

*Клиника «Скандинавия»,
Институт
мозга человека РАН,
Санкт-Петербург*

НЕЙРОРАДИОЛОГИЯ: ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИРУРГИИ И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ГЛИОМ

Т.Н. Трофимова

NEURORADIOLOGY: EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF SURGERY AND THE COMBINED THERAPY OF GLIOMAS

Т.Н. Трофимова

*д.м.н., главный научный сотрудник ИМЧ РАН,
главный врач Клиники Скандинавия,
руководитель Научно-клинического и образовательного центра
«Лучевая диагностика и ядерная медицина»
Санкт-Петербургского государственного университета.
Санкт-Петербург, Невский пр., д. 72, офис 11.
Тел.: 8 (812) 600-77-77.
E-mail: trofimova-tn@avaclinic.ru*

T.N. Trofimova

*Ph.D., Chief researcher of IHB RAS, Head doctor of Scandinavia Clinics,
Head of clinical research and education center «Diagnostic radiology
and nuclear medicine» of St. Petersburg State University.
Saint-Petersburg, Nevskij prospekt, 72, office 11.
Tel.: 8 (812) 600-77-77.
E-mail: trofimova-tn@avaclinic.ru*

Лекция посвящена обсуждению возможностей методов нейровизуализации в оценке радикальности оперативного вмешательства и мониторинговании химиолучевой терапии при церебральных глиомах. Обсуждаются биомаркеры эффективности проводимой комбинированной терапии, возможные варианты ответа и осложнения (лучевой некроз, продолженный рост, псевдоответ, псевдопрогрессия), а также вопросы дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: МРТ, ПЭТ, КТ, глиома, химиолучевая терапия, перфузия, спектроскопия.

The lecture is devoted to the discussion of possibilities of neuroimaging methods in the evaluation of radical surgery and monitoring of chemo-radiotherapy in cerebral gliomas. Biomarkers of the effectiveness of the combined therapy and the possible complications (radiation necrosis, continued growth, pseudoresponce, pseudoprogression) are discussed as well as the differential diagnosis.

Keywords: MRI, PET, CT, glioma, chemo-radiation therapy, perfusion, spectroscopy.

Роль лучевых технологий в диагностике новообразований головного мозга неоспорима. Это касается как этапа первичной диагностики (визуализация патологической зоны, уточнение локализации изменений и анатомо-топографических особенностей, определение тканевой характеристики опухоли и степени анаплазии, дифференциальная диагностика), так и этапа планирования оперативных вмешательств и позже, при мониторинговании в интра- и послеоперационный период. Современные технологии позволяют

оценить радикальность удаления опухолевого узла, продолженного роста, визуализировать эффективность и осложнения лучевой и химиотерапии.

Еще на предоперационном этапе лучевые технологии, прежде всего МРТ, позволяют прогнозировать функциональный исход. Ведущими критериями в плане прогноза являются:

- размеры опухоли;
- объем резекции;
- гистоструктура, степень анаплазии;
- перфузионные характеристики (преоперативное rCBV);
- другие: возраст, функциональный статус, симптомы, локализация опухоли.

К прогностически неблагоприятным факторам относят мужской пол, возраст старше 40 лет, наличие остаточной опухоли после операции, распространенность процесса (локализация опухоли в двух и более долях или областях мозга, пересечение средней линии), размеры более 6 см, высокие значения сосудистой проницаемости – повышенные в 2–3 раза относительно нормальных показателей, при этом самым значимым перфузионным параметром является CBV.

Среди факторов, позволяющих прогнозировать дальнейшее развитие событий, важную роль играет радикальность удаления опухоли. Суждения нейрохирурга в таких случаях, к сожалению, крайне субъективны и не могут служить надежной опорой. Наиболее достоверной технологией является ПЭТ с метионином, но эта методика труднодоступна, поэтому оптимальным методом в визуализации остаточной опухоли является МРТ с внутривенным контрастированием. Цель постконтрастного МРТ в послеоперационном периоде: определение радиальности резекции (протяженность и полнота, наличие резидуальной опухоли), а также определение содержимого резекционной полости. Край резекционной полости на T2-ВИ представлен тонкой, достаточно равномерной полоской (1–3 мм) гиперинтенсивного сигнала и обусловлен отеком тканей, микроконтузиями с геморрагическим пропитыванием травмированных тканей в результате повреждения микрососудов. Развивающееся нарушение целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) приводит к линейному усилению на постконтрастных изображениях T1-ВИ по краю резекционной полости. При этом остаточная опухоль характеризуется либо узловым усилением, либо узлом, визуализирующимся на T2-ВИ в ложе опухоли, что бывает сложно идентифицировать из-за присутствия в резекционной полости гемо/цитостатических материалов и жидкости.

В настоящее время установлены закономерности накопления контрастного вещества в зоне оперативного вмешательства в зависимости от времени, прошедшего после операции:

- 24 часа – минимальное кольцевидное периферическое усиление, в большей степени гиперинтен-

сивный сигнал на T1-ВИ обусловлен геморрагическим пропитыванием;

- 24 – 48 часов – кольцевидное периферическое усиление;
- 72 часа – узловое усиление;
- После 5-6 недель – уменьшение усиления, начиная с периферии;
- 12 месяцев и более – отсутствие усиления.

Таким образом, постоперационное исследование должно быть выполнено в первые сутки (24 часа). Информативность МРТ в сроки после 48 часов резко снижается. Усиление после 6-8 недель после оперативного вмешательства является безусловным признаком патологии. Это правило верно, если не проводились лучевая и/или химиотерапия. Всегда ли МРТ безупречна в визуализации остаточной опухоли, даже при проведении исследования в первые сутки? Нет, не всегда. Инвазивный рост опухоли, отсутствие накопления парамагнетика, наличие геморрагических осложнений и применение местных гемо/цитостатических материалов затрудняют адекватную оценку степени радикальности удаления по данным МРТ.

Крайне важной задачей, требующей решения уже в раннем послеоперационном периоде, является выявление такого осложнения, как послеоперационная ишемия. Ответ на этот вопрос дает применение DWI импульсной последовательности, и рестрикция диффузии позволяет уверенно идентифицировать цитотоксический отек и дифференцировать ишемию. В последующем МРТ выполняют по показаниям в первые несколько недель с целью ответа на вопросы, есть ли инфекция, осложнение. В любом случае МРТ выполняют в условиях внутривенного контрастирования.

Для оценки эффективности лечения было предложено понятие посттерапевтического эффекта. На сегодняшний день выделяют полный ответ, истинную прогрессию, псевдопрогрессию, радиационное поражение и псевдоответ. Еще в начале 90-х годов были предложены критерии текущего ответа злокачественных глиом на комбинированное лечение, получившие название критериев МакДональда (1990):

- *Полный ответ (необходимы все из следующих):*
 - Полное исчезновение всех фрагментов, накапливающих контраст (в течение 4 нед.);
 - Отсутствие новых поражений;
 - Отсутствие кортикостероидов;
 - Клиническое улучшение или стабильная картина.
- *Частичный ответ (необходимы все из следующих):*
 - 50% уменьшение (в сравнении с базовыми характеристиками) всех очагов, накапливающих контрастное вещество (в течение 4 нед.);
 - Отсутствие новых поражений;
 - Поддержка глюкокортикоидами – стабильная или постепенно снижающаяся;

- Стабильная клиническая картина или улучшение.

- *Стабильное течение (необходимы все из следующих):*

- Нет полного ответа, частичный ответ или прогрессирование;

- Клиническая картина – стабильная.

- *Прогрессирование заболевания (любое из следующих):*

- 25% увеличение перпендикулярных диаметров накапливающих поражений;

- Появление нового поражения;

- Клиническое ухудшение.

Обязательным условием для применения этих критериев является выполнение двух идентичных КТ- или МРТ-исследований с внутривенным контрастированием, интервал между которыми составляет не менее 4 недель. Таким образом, в соответствии с критериями МакДональда:

- Полная ремиссия – исчезновение контрастируемой части опухоли, без появления новых зон поражения.

- Частичная ремиссия – уменьшение опухоли в размерах не менее чем на 50%.

- Прогрессирование – увеличение размеров на 25% и более.

- Иная картина – стабилизация.

К сожалению, скоро стали очевидны ограничения критериев МакДональда. Так, если чувствительность МРТ с контрастированием в выявлении продолженного роста составляет 87,5–95,0%, то специфичность не превышает 23,0–62,5%. И эти цифры не удивляют. Прежде всего, определение размеров опухоли проводится только по данным внутривенного контрастирования, отсутствуют четкие правила определения размеров мультифокальной опухоли и, тем более, опухоли неправильной формы. Не разработаны критерии оценки опухоли, не накапливающей контрастный препарат. На постконтрастном изображении гиперинтенсивность всегда интерпретируется как безусловный признак продолженного роста опухоли. Вместе с тем, гиперинтенсивность на T1-ВИ может быть обусловлена продуктами деградации крови. Не

учитывается влияние на постконтрастное усиление глюкокортикоидов, лучевой и химиотерапии. В результате отмечается высокий процент ложноположительных результатов стабилизации процесса (до 45%). Более того, такой подход порождает субъективизм в оценке. Так, по самым оптимистичным оценкам, разногласия между радиологами составляют 35–45%. Но проблема крайне сложна, и потребовалось почти 20 лет для накопления данных и исключения перечисленных недостатков. В итоге критерии МакДональда были пересмотрены и получили название Критерии оценки эффективности терапии злокачественных глиом RANO (Response Assessment in Neurooncology criteria). Что дал пересмотр:

- Точное определение измеряемости/неизменяемости болезни.

- Правила отбора ряда очагов у пациентов со множественными поражениями.

- Исключение большинства пациентов в пределах первых 3 мес. после лучевой терапии из клинических трайлов (чтобы избежать включения пациентов с псевдопрогрессией).

- Четкие критерии определения, когда у пациента имеется прогрессия и он может быть включен в трайл.

- Более точное определение ответа на проводимую терапию и прогрессию опухоли.

- Включение отсутствия усиления как критерия (табл. 1).

RANO критерии учитывают сроки, прошедшие после начала химиотерапии. Так, о прогрессии опухоли свидетельствует:

Срок < 12 недель после химиолучевой терапии:

- Новые накапливающие зоны вне поля облучения.

Срок > 12 недель после химиолучевой терапии:

- 25% увеличение накапливающей зоны;
- новые участки усиления вне поля облучения;
- значительное увеличение T2/FLAIR поражений при стабильных или возрастающих дозах глюкокортикоидов;

- клиническое состояние не определяется коморбидным фоном.

Таблица 1

Критерии оценки эффективности терапии злокачественных глиом (RANO)

Критерии	Полный ответ	Частичный ответ	Стабильная картина	Прогрессирование заболевания
T1-ВИ+С	нет	≥ 50%	< 50%, но > 25%	< 25%
T2-ВИ/ FLAIR	Стаб./уменьш.	Стаб./уменьш.	Стаб./уменьш.	Увеличение
Новое поражение	нет	нет	нет	Может быть
Гормоны	нет	Стаб./снижение	Стаб./снижение	Не учитывают
Клиника	Стаб./улучш.	Стаб./улучш.	Стаб./улучш.	Ухудшение
Критерии	все	все	все	любой

Вместе с тем, оценку эффективности проводимого лечения только по данным постконтрастной структурной МРТ следует признать недостаточной. Крайне перспективными являются перфузионные исследования. Целесообразность их применения основана на возможности перфузионных исследований отражать особенности ангиогенеза – в опухолевой ткани наблюдается увеличение количества и диаметра сосудов, толщины и проницаемости их стенок. Поэтому высокие параметры перфузии в большинстве случаев равнозначны высокой степени анаплазии, хотя есть исключения (например, олигодендроглиома). Перфузионные исследования позволяют выявлять зоны злокачественной трансформации лучше, чем обычная структурная МРТ. Чувствительность и специфичность превышают 90%. Чем выше перфузия, тем короче выживаемость и хуже прогноз. Установлена прямая линейная зависимость между значениями объема кровотока (CBV), сосудистой проницаемости (PS) в опухоли и выживаемостью пациентов, при подсчете риска летального исхода заболевания наиболее значимым фактором для прогноза является значение объема кровотока (CBV) в опухоли. Именно этот параметр характеризуется более высокой специфичностью в предсказании клинического ответа. Так, если $rCBV > 1,75$, то выживаемость составит 265 дней, а если $rCBV < 1,75$, то 3585 дней. Перфузионная КТ при мониторинге комбинированного лечения глиом позволяет в 61% случаев на 3–6 месяцев раньше, по сравнению со структурной КТ и МРТ, обнаруживать ответ опухоли на проводимое лечение.

Таким образом, $rCBV$ – предиктор прогрессии глиом любой степени анаплазии и продолженного роста глиобластом. Более того, $rCBV$ коррелирует с лучевым и клиническим ответом при злокачественных глиомах.

Примечательно, что комбинированное лечение глиом головного мозга при нерадикальном удалении опухоли по данным перфузионной КТ эффективно (стабилизация либо регресс заболевания) только в 28% случаев.

При мониторинговании опухоли мозга в процессе лечения и в последующем значимую роль играют не только перфузионные исследования, но и диффузионно-взвешенные изображения (DWI), при этом предикторами ответа на лечение являются гиперинтенсивный сигнал на DWI и гипоинтенсивный по периферии на ADC картах. В очагах, отвечающих положительно на терапию, отмечается увеличение интенсивности сигнала на ADC картах, тогда как этот показатель снижается в очагах, не отвечающих на терапию.

На оценку эффективности комбинированной терапии значительное влияние оказывает лучевая терапия, вызывающая повреждение эндотелия мелких сосудов, повышение проницаемости, окклюзию мелких сосудов, фокальную и диффузную атрофию. Выделяют раннее отсроченное повреждение, возни-

кающие в интервале 3 недели – 3 месяца после начала терапии, и поздние отсроченные (6 месяцев – 2 года), которые составляют до 70% осложнений, вызванных лучевой терапией. Лучевые повреждения располагаются как в зоне первичной локализации опухоли, так и дистантно. Они характеризуются постконтрастным усилением, отёком и объёмным воздействием. С точки зрения патоморфологии осложнения лучевой терапии могут быть представлены телеангиоэктазиями, некротизирующей лейкоэнцефалопатией (периферическое усиление), минерализирующей микроангиопатией (обызвествления субкортикальные, базальные ядра), фокальным радиационным лучевым некрозом (кольцевидное усиление), окклюзией крупных сосудов, вторичными неоплазиями – менингиомы, астроцитомы, фибросаркомы (поздние осложнения, представлены опухолями различной гистоструктуры, развивающимися в зоне облучения).

Наибольшее значение в оценке эффективности лучевой терапии играет лучевой некроз, который после терапии встречается с частотой 5–24%. Это осложнение манифестирует не ранее чем 2–6 месяцев после лучевой терапии (патологический сигнал в белом веществе) и обычно относится к категории отсроченных ранних и поздних стадий. При этом повреждаются все три типа тканей ЦНС: нейроны, глиальные клетки, сосуды. Повреждение сосудов приводит к нарушению капиллярной проницаемости (вазогенный отек в острую фазу, повреждение эндотелия с гиалинизацией и формирование телеангиоэктазий в хроническую фазу, а также повреждение нейроглии и белого вещества, воздействие энзимов фибринолитической системы).

МРТ семиотика очагового лучевого повреждения сводится к появлению очагов в области первичного роста опухоли, ипсилатерально, в перивентрикулярном белом веществе и мозолистом теле, накоплению контрастного вещества в виде узла или по периферии с формированием паттернов «мыльный пузырь», «набегающая волна», «швейцарский сыр» и др. Изменения сопровождаются перифокальным отеком и масс-эффектом. Дифференциация между продолженным ростом и постлучевыми изменениями у пациентов, ранее леченных по поводу первичной опухоли мозга, крайне трудна, если ориентироваться только на обычные лучевые исследования. Перспективы лежат в оценке метаболических и перфузионных характеристик очаговых изменений. Именно в указанной плоскости ожидается наибольший прорыв.

Лучевой некроз характеризуется:

- повреждением гематоэнцефалического барьера с очагом накопления контраста при МРТ:
 - в непосредственной близости от ложа опухоли;
 - дистантно от исходного расположения опухоли;
 - внутри опухоли.
- перифокальным отеком и масс-эффектом от лёгкой до средней степени выраженности;

- умеренным повышением проницаемости;
- гипоперфузией (от средней до выраженной степени) в очаге контрастирования;
- снижением всех метаболитов (Cho, NAA) и появлением липид-лактатных комплексов по данным протонной спектроскопии.

Среди осложнений лучевой терапии особое место занимает псевдопрогрессия, под которой понимают изменения, развивающиеся в течение 1–3 мес., иногда позже, после лучевой терапии, обусловленные сосудистыми изменениями, ведущими к транзиторному увеличению проницаемости ГЭБ и, следовательно, постконтрастному усилению. Совпадает с ранними отсроченными реакциями на лучевую терапию и рассматривается как подострая реакция мозга. При МРТ отмечается преходящее увеличение размера и/или количества очагов, накапливающих контраст в течение 2–3 мес. после химиолучевой терапии (у 60%), но описаны случаи возникновения в срок от нескольких недель до 6 мес. Такого рода изменения наблюдаются у 20–30% пациентов с глиобластомой. При динамическом контроле отмечается улучшение, что подтверждает отсутствие истинного роста опухоли. При операции по поводу прогрессирования опухоли отмечается высокая встречаемость лучевого некроза, так называемый «псевдонекроз». Изменения проходят без специфического лечения. Обычная структурная МРТ не может различить истинную прогрессию опухоли и псевдопрогрессию. В дифференциальной диагностике особую роль играют DWI, PWI, rCBV, которые при псев-

допрогрессии значительно отличаются от изменений при рецидиве. Характерно легкое или умеренное повышение проницаемости, даже при нормальных показателях перфузии. На DWI при псевдопрогрессии отмечается умеренно выраженный сигнал в виде кольца или отсутствие высокого сигнала. Мультифокальный или гомогенный высокий сигнал – признак истинной прогрессии. Крайне эффективным в дифференциальной диагностике является динамический МРТ контроль. Варианты МРТ семиотики псевдопрогрессии представлены на рисунке 1.

Ишемическое повреждение мозга, выявляемое на DWI в раннем послеоперационном периоде, увеличивает его чувствительность к повреждающему действию лучевой терапии, что необходимо учитывать при планировании полей облучения и при дифференциальной диагностике очагов, подозрительных на псевдопрогрессию.

Со временем псевдопрогрессия может трансформироваться в лучевой некроз. Из-за достаточно высокой вероятности развития псевдопрогрессии по критериям РАНО МРТ должно проводиться в сроки после 12 недель после химиолучевой терапии. В более ранние сроки продолженный рост должен предполагаться только в случаях, если очаг постконтрастного усиления появляется за пределами 80% изоденсной линии облучения или при наличии гистологически подтвержденной рецидивной опухоли.

Таким образом, псевдопрогрессия характеризуется:



Рис. 1. Варианты лучевой картины при псевдопрогрессии (М.А. Журавлева, 2015)

- неизменными или слегка пониженными значениями скорости кровотока (CBF), объема кровотока (CBV);

- повышенными в легкой или умеренной степени показателями сосудистой проницаемости на картах PS;

- отсутствием или наличием очага накопления контраста при МРТ.

Для продолженного роста типичны:

- высокие значения скорости кровотока (CBF), объема кровотока (CBV) равные или выше значений в коре мозга;

- более высокие, чем при лучевом повреждении, значения показателей проницаемости и времени до максимума перфузии (МТТ).

Количественные значения параметров перфузии (скорость кровотока, объем кровотока и сосудистая проницаемость) позволяют с высокой степенью достоверности ($p < 0,05$) различать продолженный рост опухоли и псевдопрогрессирование.

Применение антиангиогенной терапии привело к появлению феномена, получившего название псевдоответа, под которым понимают уменьшение степени постконтрастного усиления без истинного противоопухолевого эффекта. Это обусловлено нормализацией проницаемости сосудов опухоли. На DWI

при псевдоответе отмечается мультифокальный или гомогенный высокий сигнал, а на PWI – гиперперфузия. CBV имеет прогностическое значение при антиангиогенной терапии и позволяет дифференцировать истинную прогрессию от псевдоответа.

Сегодня невозможно оценивать эффективность комбинированного лечения без анализа метаболических изменений – магнитно-резонансной спектроскопии (МРС). Так, предикторами ответа на лечение по данным протонной МРС (прехимио- и лучевой терапии) являются изменения следующих метаболитов и их соотношений. Прежде всего, Cho (маркера клеточных мембран) и NAA (нейронального маркера). Из соотношений наиболее важным является соотношение Cho/NAA. Так, рост Cho, снижение NAA и, следовательно, рост соотношений Cho/AA и Cho/St являются предикторами плохой выживаемости. Метаболическим маркером некроза является снижение всех метаболитов с появлением липид-лактатных комплексов (Lac, Lip). Примечательны корреляции концентрации Lac и NAA и выживаемости:

– Lac/NAA > 2/0 – 20% 12 мес. выживаемость;

– Lac/NAA < 2/0 – 85% 12 мес. выживаемость.

МРТ критерии терапевтического ответа при комбинированном лечении глиом представлены в таблице 2.

Таблица 2

МРТ критерии терапевтического ответа

Критерии	Псевдопрогрессия	Продолженный рост	Псевдоответ
Увеличение усиления	+	+	-
rCBV	<1.75	>1.75	>1.75
DWI	кольцо или отсутствие высокого сигнала	мультифокальный/ гомогенный высокий сигнал	мультифокальный/ гомогенный высокий сигнал
Cho		увеличение	увеличение

Заключение

– Методом выбора для оценки эффективности комбинированной терапии церебральных глиом является МРТ с внутривенным контрастированием, позволяющая, еще на предоперационном этапе, прогнозировать возможный исход.

– Псевдопрогрессия, псевдоответ и лучевой некроз – диагностические варианты, сопровождающие комбинированное лечение.

– Лучевые поражения встречаются на разных этапах лечения, лучевой некроз в сроки после 6 месяцев.

– Биомаркеры, полученные по данным Р-спектроскопии, могут улучшить исход, предсказывая и помогая планировать лечение.

Для продолженного роста опухоли характерны:

1. Признаки гиперперфузии:

– высокие rCBV, rCBF и низкий МТТ;

– рост CBV в динамике (1,4 vs 3,2).

2. Выраженный гиперинтенсивный сигнал на DWI.

3. Рост Cho, по данным МРС.

Наиболее интересны параметрические карты, позволяющие систематизировать биомаркеры, и такой подход уже приходит в клиническую практику. Экспертным методом при оценке эффективности комбинированной терапии является ПЭТ с метионином.

Список литературы

1. Macdonald D.R., Cascino T.L., Schold S.C. Jr, Cairncross J.G. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma // *J Clin Oncol.* – 1990. – Vol. 8, №7. – P. 1277–80.
2. Wen P.Y., Macdonald D.R., Reardon D.A., Cloughesy T.F., Sorensen A.G., Galanis E., Degroot J., Wick W., Gilbert M.R., Lassman A.B., Tsien C., Mikkelsen T., Wong E.T., Chamberlain M.C., Stupp R., Lamborn K.R., Vogelbaum M.A., van den Bent M.J., Chang S.M. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group // *J Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28, №11. – P. 1963–72.
3. Popea W.B., Hessel C. Response assessment in neuro-oncology criteria: implementation challenges in multicenter neuro-oncology trials // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2011. – Vol. 32, №5. – P. 794–7.
4. Brandsma D., van den Bent M.J. Pseudoprogression and pseudoresponse in the treatment of gliomas // *Curr Opin Neurol.* – 2009. – Vol. 22, №6. – P. 633–38.
5. Pruzincová L., Steno J., Srbecký M., Kalina P., Rychlý B., Boljesiková E., Chorváth M., Novotný M., Procka V., Makaiová I., Belan V. MR imaging of late radiation therapy- and chemotherapy-induced injury: a pictorial essay // *Eur Radiol.* – 2009. – Vol. 19, №11. – P. 2716–27.
6. Alexiou G.A., Tsiouris S., Kyritsis A.P., Voulgaris S., Argyropoulou M.I., Fotopoulos A.D. Glioma recurrence versus radiation necrosis: accuracy of current imaging modalities // *J Neurooncol.* – 2009. – Vol. 95, №1. – P. 1–11.
7. Mullins M.E., Barest G.D., Schaefer P.W., Hochberg F.H., Gonzalez R.G., Lev M.H. Radiation necrosis versus glioma recurrence: conventional MR imaging clues to diagnosis // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2005. – Vol. 26, №8. – P. 1967–72.
8. Jain R., Gutierrez J., Narang J., Scarpace L., Schultz L.R., Lemke N., Patel S.C., Mikkelsen T., Rock J.P. In vivo correlation of tumor blood volume and permeability with histologic and molecular angiogenic markers in gliomas // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2011. – Vol. 32, №2. – P. 388–94.
9. Hygino da Cruz L.C. Jr, Rodriguez I., Domingues R.C., Gasparetto E.L., Sorensen A.G. Pseudoprogression and pseudoresponse: imaging challenges in the assessment of posttreatment glioma // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2011. – Vol. 32, №11. – P. 1978–85.
10. Hein P.A., Eskey C.J., Dunn J.F., Hug E.B. Diffusion-weighted imaging in the follow-up of treated high-grade gliomas: tumor recurrence versus radiation injury // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2004. – Vol. 25, №2. – P. 201–9.
11. Brandes A.A., Tosoni A., Spagnoli F., Frezza G., Leonardi M., Calucci F., Franceschi E. Disease progression or pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy treatment: pitfalls in neurooncology // *Neuro Oncol.* – 2008. – Vol. 10, №3. – P. 361–7.
12. Huang A.P., Tsai J.C., Kuo L.T., Lee C.W., Lai H.S., Tsai L.K., Huang S.J., Chen C.M., Chen Y.S., Chuang H.Y., Wintermark M. Clinical application of perfusion computed tomography in neurosurgery // *J Neurosurg.* – 2014. – Vol. 120, №2. – P. 473–88.
13. Parvez K., Parvez A., Zadeh G. The diagnosis and treatment of pseudoprogression, radiation necrosis and brain tumor recurrence // *Int J Mol Sci.* – 2014. – Vol. 15, № 7. – P. 11832–46.
14. Sawlani V., Taylor R., Rowley K., Redfern R., Martin J., Poptani H. Magnetic resonance spectroscopy for differentiating pseudo-progression from true progression in GBM on concurrent chemoradiotherapy // *Neuroradiol J.* – 2012. – Vol. 25, № 5. – P. 575–86.
15. Song Y.S., Choi S.H., Park C.K., Yi K.S., Lee W.J., Yun T.J., Kim T.M., Lee S.H., Kim J.H., Sohn C.H., Park S.H., Kim I.H., Jabng G.H., Chang K.H. True progression versus pseudoprogression in the treatment of glioblastomas: a comparison study of normalized cerebral blood volume and apparent diffusion coefficient by histogram analysis // *Korean J Radiol.* – 2013. – Vol. 14, №4. – P. 662–72.
16. Gabramanov S., Muldoon L.L., Varallyay C.G., Li X., Kraemer D.F., Fu R., Hamilton B.E., Rooney W.D., Newell E.A. Pseudoprogression of glioblastoma after chemo- and radiation therapy: diagnosis by using dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging with ferumoxytol versus gadoteridol and correlation with survival // *Radiology.* – 2013. – Vol. 266, №3. – P. 842–52.
17. Савиццева Ж.И., Трофимова Т.Н., Скворцова Т.Ю., Бродская З.Л. Применение T2*МР-перфузии в дифференциальной диагностике продолженного роста церебральных опухолей и лучевых повреждений головного мозга // *Медицинская визуализация.* – 2012. – №6. – С. 9–15.
18. Савиццева Ж.И., Трофимова Т.Н., Скворцова Т.Ю., Бродская З.Л. Сопоставление информативности МР-перфузии и ПЭТ с (11С)метионином и дифференциации продолженного роста церебральных опухолей и лучевых повреждений головного мозга после комбинированного лечения // *Медицинская визуализация.* – 2014. – №5. – С. 10–13.
19. Долгушин М.Б., Пронин И.Н., Корниенко В.Н. Перфузионная компьютерная томография в динамической оценке эффективности лучевой терапии при вторичном опухолевом поражении головного мозга // *Вестник РОНЦ им. Блохина РАМН.* – 2008. – Т. 19, №4. – С. 36–46.
20. Скворцова Т.Ю., Бродская З.Л., Савиццева Ж.И. Современные методы нейровизуализации в дифференциальной диагностике лучевых поражений головного мозга у больных с церебральными опухолями // *Бюллетень Сибирской медицины.* – 2011. – №4. – С. 130–36.
21. Трофимова Т.Н., Олюшин В.Е., Порсаев А.И., Ростовцев Д.М., Лавровский П.В. Комплексная оценка радикальности удаления супратенториальных глиом // *Лучевая диагностика и терапия.* – 2015. – №2. – С. 54–62.

22. Журавлева М.А., Трофимова Т.Н., Шершевер А.С. Возможности перфузионной КТ в выявлении и оценке случаев псевдопрогрессирования после комбинированного лечения супратенториальных глиом // Лучевая диагностика и терапия. – 2015. – Т. 6, №3. – С.15–23.

23. Савинцева Ж.И., Скворцова Т.Ю., Бродская З.Л. Современные методы нейровизуализации в дифференциальной диагностике лучевых поражений головного мозга у больных с церебральными опухолями // Лучевая диагностика и терапия. – 2012. – №1. – С. 15–23.

24. Скворцова Т.Ю., Бродская З.Л., Савинцева Ж.И., Гурчин А.Ф. Современные проблемы мониторинга лечения церебральных глиом и возможности повышения точности диагностики при помощи ПЭТ с метионином // Лучевая диагностика и терапия. – 2014. – Т. 2, №5. – С. 5–16.

25. Лучевая диагностика и терапия заболеваний головы и шеи/ под ред. Т.Н.Трофимовой/ Национальное руководство по лучевой диагностике/ под ред. акад. РАН С.К.Тренового//ГЭОТАР: Москва, 2013. – 815 с.

26. Журавлева М.А., Шершевер А.С., Трофимова Т.Н. Возможности перфузионной КТ в оценке результатов комбинированного лечения глиом головного мозга // Уральский медицинский журнал. – 2012. – Т. 96, №4. – С. 81–84.

27. Смолин А.В., Кобяков Г.Л., Конев А.В. и др. Возможности ангиогенной терапии при рецидивах глиом высокой степени злокачественности // Фарматека. – 2009. – №18. – С. 41–47.

28. Корниенко В.Н., Пронин И.Н., Пьяных И.С., Фадеева Л.М. Исследование тканевой перфузии головного мозга методом компьютерной томографии // Медицинская визуализация. – 2007. – №2. – С. 70–81.

References

1. Macdonald D.R., Cascino T.L., Schold S.C. Jr, Cairncross J.G. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol.* 1990 Jul;8(7):1277-80.

2. Wen P.Y., Macdonald D.R., Reardon D.A., Cloughesy T.F., Sorensen A.G., Galanis E., Degrout J., Wick W., Gilbert M.R., Lassman A.B., Tsien C., Mikkelsen T., Wong E.T., Chamberlain M.C., Stupp R., Lamborn K.R., Vogelbaum M.A., van den Bent M.J., Chang S.M. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol.* 2010 Apr 10;28(11):1963-72. doi: 10.1200/JCO.2009.26.3541.

3. Popea W.B., Hessel C. Response assessment in neuro-oncology criteria: implementation challenges in multicenter neuro-oncology trials. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011 May;32(5):794-7. doi: 10.3174/ajnr.A2582.

4. Brandsma D., van den Bent M.J. Pseudoprogression and pseudoresponse in the treatment of gliomas. *Curr Opin Neurol.* 2009 Dec;22(6):633-8. doi: 10.1097/WCO.0b013e328332363e.

5. Pruzincová L., Steno J., Srbecký M., Kalina P., Rychlý B., Boljšeková E., Chorváth M., Novotný M., Procka V., Makaiová I., Belan V. MR imaging of late radiation therapy- and chemotherapy-induced injury: a pictorial essay. *Eur Radiol.* 2009 Nov;19(11):2716-27. doi: 10.1007/s00330-009-1449-8.

6. Alexiou G.A., Tsiouris S., Kyritsis A.P., Voulgaris S., Argyropoulou M.I., Fotopoulos A.D. Glioma recurrence versus radiation necrosis: accuracy of current imaging modalities. *J Neurooncol.* 2009 Oct;95(1):1-11. doi: 10.1007/s11060-009-9897-1.

7. Mullins M.E., Barest G.D., Schaefer P.W., Hochberg F.H., Gonzalez R.G., Lev M.H. Radiation necrosis versus glioma recurrence: conventional MR imaging clues to diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005 Sep;26(8):1967-72.

8. Jain R., Gutierrez J., Narang J., Scarpace L., Schultz L.R., Lemke N., Patel S.C., Mikkelsen T., Rock J.P. In vivo correlation of tumor blood volume and permeability with histologic and molecular angiogenic markers in gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011 Feb;32(2):388-94. doi: 10.3174/ajnr.A2280.

9. Hygino da Cruz L.C. Jr, Rodriguez I., Domingues R.C., Gasparetto E.L., Sorensen A.G. Pseudoprogression and pseudoresponse: imaging challenges in the assessment of posttreatment glioma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011 Dec;32(11):1978-85. doi: 10.3174/ajnr.A2397.

10. Hein P.A., Eskey C.J., Dunn J.F., Hug E.B. Diffusion-weighted imaging in the follow-up of treated high-grade gliomas: tumor recurrence versus radiation injury. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004 Feb;25(2):201-9.

11. Brandes A.A., Tosoni A., Spagnoli F., Frezza G., Leonardi M., Calucci F., Franceschi E. Disease progression or pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy treatment: pitfalls in neurooncology. *Neuro Oncol.* 2008 Jun;10(3):361-7. doi: 10.1215/15228517-2008-008.

12. Huang A.P., Tsai J.C., Kuo L.T., Lee C.W., Lai H.S., Tsai L.K., Huang S.J., Chen C.M., Chen Y.S., Chuang H.Y., Wintermark M. Clinical application of perfusion computed tomography in neurosurgery. *J Neurosurg.* 2014 Feb;120(2):473-88. doi: 10.3171/2013.10.JNS13103.

13. Parvez K., Parvez A., Zadeh G. The diagnosis and treatment of pseudoprogression, radiation necrosis and brain tumor recurrence. *Int J Mol Sci.* 2014 Jul 3;15(7):11832-46. doi: 10.3390/ijms150711832.

14. Sawlani V., Taylor R., Rowley K., Redfern R., Martin J., Poptani H. Magnetic resonance spectroscopy for differentiating pseudo-progression from true progression in GBM on concurrent chemoradiotherapy. *Neuroradiol J.* 2012 Nov;25(5):575-86.

15. Song Y.S., Choi S.H., Park C.K., Yi K.S., Lee W.J., Yun T.J., Kim T.M., Lee S.H., Kim J.H., Sohn C.H., Park S.H., Kim I.H., Jabng G.H., Chang K.H. True progression versus pseudoprogression in the treatment of glioblastomas: a comparison study of normalized cerebral blood volume and apparent diffusion coefficient by histogram analysis. *Korean J Radiol.* 2013 Jul-Aug;14(4):662-72. doi: 10.3348/kjr.2013.14.4.662.

16. Gabramanov S., Muldoon L.L., Varallyay C.G., Li X., Kraemer D.F., Fu R., Hamilton B.E., Rooney W.D., Neuwelt E.A. Pseudoprogression of glioblastoma after chemo- and radiation therapy: diagnosis by using dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging with ferumoxytol versus gadoteridol and correlation with survival. *Radiology*. 2013 Mar;266(3):842-52. doi: 10.1148/radiol.12111472.
17. [Savintseva Zh.I., Trofimova T.N., Skvortsova T.Yu., Brodskaya Z.L. Perfusion MRI in Differentiating Recurrent Brain Tumors from Radiation Brain Injury. *Medicinskaja vizualizacija*. 2012;6:9-15. (In Russ)]
18. [Savintseva Zh.I., Trofimova T.N., Skvortsova T.Y., Brodskaya Z.L. Direct Comparison of Perfusion Magnetic Resonance Imaging with [11C]Methionine PET in Differentiating Brain Tumor Recurrence From Radiation-Induced Brain Injury after Combined Treatment. *Medicinskaja vizualizacija*. 2014;5:10-13. (In Russ)]
19. [Dolgushin M.B., Pronin I.N., Kornienko V.N., Potapov A.A., Fadeeva L.M., Turkin A.M., Ilyalov S.R., Trunin Y.Y., Golanov A.V., Podoprigora A.E., Radkevich L.A., Zaitseva A.Y. Perfusion computed tomography in assesment of radiotherapy efficacy in patients with secondary brain tumors. *Vestnik RONC im. Blohina RAMN*. 2008;19(4):36-46. (In Russ)]
20. [Skvortsova T.Yu., Brodskaya Z.L., Savintseva Zh.I. Current neuroimaging modalities in differential diagnosis of radiation-induced brain injury in patients with brain tumors. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2011;10(4):130-36. (In Russ)]
21. [Trofimova T.N., Olushin V.E., Porsayev A.I., Rostovtsev D.M., Lavrovsky P.V. Complex assesment of radical resection of supratentorial gliomas. *Luhevaja diagnostika i terapija*. 2015;2:54-62. (In Russ)]
22. [Zburavleva M.A., Trofimova T.N., Shershever A.S. CT-perfusion possibilities in detection and evaluation cases of pseudoprogression after combined treatment of brain gliomas. *Luhevaja diagnostika i terapija*. 2015;6(3):15-23. (In Russ)]
23. [Savintseva Zh.I., Skvortsova T.Yu., Brodskaya Z.L. Current neuroimaging modalities in differential diagnosis of radiation-induced brain injury in patients with brain tumors. *Luhevaja diagnostika i terapija*. 2012;1:15-23. (In Russ)]
24. [Skvortsova T. Yu., Brodskaya Z.L., Savintseva Zh.I., Gurchin A.F. Imaging challenges in the assessment of posttreatment gliomas and opportunities to improve the accuracy of diagnosis using PET with [11C] methionine. *Luhevaja diagnostika i terapija*. 2014;2(5):5-16. (In Russ)]
25. [Luhevaja diagnostika i terapija zabolevanij golovy i shei/ pod red. T.N.Trofimovoj/ Nacional'noe rukovodstvo po luchevoj diagnostike/ pod red. akad. RAN S.K.Trenovogo//GJeOTAR: Moskva, 2013. – 815 s. (In Russ)]
26. [Zburavleva M.A., Shershever A.S., Trofimova T.N. CT perfusion possibilities in evaluation brain gliomas combined and complex treatment results. *Ural'skij medicinskij zhurnal*. 2012;96(4):81-84. (In Russ)]
27. [Smolin A.V., Kobjakov G.L., Konev A.V., Nikolaeva S.N., Shamanskaja Ju.E., Solovej T.G. Vozmozhnosti angiogennoj terapii pri recidivah gliom vysokoj stepeni zlokachestvennosti. *Farmateka*. 2009;18:41-47. (In Russ)]
28. [Kornienko V.N., Pronin I.N., Pyanykh O.S., Fadeeva L.M. CT Study of Brain Perfusion, Using CT. *Medicinskaja vizualizacija*. 2007;2:70–81. (In Russ)]