

На правах рукописи

ПРОНИН АРТЕМ ИГОРЕВИЧ

**ПЭТ/КТ С ^{18}F -ФТОРЭТИЛТИРОЗИНОМ В КОМПЛЕКСНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

14.01.12 – онкология

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва — 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН **Стилиди Иван Сократович**).

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор РАН

Долгушин Михаил Борисович

доктор медицинских наук, профессор

Бекашев Али Хасьянович

Официальные оппоненты:

Кротенкова Марина Викторовна, доктор медицинских наук, руководитель отделения лучевой диагностики федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии».

Кобяков Григорий Львович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник 7-ого нейрохирургического отделения (глиальные опухоли) федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена - филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «21» марта 2019 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....» 2019 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д001.017.01

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

По данным мировой статистики (Globocan) в 2012 году в мире было зарегистрировано 256213 новых случаев опухолевого поражения центральной нервной системы. Абсолютное число впервые установленных опухолевых заболеваний ЦНС в России в 2015 году составило 4377 (у мужчин) и 4519 (у женщин), а среднегодовой темп прироста заболеваемости с 2005-2015гг. составил 3,68 % (А.Д. Каприн, В.В. Старинский, 2017).

Глиомы относятся к первичным опухолям головного мозга, развивающимся из глиальных клеток, составляющих основную структурную единицу вещества центральной нервной системы (M. Weller et al., 2012).

Около 70% первичных опухолей головного мозга представлены различными подтипами глиом, из которых 55%-60% являются злокачественными (M. Bondy et al., 2008). В то время как глиомы Gr I и Gr II считаются условно доброкачественными, с длительным течением заболевания и относительно хорошими прогностическими показателями, глиомы Gr III (анапластические астроцитомы и т.д.) и Gr IV (глиобластомы) часто объединяют в одну группу и рассматривают как злокачественные. Последняя группа отличается фульминантным течением с плохим прогнозом (K. Gupta, P. Salunke, 2012, P.Y. Wen, S. Kesari, 2008, R. Stupp et al., 2009).

Значимое влияние на выживаемость пациентов с глиальными опухолями головного мозга имеет своевременная диагностика опухоли и наиболее четкая дифференциация степени анаплазии новообразования (Г.Е. Труфанов и др., 2005).

Стандартные методы лучевой диагностики, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная терапия (КТ), в первую очередь ориентированы на оценку структурных изменений в опухоли. Хорошо известно, что до 30% доброкачественных глиом характеризуются очаговым накоплением контрастного препарата, в то время как до 15% злокачественных глиальных новообразований не накапливают контрастное вещество (П.В. Сергеев и др., 2007), а соответственно решения о степени злокачественности глиом не должно

быть основано только на стандартном подходе с применением внутривенного контрастного усиления (В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин, 2009). Целесообразно в таких случаях использовать дополнительные КТ и МРТ технологии, например, применять методы изучения гемодинамических изменений в опухолевой ткани. К таким методам можно отнести МРТ- и КТ-перфузию (М.Б. Долгушин и др., 2007, M.B. Dolgushin et al., 2006).

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) является технологией, позволяющей не только визуализировать, но и количественно характеризовать опухоли *in vivo*, основываясь на молекулярных и биохимических свойствах патологических тканей (D. Pauleit et al., 2006, K.J. Langen, M. Jarosch, H. Muhlensiepen et al., 2003, S.A. Kwee, J.P. Ko, C.S. Jiang et al., 2007, M.T. Wyss, N. Spaeth, G. Biollaz et al., 2007). В последние годы в ПЭТ-диагностике опухолей головного мозга особый интерес был обращен к ^{18}F -фторэтилтироzinу.

В связи с этим был выбран комплексный подход с применением позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -фторэтилтирозином (^{18}F -ФЭТ) и КТ-перфузии для оценки как метаболических, так и гемодинамических изменений в опухолевой ткани.

Степень разработанности темы исследования

Исследований, посвященных изучению возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ у пациентов с глиальными образованиями головного мозга, в России до настоящего времени не проводилось.

Цель исследования:

Оценка комплексного метода малоинвазивной диагностики на основе применения ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторэтилтирозином и КТ-перфузии для изучения чувствительности и специфичности выбранной технологии в дифференциальной диагностике глиальных новообразований головного мозга.

Для достижения указанной цели сформулированы следующие **задачи**:

1) Разработка методики проведения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ применительно к диагностике глиальных опухолей головного мозга;

2) Исследование уровня накопления ^{18}F -ФЭТ в веществе мозга на контралатеральной по отношению к опухоли стороне при ПЭТ/КТ-исследованиях пациентов с глиальными опухолями головного мозга;

3) Оценка информативности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ в определении степени злокачественности глиальных опухолей головного мозга;

4) Определение диагностической ценности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ в комплексе с КТ-перфузией в режиме одного исследования у пациентов с глиальными опухолями головного мозга.

Положения, выносимые на защиту

1. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ позволяет повысить чувствительность и специфичность диагностики глиальных новообразований головного мозга.

2. Разработанная методика комплексной диагностики с использованием ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ и КТ-перфузии, дополняя классические методы лучевой диагностики (КТ, МРТ), повышает чувствительность и специфичность определения анаплазии в опухолевой ткани, что в конечном итоге повышает качество и эффективность терапевтического и хирургического лечения первичных глиальных новообразований головного мозга.

3. Применение методики многоэтапной оценки фиксации РФП в опухолевой ткани позволяет повысить точность градации глиом по степени анаплазии.

4. Значения TBR являются более специфичными показателями в дифференциальной диагностике степени анаплазии глиом, чем параметры SUV.

Методы и методология исследования

В настоящем проспективном исследовании изучены возможности комплексного метода ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ и КТ-перфузии в дифференциальной диагностике глиальных новообразований по степени их злокачественности.

Научная новизна

Впервые проспективно на большом клиническом материале выполнена комплексная оценка диагностических возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ с

сопоставлением с данными МРТ и КТ-перфузии при глиальных новообразованиях головного мозга.

Впервые количественно изучены метаболические и гемодинамические характеристики первичных глиальных опухолей по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ. Изучена диагностическая информативность комплексного применения ПЭТ/КТ и КТ-перфузии в рамках одного исследования.

Теоретическая и практическая значимость

Внедрение в клиническую практику рациональной комплексной методики ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ и КТ-перфузии в рамках диагностики глиальных новообразований головного мозга в значительной мере влияет на подход к нейрохирургическому и химиолучевому лечению.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором сформулированы цель и задачи исследования, разработан алгоритм и дизайн исследования. Автором выполнен проспективный анализ данных 102 ПЭТ/КТ-исследований и 57 КТ-перфузионных исследований головного мозга. Автором разработана и внедрена комплексная методика в рутинную практику отделения, разработан диагностический алгоритм. Автором проведена аналитическая и статистическая обработка полученных результатов с научным обоснованием и обобщением их в публикациях и докладах.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспортам специальностей 14.01.12 – онкология: п. 3 «Разработка и совершенствование программ скрининга и ранней диагностики» и 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия: п. 1 «Лучевая диагностика: диагностика патологических состояний различных органов и систем человека путем формирования и изучения изображений в различных физических полях (электромагнитных, корпускулярных, ультразвуковых и др.)» и п. 3 «Область применения: диагностика любых заболеваний; лечение в основном злокачественных онкологических заболеваний».

Степень достоверности и апробация диссертации

Представленный объем материала, качество проведения исследования и последующая статистическая обработка данных являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивая достоверность результатов исследования и сформулированных выводов.

По материалам диссертационной работы опубликовано 6 статей в научно-практических медицинских журналах, рекомендованных ВАК РФ, а также тезисы к научно-практическим конференциям.

Основные положения диссертации представлены в виде устных докладов на международных и всероссийских научно-практических конференциях: 1) Третий съезд национального общества нейрорадиологов (Санкт-Петербург, РФ, 2016 г.); 2) Конгресс всероссийского общества рентгенологов (Москва, РФ, 2016 г.); 3) Четвертый съезд национального общества нейрорадиологов (Москва, РФ, 2016 г.); 4) Конгресс всероссийского общества рентгенологов (Москва, РФ, 2017 г.); 5) Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия (Москва, РФ, 2017 г.); 6) Научная конференция «ПЭТ в нейроонкологии» (Москва, РФ, 2018 г.); 7) Инновационные технологии и мультидисциплинарные подходы в диагностике и лечении социально-значимых заболеваний (Санкт-Петербург, РФ, 2018 г.); 8) Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия (Москва, РФ, 2018 г.).

Публикации по теме диссертации

Материалы диссертационных исследований изложены в 7 научных работах, из них 6 статей в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена по традиционному плану на 132 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, списка литературы, который включает 33 отечественных и 128 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 38 рисунками, 29 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Настоящее проспективное исследование включает результаты обследования, диагностики 102 пациентов с объемными образованиями головного мозга, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с ноября 2014 года по июнь 2017 года. Общий период наблюдения составил 2 года 8 месяцев.

Критериями включения в группу исследования были: наличие у пациента первичного объемного образования головного мозга по данным МРТ, отсутствие противоопухолевой терапии. Все пациенты условно разделены на 2 основные группы в зависимости от степени злокачественности объемных образований, подтвержденных по данным стереотаксической или открытой биопсии, а также по клинико-рентгенологическим признакам и результатам динамического контроля. Определение степени злокачественности глиальных опухолей осуществлялось в соответствии с классификацией World Health Organization (WHO) (2016г.).

I группа: 38 пациентов с глиальными образованиями Grade I-II (37,26 % от всех больных), из них 21 (20,59 %) мужчина и 17 (16,67 %) женщин (Таблица 1).

II группа: 64 пациента с глиальными опухолями Grade III-IV (62,74 % от всех больных), из них 31 (30,39 %) пациент мужского и 33 (32,35 %) больных женского пола (Таблица 1).

Таблица 1 – Гендерный состав в группах больных с глиомами низкой (Gr I-II) и высокой (Gr III-IV) степеней злокачественности

Пол	I группа (n/%)	II группа (n/%)	Всего (n/%)
Мужской	21 (20,59%)	31 (30,39%)	52
Женский	17 (16,67%)	33 (32,35%)	50
Всего	38 (37,26%)	64 (62,74%)	102 (100%)

Гистологическая верификация опухолевых образований у пациентов из первой группы проведена у 16 (42,10%) больных, во всех случаях гистологический диагноз был представлен глиальными образованиями Grade II, у

остальных 22 (57,9%) пациентов диагноз был выставлен на основании клинической картины, рентгенологических признаков и оценке изменений в динамике по МРТ. Максимальный период наблюдения по МРТ составил 2 года 3 месяца, минимальный - 6 месяцев.

Во второй группе пациентов гистологическая верификация опухолевых образований проведена у 32 (50%) больных, из них у 13 (40,62%) были верифицированы глиальные опухоли Grade III, у 19 (59,38%) пациентов были обнаружены глиобластомы Grade IV. Остальным 32 (50%) больным из представленной группы диагноз был выставлен на основании клинической картины и рентгенологических признаков. Проведение биопсии и хирургическое лечение, в связи с локализацией опухоли, объемом поражения и соматическим состоянием пациентов, было не показано 16 (25%) больным из группы с глиомами Grade III-IV.

Способы верификации диагноза у пациентов с глиальными опухолями приведены в Таблице 2.

Таблица 2 – Способы верификации диагноза у пациентов с глиальными образованиями головного мозга

Метод верификации	I группа		II группа	
	n=38	%	n=64	%
Стереотаксическая биопсия	6	15,79	12	18,75
Послеоперационная гистология	10	26,32	20	31,25
Клиническая картина и динамическое наблюдение	22	57,9	32	50

Средний возраст пациентов составил 34,2 и 65,3 лет, соответственно группам исследований. Распределение больных по возрасту представлено на Рисунке 1.

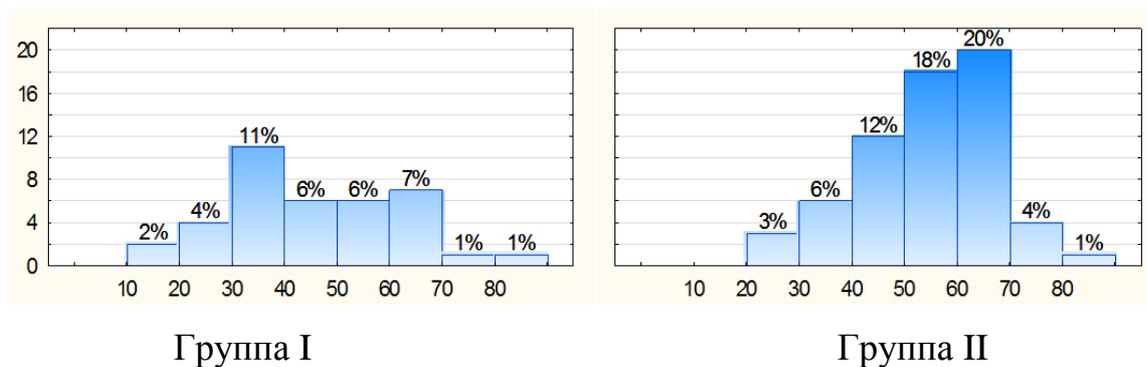


Рисунок 1 – Распределение больных в исследуемых группах по возрасту

В Таблице 3 представлены основные характеристики пациентов, с учетом пола, возраста и степени анаплазии опухоли.

Таблица 3 – Основные характеристики больных с глиальными опухолями ГМ (n=102)

Пол		Мужской	Женский	Общее
Количество пациентов		52 (50,98%)	50 (49,02%)	102 (100%)
Возраст (лет)	мин	21	19	19
	макс	79	83	83
	медиана	51	59	57
Степень злокачественности	Grade I-II	21 (20,59%)	17 (16,67%)	38 (37,26%)
	Grade III-IV	31 (30,39%)	33 (32,35%)	64 (62,74%)

В отдельную **подгруппу** выделены пациенты (n=57), которым на третьем этапе ПЭТ/КТ-исследования была дополнительно проведена КТ-перфузия. В группу включено 20 пациентов из **группы I** (52,6% от всех пациентов этой группы) с глиомами Grade I-II и 37 больных из **группы II** (57,8% от всех пациентов этой группы) с глиальными опухолями Grade III-IV. Распределение пациентов по количеству примененных диагностических методов представлено на Рисунке 2.

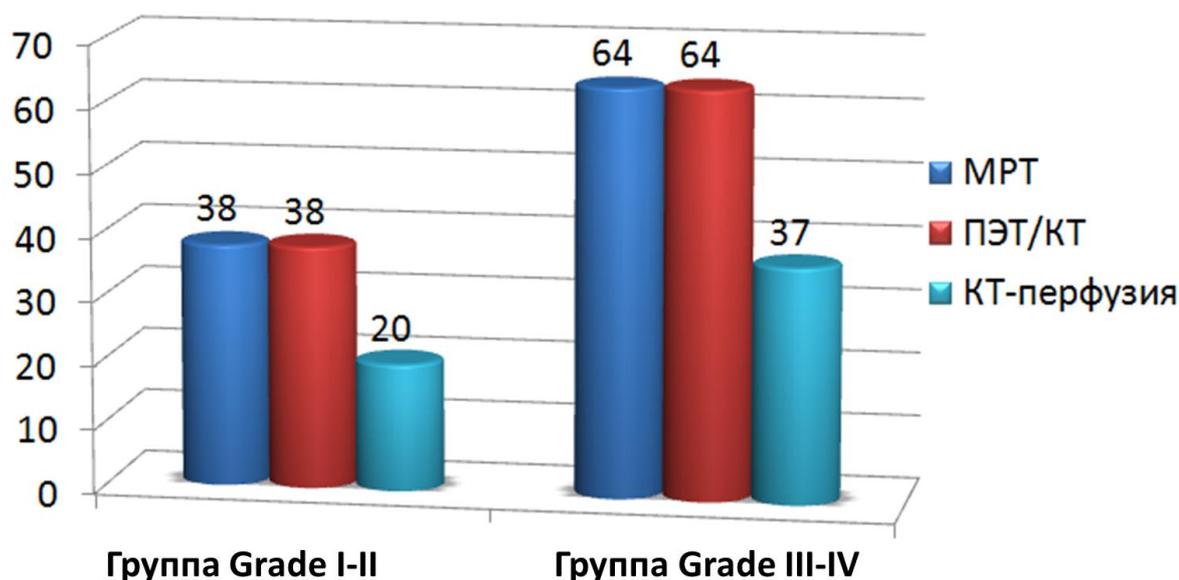


Рисунок 2 – Распределение пациентов с глиальными опухолями по методам обследования: МРТ, ПЭТ/КТ и КТ-перфузионное исследование

Методы обследования больных с глиальными новообразованиями ГМ. МРТ-исследования проводились на МР-томографе по стандартному протоколу с использованием последовательностей T1-ВИ, T2-ВИ, T2-FLAIR, DWI и T1+Gd (гадолиний-содержащий препарат из расчета 0,2мг/кг). Все МРТ-исследования (n=102) выполнялись на томографе Magnetom Skyra (Siemens, Германия) с напряжённостью поля 3.0 Тесла при использовании 8-канальной головной катушки (Skyra, Siemens AG, Erlangen Germany).

ПЭТ/КТ-исследования проводились на аппарате Siemens Biograph mCT (Siemens, Германия). ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторэтилтирозином (^{18}F -ФЭТ, O-(2-(^{18}F)Fluoroethyl)-L-tyrosine) у всех пациентов проводилась в объеме исследования головного мозга. Исследования выполнялись натощак (не менее 10 часов голодания). Радиоактивной меткой для синтеза РФП являлся ^{18}F , который производили на циклотроне Cyclone 18/9 (IBA RadioPharma Solutions, Бельгия). Синтез РФП осуществлялся на автоматизированных модулях синтеза SynthERA (IBA RadioPharma Solutions, Бельгия). Вводимая доза составляла в среднем 200 ± 15 МБк, без учета массы тела пациента.

Сканирование проводилось в три этапа: непосредственно после в/в введения РФП, второй этап - через 10 минут от момента введения РФП, третий этап - через

40 минут. Продолжительность первого этапа ПЭТ-исследования с ^{18}F -ФЭТ составляла 4 минуты на одну «кровать», второй и третий этапы составляли 5 минут на одну «кровать».

КТ-часть исследования ПЭТ/КТ проводилась в спиральном режиме, без контрастного усиления: первое сканирование - перед первым этапом ПЭТ-исследования, второе сканирование - перед третьим этапом ПЭТ-исследования. Напряжение на рентгеновской трубке составляло 80 кВ, сила тока – 100 мА*с (соответственно режиму Care Dose), коллимация – 0,6 мм, толщина среза – 1,2 мм.

Все измерения проводились на рабочей станции SyngoVia версии 03.00.0000.0014 с использованием пакета программного обеспечения Siemens ECAT 7.2.1. в протоколе Oncology.

Максимальное значение стандартизованного показателя поглощения РФП (maxSUV – standardized uptake value) в опухолевой ткани оценивалось суммарно во всем объеме опухоли, размер зоны интереса (Region of Interest - ROI) варьировал в зависимости от размеров и локализации опухоли. При подсчете уровня накопления РФП в неизмененных структурах головного мозга (maxSUV_n) в ROI захватывались структуры как белого, так и серого вещества головного мозга, контралатерально очагу поражения, исключая крупные артерии и вены, размер «контрольного» ROI был не меньше зоны измерений в опухоли.

Кроме оценки значений «истинного» накопления РФП в структурах опухоли и неизмененном веществе головного мозга, высчитывались и значения Tumor to Brain Ratio (TBR) для каждого этапа исследования – отношение уровня фиксации РФП в структуре опухоли к уровню накопления РФП в неизмененных структурах головного мозга. Расчет значений TBR был проведен с учетом всех исследованных параметров SUV:

$$\text{TBRmax}_x = \text{maxSUV}_x / \text{maxSUV}_n;$$

$$\text{TBRmax/mean}_x = \text{maxSUV}_x / \text{meanSUV}_n;$$

$$\text{TBRmean}_x = \text{meanSUV}_x / \text{meanSUV}_n,$$

где maxSUV_x – максимальный уровень накопления РФП в структуре опухоли, maxSUV_n – максимальные значения накопления РФП в неизмененных

контралатерально расположенных структурах головного мозга, meanSUV_x – средние значения накопления РФП в структуре опухоли, meanSUVn_x – средние значения показателя поглощения РФП в неизмененных контралатерально расположенных структурах головного мозга, x – этап сканирования.

Далее для каждого пациента выполнялось построение кривых накопления maxSUV и meanSUV в опухолевом очаге, неизмененном головном мозге контралатерально и соответствующих отношений TBRmax , TBRmax/mean и TBRmean , соответственно трем этапам проведенного исследования.

57 пациентам (55,88% от всех пациентов) дополнительно проведена КТ-перфузия после третьего этапа ПЭТ-исследования. Сканирование осуществлялось с использованием динамического протокола на уровне зоны интереса на протяжении 1 мин от начала введения рентгеноконтрастного препарата в объеме 50 мл и скоростью введения препарата 4 мл/сек. Напряжение на рентгеновской трубке составляло 80 кВ, сила тока – 200 мА*с, 4 среза, толщина среза – 0,5 мм.

Измерение показателей КТ-перфузии проводилась на рабочей станции SyngoVia версии 03.00.0000.0014 с использованием пакета программного обеспечения Siemens ECAT 7.2.1. в протоколе Neuro Perfusion CT.

Набор параметров для характеристики опухолевых образований включал: скорость мозгового кровотока (CBF), объем мозгового кровотока (CBV), среднее время транзита крови (MTT), сосудистая проницаемость (FED).

Морфологическая верификация осуществлялась на основании полученного операционного материала как в случаях проведения открытых хирургических вмешательств в рамках тотального или субтотального удаления опухоли, так и путем стереотаксической биопсии (СТБ). Стереотаксические биопсии производились под контролем мобильной навигационной системы «Kolibri Brainlab» (США).

Статистическая обработка полученных данных. Для решения статистических задач использован комплект компьютерных программ Microsoft Excel 2007, пакет программ STATISTICA 10.0 for Windows. Для обработки данных применялись методы описательной статистики (среднее, стандартное

отклонения, медиана, квантили и т.д.), сравнительного анализа (U-критерий Mann-Whitney), корреляционного и ROC – анализов.

Поведение индексов TBR (с учетом надежности аппроксимации) на трех этапах исследования высчитывали по формуле:

$$\Delta TBR, \% = \frac{TBR1 - TBR3}{TBR1} * 100 \%$$

Оценка чувствительности и специфичности измеряемых в работе параметров осуществлялась с помощью ROC-анализа или бинарной логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристики показателей $\max SUV_{1,2,3}$ в веществе мозга на контралатеральной от опухолевого поражения стороне в группах пациентов с глиомами Gr I-II и Gr III-IV. Для достоверной оценки изменений в опухолевых образованиях и определения индекса TBR в качестве референсного значения используется уровень накопления РФП в неизмененных структурах головного мозга ($\max SUV_n$) контралатерально очагу поражения. Были изучены результаты исследований у 102 пациентов с глиальными опухолями различной степени анаплазии.

Сравнительный анализ показателей $\max SUV_n$ и $\text{mean} SUV_n$ с учетом доверительной вероятности (p-value) представлен в Таблице 4.

Таблица 4 – Сравнение результатов измерения накопления РФП в непораженном веществе головного мозга в группах пациентов с глиомами низкой и высокой степени злокачественности

Показатель	Доверительная вероятность (p-value)	Количество больных в группе I	Количество больных в группе II
$\max SUV_{n_1}$	0,879	38	64
$\max SUV_{n_2}$	0,630	38	64
$\max SUV_{n_3}$	0,753	38	64
$\text{mean} SUV_{n_1}$	0,884	38	64
$\text{mean} SUV_{n_2}$	0,920	38	64
$\text{mean} SUV_{n_3}$	0,436	38	64

При сравнительном анализе измерений уровня накопления РФП в непораженном веществе головного мозга в группах пациентов с низкой и высокой степенями злокачественности с применением критерия Mann-Whitney (U-критерий) значимых ($p > 0.2$) отличий не выявлено. Это свидетельствует о том, что особенности транспорта ^{18}F -ФЭТ в непораженном веществе головного мозга противоположной от опухоли стороны не отличаются у пациентов с глиомами низкой и высокой степени злокачественности, а параметры maxSUV_n и meanSUV_n могут быть применены как референсные значения для определения индекса TBR при сравнении групп исследованных пациентов.

Оценка $\text{SUV}_{1,2,3}$ в группах пациентов с глиальными опухолями Gr I-II и Gr III-IV. Наиболее часто используемым параметром количественной оценки уровня фиксации РФП при ПЭТ/КТ-исследованиях различных неопластических процессов, включая и исследования головного мозга, является максимальный уровень накопления РФП – maxSUV . Однако, учитывая значимую разницу между получаемыми максимальными значениями SUV в зависимости от параметров реконструкции полученных данных ПЭТ/КТ-исследования в различных центрах, в нашем исследовании были также сопоставлены значения и среднего (во всем объеме ROI) значения аккумуляции радиофармпрепарата – meanSUV .

В результате проведенного исследования, с учетом полученных данных сравнительного анализа всех исследованных показателей фиксации РФП, все значения (maxSUV и meanSUV) с высоким уровнем значимости отличаются в двух группах пациентов ($p < 0.001$). Соответственно, значения уровня аккумуляции РФП в структурах опухолей низкой степени злокачественности значимо отличаются от аналогичных показателей при оценке новообразований из группы глиом с высокой степенью злокачественности.

Минимальные значения, медиана и наиболее высокие уровни фиксации РФП для групп I и II представлены в Таблицах 5 и 6, соответственно.

Таблица 5 – Минимальные значения, медиана и наиболее высокие уровни фиксации РФП в глиальных опухолях I группы

	max SUV ₁	max SUV ₂	max SUV ₃	mean SUV ₁	mean SUV ₂	mean SUV ₃
Минимальные значения	0,67	0,82	1,52	0,31	0,40	0,78
Медиана	1,66	1,79	2,06	0,85	1,05	1,30
Максимальные значения	4,64	5,72	4,81	2,17	1,97	1,63

Таблица 6 – Минимальные значения, медиана и максимальные уровни фиксации РФП в глиальных опухолях II группы

	max SUV ₁	max SUV ₂	max SUV ₃	mean SUV ₁	mean SUV ₂	mean SUV ₃
Минимальные значения	1,39	1,74	2,55	0,78	1,02	1,68
Медиана	3,69	3,79	3,90	1,71	1,90	2,07
Максимальные значения	10,67	9,84	8,06	2,59	2,96	2,49

С целью определения наиболее информативного для дифференциальной диагностики глиальных опухолей по степени злокачественности варианта индекса SUV (SUV_{max1,2,3}, SUV_{mean1,2,3}), а так же для определения чувствительности и специфичности каждого из измеренных параметров, мы провели интерпретацию полученных результатов в **группах I и II** с использованием ROC-анализа (Таблица 7).

Таблица 7 – Результаты ROC-анализа параметров накопления РФП

	max SUV ₁	max SUV ₂	max SUV ₃	mean SUV ₁	mean SUV ₂	mean SUV ₃
AUC	0,87	0,86	0,83	0,78	0,79	0,77
Пороговое значение	2,51	2,21	3,03	1,23	1,43	1,66
Специфичность	0,82	0,71	0,76	0,76	0,76	0,79
Чувствительность	0,81	0,91	0,78	0,69	0,70	0,64

Согласно полученным данным, наиболее информативными значениями аккумуляции РФП (SUV) в дифференциальной диагностике глиальных опухолей головного мозга являются: $\max\text{SUV}_1$ (чувствительность и специфичность 81% и 82%, соответственно, пороговое значение = 2,51); $\max\text{SUV}_2$ (чувствительность и специфичность 91% и 71%, соответственно, пороговое значение = 2,21), что позволяет с использованием данных параметров с высокой степенью достоверности ($p < 0,05$) проводить дифференциальную диагностику между глиомами Gr I-II и Gr III-IV.

Оценка $\text{TBR}_{1,2,3}$ в группах пациентов с глиальными опухолями Gr I-II и Gr III-IV. В нашем исследовании мы проводили измерения показателей накопления РФП в опухоли ($\max\text{SUV}$, meanSUV) и на контралатеральной стороне ($\max\text{SUV}_n$, meanSUV_n) с вычислением индексов TBR (максимальные, средние значения и их отношение) в разные моменты времени (TBR_1 , TBR_2 и TBR_3) от начала введения РФП, для максимальных и средних значений SUV по формулам:

$$\text{TBRmax}_x = \max\text{SUV}_x / \max\text{SUV}_n_x;$$

$$\text{TBRmax/mean}_x = \max\text{SUV}_x / \text{meanSUV}_n_x;$$

$$\text{TBRmean}_x = \text{meanSUV}_x / \text{meanSUV}_n_x.$$

Все измеренные значения с высоким уровнем достоверности отличаются в двух группах исследованных пациентов ($p < 0,001$). Соответственно, значения индексов TBR для опухолей с низкой степенью злокачественности значительно отличаются от получаемых при оценке аналогичных показателей в глиомах с высокой степенью злокачественности (Таблицы 8 и 9).

Таблица 8 – Минимальные значения, медианы и максимальные значения $\text{TBR}_{1,2,3}$, $\text{TBRmean}_{1,2,3}$ и $\text{TBRmax/mean}_{1,2,3}$ в глиальных опухолях I группы

	TBR_1	TBR_2	TBR_3	TBR mean ₁	TBR mean ₂	TBR mean ₃	TBR max/ mean ₁	TBR max/ mean ₂	TBR max/ mean ₃
Минимальные значения	0,68	0,75	0,96	0,65	0,66	0,89	1,40	1,34	1,73
Медиана	1,41	1,42	1,40	1,41	1,37	1,35	2,60	2,48	2,27
Максимальные значения	4,07	4,12	2,97	3,14	2,81	1,96	6,72	8,17	6,40

Таблица 9 – Минимальные значения, медианы и максимальные значения $TBR_{1,2,3}$, $TBR_{mean_{1,2,3}}$ и $TBR_{max/mean_{1,2,3}}$ в глиальных опухолях II группы

	TBR_1	TBR_2	TBR_3	TBR_{mean_1}	TBR_{mean_2}	TBR_{mean_3}	$TBR_{max/mean_1}$	$TBR_{max/mean_2}$	$TBR_{max/mean_3}$
Минимальные значения	1,15	0,96	0,79	1,01	1,11	1,15	1,24	0,98	0,96
Медиана	3,27	2,98	2,61	2,44	2,13	1,93	6,18	5,07	4,10
Максимальные значения	6,00	5,52	4,31	4,96	3,70	2,88	12,00	9,11	6,22

С целью определения наиболее информативного для дифференциальной диагностики глиальных опухолей по степени злокачественности варианта индекса TBR ($TBR_{max_{1,2,3}}$, $TBR_{mean_{1,2,3}}$, $TBR_{max/mean_{1,2,3}}$), а так же для определения чувствительности и специфичности каждого из измеренных параметров, мы провели интерпретацию полученных результатов в группах I и II с использованием ROC-анализа (Таблица 10).

Таблица 10 – Результаты ROC-анализа индексов TBR

	TBR_{max_1}	TBR_{max_2}	TBR_{max_3}	TBR_{mean_1}	TBR_{mean_2}	TBR_{mean_3}	$TBR_{max/mean_1}$	$TBR_{max/mean_2}$	$TBR_{max/mean_3}$
AUC	0,89	0,89	0,86	0,81	0,81	0,79	0,87	0,86	0,82
Пороговое значение	2,07	2,05	1,88	1,88	1,84	1,60	4,09	3,69	3,23
Специфичность	0,82	0,82	0,76	0,68	0,74	0,66	0,74	0,79	0,74
Чувствительность	0,91	0,88	0,88	0,78	0,75	0,78	0,84	0,84	0,80

По результатам нашего исследования, наиболее высокими значениями чувствительности и специфичности в рамках дифференциальной диагностики глиальных опухолей по степени злокачественности обладают индексы TBR_1 и TBR_2 : TBR_1 (чувствительность – 90,6%, специфичность – 81,6%, при пороговом значении 2,07); TBR_2 (чувствительность – 89,1%, специфичность – 81,6%, при пороговом значении 2,05).

В нашем исследовании данные статистического анализа выявили более высокие показатели эффективности параметров TBR (TBR_1 - AUC = 0,89 и TBR_2 –

AUC = 0,89) при сравнении со значениями фиксации РФП, без учёта референсных значений контралатеральной стороны (maxSUV - AUC = 0,87 и maxSUV₂ - AUC = 0,86).

Дополнительно осуществлялась оценка динамических изменений параметров TBR (Δ TBR для трех этапов исследования) для каждой степени злокачественности глиальных опухолей (Gr I-IV). Динамические изменения параметров TBR представлены в графическом варианте на Рисунке 3.

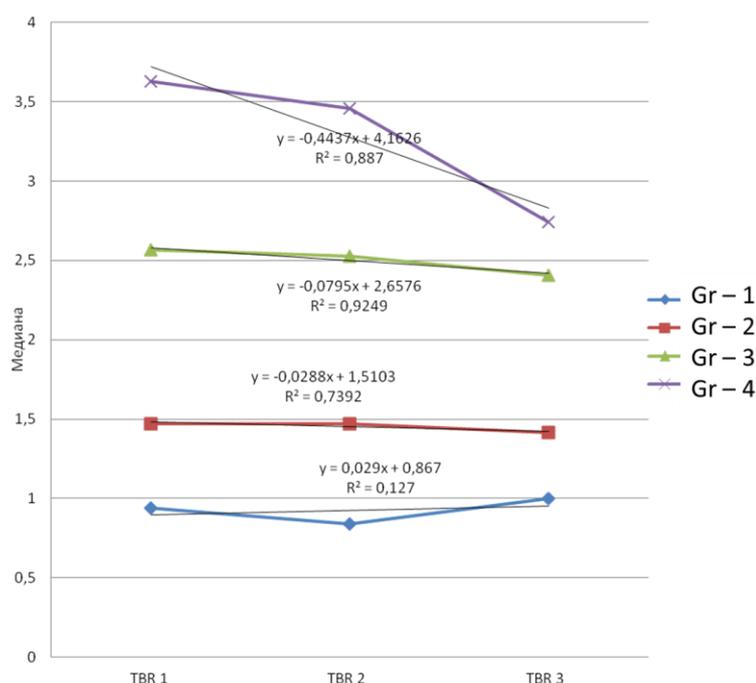


Рисунок 3 – Динамические изменения TBR с учетом степени злокачественности опухолей (уравнения и надежность линейной аппроксимации указаны на диаграмме)

На основании анализа полученных данных, можно судить о низкой диагностической значимости характера изменений Δ TBR (% повышения или снижения индекса TBR между 1-м и 3-м этапом исследования) в качестве критерия дифференциальной диагностики степени злокачественности глиальных опухолей, ввиду большого разброса значений, полученных по результатам статистической оценки исследованных образований.

Оценка показателей КТ-перфузии в неизменном мозговом веществе и опухолевой ткани в группах пациентов с глиальными опухолями Gr I-II и Gr III-IV. В рамках данного исследования были изучены результаты исследования

57-ми пациентов с глиальными опухолями различной степени анаплазии, включающей 20 (52,6%) пациентов из **группы I** с глиомами Grade I-II и 37 (57,8%) больных из **группы II** с глиальными опухолями Grade III-IV, которым на третьем этапе ПЭТ/КТ-исследования была дополнительно выполнена КТ-перфузия.

В сравнительной оценке количественных параметров перфузии (CBFn, CBVn, MTTn, FEDn) в неизменном белом веществе контралатеральной от опухоли стороны, в частности их максимальных и минимальных значений между подгруппами I (n=20) и II (n=37), выявлено пересечение диапазонов каждого из исследованных значений (CBF $p > 0,24$, CBV $p > 0,05$, MTT $p > 0,34$, FED $p > 0,6$). Отсутствие достоверных различий в изменении параметров КТ-перфузии контралатерально очагу опухолевого поражения позволяет применять их как референсные значения при сравнении групп исследованных пациентов.

При оценке перфузионных показателей в опухолевой ткани все измеренные значения с высоким уровнем достоверности отличаются в двух группах исследованных пациентов ($p < 0.007$). Соответственно, значения CBF, CBV, MTT и FED для опухолей с низкой степенью злокачественности значительно отличаются от получаемых при оценке аналогичных показателей в глиомах с высокой степенью злокачественности.

Все глиомы III и IV степени злокачественности имели повышенные значения CBF, CBV и FED, максимальные показатели определялись у пациентов с глиобластомами. Глиомы I-II степени злокачественности имели значения скорости и объема кровотока, сопоставимые с таковыми в неизменном белом веществе, а в отдельных случаях и ниже, повреждение ГЭБ в большинстве случаев в этой группе не было подтверждено.

В Таблице 11 представлены результаты расчета пороговых значений для оценки степени злокачественности глиальных опухолей, а также чувствительность и специфичность для всех исследованных показателей КТ-перфузии.

Таблица 11 – Результаты ROC-анализа показателей КТ-перфузии

	CBF	CBV	MTT	FED
AUC	0,83	0,86	0,72	0,89
Пороговое значение	56,19	5,88	6,16	2,04
Специфичность	0,81	0,95	0,80	0,80
Чувствительность	0,90	0,76	0,68	0,86

По результатам ROC-анализа, наиболее высокими значениями чувствительности и специфичности при КТ-перфузии в рамках дифференциальной диагностики глиальных опухолей по степени злокачественности обладают параметры CBF, CBV и FED: CBF (чувствительность и специфичность 90% и 81%, соответственно, при пороговом значении = 56,19 мл/100 г/мин); CBV (чувствительность и специфичность 75,7% и 95%, соответственно, при пороговом значении = 5,88мл/100гр); FED (чувствительность и специфичность 86,5% и 80%, соответственно, при пороговом значении = 2,04 сек).

На основании изученных данных ROC-анализа можно судить о высокой диагностической значимости характера изменений опухолевой перфузии для дифференциальной диагностики степени злокачественности глиальных опухолей и высокой достоверности метода КТ-перфузии в изучении этих изменений.

Комплексная оценка значений TBR_{1,2,3} и показателей КТ-перфузии в группах пациентов с глиальными опухолями Gr I-II и Gr III-IV в рамках одного исследования. Комплексная оценка результатов ПЭТ/КТ и КТ-перфузии была проведена с учетом изученных в работе статистических данных – для корреляционного анализа из всего спектра исследованных показателей (maxSUV, meanSUV, TBRmax, TBRmean, TBRmax/mean) был выбран показатель TBR как обладающий наибольшими показателями диагностической эффективности (чувствительность – 90,6%, специфичность – 81,6%, AUC = 0,89). Из показателей перфузии был исключен параметр MTT в связи с его низкой диагностической точностью (чувствительность и специфичность 68% и 80%, соответственно, AUC 0,72). В рамках дальнейшего анализа рассматривались пары: TBR и CBF; TBR и

CBV; TBR и FED.

По результатам оценки чувствительности и специфичности TBR_1+CBF (CBV, FED), с учетом двух использованных методов, получены следующие результаты: при оценке двух параметров TBR_1+CBF - чувствительность = 97,1%; специфичность = 94,4%; при оценке двух параметров TBR_1+CBV - чувствительность = 96,6%; специфичность = 94,4%; при оценке двух параметров TBR_1+FED - чувствительность = 94,6%; специфичность = 92,3%.

Значения чувствительности и специфичности по всем исследованным в работе параметрам приведены в сводной Таблице 12.

Таблица 12 – Оценка чувствительности и специфичности всех измеренных показателей

	TBR ₁	TBR ₂	TBR ₃	TBR mean ₁	TBR mean ₂	TBR mean ₃	TBR max/ mean ₁	TBR max/ mean ₂	TBR max/ mean ₃
AUC	0,89	0,89	0,86	0,81	0,81	0,79	0,87	0,86	0,82
Порог	2,07	2,05	1,88	1,88	1,84	1,60	4,09	3,69	3,23
Специфичность	0,82	0,82	0,76	0,68	0,74	0,66	0,74	0,79	0,74
Чувствительность	0,91	0,88	0,88	0,78	0,75	0,78	0,84	0,84	0,80
	Max SUV ₁	Max SUV ₂	Max SUV ₃	Mean SUV ₁	Mean SUV ₂	Mean SUV ₃	CBF	CBV	FED
AUC	0,87	0,86	0,83	0,78	0,79	0,77	0,83	0,86	0,89
Порог	2,51	2,21	3,03	1,23	1,43	1,66	56,19	5,88	2,04
Специфичность	0,82	0,71	0,76	0,76	0,76	0,79	0,81	0,95	0,80
Чувствительность	0,81	0,91	0,78	0,69	0,70	0,64	0,90	0,76	0,86
	TBR ₁ + CBF	TBR ₁ + CBV	TBR ₁ + FED						
Специфичность	0,94	0,94	0,92						
Чувствительность	0,97	0,97	0,95						

По результатам полученного анализа, выявлено увеличение диагностической точности по всем исследованным параметрам при комплексном использовании двух методов - ПЭТ/КТ и КТ-перфузии.

Своевременная дифференциальная диагностика степени злокачественности глиальных опухолей, основанная как на структурных, так и молекулярных изменениях, обеспечивает объективные критерии для ранней инициации или коррекции лечения, что увеличивает продолжительность жизни больных, а также способствует снижению неоправданных финансовых расходов и исключению побочных эффектов необоснованной или несвоевременной терапии.

Комплексный метод ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ и КТ-перфузией, обладающий высокой чувствительностью и специфичностью в дифференциальной диагностике степени анаплазии опухолевой ткани, следует включать в диагностический алгоритм обследования пациентов с глиальными новообразованиями головного мозга.

ВЫВОДЫ

1. Разработана методика проведения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ применительно к диагностике глиальных опухолей головного мозга. Разработан и внедрён в клиническую практику протокол трехэтапного ПЭТ/КТ-исследования с ^{18}F -ФЭТ с оценкой значений max/meanSUV и TBRmax/mean на всех этапах исследования.

2. Исследованы уровни накопления ^{18}F -ФЭТ в неизмененном веществе головного мозга на контралатеральной по отношению к опухоли стороне при ПЭТ/КТ-исследованиях у пациентов с глиальными опухолями головного мозга. При сравнительном анализе измерений уровня накопления РФП в непораженном веществе головного мозга в группах пациентов с низкой и высокой степенями злокачественности значимых ($p > 0.2$) отличий не выявлено.

3. Оценена информативность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ в определении степени злокачественности глиальных опухолей головного мозга. Наиболее информативными значениями аккумуляции РФП (SUV) в дифференциальной диагностике глиальных опухолей головного мозга являются: maxSUV_1 (чувствительность и специфичность 81% и 82%, соответственно, пороговое

значение = 2,51); $\max\text{SUV}_2$ (чувствительность и специфичность 91% и 71%, соответственно, пороговое значение = 2,21) и TBR_1 (чувствительность – 90,6%, специфичность – 81,6%, при пороговом значении 2,07); TBR_2 (чувствительность – 89,1%, специфичность – 81,6%, при пороговом значении 2,05).

4. Впервые изучена информативность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ в комплексе с КТ-перфузией в режиме одного исследования у пациентов с глиальными опухолями головного мозга. При оценке двух параметров: $\text{TBR}_1 + \text{CBV}$ чувствительность = 96,6%; специфичность = 94,4%; $\text{TBR}_1 + \text{FED}$ чувствительность – 94,6%, специфичность – 92,3%; $\text{TBR}_1 + \text{CBF}$ чувствительность = 97,1%; специфичность = 94,4%, что значимо выше, чем при использовании только параметров фиксации РФП.

На основе полученных данных разработан диагностический алгоритм с применением комплексного подхода с использованием ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ, МРТ и КТ-перфузии в дифференциальной диагностике глиальных опухолей головного мозга, представленный на Рисунке 4.

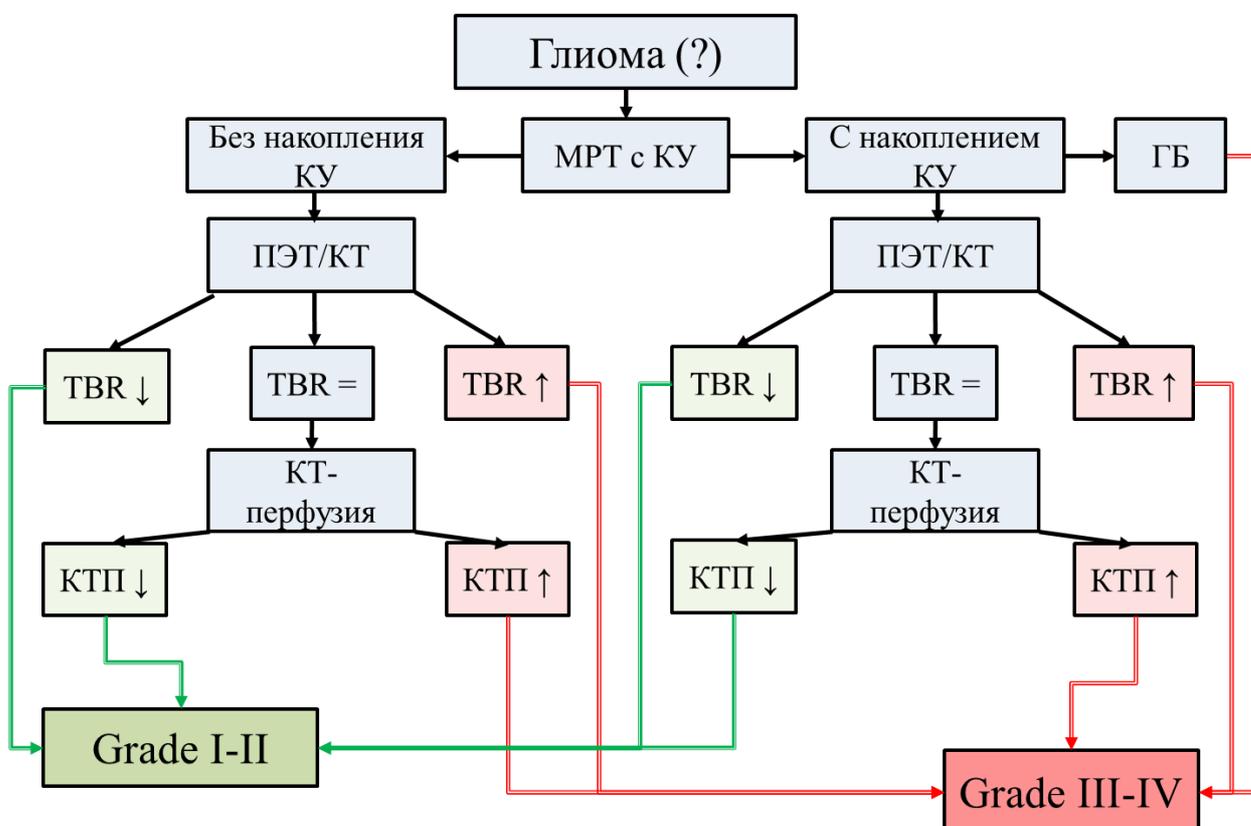


Рисунок 4 – Алгоритм обследования пациентов с глиальными опухолями головного мозга

Согласно представленному алгоритму:

А) дифференциальная диагностика первичных опухолей головного мозга с помощью ПЭТ/КТ целесообразна только после выполнения МРТ с внутривенным контрастированием и отсутствии однозначного результата проведенного исследования;

Б) ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ рекомендуется для оценки степени злокачественности глиальных опухолей головного мозга во всех случаях неоднозначного результата по данным МРТ;

В) КТ-перфузия рекомендуется для оценки васкуляризации и степени ангиогенеза опухоли;

Г) КТ-перфузия, проведенная в дополнение к ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ, значимо повышает диагностическую эффективность и может быть применена при неоднозначных данных ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ (значения TBR близкие или равные пороговым значениям между глиомами низкой и высокой степени злокачественности).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шульц, Е.И. СКТ-перфузия в диагностике опухолей селлярной и околоселлярной локализации / Е.И. Шульц, И.Н. Пронин, П.Л. Калинин, А.М. Туркин, М.А. Кутин, А.С. Тоноян, С.В. Золотова, И.Н. Щуров, А.И. Пронин, Д.В. Фомичев, О.И. Шарипов, Л.М. Фадеева, В.Н. Корниенко // Вопросы нейрохирургии Н.Н. Бурденко. — 2015. — № 4. — Т.79 — С. 71-77.

2. Люосев, А.С. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ в дифференциальной диагностике рецидивов и постлучевых изменений при метастатическом поражении головного мозга / А.С. Люосев, М.Б. Долгушин, А.И. Пронин, А.А. Оджарова, А.И. Михайлов, А.Х. Бекашев, Д.И. Невзоров, Э.А. Нечипай, С.Р. Ильялов // Медицинская визуализация. — 2016. — №6. — С. 15-25.

3. Пронин, А.И. ПЭТ/КТ с ^{18}F -Фторэтилтирозином (^{18}F -ФЭТ) в диагностике глиальных опухолей головного мозга / А.И. Пронин, М.Б. Долгушин,

А.С. Люосев, А.А. Оджарова, А.Х. Бекашев, Д.И. Невзоров // Вестник РОНЦ. — 2016. — №4. — Т. 27 — С. 110-118.

4. Люосев, А.С. ПЭТ/КТ с 18F-фторэтилтирозином в диагностике лучевого некроза в височной доле головного мозга после лучевого лечения рака носоглотки (клиническое наблюдение) / А.С. Люосев, М.Б. Долгушин, А.И. Пронин, А.В. Назаренко, Н.А. Мещерякова, Д.И. Невзоров, С.Б. Алиева // Медицинская визуализация. — 2017. — №5. — Т. 21 — С. 18-28.

5. Нечипай, Э.А. Магнитно-резонансная томография в режиме динамического контрастирования в дифференциальной диагностике глиальных опухолей головного мозга / Э.А. Нечипай, М.Б. Долгушин, А.И. Пронин, Е.А. Кобякова, Л.М. Фадеева // Медицинская визуализация. — 2017. — №4. — Т. 21 — С. 88-96.

6. Пронин, А.И. Возможности ПЭТ/КТ С 18F-ФЭТ у пациента с глиомой головного мозга (случай из практики и обзор литературы) / А.И. Пронин, М.Б. Долгушин, А.С. Люосев, А.А. Оджарова, Д.И. Невзоров, Э.А. Нечипай, Т.Г. Гаспарян // Вопросы нейрохирургии Н.Н. Бурденко. — 2018. — № 2. — Т.82 — С. 95-99.