

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Долгушин Михаил Борисович

доктор медицинских наук,

профессор

Бекашев Али Хасьянович

Москва – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДИАГНОСТИКЕ ГЛИАЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1. Актуальность проблемы. Статистика.....	12
1.2. Глиальные опухоли головного мозга	13
1.3. Методы лучевой диагностики глиальных опухолей головного мозга.....	15
1.4. ПЭТ/КТ в диагностике глиальных опухолей головного мозга.....	18
1.5. КТ-перфузия в комплексной диагностике глиальных опухолей головного мозга	23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	27
2.1. Характеристика больных. Распределение больных на группы.....	27
2.2. Методы обследования больных с глиальными опухолями головного мозга ..	32
2.3. Статистическая обработка полученных данных.....	43
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ	46
3.1. Характеристики показателей $\max\text{SUV}_{1,2,3}$ в веществе мозга на контралатеральной от опухолевого поражения стороне в группах пациентов с глиомами Gr I-II и Gr III-IV.....	46
3.2. Оценка $\text{SUV}_{1,2,3}$ в группах пациентов с глиальными опухолями Gr I-II и Gr III-IV.	51
3.3. Оценка $\text{TBR}_{1,2,3}$ в группах пациентов с глиальными опухолями Gr I-II и Gr III-IV.	65
3.4. Оценка показателей КТ-перфузии в неизмененном мозговом веществе и опухолевой ткани в группах пациентов с глиальными опухолями Gr I-II и Gr III-IV	82
3.5. Комплексная оценка значения $\text{TBR}_{1,2,3}$ и показателей КТ-перфузии в группах пациентов с глиальными опухолями Gr I-II и Gr III-IV в рамках одного исследования.....	93
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	100
ВЫВОДЫ	111
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	116

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

По данным мировой статистики (Globocan) в 2012 году в мире было зарегистрировано 256213 новых случаев опухолевого поражения центральной нервной системы. В России за 2012 год (Globocan) зарегистрировано 7377 случаев неопластического поражения ЦНС, которые находятся на первом месте по темпам роста заболеваемости среди всех онкологических новообразований [1]. 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 %. [1].

Глиомы относятся к первичным опухолям головного мозга, развивающимся из глиальных клеток, составляющих основную структурную единицу вещества центральной нервной системы [2]. По частоте встречаемости глиомы находятся на первом месте среди первичных опухолей головного мозга, составляя по данным мировой статистики 4-5 случаев на 100000 человек. В целом же, по данным статистических исследований в США в год диагностируется 13770 случаев глиом. Глиальные новообразования занимают второе место по числу летальных исходов среди больных раком в возрасте моложе 35 лет и четвертое по показателю смертности у пациентов моложе 54 лет [3].

Около 70% первичных опухолей головного мозга представлены различными подтипами глиом, из которых 55%-60% являются злокачественными [4]. 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 [5, 6, 7]. Так, медиана выживаемости у пациентов с глиальными образованиями Grade III составляет 2-3 года, а IV степени злокачественности, как наиболее агрессивного варианта, составляет порядка 16 месяцев, даже на фоне максимально радикального удаления опухоли,

последующей лучевой терапии и проводимого химиотерапевтического лечения [8].

Несмотря на очевидный прогресс в понимании механизмов возникновения и прогрессии злокачественных глиом, а также внедрение множества новых методов лечения, за последние 30 лет средняя продолжительность жизни пациентов с глиобластомами увеличилась всего лишь на 2–3 месяца [9].

Лечение злокачественных глиом в настоящий момент должно быть комбинированным и включать в себя как хирургическое удаление опухоли (в большинстве случаев), так химио- и лучевую терапию [10,11,12]. Основной задачей хирургического лечения внутримозговых опухолей, в частности глиом, является удаление опухолевой ткани (циторедукция) с минимальным повреждением неизмененного вещества головного мозга с последующей гистологической верификацией. От степени хирургической травматизации мозговой ткани зависит послеоперационный неврологический дефицит и качество жизни пациента, а от степени удаления опухоли – длительность безрецидивного периода. Основным ограничением в нейрохирургии глиом является недостаточная визуализация границ опухоли, а также несвоевременная диагностика появления участков анаплазии.

При этом отмечена четкая взаимосвязь между объемом удалённой опухоли и продолжительностью жизни [13]. Радикальность оперативного вмешательства с учетом физиологической дозованности приводит к одномоментной элиминации большого количества жизнеспособных опухолевых клеток, в том числе и резистентных к терапии, уменьшает внутричерепную гипертензию и может способствовать восстановлению нарушенных неврологических функций [14].

Сроки возникновения рецидива заболевания напрямую зависят от гистологического типа глиальной опухоли, а сам рецидив опухолевого процесса отмечается практически у всех пациентов с глиомами мозга, медиана выживаемости больных после подтверждения рецидива злокачественной глиомы при этом остается невысокой [15,16,17,18].

Значимое влияние на выживаемость пациентов с глиальными опухолями головного мозга, а также на качество их жизни, имеет своевременная диагностика опухоли. Учитывая различные, как нейрохирургические, так и адьювантные подходы к лечению пациентов с глиомами, в зависимости от уровня их злокачественности и локализации, важно наиболее раннее выявление и наиболее четкая дифференциация степени анаплазии новообразования [19].

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 уровень накопления МР-контрастного вещества зависит от многих факторов, в частности степени выраженности неоваскуляризации, степени нарушения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), объема межклеточного пространства. При этом, до 30% доброкачественных глиом характеризуются очаговым накоплением контрастного препарата, в то время как до 15% злокачественных глиальных новообразований не накапливают контрастное вещество [20]. Поэтому, по мнению исследователей, принятие решения о степени злокачественности глиом не должно быть основано только на стандартном подходе с применением внутривенного контрастного усиления [21]. Целесообразно в таких случаях использовать дополнительные КТ и МРТ технологии, например, применять методы изучения гемодинамических изменений в опухолевой ткани, что позволяет с большей степенью достоверности разграничивать доброкачественные и злокачественные опухоли. К таким методам можно отнести МРТ- и КТ-перфузии [22,23]. Каждый из представленных выше методов имеет свои преимущества и ограничения, при том что их чувствительность и специфичность в идентификации анапластической трансформации опухоли напрямую зависят от применяемой технологии, выбора зоны интереса, программных пакетов и опыта исследователя [21].

Наряду с КТ и МРТ, в диагностике опухолей головного мозга достаточно широкое распространение в последние годы получила ПЭТ/КТ. Многие работы продемонстрировали возможности ПЭТ/КТ с такими препаратами, как ^{18}F -

фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ), ^{18}F -фторэтилтирозин (^{18}F -ФЭТ) и ^{11}C -метионин (^{11}C -МЕТ), позволяющие получить информацию о наличии зоны максимальной опухолевой активности и оценить динамику метаболической активности образования при последующем контрольном исследовании [24,25].

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, таких как метаболизм глюкозы, синтез белка или ДНК, скорость синтеза мембран клеток, ангиогенез или гипоксия [26,27,28,29].

Несмотря на высокую информативность применения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, как наиболее распространенного в клинической практике радиофармпрепарата (РФП) в диагностике системного опухолевого поражения организма человека, в дифференциальной диагностике злокачественных опухолей головного мозга на качество и специфичность постановки диагноза негативно влияет повышенный физиологический захват препарата в коре полушарий мозга. Кроме того, в глиомах Gr I–II и большинстве метастазов может отмечаться низкий уровень аккумуляции этого РФП, что затрудняет их выявление и снижает чувствительность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике новообразований головного мозга [30].

В ПЭТ-диагностике глиальных опухолей наиболее широкое распространение получили РФП на основе меченных аминокислот, приоритет которых связан с увеличенным потреблением глиальными новообразованиями аминокислотных комплексов и низким физиологическим захватом РФП здоровой мозговой тканью [31]. Большинство опухолей головного мозга демонстрируют высокий уровень транспорта аминокислот и скорость белкового синтеза, что делает эту группу препаратов перспективной для изучения неопластических процессов головного мозга [32]. Важно, что ПЭТ с применением меченных аминокислот позволяет оценить скорость их транспорта в клетку и, соответственно, оценить как пролиферативную активность опухоли, так и косвенно связать уровень фиксации РФП с плотностью микрососудистого русла

опухоли, то есть дополнительно получить информацию об ангиогенезе в патологической ткани [33].

В настоящее время для ПЭТ/КТ-диагностики глиом головного мозга разработаны различные радиофармпрепараты. Среди них можно особо выделить такие, как ^{11}C -метионин (^{11}C -МЕТ) и ароматические аминокислотные аналоги: ^{18}F -фтортирозин (^{18}F -ФТ) [34], ^{18}F -фторэтилтирозин (^{18}F -ФЭТ) [35,36], ^{18}F -фторметилтирозин (^{18}F -ФМТ) [32], и ^{18}F -ДОПА (^{18}F -ДОРА). При этом, наиболее широкое распространение в диагностике глиальных опухолей получили ^{11}C -метионин (^{11}C -МЕТ) и ^{18}F -фторэтилтирозин (^{18}F -ФЭТ) [37,38].

Первые работы, посвященные ПЭТ с ^{11}C -МЕТ в диагностике опухолей головного мозга, были опубликованы в мировой литературе еще в 80-ые, 90-ые годы двадцатого столетия [39,40]. В частности, метод был признан информативным для выбора оптимального места биопсии [41,42]. Из-за короткого периода полураспада изотопа ^{11}C (около 20 мин) ПЭТ с ^{11}C -МЕТ имеет ряд ограничений в клинической практике. Это касается в основном транспортировки и невозможности проведения длительных динамических исследований. Описано также повышенное накопление ^{11}C -МЕТ не только в опухолях мозга, но также и в очагах воспаления (захват макрофагами и гранулоцитами), внутримозговых гематомах, при повреждении гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) неопухолевого этиологии [43]. Вместе с тем, специфичность дифференциальной диагностики глиальных опухолей головного мозга с использованием ПЭТ с ^{11}C -МЕТ достигает 88-89% [33].

В последние годы в ПЭТ-диагностике опухолей головного мозга особый интерес был обращен к ^{18}F -ФЭТ. Выявлена прямая зависимость между степенью накопления ^{18}F -ФЭТ в глиальных опухолях и прогнозом течения заболевания (прогрессирование, малигнизация) [44].

В то же время в доступной литературе [с поиском в системе PubMed и др.] научных работ и исследований в области применения ^{18}F -ФЭТ в диагностике глиальных новообразований в России нами не обнаружено; более того, оказалось,

что в мировой практике не было проведено сопоставительных исследований между перфузионными методами (КТ-ПВИ) и технологией ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ.

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 ^{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.

Методы и методология исследования

В настоящее исследование было включено 102 пациента с глиальными новообразованиями головного мозга, обследованных в отделении позитронной

эмиссионной томографии и рентгенодиагностическом отделении НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от степени злокачественности глиальных образований:

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.

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.

На первом этапе всем пациентам проводилось МРТ-исследование головного мозга. На втором этапе выполнялась ПЭТ/КТ головного мозга с ^{18}F -ФЭТ.

На основании результатов исследования была выбрана оптимальная тактика ведения пациентов, с учётом степени злокачественности опухолевых образований и общего соматического состояния пациентов.

КТ-перфузионное исследование было дополнительно проведено на третьем этапе в рамках ПЭТ/КТ-исследования у 20 (52,6%) пациентов из группы с образованиями Grade I-II и у 37 (57,8%) больных из группы с образованиями Grade III-IV.

У 16 (42,1%) пациентов из группы с образованиями Grade I-II и у 32 (50%) больных из группы с образованиями Grade III-IV проводилась стереотаксическая биопсия или резекция опухоли с целью морфологической верификации диагноза.

В остальных случаях диагноз был подтвержден на основании комплексных данных всех методов диагностики и динамического контроля в течение 12 месяцев.

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 ($\text{maxSUV}_{1,2,3}$, $\text{meanSUV}_{1,2,3}$, вычислены индексы $\text{TBRmax}_{1,2,3}$, $\text{TBRmean}_{1,2,3}$, $\text{TBRmax/mean}_{1,2,3}$) и результатам КТ-перфузии (карты CBV, CBF, MTT, FED). Изучена диагностическая информативность комплексного применения ПЭТ/КТ и КТ-перфузии в рамках одного исследования.

Теоретическая и практическая значимость

На основании полученных данных с использованием МРТ, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ и КТ-перфузии разработан алгоритм первичной диагностики глиальных новообразований головного мозга, позволяющий достоверно определить объем и степень злокачественной перестройки опухоли, что в значительной мере влияет на подход к нейрохирургическому и химиолучевому лечению. Полученные количественные показатели позволяют использовать их в последующей практической работе диагностических и радиологических отделений медицинских учреждений, оснащенных соответствующим оборудованием. Применение разработанного алгоритма позволит сократить время первичной диагностики глиальных опухолей головного мозга и повысить качество предоперационной подготовки, а также позволит адекватно оценивать эффективность последующей химио- и лучевой терапии с динамическим мониторингом состояния опухолевой ткани и окружающего ее 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.

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.).

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДИАГНОСТИКЕ ГЛИАЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Актуальность проблемы. Статистика

Первичные опухоли головного мозга (ГМ) – группа объемных образований, различных по происхождению, гистологической структуре, клиническому течению и результатам лечения, включающая как доброкачественные, так и злокачественные новообразования [8].

Первичные опухоли центральной нервной системы составляют около 2% всех опухолевых поражений организма и 81% среди всех злокачественных опухолей ГМ, занимая четвертое место в структуре онкологической смертности среди мужчин от 15 до 54 лет и женщин от 15 до 34 лет [12,45]. По мнению разных авторов, заболеваемость первичными злокачественными опухолями головного мозга характеризуется тенденцией к постоянному росту и составляет в среднем 10-15 случаев в год на 100 тыс. населения [46].

По результатам статистического анализа, в России опухоли головного мозга находятся на первом месте по темпам роста заболеваемости среди всех онкологических новообразований [1]. Абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов первичного новообразования головного мозга и других отделов ЦНС в России в 2015 г. составило 4377 у мужчин и 4519 у женщин, а среднегодовой темп прироста заболеваемости с 2005 по 2015гг. составил 3,68%. [1].

По частоте встречаемости первичное внемозговое опухолевое поражение ГМ у мужчин наблюдается в 1,5 раза чаще, чем у женщин [47].

Структура смертности от злокачественных новообразований населения имеет существенные различия не только по гендерному признаку, но и имеет переменные значения в различных возрастных популяционных группах. Так, стоит обратить внимание на существенный вклад неопластических

новообразований головного мозга в структуру заболеваемости в младших возрастных группах 0-29 лет у представителей обоих полов – до 18,5%, и в возрастной группе 30-39 лет у мужчин – до 12,3%, что соответствует второму месту по частоте встречаемости, уступая только злокачественным новообразованиям лимфатической и кроветворной ткани [48].

1.2. Глиальные опухоли головного мозга

Глиальные новообразования - это первичные опухоли, развивающиеся из глиальных клеток, составляющих паренхиму центральной нервной системы [49].

Выявляемость глиальных опухолей головного мозга, по данным мировой статистики, составляет 4-5 случаев на 100000 человек, около 13770 пациентов в год только в Соединенных Штатах Америки. Глиальные новообразования занимают второе место по числу летальных исходов у больных раком в возрасте моложе 35 лет и четвертое по смертности у пациентов моложе 54 лет [50]. В целом, около 70% первичных опухолей головного представлены различными глиомами, из них 55-60% являются злокачественными [4].

В то время как глиомы Gr I и Gr II считаются условно доброкачественными, с длительным течением заболевания и хорошими прогностическими показателями, глиомы Gr III (анапластические астроцитомы и т.д.) и Gr IV (глиобластомы) часто объединяют и рассматривают как злокачественные глиомы.

Злокачественные глиомы ГМ, являясь наиболее агрессивными образованиями, плохо поддаются лечению и имеют самый неблагоприятный прогноз продолжительности жизни [51,52,53,54,55,56]. Так, медиана выживаемости у пациентов с анапластическими астроцитомами находится в диапазоне 2-3 лет, а у пациентов с глиобластомами, наиболее агрессивными вариантами глиом, составляет 16-18 месяцев, несмотря даже на радикальное удаление и последующее проведение химио- и лучевого лечения [57,58,59,60].

Несмотря на очевидный прогресс в понимании механизмов возникновения и

прогрессии злокачественных глиом, а также внедрение множества новых методов лечения, за последние 30 лет средняя продолжительность жизни больных с глиобластомами увеличилась всего лишь на 2–3 месяца [9].

Лечение злокачественных глиом в настоящий момент является комбинированным и включает в себя микрохирургическое удаление опухоли, лучевую и химиотерапию [10,12,61]. Основной задачей хирургического лечения внутримозговых опухолей является удаление опухолевой ткани (циторедукция) с минимальным повреждением окружающих структур головного мозга. От степени травматизации функционально значимой мозговой ткани зависит послеоперационный неврологический дефицит и качество жизни пациента, а от степени удаления опухоли – длительность безрецидивного периода. Основным ограничением в нейрохирургии глиом является недостаточная визуализация границ опухоли, а также несвоевременная диагностика появления участков анаплазии. В то же время радикальность удаления опухоли достоверно коррелирует с продолжительностью жизни [62]. Максимальная радикальность оперативного вмешательства с учетом физиологической дозволенности приводит к одномоментной элиминации большого количества жизнеспособных опухолевых клеток, в том числе и резистентных к терапии, уменьшает внутричерепную гипертензию и может способствовать улучшению нарушенных неврологических функций [63].

Отдельно необходимо отметить, что сроки возникновения рецидива заболевания напрямую зависят от гистологического типа и молекулярно-генетического статуса опухоли. При этом рецидив или продолженный рост новообразования отмечаются практически у всех пациентов с глиомами. Медиана выживаемости больных после подтверждения рецидива опухоли по-прежнему остается невысокой [64,65,66]

По мнению большинства исследователей, с учетом различных, как нейрохирургических, так и химиолучевых подходов к лечению пациентов, в зависимости от степени злокачественности и локализации образований,

важнейшее значение имеют наиболее раннее выявление опухоли и наиболее четкая дифференциация степени её анаплазии [19].

1.3. Методы лучевой диагностики глиальных опухолей головного мозга

В конце прошлого столетия появление таких методов нейровизуализации, как КТ и МРТ, позволило сделать большой прорыв в прижизненном неинвазивном изучении строения, закономерности и характера роста глиальных новообразований ГМ, оценки их локализации, инвазии окружающих структур и динамики развития [67,68].

С появлением мультиспиральной КТ и высокопольной МРТ стали открываться новые горизонты в нейровизуализации, такие как динамическая оценка физиологических процессов, связанных с изменением диффузии и перфузии структур головного мозга, а также ряда метаболических изменений, происходящих в веществе мозга при росте глиальных опухолей. Полученные при этом данные позволяют предположить характер роста опухоли, оценить структурные и метаболические перестройки в опухолевой и окружающей мозговой ткани, а также определить степень злокачественности новообразования [69,70,71,72].

На основании дополнительных КТ и МРТ методик, например КТ-перфузии, в настоящее время часто осуществляются попытки прогнозировать течение заболевания и его исход [73,74].

Современный диагностический комплекс оценки степени анаплазии глиом включает методы компьютерной рентгеновской томографии (КТ) с введением рентгеноконтрастных средств и магнитно-резонансной томографии (МРТ) с введением гадолиний-содержащих препаратов, применение таких методик, как МР-спектроскопия и МР-/КТ- перфузия. [75,76].

МР на данный момент является методом «золотого» стандарта в первичной диагностике глиальных образований головного мозга, оценке эффективности

лечения и прогноза заболевания, кроме тех случаев, когда проведение МРТ противопоказано [77,78,79,80].

Стандартная МРТ с внутривенным контрастированием служит основой для предоперационного планирования, ранней и отсроченной послеоперационной оценки, занимает важнейшее место в планировании лучевой терапии [81].

Хотя МРТ с контрастным усилением превосходит КТ в рамках визуализации первичных злокачественных опухолей головного мозга, КТ по-прежнему широкодоступна и может дать свою важную дополнительную информацию [82,83]. Например, КТ на данный момент является методом выбора в визуализации внутримозговых кровоизлияний в острую фазу, поиске участков кальцинации и оценке структуры костей свода и основания черепа. В отдельных случаях полученная по данным КТ информация может быть полезной для дифференциальной диагностики внутримозговых объемных образований. Так, КТ дает возможность оценить наличие кальцинатов в структуре олигодендроглиомы [84], на основании повышения денситометрических показателей стромы опухоли могут быть заподозрены такие опухоли как лимфомы [85]. Несмотря на ситуационные преимущества, КТ значительно уступает МРТ в оценке тканевой дифференцировки, имеет выраженные артефакты от костных структур (особенно в задней черепной ямке) и обладает лучевой нагрузкой.

Последние достижения в области применения функциональных методов визуализации при МРТ позволили более подробно исследовать некоторые биологические особенности опухолевого роста [86]. Помимо анатомической информации, эти функциональные МРТ-методики, к которым можно отнести МР-спектроскопию, МР-перфузию, МР-протоколы SWI, бесконтрастную МР-перфузию (ASL), диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ), *in vivo* позволяют проводить неинвазивную оценку различных важнейших характеристик опухолевого роста, например таких как развитие патологических сосудов (неоангиогенез), изменение показателей гемодинамики и биологических свойств

опухоли, включая её химический состав. Применимы указанные методы и в оценке окружающих опухоль структур головного мозга [87,88,89].

МР-спектроскопия - это методика, основанная на явлениях химического сдвига и спин-спинового взаимодействия, позволяющих выявить и количественно охарактеризовать метаболический состав ткани, присутствующей в выбранной зоне интереса. МР-спектроскопия имеет высокий потенциал в получении важной диагностической, а именно метаболической, информации, которую нельзя получить с помощью стандартных анатомических МРТ технологий [90].

Основными метаболитами при МР-спектроскопии являются: N-ацетил аспарат (NAA) – нейрональный маркер; креатин (Cr) – маркер аэробного метаболизма клеток головного мозга; холин (Cho) – компонент фосфолипидного метаболизма, маркер клеточных мембран, отражающий пролиферацию клеток; лактат (Lac) – конечный продукт анаэробного гликолиза, маркер гипоксии; липиды (lip) – индикатор некроза и разрушения миелиновых оболочек [91].

Методика МР-перфузии предоставляет важную информацию об объеме и скорости кровотока в опухолевой и перитуморозной тканях. Многие злокачественные образования демонстрируют повышенное количество сосудов и как следствие увеличение скорости (CBF) и объема кровотока (CBV) [92], а также повышение сосудистой проницаемости [93]. Однако сложность выбора зоны интереса, появление различных артефактов в ходе проведения методики исследования, различные пакеты постпроцессинговой обработки и полуколичественный анализ данных снижают эффективность методики и затрудняют применение полученных данных в статистических исследованиях.

Несмотря на несомненные успехи в области диагностики и лечения глиом ГМ, до сих пор остается целый ряд «белых» пятен в исследовании характеристик роста и инвазивной способности опухолевой ткани в мозговое вещество. К таким важным особенностям интракраниальных новообразований, во многом

определяющим биологическое поведение глиомы и ее ответ на лечение, относятся их метаболическая активность, кровоснабжение и опухолевая гемодинамика.

Методы КТ и МРТ визуализации дают нам информацию об уже произошедших структурных изменениях мозговой ткани, оценка метаболических изменений по данным МР-спектроскопии имеет ряд технических «сложностей» и не позволяет получить истинно трехмерного перекрытия структур головного мозга и в настоящее время имеет ограниченное значение в обнаружении небольших опухолей, оценке образований с наличием кальцинированных структур, участков кровоизлияния [94]. Данные МР-перфузии мозгового и опухолевого кровотока носят полуколичественный характер и малоэффективны в исследовании некоторых анатомических областей, таких как орбита, основание черепа [95].

В отличие от МРТ и КТ-исследований, которые позволяют оценить структурные изменения, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является технологией молекулярной визуализации, которая может обнаружить и охарактеризовать опухоли, основываясь на их молекулярных и биохимических свойства, таких как метаболизм глюкозы, синтез белка / ДНК, скорость синтеза мембран клеток, ангиогенез или гипоксия и т.д. [26,27,28,29,96].

1.4. ПЭТ/КТ в диагностике глиальных опухолей головного мозга

ПЭТ – метод исследования, основанный на внутривенном введении биологически активного агента, меченного позитрон-излучающим радионуклидом, характеризующимся ультракоротким периодом полураспада. Применяемые в ПЭТ-диагностике радиоактивные трейсеры излучают позитроны, аннигилирующие при столкновении с электронами, в результате их взаимодействия образуется пара фотонов, разлетающихся в противоположных направлениях ($\sim 180^\circ$), которые и детектируются ПЭТ-сканером.

ПЭТ-сканер позволяет формировать изображения в ортогональных проекциях, регистрируя аннигиляционные фотоны, обеспечивающие количественную физиологическую и морфологическую информацию.

Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), – гибридная технология, позволяющая совместить полученные данные анатомических срезов на КТ с ПЭТ-изображениями. При этом имеется возможность как визуальной (структурной) оценки, так и качественного анализа патологических изменений на метаболическом (клеточном) уровне [97].

ПЭТ/КТ делает возможным оценку метаболических изменений в структуре опухоли, предоставляя большой объем дополнительных к структурной информации на основе КТ и МРТ данных, позволяющих значительно повысить точность и специфичность дифференциально-диагностического поиска. ПЭТ/КТ играет важную роль в диагностике, прогнозировании течения и оценке эффективности лечения различных видов рака, в том числе глиальных опухолей головного мозга [98,99]. ПЭТ-диагностика в современной онкологии основывается не на структурных, а на биохимических особенностях опухолевой клетки. На этом принципе биохимических особенностей различных опухолей и строится дифференциальная диагностика, требующая селективного подбора радиофармпрепарата.

В мировой и отечественной практике на данный момент применяется большое количество радиофармпрепаратов (РФП), механизм работы которых дает возможность оценить различные биологические особенности опухолевой ткани, такие как: метаболизм глюкозы - ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ); скорость формирования клеточных мембран - ^{18}F -фторхолин, объем дофаминовых рецепторов - ^{18}F -ДОПА, скорость транспорта аминокислот - ^{18}F -фторэтилтирозин (^{18}F -ФЭТ), ^{11}C -метионин (^{11}C -МЕТ).

Наиболее широко распространённым радиофармпрепаратом является ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ). Повышенный физиологический захват глюкозы в злокачественных опухолях головного мозга обусловлен высокой экспрессией транспортера GLUT1 и гиперактивностью гексокиназы. Было установлено, что на захват ^{18}F -ФДГ не влияют степень повреждения ГЭБ и васкуляризации опухолей [100]. Вместе с этим, на эффективность применения ПЭТ с ^{18}F -ФДГ для дифференциальной диагностики злокачественных опухолей головного мозга негативно влияет физиологический захват глюкозы в коре полушарий ГМ. Кроме того, в низко злокачественных участках глиальных опухолей Grade III-IV, а также в глиомах Grade I-II и в большинстве метастазов наблюдается неинтенсивный захват препарата, что затрудняет их выявление на фоне поглощения РФП мозговой тканью [100].

В современной ПЭТ-диагностике глиальных опухолей широкое распространение получили радиофармпрепараты (РФП), основанные на меченных аминокислотах, - прежде всего это ^{11}C -метионин (^{11}C -МЕТ), ^{18}F -фторэтилтирозин (^{18}F -ФЭТ), ^{18}F -ДОПА [101].

ПЭТ с применением меченных аминокислот, необходимых для синтеза белков в здоровой и особенно патологической клетке, позволяет оценить скорость их транспорта в клетку и соответственно пролиферативную активность опухоли и уровень кровотока. Еще одним важным преимуществом данных РФП, по сравнению с ФДГ, является низкое «фоновое» накопление в непораженном мозговом веществе.

^{11}C -метионин (^{11}C -МЕТ), являющийся незаменимой аминокислотой, меченной 11 -углеродом, впервые был использован в 80-ых годах прошлого столетия [102,103,104,105]. В частности, метод был признан информативным для выбора оптимального места биопсии в глиомах [106,107]. Специфичность дифференциальной диагностики глиальных опухолей головного мозга с использованием ПЭТ с ^{11}C -МЕТ достигают 87-89% [33].

К недостаткам ^{11}C -МЕТ можно отнести короткий период полураспада изотопа - 20мин, а также его повышенное накопление в неизменных железах внутренней секреции, в том числе в гипофизе. Описано повышенное накопление ^{11}C -МЕТ в очагах воспаления (за счет захвата препарата макрофагами и гранулоцитами), во внутримозговых гематомах, при повреждении гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) неопухолевого генеза, что может затруднять дифференциальную диагностику опухолевых образований и служить источником ложноположительных заключений [108,109]. Указанные недостатки ^{11}C -МЕТ послужили причиной разработки других РФП, таких как O-(2[^{18}F]-фторэтил)-L-тирозин (^{18}F -ФЭТ), ^{18}F -дигидроксифенилаланин - ^{18}F -ДОПА [110,111] и ряда других.

Первые ПЭТ исследования с ^{18}F -ДОПА у пациентов с глиальными образованиями головного мозга продемонстрировали многообещающие результаты в дифференциальной диагностике опухолей Grade I-II и Grade III-IV: чувствительность 85% и специфичность 89% при пороговом значении maxSUV 2,72. Кроме того, была доказана корреляция уровня накопления РФП и индекса пролиферативной активности Ki67 ($r = 0.66$, $P = 0.001$). В то же время, при оценке изменений в опухолевых образованиях ГМ после проведенного лечения не было получено достоверной корреляции ($r = 0.14$, $P = 0.41$) [112]. Авторы связывают изменение уровня накопления РФП с повреждением ГЭБ. Высокое физиологическое накопление РФП в подкорковых структурах может ограничивать точность диагностики при массивных или глубинно расположенных образованиях.

Используемые в ПЭТ-диагностике меченные аминокислоты имеют общие механизмы транспортировки в опухолевые клетки, а именно системы L-аминокислотных транспортеров (например, LAT1, LAT2, LAT3 и LAT4).

Есть предположения, что ^{18}F -ФЭТ, в первую очередь, транспортируется при посредничестве LAT2-транспортной системы, и его транспорт в опухолевые клетки не связан с нарушением ГЭБ [113]. Накопление ^{18}F -ФЭТ в опухолях

зависит от степени ангиогенеза и плотности опухолевых клеток [114]. В отличие от ^{11}C -МЕТ, ^{18}F -ФЭТ не участвует в синтезе белков и является маркером транспорта аминокислот [114,115]. В отличие от ^{11}C -МЕТ, ^{18}F -ФЭТ не накапливается в макрофагах и гранулоцитах и обладает благодаря этому более высокой специфичностью в диагностике глиом [116]. По мнению ряда авторов, эти отличия делают ^{18}F -ФЭТ на данный момент наиболее перспективным РФП в диагностике первичных опухолей головного мозга [117].

Научные работы, посвящённые использованию ^{18}F -ФЭТ в диагностике опухолей головного мозга, впервые были опубликованы в 90-х годах прошлого столетия. Важным фактором доступного распространения ^{18}F -ФЭТ является возможность его синтеза на оборудовании, применяемом для синтеза ^{18}F -ФДГ [118,119]. Сравнение ПЭТ с ^{18}F -ФЭТ и ^{11}C -МЕТ описано в ряде работ как на лабораторных животных, так и в клинической практике, где отмечается высокая корреляция диагностических результатов, полученных с применением данных РФП [111,120].

Отмечена важная роль ПЭТ с ^{18}F -ФЭТ в рамках подготовки к стереотаксической биопсии и планирования хирургического лечения, за счёт более точного по сравнению со стандартными методами определения границ неопластического поражения и демаркации зоны наибольшей опухолевой активности [121,122,123,124].

Применение ^{18}F -ФЭТ позволяет проводить многоэтапные или динамические исследования, что значительно повышает чувствительность метода. Так, плавное повышение уровня накопления РФП в структуре опухоли на всем протяжении кинетического исследования связывают с образованиями низкой степени злокачественности, в то время как «пиковое» накопление РФП на первых минутах исследования с последующим снижением уровня фиксации характерно для злокачественных новообразований [125,126]. В работе Jansen N.L. и соавторов описывается увеличение чувствительности метода при оценке динамики «кривых» накопления РФП у пациентов с низким уровнем фиксации и

диффузным характером аккумуляции ^{18}F -ФЭТ, результаты которых могут ошибочно трактоваться, если учитывать только статические изображения [127]. Наряду с такими параметрами как уровень накопления РФП (maxSUV) и форма кривой при динамическом исследовании, интересным полуколичественным показателем является определение соотношения TBR (Tumor-to-Background-Ratio), как в рамках оценки опухолевых образований до лечения [128,129,130], так и дифференциации активной опухолевой ткани от посттерапевтических изменений [131,132,134].

1.5. КТ-перфузия в комплексной диагностике глиальных опухолей головного мозга

КТ – перфузия является методом оценки гемодинамических показателей на уровне капиллярной системы мозга и дает возможность совместить в рамках одного исследования физиологическую и анатомическую (структурную) информацию. Мозговой кровоток оценивается при этом в количественных единицах, а, следовательно, полученные результаты можно использовать в статистических исследованиях и сравнительных анализах.

Первые работы, посвящённые КТ-перфузии, появились в конце 70-х - начале 80-х годов прошлого столетия и в большей степени освещали технические аспекты методики [135], но применение ее на практике ограничивалось низким временным разрешением и возможностью оценки только одного среза.

Значительно большую популярность методика получила в 90-е годы, что было обусловлено дальнейшей разработкой программного обеспечения и совершенствованием технических возможностей КТ-сканеров (появление мультidetекторных систем).

Последовательный ряд публикаций Cenic A. и Nabavi D. в 1999 г., посвященных КТ-перфузии на лабораторных животных, подтвердил высокие возможности метода в оценке изменений церебрального кровотока [136,137,138] и стал предпосылкой широкого его применения в клинической практике.

В начале 2000-х годов Wintermark M., Schramm P. и др. опубликовали результаты сравнительных исследований между КТ и МРТ перфузионными методиками и МР-диффузией [139,140,141,142], продемонстрировав возможность получения дополнительной информации, которая недоступна при использовании рутинной МРТ.

За последние 30 лет появилось множество работ, посвященных применению и совершенствованию методики исследования тканевой перфузии как при первичных образованиях головного мозга, так и в рамках вторичного поражения ЦНС [143,144,145,146].

Методика проведения КТ-перфузии, предложенная Lee T-Y., на данный момент не претерпела значимых изменений [143]. Применение последовательного сканирования на протяжении 1-3 мин от момента болюсного введения рентгеноконтрастного препарата дает возможность оценить рост КТ-плотности на томограммах во время прохождения болюса контрастного вещества.

Интересно, что, как и МРТ-диффузия, так и первые клинически наблюдения, посвященные КТ-перфузии, были связаны с оценкой степени ишемического повреждения головного мозга при инсульте. С применением данной технологии появилась возможность количественно оценить скорость и объем кровотока в пораженной ткани на параметрических картах в первые минуты после острого нарушения мозгового кровообращения [147]. Позже появились работы, ориентированные на диагностику опухолевых образований головного мозга и дифференциальную диагностику с неопухолевыми заболеваниями ЦНС [148,149].

В литературе имеются единичные работы, подчеркивающие связь между количественными значениями параметров КТ-перфузии и степенью злокачественности опухоли, молекулярными маркерами и гистологическими характеристиками [70,73,150].

Несмотря на достаточное число публикаций, посвященных оценке возможностей КТ-перфузии в диагностике опухолей головного мозга, исследований, где анализируются количественные значения КТ-перфузии в дифференциальной диагностике глиом разной степени злокачественности и оценке прогноза заболевания, не так много, и проведены они на небольших выборках (20-40 человек) [73,151,152,153]. Нет работ, посвященных подробной количественной оценке расширенного набора перфузионных параметров, тем более нет исследований по комплексной оценке гемодинамических изменений, получаемых на основе КТ-перфузии с метаболическими изменениями, определяемыми по данным ПЭТ. Несмотря на активное изучение возможностей перфузионной КТ в неврологии, в доступной для нас литературе с использованием стандартных систем интернет-поиска мы не смогли найти работ, предлагающих алгоритмы использования методики КТ-перфузии в сочетании с ПЭТ/КТ для решения задач дифференциальной диагностики степени злокачественности глиальных новообразований.

По нашему мнению, изучение возможностей КТ-перфузии в комплексе с ПЭТ/КТ может принести новые данные как в первичной неинвазивной диагностике глиальных образований и оценке степени их злокачественности, так и в формировании наиболее оптимальных подходов к лечению глиальных опухолей головного мозга. Более того, применение комплексной диагностической методики создаст предпосылки для более глубокого понимания структурных и метаболических изменений, происходящих в глиомах и окружающем их веществе головного мозга.

Таким образом, несмотря на широкое применение современных диагностических технологий в клинической практике, в оценке глиальных новообразований по-прежнему остаются «темные» пятна. Не изучены особенности накопления и распределения в опухолевой ткани одного из перспективных для широкого клинического применения радиофармпрепарата в ПЭТ/КТ-диагностике – ^{18}F -ФЭТ, который в отличие от ^{11}C -метионина позволяет

проводить динамические или многоэтапные исследования, открывающие новые возможности в дополнительной оценке метаболической активности. Не исследованы в полной мере возможности КТ-перфузии в оценке степени злокачественности опухолевой ткани с применением количественных сопоставлений и полноценного статистического анализа. Нет работ, учитывающих количественные показатели гемодинамики и метаболической активности глиом на основе сочетания данных КТ-перфузии и ПЭТ/КТ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика больных. Распределение больных на группы

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.

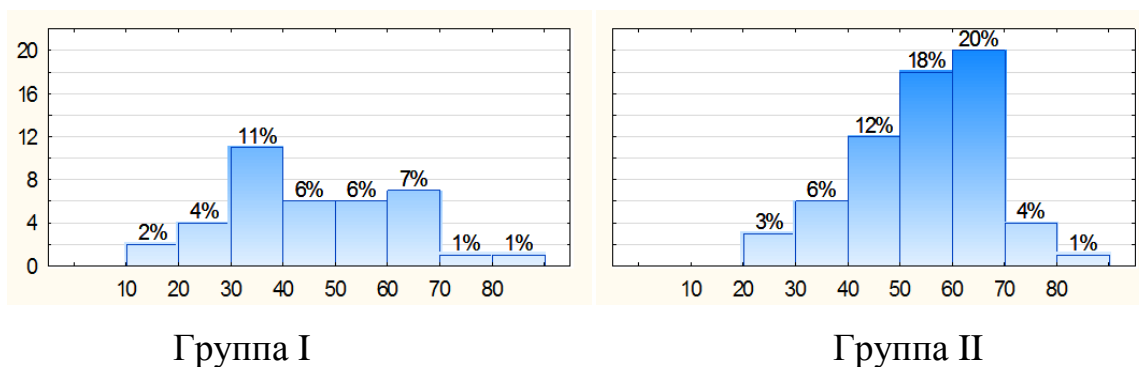


Рисунок 1 – Распределение больных в исследуемых группах по возрасту

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 включены 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.

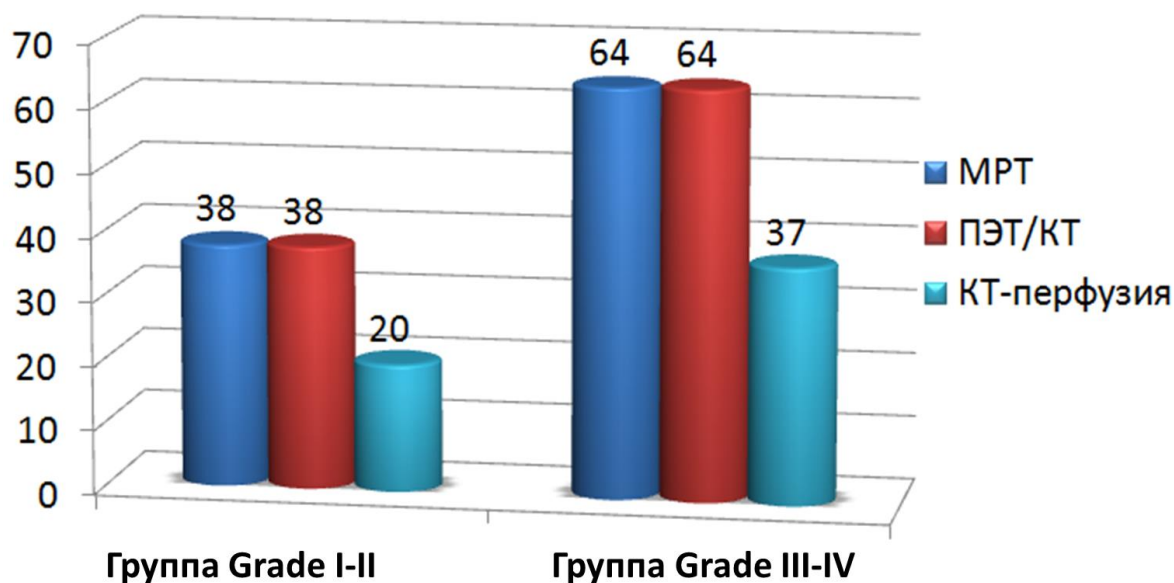


Рисунок 2 – Распределение пациентов с глиальными опухолями по методам обследования: МРТ, ПЭТ/КТ и КТ-перфузионное исследование

Многоочаговое интракраниальное опухолевое поражение отмечалось в 9 (14,06%) клинических наблюдениях у пациентов с глиальными новообразованиями Grade III-IV.

Глиальные опухоли были оценены по размерами и локализации. В Таблице 4 представлено распределение глиом по размерам в обеих группах. Наибольший размер образования составил 13,2см у пациента с глиобластомой Grade IV. Минимальный размер составил 1,2см у больного с анапластической астроцитомой Grade III. Средние значения по группам составляли $3,5 \pm 1,3$ см в группе глиом Grade I-II и $6,8 \pm 6,4$ см в группе глиом Grade III-IV.

Таблица 4 – Размер опухоли в зависимости от степени анаплазии по группам

Степень анаплазии	n	Среднее значение, см	Ст. отклонение
Grade I-II	38	3,5	1,3
Grade III-IV	64	6,8	6,4

Все образования крупнее 3,0см в поперечнике располагались в полушариях большого мозга. У трех (2,94%) пациентов определялось поражение стволовых

структур в группе I и в двух (1,96%) случаях структуры ствола мозга были поражены у больных из группы глиом Grade III-IV (II группа). Поражение гемисфер мозжечка отмечалось только у пациентов в группе глиальных опухолей Grade III-IV у 4 (3,92%) больных.

Распределение случаев опухолевого поражения по локализации представлено в Таблице 5.

Таблица 5 – Локализация опухоли в зависимости от степени анаплазии по группам (n=102)

Степень анаплазии	Полушария большого мозга	Стволовые структуры	Гемисферы мозжечка
Grade I-II	35 (34,31%)	3 (2,94%)	0
Grade III-IV	58 (56,86%)	2 (1,96%)	4 (3,92%)

У 93 пациентов (91,17%) отмечено поражение полушарий головного мозга: Grade I-II - 35 (34,31%) и Grade III-IV - 58 (56,86%) от общего количества пациентов. Наиболее часто опухоль вовлекала левую гемисферу головного мозга - у 46 (45,0%) больных, поражение правой гемисферы ГМ встречалось в 39 (38,24%) случаях. Двустороннее поражение определялось у 8 (7,84%) пациентов. Распределение локализации опухолевых образований в зависимости от стороны поражения представлено на Рисунке 3.



Рисунок 3 – Локализация глиальных опухолей в больших полушариях ГМ соответственно стороне поражения

2.2. Методы обследования больных с глиальными опухолями головного мозга

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 МР-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).

Стандартное исследование включало в себя следующие последовательности в аксиальной проекции:

а) исследование до внутривенного введения (в/в) МР-контрастного препарата – T1-ВИ (TR/TE= 6600/100), T2-ВИ (2000/9), T2-FLAIR (9000/81), DWI с факторами диффузии b=0 и b=1000;

б) две последовательности T1-VIBE до в/в введения МР-контрастного препарата с разными (2° и 15°) углами отклонения;

в) T1-VIBE после в/в введения МР-контрастного препарата (TR=20 / TE=3,69).

Технические параметры используемых МР-последовательностей представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Последовательности, использованные при МРТ-исследованиях, и их технические характеристики

Параметры сканирования	T1-ВИ	T2-ВИ	T2-FLAIR	DWI	T1-VIBE
TR (мс)	750	6660	8000	6600	20
TE (мс)	9	100	85	98	3,69
Толщина среза (мм)	4				1,2
Шаг между срезами (мм)	1,2				-
Количество срезов	32				144
Размер матрицы	256x256				

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).

Для ускорения выведения РФП по мочевыводящим путям и снижения фоновой радиоактивности ПЭТ/КТ выполнялась с водной нагрузкой (не менее 0,5 литра воды).

В качестве РФП у всех больных (100%) использовали ^{18}F -ФЭТ. 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. Препарат вводился внутривенно в кубитальную вену с помощью автоматического инжектора Intego 2010 (MEDRAD Inc., США). 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 (maxSUVn) 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. Пример измерений уровня накопления РФП в опухолевом образовании и контралатерально очагу поражения представлен на Рисунке 4. Во всех случаях учитывались значения не только максимального уровня накопления РФП, но и средние значения (meanSUV) и стандартное отклонение (SD - standard deviation) как в опухолевой ткани, так и в неизмененных структурах контралатерального полушария.

Вычисление $\max\text{SUV}$ проводилось по формуле $\text{SUV} = \frac{r}{(a'/w)}$, где r – концентрация введенной активности РФП (кБк/мл), измеряемая ПЭТ сканером в области интереса (ROI), с учетом коррекции полураспада радиоактивного агента; a'/w – вес пациента в граммах, для оценки объема распределения РФП.

Измерения уровней фиксации РФП проводились на каждом этапе исследования в отдельности.

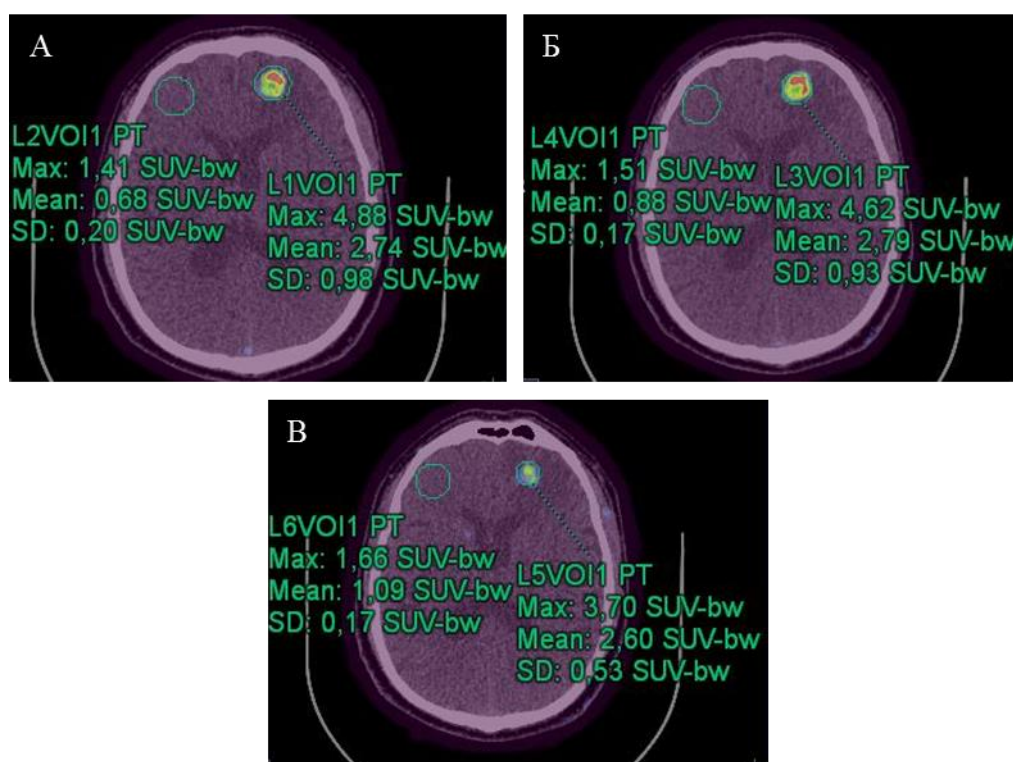


Рисунок 4 – Пример измерения уровня накопления РФП по данным совмещенных изображений ПЭТ/КТ в глиальной опухоли левой лобной доли на первом (А), втором (Б) и третьем (В) этапах исследования. Для расчетов учитывались значения Max SUV-bw (соответствуют $\max\text{SUV}$), средние значения уровня фиксации РФП в опухоли – Mean SUV-bw (соответствуют meanSUV) и SD (стандартное отклонение). Измерение уровня накопления РФП в неизмененном веществе головного мозга осуществлялось с захватом белого и серого вещества. При измерении оценивались как максимальные значения Max SUV-bw (соответствуют $\max\text{SUV}_n$), так и средние значения Mean SUV-bw (соответствуют meanSUV_n) с учетом стандартного отклонения SD

Кроме оценки значений «истинного» накопления РФП в структурах опухоли и неизменном 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 неизменных структурах головного мозга.

В соответствии с данными, иллюстрированными на Рисунке 4, представляется пример расчета значений $TBR_{1,2,3}$ по формулам:

$$TBRmax_x = maxSUV_x / maxSUVn_x;$$

$$TBRmax/mean_x = maxSUV_x / meanSUVn_x;$$

$$TBRmean_x = meanSUV_x / meanSUVn_x,$$

где $maxSUV_x$ – максимальный уровень накопления РФП в структуре опухоли, $maxSUVn_x$ – максимальные значения накопления РФП в неизменных контралатерально расположенных структурах головного мозга, $meanSUV_x$ – средние значения накопления РФП в структуре опухоли, $meanSUVn_x$ – средние значения показателя поглощения РФП в неизменных контралатерально расположенных структурах головного мозга, x – этап сканирования.

При интерпретации результатов ПЭТ/КТ оценивались не только истинные значения SUV и TBR, но и характеристика получаемых кривых.

Далее для каждого пациента выполнялось построение кривых накопления $maxSUV$ и $meanSUV$ в опухолевом очаге, неизменном головном мозге контралатерально и соответствующих отношений $TBRmax$, $TBRmax/mean$ и $TBRmean$, соответственно трем этапам проведенного исследования. Пример построения кривых представлен на Рисунке 5.

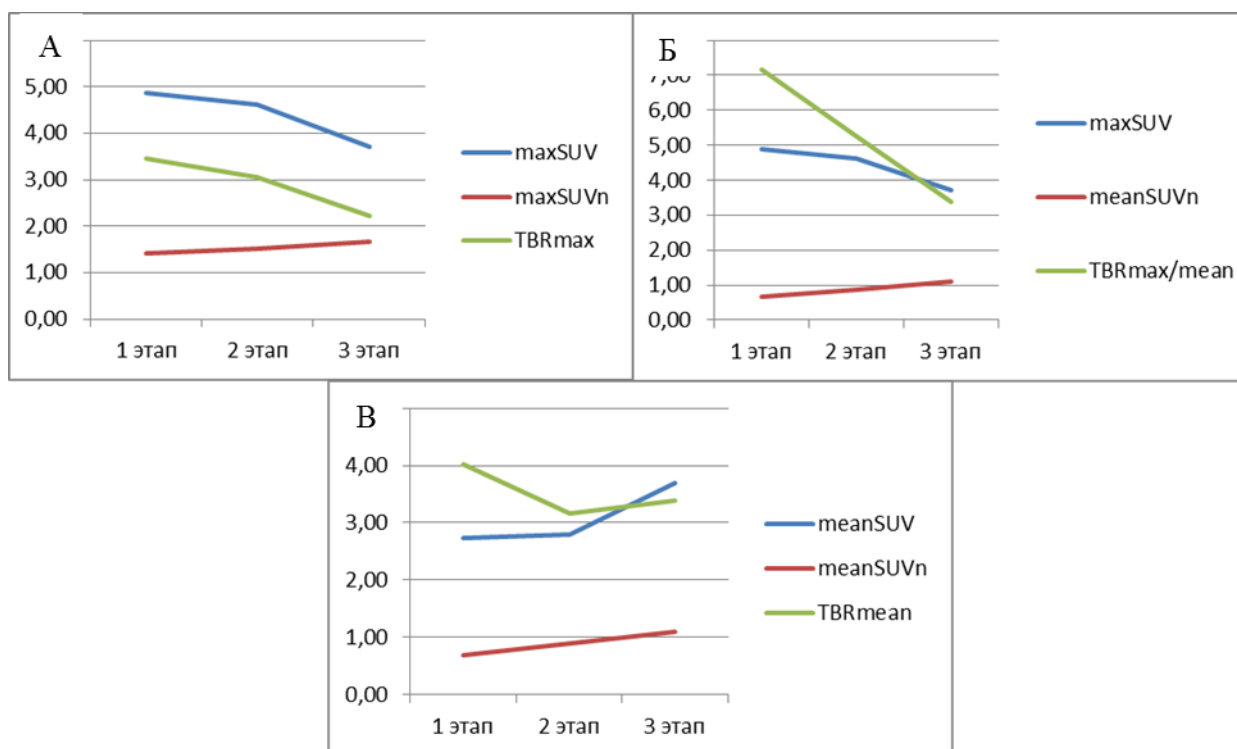


Рисунок 5 – Построение кривых накопления РФП с оценками отношений: maxSUV и maxSUVn с формированием TBRmax (А); maxSUV и meanSUVn с формированием TBRmax/mean (Б); meanSUV и meanSUVn с формированием TBRmean (В). Неизменное вещество головного мозга (красная кривая), SUV в опухоли (голубая кривая), TBR (зеленая кривая)

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 50мл и скоростью введения препарата 4мл/сек. Напряжение на рентгеновской трубке составляло 80 кВ, сила тока – 200 мА*с, 4 среза, толщина среза – 0,5 мм. Технические характеристики КТ-перфузионного исследования представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Технические параметры КТ-перфузионного исследования

Параметры сканирования	Сила тока (мА*с)	Напряжение (кВ)	Толщина среза (мм)	Количество срезов	Скорость введения (мл/сек)
Значения	200	80	0,5	4	4

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.

В рамках математической обработки данных КТ-перфузии в протоколе Neuro Perfusion CT применялся усовершенствованный метод обратной свертки Singular Value Decomposition (SVD). Метод SVD является наиболее широко используемым при создании программного обеспечения благодаря возможности «выделить» и минимизировать количество шумов в исходных данных КТ-перфузии за счет их исключения из расчетов при построении перфузионных карт.

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

Пример проведенной КТ-перфузии представлен на Рисунке 6.

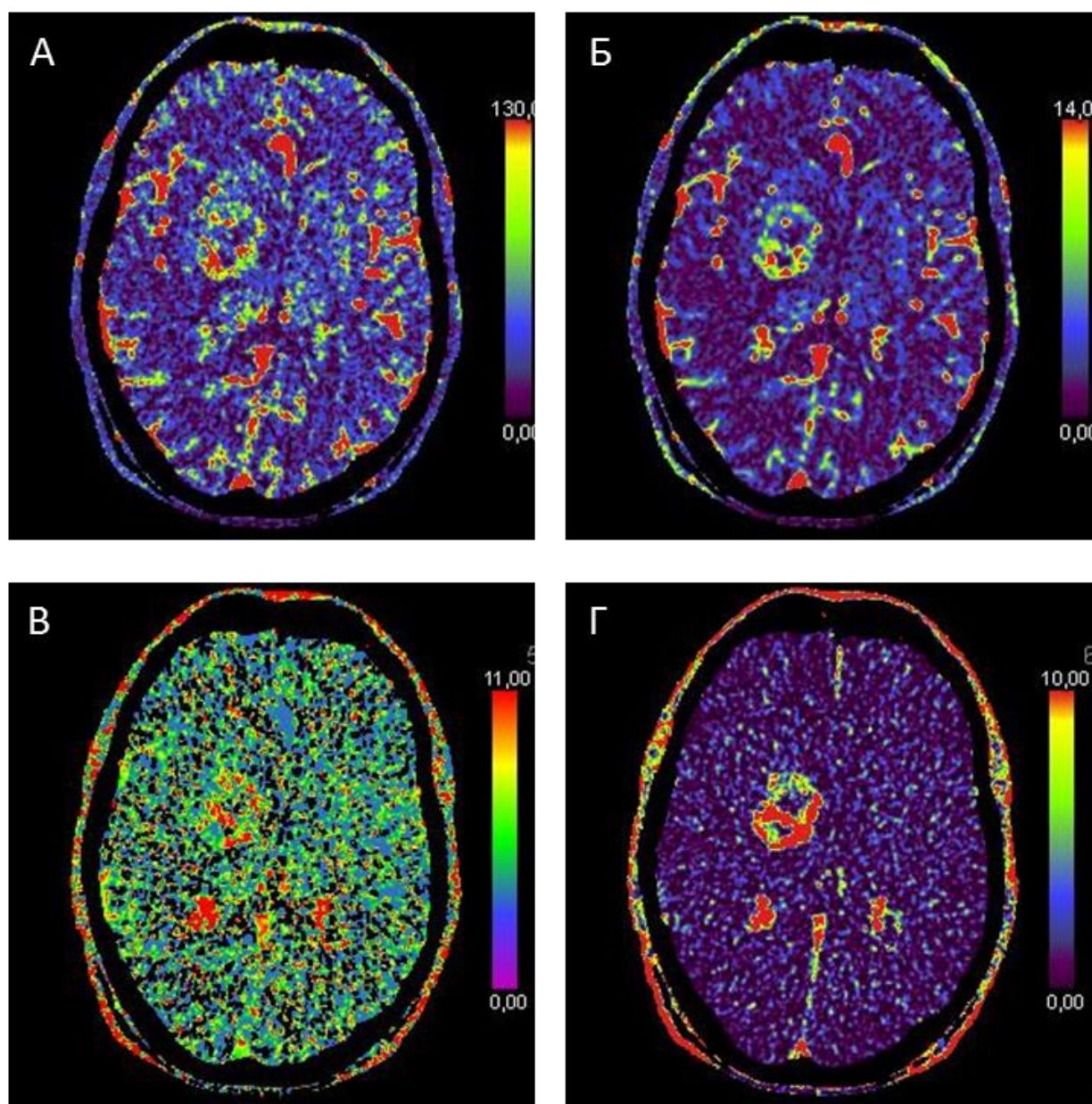


Рисунок 6 – Глиобластома Grade IV. Пациент И., 59лет. Параметрические карты КТ - перфузии: А – CBF; Б – CBV; В – MTT; Г – FED

Единицы измерения перфузионных параметров следующие: CBF измеряется в миллилитрах на 100 мл вещества мозга в минуту, CBV – в миллилитрах на 1000 мл вещества мозга, MTT – секунды, сосудистая проницаемость FED – мл/100мл/мин.

Одним из важнейших условий построения перфузионных карт являлся выбор магистральной артерии, при этом оптимальное расположение «маркера» -

на стороне патологического очага. Венозный кровоток измерялся в верхнем сагиттальном синусе.

Пример установки «маркеров» в магистральной артерии в венозном синусе представлен на картах максимальной интенсивности (MIP) на Рисунке 7.

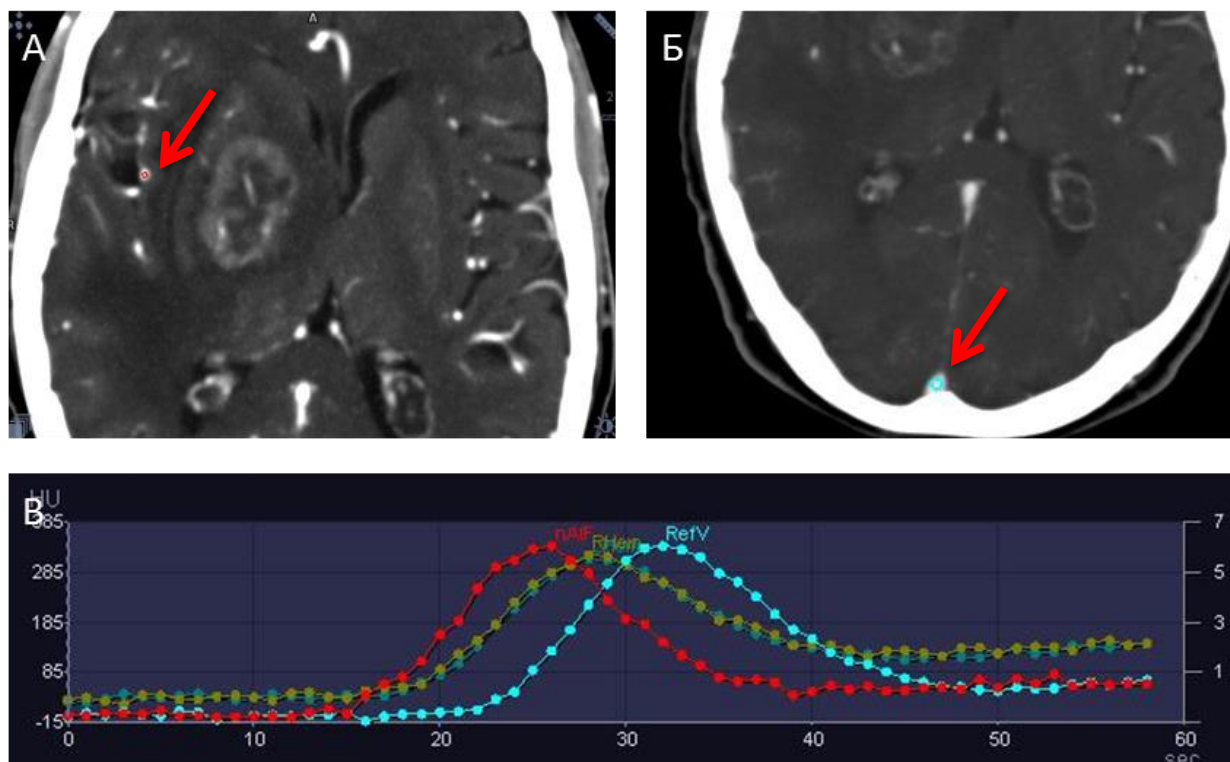


Рисунок 7 – Выбор магистральных артерии и вены для построения карт КТ-перфузии в «ручном» режиме на картах MIP (установленные маркеры подсвечены стрелками). Выбор артерии на стороне поражения (А), выбор магистрального венозного коллектора (Б). Кривые аттенуации времени (Time Attenuation Curves - TAC) (В)

В отдельных случаях использовался алгоритм выбора магистральных сосудов в автоматическом режиме. Пример автоматического выбора артериальных и венозных магистралей представлен на Рисунке 8.

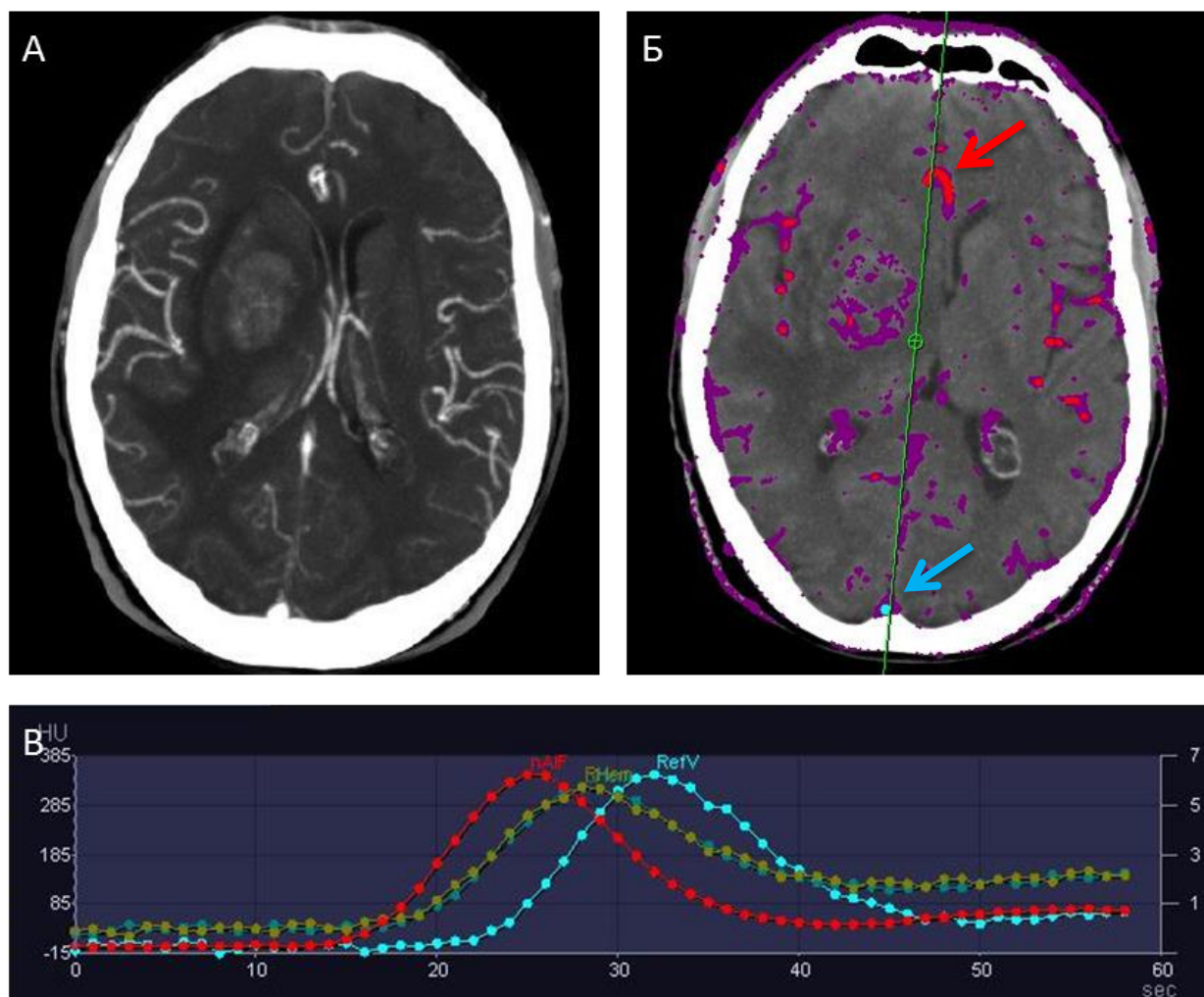


Рисунок 8 – Автоматический выбор магистральных артерии и вены для построения карт КТ-перфузии: MIP (А), «автоматический» вариант выбора сосудов для анализа (Б). Time Attenuation Curves (ТАС) (В). Автоматически установленный маркер артерии (красная стрелка), маркер, установленный на вену (голубая стрелка)

Для количественного анализа показателей КТ-перфузии выбирался солидный компонент опухоли, исключая сосудистые структуры и некротические фрагменты опухолевых образований, либо участки патологического накопления контрастного вещества по данным МРТ. При оценке «контрольной» зоны неповрежденного полушария выбирались участки белого вещества головного мозга.

Пример измерений показателей КТ-перфузии представлен на Рисунке 9.

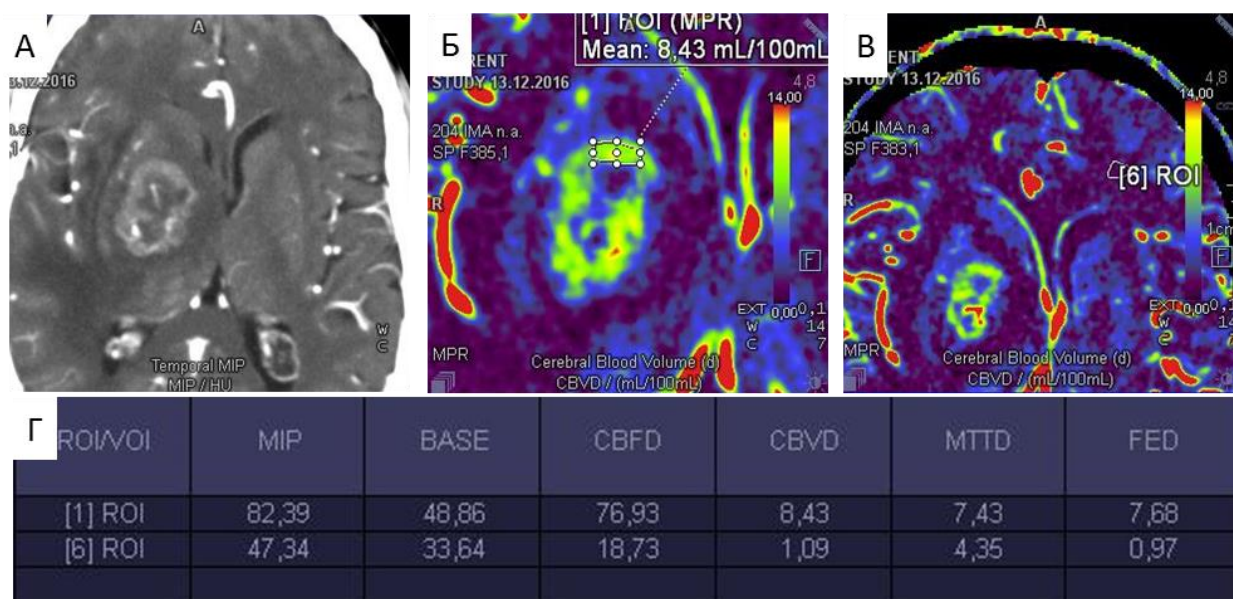


Рисунок 9 – Пример выбора участка опухоли для оценки показателей перфузии. MIP-изображение (А), CBV-перфузионные карты с указанием зон измерений в солидном компоненте опухоли (Б) и белом веществе контралатеральной стороны (В). Таблица с количественными результатами КТ-перфузии (Г)

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

Пример проведенной СТБ под контролем нейронавигационной системы представлен на Рисунке 10.

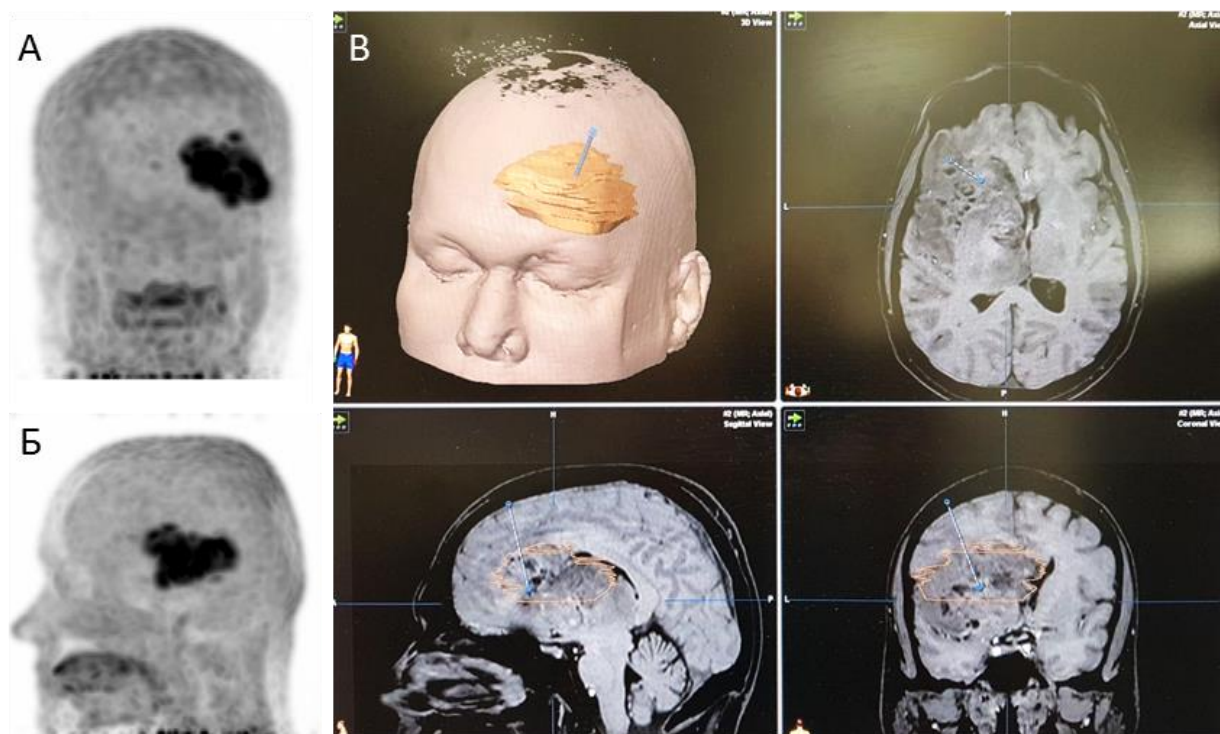


Рисунок 10 – Глиобластома Grade IV. Пациент К., 53 года. Пример проведенной СТБ под контролем нейронавигации «Brainlab». МIP-изображение ПЭТ с ^{18}F -ФЭТ в коронарной (А) и сагиттальной проекциях (Б). Скриншот экрана навигационной системы в момент проведения СТБ (В)

2.3. Статистическая обработка полученных данных

Разработана и создана база данных на основе программы Microsoft Excel (Office 2007), в которую были занесены сведения обо всех пациентах, с учетом таких параметров, как пол, возраст, гистологическая форма опухоли, накопление МР-контрастного препарата, предположительный диагноз по данным ПЭТ/КТ, значения уровня накопления РФП (maxSUV_x , meanSUV_x , SD_x , maxSUVn_x , meanSUVn_x , SDn_x) и значения TBR (TBRmax_x , TBRmax/mean_x , TBRmean_x), соответственно этапам исследования. Также были включены показатели КТ-перфузии: CBF, CBV, MTT, FED и CBFn, CBVn, MTTn, FEDn.

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.

Посредством корреляционного анализа с применением для расчета качественных признаков рангового коэффициента корреляции Спирмена [154] проводилось изучение связи между факторами-причинами и признаками-откликами. Для классификации опухолей по указанным параметрам (результаты измерения maxSUV, meanSUV, TBRmax, TBRmax/mean, TBRmean, CBF, CBV, MTT, FED) использовали ROC-анализ (Receiver operator characteristic).

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. Гистологическую оценку степени злокачественности опухоли («I-II», «III-IV») принимали за «стандарт», относительно которого оценивали пороговое (cut-off) значение, разделяющее две группы с оптимальными значениями чувствительности и специфичности.

Операционная кривая показывает зависимость количества правильно классифицированных объектов от количества неверно классифицированных объектов. Функции распределения измеренных параметров для представителей двух разных классов опухолей пересекаются, определяя области истинно-положительных (RP), ложно-негативных (WN), истинно-негативных (RN) и ложно-положительных (WP) результатов классификации. На величину соответствующих областей влияет порог отсечения (cut-off). Каждому значению порога отсечения соответствуют определенные значения чувствительности (sensitivity – Sn) и специфичности (specificity – Sp).

Чувствительность теста определяется долей истинно-положительных предсказаний в суммарном количестве больных:

$$Sn \text{ (чувствительность)} = RP / (RP + WN)$$

Специфичность отображает долю истинно-негативных случаев среди всех лиц, не имеющих данной болезни (мера вероятности того, что лица, не имеющие болезни, будут правильно идентифицированы с помощью теста):

$$Sp \text{ (специфичность)} = RN / (RN + WP).$$

Исходя из значений чувствительности и специфичности, соответствующих последовательному изменению порогового значения от минимального (нулевая чувствительность) до максимального (100% специфичность), строились ROC-кривые, которые показывают зависимость количества верно диагностированных положительных случаев от количества неверно диагностированных отрицательных случаев (ось X = специфичность, ось Y = чувствительность).

Отсекающее пороговое значение находили по графику ROC-кривой. Надежность оценки определяли по площади фигуры под ROC-кривой – параметр AUC (area under curve):

- AUC выше 0,7 – высокая надежность различения;
- AUC = 0,7-0,6 – невысокая надежность;
- AUC = 0,6-0,5 - нет различий.

Производилось построение кривой, представляющей собой множество значений чувствительности и специфичности при различных пороговых показателях, как уровня SUV и TBR, так и данных перфузии.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Характеристики показателей $\max\text{SUV}_{1,2,3}$ 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 в большинстве исследований используется уровень накопления РФП в неизмененных структурах головного мозга ($\max\text{SUV}_n$) контралатерально очагу поражения. В рамках данного исследования были изучены результаты исследований у 102 пациентов с глиальными опухолями различной степени анаплазии. Во всех случаях измерение уровня накопления РФП осуществлялось контралатерально очагу опухолевого поражения на трех этапах исследования, с обязательным захватом как белого, так и серого вещества головного мозга.

Размер группы, медиана, 25% и 75% квартили (интервал значений параметра, который включает значения четверти всех измерений относительно медианы) для значений уровня фиксации РФП в неизмененных структурах головного мозга контралатеральной стороны представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Размер выборки, медиана, 25% и 75% квартили для двух групп больных с глиомами Gr I-II и Gr III-IV

Показатель	Группа I				Группа II			
	N	Медиана	Q25	Q75	N	Медиана	Q25	Q75
$\max\text{SUV}_{n_1}$	38	1,135	0,990	1,270	64	1,135	0,945	1,335
$\max\text{SUV}_{n_2}$	38	1,255	1,120	1,530	64	1,245	1,080	1,475
$\max\text{SUV}_{n_3}$	38	1,510	1,330	1,680	64	1,545	1,270	1,840
meanSUV_{n_1}	38	0,570	0,490	0,690	64	0,580	0,475	0,685
meanSUV_{n_2}	38	0,750	0,650	0,830	64	0,745	0,605	0,915
meanSUV_{n_3}	38	0,930	0,810	1,050	64	0,965	0,810	1,185

Сравнительный анализ показателей $\max\text{SUV}_n$ и meanSUV_n с учетом доверительной вероятности (p-value) представлен в Таблице 9.

Таблица 9 – 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
$\max\text{SUV}_{n_1}$	0,879	38	64
$\max\text{SUV}_{n_2}$	0,630	38	64
$\max\text{SUV}_{n_3}$	0,753	38	64
meanSUV_{n_1}	0,884	38	64
meanSUV_{n_2}	0,920	38	64
meanSUV_{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.

Данные минимальных и максимальных количественных значения уровней фиксации РФП в неизмененных структурах головного мозга контралатеральной от поражения стороны для групп пациентов с глиальными опухолями Gr I-II и Gr III-IV представлены на Рисунке 11.

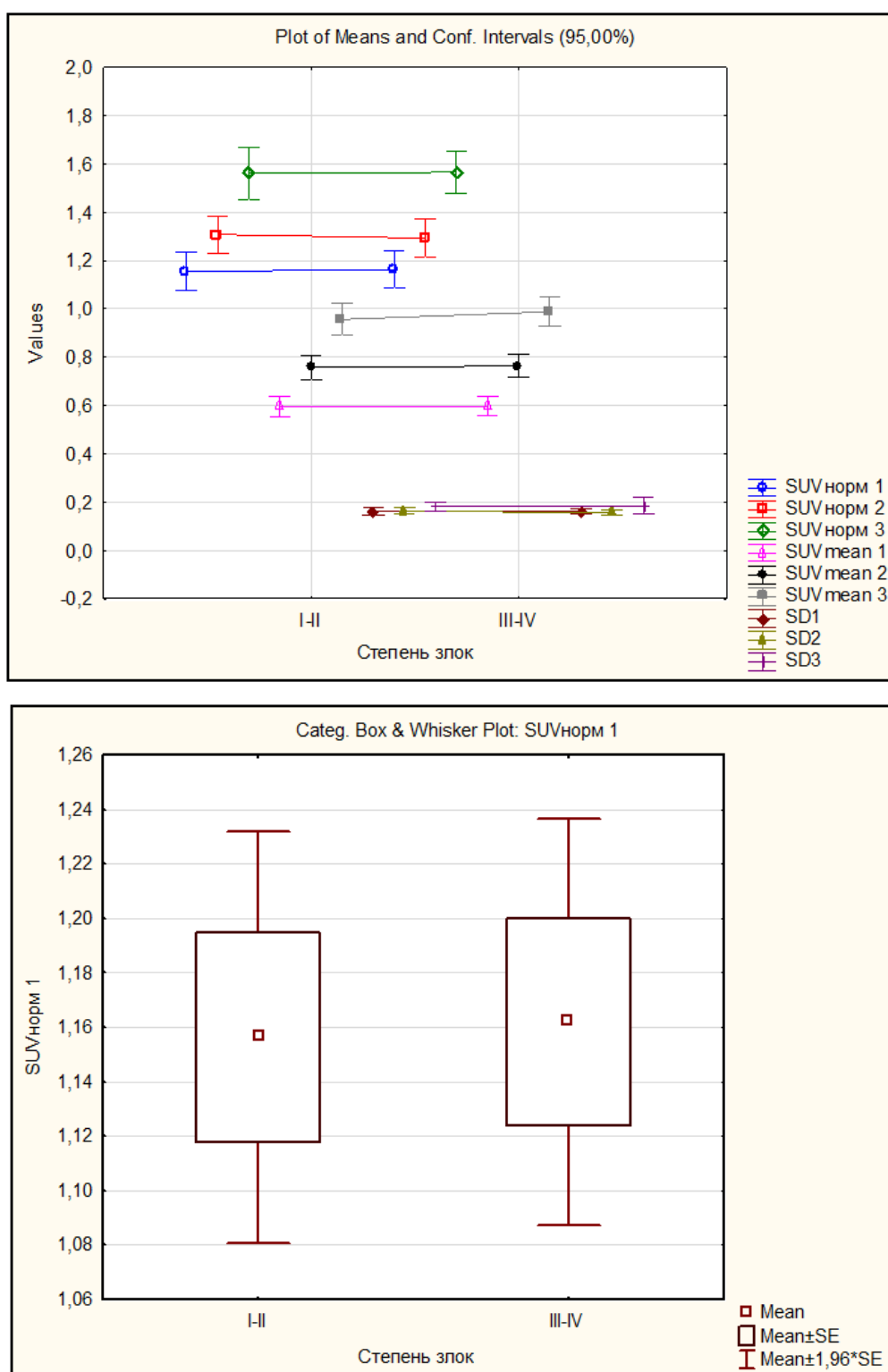


Рисунок 11 – Пересечение диапазонов минимальных и максимальных количественных значений уровней накопления РФП в неизмененных структурах головного мозга в группах пациентов с глиальными опухолями Gr I-II и Gr III-IV (гистограмма)

В проведенном нами исследовании во всех (n=102) случаях уровень накопления РФП в непораженных структурах головного мозга (как в больших полушариях, так и в гемисферах мозжечка и стволовых структурах) увеличивался от первого этапа к третьему, что обусловлено постепенным транспортом «меченной» аминокислоты в неизменные структуры головного мозга.

Для наглядности изменений уровня фиксации РФП в непораженных структурах головного мозга медианы значений maxSUV представлены в графическом варианте на Рисунке 12.

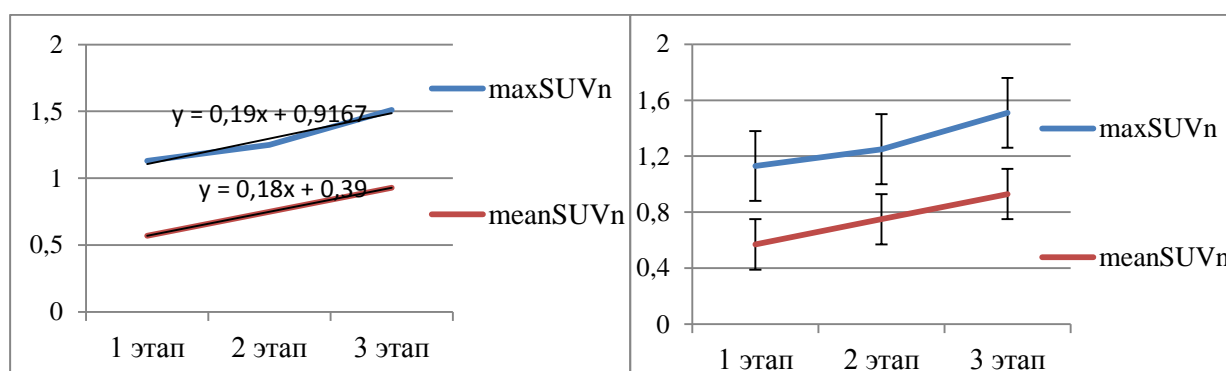


Рисунок 12 – Медианы значений maxSUVn и meanSUVn в неизменных структурах головного мозга с оценкой линейной аппроксимации и значений стандартного отклонения для обеих групп пациентов (n=102)

В качестве иллюстрации измерения уровня фиксации РФП в неизменных структурах головного мозга приводим примеры двух пациентов с глиомами из группы I и группы II.

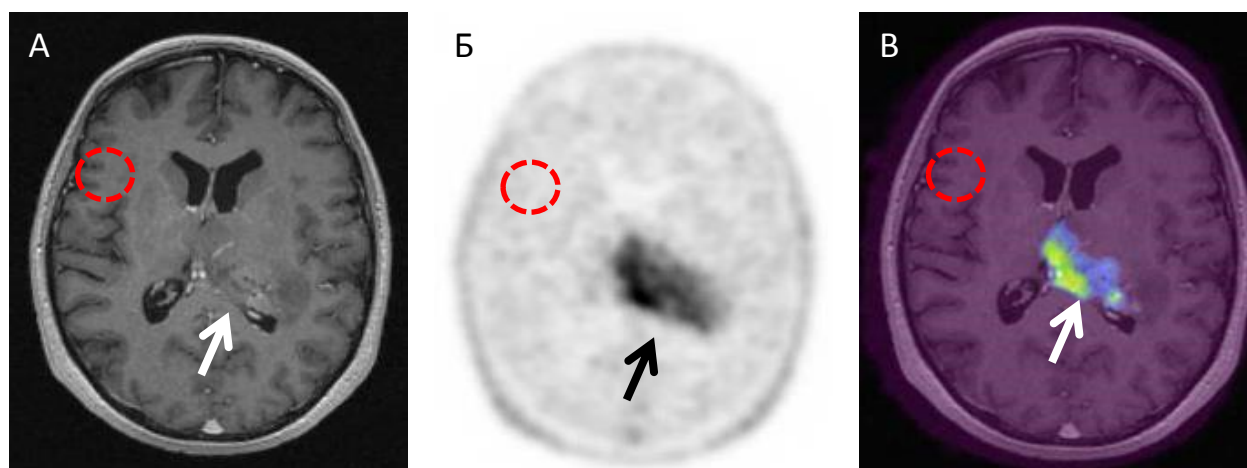
На Рисунке 13 представлено наблюдение пациента, у которого по данным проведенного МРТ-исследования с внутривенным контрастированием было выявлено опухолевое образования левой височной доли, впоследствии подтвержденное как глиома Gr II.



Г	1 этап	2 этап	3 этап
maxSUVn	1,13	1,19	1,49
meanSUVn	0,58	0,45	0,98

Рисунок 13 – Пациент Д., 56 лет. Глиома Gr II. МРТ в режиме T1+C (А), ПЭТ с ^{18}F -ФЭТ (Б), совмещенное ПЭТ/МР- изображение (В), цифровые значения уровней фиксации РФП (Г). Образование левой височной доли (стрелка), зона измерения maxSUVn и meanSUV в контралатеральном полушарии

На Рисунке 14 представлено наблюдение пациента, у которого по данным проведенного МРТ-исследования с внутривенным контрастированием было выявлено опухолевое образование в глубинных отделах левой гемисферы с вовлечением ядер таламуса, впоследствии подтвержденное как глиома Gr IV.



Г	1 этап	2 этап	3 этап
maxSUVn	1,08	1,22	1,53
meanSUVn	0,54	0,74	1,06

Рисунок 14 – Пациент К., 44 года. Глиома Gr IV. МРТ в режиме T1+C (А), ПЭТ с ^{18}F -ФЭТ (Б), совмещенное ПЭТ/МРТ-изображение (В), цифровые значения уровней фиксации РФП (Г). Образование глубинных отделов левой гемисферы (стрелка), зона измерения maxSUVn и meanSUV в контралатеральном полушарии

Цифровые показатели, как максимальные (maxSUVn), так и средние значения (meanSUVn), фиксации РФП в области измерения контралатерально опухолевому образованию у пациентов с глиомами низкой и высокой степени злокачественности демонстрируют отсутствие достоверных различий.

Учитывая отсутствие значимых отличий ($p > 0.2$) при оценке вещества головного мозга контралатеральной от поражения стороны в обеих группах больных, параметры maxSUVn и meanSUVn могут быть применены как референсные значения для определения индекса TBR при сравнении групп исследованных пациентов.

3.2. 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-исследовании различных неопластических

процессов, включая и исследования головного мозга, является максимальный уровень накопления РФП – $\max\text{SUV}$. 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 .

Размер группы, медиана и 25% и 75% квантили (интервал значений параметра, который включает значения четверти всех измерений относительно медианы) для максимальных и средних значений уровня фиксации РФП опухолевых образованиях представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Размер выборки, медиана, 25% и 75% квантили для двух групп больных с глиомами

Показатель	Группа I (Gr I-II)				Группа II (Gr III-IV)			
	N	Median	Q25	Q75	N	Median	Q25	Q75
$\max\text{SUV}_1$	38	1,66	1,20	2,25	64	3,69	2,68	4,70
$\max\text{SUV}_2$	38	1,79	1,43	2,81	64	3,86	2,86	4,94
$\max\text{SUV}_3$	38	2,06	1,63	2,97	64	3,98	3,20	4,98
meanSUV_1	38	0,85	0,58	1,21	64	1,40	1,07	1,87
meanSUV_2	38	1,05	0,77	1,42	64	1,59	1,35	2,15
meanSUV_3	38	1,30	0,95	1,63	64	1,86	1,49	2,37

Сравнительный анализ показателей $\max\text{SUV}$ и meanSUV с учетом доверительной вероятности (p-value) представлен в Таблице 11.

Таблица 11 – Сравнение результатов измерения накопления РФП в глиальных опухолях в группах с низкой и высокой степенью злокачественности

Показатель	Доверительная вероятность (p-value)	Количество больных в группе I	Количество больных в группе II
maxSUV ₁	0,000001	38	64
maxSUV ₂	0,000001	38	64
maxSUV ₃	0,000002	38	64
meanSUV ₁	0,000002	38	64
meanSUV ₂	0,000001	38	64
meanSUV ₃	0,000004	38	64

В нашем исследовании, с учетом полученных данных сравнительного анализа всех исследованных показателей фиксации РФП, все значения (maxSUV и meanSUV) с высоким уровнем значимости отличаются в двух группах исследованных 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.

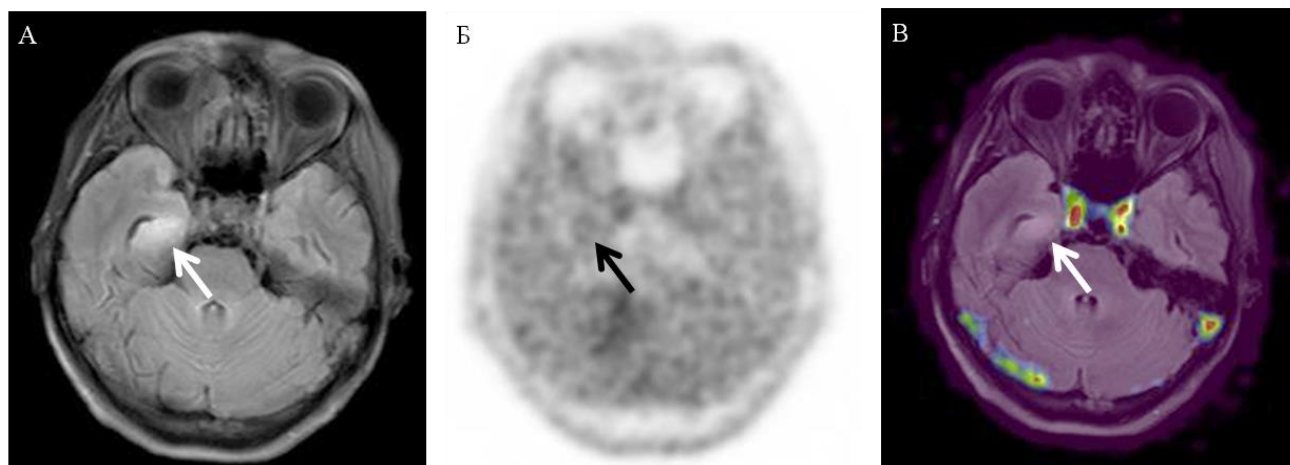
Минимальные значения, медиана и наиболее высокие уровни фиксации РФП для группы I представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – 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

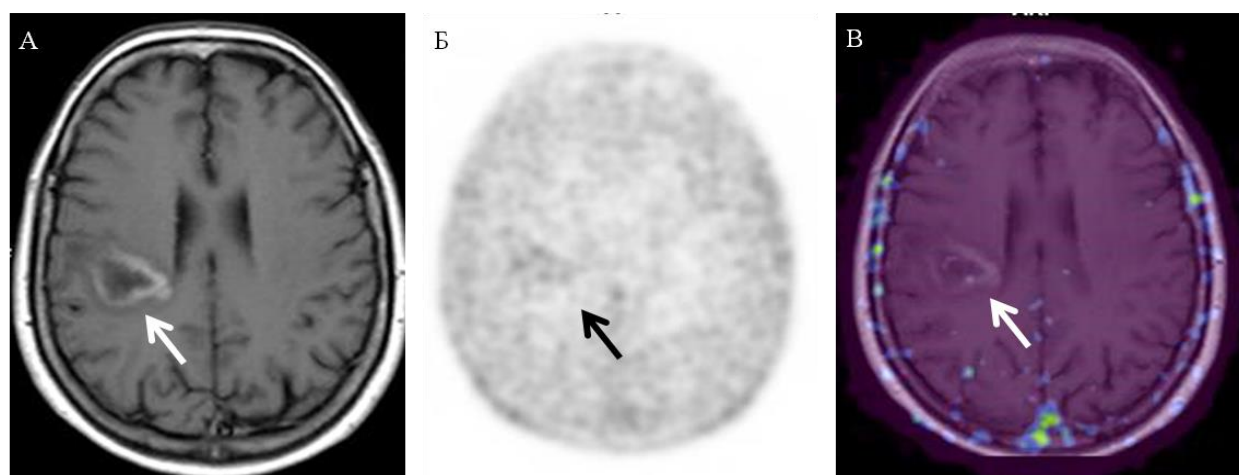
В проведенном нами сопоставлении результатов измерений $\max\text{SUV}$ и meanSUV в группе пациентов с глиомами низкой степени злокачественности ($n=38$) на всех этапах динамического исследования медианы значения составили 1,66/1,79/2,06 для $\max\text{SUV}_{1,2,3}$ и 0,85/1,05/1,30 для средних значений фиксации РФП - meanSUV . Уровень фиксации РФП в структуре опухоли ниже неизменного мозгового вещества контралатеральной стороны отмечался у 3-х пациентов (7,89%), двум пациентам из трех была проведена стереотаксическая биопсия, подтвердившая наличие глиальной опухоли низкой степени злокачественности (диффузные глиомы Gr II). При динамическом наблюдении (специфического лечения не проводилось) у этих пациентов по данным МРТ в течение 18 месяцев после проведенного ПЭТ/КТ-исследования не было отмечено увеличения размеров и изменения структуры новообразований.

В качестве примера на Рисунках 15 и 16 представлены два наблюдения пациентов с глиальными опухолями низкой степени злокачественности супратенториальной локализации с различным характером накопления МР-контрастного вещества в опухолевой ткани. В то же время при проведенном ПЭТ/КТ-исследовании в обоих случаях отмечались низкие значения фиксации РФП.



Г	1 этап	2 этап	3 этап
maxSUV	2,01	2,11	2,38
meanSUV	0,91	1,21	1,51

Рисунок 15 – Пациент А., 64 года. Глиома Gr II. Образование правого гиппокампа с повышенным сигналом в режимах T2 и T2-FLAIR (А), без накопления МР-контрастного вещества. При проведении ПЭТ/КТ-исследования - без очаговой фиксации ^{18}F -ФЭТ на ПЭТ изображениях (Б) и на совмещенном ПЭТ и МРТ изображении (В); цифровые значения уровней фиксации РФП представлены в таблице (Г)



Г	1 этап	2 этап	3 этап
maxSUV	1,85	2,04	3,29
meanSUV	0,59	0,71	1,13

Рисунок 16 – Пациент Г., 61 год. Глиома Gr II. Образование правой задне-лобной и теменной областей с наличием периферического накопления МР-контрастного препарата в режиме T1 (А) и с невыраженным диффузным накоплением ^{18}F -ФЭТ при ПЭТ-исследовании (Б) и на совмещенном ПЭТ и МРТ изображении (В). Цифровые значения уровней фиксации РФП представлены на рисунке Г

Наименьшие значения уровня накопления РФП были получены среди пациентов с опухолями Gr I-II. Низкий уровень фиксации РФП в группе в целом и у данного пациента в частности вероятнее всего обусловлен низкой степенью ангиогенеза опухоли и малым количеством LAT1 и LAT2 транспортеров аминокислот, что в свою очередь является косвенным признаком низкого уровня клеточной пролиферации.

Максимальные значения в группе с глиомами Gr I-II (представлены в Таблице 12) были отмечены у пациента с олигодендроглиомой Gr II. Высокие значения SUV у 5 пациентов с олигодендроглиомами обусловлены большей в сравнении с другими глиомами этой же группы плотноклеточностью,

эндотелиальной гиперплазией и пролиферацией сосудов микроциркуляторного русла.

Уровень накопления РФП во **II группе** пациентов с опухолями Gr III-IV также оценивался с учетом как $\max\text{SUV}$, так и meanSUV значений в структуре опухоли на трех этапах проведенных ПЭТ/КТ-исследований.

Минимальные значения, медиана и максимальные уровни фиксации РФП для группы II представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Минимальные значения, медиана и максимальные уровни фиксации РФП в глиальных опухолях II группы

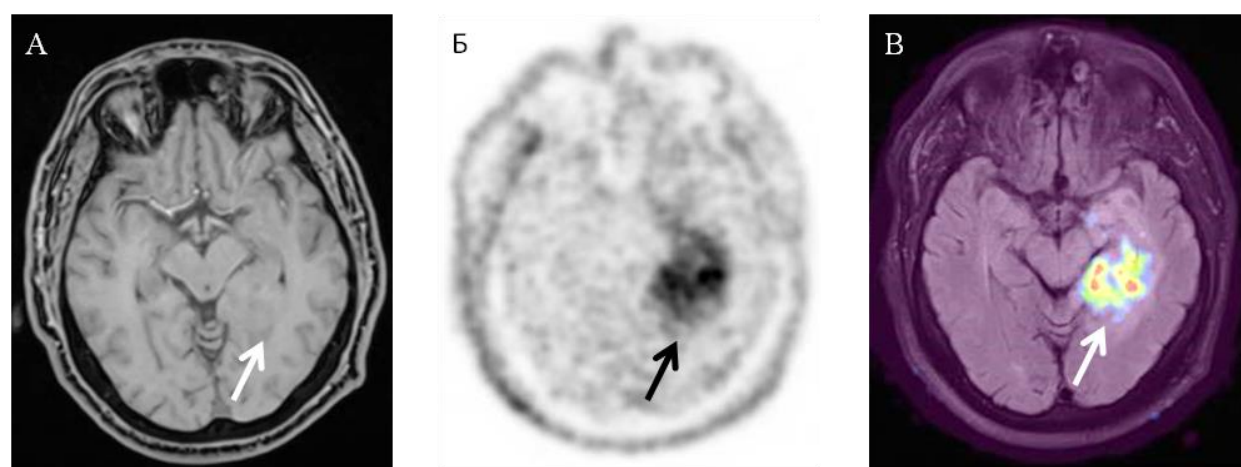
	max SUV ₁	max SUV ₂	max SUV ₃	mean SUV ₁	mean SUV ₂	mean SUV ₃
Минимальные значения	1,39	1,74	2,55	0,78	1,02	1,68
Медиана	3,69	3,79	3,90	1,71	1,90	2,07
Максимальные значения	10,67	9,84	8,06	2,59	2,96	2,49

В проведенном сопоставлении результатов измерений $\max\text{SUV}$ и meanSUV в группе пациентов с глиомами высокой степени злокачественности на всех этапах исследования медианы значения данных показателей составили 3,69/3,79/3,90 для $\max\text{SUV}_{1,2,3}$ и 1,71/1,90/2,07 для медиан значений среднего уровня фиксации РФП – meanSUV .

Уровень фиксации РФП в структуре опухоли во всех (n=64) случаях был выше аналогичных значений неизмененного мозгового вещества контралатеральной стороны. По нашему мнению, высокий уровень накопления ^{18}F -ФЭТ обусловлен повышенным ангиогенезом и транспортом аминокислот в глиомах высокой степени злокачественности, особенно в глиобластомах.

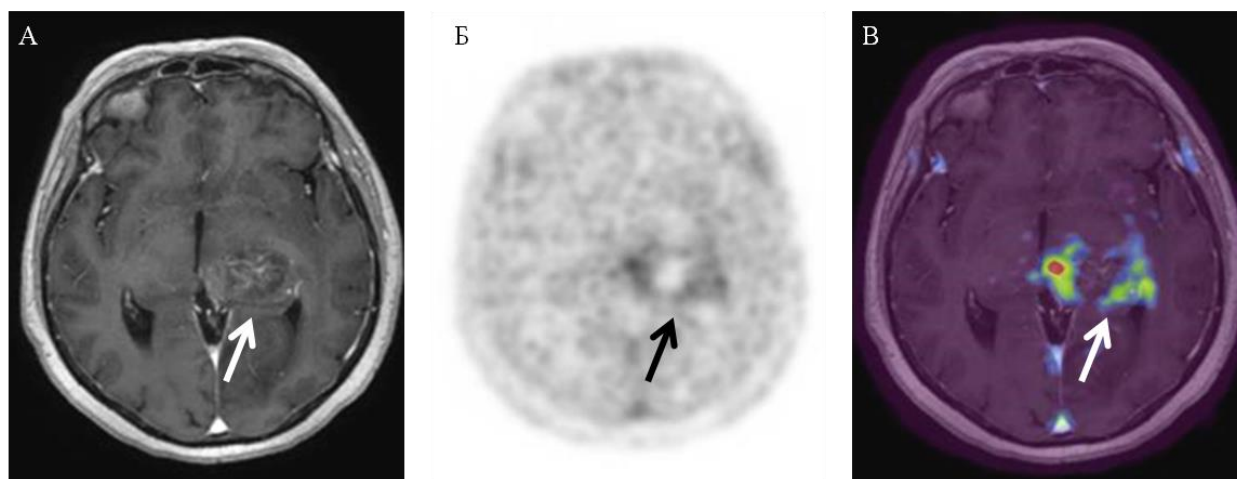
В качестве примеров на Рисунках 17 и 18 представлены два наблюдения пациентов с глиомами высокой степени злокачественности супратенториальной локализации.

В первом случае продемонстрированы диагностические данные пациента с глиальным новообразованием глубоких отделов левой гемисферы, без патологического накопления МР-контрастного препарата, где при проведенном ПЭТ/КТ-исследовании отмечались высокие значения фиксации РФП.



Г	1 этап	2 этап	3 этап
maxSUVn	6,55	5,37	4,85
meanSUVn	2,13	2,26	2,00

Рисунок 17 – Пациент П., 63 года. Анапластическая астроцитома, Gr III. Образование левой височной области без накопления МР-контрастного препарата в режиме T1+ C (А), с диффузно-неравномерным накоплением ^{18}F -ФЭТ при ПЭТ-исследовании (Б) и на совмещенных ПЭТ и МРТ изображениях (В). Цифровые значения уровней фиксации РФП (Г)



Г	1 этап	2 этап	3 этап
maxSUVn	3,00	3,40	3,69
meanSUVn	0,72	0,98	1,36

Рисунок 18 – Пациент А., 64 года. Глиобластома, Gr IV. Образование глубинных отделов левой височной доли и зрительного бугра со слабо выраженным накоплением МР-контрастного препарата в режиме T1+ C (А), с неравномерным, преимущественно периферическим, накоплением ^{18}F -ФЭТ при ПЭТ-исследовании (Б), и совмещенных ПЭТ и МРТ изображениях (В). Цифровые значения уровней фиксации РФП (Г)

В обоих наблюдениях, на фоне отсутствия или слабовыраженного накопления МР-контрастного препарата на диагностических T1-взвешенных МР-изображениях, только ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ позволяла предположить глиальную опухоль с признаками злокачественной трансформации.

Интересным оказался факт, что у одного пациента с анапластической астроцитомой Gr III без накопления МР-контрастного препарата были зафиксированы наименьшие в данной группе значения уровня накопления РФП, которые составляли maxSUV 1,39/1,74/2,55 и meanSUV 0,78/1,02/1,68, соответственно трем этапам исследования. Вероятно, такой низкий уровень фиксации РФП обусловлен низкой степенью ангиогенеза опухоли и малым количеством LAT1 и LAT2 транспортеров аминокислот на единицу объема

опухоли, что оказалось за рамками возможной разрешающей способности метода ПЭТ.

Высокие значения в группе с глиомами Gr III-IV (представлены в Таблице 13) были отмечены у большинства пациентов с глиобластомами (Gr IV), при этом максимальные значения достигали в нашем исследовании следующих величин - 10,67/9,84/8,06 для значений maxSUV и 2,59/2,96/2,49 для значений meanSUV, соответственно трем этапам исследования. Такие высокие значения SUV у пациентов с глиобластомой, по нашему мнению, обусловлены высоким уровнем неоангиогенеза и большим количеством LAT1 и LAT2 транспортеров аминокислот и, как следствие, большей пролиферативной активностью опухоли.

Разница уровней maxSUV и meanSUV в новообразованиях Gr IV чаще обусловлены неоднородностью структуры опухолей: наличия участков некроза, петрификации или кистозных элементов, которые не накапливают РФП. Так, например, в представленном случае (Рисунок 18), невысокие значения среднего уровня фиксации РФП в структуре опухоли при сравнении с maxSUV обусловлены наличием аметаболической по ПЭТ зоны центрального некроза, которая частично усредняет финальные измеряемые показатели meanSUV.

Данные минимальных и максимальных количественных значений уровней фиксации РФП для групп пациентов с глиальными опухолями Gr I-II и Gr III-IV представлены на Рисунке 19.

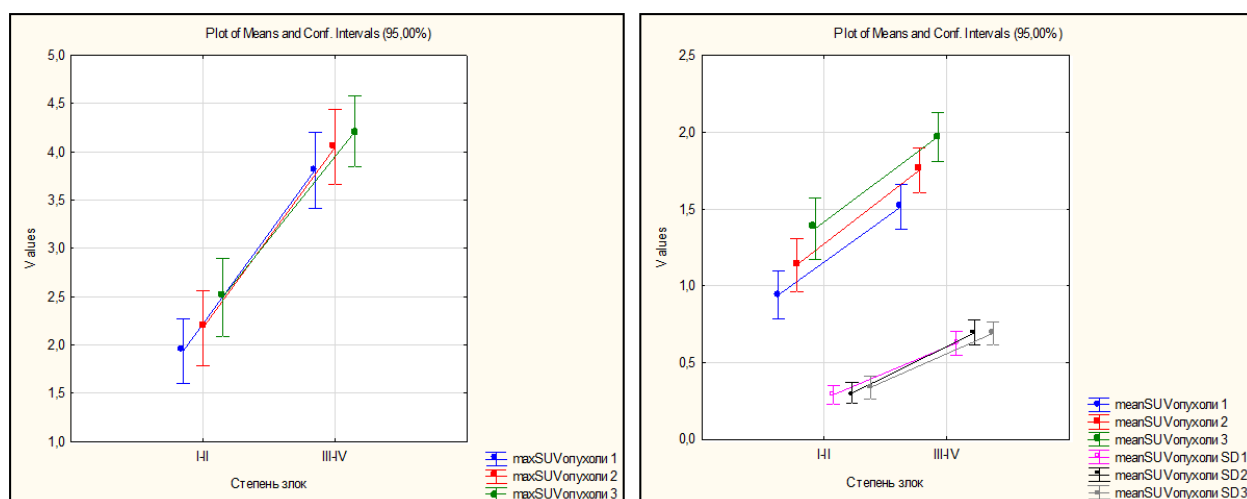


Рисунок 19 – Пересечение диапазонов минимальных и максимальных количественных значений уровней накопления РФП в опухолевой ткани в группах глиальных опухолей Grade I-II и Grade III-IV (гистограмма)

Как видно из представленных на Рисунке 19 данных, отмечается пересечение диапазонов значений уровней $meanSUV$, что свидетельствует о более высокой информативности параметров $maxSUV$ в дифференциальной диагностике степени анапластической трансформации глиальных опухолей.

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

По полученным при расчете данным координат кривой выбраны точки разделения значения диагностического теста с оптимальными значениями чувствительности и специфичности. В Таблице 14 представлены результаты расчетов порога $cut-off$ для оценки степени злокачественности глиальных опухолей, а также определения чувствительности и специфичности данного порога ($cut-off$) для всех исследованных параметров фиксации РФП.

Согласно полученным данным, 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).

Таблица 14 – 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
SP	0,82	0,71	0,76	0,76	0,76	0,79
SE	0,81	0,91	0,78	0,69	0,70	0,64
Интервалы погрешностей						
min SP 2.5- 97.5	0,68	0,58	0,63	0,63	0,63	0,66
max SP 2.5- 97.5	0,92	0,84	0,89	0,89	0,89	0,89
min SE 2.5- 97.5	0,72	0,83	0,69	0,58	0,59	0,53
max SE 2.5- 97.5	0,91	0,97	0,88	0,80	0,81	0,75
AUC_min	0,79	0,77	0,74	0,69	0,70	0,67
AUC_max	0,94	0,94	0,92	0,88	0,88	0,87

Исходя из полученных данных, наиболее эффективным показателем в дифференциальной диагностике глиальных образований по степени их злокачественности обладает параметр $\max\text{SUV}_1$, который позволяет с высокой степенью достоверности разграничивать глиомы Gr I-II от глиом с Gr III-IV.

На Рисунке 20 представлены максимальные и минимальные значения $\max\text{SUV}_1$ для обеих групп исследованных пациентов.

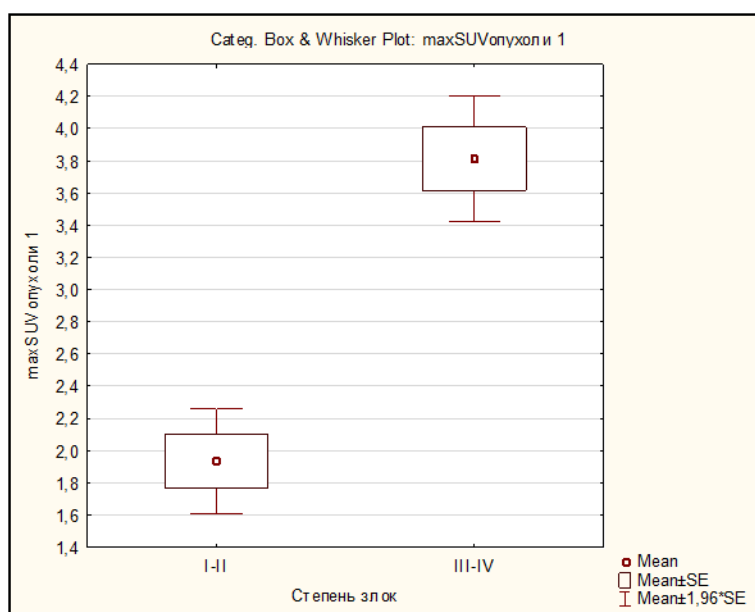


Рисунок 20 – Пересечение диапазонов минимальных и максимальных количественных значений $\max\text{SUV}_1$ в подгруппах глиальных опухолей Grade I-II и Grade III-IV (гистограмма)

Как видно из представленной выше Таблицы 14, значения $\max\text{SUV}_3$ (чувствительность и специфичность 76% и 78%, соответственно; пороговое значение = 2,21) и $\text{meanSUV}_{1,2,3}$ (чувствительность и специфичность meanSUV_1 76% и 69%, соответственно, пороговое значение = 1,23; для meanSUV_2 - чувствительность и специфичность 76% и 70%, соответственно, пороговое значение = 1,43; и для meanSUV_3 чувствительность и специфичность - 79% и 64%, соответственно, пороговое значение = 1,66) обладают более низкой эффективностью в градации степени анаплазии глиом.

Были оценены данные ROC-анализа для всех значений уровней фиксации РПФ, измеренных в опухолевой ткани у пациентов с глиомами из I-й и II-й групп.

Результаты построения ROC-кривых для наиболее диагностически значимых параметров уровней фиксации РПФ - $\max\text{SUV}_1$ и $\max\text{SUV}_2$ - представлены на Рисунке 21.

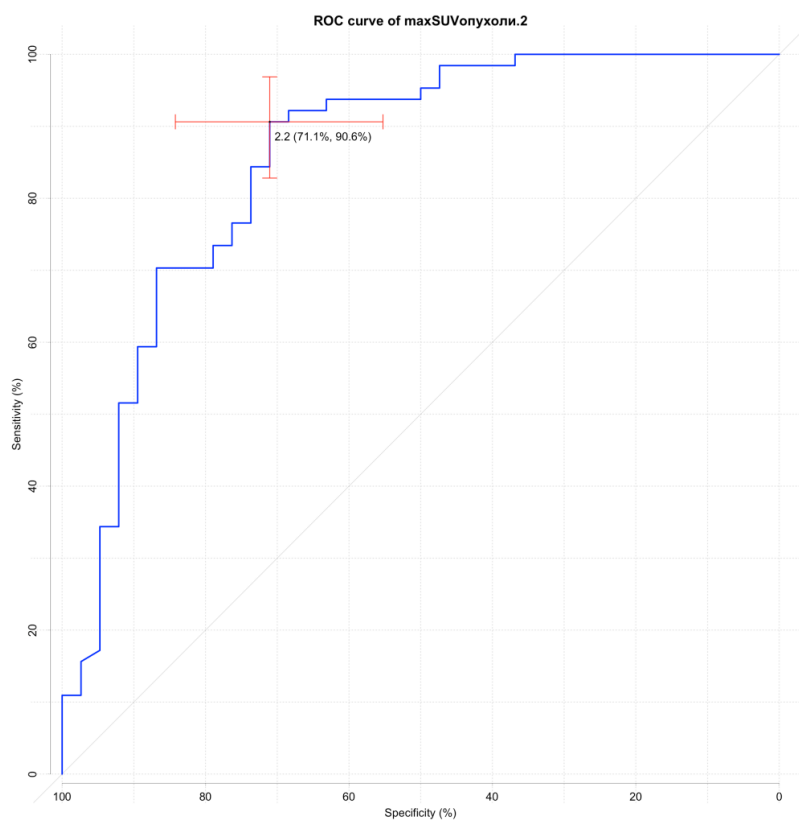
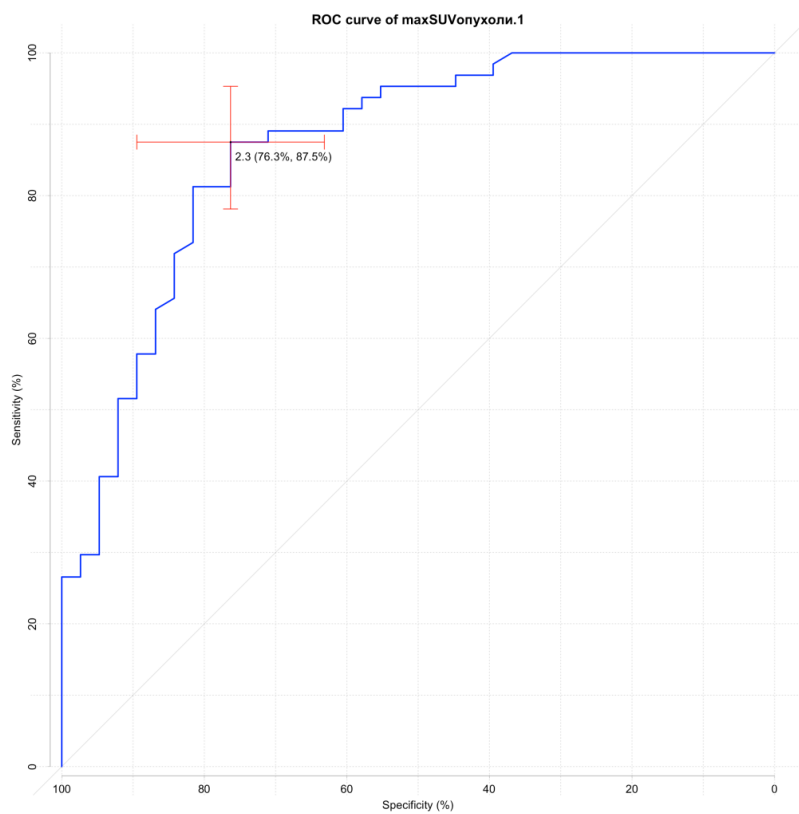


Рисунок 21 – Сравнение ROC-кривых параметров maxSUV₁ и maxSUV₂, используемых в дифференциальной диагностики глиальных опухолей Gr I-II и Gr III-IV

В проведенном сопоставлении результатов измерений показателей фиксации РФП отмечается увеличение показателей SUV с увеличением степени злокачественности глиальных опухолей, что достоверно свидетельствует о возрастании объема транспорта ^{18}F -ФЭТ в опухолевую ткань. В нашем исследовании значения meanSUV имеют меньшую (AUC 0,78/0,77/0,79) диагностическую точность, нежели показатели maxSUV (AUC 0,87/0,86/0,83), соответственно трем этапам исследования. По нашим данным, параметры maxSUV₁ и maxSUV₂ демонстрируют высокую чувствительность (maxSUV₁ – 81% и maxSUV₂ - 91%) и специфичность (maxSUV₁ – 82% и maxSUV₂ - 71%) при пороговых значениях 2,51 для maxSUV₁ и 2,21 для maxSUV₂, что позволяет с высокой степенью достоверности (p<0,05) проводить дифференциальную диагностику между глиомами Gr I-II и Gr III-IV.

3.3. Оценка 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 (maxSUV, meanSUV) и на контралатеральной стороне (maxSUV_n, meanSUV_n) с вычислением индексов TBR (максимальные, средние значения и их отношение) в разные моменты времени (TBR₁, TBR₂ и TBR₃) от начала введения РФП, для максимальных и средних значений SUV по формулам:

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

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

$$\text{TBRmean}_x = \text{meanSUV}_x / \text{meanSUVn}_x;$$

Размер группы, медиана, 25% и 75% квартили (интервал значений параметра, который включает значения четверти всех измерений относительно медианы) для индексов TBRmax, TBRmean и TBRmax/mean на всех этапах исследований представлены в Таблице 15.

Таблица 15 – TBRmax, TBRmean и TBRmax/mean: размер выборки, медиана, 25% и 75% квантили для двух групп больных с глиомами

Показатель	Группа I (Gr I-II)				Группа II (Gr III-IV)			
	N	Median	Q25	Q75	N	Median	Q25	Q75
TBR ₁	38	1,41	1,15	1,82	64	3,27	2,53	4,09
TBR ₂	38	1,42	1,16	1,94	64	2,98	2,52	3,62
TBR ₃	38	1,40	1,03	1,85	64	2,61	2,15	3,16
TBR mean ₁	38	1,41	1,08	2,10	64	2,44	1,94	3,00
TBR mean ₂	38	1,37	1,08	1,92	64	2,13	1,83	2,64
TBR mean ₃	38	1,35	1,02	1,76	64	1,93	1,64	2,29
TBR max/mean ₁	38	2,60	2,18	4,89	64	6,18	4,99	7,92
TBR max/mean ₂	38	2,48	1,89	3,51	64	5,07	4,09	6,58
TBR max/mean ₃	38	2,27	1,72	3,34	64	4,10	3,50	4,95

Результаты группового анализа показателей TBR_{1,2,3}, TBRmean_{1,2,3} и TBRmax/mean_{1,2,3} с учетом доверительной вероятности (p-value) представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Сравнение результатов измерения индексов TBRmax, TBRmean и TBRmax/mean 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
TBR ₁	0	38	64
TBR ₂	0	38	64
TBR ₃	0	38	64
TBRmean ₁	0	38	64
TBRmean ₂	0	38	64
TBRmean ₃	0,000001	38	64
TBRmax/mean ₁	0	38	64
TBRmax/mean ₂	0	38	64
TBRmax/mean ₃	0	38	64

Как видно из представленных Таблицы 15 и Таблицы 16, 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 значимо отличаются от получаемых при оценке аналогичных показателей в глиомах с высокой степенью злокачественности.

Минимальные значения, медианы и максимальные значения TBR_{1,2,3}, TBRmean_{1,2,3} и TBRmax/mean_{1,2,3} для группы I представлены в Таблице 17.

Таблица 17 – 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 I-й группы

	TBR_1	TBR_2	TBR_3	TBR_{mean_1}	TBR_{mean_2}	TBR_{mean_3}	$TBR_{max/mean_1}$	$TBR_{max/mean_2}$	$TBR_{max/mean_3}$
Мин. 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
Макс. значения	4,07	4,12	2,97	3,14	2,81	1,96	6,72	8,17	6,40

В проведенном нами сопоставлении результатов измерений TBR , TBR_{mean} и $TBR_{max/mean}$ в группе пациентов с глиомами низкой степени злокачественности на всех этапах исследования медианы значения составили 1,41/1,42/1,40 для $TBR_{1,2,3}$, 1,41/1,37/1,35 для средних значений TBR_{mean} и 2,60/2,48/2,27 для индекса $TBR_{max/mean}$.

В качестве примеров оценки значений индекса TBR и видов построения кривых фиксации РФП и кривых значений индексов TBR на всех трех этапах исследования на Рисунках 22 и 23 представлены два наблюдения пациентов с глиальными новообразованиями низкой степени злокачественности супратенториальной локализации. При проведенном МРТ-исследовании в первом случае, представленном на Рисунке 22, образование левой лобной доли без повышенного накопления МР-контрастного вещества, во втором случае новообразование области подкорковых структур слева с неравномерным накоплением МР-контрастного вещества. При проведенном ПЭТ/КТ-исследовании в обоих случаях отмечались низкие значения фиксации РФП, низкие показатели TBR .

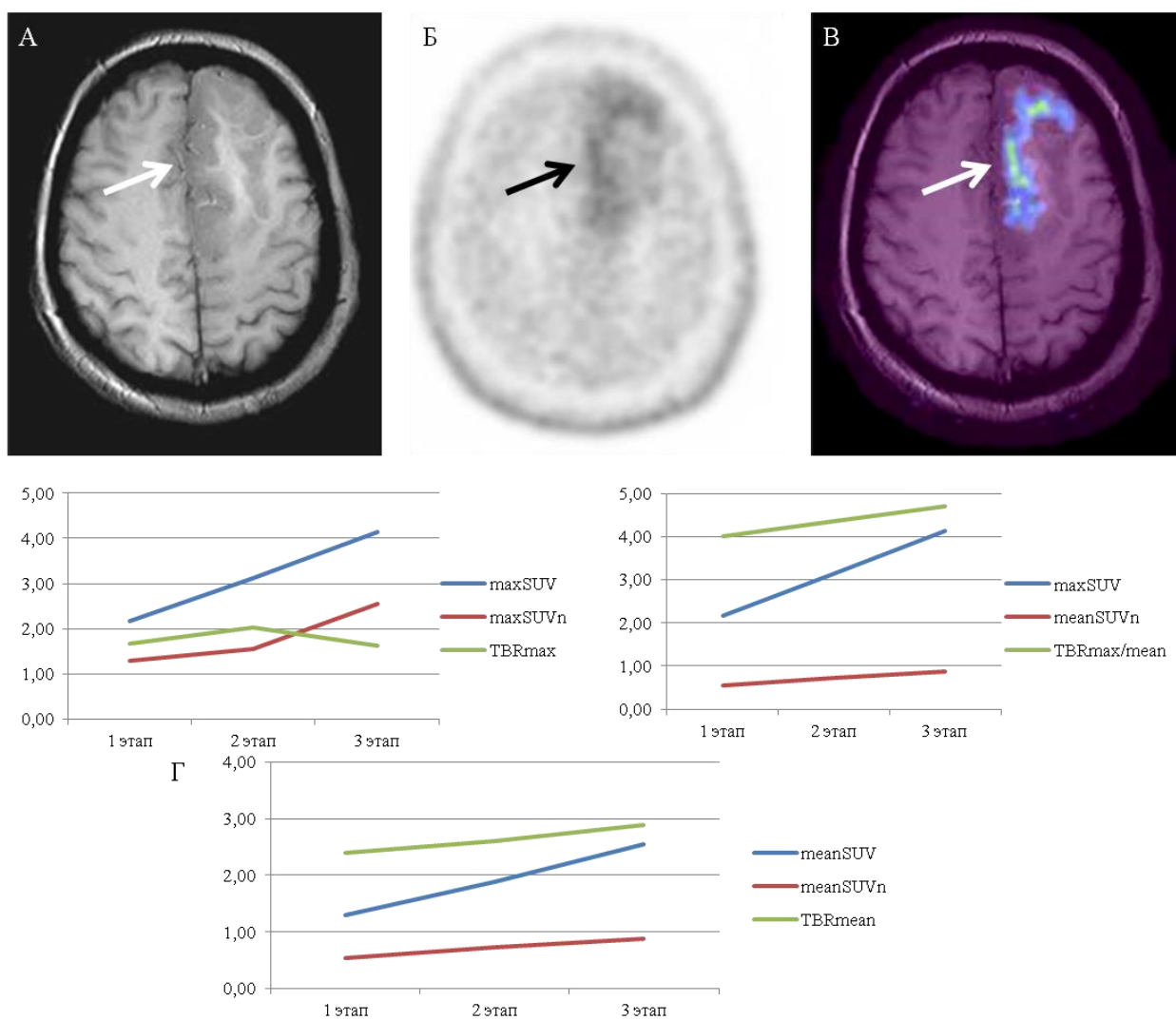


Рисунок 22 – Пациент К., 35 лет. Диффузная глиома Gr II. Образование левой лобной доли без патологического накопления МР-контрастного препарата в режиме T1 с КУ (А), с диффузным накоплением ^{18}F -ФЭТ при ПЭТ-исследовании (Б) и на совмещенных ПЭТ и МРТ изображениях (В). Значения уровней фиксации РФП и значения TBR представлены в графическом виде (Г)

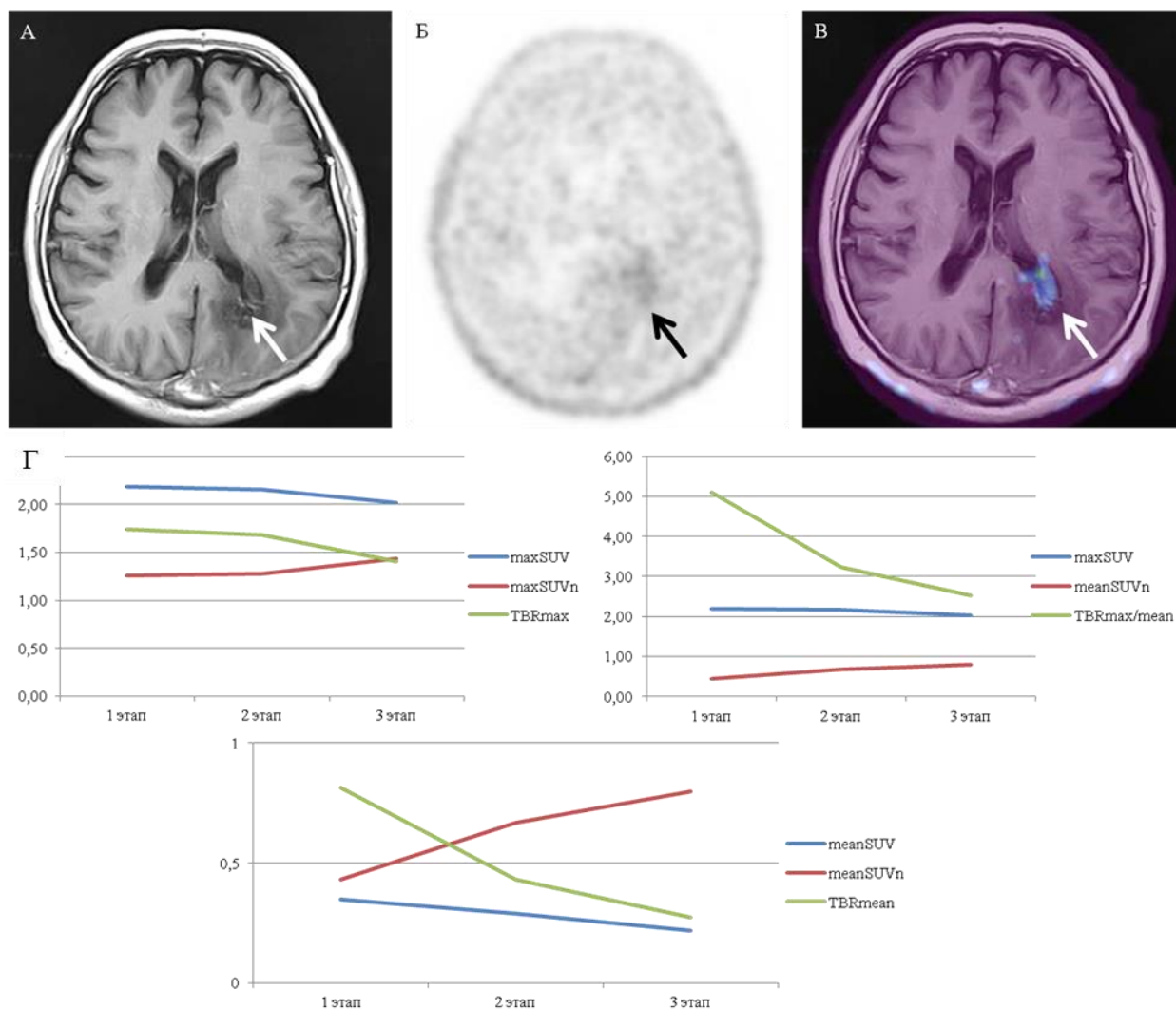


Рисунок 23 – Пациент Б., 63 года. Глиома Gr II. Образование левой теменной доли с неравномерным накоплением МР-контрастного препарата в T1+C (А), с диффузно-повышенной фиксацией ^{18}F -ФЭТ при ПЭТ-исследовании (Б) и на совмещенных ПЭТ и МРТ изображениях (В). Значения уровней фиксации РФП и значения TBR представлены в графическом виде (Г)

Минимальные значения TBR (представлены в Таблице 17) отмечались у пациента с глиомой Gr I-II (тот же пациент имеет минимальные значения maxSUV и mean SUV) и составляли 0,68/0,75/0,96 для индекса $\text{TBR}_{1,2,3}$, 0,65/0,66/0,89 для значений $\text{TBRmean}_{1,2,3}$ и 1,40/1,34/1,73 для показателя $\text{TBRmax/mean}_{1,2,3}$.

Максимальные значения в группе с глиомами Gr I-II (представлены в

Таблице 17) были также отмечены у пациента с олигодендроглиомой Gr II и составляли 4,07/4,12/2,97 для показателя $TBR_{1,2,3}$, 3,14/2,81/1,96 для значений $TBR_{mean_{1,2,3}}$ и 6,72/8,17/6,40 для $TBR_{max/mean_{1,2,3}}$.

Минимальные значения, медианы и максимальные значения $TBR_{1,2,3}$, $TBR_{mean_{1,2,3}}$ и $TBR_{max/mean_{1,2,3}}$ для группы II представлены в Таблице 18.

Таблица 18 – 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}	$TBR_{max/mean_1}$	$TBR_{max/mean_2}$	$TBR_{max/mean_3}$
Мин. 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
Макс. значения	6,00	5,52	4,31	4,96	3,70	2,88	12,00	9,11	6,22

В проведенной оценке индексов $TBR_{1,2,3}$, $TBR_{mean_{1,2,3}}$ и $TBR_{max/mean_{1,2,3}}$ в группе пациентов с глиомами высокой степени злокачественности на всех этапах исследования медианы значения составили 3,27/2,98/2,61 для $TBR_{1,2,3}$, 2,44/2,13/1,93 для медиан $TBR_{mean_{1,2,3}}$ и 6,18/5,07/4,10 для показателя $TBR_{max/mean_{1,2,3}}$. Во всех случаях показатели в несколько раз превышали значения, характерные для глиом Gr I-II.

В качестве примеров можно проиллюстрировать наблюдения двух пациентов с глиальными опухолями высокой степени злокачественности супратенториальной локализации (Рисунки 24 и 25). При проведенном ПЭТ/КТ-исследовании в обоих случаях отмечались высокие показатели значений $TBR_{1,2,3}$, $TBR_{mean_{1,2,3}}$ и $TBR_{max/mean_{1,2,3}}$.

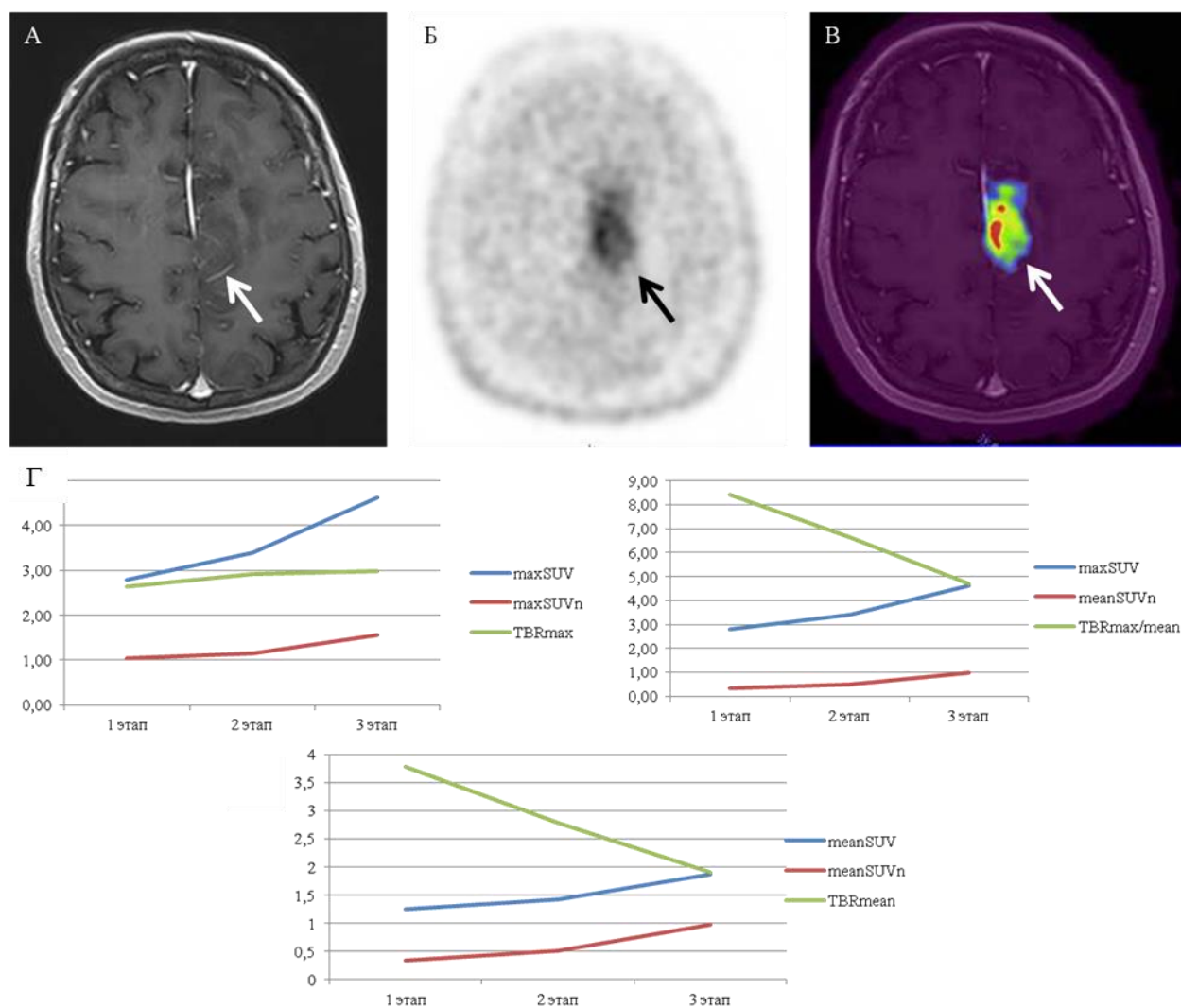


Рисунок 24 – Пациент Б., 63 года. Глиома Gr III. Образование левой лобной доли без очагового накопления МР-контрастного препарата в режиме T1+C (А), с неравномерно-повышенной фиксации ^{18}F -ФЭТ при ПЭТ-исследовании (Б) и на комбинированных ПЭТ и МРТ изображениях (В). Значения уровней фиксации РФП и значения TBR представлены в графическом виде (Г)

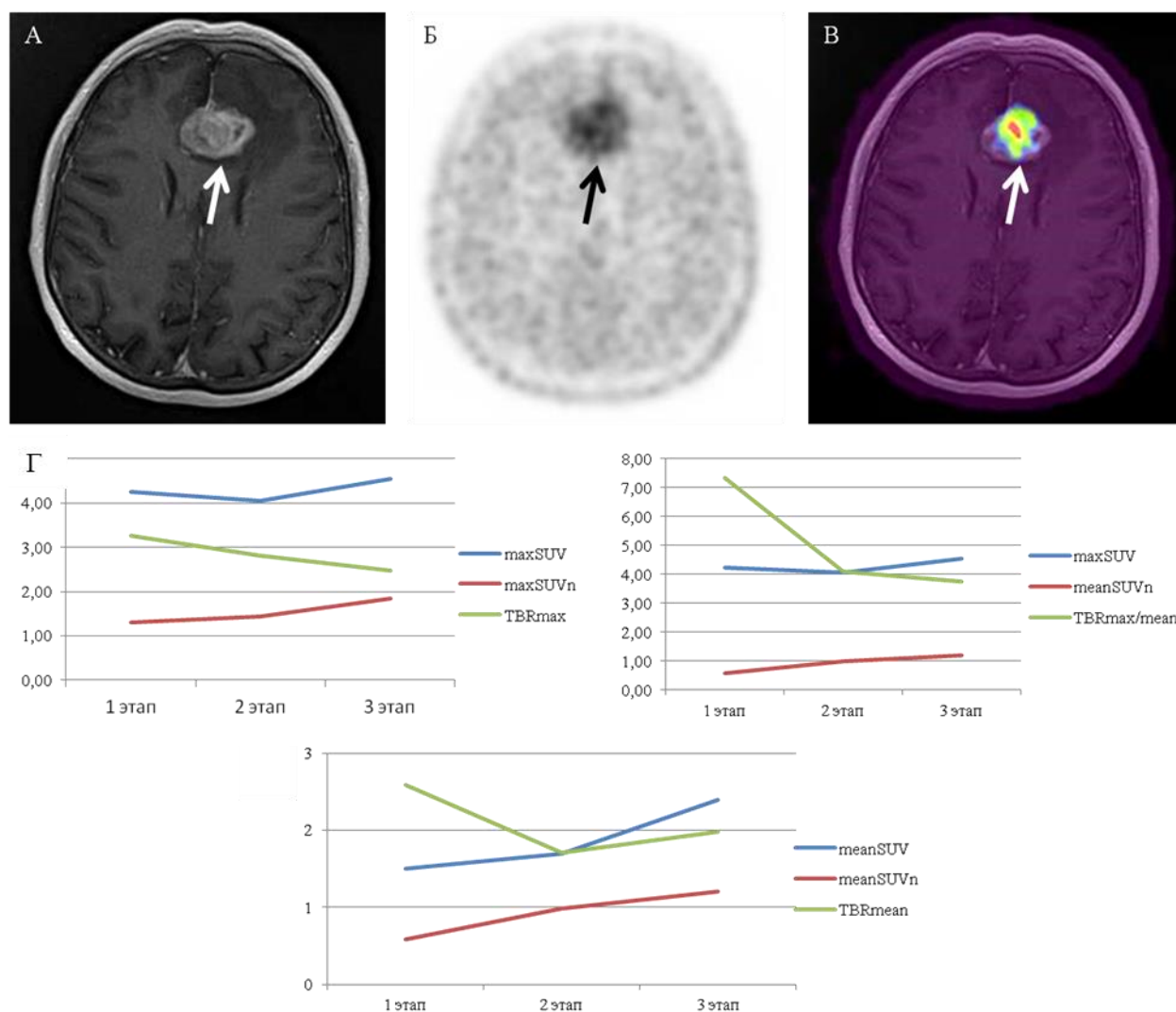


Рисунок 25 – Пациент Ч., 66 лет. Глиобластома Gr IV лобных долей, с неравномерным активным накоплением МР-контрастного препарата в T1+C (А), с неравномерно-повышенной фиксации ^{18}F -ФЭТ при ПЭТ-исследовании (Б) и на комбинированных ПЭТ и МРТ изображениях (В). Значения уровней фиксации РФП и значения TBR в графическом виде (Г)

Как видно на Рисунке 25, определяется чёткая тенденция к снижению значений TBRmax от 3,12 до 2,45, TBRmean с 2,69 до 1,98 и для показателя TBRmax/mean с 7,32 до 3,71 в динамике между первым и третьим этапами проведенного исследования. Такой «характер» поведения кривой показателей TBR отмечался у большинства ($n=58$, что составляет 90,63%) пациентов в исследованной группе пациентов с глиомами высокой степени злокачественности. В 6-и наблюдениях (9,37%) при оценке значений TBRmax, TBRmean и

TBR_{max}/mean отмечалось формирование «плато» или повышение значений от первого этапа к третьему, как в клиническом наблюдении, представленном на Рисунке 24, где показатель TBR_{max} растет от первого этапа к третьему с 2,65 до 2,98, а показатели TBR_{mean} и TBR_{max}/mean снижаются с 3,79 до 1,91 и с 8,42 до 4,71, соответственно.

Оценка характера изменения кривых TBR_{max}, TBR_{mean} и TBR_{max}/mean требуют отдельного рассмотрения и сравнения групп пациентов с глиомами Gr I-II и Gr III-IV.

Поведение индексов TBR на трех этапах исследования высчитывали по формуле:

$$\Delta TBR, \% = \frac{TBR_1 - TBR_3}{TBR_1} * 100 \%$$

Динамические изменения параметров TBR (на трех этапах исследования) для каждой степени злокачественности (Gr I-IV) представлены в графическом варианте на Рисунке 26.

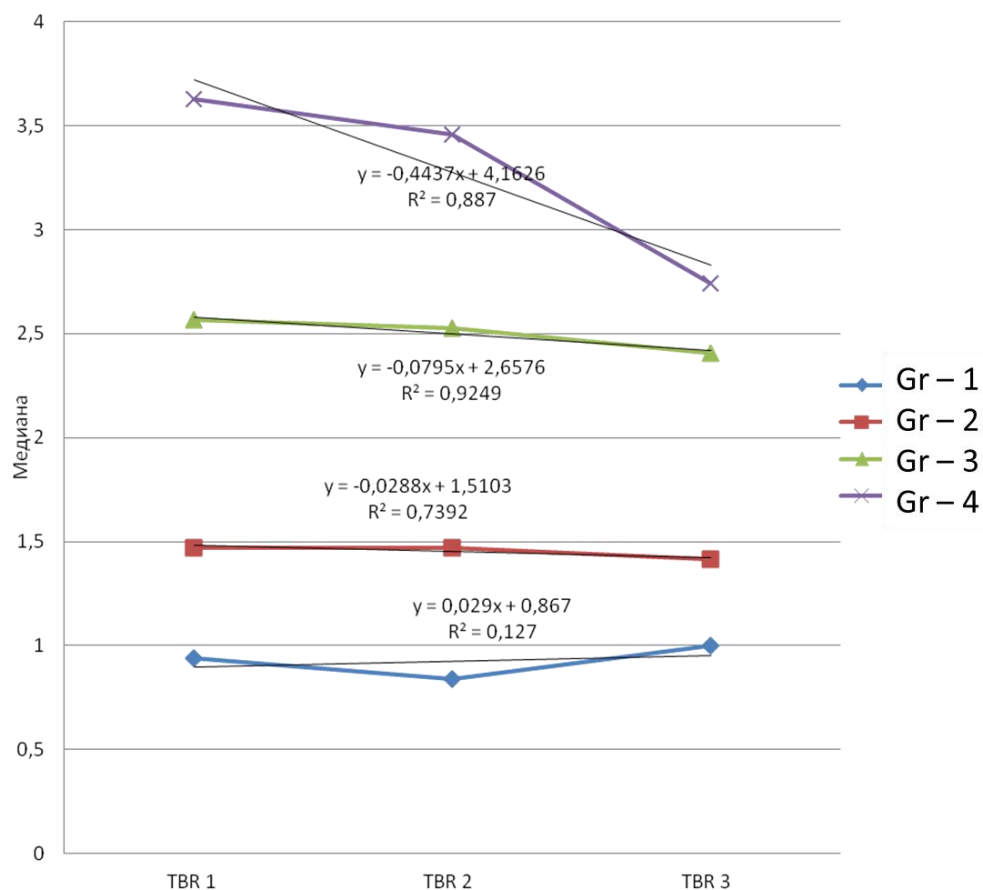


Рисунок 26 – Динамические изменения TBR с учетом степени злокачественности опухолей (уравнения и надежность линейной аппроксимации указаны на диаграмме)

Снижение значений TBR наиболее выражено в группе пациентов с Gr IV, в то время как в группах пациентов с опухолями Gr II и Gr III характер выведения РФП схожи.

Отмечается и высокое стандартное отклонение для Δ TBR на трех этапах исследования, обусловленное, вероятнее, неоднородностью групп исследованных пациентов (Рисунок 27).

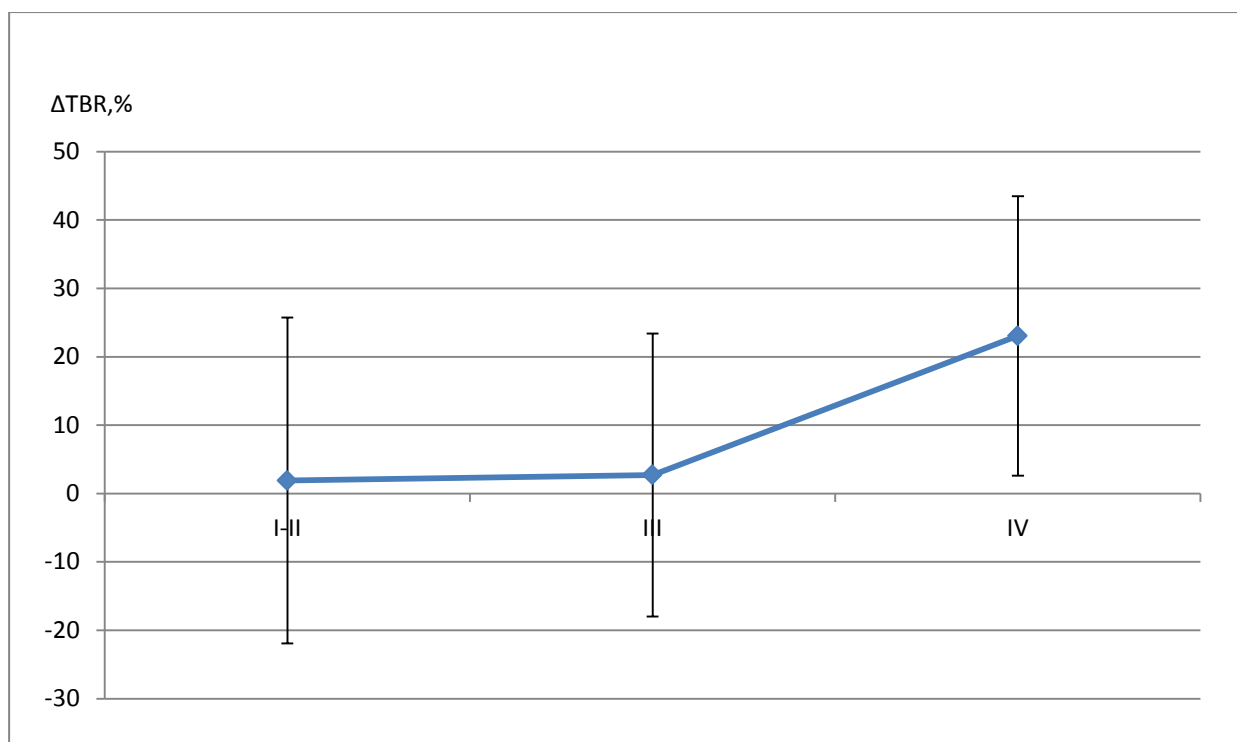


Рисунок 27 – Изменение TBR в % за 40 мин Среднее значения \pm ст. отклонение

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.

В исследованной группе пациентов с опухолями Gr III-IV самые низкие значения индексов TBR отмечались у пациента с анапластической астроцитомой Gr III. Наиболее высокие значения TBR определялись у пациентов с глиобластомами Gr IV (значения представлены в Таблице 18).

Данные минимальных и максимальных количественных значений $TBR_{1,2,3}$, $TBR_{mean_{1,2,3}}$, и $TBR_{max/mean_{1,2,3}}$ для групп пациентов с глиальными опухолями Gr I-II и Gr III-IV представлены на Рисунке 28.

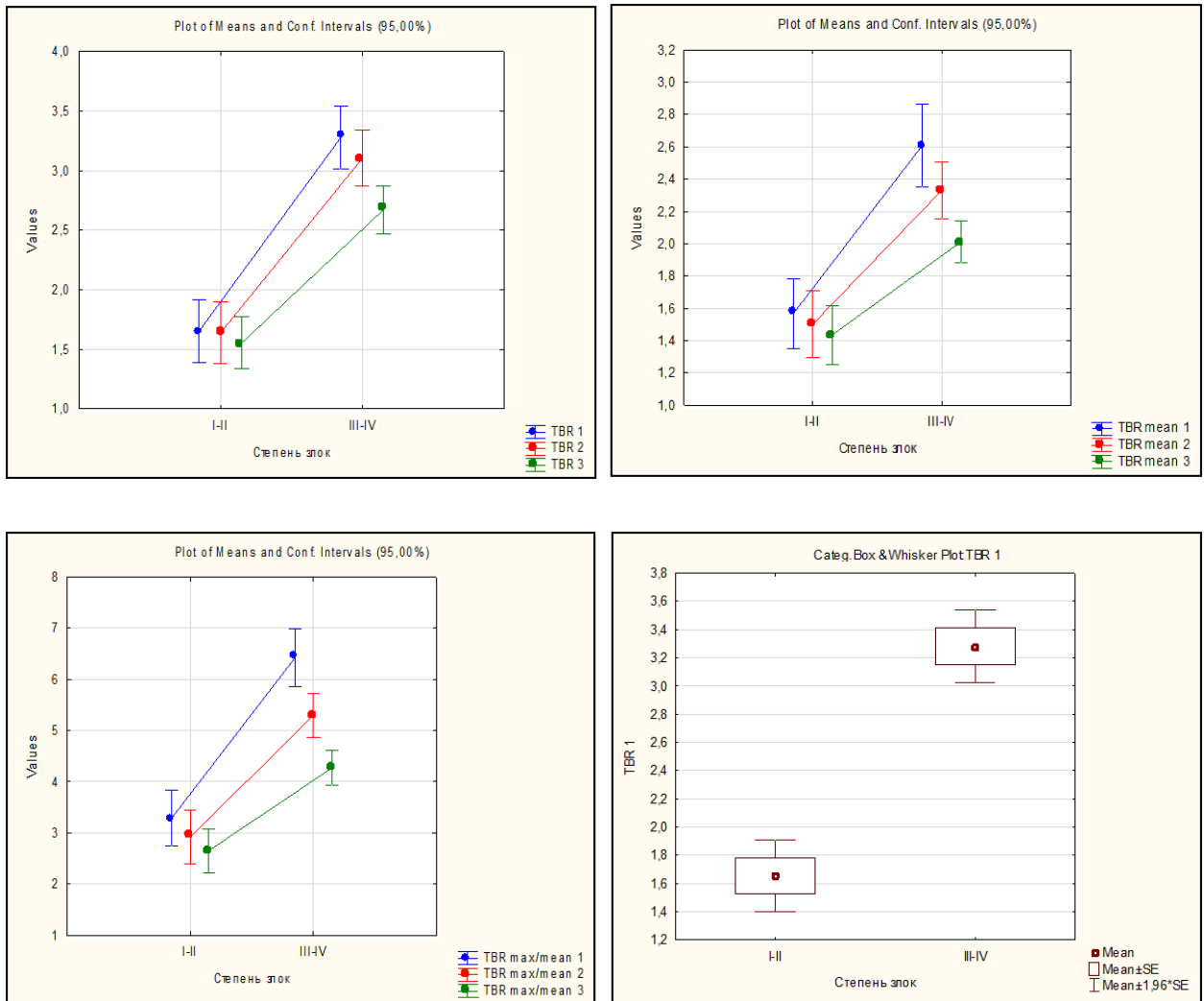


Рисунок 28 – Пересечение диапазонов минимальных и максимальных количественных значений $TBR_{1,2,3}$, $TBR_{mean_{1,2,3}}$, и $TBR_{max/mean_{1,2,3}}$ в опухолевой ткани в группах глиальных опухолей Grade I-II и Grade III-IV (гистограмма)

Таким образом, исходя из анализа представленных данных (Рисунок 28), можно констатировать факт наличия достоверной разницы в значениях $TBR_{1,2,3}$, $TBR_{mean_{1,2,3}}$, и $TBR_{max/mean_{1,2,3}}$ между глиальными опухолями Gr I-II и Gr III-IV.

С целью определения наиболее информативного для дифференциальной диагностики глиальных опухолей по степени злокачественности варианта индекса TBR ($TBR_{1,2,3}$, $TBR_{mean_{1,2,3}}$, $TBR_{max/mean_{1,2,3}}$), 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 или бинарной логистической регрессии.

Результаты ROC-анализа индексов TBR в рамках дифференциальной диагностики между I и II группами пациентов представлены в Таблице 19.

Таблица 19 – Результаты ROC-анализа индексов TBR

	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. значение	2,07	2,05	1,88	1,88	1,84	1,60	4,09	3,69	3,23
SP	0,82	0,82	0,76	0,68	0,74	0,66	0,74	0,79	0,74
SE	0,91	0,88	0,88	0,78	0,75	0,78	0,84	0,84	0,80
Интервалы погрешностей									
min SP 2.5-97.5	0,68	0,68	0,63	0,53	0,61	0,50	0,60	0,66	0,58
max SP 2.5-97.5	0,95	0,92	0,89	0,82	0,87	0,79	0,87	0,89	0,87
min SE 2.5-97.5	0,83	0,78	0,80	0,67	0,64	0,67	0,75	0,75	0,70
max SE 2.5-97.5	0,97	0,95	0,95	0,88	0,84	0,88	0,92	0,92	0,89
AUC_min	0,83	0,81	0,78	0,73	0,72	0,69	0,80	0,78	0,73
AUC_max	0,96	0,96	0,94	0,90	0,90	0,88	0,94	0,94	0,91

В Таблице 19 представлены результаты расчетов порога cut-off для оценки степени злокачественности глиальных опухолей, а также определения чувствительности и специфичности данного порога (cut-off) для всех исследованных индексов TBR.

По результатам нашего исследования, наиболее высокими значениями чувствительности и специфичности в рамках дифференциальной диагностики глиальных опухолей по степени злокачественности между группой I и группой II 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.

Значение TBR на третьем этапе исследования, по полученным нами данным, имеет более низкие диагностические показатели.

Как видно из представленной выше таблицы, значения $TBR_{mean_{1,2,3}}$ (чувствительность и специфичность TBR_{mean_1} 78% и 68%, соответственно, пороговое значение = 1,88; для TBR_{mean_2} - чувствительность и специфичность 75% и 74%, соответственно, пороговое значение = 1,60; и для TBR_{mean_3} чувствительность и специфичность - 78% и 66%, соответственно, пороговое значение = 1,60) и $TBR_{max/mean_{1,2,3}}$ (чувствительность и специфичность $TBR_{max/mean_1}$ 84% и 74%, соответственно, пороговое значение = 4,09; для $TBR_{max/mean_2}$ - чувствительность и специфичность 84% и 79%, соответственно, пороговое значение = 3,69; и для $TBR_{max/mean_3}$ чувствительность и специфичность - 80% и 74%, соответственно, пороговое значение = 3,23) обладают более низкой эффективностью в градации степени анаплазии глиом при сравнении со значениями $TBR_{1,2,3}$.

Результаты построения ROC-кривых для значений TBR_{max_1} и TBR_{max_2} представлены на Рисунке 29.

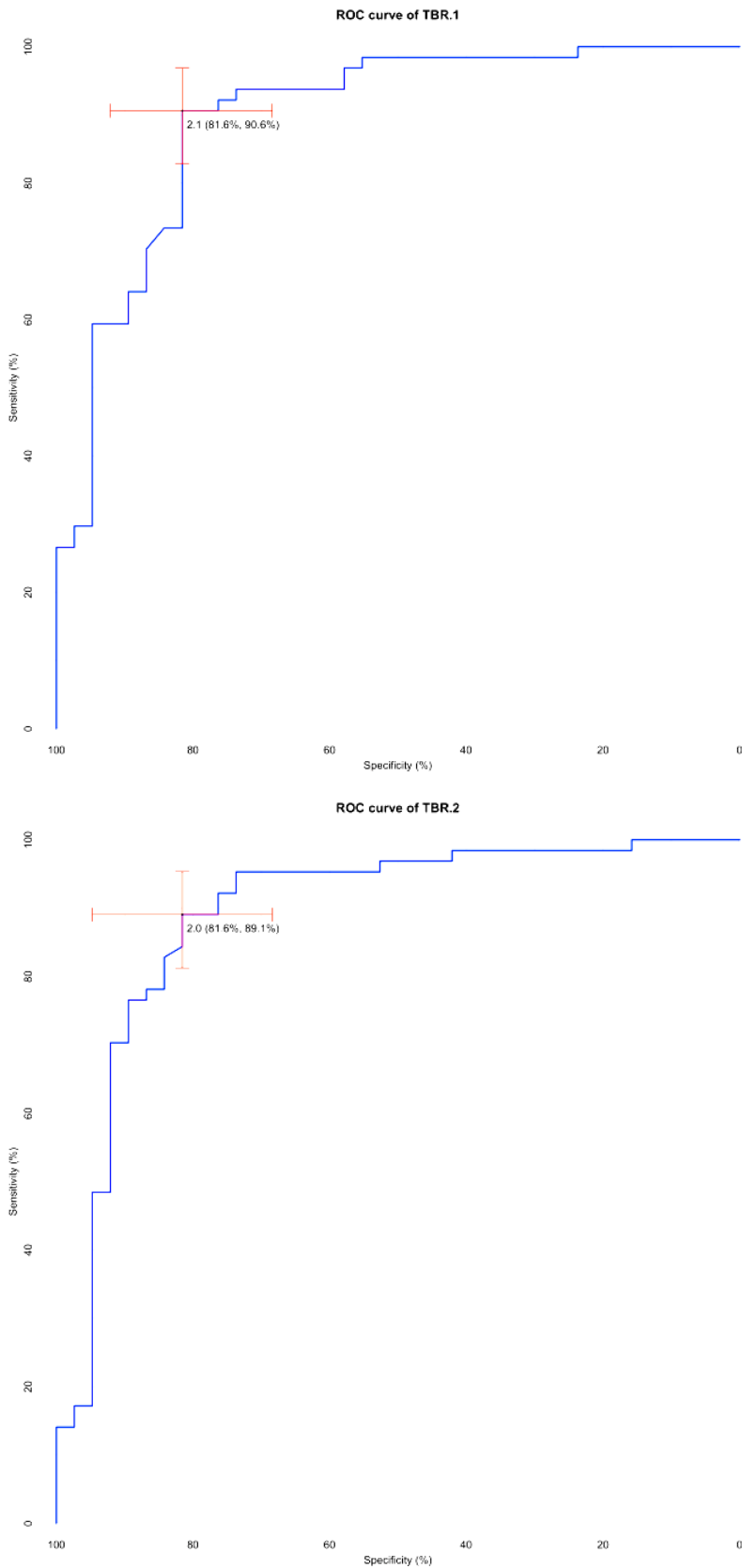


Рисунок 29 – Сравнение ROC-кривых параметров TBR_{max_1} и TBR_{max_2} в рамках дифференциальной диагностики глиальных опухолей Grade I-II и Grade III-IV.

Полученные результаты исследования наглядно демонстрируют прямую зависимость между ростом TBR и увеличением степени злокачественности глиальных опухолей.

В проведенном нами количественном анализе полученных результатов, в группах глиом с высокой и низкой степенью злокачественности наибольшую диагностическую точность показали индексы $TBR_{max_{1,2,3}}$ (AUC 0,89/0,89/0,86), при пороговых значениях 2,07/2,05/1,88, соответственно трем этапам исследования.

Для выбора наиболее оптимального параметра оценки опухолевой активности в рамках дифференциальной диагностики глиом по степени злокачественности нами были сравнены количественные значения чувствительности и специфичности, а так же площади под кривой для значений $maxSUV_{1,2,3}$ и $TBR_{max_{1,2,3}}$. Параметры $maxSUV_{1,2,3}$ и $TBR_{max_{1,2,3}}$ были выбраны из всех измеренных значений как наиболее диагностически значимые (с учетом ранее проведенного статистического анализа).

Сравнение чувствительности, специфичности и площади под кривой для значений $maxSUV_{1,2,3}$ и $TBR_{max_{1,2,3}}$ представлено в Таблице 20.

Таблица 20 – Сравнительные данные ROC-анализа для значений $maxSUV_{1,2,3}$ и $TBR_{max_{1,2,3}}$

	TBR_1	TBR_2	TBR_3	$maxSUV_1$	$maxSUV_2$	$maxSUV_3$
AUC	0,89	0,89	0,86	0,87	0,86	0,83
cut-off	2,07	2,05	1,88	2,51	2,21	3,03
SP	0,82	0,82	0,76	0,82	0,71	0,76
SE	0,91	0,88	0,88	0,81	0,91	0,78

Исходя из проведенного сравнительного анализа диагностической эффективности измеряемых параметров $maxSUV_{1,2,3}$ и $TBR_{max_{1,2,3}}$ (Таблица 20), можно констатировать, что предпочтение следует отдавать показателям

TBRmax_{1,2,3} как наиболее чувствительным и специфичным в дооперационной дифференциальной диагностике между глиомами Gr I-II и Gr III-IV.

Значения maxSUV_{1,2,3} имеют меньшую (AUC 0,87/0,86/0,83) точность при сравнении с индексами TBRmax_{1,2,3} (AUC 0,89/0,89/0,86), соответственно трем этапам исследования. Однако и этот параметр может быть с успехом использован в разграничении глиом с различными степенями анаплазии.

3.4. Оценка показателей КТ-перфузии в неизмененном мозговом веществе и опухолевой ткани в группах пациентов с глиальными опухолями Gr I-II и Gr III-IV

В рамках проведенного исследования, кроме «метаболических» изменений в структуре опухоли, количественно оцененных по данным ПЭТ/КТ-исследований, нами был проведен анализ одного из важнейших аспектов биологического поведения внутримозговых образований, а именно изучение гемодинамических свойств опухоли, позволяющих получить функциональную информацию и уточнить наиболее вероятную гистологическую форму новообразования.

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.

Во всех случаях показатели перфузии измерялись в солидных структурах опухоли, с исключением зоны некроза и крупных сосудистых сосудов.

Для достоверной оценки изменений в опухолевых образованиях и определения референсных значений учитывались и количественные показатели КТ-перфузии в белом веществе контралатерально очагу поражения.

Размер группы, медиана, 25% и 75% квантили для измеренных перфузионных показателей (CBF, CBV, MTT, FED) в глиальных опухолях и данные перфузии непораженного вещества контралатерального полушария (CBFn, CBVn, MTTn, FEDn) представлены в Таблице 21.

Таблица 21 – Значения показателей КТ-перфузии: CBF, CBV, MTT, FED в опухолях и CBFn, CBVn, MTTn, FEDn в неизменном веществе головного мозга. Размер выборки, медиана, 25% и 75% квантили, с учетом распределения по количеству пациентов из групп I и II

Параметры	N	Median	Группа I-II			Группа III-IV		
			Q25	Q75	N	Median	Q25	Q75
CBF	20	28,93	21,87	53,32	37	78,34	56,67	100,20
CBV	20	3,04	1,41	5,01	37	7,27	5,96	8,89
MTT	20	5,64	4,86	6,03	37	6,91	5,74	8,66
FED	20	0,87	0,70	1,90	37	5,42	2,97	8,06
CBFn	20	19,67	18,17	24,82	37	19,53	16,20	22,88
CBVn	20	1,33	1,16	1,58	37	1,22	1,13	1,48
MTTn	20	4,72	4,18	5,72	37	5,05	4,72	5,73
FEDn	20	0,62	0,46	0,79	37	0,63	0,49	0,75
CBF/ CBFn	20	1,44	1,06	2,01	37	3,62	2,84	6,19
CBV/ CBVn	20	1,45	1,10	3,30	37	5,71	4,26	7,60
MTT/ MTTn	20	1,11	0,99	1,44	37	1,36	1,08	1,76
FED/ FEDn	20	1,56	1,01	3,55	37	10,33	6,92	17,69

В сравнительной оценке количественных параметров перфузии (CBF_n, CBV_n, MTT_n, FED_n) в белом веществе контралатеральной от опухоли стороны, в частности их максимальные и минимальные значения между подгруппами I (n=20) и II (n=37) выявлено пересечение диапазонов каждого из исследованных значений:

- значения CBF в нормальной ткани – значимых отличий нет ($p > 0,24$);
- значения CBV в нормальной ткани – значимых отличий нет ($p > 0,05$);
- значения MTT в нормальной ткани – значимых отличий нет ($p > 0,34$);
- значения FED в нормальной ткани – значимых отличий нет ($p > 0,6$).

Данные максимальных и минимальных количественных значений параметров перфузии в белом веществе непораженной гемисферы для групп глиальных опухолей Grade I-II и Grade III-IV представлены на Рисунке 30.

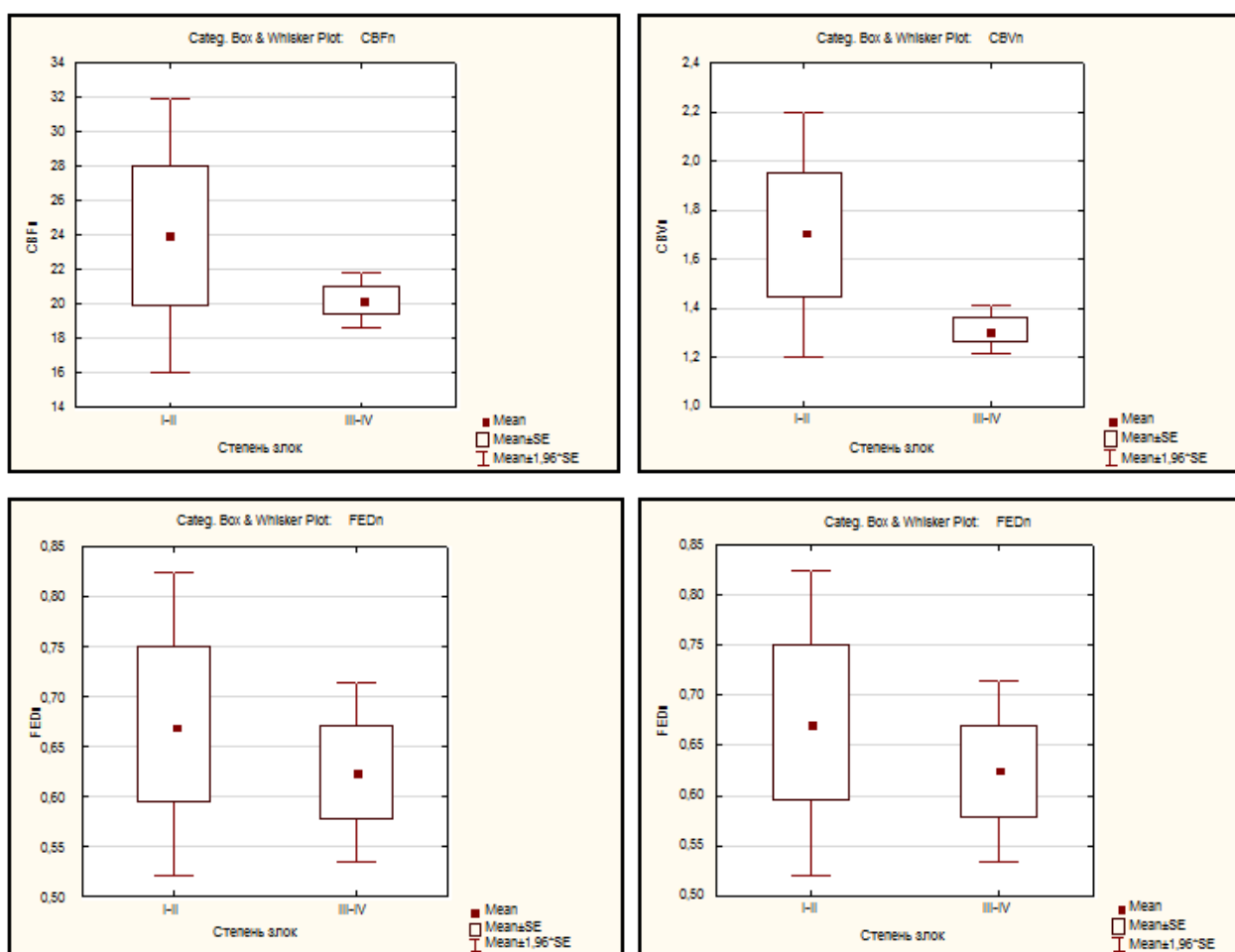


Рисунок 30 – Максимальные и минимальные количественные значения параметров перфузии в белом веществе контралатеральной гемисферы для подгрупп глиальных опухолей Grade I-II и Grade III-IV (гистограмма)

Количественные показатели как скорости (CBF) и объема (CBV) кровотока, так и средние значения время транзита крови (МТТ) и сосудистая проницаемость (FED) в области измерения в белом веществе головного мозга, контралатерально опухолевому образованию, у пациентов с глиомами низкой и высокой степени злокачественности демонстрируют отсутствие достоверных различий.

Результаты группового анализа показателей CBF, CBV, МТТ и FED в глиальных опухолях с учетом доверительной вероятности (p-value) представлены в Таблице 22.

Таблица 22 – Сравнение результатов измерений индексов CBF, CBV, МТТ и FED в подгруппе пациентов с глиомами низкой и высокой степени злокачественности. Выделенные красным величины указывают на статистически значимые отличия групп ($p < 0,007$)

	p-value	Группа I	Группа II
CBF	0,000054	20	37
CBV	0,00001	20	37
МТТ	0,007281	20	37
FED	0,000002	20	37

В нашем исследовании показатели КТ-перфузии с высоким уровнем значимости отличаются в двух группах ($p < 0,007$), что свидетельствует о высоком уровне достоверности перфузионных показателей применимо к оценке степени злокачественности глиом.

Минимальные значения, медианы и наиболее высокие значения CBF, CBV, МТТ и FED для пациентов из подгруппы пациентов с КТ-перфузией представлены в Таблице 23.

Таблица 23 – Минимальные значения, медианы и наиболее высокие значения CBF, CBV, MTT и FED в исследованной подгруппе

	CBF	CBV	MTT	FED
Минимальные значения	17,2	1,07	5,03	0,72
Медиана	28,93	3,04	5,64	0,87
Максимальные значения	281,22	20,23	11,01	23,77

Как видно из представленных Таблиц 22 и 23, с учетом полученных данных сравнительного анализа исследованных показателей КТ-перфузии, 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 значимо отличаются от получаемых при оценке аналогичных показателей в глиомах с высокой степенью злокачественности.

В качестве примеров представляем рисунки двух наблюдений пациентов: с диффузной астроцитомой Gr II (Рисунок 31) и с анапластической астроцитомой Gr III (Рисунок 32) супратенториальной локализации.

При проведенном ПЭТ/КТ-исследовании в первом случае у пациента А. 39 лет нами были получены низкие значения фиксации РФП ($\max\text{SUV}_{1,2,3} - 0,91/1,01/1,22$) и $\text{TBR}_{1,2,3} - 0,70/0,78/0,91$, КТ-перфузионные показатели в структуре опухоли не отличались от неизмененного вещества контралатеральной стороны (CBF – 20,23, CBV - 1,44, MTT – 6,25 и FED 0,86) (Рисунок 31).

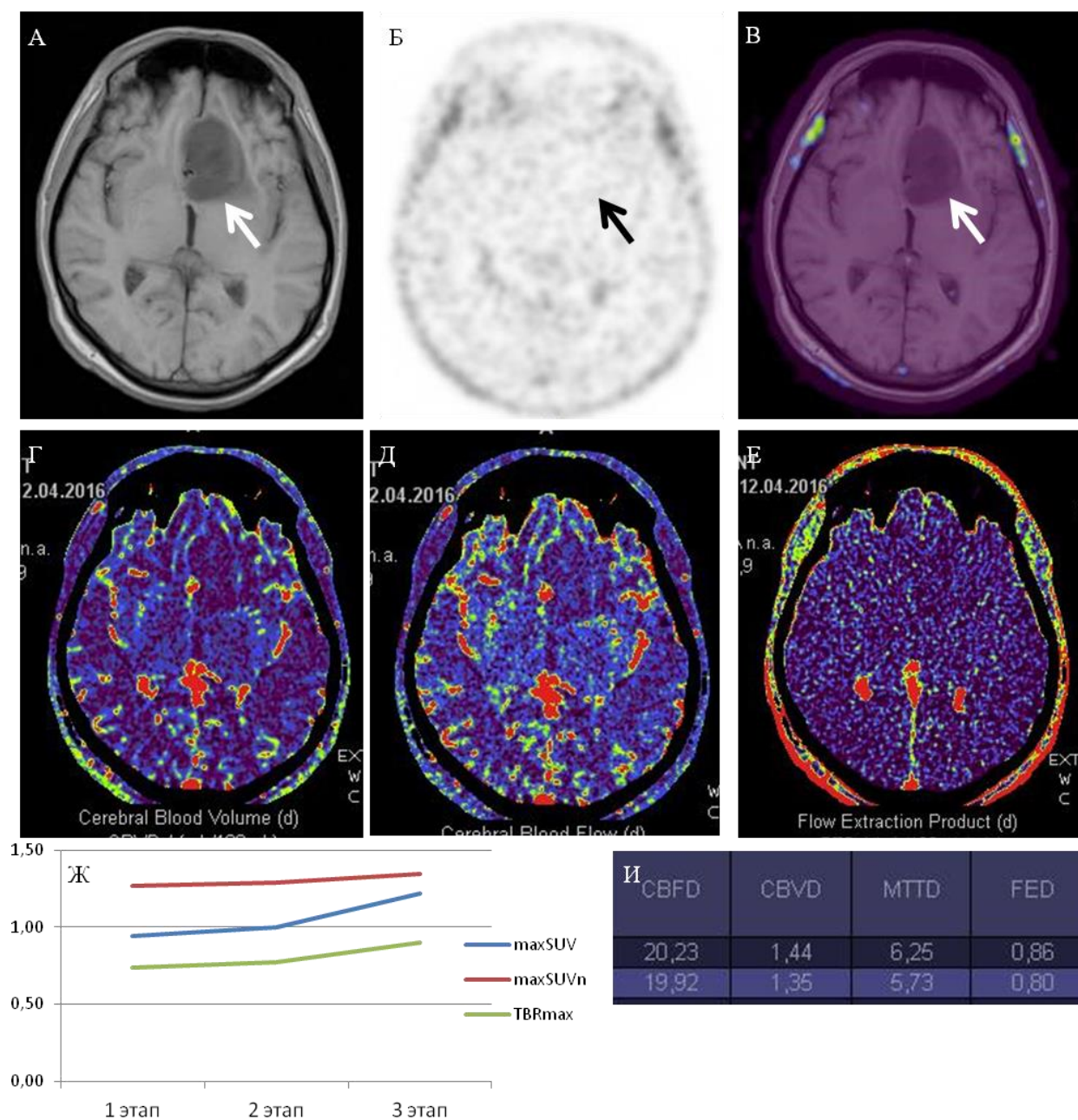


Рисунок 31 – Пациент А., 39 лет. Диффузная глиома Gr II. Образование левой лобной доли без накопления МР-контрастного препарата в T1+C (А), без очаговой повышенной фиксации ^{18}F -ФЭТ при ПЭТ-исследовании (Б) и на совмещенных ПЭТ и МРТ изображениях (В). По данным КТ-перфузии не отмечается повышения значений CBV (Г), CBF (Д) и FED (Е). График изменения уровней maxSUV и TBR (Ж), значения показателей перфузии (И)

Во втором клиническом примере у пациента Ж. 35 лет - образование левой височной доли с неравномерным накоплением МР-контрастного препарата имеет

«пограничные» значения накопления РФП ($\max\text{SUV}_{1,2,3}$ - 1,92/2,23/3,79 и $\text{TBR}_{\max_{1,2,3}}$ - 2,16/2,19/2,56), не позволяющие однозначно отнести опухолевое образование ни к глиомам с низкой, ни к глиомам с высокой степенью анаплазии. При дополнительно проведенной на третьем этапе ПЭТ/КТ-исследования КТ-перфузии были отмечены высокие показатели объема и скорости кровотока в опухолевой ткани (CBF - 56,28, CBV - 4,07, MTT - 5,32 и FED 1,32), что позволило дифференцировать данное образование как глиому высокой степени злокачественности.

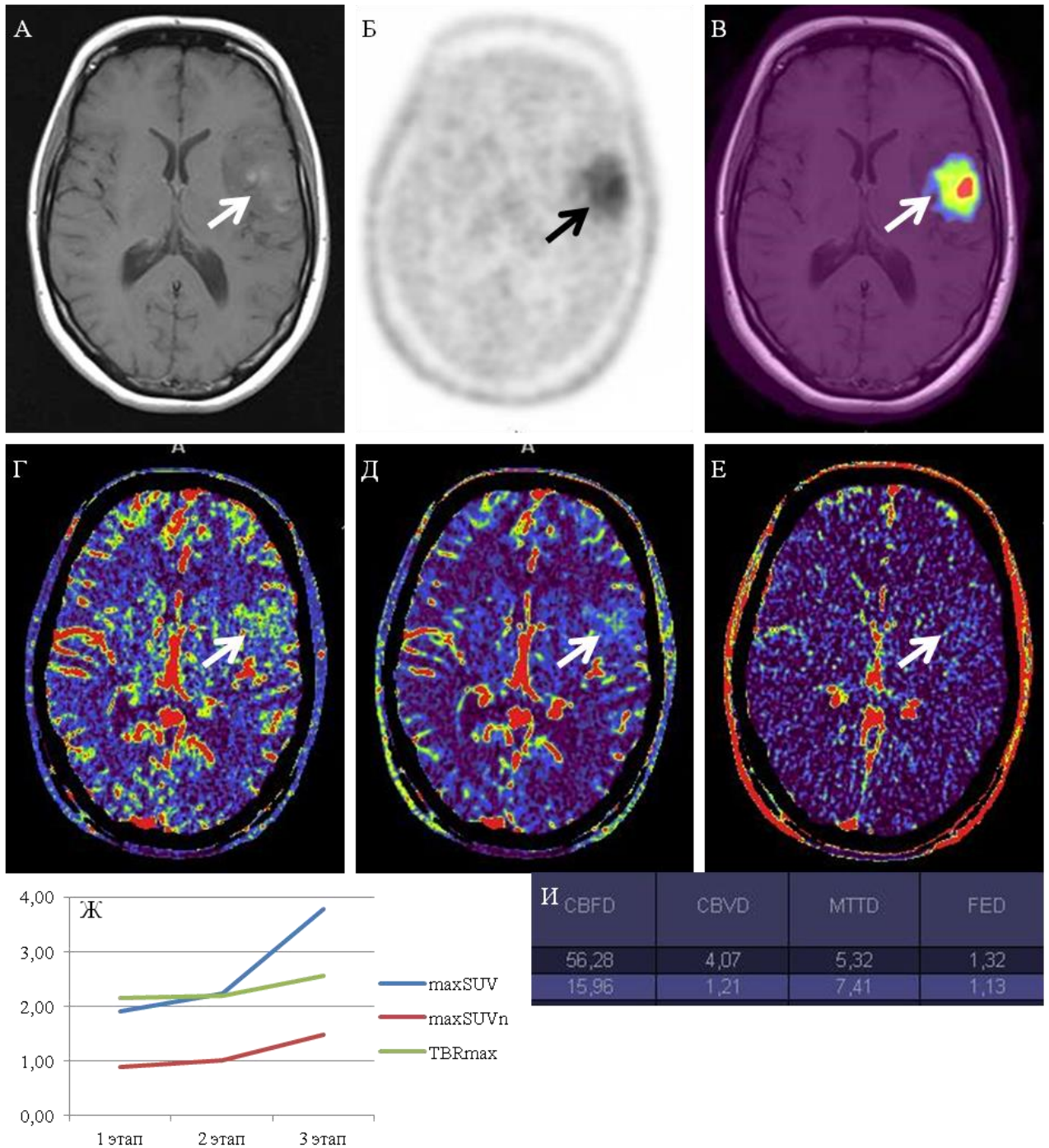


Рисунок 32 – Пациент Ж., 35 лет. Анапластическая астроцитома Gr III. Образование левой височной доли с неравномерным накоплением МР-контрастного препарата в T1 + C режиме (А), с повышенной фиксации ^{18}F -ФЭТ при ПЭТ-исследовании (Б) и на комбинированных ПЭТ и МРТ изображениях (В). По данным КТ-перфузии отмечается повышения значений CBV (Г), CBF (Д), без повышения значений FED (Е) График изменения уровней maxSUV и TBR (Ж), значения показателей перфузии (И)

По данным статистического анализа полученных в нашем исследовании данных, минимальные значения перфузионных показателей (представлены в Таблице 23) отмечались у пациентов с глиомами Gr II. Максимальные значения в подгруппе пациентов, которым проводилась КТ-перфузия (представлены в Таблице 23), отмечались у пациентов с глиобластомами, что обусловлено высоким уровнем опухолевого неангиогенеза.

Данные максимальных значений, медиан и минимальных количественных значений параметров перфузии в опухолевой ткани (CBF, CBV, MTT и FED) и белом веществе контралатеральной стороны (CBFn, CBVn, MTTn и FEDn) для групп глиальных опухолей Grade I-II и Grade III-IV представлены на Рисунке 33.

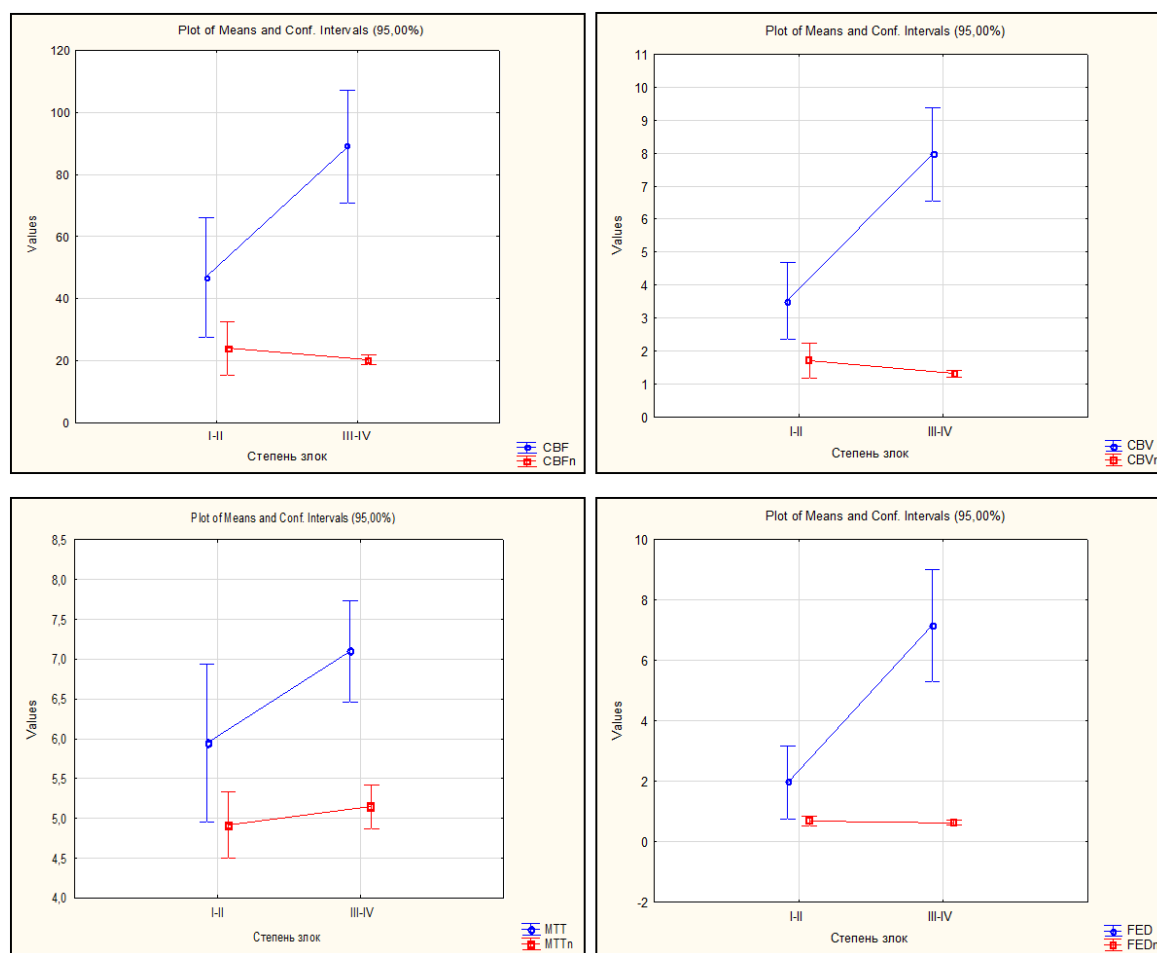


Рисунок 33 – Максимальные значения, медианы и минимальные значения параметров перфузии в глиомах (CBF, CBV, MTT и FED) и неизменном мозговом веществе (CBFn, CBVn, MTTn и FEDn) в рамках дифференциальной диагностики между группами глиальных опухолей Grade I-II и Grade III-IV (гистограмма)

Исходя из представленных данных, стоит отметить отсутствие пересечений показателей CBF и CBV при сравнении групп пациентов с глиальными опухолями, что позволяет использовать эти параметры в дифференциальной диагностике степени анаплазии глиом. В то же время нами было отмечено пересечение диапазона значений показателя перфузии МТТ в каждой из сравниваемых групп, следовательно, параметр МТТ не может быть использован как достоверный показатель степени дифференцировки глиальных опухолей.

Для определения наиболее эффективного для дифференциальной диагностики глиальных опухолей по степени анаплазии показателя КТ-перфузии, а так же для определения чувствительности и специфичности всех параметров КТ-перфузии нами были оценены графики ROC- анализа, или бинарной логистической регрессии.

В Таблице 24 представлены результаты расчетов пороговых значений (cut-off) для оценки степени злокачественности глиальных опухолей, а также определения чувствительности и специфичности данного порога для всех исследованных показателей КТ-перфузии.

Таблица 24 – Результаты ROC-анализа показателей КТ-перфузии

	CBF	CBV	МТТ	FED
AUC	0,83	0,86	0,72	0,89
Cut off – пороговое значение	56,19	5,88	6,16	2,04
Specificity	0,81	0,95	0,80	0,80
Sensitivity	0,90	0,76	0,68	0,86
min specificity 2.5-97.5	0,70	0,85	0,60	0,60
max specificity 2.5-97.5	1,00	1,00	0,95	0,95
min sensitivity 2.5-97.5	0,65	0,62	0,51	0,73
max sensitivity 2.5-97.5	0,89	0,89	0,84	0,97
AUC_min	0,70	0,75	0,57	0,79
AUC_max	0,95	0,97	0,86	0,99

По результатам ROC-анализа, наиболее высокими значениями чувствительности и специфичности в рамках дифференциальной диагностики глиальных опухолей по степени злокачественности между пациентами с глиальными опухолями Gr I-II и Gr III-IV обладают параметры CBF и 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);

Показатели МТТ по полученным нами данным имеют более низкие диагностические характеристики: чувствительность и специфичность 68% и 80%, соответственно, при пороговом значении = 6,16.

Результаты построения ROC-кривых для значений CBF, CBV и FED представлены на Рисунке 34.

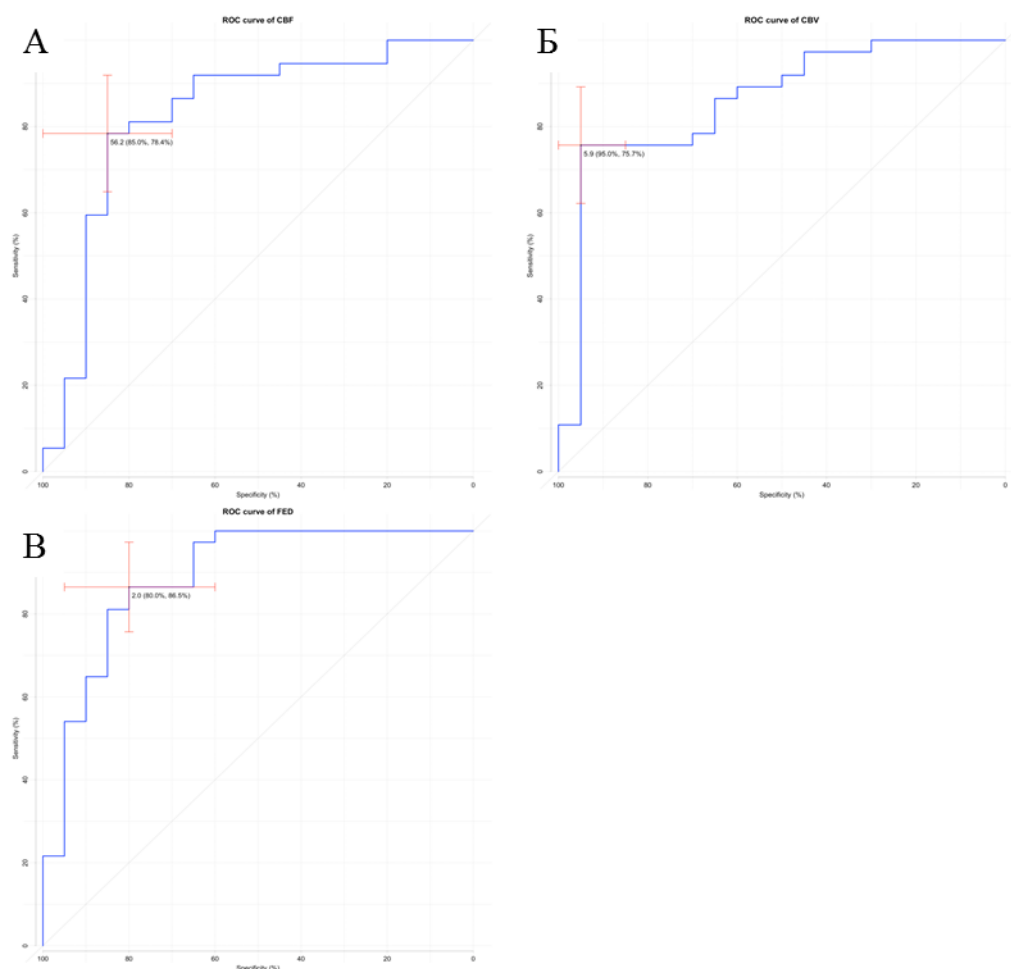


Рисунок 34 – Сравнение ROC-кривых параметров CBF (A), CBV (Б) и FED (В) для дифференциальной диагностики глиальных опухолей Grade I-II от Grade III-IV.

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.

3.5. Комплексная оценка значения $TBR_{1,2,3}$ и показателей КТ-перфузии в группах пациентов с глиальными опухолями Gr I-II и Gr III-IV в рамках одного исследования

Учитывая комплексный метод исследования с применением ПЭТ/КТ и КТ-перфузии (n=57), была проведена оценка чувствительности и специфичности при использовании двух диагностических параметров: параметров КТ-перфузии и значений TBR_1 , полученных при ПЭТ/КТ с ^{18}F ФЭТ:

- TBR и CBF;
- TBR и CBV;
- TBR и FED.

Значения индекса TBR были выбраны, учитывая результаты статистического анализа чувствительности и специфичности всех измеренных параметров (maxSUV, meanSUV, TBRmean, TBRmax/mean), как имеющего наибольшую диагностическую точность. Из показателей перфузии был исключен параметр MTT в связи с его низкой диагностической точностью (чувствительность и специфичность 68% и 80%, соответственно, AUC 0,72). Для визуальной оценки использовались диаграммы рассеяния.

На Рисунке 35 показано рассеивание измеренных показателей CBF и TBR на диаграмме. Зеленые линии - оптимальные пороги (CUT-OFF) по ROC-анализу, пунктирные линии – 2,5%-ые доверительные интервалы. Синим цветом отмечены результаты для случаев из группы Gr I-II, красным – из группы Gr III-IV, по данным гистологии.

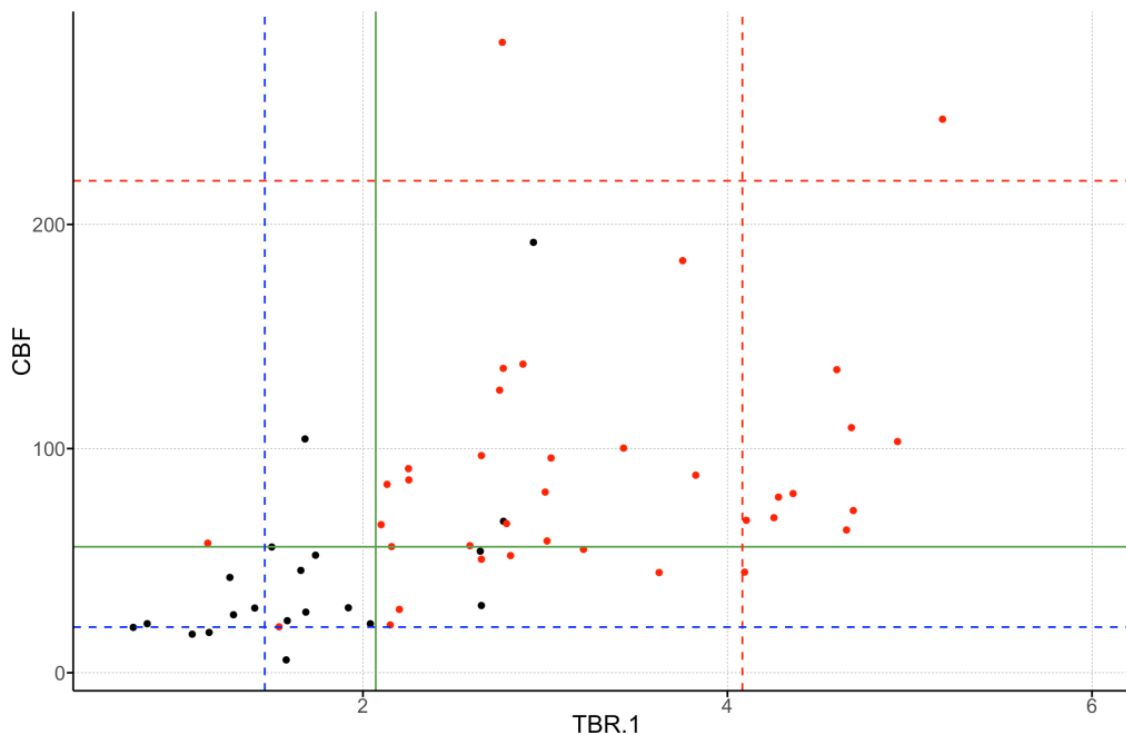


Рисунок 35 – Диаграмма рассеивания измеренных показателей CBF и TBR. Зеленые линии - оптимальные пороги (CUT-OFF) по ROC-анализу, пунктирные линии – 2,5%-ые доверительные интервалы. Синим цветом отмечены результаты для случаев из группы Gr I-II, красным – из группы Gr III-IV, по данным гистологии

Для оценки чувствительности и специфичности диагностики при комплексном использовании параметров TBR и CBF (CBV, FED) составлялись четырехпольные таблицы. Каждое из наблюдений было отнесено в одну из клеток этой таблицы.

Стандартом в определении степени злокачественности опухоли являлись данные гистологии. В клетке «А» указывалось количество совпадающих по гистологии и одновременно по TBR+CBF заключений о принадлежности к **группе I**, в клетке «Б» – ложноотрицательный (ЛО) по TBR+CBF результат, в клетке «С» – ложноположительный (ЛП) по TBR+CBF результат и в клетке D – число совпадений о принадлежности к **группе II**.

Представлена четырехпольная Таблица 25 для оценки чувствительности и специфичности измеренных показателей CBF и TBR.

Таблица 25 – Оценка чувствительности и специфичности показателей CBF и TBR.

		Гистология	
		I-II	III-IV
TBR+CBF	1	A=17	Б=1
	2	C=1	D=33
		18	34

По результатам оценки чувствительности и специфичности TBR₁+CBF, с учетом двух использованных методов, получены следующие результаты:

- при оценке двух параметров TBR₁+CBF чувствительность = 97,1%; специфичность = 94,4%.

- по данным статистического анализа (Глава 3.2) для одного диагностического параметра TBR₁: чувствительность = 90,63%; специфичность = 81,58%;

- по данным статистического анализа (Глава 3.3) для одного диагностического параметра CBF: чувствительность = 78,38%; специфичность = 85,0%;

На Рисунке 36 показано рассеивание измеренных показателей CBV и TBR.

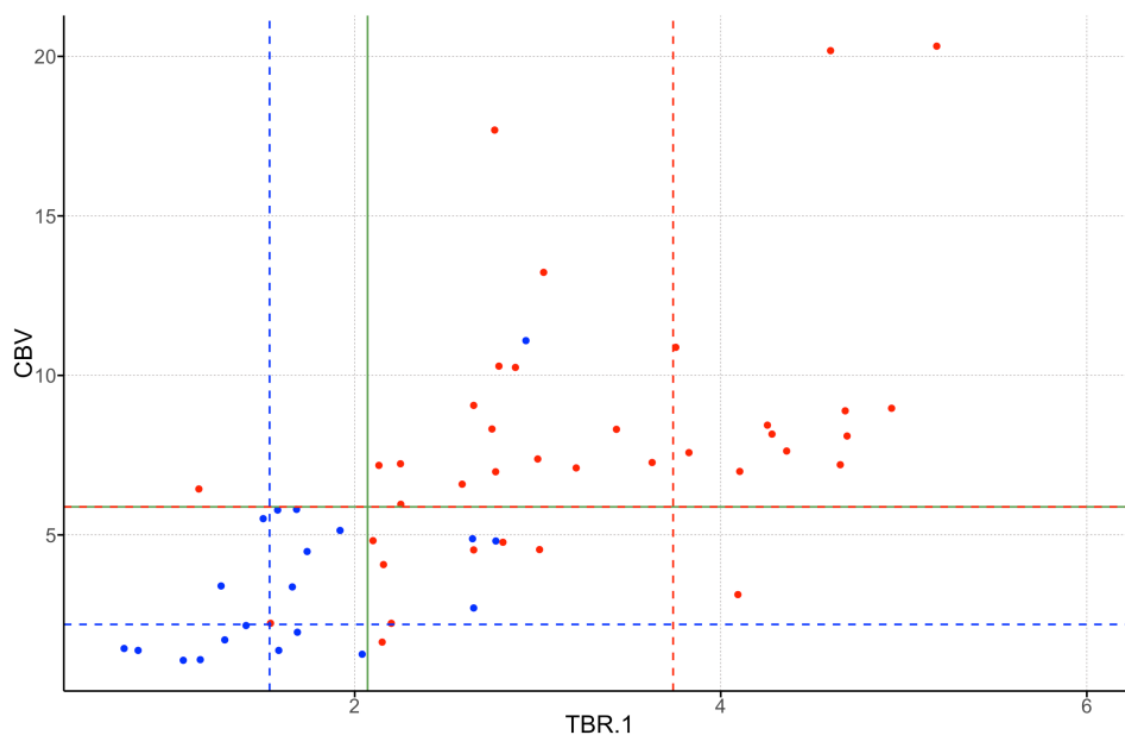


Рисунок 36 – Диаграмма рассеивания измеренных показателей CBV и TBR. Зеленые линии - оптимальные пороги (CUT-OFF) по ROC-анализу, пунктирные линии – 2,5%-ные доверительные интервалы

Четырехпольная таблица 26 сформирована для оценки чувствительности и специфичности измеренных показателей CBV и TBR.

Таблица 26 – Оценка чувствительности и специфичности показателей CBV и TBR

		Гистология	
		I-II	III-IV
TBR+CBV	1	17	1
	2	1	28
		18	29

Из анализа представленных в Таблице 26 результатов, получены данные чувствительности и специфичности TBR_1+CBV , с учетом двух использованных методов:

- при оценке двух параметров TBR_1+CBV чувствительность = 96,6%; специфичность = 94,4%;

- по данным статистического анализа (Глава 3.2) для одного диагностического параметра TBR_1 : чувствительность = 90,63%; специфичность = 81,58%;

- по данным статистического анализа (Глава 3.3) для одного диагностического параметра CBV : чувствительность = 75,7%; специфичность = 95,00%.

На Рисунке 37 показано рассеивание измеренных показателей FED и TBR.

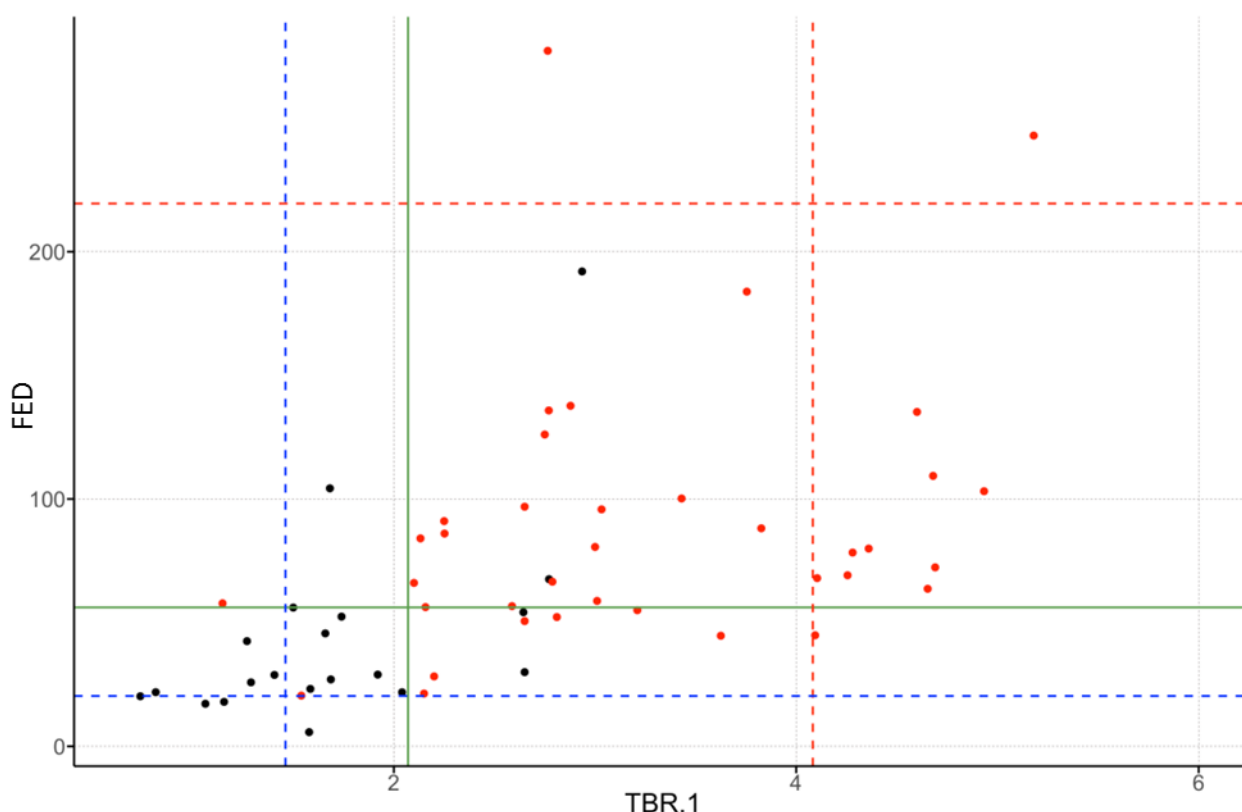


Рисунок 37 – Диаграмма рассеяния измеренных показателей FED и TBR. Зеленые линии - оптимальные пороги (CUT-OFF) по ROC анализу, пунктирные линии –2,5%-ые доверительные интервалы

Четырехпольная таблица для оценки чувствительности и специфичности измеренных показателей FED и TBR -Таблица 27.

Таблица 27 – Оценка чувствительности и специфичности показателей FED и TBR

		Гистология	
		I-II	III-IV
TBR+FED	1	12	2
	2	1	35
		13	37

По результатам оценки чувствительности и специфичности TBR_1+FED , с учетом двух использованных методов, получены результаты:

- при оценке двух параметров TBR_1+FED чувствительность = 94,6%; специфичность = 92,3%.

- по данным статистического анализа (Глава 3.2) для одного диагностического параметра TBR_1 : чувствительность =90,63%; специфичность = 81,58%;

- по данным статистического анализа (Глава 3.3) для одного диагностического параметра FED : чувствительность = 86,5%; специфичность =80,00%.

Значения чувствительности и специфичности по всем исследованным параметрам, указанным в Главах 3.2, 3.3 и 3.4, суммированы в Таблице 28.

Таблица 28 – 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.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опухоли головного мозга составляют не менее 4-8% от всех злокачественных новообразований у взрослого населения и находятся на первом месте по темпам роста заболеваемости среди всех опухолевых новообразований. Среднегодовой темп прироста заболеваемости составляет не менее 3,6%. По частоте встречаемости глиальные опухоли находятся на первом месте среди первичных опухолей головного мозга и занимают второе место по количеству летальных исходов у больных раком в возрасте моложе 35 лет и четвертое по смертности у пациентов моложе 54 лет. Несмотря на активное развитие методов диагностики и лечения глиом, а так же прогресс в понимании механизмов возникновения и прогрессии, средняя продолжительности жизни пациентов с глиомами высокой степени злокачественности выросла незначительно. Одним из основных методов лечения глиом является хирургическое удаление, эффективность которого напрямую коррелирует с достоверной оценкой границ опухоли и своевременной визуализацией анапластической трансформации.

Значимое влияние на выживаемость пациентов с глиальными опухолями головного мозга, а также на качество их жизни, имеет своевременная диагностика опухоли. Учитывая различные, как нейрохирургические, так и адьювантные подходы к лечению пациентов с глиомами, в зависимости от уровня их злокачественности и локализации, важно наиболее раннее выявление и наиболее четкая дифференциация степени анаплазии новообразований.

Стандартные методы лучевой диагностики, такие как МРТ и КТ, в первую очередь ориентированы на оценку структурных изменений в опухоли. Хорошо известно, что уровень накопления МР-контрастного вещества зависит от степени васкуляризации, степени нарушения ГЭБ, объема межклеточного пространства. При этом до 30% доброкачественных глиом характеризуются очаговым накоплением контрастного препарата и до 15% злокачественных глиальных новообразований не накапливают контрастное вещество. Несмотря на несомненные успехи в области диагностики и лечения глиом ГМ, до сих пор остается целый ряд «белых» пятен в исследовании характеристик роста и

инвазивной способности опухолевой ткани в мозговое вещество. К таким важным особенностям интракраниальных новообразований относится их метаболическая активность, кровоснабжение и опухолевая гемодинамика.

Наряду с КТ и МРТ, в диагностике опухолей головного мозга всё большее распространение получает метод ПЭТ/КТ, дающий возможность не только визуализировать опухолевое образование, но и основываясь на молекулярных и биохимических свойствах количественно охарактеризовать опухоли *in vivo*.

На данный момент, в работах ряда авторов продемонстрированы возможности ПЭТ/КТ с различными РФП (^{18}F -ФДГ, ^{18}F -ФЭТ и ^{11}C -МЕТ) как в рамках первичной дифференциальной диагностики и определения зоны максимальной опухолевой активности, так и в рамках оценки динамики метаболической активности образования при последующем контрольном исследовании. В последние годы в ПЭТ-диагностике опухолей головного мозга всё больше работ посвящены использованию в качестве РФП ^{18}F -ФЭТ. Выявлена прямая зависимость между степенью накопления ^{18}F -ФЭТ в глиальных опухолях и прогнозом течения заболевания (прогрессирование, малигнизация).

Одним из важнейших аспектов изучения внутримозговых образований, наряду с определением размеров и характера изменений, является оценка гемодинамических свойств опухоли, позволяющая уточнить наиболее вероятную гистологическую форму новообразования, а так же степень активности её роста. Наиболее эффективным методом количественной оценки гемодинамических изменений интракраниальных опухолевых образований является КТ-перфузия.

Однако, несмотря на лавинообразное развитие новых и совершенствования ранее изученных методик в нейроонкологии, внедрение методов количественной оценки характеристик интракраниальных опухолевых процессов в рутинную практику происходит медленно. После анализа отечественной и международной литературы по этому вопросу мы пришли к заключению, что на данный момент одним из приводящих к этому факторов является недостаточное количество обобщающей информации по возможностям комбинации методов и методик в рамках одного исследования или комплекса последовательно проведенных

диагностических процедур, разнородные и зачастую несопоставимые результаты оценки диагностических возможностей отдельных методик. Все это не позволяет выработать единые стандарты, подобрать диагностические критерии и определить наиболее оптимальные диагностические алгоритмы в рутинной практике.

Так, например, несмотря на большое количество публикаций, посвященных возможностям КТ-перфузии в диагностике глиом головного мозга, исследований оценки количественных значений КТ-перфузии для дифференциальной диагностики глиом разной степени злокачественности и оценки прогноза заболевания не так много, и проведены они на небольших выборках пациентов, преимущественно касательно глиом высокой степени злокачественности.

Научных работ и исследований в области применения ^{18}F -ФЭТ в диагностике глиальных новообразований в России нами не обнаружено, более того, в мировой практике не было проведено сопоставительных исследований между КТ-перфузионными методикой и технологией ПЭТ/КТ.

Проведенные на небольших разнородных группах исследования с применением ПЭТ и МР-перфузии не могут служить основой для достоверной дифференциальной диагностики степени анаплазии глиом. Так, в работе Christian P. Filss 2014, в которой проанализированы методы ПЭТ и МР-перфузии, говорится о высоком вкладе результатов ПЭТ с ^{18}F -ФЭТ в оценку степени анаплазии глиальных новообразований и отмечается невозможность заменить их данными МР-перфузии [155]. Также стоит обратить внимание, что анализ МР-перфузии является полуколичественным и зависит от многих переменных, в то время как результаты КТ-перфузии являются количественными и более применимы в статистической обработке.

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

В рамках данного исследования в период с 2014 по 2017гг. нами было обследовано 102 пациента с глиальными опухолями головного мозга,

обратившихся в «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» для уточняющей диагностики и дальнейшего лечения выявленных у них злокачественных новообразований. Критериям включения в группу исследования было наличие у пациентов объемного образования головного мозга по данным проведенного МРТ-исследования. Противоопухолевую терапию до момента исследования пациенты не получали.

В исследование были включены пациенты с глиальными опухолями всех степеней злокачественности. Стоит обратить внимание, что в большинстве опубликованных исследований используются выборки из глиом Grade III-IV или только Grade IV, в то время как данные о результатах обследования в группе глиом низкой степени злокачественности малочисленны. Также, пациенты с олигодендроглиомами в существующих исследованиях исключены из выборки, хотя публикации утверждают о снижении диагностической точности исследований с применением «аминокислотных» ПЭТ-радиотрейсеров при наличии в исследуемой группе пациентов с опухолями олигодендроглиальной дифференцировки [156].

Всем 102-м пациентам было проведено исследование ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ.

Пациенты были разделены на 2 основные группы в зависимости от степени злокачественности объемных образований:

I группа - 38 (37,26%) больных с глиальными образованиями Grade I-II;

II группа - 64 (62,74%) пациента с глиальными опухолями Grade III-IV.

В отдельную **подгруппу** выделены 57 пациентов из **I** (n=20 (52,6%)) и **II** (n=37 (57,8%)) **групп**, которым на третьем этапе ПЭТ/КТ-исследования была проведена КТ-перфузия на уровне объемного образования.

В работе были исследованы показатели накопления в неизменном, контралатерально расположенном от опухоли, веществе головного мозга (maxSUVn и meanSUVn). Медианы значений уровня фиксации РФП в непораженном веществе головного мозга значимо не отличались у пациентов с глиомами низкой и высокой степени злокачественности:

- для **группы I** maxSUVn - 1,13/1,25/1,51 и meanSUVn - 0,57/0,75/0,93,

соответственно трем этапам исследований;

- для **II группы** $\max\text{SUV}_n$ - 1,13/1,24/1,54 и meanSUV_n - 0,58/0,74/0,96, соответственно трем этапам исследований.

При оценке полученных данных с применением критерия Mann-Whitney не выявлено значимых ($p > 0.2$) отличий между уровнем накопления РФП в неизменном мозговом веществе контралатеральной стороны при различных гистологических вариантах глиальных новообразований. Основываясь на полученных данных, показатели уровня фиксации РФП контралатерально глиальной опухоли - $\max\text{SUV}_n$ и meanSUV_n - могут быть использованы для вычисления и впоследствии достоверной оценки значений TBR (Tumor to Brain Ratio).

В нашем исследовании во всех ($n=102$) случаях уровень накопления РФП в непораженных структурах головного мозга увеличивался от первого этапа к третьему, что обусловлено постепенным транспортом «меченной» аминокислоты в неизмененные структуры головного мозга.

При оценке возможностей уровня фиксации РФП ($\max\text{SUV}$ и mean SUV) в дифференциальной диагностике степени анаплазии глиальных опухолей были отмечены значимые ($p < 0.001$) отличия между уровнями фиксации РФП у пациентов из I и II групп.

Были определены чувствительность и специфичность (с учетом пороговых значений cut-off) для всех измеренных значений аккумуляции РФП на всех этапах исследования. Наибольшую диагностическую точность показали параметры $\max\text{SUV}$ (чувствительность и специфичность 81% и 82%, соответственно; пороговое значение = 2,51, $\text{AUC} = 0,87$) и $\max\text{SUV}_2$ (чувствительность и специфичность 91% и 71%, соответственно; пороговое значение = 2,21, $\text{AUC} = 0,86$).

На следующем этапе исследования всем пациентам была проведена оценка соотношения уровня фиксации РФП в опухоли ($\max\text{SUV}_{1,2,3}$ и $\text{meanSUV}_{1,2,3}$) и неизменном мозговом веществе контралатерально очагу поражения ($\max\text{SUV}_{n1,2,3}$ и $\text{meanSUV}_{n1,2,3}$), с формированием индексов TBR_{\max} , TBR_{mean} и

TBR_{max}/mean, соответственно трем этапам исследования. При оценке их количественных значений нами была выявлена возможность достоверно ($p < 0.001$) дифференцировать глиальные опухоли Gr I-II от Gr III-IV. Для определения наиболее информативного для дифференциальной диагностики глиальных опухолей по степени злокачественности варианта индексов TBR (TBR_{max}, TBR_{mean}, TBR_{max}/mean), а так же для определения чувствительности и специфичности этого параметра оценивали графики ROC-анализа, или бинарной логистической регрессии.

Наибольшую эффективность в оценки градации глиом показали параметры TBR₁ (чувствительность – 90,6%, специфичность – 81,6%, AUC = 0,89), при пороговом значении 2,07, и TBR₂ (чувствительность – 89,1%, специфичность – 81,6%, AUC = 0,89), при пороговом значении 2,05. Что не противоречит имеющимся литературным данным [157,158].

Однако в отдельных зарубежных работах наибольшую эффективность в градации глиом показали значения TBR_{mean}, что не было подтверждено результатами нашими результатами.

Значения специфичности maxSUV_{1,2,3} (82%, 71%, 76%) и TBR_{1,2,3} (82%, 82%, 76%) могут быть обусловлены неоднородностью групп исследованных пациентов и включением в **группу I** пациентов с опухолями с большим вкладом олигодендроглиального компонента в структуру опухоли, в то время как наибольшие показатели специфичности отмечались в работах по ПЭТ/КТ с применением аминокислотных радиотрейсеров, где пациенты с олигодендроглиомами были намеренно исключены из статистической выборки [156].

В нашем исследовании данные статистического анализа выявили более высокие показатели эффективности параметров TBR (TBR₁- AUC = 0,89 и TBR₂- AUC = 0,89) при сравнении со значениями фиксации РФП, без учёта референсных значений контралатеральной стороны (maxSUV - AUC = 0,87 и maxSUV₂ - AUC = 0,86).

При оценке динамических изменений параметров TBR (Δ TBR для трех этапов исследования) для каждой степени злокачественности глиальных опухолей (Gr I-IV) не подтверждена диагностическая значимость данного параметра в рамках дифференциальной диагностики глиом по степени анаплазии.

Одной из важнейших задач нейровизуализации является оценка опухолевого ангиогенеза и опухолевой перфузии. В рамках этой задачи в нашем исследовании было проведено 57 КТ-перфузионных исследований у пациентов из **I** (n=20 (52,6%)) и **II** (n=37 (57,8%)) групп. В то время как изолированная оценка методами МРТ и КТ-перфузии опухолей становится все больше рутинной процедурой [70,159], работ, посвященным комплексному обследованию с применением ПЭТ/КТ и КТ-перфузии в рамках одного исследования, в дифференциальной диагностике глиом не проводилось. В ряде исследований по оценке эффективности противоопухолевой терапии выяснили, что неоангиогенез и метаболизм опухоли могут изменяться независимо друг от друга [160]. Это объясняется тем, что перфузия опухоли отражает в первую очередь область неоваскуляризации, дает информацию о собственной капиллярной сети опухоли, об особенностях ее гемодинамики, тогда как ПЭТ дает информацию о метаболической активности опухоли [161]. Что является обоснованием использования обеих методик для получения дополняющей друг друга информации.

Цели нашей работы частично пересекаются с работой, проведенной Filss в 2014 по сопоставлению данных МР-перфузии и данных ПЭТ с ^{18}F -ФЭТ, однако в этой работе автор сравнивал не диагностическую эффективность комплекса ПЭТ и МРТ в градации опухолей, а разницу объема опухолевой ткани, визуализируемой при МР-перфузии и при ПЭТ-исследовании [155].

В сравнительной оценке количественных параметров перфузии (CBFn, CBVn, MTTn, FEDn) в белом веществе контралатеральной от опухоли стороны, в частности их максимальных и минимальных значений у пациентов из групп **I** (n=20) и **II** (n=37), выявлено пересечение диапазонов каждого из исследованных значений – показатели перфузии в белом веществе непораженной ткани головного

мозга не отличались у пациентов с глиомами Gr I-II и Gr III-IV (CBFn - $p > 0,24$; CBVn - $p > 0,05$; MTTn - $p > 0,34$; FEDn - $p > 0,6$).

В опухолевой ткани показатели КТ-перфузии CBF, CBV, MTT и FED значимо ($p < 0,007$) отличаются между пациентами с глиальными опухолями Gr I-II и Gr III-IV.

В определении степени злокачественности опухоли более информативны (определение чувствительности и специфичности с учетом ROC-анализа) оказались параметрические карты скорости и объема кровотока (CBF - чувствительность и специфичность 90% и 81%, AUC = 0,83; при пороговом значении = 56,19; CBV - чувствительность и специфичность 75,7% и 95%, AUC = 0,86; при пороговом значении = 5,88; FED - чувствительность и специфичность 86,5% и 80%, AUC = 0,89; при пороговом значении = 2,04).

Все глиомы III и IV степени злокачественности имели повышенные значения CBF, CBV и FED, максимальные значения 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.

Основываясь на высоких показателях эффективности КТ-перфузии, можно констатировать, что данная методика является основой для дальнейшего использования как дополнительный метод исследования глиальных опухолей.

Комплексная оценка данных ПЭТ/КТ и КТ-перфузии была проведена с учетом изученных в данной 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, и AUC 0,72). В рамках дальнейшего анализа рассматривались пары: TBR и CBF;

TBR и CBV; TBR и FED.

Для визуальной оценки использовались диаграммы рассеяния. Для оценки чувствительности и специфичности диагностики при комплексном использовании параметров TBR и CBF (CBV, FED) составлялись четырехпольные таблицы. Каждое из наблюдений было отнесено в одну из клеток этой таблицы.

Стандартом в определении степени злокачественности опухоли являлись данные гистологии. В клетке «А» указывалось количество совпадающих по гистологии и одновременно по TBR+CBF (TBR+CBV, TBR+FED) заключений о принадлежности к **группе I**, в клетке «Б» – ложноотрицательный (ЛО) по TBR+CBF результат, в клетке «С» – ложноположительный (ЛП) по TBR+CBF результат и в клетке D – число совпадений о принадлежности к **группе II**.

По результатам оценки чувствительности и специфичности TBR₁+CBF (CBV, FED), с учетом двух использованных методов, получены результаты:

- при оценке двух параметров TBR₁+CB - чувствительность = 97,1%; специфичность = 94,4%;

- при оценке двух параметров TBR₁+CBV - чувствительность = 96,6%; специфичность = 94,4%;

- при оценке двух параметров TBR₁+FED - чувствительность = 94,6%; специфичность = 92,3%.

По данным проведенного статистического анализа для одного диагностического параметра:

- TBR₁: чувствительность = 90,63%; специфичность = 81,58%;

- CBF: чувствительность = 78,38%; специфичность = 85,00%;

- CBV: чувствительность = 75,7%; специфичность = 95,00%.

- FED: чувствительность = 86,5%; специфичность = 80,00%&

Значения чувствительности и специфичности по всем исследованным параметрам, указанным в Главах 3.2, 3.3, 3.4 и 3.5, приведены в сводной Таблице 29.

Таблица 29 – 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 опухоли, обеспечивает объективные критерии для своевременной 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); maxSUV_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 38.

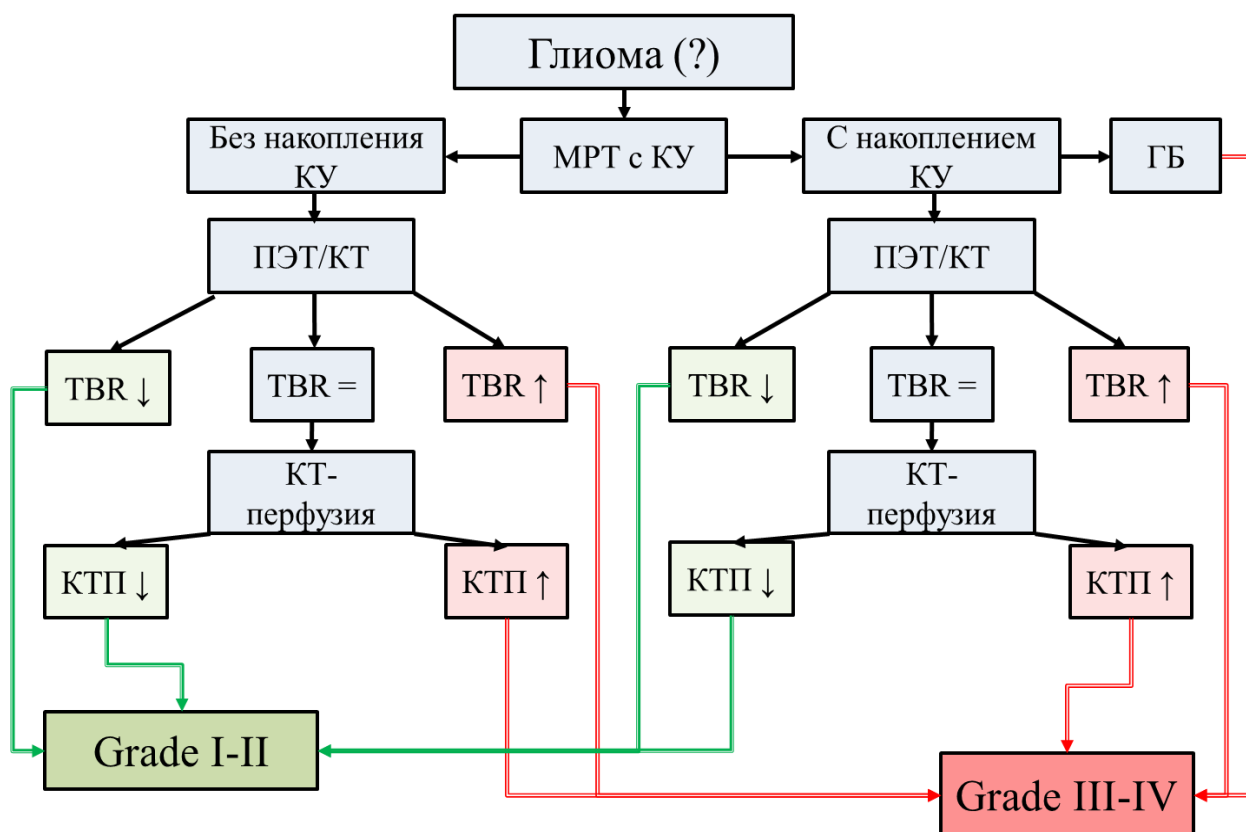


Рисунок 38 – Алгоритм обследования пациентов с глиальными опухолями головного мозга

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, значительно 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 УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ГЭБ - гематоэнцефалический барьер

ДВ МРТ – диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография

ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения

ИКД – измеряемый коэффициент диффузии

КС – контрастное средство

КТ – компьютерная томография

КТП – КТ-перфузия

ЛТ – лучевая терапия

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПЭТ – позитронная эмиссионная томография

ПЭТ/КТ – гибридная технология, включающая позитронную эмиссионную томографию и компьютерную томографию

РФП – радиофармацевтический препарат

РФЛС – радиофармацевтическое лекарственное средство

ЦНС – центральная нервная система

^{11}C -МЕТ - ^{11}C -Метионин

^{18}F -ДОПА - ^{18}F -Дигидроксифенилаланин

^{18}F -ФДГ - ^{18}F -Фтордезоксиглюкоза

^{18}F -ФХ - ^{18}F -Фторхолин

^{18}F -ФЭТ - ^{18}F -Фторэтилтирозин

CBF – скорость мозгового кровотока

CBV – объем мозгового кровотока

FED – сосудистая проницаемость

MTT – среднее время транзита

nCBF – нормализованные значения скорости мозгового кровотока

nCBV – нормализованные значения объема мозгового кровотока

nFED – нормализованные значения сосудистой проницаемости

nMTT – нормализованные значения среднего времени транзита

ROI – область интереса

SUV – standardized uptake value - стандартизованная единица уровня поглощения

РФП

TBR- Tumor to-Background-Ratio - соотношение SUV в опухоли к SUV в

неизменной ткани головного мозга

TTP – время достижения пика контрастного усиления

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. // МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФБГУ «НМИРЦ» Минздрава России. – Москва. - 2017. –С. 14
2. Weller, M. Personalized care in neuro-oncology coming of age: why we need MGMT and 1p/19q testing for malignant glioma patients in clinical practice / M. Weller et al. //Neuro-oncology. – 2012. – Vol. 14. – № 4. – p. 100-108.
3. Ostrom, Q. T. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007–2011 / Q. Ostrom et al. //Neuro-oncology. – 2014. – Vol. 16. – №. 4. – С. 1-63.
4. Bondy, M. Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium / M. Bondy et al. //Cancer. – 2008. – Vol. 113. – №. S7. – P. 1953-1968.
5. Gupta, K. Molecular markers of glioma: an update on recent progress and perspectives / K. Gupta, P. Salunke//Journal of cancer research and clinical oncology. – 2012. – Vol. 138. – №. 12. – P. 1971-1981.
6. Wen, P.Y. Malignant gliomas in adults / P.Y. Wen, S. Kesari//New England Journal of Medicine. – 2008. – Vol. 359. – №. 5. – P. 492-507.
7. Stupp, R. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial / R. Stupp et al.//The lancet oncology. – 2009. – Vol. 10. – №. 5. – P. 459-466.
8. Абсалямова, О.В. Общероссийский союз общественных объединений ассоциация онкологов России: проект клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с первичными опухолями головного мозга / О.В. Абсалямова, В.А. Алешин, О.Ю. Аникеева и др.- Москва.- 2014.- С. 8-10
9. Liu, C. Mosaic analysis with double markers reveals tumor cell of origin in glioma / C. Liu et al. //Cell. – 2011. – Т. 146. – №. 2. – С. 209-221.
10. Голанов, А. В. Дифференцированный подход к лечению глиом

низкой степени злокачественности : дис. – М, 1992.

11. Олюшин, В. Е. Новые технологии в терапии больных злокачественными глиомами полушарий большого мозга / В.Е. Олюшин и др. //Практическая онкология. – 2013. – Т. 14. – №. 3. – С. 175-179.

12. Кобяков, Г. Л. Химиотерапия в комплексном лечении больных с первичными злокачественными опухолями головного мозга //Автореферат на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – 2011.

13. Allahdini, F. Factors affecting the outcomes of patient's suffering from chronic subdural hematoma after surgery by burr-hole hole-drainage method; a cross sectional survey. / F. Allahdini et al. //– 2010.

14. Малкаров, М.С. Методы интраоперационного контроля при удалении внутримозговых опухолей головного мозга. / М.С. Малкаров, О.Н. Древаль, А.Н. Бозунов и др. //Журнал «Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко». 2010. – № 3. – С. 20-25

15. Омаров, А. Д. Лечение гидроцефалии опухолевой этиологии. Современное состояние проблемы / А.Д. Омаров и др. //Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2011. – Т. 4. – №. 11.

16. Stewart, L. A. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials./ L.A. Stewart et al.//– 2002.

17. Brada, M. Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma / M.L. Brada et al. //J Clin Oncol. – 2010. – Vol. 28. – №. 30. – P. 4601-4608.

18. Stupp, R. High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / R. Stupp et al. //Annals of oncology. – 2010. – Vol. 21. – №. suppl_5. – P. 190-193.

19. Труфанов, Г.Е. Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ-КТ) в онкологии / Г.Е. Труфанов, В. В. Рязанов, Н. И. Дергунова, А. А. Дмитращенко, Е. М. Михайловская // - 2005.

20. Сергеев, П.В. Контрастные средства / П.В. Сергеев, Ю.А. Поляев,

А.Л. Юдин, Н.Л. Шимановский // М.: Известия,-2007.- с.496.

21. Корниенко, В. Н. Диагностическая нейрорадиология / В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин //Москва. – 2009. – Т.1– С. 103-127.

22. Долгушин, М.Б. Метод перфузионной компьютерной томографии в дифференциальной диагностике солитарных метастазов различной этиологии / М.Б. Долгушин, И.Н. Пронин, Л.М. Фадеева, В.Н. Корниенко // Невский радиологический форум, Санкт-Петербург, 2007. – С. 18.

23. Dolgushin, M.B. Perfusion Computed Tomography in different diagnostics of brain metastases and high grade gliomas. / M.B. Dolgushin, I.N. Pronin, L.M. Fadeeva, V.N. Kornienko // European Society of Neuroradiology XXXI Congress and 15 Advanced Course. - 2006.- 13-16 September. - Geneva, Switzerland. – P. 43.

24. la Fougere, C. Molecular imaging of gliomas with PET: opportunities and limitations / C. la Fougere et al. //Neuro-oncology. – 2011. – Vol. 13. – №. 8. – P. 806-819.

25. Pauleit, D. Comparison of 18F-FET and 18F-FDG PET in brain tumors / D. Pauleit et al. //Nuclear medicine and biology. – 2009. – Vol. 36. – №. 7. – P. 779-787.

26. Shinoura, N. Brain tumors: detection with C-11 choline PET / N. Shinoura et al. //Radiology. – 1997. – Vol. 202. – №. 2. – P. 497-503.

27. Langen, K.J. Comparison of fluorotyrosinesand methionine uptake in F98 rat gliomas/ K.J. Langen, M. Jarosch, H. Muhlensiepen et al. // Nucl. Med. Biol. 2003; 30: 501–508.

28. Kwee,S.A. Solitary brain lesions enhancing at MR imaging: evaluation with fluorine 18 fluorocholine PET/ S.A. Kwee, J.P. Ko, C.S. Jiang et al.// Radiology. – 2007. – 244: 557-565.

29. Wyss, M.T. Uptake of 18F-Fluorocholine, 18F-FET, and 18F-FDG in C6 gliomas and correlation with 131I-SIP(L19), a marker of angiogenesis/ M.T. Wyss, N. Spaeth, G. Biollaz et al. // J. Nucl. Med. – 2007; Vol. 48; 4: 608-614.

30. Leeds, N. E. Current imaging techniques for the evaluation of brain neoplasms / N.E. Leeds, E. F. Jackson //Current opinion in oncology. – 1994. – Vol. 6.

– №. 3. – P. 254-261.

31. Isselbacher, K. J. Increased uptake of amino acids and 2-deoxy-D-glucose by virus-transformed cells in culture //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1972. – Vol. 69. – №. 3. – P. 585-589.

32. Ishiwata, K. Re-evaluation of amino acid PET studies: can the protein synthesis rates in brain and tumor tissues be measured in vivo? / K. Ishiwata et al. //Journal of Nuclear Medicine. – 1993. – Vol. 34. – №. 11. – P. 1936-1943.

33. Скворцова, Т. Ю. Диагностическая точность ПЭТ с [11 С] метионином в разграничении продолженного роста первичных церебральных опухолей и лучевых поражений головного мозга / Т.Ю. Скворцова и др. //Медицинская визуализация. – 2011. – №. 6. – С. 80-90.

34. Wienhard, K. Increased amino acid transport into brain tumors measured by PET of L-(2-18F) fluorotyrosine / K. Wienhard et al. //Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine. – 1991. – Vol. 32. – №. 7. – P. 1338-1346.

35. Heiss, P. Investigation of transport mechanism and uptake kinetics of O-(2-[18F] fluoroethyl)-L-tyrosine in vitro and in vivo / P. Heiss et al. //Journal of Nuclear Medicine. – 1999. – Vol. 40. – №. 8. – P. 1367.

36. Wester, H. J. Synthesis and radiopharmacology of O-(2-[18F] fluoroethyl)-L-tyrosine for tumor imaging / H.J. Wester et al. //Journal of Nuclear Medicine. – 1999. – Vol. 40. – №. 1. – P. 205.

37. Langen, K. J. 3-(123I) Iodo-alpha-methyltyrosine and (methyl-11C)-L-methionine uptake in cerebral gliomas: A comparative study using SPECT and PET / K.J. Langen et al. //The Journal of Nuclear Medicine. – 1997. – Vol. 38. – №. 4. – P. 517.

38. Weber, W. A. O-(2-[18 F] fluoroethyl)-L-tyrosine and L-[methyl-11 C] methionine uptake in brain tumours: initial results of a comparative study / W.A. Weber et al. //European journal of nuclear medicine. – 2000. – Vol. 27. – №. 5. – P. 542-549.

39. Bergström, M. Discrepancies in brain tumor extent as shown by computed tomography and positron emission tomography using [68Ga] EDTA,[11C] glucose, and

[11C] methionine / M. Bergström et al. //Journal of computer assisted tomography. – 1983. – Vol. 7. – №. 6. – P. 1062-1066.

40. Mosskin, M. Positron Emission Tomography with 11C-Methionine and Computed Tomography of Intracranial Tumours Compared with Histopathologic Examination of Multiple Biopsies / M. Mosskin et al. //Acta Radiologica. – 1987. – Vol. 28. – №. 6. – P. 673-681.

41. Goldman, S. Regional glucose metabolism and histopathology of gliomas: A study based on positron emission tomography-guided stereotactic biopsy / S. Goldman et al. //Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. – 1996. – Vol. 78. – №. 5. – P. 1098-1106.

42. Pirotte, B. Combined positron emission tomography and magnetic resonance imaging for the planning of stereotactic brain biopsies in children: experience in 9 cases / B. Pirotte et al. //Pediatric neurosurgery. – 2003. – Vol. 38. – №. 3. – P. 146-155.

43. Гранов, А. М. Позитронная эмиссионная томография / А. М. Гранов, Л. А. Тютин, Н. А. Костеников //СПб.: Фолиант. – 2008.

44. Jansen, N. L. Dynamic 18F-FET PET in newly diagnosed astrocytic low-grade glioma identifies high-risk patients / N.L. Jansen et al. //Journal of Nuclear Medicine. – 2014. – С. jnumed. 113.122333

45. Ostrom, Q.T. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review. / Q.T. Ostrom, L. Bauchet, F.G. Davis, et al // Neuro Oncol - 2014.- Vol. 16, №7. - P. 896-913.

46. Коновалов, А.Н. Стандарты, рекомендации и опции в лечении глиальных опухолей головного мозга у взрослых / А. Н. Коновалов, А. А. Потапов, В. А. Лошаков, В. Е. Олюшин и соавт // Журнал вопросы нейрохирургии им.Н.Н.Бурденко – 2006. - №2 - с.3-11.

47. Тиглиев, Г.С. Внутрочерепные менингиомы. / Г.С. Тиглиев, В.Е. Олюшин, А.Н. Кондратьев - Издательство РАХН им. проф. А.Л. Поленова. - СПб. - 2001. – С. 560.

48. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2015 году

(заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. // филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – Москва. - 2017. –С. 132

49. Weller, M. Personalized care in neuro-oncology coming of age: why we need MGMT and 1p/19q testing for malignant glioma patients in clinical practice./ M. Weller, R. Stupp, M.E. Hegi et al. //Neuro Oncol. -2012. - P.206-215.

50. Ostrom, QT. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007–2011 / Q.T. Ostrom, H. Gittleman, P. Liao et al. // Neuro Oncol. – 2014. - 16 (Suppl 4). – p.1-63.

51. Измайлов, Т.Р. Отдаленные результаты лечения при опухолях головного мозга 3-4 степени злокачественности / Т.Р. Измайлов, Г.А. Паньшин, П.В. Даценко // Вопросы онкологии. - 2010.- Т.56. №5.- С.565-570.

52. Измайлов, Т.Р. Результаты лучевой терапии при глиомах высокой степени злокачественности / Т.Р. Измайлов, Г.А. Паньшин, П.В. Даценко // Вопросы онкологии. - 2012.- Т.58.- №3.- С. 369-373.

53. Gupta, K. Molecular markers of glioma: an update on recent progress and perspectives / K. Gupta, P. Salunke // J Cancer Res Clin Oncol. – 2012. – 138. – p.1971-1981.

54. Wen, P. Y. Malignant gliomas in adults / P. Y. Wen, S. Kesari // New England Journal of Medicine. – 2008. – Vol. 359. – №. 5. – P. 492-507.

55. Stupp, R. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma / R. Stupp, W.P. Mason, M.J. van den Bent et al. // N Engl J Med/ - 2005. – 352. – P. 987-996.

56. Stupp, R. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial / R. Stupp, M.E. Hegi, W.P. Mason et al. // Lancet Oncol. – 2009. – Vol.10. – P. 459-466.

57. Stupp, R. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma / R. Stupp et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2005. – Vol. 352. – №. 10. – P. 987-996.
58. Chinot, O.L. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma / O.L. Chinot, W. Wick, W. Mason et al. // *N Engl J Med*. – 2014 . – Vol. 370(8). – P.709–722.
59. Weller, M. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma / M. Weller, M. van den Bent, K. Hopkins et al. // *Lancet Oncol*. – 2014 . –Vol. 15(9). – P. 395–403.
60. Никифоров, Б. М. Опухоли головного мозга / Б.М. Никифоров, Д.Е. Мацко // – 2003.
61. Олюшин, В.Е. Глиальные опухоли головного мозга: краткий обзор литературы и протокол лечения больных. / В.Е. Олюшин // *Нейрохирургия*. 2005. - № 4. -С. 41-47.
62. Allahdini, F. Evaluating the prognostic factors effective on the outcome of patients with glioblastoma multiformis: does maximal resection of the tumor lengthen the median survival? / F. Allahdini, A. Amirjamshidi, M. Reza-Zarei, M. Abdollahi // *World Neurosurg*. - 2010. – Vol. 7(2). – P. 128-134.
63. Малкаров, М.С. Методы интраоперационного контроля при удалении внутримозговых опухолей головного мозга. / М.С. Малкаров, О.Н. Древаль, А.Н. Борзунов и соавт. // *Журнал «Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко»*. - 2010.- № 3. - С. 20-25.
64. Омаров, А.Д. Лечение гидроцефалии опухолевой этиологии. Современное состояние проблемы / А.Д. Омаров, Д.Н. Копачев, А.З. Саникидзе и др. // *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи*. - 2011.- №11.
65. Stewart, L.A. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials/ L.A. Stewart // *Lancet*. - 2002- P. 359.
66. Stupp, R. ESMO Guidelines Working Group 2010. High-grade malignant

glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. / R. Stupp, J.C. Tonn, M. Brada, et al// Annals of oncology.-2010. - V.21 - P. 190-193.

67. Коновалов, А.Н. Компьютерная томография в нейрохирургической клинике/ А.Н. Коновалов, В.Н. Корниенко. – Медицина, 1985.

68. Коновалов, А.Н. Магнитно-резонансная томография в нейрохирургии / А.Н. Коновалов, В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин // – Общество с ограниченной ответственностью "Видар". - 1997.

69. Wintermark, M. Comparative overview of brain perfusion imaging techniques / M. Wintermark et al. //Stroke. – 2005. – Vol. 36. – №. 9. – P. 83-99.

70. Jain, R. Correlation of immunohistologic and perfusion vascular parameters with MR contrast enhancement using image-guided biopsy specimens in gliomas/ R. Jain, J. Narang, J. Gutierrez et al. // Acad Radiol. – 2011. – Vol.18. – P. 955–962.

71. Ellika, S. K. Role of perfusion CT in glioma grading and comparison with conventional MR imaging features / S.K. Ellika et al. //American Journal of Neuroradiology. – 2007. – Vol. 28. – №. 10. – P. 1981-1987.

72. Окользин, А.В. Магнитно-резонансная спектроскопия по водороду в характеристике опухолей головного мозга / А.В. Окользин //Онкология. – 2007. – Т. 8. – №. 3.

73. Jain, R. Quantitative estimation of permeability surface-area product in astroglial brain tumors using perfusion CT and correlation with histopathologic grade / R. Jain, S.K. Ellika, L. Scarpace et al. // AJNR Am J Neuroradiol. – 2008. – Vol. 29. – P. 694–700.

74. Chaskis, C. Prognostic value of perfusion-weighted imaging in brain glioma: a prospective study / C. Chaskis et al. //Acta neurochirurgica. – 2006. – Vol. 148. – №. 3. – P. 277-285.

75. Messa, C. PET/CT in diagnostic oncology / C. Messa et al. //The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2004. – Vol. 48. – №. 2. – P. 66.

76. Schoder, H. Head and neck cancer: clinical usefulness and accuracy of PET/CT image fusion / H. Schoder et al. //Radiology. – 2004. – Vol. 231. – №. 1. – P.

65-72.

77. Wen, P.Y. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group / P.Y. Wen, D.R. Macdonald, D.A. Reardon et al. // *J Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P.1963–1972.

78. Macdonald, D.R. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma / D.R. Macdonald, T.L. Cascino, S.C. Schold et al. // *J Clin Oncol.* - 1990. – Vol. 8. – P.1277–1280.

79. van den Bent, M.J. Response assessment in neurooncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas/ M.J. van den Bent, J.S. Wefel, D. Schiff et al. // *Lancet Oncol.* – 2011. – Vol. 12. – P.583–593.

80. Vogelbaum, M.A. Application of novel response/progression measures for surgically delivered therapies for gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) Working Group / V.F. Vogelbaum, S. Jost, M.K. Aghi et al. // *Neurosurgery.* – 2012. – Vol. 70. – P. 234–243.

81. R. Fink, James. Continuing Education: Multi-modality Brain Tumor Imaging – MRI, PET, and PET/MRI / James R. Fink, Mark Muzi, Melinda Peck // *J Nucl Med.* – 2015. – October. – Vol. 56(10). – P. 1554–1561.

82. Ricci, P.E. Imaging of adult brain tumors / P.E. Ricci // *Neuroimaging Clin N Am.* – 1999. – Vol. 9. – P.651–669.

83. Hutter, A. Brain neoplasms: epidemiology, diagnosis, and prospects for cost-effective imaging/ A. Hutter, K.E. Schwetye, A.J. Bierhals et al. // *Neuroimaging Clin N Am.* – 2003. – Vol. 13. – P. 237–250.

84. Lee, Y.Y. Intracranial oligodendrogliomas: imaging findings in 35 untreated cases/ Y.Y. Lee, P. Van Tassel // *AJR Am J Roentgenol.* – 1989. –Vol. 152. – P. 361–369.

85. Lee, Y.Y. Primary central nervous system lymphoma: CT and pathologic correlation/ Y.Y. Lee, J.M. Bruner, P. Van Tassel, H.I. Libshitz // *AJR Am J Roentgenol.* -1986. – Vol. 147. – P. 747–752.

86. Kim, M.M. Advances in Magnetic Resonance and Positron Emission Tomography Imaging: Assessing Response in the Treatment of Low-Grade Glioma /

M.M. Kim, T.S. Lawrence, Y. Cao // *Seminars in radiation oncology*. – 2015. – Vol. 25. – №. 3. – P. 172-180.

87. Cao, Y. Physiologic and metabolic magnetic resonance imaging in gliomas/ Y. Cao, P.C. Sundgren, C.I. Tsien et al. // *J Clin Oncol*. – 2006. – Vol. 24. – P. 1228–1235.

88. Haacke, E.M. Susceptibility-Weighted Imaging: Technical Aspects and Clinical Applications/ E.M. Haacke, S. Mittal, Z. Wu et al. // *Am. J. Neuroradiol*. – 2009. – Vol. 30. – P.19-30.

89. Пронин, И.Н. Тканевая контрастность, обусловленная магнитной восприимчивостью: применение в нейрорентгенологии / И.Н. Пронин, А.М. Туркин, М.Б. Долгушин и соавт. // *Медицинская визуализация*. – 2011. – Т.1. – С. 8-12.

90. Kwock, L. Clinical applications of proton MR spectroscopy in oncology/ L. Kwock, J.K. Smith, M. Castillo et al. // *Technol Cancer Res Treat*. – 2002. – Vol. 1. – P. 17–28.

91. Howe, F.A. Metabolic profiles of human brain tumors using quantitative in vivo ¹H magnetic resonance spectroscopy / F.A. Howe, S.J. Barton, S.A. Cudlip et al. // *Magn Reson Med*. – 2003. – Vol. 49. – P. 223–232.

92. Knopp, E.A. Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging / E.A. Knopp, S. Cha, G. Johnson et al. // *Radiology*. -1999. – Vol. 211. – P. 791–798.

93. Roberts, H.C. Correlation of microvascular permeability derived from dynamic contrast-enhanced MR imaging with histologic grade and tumor labeling index: a study in human brain tumors / H.C. Roberts, T.P. Roberts, A.W. Bollen, S. Ley, R.C. Brasch et al. // *Acad Radiol*. – 2001. – Vol. 8. – P. 384–391.

94. Dhermain, F.G. Advanced MRI and PET imaging for assessment of treatment response in patients with gliomas / F.G. Dhermain, P. Hau, H. Lanfermann et al. // *Lancet Neurol*. – 2010. – Vol. 9. – P. 906–920.

95. Корниенко, В. Н. Контрастирование в нейрорадиологии / В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин // *М*. – 2010.

96. Hara, T. PET imaging of brain tumor with [methyl-11C]choline / T. Hara, N. Kosaka, N. Shinoura et al. // *J. Nucl. Med.* – 1997. – Vol. 38. – P. 842-847.
97. McQuade, P. Positron-emitting isotopes produced on biomedical cyclotrons / P. McQuade, D. J. Rowland, J. S. Lewis et al. // *Current medicinal chemistry.* – 2005. – Vol. 12. – №. 7. – P. 807-818.
98. Pötzi, C. [11C] methionine and [18F] fluorodeoxyglucose PET in the follow-up of glioblastoma multiforme / C. Pötzi et al. // *Journal of neuro-oncology.* – 2007. – Vol. 84. – №. 3. – P. 305.
99. Galldiks, N. Response assessment of bevacizumab in patients with recurrent malignant glioma using [18 F] Fluoroethyl-L-tyrosine PET in comparison to MRI / N. Galldiks et al. // *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* – 2013. – Vol. 40. – №. 1. – P. 22-33.
100. Leeds, N.E. Current imaging techniques for the evaluation of brain neoplasms. – N.E. Leeds, E.F. Jackson // *Curr. Opin. Oncol.* – 1994. – Vol. 6. – P. 254–261.
101. Huang, C. Fluorine-18 labeled amino acids for oncologic imaging with positron emission tomography / C. Huang, J. McConathy // *Current topics in medicinal chemistry.* — 2013. — V. 13. — №. 8. — p. 871–891.
102. Bergström, M. Correction for scattered radiation in a ring detector positron camera by integral transformation of the projections / M. Bergström et al. // *Journal of computer assisted tomography.* – 1983. – Vol. 7. – №. 1. – P. 42-50.
103. Herholz, K. 11C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas / K. Herholz et al. // *Neurology.* — 1998. — V. 50. — №. 5. — p. 1316–1322.
104. Kaschten B. Preoperative evaluation of 54 gliomas by PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and/or carbon-11-methionine / B. Kaschten et al. // *The Journal of Nuclear Medicine.* — 1998. — V. 39. — №. 5. — p. 778–779.
105. Mosskin, M. Positron emission tomography with 11C-methionine and computed tomography of intracranial tumours compared with histopathologic examination of multiple biopsies / M. Mosskin et al. // *Acta Radiologica Diagnosis (Sweden).* — 1987. — V. 28. — №. 6. — p. 673–681.

106. Goldman, S. Regional glucose metabolism and histopathology of gliomas / S. Goldman et al. // *Cancer*. — 1996. — V. 78. — p. 1098–1106.
107. Pirotte, B. Combined positron emission tomography and magnetic resonance imaging for the planning of stereotactic brain biopsies in children: experience in 9 cases / B. Pirotte et al. // *Pediatric neurosurgery*. — 2003. — V. 38. — №.3. — p. 146–155.
108. Позитронная эмиссионная томография: руководство для врачей. Под ред. А.М. Гранова и Л.А. Тютина. 2008: 610
109. Hanakawa, K. High uptake on 11-C methionine PET scan in the pituitary gland of a patient with cerebral glioma after surgical abortion / K. Hanakawa, H. Ikeda, K. Ishii et al. // *No To Shinkei*.-1998.-Vol. 50, N 6.-P. 573-577.
110. Stockhammer, F. Association of F18- Fluoro-Ethyl-Tyrosin uptake and 5-Aminolevulinic acid induced fluorescence in gliomas / F. Stockhammer, M. Misch, P. Horn et al. // *Acta Neurochirurgica*. – 2009.- Vol. 151. - P. 1377-83
111. Weber, W.A. O-(2-[18F]Fluoroethyl)-L-tyrosine and L-[methyl-11C]methionine uptake in brain tumors: initial results of a comparative study / W.A. Weber, H.J. Wester et al. // *Eur. J. Nucl. Med.*-2000.-Vol. 27. - N 5.-P. 542-549.
112. Fueger, B.J. Correlation of 6-18F-fluoro-L-dopa PET uptake with proliferation and tumor grade in newly diagnosed and recurrent gliomas / B.J. Fueger et al. // *Journal of nuclear medicine*. – 2010. – Vol. 51. – №. 10. – P. 1532-1538
113. Langen, K.J. O-(2-[18 F] fl uoroethyl)-L-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications / K.J. Langen et al. // *Nuclear medicine and biology*. — 2006. — V. 33. — №. 3. — p. 287–294.
114. Stockhammer, F. Correlation of F-18-Fluoro-Ethyl-Tyrosin uptake with vascular and cell density in noncontrast-enhancing gliomas / F. Stockhameer, M. Plotkin, H. Amthauer et al. // *J Neurooncol*. -2008. - Vol. 88. – P. 205-10.
115. Weckesser, M. Evaluation of the extension of cerebral gliomas by scintigraphy / M. Weckesser, P. Matheja et al. // *Strahlenther Onkol*.-2000.-Vol. 176, N 4.-P. 180-185.
116. Stöber, B. Differentiation of tumour and inflammation: characterisation of

[methyl-3H]methionine (MET) and O-(2-[18F] fluoroethyl)-L-tyrosine (ФЭТ) uptake in human tumour and inflammatory cells / B. Stöber, U. Tanase, M. Herz et al. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* - 2006. - Vol. 33. - P. 932-939.

117. del Amo, E. M. Pharmacokinetic role of L-type amino acid transporters LAT1 and LAT2 / E.M. del Amo, A. Urtti, M. Yliperttula // *European journal of pharmaceutical sciences.* — 2008. — V. 35. — №. 3. — p. 161–174.

118. Wester, H. J. Synthesis and radiopharmacology of O-(2-[18F] fluoroethyl)-L-Tyrosine for tumor imaging / H.J. Wester et al. // *The Journal of Nuclear Medicine.* — 1999. — V. 40. — №. 1. — p. 205. 29.

119. Hamacher, K. Efficient routine production of the 18F-labelled amino acid O-(2-[18F] fluoroethyl)-L-tyrosine / K. Hamacher, H.H. Coenen // *Applied Radiation and Isotopes.* — 2002. — V. 57. — №. 6. — p. 853–856.

120. Langen, K. J. Comparison of fluorotyrosines and methionine uptake in F98 rat gliomas / K.J. Langen et al. // *Nuclear medicine and biology.* — 2003. — V. 30. — №. 5. — p. 501–508.

121. Kunz, M. Hot spots in dynamic 18FET-PET delineate malignant tumor parts within suspected WHO grade II gliomas/ M. Kunz, N. Thon, S. Eigenbrod et al. // *Neurooncol.* – 2011. – Vol. 13. – P. 307–316.

122. Pauleit, D. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas / D. Pauleit, F. Floeth, K. Hamacher et al. // *Brain.* – 2005. – Vol. 128. – P. 678–687.

123. Niyazi, M. FET-PET for malignant glioma treatment planning/ M. Niyazi, J. Geisler, A. Siefert et al. // *Radiother Oncol.* – 2011. – Vol. 99. – P. 44–48.

124. Plotkin, M. 18F-FET PET for planning of thermotherapy using magnetic nanoparticles in recurrent glioblastoma / M. Plotkin, U. Gneveckow et al. // *Int J Hyperthermia.* – 2006. – Vol. 22. – P. 319–325.

125. Pöpperl, G. Analysis of 18F-FET PET for grading of recurrent gliomas: is evaluation of uptake kinetics superior to standard methods? / G. Pöpperl, F.W. Kreth et al. // *J Nucl Med.* 2006. – Vol. 47. – P. 393–403.

126. Pöpperl, G. FET PET for the evaluation of untreated gliomas: correlation

of FET uptake and uptake kinetics with tumour grading // G. Pöpperl, F.W. Kreth et al. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2007. – Vol. 34. – P. 1933–1942.

127. Jansen, N.L. MRI-suspected low-grade glioma: is there a need to perform dynamic FET PET? / N.L. Jansen, V. Graute, L. Armbruster et al. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2012. – Vol. 39. – P. 1021–1029.

128. Galldiks, N. Response assessment of bevacizumab in patients with recurrent malignant glioma using [18F] fluoroethyl-L-tyrosine PET in comparison to MRI / N. Galldiks, M. Rapp, G. Stoffels et al. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2013. – Vol. 40(1). – P. 22–33.

129. Hutterer, M. O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET predicts failure of antiangiogenic treatment in patients with recurrent high-grade glioma / M. Hutterer, M. Nowosielski et al. // *J Nucl Med*. – 2011. – Vol. 52(6). – P. 856–64.

130. Unterrainer, M. Value of 18F-FET PET for chemotherapy monitoring in non-contrast enhancing gliomas / M. Unterrainer, B. Suchorska et al. // *J Nucl Med*. – 2016. – Vol. 57(supplement 2). – P.14.

131. Galldiks, N. The use of dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-l-tyrosine PET in the diagnosis of patients with progressive and recurrent glioma / N. Galldiks, G. Stoffels et al. // *Neuro Oncol*. – 2015. – Vol. 17(9). – P. 1293–300.

132. Ceccon, G. Dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine positron emission tomography differentiates brain metastasis recurrence from radiation injury after radiotherapy / G. Ceccon, P. Lohmann et al. // *Neuro Oncol*. – 2017. – Vol. 19(2). – P. 281–288.

133. Galldiks, N. Role of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET for differentiation of local recurrent brain metastasis from radiation necrosis / N. Galldiks, G. Stoffels et al. // *J Nucl Med*. – 2012. – Vol. 53(9). – P. 1367–1374.

134. Romagna, A. Suspected recurrence of brain metastases after focused high dose radiotherapy: can [18 F] FET-PET overcome diagnostic uncertainties? / A. Romagna, M. Unterrainer et al. // *Radiat Oncol*. – 2016. – Vol. 11(1). – P. 139.

135. Axel, L. Cerebral blood flow determination by rapidsequence computed tomography / L. Axel et al. // *Radiology*. – 1980. – Vol. 137. – P. 679–686.

136. Cenic, A. Dynamic CT measurement of cerebral blood flow: a validation study/ A. Cenic, D.G. Nabavi, R.A. Craen et al. // *Am J Neuroradiol.* – 1999. – Vol. 20. – P. 63–73.
137. Nabavi, D.G. CT assessment of cerebral perfusion: experimental validation and initial clinical experience / D.G. Nabavi, A. Cenic, R.A. Craen et al. // *Radiology.* – 1999. – Vol. 213. – P.141–149.
138. Nabavi, D.G. Quantitative assessment of cerebral hemodynamics using CT: stability, accuracy, and precision studies in dogs/ D.G. Nabavi, A. Cenic // *J Comput Assist Tomogr.* – 1999. – Vol. 23. – P. 506–515.
139. Wintermark, M. Simultaneous measurement of regional cerebral blood flow by perfusion CT and stable xenon CT: a validation study / M. Wintermark, J.P. Thiran, P. Maeder et al. // *Am J Neuroradiol.* – 2001. – Vol. 22. – P.905–914.
140. Eastwood, J.D. Correlation of early dynamic CT perfusion imaging with whole-brain MR diffusion and perfusion imaging in acute hemispheric stroke / J.D. Eastwood, M.H. Lev et al. // *Am J Neuroradiol.* – 2003. – Vol. 24. – P.1869–1875.
141. Schramm, P. Comparison of perfusion computed tomography and computed tomography angiography source images with perfusion-weighted imaging and diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke of less than 6 hours' duration / P. Schramm, P.D. Schellinger et al. // *Stroke.* - 2004;. – Vol. 35(7). – P. 1652–1658.
142. Wintermark, M. Comparison of admission perfusion computed tomography and qualitative diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke patients / M. Wintermark, M. Reichhart, O. Cuisenaire et al. // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33. – P. 2025–2031.
143. Eastwood, J. D. CT perfusion scanning with deconvolution analysis: pilot study in patients with acute middle cerebral artery stroke / J.D. Eastwood et al. // *Radiology.* – 2002. – Vol. 222. – №. 1. – P. 227-236.
144. Пронин, И. Н. Применение КТ перфузии в стереотаксической биопсии диффузно растущих глиом / И.Н. Пронин и др. // *Невский радиологический форум.* СПб. – 2005. – С. 189.

145. Долгушин, М. Б. ИП SWAN (3.0 тесла МРТ) и КТ-перфузия в комплексной оценке структурных особенностей метастазов в головной мозг и злокачественных глиом / М.Б. Долгушин и др. //Лучевая диагностика и терапия. – 2012. – Т. 3. – С. 41-51.
146. Долгушин, М. Б. ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторхолином в режиме двухэтапного сканирования при биохимических рецидивах рака предстательной железы / М.Б. Долгушин и др. //Онкоурология. – 2015. – №. 2.
147. König, M. Brain perfusion CT in acute stroke: current status / M. König //European journal of radiology. – 2003. – Vol. 45. – P.11-22.
148. Wintermark, M. Dynamic perfusion CT: optimizing the temporal resolution and contrast volume for calculation of perfusion CT parameters in stroke patients / M. Wintermark et al. //American Journal of Neuroradiology. – 2004. – Vol. 25. – №. 5. – P. 720-729.
149. Zakharova N. Investigation of regional cerebral blood flow volume in patients with injuries and its consequences using CT-perfusion method / N. Zakharova et al. //European Society of Neuroradiology XXXI congress, Geneva. – 2006. – P. 13-16.
150. Ellikaa, S.K. Role of Perfusion CT in Glioma Grading and Comparison with Conventional MR Imaging Features / S.K. Ellikaa, R. Jaina, S.C. Patela [et al.] // Am. J. Neuroradiol. –2007. –Vol. 28. –P. 1981–1987.
151. DiNallo, A. M. Quantitative analysis of CT–perfusion parameters in the evaluation of brain gliomas and metastases / A. M. DiNallo, A. Vidiri, S. Marzi et al. // J. Exp. Clin. Cancer Res. –2009. –Vol. 28(1). –P. 38
152. Ahmad, K. Perfusion CT cerebral blood volume and permeability in low and high grades of brain glioma / K. Ahmad, A. Elhameed // The Egyptain Journal of Radiology and Nuclear Medicine. –2012. –vol. 43(3). –P. 449–456.
153. Ahmed, R. Malignant gliomas: current perspectives in diagnosis, treatment, and early response assessment using advanced quantitative imaging methods / R. Ahmed, M.J. Oborski, M. Hwang et al. // Cancer management and research. –2014. – Vol. 6. –P. 149–170.

154. Кобзарь, А. И. Прикладная математическая статистика. — М.: Физматлит, 2006. — 626-628 с.
155. Filss, C. P. Comparison of 18F-FET PET and perfusion-weighted MR imaging: a PET/MR imaging hybrid study in patients with brain tumors / C.P. Fliss et al. //Journal of Nuclear Medicine. – 2014. – Vol. 55. – №. 4. – P. 540-545.
156. Manabe, O. Oligodendroglial component complicates the prediction of tumour grading with metabolic imaging / O. Manabe et al. //European journal of nuclear medicine and molecular imaging. – 2015. – Vol. 42. – №. 6. – P. 896-904.
157. Langen, K. J. Imaging of amino acid transport in brain tumours: Positron emission tomography with O-(2-[18F] fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) / K.J. Langen et al. //Methods. – 2017.
158. Jansen, N.L. Dynamic 18F-FET PET in newly diagnosed astrocytic low-grade glioma identifies high-risk patients / N.L. Jansen, B. Suchorska, V. Wenter, S. Eigenbrod, C. Schmid-Tannwald, A. Zwergal, et al.// J. Nucl. Med. – 2014. -Vol. 55. – P. 198–203.
159. Jain, R. In vivo correlation of tumor blood volume and permeability with histologic and molecular angiogenic markers in gliomas/ R. Jain, J. Gutierrez et al. // AJNR. -2011. – Vol. 32. – P.388–394.
160. Silva, A.C. Imaging blood flow in brain tumors using arterial spin labeling / A.C. Silva, S.G. Kim et al. // Magn Reson Med. – 2000. – Vol. 44. – P. 169-173.
161. Нечипай, Э. А. Магнитно-резонансная томография в режиме динамического контрастирования в дифференциальной диагностике опухолей головного мозга / Э.А. Нечипай //Лучевая диагностика и терапия. – 2017. – №. 1. – С. 13-22.