of metastatic lesions of the adrenal glands. Ultrasound and functional diagnostics. 2003;(3):22-7. (In Russian)].
12. Mayo-Smith WW, Song JH, Boland GL, et al. Management of incidental adrenal masses: a white paper of the ACR Incidental Findings Committee. J Am Coll Radiol. 2017 Aug;14(8):1038-44. DOI: 10.1016/j.jacr.2017.05.001.
13. Tirkes T, Sandrasegaran K, Patel AA, et al. Peritoneal and retroperitoneal anatomy and its relevance for cross-sectional imaging. Radiographics. 2012 Mar-Apr;32(2):437-51. DOI: 10.1148/rg.322115032.
14. Bagga S. Diagnostic and Surgical Imaging Anatomy: Chest, Abdomen, and Pelvis. AJR Am J Roentgenol. 2008;190(4):W277-W277. DOI: 10.2214/ajr.07.3337.
15. Boland GW, Blake MA, Hahn PF, et al. Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization. Radiology. 2008 Dec;249(3):756-75. DOI: 10.1148/radiol.2493070976.
16. Reyes MA, Ciancio G, Singal R, et al. Adrenocortical carcinoma with tumor thrombus in the right hepatic vein. Int J Urol. 2006 Sep;13(9):1233-5. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2006.01547.x.
17. Radecka E, Brekkan E, Juhlin C, et al. An unusual case of tumor thrombus in the inferior vena cava. A case report. Acta Radiol. 2003;44:160-1. DOI: 10.1034/j.1600-0455.2003.00027.x.
18. Ekici S, Ciancio G. Surgical management of large adrenal masses with or without thrombus extending into the inferior vena cava. J Urol. 2004;172:2340-3. DOI: 10.1097/01.ju.0000143931.26872.43.
19. Melo HJF, Goldman SM, Szejnfeld J, et al. Application of a protocol for magnetic resonance spectroscopy of adrenal glands: an experiment with over 100 cases. Radiol Bras. 2014 Nov-Dec;47(6):333-41. DOI: 10.1590/0100-3984.2013.1812.
20. Lockhart ME, Smith JK, Kenney PJ. Imaging of adrenal masses. Eur J Radiol. 2002;41:95-112. DOI: 10.1016/s0720-048x(01)00444-2.
21. Rescinito G, Zandrino F, Cittadini G Jr, et al. Characterization of adrenal adenomas and metastases: correlation between unenhanced computed tomography and chemical shift magnetic resonance imaging. Acta Radiol. 2006 Feb;47(1):71-6. DOI: 10.1080/02841850500405193.
22. Jhaveri KS, Wong F, Ghai S, et al. Comparison of CT histogram analysis and chemical shift MRI in the characterization of indeterminate adrenal nodules. AJR Am J Roentgenol. 2006 Nov;187(5):1303-8. DOI: 10.2214/AJR.05.1022.
23. Korobkin M, Giordano TJ, Brodeur FJ, et al. Adrenal adenomas: relationship between histologic lipid and CT and MR findings. Radiology. 1996 Sep;200(3):743-7. DOI: 10.1148/radiology.200.3.8756925.
24. Park BK, Kim B, Ko K, et al. Adrenal masses falsely diagnosed as adenomas on unenhanced and delayed contrast-enhanced computed tomography: pathological correlation. Eur Radiol. 2006 Mar;16(3):642-7. DOI: 10.1007/s00330-005-0017-0.
25. Blake MA, Krishnamoorthy SK, Boland GW, et al. Low-density pheochromocytoma on CT: a mimicker

- of adrenal adenoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2003 Dec;181(6):1663-8. DOI: 10.2214/ajr.181.6.1811663.
26. Szolar DH, Korobkin M, Reittner P, et al. Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast-enhanced CT. *Radiology.* 2005 Feb;234(2):479-85. DOI: 10.1148/radiol.2342031876.
 27. Melo HJ, Goldman SM, Szeinfeld J, et al. Application of a protocol for magnetic resonance spectroscopy of adrenal glands: an experiment with over 100 cases. *Radiol Bras.* 2014 Nov-Dec;47(6):333-41. DOI: 10.1590/0100-3984.2013.1812.
 28. Fassnacht M, Kenn W, Allolio B. Adrenal tumors: how to establish malignancy? *J Endocrinol Invest.* 2004 Apr;27(4):387-99. DOI: 10.1007/BF03351068.
 29. Kloos RT, Gross MD, Shapiro B, et al. Diagnostic dilemma of small incidentally discovered adrenal masses: role for ^{131}I -6beta-iodomethyl-norcholesterol scintigraphy. *World J Surg.* 1997 Jan;21(1):36-40. DOI: 10.1007/s002689900190.
 30. Hussain S, Beldegrun A, Seltzer SE, et al. Differentiation of malignant from benign adrenal masses: predictive indices on computed tomography. *AJR Am J Roentgenol.* 1985 Jan;144(1):61-5. DOI: 10.2214/ajr.144.1.61.
 31. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, et al. The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocr Pract.* 2009 Jul-Aug;15 Suppl 1:1-20. DOI: 10.4158/EP.15.S1.1.
 32. Sturgeon C, Shen WT, Clark OH, et al. Risk assessment in 457 adrenal cortical carcinomas: how much does tumor size predict the likelihood of malignancy? *J Am Coll Surg.* 2006 Mar;202(3):423-30. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.11.005.
 33. Kinoshita Y, Yokota A. Absolute concentrations of metabolites in human brain tumors using *in vitro* proton magnetic resonance spectroscopy. *NMR Biomed.* 1997 Jan;10(1):2-12. DOI: 10.1002/(sici)1099-1492(199701)10:1<2::aid-nbm442>3.0.co;2-n.
 34. Lowry OH, Berger SJ, Chi MM, et al. Diversity of metabolic patterns in human brain tumors? I. High energy phosphate compounds and basic composition. *J Neurochem.* 1977 Dec;29(6):959-77. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1977.tb06500.x.
 35. Miller BL, Chang L, Booth R, et al. *In vivo* ^1H MRS choline: correlation with *in vitro* chemistry/histology. *Life Sci.* 1996;58(22):1929-35. DOI: 10.1016/0024-3205(96)00182-8.
 36. Chang L, McBride D, Miller BL, et al. Localized *in vivo* ^1H magnetic resonance spectroscopy and *in vitro* analyses of heterogeneous brain tumors. *J Neuroimaging.* 1995;5(3):157-63. DOI: 10.1111/jon199553157.
 37. Ando K, Ishikura R, Nagami Y, et al. Usefulness of Cho/Cr ratio in proton MR spectroscopy for differentiating residual/recurrent glioma from non-neoplastic lesions. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi.* 2004 Mar;64(3):121-6. (In Japanese). PMID:15148787.
 38. Fayed N, Morales H, Modrego PJ, et al. Contrast/noise ratio on conventional MRI and choline/creatine ratio on proton MRI spectroscopy accurately discriminate low-grade from high-grade cerebral gliomas. *Acad Radiol.* 2006 Jun;13(6):728-37. DOI: 10.1016/j.acra.2006.01.047.
- Вклад авторов**
 Магамедова С.С.: разработка дизайна исследования; обзор публикаций по теме статьи; получение данных для статистического анализа, написание текста рукописи.
 Лаптева М.Г.: анализ и интерпретация полученных статистических данных.
 Медведева Б.М.: утверждение концепции и дизайна исследования, корректировка рукописной части текста, участвовала в окончательном утверждении версии статьи, которая сдается в печать.
 Бохан В.Ю.: поиск пациентов и предоставление клинических данных.
- Authors' contributions**
 Magamedova S.S.: development of research design; review of publications on the topic of the article; obtaining data for statistical analysis, writing the text of the manuscript.
 Lapteva M.G.: analysis and interpretation of the obtained statistical data.
 Medvedeva B.M.: approval of the concept and design of the study, correction of the handwritten part of the text, participated in the final approval of the version of the article, which is being printed.
 Bohyan V.Yu.: searching for patients and providing clinical data.
- Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
- Conflict of interests.** Not declared.
- Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.
- Financing.** The study had no sponsorship.
- Информированное согласие.** Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
- Informed consent.** Patients signed informed consent to participate in the study.
- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией**
 Магамедова Султанат Сиражутдиновна — врач-рентгенолог НИИ КиЭР, e-mail: sultanat0111@mail.ru, SPIN-код: 4484-7327, AuthorID: 1136032, <https://orcid.org/0000-0002-2014-586X>; +79774585825
- Сведения об остальных авторах статьи**
 Медведева Бэла Михайловна — д.м.н., в.н.с., заведующая рентгенодиагностическим отделением НИИ КиЭР, m-diagnostica@yandex.ru;
 Лаптева Мария Георгиевна — к.м.н., врач-рентгенолог НИИ КиЭР, mglapteva@inbox.ru, SPIN-код: 2395-3219, AuthorID: 1007893;
 Бохан Ваган Юрикович — заведующий отделением хирургическим №5 (эндокринной онкологии), SPIN-код: 1040-0138, AuthorID: 213015.

The First Experience of Using Magnetic Resonance Spectroscopy in the Differential Diagnosis of Adrenal Tumors

S.S. Magamedova, B.M. Medvedeva, M.G. Lapteva, V.Yu. Bohyan

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology;
24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478; sultanat0111@mail.ru

Abstract

Purpose: To improve the differential diagnosis of various adrenal tumors using a two-dimensional (2D) multivoxel ^1H -magnetic resonance spectroscopy (MRS) protocol.

Material and methods: The study included 32 patients who underwent examination and treatment from February 2021 to February 2022, who, according to various radiation methods of research, had tumor formations in the adrenal glands. In total, 36 neoplasms were found in the adrenal glands, of which: 10 adenomas in 10 patients (27.8 %), 5 adrenocortical carcinomas in 5 patients (13.9 %), 5 pheochromocytomas in 5 patients (13.9 %), 6 metastatic nodes in 5 patients (16.7 %, 1 patient had 2 metastatic nodes in both adrenal glands), 4 affected adrenal glands with lymphoproliferative diseases with bilateral adrenal involvement in 2 patients (11.1 %), 2 myelolipomas in 2 patients (5.6 %). We evaluated the age and sex of patients, the location of the tumor and its size, as well as the amplitude of metabolites obtained by multivoxel MRS: choline (Cho), creatine (Cr), glutamine/glutamate (Glx), N-acetylaspartate (NAA), lactate (Lac) and their Cho/Cr ratios, Lac/Cr, Cho/NAA, Glx/Cr.

Results: Malignant formations of the adrenal glands were larger in size compared to benign ones ($p = 0.0265$). The size of benign formations ranged from 1.4 cm to 8.5 cm (median 3.2 cm), malignant from 2 to 12 cm (median 5.8 cm).

Statistically significant differences in the groups of malignant and benign adrenal neoplasms were determined by the creatine content detected by MRS ($p = 0.0323$). Creatine content in benign formations was higher and ranged from 0.415 units to 52 units. (median 4.013 units), in malignant — from 0.221 units to 16.6 units (median 2 units).

With a threshold value of creatine content less than 3.42 units, the sensitivity of the trait in the differential diagnosis of malignant neoplasms was 73.3 %, specificity 66.7 %, accuracy 79.3 %. The area under the ROC curve (AUC) was 0.703, which corresponds to the good quality of the predictive model on the scale of expert assessments.

There was a moderate inverse correlation between the size of the adrenal gland formations and the creatine content in it according to MRS (correlation coefficient -0.432). If the size of adrenal neoplasm increase, the creatine content in it is proportionally decrease.

There were no statistically significant differences in the content of other metabolites and their ratios between malignant and benign adrenal neoplasms, also there were no statistically significant differences in the size of neoplasms, gender and age of patients.

Key words: adrenal glands, MRI, magnetic resonance spectroscopy

For citation: Magamedova SS, Medvedeva BM, Lapteva MG, Bohyan VYu. The First Experience of Using Magnetic Resonance Spectroscopy in the Differential Diagnosis of Adrenal Tumors. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2022;5(2):35-47. (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-2-35-47

Information about the authors:

Magamedova S.S., <https://orcid.org/0000-0002-2014-586X>

Medvedeva B.M., <https://orcid.org/0000-0003-1779-003X>

Lapteva M.G., <https://orcid.org/0000-0002-1295-4106>

Bohyan V.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-9066-5190>