Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

САШИН ДЕНИС ВЯЧЕСЛАВОВИЧ

МРТ В РЕЖИМЕ SWI (ИЗОБРАЖЕНИЙ, ВЗВЕШЕННЫХ ПО МАГНИТНОЙ ВОСПРИИМЧИВОСТИ) В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.1.25. Лучевая диагностика

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Долгушин Михаил Борисович

доктор медицинских наук

Бекяшев Али Хасьянович

Москва, 2022 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

| ВВЕДЕНИЕ5 |
|--|
| Актуальность темы и степень ее разработанности |
| Цель исследования7 |
| Задачи исследования7 |
| Научная новизна 8 |
| Теоретическая и практическая значимость работы |
| Методы и методология исследования9 |
| Положения, выносимые на защиту |
| Степень достоверности и апробация результатов |
| ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 12 |
| 1.1 Эпидемиология опухолей головного мозга |
| 1.2 Неоангиогенез в опухолях головного мозга |
| 1.3 SWI (Susceptibility weighted imaging) MPT в режиме изображений, |
| взвешенных по магнитной восприимчивости в диагностике опухолей головного |
| мозга |
| 1.3.1 Историческая справка |
| 1.3.2 Физические основы MPT в режиме SWI |
| 1.3.3 Полуколичественная оценка изменений в головном мозге в режиме SWI 29 |
| 1.3.4 MPT в режиме SWI в дифференциальной диагностике глиом различной |
| степени злокачественности, первичных лимфом, менингиом, неврином и |
| метастазов в головном мозге |
| 1.4 Взаимосвязь изменений в структуре глиом головного мозга, |
| визуализируемых методикой SWI и мутации гена IDH1 |
| РЕЗЮМЕ40 |

| ТЛАВА 2 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И |
|--|
| МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ |
| 2.1 Общая характеристика наблюдений пациентов |
| 2.2 Методы подтверждения опухолевого поражения головного мозга 46 |
| 2.3 Анализ стандартных протоколов МРТ |
| 2.4 Характеристика методов исследования |
| 2.5 Методика полуколичественной оценки изменений в опухолях головного |
| мозга на SWI |
| 2.6 Количественная оценка опухолей головного мозга на SWI |
| 2.7 Исследование мутации гена IDH у пациентов с глиомами головного мозга |
| |
| 2.8 Статистическая обработка данных |
| ГЛАВА З РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ |
| 3.1 Оценка объема опухолей в группах анализа |
| 3.2 Дифференциальная диагностика опухолей головного мозга с помощью |
| MPT в режиме SWI ITSS67 |
| 3.3 MPT в режиме SWI в дифференциальной диагностике глиом головного |
| мозга различной злокачественности |
| 3.4 MPT в режиме SWI в дифференциальной диагностике первичных лимфом |
| центральной нервной системы и глиом высокой степени злокачественности 89 |
| 3.5 MPT в режиме SWI в дифференциальной диагностике метастазов в |
| головном мозге и первичных опухолей центральной нервной системы 91 |
| 3.6 MPT в режиме SWI в дифференциальной диагностике между |
| злокачественными глиомами дикого типа (wild type) и злокачественными |
| глиомами с положительной мутацией в гене IDH |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ |

| ВЫВОДЫ | . 121 |
|-------------------|-------|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ | . 123 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | . 125 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Опухоли головного мозга составляют не менее 5-8% от общего числа опухолей человека тенденцией к росту [8;9]. При наиболее часто первичных ЦНС встречающихся злокачественных опухолях прогноз неблагоприятен, более 5 лет выживаемости после установки диагноза, продолжительность жизни составляет не более 10% с признаками значительного снижения и качества жизни [112]. Средняя продолжительность жизни пациентов с опухолями ЦНС составляет 5 – 9.5 месяцев [110]. Последний пересмотр классификации опухолей центральной нервной системы указывает на то, что одним из важнейших факторов, влияющих на течение заболевания у пациентов с глиомами головного мозга, является наличие мутации в гене IDH [106]. Доказано что продолжительность жизни пациентов с глиобластомами с подтвержденной мутацией гена IDH1 и пациентов с отсутствием данной мутации (wild type) статистически различается: для первой группы составляет в среднем 15 месяцев, для второй соответственно 4 месяца [106]. В доступной мировой литературе имеются немногочисленные работы о наличии корреляции между степенью опухолевого неоангиогенеза, оцениваемого по MPT в режиме SWI и генетическим статусом опухоли, таким как мутация в 4 экзоне гена изоцитратдегидрогеназы (IDH) [75;103]. Кроме первичных новообразований головного мозга остро стоит проблема высокой заболеваемости метастатическим поражением центральной нервной системы, так по самым скромным оценкам у 8-10% больных злокачественными опухолями развиваются симптоматические метастазы в головной мозг. По данным популяционных канцер-регистров частота метастазов в головном мозге составила от 8% до 10% всех случаев онкологических заболеваний: при раке легкого-19,9%, меланоме-6,5%, раке почки-6,5%, РМЖ-5,1% и 1,8% в случае колоректального рака [87].

Неуклонное повышение уровня заболеваемости как первичными, так и метастатическими опухолями головного мозга, помимо истинного повышения,

так же связано с развитием не инвазивных и высокоточных модальностей таких как КТ и, в особенности, МРТ диагностики, поскольку данные методики позволяют визуализировать структуры головного мозга в полном объеме с высоким качеством изображений за достаточно непродолжительное время. Рутинные протоколы МРТ позволяют с высокой точностью определить локализацию опухоли ее размеры, в отдельных случаях структуру, но часто не провести дифференциальную позволяют диагностику предположить гистологический диагноз на предоперационном этапе, что крайне актуально для дальнейшей тактики лечения и ведения данных групп пациентов. Следующим важным витком в развитии МРТ стали различные методики, оценивающие функциональные характеристики опухолей головного мозга: МР-перфузия, диффузионно – взвешенные изображения, МР – спектроскопия, но также не мене важную роль в последнее время приобретают методики оценки внутренней структуры опухоли, в частности, изучение опухолевого неоангиогенеза. Степень неоангиогенеза структуре новообразований головного мозга может коррелировать со степенью злокачественности опухоли и его гистологическим типом, визуализация которой может дополнить дифференциально диагностические критерии как первичных, так и метастатических опухолей Изучение данного вопроса стало возможным благодаря головного мозга. внедрению в повседневную практику МРТ в режиме изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости (susceptibility weighted imaging – SWI). MPT в режиме SWI это методика, позволяющая с высоким разрешением визуализировать продукты распада гемоглобина, мелкие сосуды и микрокровоизлияния в веществе головного мозга, в том числе в структуре новообразований, которые являются отражением патологического ангиогенеза в процессе роста опухоли. МРТ в режиме SWI базируется на последовательности градиентное эхо, но при этом обладает более высокой чувствительностью и восприимчивостью по сравнению с обычными Т2 градиентное эхо взвешенными последовательностями, за счет более длинного ТЕ, скомпенсированным по потокам и содержит информацию о фазовой составляющей изображения в каждом вокселе объема получаемых данных [69; 79;

109;116], SWI объединяет магнитудные изображения с фильтрованными фазовыми изображениями, полученными с помощью последовательности градиентного эха [97]. В имеющихся в свободном доступе зарубежных исследованиях было показано, что SWI гораздо более чувствительна к визуализации мелких сосудов (артериол, венул), продуктам распада гемоглобина, наличие или отсутствие которых в структуре различных новообразований головного мозга коррелировало с гистологической картиной той или иной опухоли, а также степенью её злокачественности. [24; 41; 71; 75; 150].

В таких условиях актуальным становится исследование, результаты, которого помогли провести комплексную дифференциальную диагностику различных опухолей головного мозга, применяя МРТ в режиме SWI, для повышения качества лучевой диагностики данной патологии, а также для стандартизации протокола МРТ исследования головного мозга при опухолевом поражении, что привело к улучшению тактики лечения пациентов с новообразованиями головного мозга.

Цель исследования

Повышение качества МРТ в дифференциальной диагностике первичных и метастатических опухолей головного мозга с помощью методики SWI (изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости).

Задачи исследования

- 1. Разработать способ количественной оценки изменений в опухолях головного мозга для MPT в режиме SWI.
- 2. Оценить чувствительность и специфичность MPT в режиме SWI в дифференциальной диагностике в группе злокачественных глиом (grade III-IV) головного мозга и первичных лимфом ЦНС.
- 3. Оценить чувствительность и специфичность MPT в режиме SWI в дифференциальной диагностике злокачественных глиом дикого типа и с выявленной мутацией в гене IDH, а так же между глиомами различной степени злокачественности.

- 4. Оценить чувствительность и специфичность MPT в режиме SWI в дифференциальной диагностике метастазов в головном мозге и первичных опухолей головного мозга (злокачественных глиом и первичных лимфом ЦНС).
- 5. Оценить чувствительность и специфичность MPT в режиме SWI в дифференциальной диагностике метастатического поражения головного мозга в зависимости от гистологической принадлежности первичной опухоли.

Научная новизна

Работа, направленная на изучение особенностей неоангиогенеза в структуре глиом головного мозга, первичных лимфом центральной нервной системы и метастазов в головном мозге методом SWI осуществляется впервые. Впервые была разработана методика количественной оценки изменений в структуре опухоли на MPT в режиме SWI, также было проведено сопоставление полученных c гистологическими, данных генетическими, биомаркерами, иммуногистохимическими co степенью злокачественности опухоли. На основании полученных результатов были разработаны критерии дифференциальной диагностики опухолевого поражения вещества головного мозга для уточнения тактики лечения пациентов с данной нозологией.

Теоретическая и практическая значимость работы

- 1. Результаты данной работы повысили качество дооперационной диагностики и дифференциальной диагностики опухолей головного мозга.
- 2. Разработанный метод количественной оценки позволяет объективизировать визуализируемые изменения в структуре опухоли на МРТ в режиме SWI.
- 3. Сопоставление гистологических и генетических данных с данными, полученными при MPT в режиме SWI, позволяет определить прогноз пациентов с глиомами различной степени злокачественности на дооперационном этапе, в том

числе у пациентов со злокачественными глиомами с мутацией или отсутствием таковой в гене IDH.

4. Полученные результаты работы позволили сформулировать дифференциально — диагностические критерии, тем самым повысив точность МРТ в диагностике опухолей головного мозга, а, следовательно, положительно повлиять на тактику лечения пациента.

Методы и методология исследования

Диссертационное исследование выполнялось в несколько этапов. На первом этапе изучалась отечественная и зарубежная литература, посвященная данной проблеме. Всего проанализировано 187 источников, из них отечественных - 22, зарубежных - 165.

На втором этапе были обследованы пациенты с первично выявленными глиомами головного мозга различной степени злокачественности, пациенты с первичными лимфомами центральной нервной системы и пациенты с метастатическим поражением вещества головного мозга, которые составили группы наблюдения. Обследование включало в себя выполнение МРТ-исследования на дооперационном этапе: Т1 взвешенные изображения в 3-х проекциях (или MPR) до и после внутривенного введения контрастного вещества гадолиний-содержащими препаратами, Т2 взвешенные изображения, Т2-FLAIR взвешенные изображения, диффузионно взвешенные изображения, изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости (SWI).

В 65 случаев из 69 наблюдений был проведен анализ на выявление мутации гена IDH-1. Всем пациентам из групп глиом и первичных лимфом центральной нервной системы проводилось удаление опухоли или стереотаксическая биопсия с последующей постановкой гистологического диагноза. У 17 из 62 пациентов с метастазами в головном мозге проводилось оперативное вмешательство в объеме удаления опухоли, остальным пациентам проводилась химиолучевая терапия по причине мультифокального поражения и невозможности выполнения хирургического вмешательства. На третьем этапе диссертационного исследования

проводился анализ полученных данных об опухолевом неоангиогенезе в сопоставлении с гистологическими, генетическими особенностями глиом головного мозга с последующей статистической обработкой полученных результатов.

Объект исследования — пациенты с глиомами головного мозга различной степени злокачественности, пациенты с первичными лимфомами центральной нервной системы, пациенты с метастазами в головном мозге различной гистологической принадлежности, проходившие дооперационное МРобследование, а затем хирургическое лечение или стереотаксическую биопсию в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за период с 2017 год по 2020 год.

Предмет исследования анализ внутренней структуры опухоли в режиме изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости (SWI).

Положения, выносимые на защиту

- 1. MPT в режиме SWI позволяет проводить дифференциальную диагностику глиом низкой (Grade I-II) и высокой степени злокачественности (Grade III- IV).
- 2. MPT в режиме SWI позволяет проводить дифференциальную диагностику между анапластическими глиомами (Grade III) и глиобластомами (Grade IV).
- 3. MPT в режиме SWI позволяет проводить дифференциальную диагностику злокачественных глиом дикого типа и злокачественных глиом с выявленной мутацией в гене IDH на дооперационном этапе.
- 4. MPT в режиме SWI позволяет проводить дифференциальную диагностику глиом высокой степени злокачественности (Grade III IV) и первичных лимфом центральной нервной системы.
- 5. Метастазы в головном мозге имеют достоверно меньшую степень опухолевого неоангиогенеза чем глиомы высокой степени злокачественности

6. Метастазы меланомы имеют достоверно большую степень опухолевого неоангиогенеза чем метастазы других гистологических групп.

Степень достоверности и апробация результатов

Материалы диссертационной работы докладывались на международном съезде рентгенологов «Онкорадиология» 2018 г., 2019 г., 2020 г. и представлены в научных статьях рецензируемых журналов ВАК.

Результаты исследования используются в процессе первичной диагностики пациентов, как с первичными, так и с метастатическими опухолями головного мозга врачами рентгенологами отделения рентгенодиагностического научноисследовательского института клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научные результаты – в процессе преподавания дисциплины «онкология», «лучевая диагностика и терапия» на кафедре лучевой федерального государственного бюджетного образовательного диагностики дополнительного профессионального образования «Российская учреждения непрерывного профессионального образования» медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология опухолей головного мозга

Новообразования центральной нервной системы (ЦНС) составляют порядка 4,8-8% от общего числа злокачественных опухолей, при этом с каждым последующим годом регистрируется неуклонное повышение их числа [2;7]. По причине многообразия альтернатив статистической обработки материала, сведения литературы о частоте встречаемости как первичных, так и вторичных опухолей головного мозга довольно разнородны. По данным разных авторов, наиболее часто встречающимися первичными опухолями головного мозга являются: опухоли глиального ряда (45,6%): глиобластомы (45-50%), диффузные астроцитомы (от 11-20%), анапластические астроцитомы (3-5%), эпендимомы (3-5%), олигодендроглиомы (2-4%), медуллобластомы (2-4%), менингиомы (27,9%), аденомы гипофиза (12,2%), на четвертом месте располагаются опухоли периферических нервов (4,9%), другие опухоли – до 9,4% [18].

Общепринято, что в диагностике опухолей головного мозга магнитнорезонансная томография (МРТ) является методом выбора и обладает наибольшей информативностью в постановке предоперационного диагноза, манифестация того и или иного интракраниального объемного образования проявляется сходными визуализационными характеристиками: интенсивность сигнала на рутинных последовательностях - T1, T2, T2 FLAIR, отсутствие или наличие зоны отека, контрастного усиления. В таких случаях дифференциальный диагноз зачастую может быть невозможен или резко затруднителен. МРТ режиме изображений, взвешенных ПО магнитной головного мозга восприимчивости (SWI – susceptibility weighted imaging) может стать достаточно полезной методикой В дифференциальной диагностике данной группы заболеваний посредством визуализации внутриопухолевых микрокровоизлияний рутинных микрососудов, оказывается невозможным И что на последовательностях МРТ [78].

Опухоли глиального ряда относятся к первичным самым часто встречающимся в головном мозге, включающих в себя множество различных гистологических типов. Глиобластомы составляют порядка 45-50% от всех злокачественных опухолей, анапластические астроцитомы - от 10 до 30% [16]. Известно, что злокачественные глиальные опухоли могут наблюдаться в любых возрастных категориях, но чаще всего диагностируются у пациентов более старших групп (60-70 лет) [79]. Средняя продолжительность жизни пациентов с впервые выявленными астроцитомами Grade I-II, по разным данным, составляет от 6 до 8 лет, анапластическими астроцитомами Grade III – 3-5 лет, глиобластомами Grade IV – 5-18 месяцев и около 5% пациентов переживают пятилетний рубеж выживаемости [1]. В таблице 1 представлена классификация World Health Organization (Всемирная организация здравоохранения -WHO) первичных глиальных опухолей головного мозга и степени их злокачественности соответственно [45].

Таблица 1 - Гистологические типы опухолей глиального ряда (классификация ВОЗ 2016)

| Гистологический тип опухоли | Степень злокачественности | |
|--|------------------------------|--|
| Диффузные астроцитарные и олигодендроглиальные опухоли | | |
| Диффузная астроцитома, IDH - мутант | Grade II | |
| Анапластическая астроцитома, IDH - мутант | Grade III | |
| Глиобластома, IDH –дикого типа | Grade IV | |
| Глиобластома, IDH - мутант | Grade IV | |
| Диффузная срединная глиома, НЗ К27М - мутант | Grade IV | |
| Олигодендроглиома, IDH – мутант с коделецией гена 1p/19q | Grade II | |
| Диффузная олигодендроглиома, IDH – мутант с коделецией гена 1р/19q | Grade III | |
| Другие астроцитарные опухоли | | |

Продолжение таблицы 1

| Пилоцитарная астроцитома | Grade I |
|---|-----------|
| Субэпендимарная гигантоклеточная астроцитома | Grade I |
| Плеоморфная ксантоастроцитома | Grade II |
| Анапластическая плеоморфная ксантоастроцитома | Grade III |
| Другие глиомы | |
| Ангиоцентрическая глиома | Grade I |
| Глиома сосудистого сплетения третьего желудочка | Grade II |

Первичные лимфомы центральной (ПЛЦНС) – форма неходжскинских лимфом, поражающая головной и спинной мозг, мозговые оболочки и/или заднюю камеру глаза [6] и составляют порядка 5% от всех первичных опухолей ЦНС и 12% всех экстранодальных лимфом [51]. ПЛЦНС - это злокачественная опухоль ЦНС, которая не метастазирует в другие органы, 70-90% случаев представлены В-крупноклеточными диффузными лимфомами, в 15-20% лимфоцитарными, 4-6% - лимфоплазмоцитарными, в 5-6% - Т-клеточными. [4]. Частота встречаемости ПЛЦНС около 5-7,5 случаев на 1000000 населения. ПЛЦНС встречается во всех возрастных группах, но наиболее часто в старшей возрастной категории, медиана встречаемости – 60-65 лет. Соотношение мужчин и женщин составляет 3:2 [4]. Вовлечение менингеальных оболочек в сочетании с поражением структур головного мозга имеет место у 16 % пациентов. Поражение глаза отмечают в 5-20 % случаев ПЛЦНС, причем у 80 % пациентов оно бинокулярное. Структуры головного мозга поражаются с разной частотой. У 85 % поражение располагается супратенториально, у остальных инфратенториально. По данным Крячка И.А. (2016) в 60 % случаев поражения визуализируются в таламусе, базальных ганглиях, мозолистом теле. Лобные доли бывают вовлечены в 20 % случаев, височные — в 18 %, теменные — в 15 %, затылочные — в 4 %. Солитарное поражение головного мозга отмечают у

иммунокомпетентных пациентов в 70 % случаев, у пациентов с иммуносупрессией — в 50 % [13], однако по данным Волошина С.В. (2011) наиболее часто встречающейся локализацией ПЛЦНС являются лобная доля (50%), в 40% - глубокие структуры мозга, а также в 35% - многоочаговое поражение головного мозга. Продолжительность жизни больных с лимфомами ЦНС без терапии около 1,5-3,5месяца, при только частичном хирургическом лечении (резекция) — 3,5-5,5месяцев, при только лучевой терапии (ЛТ) — 12 месяцев, при химиотерапии (ХТ) — до 60 месяцев [4].

Метастазы в головном мозге

Доля метастатического поражения головного мозга, по данным ряда авторов составляет от 50 до 20-30% от всех интракраниальных опухолей [37; 70; 96;126;166;169]. По частоте возникновения метастазов в головном мозге в зависимости от пола различий не наблюдается [2]. Частота встречаемости метастазов в головном мозге в европейских странах меньше, чем в США: 2.8-3,4 случая на 100000 населения против 8.3-11.1 случаев на 100000 населения в США [25;129]. По частоте возникновения, в зависимости от расположения первичной опухоли, по данным разных авторов, процентное распределение отмечается в следующем порядке: метастазы рака легкого от 20% до 40-50%, рака молочной железы от 5% до 20%, меланомы — от 7% до 11%, рака почки — 6%, злокачественные опухоли ЖКТ- от 1,8 до 5%, рака матки — 6%, рака яичников — 2%) [17; 20; 28].

По локализации в головном мозге метастазы распределяются следующим образом: лобная доля - 30%, теменная доля - 20%, затылочная доля - 17.7%, полушария мозжечка до 17%, наиболее редко метастазы встречаются в боковых желудочках мозга до 1.3% [10].

Рак легкого самая частая патология в структуре онкологической заболеваемости населения Российской Федерации составляет около 20% у мужчин и 4% у женщин или порядка 57000 случаев в год, при этом метастатическое поражение вещества головного мозга у более чем 40% больных с

мелкоклеточным раком легкого и аденокарциномой встречается в два раза чаще чем у пациентов с немелкоклеточным раком легкого и других видов злокачественных опухолей легочной ткани. Важную роль частоте метастазирования рака легкого является его гистологический тип. Продолжительность промежутка времени между фактом выявления первичной опухоли легкого и фактом диагностики метастазов в головном мозге порядка от 2 до 9 месяцев [12].

В исследовании В.А. Алешина (2016) метастазы рака легкого в головном мозге встречались: в мозжечке — 25%, лобной и теменной долях 21-22%, височной доле 13%, затылочной доле 7%; мультифокальное поражение регистрировалось в 12% случаев. В таблице 2 представлена встречаемость метастазов в головном мозге по локализации первичных опухолей по данным В.А. Алешина, А.Х. Бекяшева (2014) [2].

Таблица 2 - Встречаемость метастазов в головном мозге в зависимости от локализации первичного очага (описание в тексте)

| Локализация | Частота | Процент | Время до | Процент | Процент |
|----------------|---------|-------------|------------|------------|----------|
| первичной | % | метастазиро | развития | единичного | синхрон |
| опухоли | | вания % | метастазов | поражения | ного |
| | | | (мес.) | | метастаз |
| | | | | | ирования |
| | | | | | % |
| Рак легкого | 20-40 | 40-50 | 3-6 | 25-40 | 28-53 |
| Рак молочной | 20-30 | 10-19 | 21-40 | 30-40 | 3 |
| железы | | | | | |
| Рак почки | 2-11 | 7-10 | 17-28 | 55 | 11-20 |
| Меланома | 20-40 | 10-15 | 22 | 30-40 | 5-6 |
| Колоректальный | 7-9 | 5-6 | 29 | 60-70 | 10-15 |
| рак | | | | | |

Ha первом месте структуре заболеваемости В онкологическими заболеваниями у женщин стоит рак молочной железы и составляет около 20%, примерно 54000 новых диагнозов в год [8]. Метастазы в головном мозге выявляются у 10-20 % больных раком РМЖ. По частоте церебральных метастазов РМЖ занимает 2-е место после рака легкого. При первичном выявлении рака молочной железы метастазы в головном мозге определяются у 1 % больных [15]. Как правило, церебральные метастазы возникают в среднем через 2-4 года после выявления РМЖ. При HER 2/neu положительном РМЖ интервал от выявления первичной опухоли до прогрессирования в ЦНС составляет в среднем 21 мес., при HER 2/neu отрицательном РМЖ – 48 мес. [36, 40]. Зависимости между размерами первичной опухоли молочной железы и частотой развития церебральных метастазов в исследованиях не установлено [101].

Метастазы меланомы в головном мозге составляют около 9% в структуре при метастатического поражения головного мозга, ЭТОМ заболеваемость церебральными метастазами меланомы неуклонно растет [145; 160]. По данным разных авторов, церебральные метастазы определяются примерно у 20 % больных с меланомой при появлении первых отдаленных метастазов, в то время как частота их выявления в процессе лечения диссеминированного опухолевого процесса достигает 50-60 % [61]. Метастатическое поражение головного мозга причиной 20-54% является непосредственной смерти больных диссеминированной меланомой [46]. До недавнего времени прогноз пациентов с диссеминированной меланомой, имеющих метастатическое поражение головного мозга, оставался крайне неблагоприятным с медианой продолжительности жизни, не превышающей 2-4 мес. [46;55] Чаще всего у больных меланомой выявляются мутации BRAF, СКҮТ и NRAS [104]. Наличие этих мутаций увеличивает риск метастатического поражения головного мозга у больных диссеминированной меланомой. В исследовании 2012 г. было отмечено повышение частоты возникновения церебральных метастазов меланомы у больных с мутациями BRAF и СКҮТ (24 и 23 % соответственно) по сравнению с подтипом меланомы без мутаций (12 %) [84]. По данным нескольких исследований, при аутопсии

больных, умерших от меланомы, было диагностировано метастатическое поражение головного мозга и/или его оболочек в 50-75% случаев [48;119].

В структуре заболеваемости рак почки составляет 1-2,6%. Чаще данная патология встречается у лиц мужского пола — до 60,5%, средний возраст пациентов с впервые выявленным диагнозом рак почки составляет около — 65 лет [94;168]. Наиболее часто метастазы рака почки представлены клетками светлоклеточного почечноклеточного рака [94;178]. Метастазы рака почки в головном мозге встречаются у 2-17% пациентов [153;157]. Время от постановки диагноза рак почки до выявления метастатического поражения составляет от 1 до 2,5лет, в среднем около 17 месяцев [178].

Самыми редкими опухолями, метастазирующими в головной мозг являются опухоли желудочно- кишечного тракта. Из них самой часто метастазирующей патологией выступает колоректальный рак, на долю которого приходится от 3-5% [64] до 10% [146]. Для рака сигмовидной, прямой и нисходящей ободочной кишки в большем количестве наблюдений характерно солитарное поражения вещества головного мозга [32]. По данным многих исследований время от момента удаления первичной опухоли до диагностирования метастазов в головном мозге составляет от 2 [177] до 3 [95] лет. Часто метастазы колоректального рака в головном мозге являются первой манифестацией заболевания [39;71]. В исследовании Aprile G. Было показано экстракраниальные колоректального рака к моменту диагностирования метастазов в головном мозге были у 87-92% пациентов [26].

Второе место по частоте встречаемости в структуре первичных опухолей головного мозга занимают внемозговые образования – менингиомы и невриномы, составляют около 18-34% [33].

Менингиомы

Менингиомы - представляют собой медленно растущие, как правило, доброкачественные внемозговые опухоли, происходящие из клеток арахноэндотелия пахионовых грануляций [73]. Они составляют 13-25% всех

внутричерепных новообразований [43; 50; 100], занимая второе место по частоте встречаемости после глиом.

Известно, что менингиомы возникают В результате спонтанной соматической мутации в 22 хромосоме (локус 22q12.3-qter) и не носят наследственного характера [50]. Установлено, что ионизирующее излучение увеличивает возникновения менингиом [11;34;105;139]. риск Радиоиндуцированные интракраниальные менингиомы диагностируются обычно через длительный период (от 12 до 45 лет, в среднем через 37 лет) после облучения головы, проведенного по поводу другого новообразования или стригущего лишая. Менингиомы подразделяются на 3 степени злокачественности: типичные (доброкачественные), атипичные (полудоброкачественные) И анапластические (злокачественные) [45].

В соответствии с классификацией ВОЗ, - 2016 менингиомы подразделяются на следующие гистологические подтипы: Менинготелиальная, Переходная (смешанная), Фиброзная (фибробластическая), Псаммоматозная, Ангиоматозная, Микрокистозная, Секреторная, Богатая лимфо-плазмоцитарными клетками, Метапластическая, Хордоидная, Светлоклеточная, Атипическая, Папиллярная, Рабдоидная, Анапластическая (злокачественная) [45].

Частота злокачественных менингиом колеблется в пределах 1-9%, менингиомы маленьких размеров, расположенные в так называемых «немых» функциональных зонах как правило не имеют никаких симптомов и выявляются случайно, с каждым годом возрастает процент таких случайных находок. [138]. Наиболее часто менингиомы выявляются у людей 30-60 лет, распределение по полу — чаще превалируют женщины (соотношение женщин к мужчинам: 2,5/1). Средний возраст у мужчин и женщин колеблется в пределах около 55- 56 лет. Наблюдается тенденция к возрастанию частоты выявляемости менингиом по мере увеличения возраста пациента, у людей старше 70 лет данная опухоль является самой встречающейся и составляет порядка 50,6% [44].

Невриномы (нейрофиброма, невролеммома, шваннома) - доброкачественные опухоли, состоящие из Шванновских клеток, поражающие

периферические нервы [176]. Для головного мозга наиболее важна невринома VIII нерва – она является наиболее встречающейся опухолью мостомозжечкового угла. По статистике, на ее долю приходится от 5 до 13% от всех опухолей полости 1/3 опухолей задней черепной ямки [3]. Опухоль является доброкачественной, подвергается малигнизации в редких случаях [3;19]. Заболеваемость невриномами слухового нерва составляет примерно 1 случай на 100000 населения в год [171]. Другими словами, каждый год в Российской Федерации появляется 1500 новых случаев неврином слухового нерва. В соответствии с классификацией ВОЗ 2016, невриномы подразделяются на гистологические Целлюлярная, Плексиформная следующие подтипы: И Меланотическая [45].

Наиболее часто невриномы встречаются у лиц трудоспособного возраста – от 20 до 60 лет (средний возраст – 50 лет). У женщин невриномы VIII нерва встречаются в 2 раза чаще, чем у мужчин [58]. Билатеральные опухоли встречаются в 5% случаев и чаще сопутствуют нейрофиброматозу (НФ) II типа, или "центральному" НФ. НФ I и II типов – аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся развитием доброкачественных и злокачественных опухолей нервной системы [58]. Невринома слухового нерва, как правило, плотное, тканевое опухолевое образование, в редких случаях, содержит в структуре кисты, имеет хорошо выраженную капсулу, отграниченную от вещества мозга. Невриномы возникают во внутреннем слуховом проходе, в зоне Obersteiner-Redlich между миелин-продуцирующими олигодендроцитами и шванновскими клетками, расположенными в 8-10 мм от пиальной оболочки поверхности моста. Рост опухоли происходит в сторону наименьшего сопротивления по корешку нерва в средней части мостомозжечкового угла. Близлежащая часть нерва может быть изолирована при маленькой опухоли, но с увеличением размера последней включается в ее структуру [134]. Таким же образом происходит воздействие на близлежащие черепные нервы, однако, на более поздних стадиях заболевания и значительно больших размерах опухолевого узла. В процессе вестибулярной шванномы, в процесс могут вовлекаться близко расположенные

черепные нервы. По частоте вовлечения в процесс на первом месте стоит преддверно-улитковый нерв, затем в порядке убывания частоты следуют лицевой и тройничный нервы, языкоглоточный нерв и другие [23,68].

1.2 Неоангиогенез в опухолях головного мозга

Неоангиогенез, или формирование новых микрососудов на основе уже существующей в ткани пораженного органа сети сосудов, — необходимое условие роста солидных опухолей и формирования отдаленных метастазов различных анатомических локализаций, включая головной мозг [62]. В 1968 году Grenblatt M. и Shubik P. (1968) стали одними из первых, кто предположил наличие прямой связи между гистологичеким типом опухоли и синтезом ей факторов стимулирующих пролиферацию сосудов в структуре последней [74]. Folkman J. В 1968 году впервые высказал предположение о том, что как первичные опухоли, так и метастазы являются зависимыми от синтеза новых сосудов в своей структуре и если каким либо образом заблокировать развитие сосудистой сети в добиться ОНЖОМ остановки ИЛИ ингибирования опухоли, TO неопластического процесса [63]. Процессы ангиогенеза играют важную роль в росте и прогрессировании глиом и метастазов в головном мозге. Индуцирующими неоангиогенез факторами, в первую очередь, служат изменения, происходящие внутри самой опухоли: изменения структуры микроциркуляторного русла опухолевой ткани, усиление гипоксии, адаптация опухолевых клеток и синтез ангиогенных факторов клеточного роста. По причине аномального расположения кровеносных сосудов в ткани опухоли создается хаотичный поток крови, что приводит к выраженной гипоксии – ключевого индуцирующего фактора в процессе ангиогенеза [5].

В ответ на гипоксию в опухоли активируется синтез транскрипционных факторов, например, индуцируемых гипоксией (HIF-1 и HIF-2) [56]. HIF-1α отводится особая роль в кровоснабжении опухоли. Связывание его с энхансерной последовательностью гена VEGF активирует экспрессию эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF), VEGF — ключевой белок, посылающий

эндотелию сигнал к росту сосудов и регулирующий миграцию, пролиферацию и эндотелиальных клеток [59]. В результате альтернативного выживание сплайсинга образуется несколько изоформ мРНК: VEGFA, VEGFB, VEGFC и VEGFD. Ключевую роль в стимуляции ангиогенеза играет VEGFA, который связывается и активирует два тирозинкиназных рецептора на эндолелиоците: VEGFR1 и VEGFR2 [155]. В ЦНС VEGF помимо активации неоангиогенеза, оказывает нейротрофическую и нейропротекторную функции [158]. В нервной ткани синтез VEGF опосредуется через HIF-1. Некоторые исследования доказали, что именно «стволовые клетки глиомы» играют главенствующую роль в опухолевой прогрессии за счет активации неоангиогенеза через VEGF/HIF-1 эффекты [88; 99]. Другой системой в васкуляризации солидных опухолей служит сигнальный путь основного фактора роста фибробластов (bFGF) и рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) [159]. Активация этого сигнального пути приводит к стимуляции пролиферации эндотелиоцитов эктодермального и мезодермального происхождения. Кроме митогенного эффекта bFGF синергически увеличивает активность VEGF. Эти две молекулы (VEGF и bFGF) инициируют переход опухоли в ангиогенную фазу роста («angiogenic switch»). Кровеносные сосуды головного мозга значительно отличаются по своей структуре от сосудов других органов. Интактные сосуды головного мозга высокодифференциированные, состоящие из базальной мембраны и нескольких типов клеток, формирующих гематоэнцефалический барьер и обеспечивающих его избирательную проницаемость: 1 – эндотелиоцитов (выстилают трубчатую структуру кровеносного сосуда), 2 – перицитов (выполняют трофическую функцию), 3 – астроцитов [21; 83].

Традиционно, эндотелиоцитам отводится главная роль в формировании гематоэнцефалического барьера, в сосудах которого в норме отсутствуют фенестрации капилляров и щели между эндотелиоцитами, благодаря чему эндотелиальная выстилка является избирательно проницаемой. Кроме того, в эндотелиоцитах определяется высокое содержание митохондрий и низкий уровень пиноцитоза, высокая трансэндотелиальная электрическая устойчивость

[21; 120]. Эндотелиальные клетки достаточно плотно прилегают друг к другу и образуют плотные контакты, которые предназначены для предотвращения проникновения различных посторонних факторов путем пассивной диффузии – мигрирующих клеток и даже мелких (более 500 kDa) молекул – в паренхиму головного мозга через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [125]. Таким образом, эндотелиальная выстилка — это механический барьер для чужеродных веществ и клеток, крупных молекул, число перицитов в сосудах гематоэнцефалического барьера головного мозга значительно превышает таковое в сосудах других органов, данная информация позволяет предположить, что этот тип клеток играет важную роль в функционировании ГЭБ [166]. Степень покрытия перицитами эндотелиального слоя сосуда коррелирует с проницаемостью сосудистой стенки. Перициты могут синтезировать различные вазоактивные факторы, которые играют важную роль в ангиогенезе, а также в регуляции пролиферации [53; 135: 1541. Часто эндотелиоцитов неоангиогенез сопровождается формированием патологических сосудов с отсутствием перицитов, что приводит к эндотелиальной гиперплазии, патологической васкуляризации и повышенной проницаемости ГЭБ [14; 7]. Сосуды опухоли имеют значительно больший диаметр и более тонкую базальную мембрану по сравнению с интактными не опухолевыми сосудами [83]. Однако в нескольких исследованиях было показано, что как первичные опухоли головного мозга, так и метастатические могут прогрессировать без ангиогенеза и использовать для своего роста сосуды «хозяина» либо иметь смешанный вариант кровоснабжения [118; 123; 124; 144; 173].

Новообразованные сосуды в опухолях головного мозга являются не совершенными строению своей В ПО стенки, силу ЭТОГО структуре новообразования достаточно часто встречаются как микротак И макрокровоизлияния, визуализация которых может помочь в определении новообразования, степени злокачественности a значит улучшить дифференциальную диагностику данной патологии от тех или иных заболеваний головного мозга [29].

Глиобластомы, по мере своего роста, обладают крайне высокой способностью продуцировать ангиогенные факторы и стимулировать рост патологических сосудов в своей структуре, обеспечивая себя кислородом, питательными веществами, выводя метаболиты [50]. По данным Dulak J. et al (2005) без снабжения новыми кровеносными сосудами размер опухоли может достигать объема около 2 куб. мм, поскольку питание опухоли посредством диффузии кислорода может осуществляться на расстоянии 100-200 мкм [50;73].

В исследовании Н.Таkeuchi et al (2007) у 19 пациентов с первичными лимфомами ЦНС при определении уровня экспрессии фактора VEGF и плотности микрососудистой пролиферации получили следующие результаты: только у 3 пациентов из 19 выявлялась степень пролиферации более 50%, у 2– 25-50% и у 4 – менее 25%, в остальных случаях экспрессии не определялось, при этом повышенная концентрация VEGF ассоциировалась с плохим прогнозом [125; 142].

Fidler I.J. (2002) в эксперименте показал, что опухолевые клетки немелкоклеточного рака легкого при расположении менее чем в 100мкм от кровеносного сосуда остаются жизнеспособными, тогда как клетки дистанцированные более чем на 100мкм подвергались апоптозу [56].

В работе Trude G. Simonsen et al (2015) все популяции опухолевых клеток метастазов меланомы показали высокую пролиферативную активность, что было во многом вызвано высокой плотностью микрососудов и экспрессии фактора VEGF-A [146].

Некоторые авторы, Fidler I.J. (2002), Winkler F. (2004) в своих исследованиях на мышах показали, что метастазы колоректального рака, рака молочной железы, меланомы, рака легкого в своей структуре имели малое количество расширенных патологических сосудов с множественными мостиками, но по мере своего роста их количество увеличивалось за счет так называемого «нерастущего ангиогенеза». Смысл которого состоит в том, что пролиферация сосудов в опухоли происходит путем деления эндотелиальных клеток ранее образованных сосудов при помощи BrdU +, CD31 + клеток [56; 155].

Наличие микрокровоизлияний в структуре неврином является надежным дифференциально-диагностическим критерием с менингиомами [95]. Предполагается, что источником этих микрокровоизлияний является спонтанный тромбоз аномальных сосудов в матриксе опухоли. Шванновские клетки обладают фагоцитарными свойствами и могут депонировать продукты деградации гемоглобина. Для сравнения, менингиомы обычно не проявляют сходных изменений в виде микрокровоизлияний. Хотя известно, что менингиомы являются богато васкуляризированными опухолями, микрокровоизлияния не являются их распространенной особенностью, но в редких случаях в структуре менингиом визуализируются макрокровоизлияния [75;98;100;162,].

1.3 SWI (Susceptibility weighted imaging) MPT в режиме изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости в диагностике опухолей головного мозга

1.3.1 Историческая справка

МРТ-изображения, Традиционно, взвешенные магнитной ПО восприимчивости, рассматривались как источник искусственных артефактов в МРТ. Это убеждение было оправдано, поскольку из-за наличия артефактов не удавалось получить удовлетворительный контраст мягких тканей и вещества головного мозга. Однако магнитная восприимчивость является неотъемлемым свойством биологических тканей. Использование данного инструмента может предоставить важную информацию о структуре и функциях вещества головного мозга. MPT головного мозга в режиме SWI действительно не редко дает наличие артефактов вблизи границ раздела двух фаз. [131]. В 1997 году был разработан способ передачи данных через высокочастотный фильтр Ханнинга для удаления нежелательных артефактов, сохраняя при этом информацию о фазе. E.M. Haacke и Reichenbach J.R (2005) удалось избавиться от большинства фазовых артефактов, объединив изображения фазы и магнитуды в одном изображении [71; 117; 118].

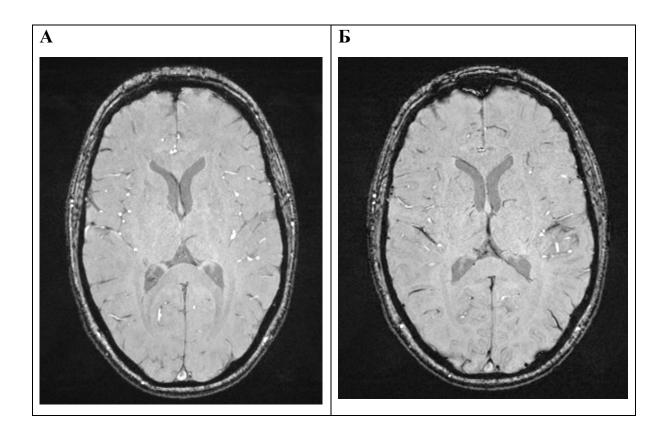
Впервые SWI успешно использовалась для выявления сосудистых мальформаций головного мозга [87]. В последнее десятилетие MPT в режиме

SWI получила достаточно распространенное применение в нейровизуализации и постепенно внедряется в рутинную клиническую практику [43; 70; 118].

1.3.2 Физические основы MPT в режиме SWI

Магнитная восприимчивость представляет собой физическую величину, которая определяется степенью намагничивания материала приложенным магнитным полем. Магнитная восприимчивость ткани X, равна отношению намагниченности M в ткани K силе приложенного магнитного поля K, K = K = K = K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K | K |

Последовательность SWI объединяет магнитудное T2* изображение с фильтрованным фазовым изображением, полученным с помощью последовательности градиентного эха. В то время как T2* взвешенное изображение уже обеспечивает некоторый контраст, SWI еще больше усиливает контраст между тканями различной магнитной восприимчивости. Полученная восприимчивость отличается от той, что получается при использовании традиционных T1, T2 последовательностей (Рисунок 1). [71].



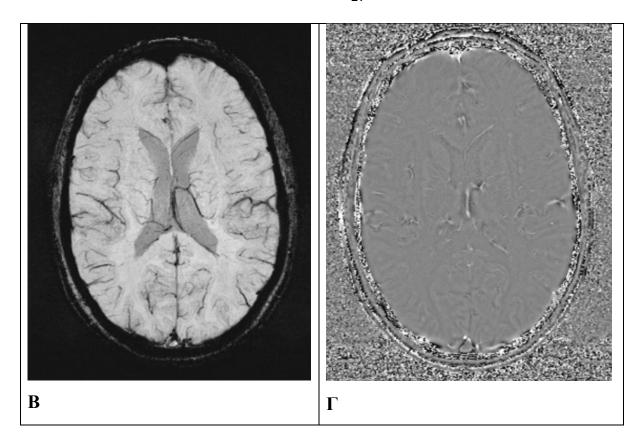


Рисунок 1 - SWI изображения головного мозга в норме

- A SWI изображение
- Б Магнитудное изображение
- В Постобработка максимальной проекции интенсивности (МІР)
- Г Фазовое изображение

SWI основывается на последовательности градиентное эхо (GE), но при этом обладает повышенной чувствительностью и восприимчивостью по сравнению с обычными Т2 GE взвешенными последовательностями, потому что обладает высокоразрешающим длинным ТЕ, скомпенсированным по потокам и содержит информацию о фазе в каждом вокселе изображения [65; 74; 97; 102]. Как было сказано при создании изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости (SWI) магнитудные и фазовые МР-данные объединяются и создается фазовая маска. Умножение их на оригинальные изображения в соответствующем масштабе приводит к набору данных SWI окончательной величины. Информация о магнитуде и фазе необходима для правильной характеристики ткани и объединяется для создания SWI-изображения [70]. В

дальнейшем эти полученные данные дополнительно обрабатываются с помощью алгоритма минимальной проекции интенсивности (minIP), чтобы получить изображения, включающие в себя по 3-10-миллиметровых пластов изображений. Эти мини-изображения, таким образом, визуализируют непрерывность извилистых венул, ослабляя сигнал, от вещества мозга [65].

Поскольку SWI отражает степень внутриопухолевого неоангиогенеза, которая в свою очередь, как правило, коррелирует со степенью злокачественности новообразования в веществе головного мозга, последняя может быть весьма как дополнительный уточняющий метод при инвазивной не дифференциальной диагностике злокачественных опухолей OT доброкачественных, что в свою очередь незаменимо при планировании тактики лечения и в определении прогноза выживаемости [154]. MPT в режиме SWI является достоверным инструментом индикации патологической сосудистой сети [70], визуализация которой успешно применяется и эффективно дополняет диагностику многих патологических состояний, включая новообразования головного мозга, нейротравму, сосудистые мальформации, цереброваскулярные и нейродегенеративные заболевания [130: 131]. Данная последовательность чрезвычайно чувствительна к обнаружению продуктов распада гемоглобина, кальция, железа и мелких венозных сосудов и в настоящее время активно используется в комплексной лучевой диагностике инфарктов головного мозга, кровоизлияний различного генеза и нейродегенеративных процессов [101; 107; 120].

В исследовании V. Sehgal (2006) было показано, что SWI предоставляет дополнительную диагностическую информацию о наличии кровеносных сосудов и продуктов распада гемоглобина в матриксе первичных злокачественных опухолей головного мозга и дополняет полученную информацию от постконтрастных Т1 изображений при определении границы опухолевой ткани и интактного вещества головного мозга. На SWI визуализировалась опухоль, окружающая ее зона отека, подобно последовательности Т2 FLAIR, довольно точно оценивалось объемное воздействие на окружающие структуры головного

мозга. Продемонстрированные преимущества SWI в будущем могут сократить общее количество MP последовательностей, применяемых в стандартных исследованиях головного мозга [131].

1.3.3 Полуколичественная оценка изменений в головном мозге в режиме SWI

В основе оценки поражения вещества головного мозга в режиме SWI являются гипоинтенсивные структуры – ITSS (Intratumoral Susceptibility Signals) – внутриопухолевые участки магнитной восприимчивости, которые не могут быть визуализированы при рутинных последовательностях MPT. Park et al. (2009) определяли ITSS как точечные и/или линейные гипоинтенсивные структуры, сливающиеся или нет определяемые в матриксе опухоли [101]. Точечный гипоинтенсивный сигнал расценивается как микрогеморрагия, а линейный сигнал как внутриопухолевый сосуд, оба данных паттерна распространены в злокачественных опухолях ЦНС [48]. Качественные И количественные характеристики **ITSS** были определены чтобы использовать их дифференциальной диагностике патологических очагов в головном мозге. Park et al. классифицировали ITSS на 3 категории: точечные структуры, линейные структуры, точечные и линейные структуры. Позже они разделили ITSS на 4 степени для полуколичественного анализа изменений: степень 0 был определен как отсутствие ITSS, 1-я степень была определена как 1-5 точечных и/или линейных ITSS, 2-я степень была определена как 6-10 точечных и/или линейных ITSS, 3-я степень была определена как 11 и более точечных и/или линейных ITSS на срезе с максимальными изменениями данного показателя (Таблица 3).

Таблица 3 - Степени ITSS в зависимости от степени злокачественности опухоли [101; 102]

| Степень ITSS | |
|--------------|---|
| 0 | Отсутствие гипоинтенсивных структур на SWI |
| 1 | 1-5 точечных и/или линейных гипоинтенсивных структур на SWI |

| 2 | 6-10 точечных и/или линейных гипоинтенсивных структур на |
|---|--|
| | SWI |
| 3 | 11 и более точечных и/или линейных гипоинтенсивных |
| | структур на SWI |

Степени SWI 0 и 1 были оценены как низкие, а 2 и 3 были оценены как высокие. Глиомы были классифицированы в соответветствии с данными критериями по двум группам, как низкозлокачественные (1-й и 2-й Grade) и высокозлокачественные (3-й и 4-й Grade).

1.3.4 MPT в режиме SWI в дифференциальной диагностике глиом различной степени злокачественности, первичных лимфом, менингиом, неврином и метастазов в головном мозге

По данным Li et al. (2009) SWI превосходит обычные методы при визуализации мелких сосудов и микрогеморрагий в астроцитомах головного Omer Aydin et al. (2017) показали, что последовательности SWI мозга. эффективнее, чем рутинные последовательности МРТ (Т1ВИ, Т1 с в/в контрастированием, Т2ВИ, Т2FLAIR) визуализируют небольшие сосуды и микрокровоизлияния в опухолях головного мозга [27;89]. A. Radbruch (2013) в исследовании проводил предоперационную дифференциальную своем диагностику первичных лимфом ЦНС и глиобластом, в котором из 117 глиобластом 109 показали наличие ITSS 3 степени, в 14 первичных В-клеточных лимфом ЦНС степень ITSS равнялась 0, однако в одной Т-клеточной лимфоме степень ITSS составила 3. Чувствительность SWI в дифференциальной диагностике глиобластом от ПЛЦНС составила 91,2%, специфичность 93,3%. Средний размер ПЛЦНС составлял $9,16 \pm 7,51$ см. Средний размер глиобластом, в которых не визуализировался ITSS составлял $4,22 \pm 2,24$ см, а средний размер глиобластом, в которых признаки ITSS, составляла 12,34 ± 9,87 см. Тест Стьюдента выявил значительную корреляцию между размером глиобластом и

появлением ITSS (р <0,008). Наличие ITSS в единственной Т-клеточной лимфоме было обусловлено наличием микрокровоизлияний в её структуре, что позже было доказано результатами гистологического исследования операционного материала [112].

В ретроспективном исследовании Р. Kickingereder et al. (2014) авторы оценивали диагностическую значимость MPT в режиме SWI в дифференциальной диагностике первичных лимфом и глиальных опухолей Grade III и IV перед операцией. ITSS визуализировался у 6 из 19 (32%) пациентов с первичными лимфомами ЦНС и у 23 из 28 (82%) пациентов с глиобластомами. При полуколичественной оценке степени ITSS, для первичных лимфом ЦНС последний составил 1.58 ± 0.9 и 2.14 ± 0.71 для глиобластом (p = 0.01). В 68% (13 из19) пациентам с первичными лимфомами ЦНС и 82% (23 из 28) пациентам с глиобластомами при помощи SWI получилось поставить правильный диагноз на дооперационном этапе, который был подтвержден гистологическим исследованием. Чувствительность и специфичность SWI в дифференциальной диагностике первичных лимфом ЦНС и глиобластом составила 91,2% и 93,3% соответственно [81].

Чувствительность и специфичность SWI в дифференциальной диагностике первичных лимфом ЦНС и глиобластом в исследовании S. Peters et al. (2012) составила 90,5% и 100% соответственно [106]. J. Furtner et al. (2014) обнаружили, что значения ITSS (р = 0,001) были значительно выше в глиобластомах нежели в первичных лимфомах ЦНС. Чувствительность, специфичность и точность ITSS составила более 95%. [63]. Проведенный мета анализ Yangzong Wu et al. (2018) из 714 пациентов роли МРТ в режиме SWI в дифференциальной диагностике первичных лимфом ЦНС и глиом головного мозга высокой злокачественности показал чувствительность и специфичность данного метода в 92% и 87% соответственно [182].

Исследование Y.Yu. (2017), в котором авторы оценивали диагностическую эффективность MPT в режиме SWI (ITSS) у 52 пациентов с распространенными первичными перивентрикулярными опухолями головного мозга различной

степени злокачественности, получили следующие результаты: показатель ITSS был самым низким в менингиомах $(0,17\pm0,70)$ и самым высоким в глиомах высокой степени злокачественности $(2,67\pm0,82)$. Была определена достоверная разница ITSS в четырех группах опухолей, включенных в исследование (менингиомы, глиобластомы, нейроцитомы, эпендимомы) H = 30,52, p < 0,001. Показатель ITSS в группе менингиом оказался значительно ниже, чем значения в других опухолях (все p < 0,05). Кроме того, степень ITSS в центральных нейроцитомах был, очевидно, ниже, чем в эпендимомах и глиобластомах (P < 0,05). Чувствительность ITSS в дифференциальной диагностике центральных нейроцитом и менингиом была 44,44% и 94,44% соответственно, центральных нейроцитом и глиобластом и эпендимом 83,33% и 87,50% соответственно, менингиом и глиобластом и эпендимом 94,44% и 100% соответственно [183].

В исследовании Lin Y. (2014) результаты показали значительную разницу в степени ITSS и степенью злокачественности глиом. Тем не менее в 5% случаев в доброкачественных глиомах наблюдались средние и высокие уровни ITSS, что могло быть связано с умеренно повышенной неоваскуляризацией как у доброкачественных глиом, так и у злокачественных глиом в результате совместной мутации в гене 1р/19q. При проведении дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными глиомами путем полуколичественного анализа ITSS (SWI), чувствительность и специфичность данной методики составила 100% и 93,33% соответственно [102].

В исследовании Omer Aydin et.al (2017) приняли участие 31 пациент (17 мужчин и 14 женщин) с гистологически верифицированными глиомами разных степеней злокачественности. Все верифицированные доброкачественные опухоли были представлены олигодендроглиомами (n = 10), все злокачественные опухоли были представлены глиобластомами. При оценке степени SWI (ITSS) 17 глиобластом оценивались как 3 степень (ITSS), в одном случае глиобластомы была продемонстрирована 2 степень, в 3 из 10 олигодендроглиом степень ITSS составила 1, в случаях 6 олигодендроглиом составила 0. Только в одной олигодендроглиоме определялось более десяти точечных и/или линейных

гипоинтенсивных участков - 3-я степень ITSS. Только 2 из 20 опухолей, считающихся злокачественными в соответствии со степенью SWI (ITSS), были гистопатологически подтверждены как доброкачественные. С другой стороны, среди 19 злокачественных опухолей в соответствии с гистопатологией только одна была расценена как доброкачественная опухоль в соответствии с оценкой степени ITSS в режиме SWI. При статистическом анализе была замечена сильная положительная корреляция между степенью злокачественности опухоли и степенью ITSS в режиме SWI (r = 0,87, p <0,001, Kappa = 0,793, p <0,001) [29].

J. Xu (2018) установили, что степень ITSS у пациентов со злокачественными глиомами была значительно выше, чем у пациентов с доброкачественными глиомами (Z = 4,05, p < 0,01), чувствительность и специфичность составила 82,8%, 75,0% соответственно [187].

В исследовании Kim H.S. (2009) ITSS визуализировались во всех 25 глиобластомах (100%), в 2 (40%) из 5 анапластических астроцитом и в 11 (73%) из 15 метастатических опухолей головного мозга. В лимфомах и не опухолевых поражениях не было обнаружено никаких признаков наличия ITSS. Тест Мс Nemara показал, что разница в диагностической точности традиционных MPпоследовательностей по сравнению SWI была статистически значимой (p = 0.016). У четырех пациентов с солитарным метастатическим поражением, с ITSS 1-й степени, изначально был установлен диагноз глиобластома на основе рутинных МР-последовательностей. НО при использовании дополнительной последовательности SWI удалось поставить диагноз метастатического поражения **ITSS** причине отсутствия В матриксе новообразования. ПО полуколичественном анализе, используя диагностический критерий - ITSS, дифференциация между глиобластомами и одиночными метастатическими опухолями, не показала значительной корреляции, но метастазы имели значительно меньшую степень ITSS, чем глиобластомы [92].

В исследовании J. Saini (2017) сравнивали степени ITSS среди глиом различного уровня злокачественности, было показано, что в злокачественных опухолях преобладали более высокие степени ITSS (r = 0.574 и p < 0.001). Однако,

не было показано достаточного уровня статистической значимости при парном сравнении глиом II и III степени злокачественности (р = 0,861). Значительные различия в степени ITSS были отмечены при сравнении глиом III и IV степени злокачественности (р <0,001). Чувствительность и специфичность SWI (ITSS) в дифференциальной диагностике глиом III и IV степени злокачественности составила 77% и 70% соответственно, в дифференциальной диагностике глиом II+III и IV степени злокачественности 77% и 78% соответственно. В 5 из 70 глиобластом не визуализировалось никаких признаков наличия ITSS. причинами отсутствия ITSS в глиобластомах может быть возможными микрососудистая пролиферация, которая выходит за рамки разрешающей способности МРТ сканеров с напряженностью магнитного поля 3Т [140].

J. Fu et al. (2014), проведя полуколичественный анализ (SQ) ITSS у 65 пациентов с гнойными абсцессами, глиобластомами и метастазами в головном мозге показали, у 18 (85,8%) из 21 абсцесса степень ITSS была определена как I или II, в 19 (90,5%) из 21 глиобластомы степень ITSS была определена как III. В метастазах распределение было следующим. ITSS I в 7 (30,4%), ITSS II и III в 4 (17,4%), 4(17,4%) соответственно, ITSS III в 8 (34,8%). Чувствительность и специфичность ITSS в дифференциальной диагностике абсцессов и глиобластом головного мозга составила 85,7% и 90,5% соответственно. Чувствительность и специфичность ITSS в дифференциальной диагностике абсцессов и метастазов в головном мозге - 85,7% и 52,2% соответственно. Чувствительность и специфичность ITSS в дифференциальной диагностике метастазов и глиобластом составила 76,2%, 65,2% соответственно [66].

X. Li et al. (2015) проводил дифференциальную диагностику глиальных опухолей разных степеней злокачественности, используя MPT в режиме SWI и оценивая ITSS в матриксе опухоли. Авторы получили следующие результаты: степень ITSS для глиом низкой степени злокачественности была достоверно ниже, чем в глиомах Grade III- IV (р <0,01), а ITSS глиом Grade II была ниже глиом Grade III и IV [159]. Данные результаты были схожи с данными

исследования Park et al (2009), M. Hori et al (2010), K.Pinker et al (2006) [74;80;101].

Ong et al. (2010) и Robinson (2011) визуализировали наличие диффузных гипоинтенсивных ободков в абсцессах головного мозга в проведенных работах иллюстрирующих клиническую полезность SWI [99, 121]. Тоћ СН et al. (2012) продемонстрировали наличие диффузных гипоинтенсивных ободков на SWI, присутствующих в 75% абсцессов, но отсутствующих в глиобластомах при использовании MPT 3 Тл [113].

А. Radbruch et al. (2012) проводили полуколичественную процентную оценку (percentagewise quantitative- PQ) ITSS у пациентов с метастазами в головном мозге из различных первичных очагов (меланомы, рака молочной железы, рака легкого) и получили следующие результаты: Чувствительность и специфичность методики в дифференциальном диагнозе между метастазами РМЖ и метастазами меланомы составила 0,85 и 0,93 соответственно. Чувствительность и специфичность в дифференциальном диагнозе между метастазами меланомы и метастазами рака легкого составила 0,67 и 0,84 соответственно. Чувствительность и специфичность в дифференциальном диагнозе между метастазами рака легкого и метастазами РМЖ составила 0,85 и 0,47 соответственно [128].

В работе W. Zhang et al. (2009) у 45 пациентов раком легкого с метастазами в головном мозге оценивалась чувствительность метода SWI при сравнении с результатами T2* ВИ и T1 ВИ с внутривенным введением контрастного препарата. 89 метастатических очагов в головном мозге с микрокровоизлияниями были идентифицированы у 31 пациента с использованием SWI, 68 были идентифицированы у 23 пациентов с использованием T2* ВИ и 46 были идентифицированы у 14 пациентов с использованием T1 с в/в контрастированием. Количество метастазов в головном мозге, обнаруженное с использованием SWI, было в 1,93 и в 1,31 раза больше числа, обнаруженного с использованием T1 ВИ и T2* ВИ, соответственно [185].

В дифференциальной диагностике метастатического поражения головного мозга, первичными источниками которых являлись молочная железа и меланома,

в исследовании Franceschi A.M. et al. (2016) SWI показала чувствительность и специфичность 96% и 81% соответственно, поскольку в метастазах меланомы процентная количественная оценка PQ показала наибольший процент по сравнению с метастазами молочной железы 77% против 55% [65;113].

В работе Di. Leva et al. (2016) авторы проводили дифференциальный диагноз между глиомами разной степени злокачественности, метастазами из различных первичных очагов и лимфомами ЦНС. Авторы получили 81% 89 % специфичность чувствительность И метода SWI (относительная МР-сигнала) дифференциальной интенсивность при диагностике доброкачественных и злокачественных глиом (р <0.01). Достоверные различия авторы получили сравнивая глиомы II grade с метастазами и менингиомами (р =0.01) и глиомы IV grade и лимфомы ЦНС (p = 0.017) [49].

Использование MPT в режиме SWI до и после внутривенного введения контрастного вещества на основе гадолиния может дать дополнительную информацию о состоянии гематоэнцефалического барьера [53]. В исследовании O. Aydın (2016), было проанализировано MPT головного мозга у 55 пациентов с различными опухолями головного мозга, кроме рутинных последовательностей в работу была включена последовательность SWI как до, так и после внутривенного введения контрастного вещества. Авторы получили следующие результаты: после введения контрастного вещества злокачественные и внемозговые опухоли интенсивно накапливали контрастный препарат на постконтрастных изображениях (CE-SWI) (р <0.001 и р =0.013, соответственно). В тоже время средняя интенсивность MP-сигнала на постконтрастных изображениях SWI от интактного белого вещества мозга уменьшилась по сравнению с интактным белым веществом на преконтрастных SWI изображениях, что было, вероятнее всего, обусловлено эффектом Т2*, связанным с наличием парамагнетика в сосудах головного мозга. Интенсивность MP-сигнала в режиме SWI на постконтрастных изображениях значительно повышалась злокачественных опухолях экстрацеребральных новообразованиях (р <0,001). Накопление контрастного

вещества опухолями в режиме SWI было обусловлено нарушением целостности ГЭБ и наличием патологических сосудов в матриксе новообразования [29].

В исследовании X.Wang et al. (2016) коллектив авторов выполнял МРТ в режиме SWI 84 пациентам перед стереотаксической биопсией с нейронавигацией различных интракраниальных новообразований с целью выбора пункционной траектории ДЛЯ снижения частоты хирургических осложнений (послеоперационное кровотечение кровоизлияние, парезы ИЛИ конечностей). 43 пациентам было выполнено предоперационное использованием рутинных МР-последовательностей, 41 пациенту рутинное МРТ с добавлением методики SWI. Авторы получили следующие результаты: в группе SWI только 1(2,5%) пациент получил гемипарез, в группе рутинной MPT 3 пациента получили осложнения в виде послеоперационных внутримозговых кровоизлияний. Последовательность SWI позволила качественно визуализировать внутриопухолевые сосуды при их наличии и избежать их повреждения иглой в момент биопсии, что свою очередь снизило до минимума послеоперационных осложнений. Авторы пришли к выводам, что SWI может быть как дополнением, так и эффективной альтернативой Т1- постконтрастным изображениям для планирования биопсии [152].

Проведение дифференциального диагноза между вестибулярными шванномами и менингиомами мостомозжечкового угла с помощью рутинных МР-последовательностей Т1, Т2, Т2 FLAIR и др. достаточно затруднен поскольку данные новообразования обладают схожими сигнальными характеристиками и анатомическим расположением, примерно 25% менингиом вышеуказанной локализации принимается за невриномы [143].

К. Thamburaj et al (2008), проводил дифференциальную диагностику между невриномами и менингиомами мостомозжечкового угла. Во всех 15 из 20 шванном мостомозжечкового угла определялись микрокровоизлияния по данным SWI, в то время как ни в одной из пяти менингиом не определялось микрокровоизлияний. Чувствительность и специфичность метода SWI в диагностике микрокровоизлияний в структуре данных объемных образований

составила 93,8% и 100% соответственно, в то время как чувствительность МРТ в режиме Т2 составила 12,5%. Критерий Фишера показал статистически значимую дифференциальной разницу В диагностике неврином менингиом И мостомозжечкового угла (p <0,1), данные MPT были подтверждены в послеоперационном гистологическом исследовании [162], подобные результаты были получены коллективом авторов во главе с Y.Tomogane et al. (2013) [164].

В исследовании А.Мishra et al. (2017) была проведена оценка МРТ в режиме SWI в дифференциальной диагностике менингиом и неврином мостомозжечковой локализации. Статистический анализ показал 100% чувствительность и 92% специфичность метода SWI в дифференциальной диагностике вышеуказанных новообразований. Тест Фишера в способности отличить менингиомы и невриномы показал статистически достоверную корреляцию (р <0,0001). МРТ в режиме SWI была намного более чувствительнее в визуализации микрокровоизлияний в структуре неврином нежели МРТ в режиме T2* [108].

1.4 Взаимосвязь изменений в структуре глиом головного мозга, визуализируемых методикой SWI и мутации гена IDH1

Рецидивирующие мутации в изоцитратдегидрогеназе (IDH1) и IDH2 были впервые выявлены в глиальных опухолях головного мозга, острых миелоидных лейкозах и хондросаркомах [117]. Ферменты изоцитратдегидрогеназы (IDH) имеют ключевое значение для цикла трикарбоновых кислот, катализируя окислительное декарбоксилирование изоцитрата. Мутации генов IDH приводят к образованию патологического метаболита 2-гидроксиглутарата (2-HG) вместо α-кетоглутарата [169]. Считается, что мутации IDH являются причинным фактором в развитии глиальных опухолей головного мозга, а также диагностическим и, что немало важно, прогностическим биомаркером для пациентов, страдающих данной патологией [86;143;181]. Продолжительность жизни пациентов с глиобластомой с подтвержденной мутацией гена IDH1 и пациентов с отсутствием данной мутации (wild type) статистически различается: для первой группы составляет в среднем 15 месяцев, для второй соответственно 4 месяца [106].

На данный момент нет неинвазивной простой и доступной методики, с помощью которой можно было бы вынести предположение или с высокой точностью сказать о наличии либо отсутствии IDH мутации в глиальных опухолях головного мозга на дооперационном этапе. В зарубежной литературе есть только два исследования изучающих взаимосвязь изменений внутренней структуры опухоли, применяя методику SWI и мутации IDH в глиомах головного мозга.

В исследовании Ling-Wei Kong et al (2019) SWI использовалась для оценки изменений у 122 пациентов в глиомах различной степени злокачественности. Исследование показало, что степень ITSS в глиомах высокой злокачественности была статистически достоверно выше чем степень ITSS в глиомах низкой злокачественности (р<0.001), при анализе связи степени ITSS в IDH мутантных глиомах была достоверно ниже чем степень ITSS в глиомах дикого типа (р<0.001). Чувствительность и специфичность SWI в данной работе составила порядка 85%. [103]. В работе Günther Grabner et al (2017) SWI так же применяли для оценки степени неоангиогенеза в глиомах различной степени у 30 пациентов с оценкой гететического статуса опухоли после стереотаксической биопсии или хирургического удаления опухоли. Результаты данной работы были схожи с результатами вышеописанного исследования. [75].

Результаты последних исследований показывают, что некоторые специфические молекулярные маркеры тесно связаны с возникновением и характером течения и прогноза глиом головного мозга [38], было показано, что мутации в гене IDH1 приводят к активации пути индуцируемого гипоксией фактора (HIF) – 1a18, который может играть важную роль в канцерогенном механизме, активность HIF – 1a играет центральную роль в поддержании энергетического метаболизма, неоангиогенеза опухоли В стимуляции пролиферации и метастазирования опухолевых клеток [169]. Polívka et al (2018) установили, что мутации IDH были связаны с более низкой экспрессией фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что подтверждает менее выраженные изменения

(микрокровоизлияния и микрососуды) в структуре опухоли на SWI и более низкую степень ITSS, нежели у пациентов с глиомами дикого типа [89].

РЕЗЮМЕ

Таким образом МРТ головного мозга в режиме SWI – последовательность, которая в отличии от рутинных МРТ протоколов позволяет с высокой точностью визуализировать изменения в тканях на фоне неоангиогенеза (внутриопухолевые микро – и макрокрокровоизлияния, внутриопухолевые сосуды и артеривенозные шунты), что в свою очередь может повысить дифференциально-диагностические возможности МРТ при опухолях головного мозга, оценить особенности их васкуляризации.

Учитывая практически отсутствие отечественных полное научных публикаций и сравнительно малое количество зарубежных работ по теме применения MPT в режиме SWI в диагностике и дифференциальной диагностике первичных и вторичных опухолей головного мозга можно сделать вывод, что данная методика недостаточно раскрыта в литературе. Помимо того, что существует очень небольшое количество работ по данной проблематике, опубликованные результаты исследований применения SWI в дифференциальной опухолей головного мозга имеют достаточно противоречивые отсутствует систематизация результатов работ, результаты, при ЭТОМ количественной обработки клинического материала. Практически полностью отсутствуют исследования, отражающие связь неоангиогенеза в структуре глиом головного мозга и ее статусом в отношении мутации в гене IDH.

Отсутствуют диагностические стандарты применения MPT (SWI), которые позволили бы с большой достоверностью проводить дифференциальный диагноз между первичными и вторичными опухолевыми поражениями головного мозга и способствовали бы улучшению тактики лечения пациентов. Кроме того, сохраняются проблемы с разработкой единой концепции количественного анализа и оценки изображений SWI при опухолевом поражении головного мозга, различные авторы применяли разные методы анализа и оценки, что в свою

очередь могло привести к полной или частичной потере достоверности полученной информации.

ГЛАВА 2 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика наблюдений пациентов

Работа была проведена в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в отделении рентгенодиагностическом отдела лучевой диагностики и интервенционной радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии в период с октября 2017 года по 2020 год. В работе было обследовано 147 пациентов с впервые выявленными опухолями головного мозга. Все пациенты с первичными опухолями головного мозга до проведения МРТ головного мозга не получали специфического лечения, пациенты с впервые выявленными метастазами в головном мозге получали лечение основного заболевания.

Критерии включения пациентов в исследование:

- 1. Пациенты с первично выявленными глиальными или метастатическими опухолями головного мозга до специфического лечения интракраниального поражения.
- 2. Наличие последующей гистологической верификации (для глиальных опухолей и первичных лимфом ЦНС)
- 3. Для пациентов с метастазами в головном мозге наличие верифицированного первичного очага.

Все пациенты были сопоставимы по полу и возрасту, медиана составила 56,7551, стандартное отклонение — 12,3475, Max — 82, Min — 25. Распределение наблюдений по возрасту пациентов представлено на рисунке 2.

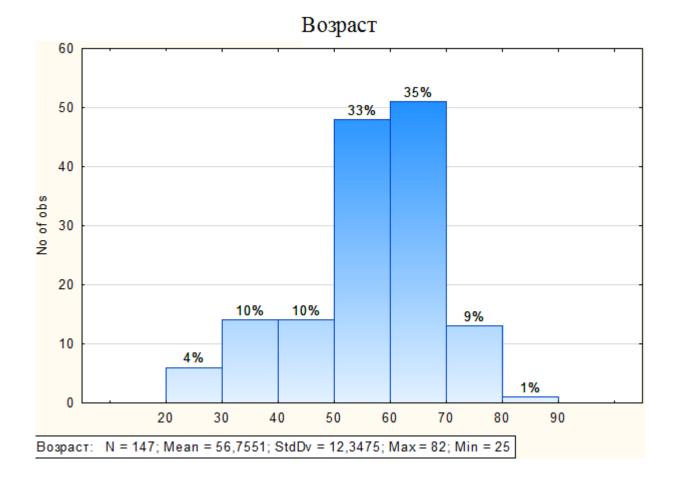


Рисунок 2 - Распределение больных с учетом возраста

В исследовании приняли участие 67 женщин и 80 мужчин, все пациенты перед исследованием заполнили информированное согласие перед МРТ исследованием. Гендерный состав исследуемых в зависимости от выявленной патологии представлен в таблице 4.

Таблица 4 – Гендерный состав исследуемых

| | | 1 | Метастазы | Всего |
|-------|---------|-------------|-----------|---------|
| | опухоли | Лимфомы ЦНС | | |
| жен | 35(51%) | 5(32) | 27(34%) | 67(36%) |
| муж | 34(49%) | 11(68%) | 35(56%) | 80(54%) |
| Всего | 69 | 16 | 62 | 147 |

Все пациенты были условно разделены на 5 групп.

I группа (n = 39): пациенты с впервые выявленными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности (Grade IV, WHO).

II группа (n = 13): пациенты с впервые выявленными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности (Grade III, WHO).

III группа (n = 17): пациенты с впервые выявленными глиомами головного мозга низкой степени злокачественности (Grade I-II, WHO).

IV группа (n = 16): пациенты с впервые выявленными первичными лимфомами ЦНС (ПЛЦНС).

V группа (n = 62): пациенты с впервые диагностируемым метастатическим поражением головного мозга. В последующем данная группа была разделена на 5 подгрупп по локализации первичной опухоли:

VI - M1 — пациенты с метастазами рака яичников и матки (n = 9)

VI - M2 - пациенты с метастазами рака молочной железы (n = 12)

VI - M3 – пациенты с метастазами рака легкого (n = 27)

VI - M4 — пациенты с метастазами рака почки (n = 8)

VI-M5 – пациенты с метастазами меланомы (n = 6)

Большую часть первичных опухолей головного мозга представляли глиобластомы n-39(46%), на втором месте располагались анапластические астроцитомы n-13 (15%), глиомы I-II n-17 (20%) и первичные лимфомы n-16 (19%) (Рисунок 3).

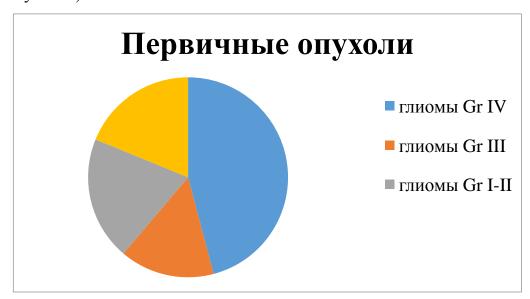


Рисунок 3 – Распределение пациентов с первичными опухолями головного мозга

Наибольшее количество наблюдений пациентов с метастазами в нашем исследовании было представлено метастазами рака легкого n-27 (43,5%), на втором месте по частоте наблюдения пациентов с метастазами рака молочной железы n-12(19%), на третьем метастазы рака почки n-8 (13%) (Рисунок 4).

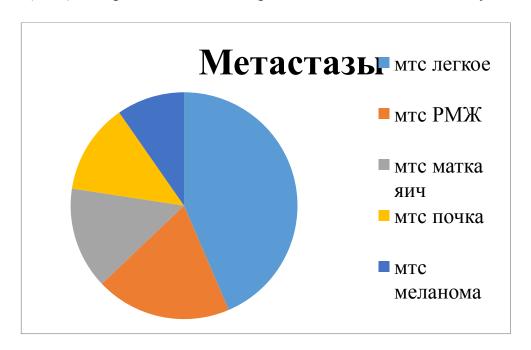


Рисунок 4 — Количественное распределение наблюдений пациентов с метастазами в головном мозге

Был проведен анализ наблюдений пациентов в зависимости от количества опухолевых очагов в веществе головного мозга. Чаще многоочаговое поражение головного мозга было выявлено у пациентов с метастазами злокачественных опухолей в головном мозге - 34 (54%), наибольшее количество солитарных опухолей было представлено у пациентов с глиальными опухолями 63 (91%), (Таблица 5).

Таблица 5 — Распределение наблюдений пациентов в зависимости от количества опухолевых очагов в веществе головного мозга

| Общее количество 147 | Глиомы | ПЛЦНС | Метастазы | Всего |
|-------------------------|--------|-------|-----------|-------|
| Единичный очаг | 63 | 7 | 28 | 98 |
| Множественные очаги | 6 | 9 | 34 | 49 |
| Всего | 69 | 16 | 63 | 147 |

2.2 Методы подтверждения опухолевого поражения головного мозга

Получение биологического материала для морфологического исследования осуществлялось двумя методами: в ходе оперативного вмешательства — удаления опухоли и выполнения стереотаксической биопсии образования под контролем навигации, на рисунке 5 представлено распределение пациентов в зависимости от варианта выполненного вмешательства:

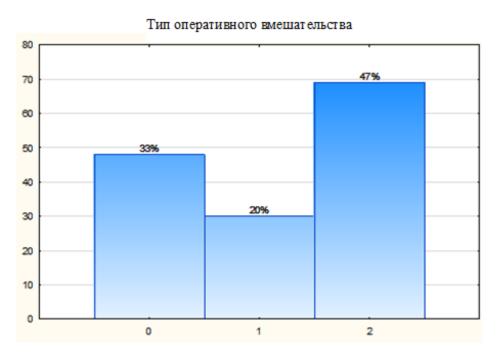


Рисунок 5 — Распределение пациентов в зависимости от выполненного вмешательства. 0 — без операции, 1 — стереотаксическая биопсия, 2 — удаление опухоли

Во всех случаях наблюдений при подозрении на первичные лимфомы ЦНС проводилась стереотаксическая биопсия с последующим консервативными ведением данных пациентов, в 52 (75%) случаях из 69 пациентам с подозрением на глиальную опухоль было выполнено хирургическое удаление новообразования, в 14 (20%) случаях была произведена стереотаксическая биопсия и в 3 (5%) случаях хирургическое вмешательство не выполнялось. При подозрении на метастатическое поражение в большинстве случаев (72%) не проводилось хирургическое лечение, чаще всего по причине мультифокального

поражения вещества головного мозга, в 28% случаев было проведено хирургическое удаление опухоли.

2.3 Анализ стандартных протоколов МРТ

На обзорных MP-томограммах визуально оценивали интенсивность MP-сигнала в патологическом очаге относительно неизмененного вещества головного мозга по шкале с 4-мя уровнями: гипоинтенсивный сигнал, изоинтенсивный сигнал, гетерогенный сигнал и гиперинтенсивный сигнал (Таблица 6).

| Таблица 6 – Сигнальные характеристики опухоле | Й |
|--|---|
|--|---|

| Сигнальные харал | ктеристики опух | солей | | | |
|------------------|-----------------|-------|----|-----|----|
| | | FLAIR | T2 | DWI | T1 |
| Глиомы | Гипер | 27 | 29 | 30 | 0 |
| | Гетеро | 42 | 40 | 8 | 13 |
| | Изо | 0 | 0 | 20 | 1 |
| | Гипо | 0 | 0 | 11 | 55 |
| ПЛЦНС | Гипер | 16 | 16 | 16 | 0 |
| | Гетеро | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Изо | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Гипо | 0 | 0 | 0 | 16 |
| Метастазы | Гипер | 19 | 25 | 10 | 0 |
| | Гетеро | 34 | 30 | 22 | 32 |
| | Изо | 2 | 1 | 14 | 2 |
| | Гипо | 6 | 5 | 15 | 41 |

Из данных, приведенных в таблице 6, следует что в глиомах отмечалось преобладание гетерогенного MP-сигнала в режиме T2FLAIR (n – 42, 61%) и T2 (n - 40, 58%), гипоинтенсивный MP-сигнал преобладал в опухолях в режиме T1 (n -55, 80%), так же стоит заметить, что в 30 (43%) случаях в режиме DWI глиомы гиперинтенсивный МР-сигнал. ПЛЦНС имели во всех случаях имели гиперинтенсивный MP-сигнал режимах T2, T2FLAIR, DWI, и во всех случаях имели гипоинтенсивный МР-сигнал в режиме Т1. В метастатических опухолях преобладал гетерогенный MP-сигнал в режимах T2 (n- 30, 49%), T2FLAIR (n - 34, 55.7% и DWI (n - 22, 36%), чаще всего гипоинтенсивный MP - сигнал опухоли имели в режиме T1 (n-41, 67%).

Наблюдения были классифицированы нами по наличию или отсутствию вблизи очага поражения зоны перифокального (вазогенного) отека (Таблица 7).

Таблица 7 — Распределение наблюдений в зависимости от наличия или отсутствия перифокального отека

| Наличие отека | | | | |
|---------------|--------|-------|-----------|-------|
| Отек | Глиомы | ПЛЦНС | Метастазы | Всего |
| есть | 68 | 15 | 59 | 142 |
| нет | 1 | 1 | 3 | 5 |
| Всего | 69 | 16 | 62 | 147 |

Из приведенных данных следует, что в нашем исследовании в подавляющем большинстве наблюдений вокгруг опухолей визуализировалась зона перифокального отека: Глиомы в 68 случаях (98%), первичные лимфомы ЦНС в 15 случаях (93,7%), в метастатических опухолях в 59 случаях (95%).

Проведен анализ пациентов с опухолями головного мозга по признаку наличия или отсутствия накопления контрастного вещества новообразованием (Таблица 8).

Таблица 8 – накопление контрастного вещества в подгруппах

| Накопл | Накопление контрастного вещества в подгруппах наблюдения | | | | | |
|--------|--|----|----|-----|-----------|---------|
| | Тип | G4 | G3 | LGG | Метастазы | Лимфомы |
| Да | G | 38 | 12 | 5 | 62 | 16 |
| Нет | G | 1 | 1 | 12 | 0 | 0 |
| | Всего | 39 | 13 | 17 | 62 | 16 |

Из данных, приведенных в таблице 8, следует что из 69 глиом головного мозга 55 (78%) накапливали контрастное вещество, в 14 (22%) случаев накопления контрастного вещества опухолью не отмечалось. Из группы глиобластом 38 (97%) накапливали контрастное вещество, в 1 (3%) случае накопление контрастного вещества не было, в группе глиом низкой злокачественность в большинстве случаев 12(70%) накопления контрастного

вещества не наблюдалось и лишь в 5 (30%) случаев глиомы низкой степени злокачественности накапливали контрастное вещество, в группе первичных лимфом головного мозга и метастазах во всех 19 (100%) и 62 (100%) случаях соответственно опухоли накапливали контрастное вещество.

2.4 Характеристика методов исследования

Все исследования включали в себя анализ полученных данных МРТ головного мозга до и после внутривенного введения контрастного вещества на основе гадолиния. Пациентам всех групп (n=147) было проведено стандартное для данной работы МРТ-исследование включающее в себя: Т1 взвешенные изображения (Т1 ВИ), Т2 взвешенные изображения (Т2 ВИ), Т2 взвешенные свободной изображения подавлением сигнала от воды (Т2 FLAIR), диффузионно – взвешенные изображения (DWI), Т1 взвешенные изображения внутривенного введения контрастного вещества. Для после проведения дифференциального диагноза и получения дополнительной диагностической информации в случаях (n = 147), была добавлена последовательность SWI до внутривенного введения контрастного вещества, в случаях (n = 147).

Исследования проводились на двух MP томографах с величиной магнитной индукции 3.0 Тесла с использованием 16 — канальной головной катушки (Skyra, Siemens AG, Erlangen Germany) и напряженностью 1.5 Тесла при использовании 16- канальной катушки (Avanto, Siemens AG, Erlangen Germany). Технические параметры MP-последовательностей представлены в таблицах 9 и 10.

Каждое исследование включало в себя МРТ в следующих режимах в аксиальной плоскости:

- а) до внутривенного введения контрастного вещества T1BИ, T2 BИ, T2 FLAIR, DWI, SWI.
- б) после внутривенного введения контрастного вещества T1 VIBE с толщиной среза 1 мм.

Данные, получаемые на MPT с величиной магнитной индукции 1,5 Тесла и 3.0 Тесла, были сопоставимы, все последовательности были идентичны друг другу по плоскости их постановки и подобны по параметрам сканирования с учетом разной величины магнитной индукции.

Таблица 9 - технические параметры режимов на МРТ 3.0 Тесла

| Параметры | Т1-ВИ | Т2 - ВИ | T2FLAIR | DWI | SWI | T1 – VIBE |
|---------------|---------|-----------|---------|------|-----|-----------|
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| TR (мс) | 1870 | 6660 | 8000 | 6600 | 49 | 20 |
| ТЕ (мс) | 9 | 100 | 85 | 98 | 40 | 1,20 |
| Размер | | 256x256 | | | | |
| матрицы | | | | | | |
| Кол-во срезов | 32 | 32 56 176 | | | | 176 |
| Толщина среза | 4 | | | | 1 | 1 |
| (MM) | | | | | | |
| Расстояние | 1,2 0 0 | | | | 0 | |
| между срезами | | | | | | |
| (MM) | | | | | | |

Таблица 10 - Технические параметры режимов на МРТ 1,5 Тесла

| Параметры | Т1-ВИ | Т2 - ВИ | T2FLAIR | DWI | SWI | T1 – VIBE |
|-----------|---------|---------|---------|------|------|-----------|
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| TR (MC) | 327 | 5740 | 9000 | 5700 | 49,0 | 15,00 |
| ТЕ (мс) | 8,7 | 96 | 92 | 102 | 40,0 | 3,22 |
| TE (We) | 0,7 | 70 |)2 | 102 | 10,0 | 3,22 |
| Размер | | | | | | |
| матрицы | 256x256 | | | | | |

Продолжение таблицы 10

| Кол-во | 32 | 56 | 176 |
|------------|-----|----|-----|
| срезов | | | |
| Толщина | 4 | 1 | 1 |
| среза (мм) | | | |
| Расстояние | 1,2 | 0 | 0 |
| между | | | |
| срезами | | | |
| (MM) | | | |

При получении изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости (SWI) И фазовые МР-данные магнитудные В автоматическом режиме объединяются, и создается фазовая маска. Умножение их на оригинальные изображения в соответствующем масштабе приводит к набору данных SWI окончательной величины. Информация о магнитуде и фазе необходима для правильной характеристики ткани и объединяется для создания SWI-изображения [70]. Следующим этапом эти данные дополнительно обрабатываются с помощью алгоритма минимальной проекции интенсивности (minIP), чтобы получить себя 3-10-миллиметровых изображения, включающие В ПО «пластов» изображений. Эти мини-изображения, образом, таким визуализируют непрерывность извилистых венул, ослабляя сигнал, от вещества мозга [65]. Основные этапы формирования SWI -изображения схематично показаны на рисунке 6.

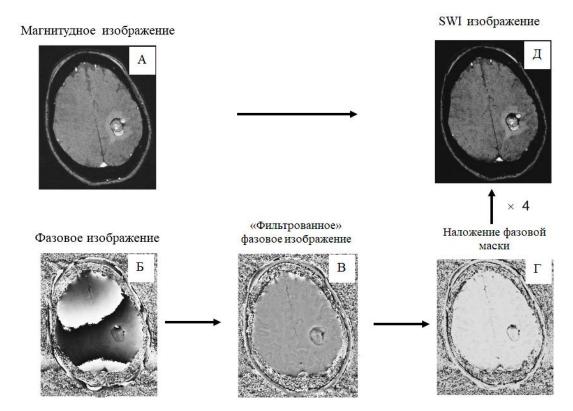


Рисунок 6 - Формирование изображения SWI по данным V. Sehgal, 2006 [48]

- А Получение магнитудного изображения
- Б Получение фазового изображения
- В Получение фильтрованного фазового изображения
- Г Наложение фазовой маски на фильрованное фазовое изображение
- Д Совмещение магнтитудных изображений и конечных фазовых изображений и получение SWI изображения.

2.5 Методика полуколичественной оценки изменений в опухолях головного мозга на SWI

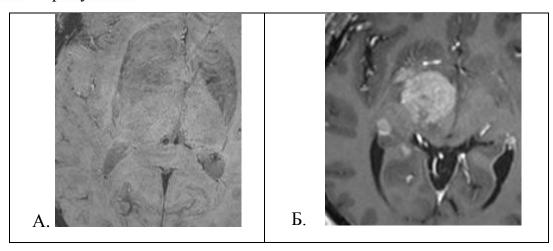
полуколичественной оценки была нами была использована классификация ITSS, предложенная Park et al. (2009) [115]. ITSS (intratumoral susceptibility signals) – внутриопухолевые участки магнитной восприимчивости были определены как точечные и/или линейные гипоинтенсивные включения, Точечный сливающиеся ИЛИ определяемые матриксе опухоли. нет, гипоинтенсивный участок в структуре опухоли расценивался как

микрогеморрагический, а линейный сигнал - как внутриопухолевый кровеносный сосуд. ITSS классифицификация (Таблица 11).

Таблица 11 - Степени ITSS при опухолевом поражении головного мозга

| Степени ITSS | |
|--------------|--|
| 0 | Отсутствие гипоинтенсивных структур на SWI |
| 1 | 1-5 точечных и/или линейных гипоинтенсивных структур на SWI |
| 2 | 6-10 точечных и/или линейных гипоинтенсивных структур на SWI |
| 3 | 11 и более точечных и/или линейных гипоинтенсивных структур на SWI |

Все изменения MP сигнала регистрировались на срезе с максимальными изменениями данного показателя. Более подробно методика оценки степени ITSS показана на рисунке 7.



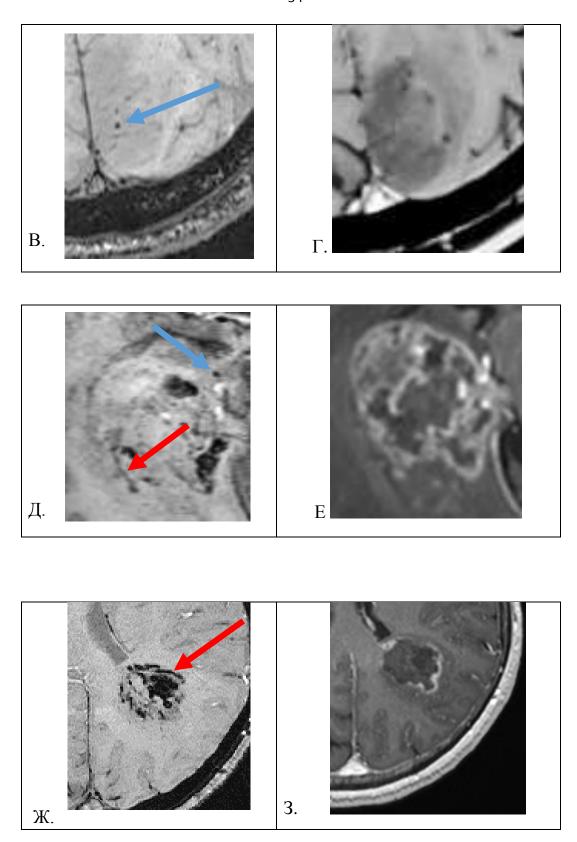


Рисунок 7 - Различия степени ITSS в опухолях с разной степенью микрососудистой пролиферации по данным MPT головного мозга в аксиальной проекции в режимах SWI и T1 с контрастным усилением и степенью злокачественности опухоли

- А, Б: первичная лимфома ЦНС ITSS 0 (нет гипоинтенсивных включений в зоне поражения вещества головного мозга (зона контрастного усиления));
- В, Γ : доброкачественная внутримозговая опухоль ITSS 1 (единичные точечные включения гипоинтенсивного сигнала в зоне поражения показано синей стрелкой);
- Д, Е: анапластическая астроцитома опухоль с элементами некроза и фрагментами гипоинтенсивных включений в зоне поражения (внутрирпухолевых микрососудов показано красной стрелкой и микрокровоизлияний показано синей стрелкой) ITSS 2, активно и неравномерно накапливающее контрастный препарат;
- Ж, 3: глиобластома, отмечаются множественные сливающиеся участки пониженного сигнала в зоне поражения вещества мозга в режиме SWI ITSS 3, красной стрелкой показан линейный участок (внутриопухолевый сосуд), после введения контрастного вещества вся площадь новообразования имеет повышенный сигнал.

2.6 Количественная оценка опухолей головного мозга на SWI

Количественная оценка изменений основывалась на анализе объема гипоинтенсивных включений (Vhypo) в структуре опухолей от общего объема (Vtum) опухоли в кубических миллиметрах (мм³) с помощью программы InVesalius 3.1 в каждом отдельном клиническом случае (https://invesalius.github.io/download.html).

В компьютерную программу InVesalius 3.1 загружали изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости с толщиной среза 1,0 мм (Рисунок 8). Далее выбирали зону интереса, включающую точечные (микрокровоизлияния) и линейные (микрососуды) структуры гипоинтенсивного МР-сигнала посредством наложения маски, включающей соответствующий диапазон интенсивности сигнала для гипоинтенсивных структур. Затем при помощи ручной сегментации на каждом срезе с помощью курсора в виде сплошного круга выделяли внутриопухолевые структуры гипоинтенсивного сигнала, после чего программа

автоматически суммировала все срезы с выделенными зонами интереса, рассчитывала общий объем микрокровоизлияний и строила трехмерную реконструкцию (Рисунки 9 и 10). Далее программное обеспечение автоматически рассчитывало объем сегментированных гипоинтенсивных структур (Vhypo) на каждом срезе в выбранном объеме в кубических миллиметрах. Заявка на патентное изобретение №2020122036.

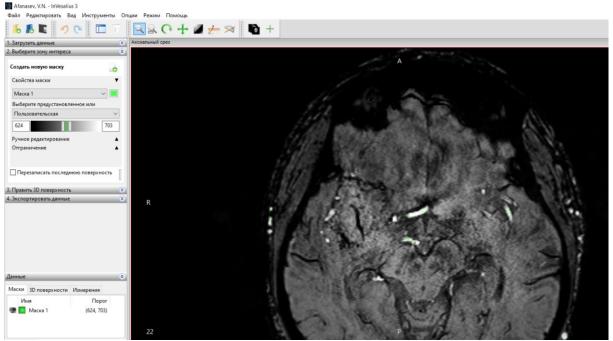


Рисунок 8 - Выбор пороговой интенсивности MP — сигнала соответствующей гипоинтенсивным включениям, в опухоли правой височной доли

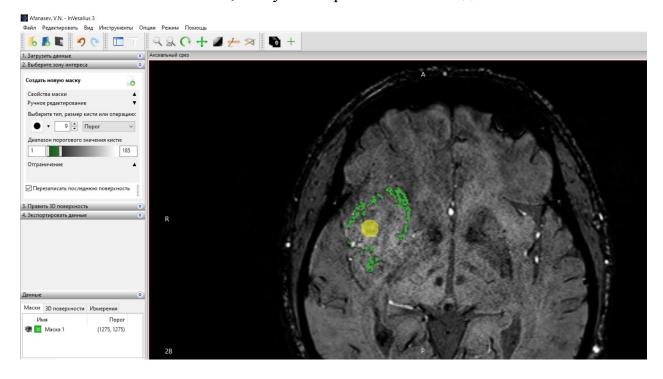


Рисунок 9 - Полуавтоматическое посрезовое выделение областей с гипоинтенсивным MP- сигналом в опухоли правой височной доли

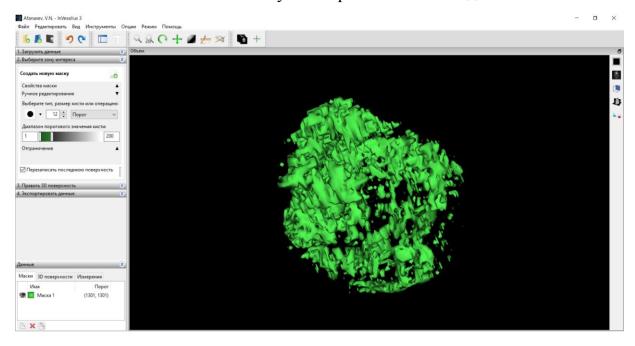


Рисунок 10 – 3D модель, полученная в результате автоматического подсчета объема микрокровоизлияний и микрососудов в структуре опухоли

На втором этапе выполнялся расчет объема опухоли (Vtum) на Т2 Flair взвешенных изображениях, в расчет общего объема опухоли не включалась зона перифокального отека (если таковая имелась) (Рисунок 11). После чего высчитывается процент микрокровоизлияний и микрососудов от общего размера опухоли по формуле %Vhypo = Vhypo/Vtum x 100%, где Vhypo – объем гипоинтенсивных участков (микрокровоизлияний и микрососудов) в объеме опухоли, Vtum – общий объем опухоли (Рисунок 12).

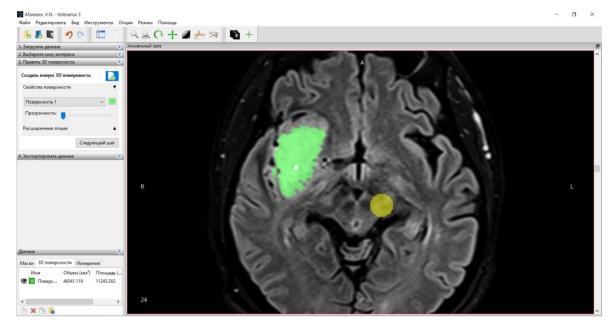


Рисунок 11 – Полуавтоматическое посрезовое выделение зоны опухоли для последующего автоматического подсчета ее объема

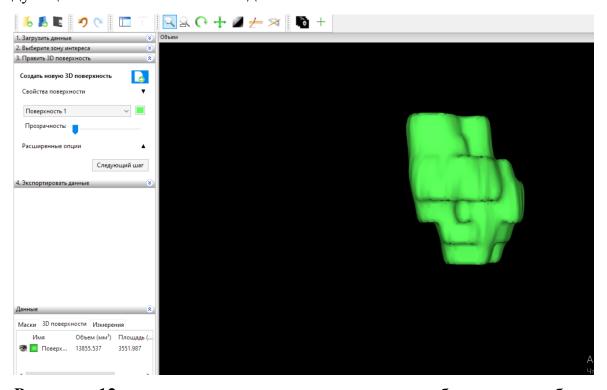


Рисунок 12 — трехмерная модель опухоли с объемом в кубических миллиметрах

2.7 Исследование мутации гена IDH у пациентов с глиомами головного мозга

В группе глиом головного мозга в 65 случаев из 69 после удаления опухоли или стереотаксической биопсии было проведено исследование IDH-1 статуса и последующее сопоставление результатов генетического анализа и степени

неоангиогенеза в структуре опухоли. В данную подгруппу были включены 31(48%) пациент с глиомами дикого типа (wild - type), из них у 2 (12.5%) пациентов был установлен диагноз глиома низкой степени злокачественности (Grade I-II, WHO), у 27 (75%) пациентов – глиобластома (IV), у 3 (12,5%) пациентов был установлен диагноз анапластической астроцитомы (GradeIII, WHO). У 34 (54%) пациентов из данной подгруппы при анализе было выявлено наличие мутации гена IDH-1 (IDH-1 mutant), из них у 14 (41%) пациентов был установлен диагноз глиома низкой степени злокачественности (Grade I-II, WHO), у 11 (32%) пациентов был установлен диагноз анапластической астроцитомы (Grade III, WHO), у 9 (27%) пациентов с глиобластомой IDH статус так же был положителен (Grade IV, WHO) (Таблица12).

Таблица 12 - Распределение опухолей в исследуемой группе по степени злокачественности и наличию мутации гена IDH-1. IDH1-wild type — глиомы дикого типа без выявленной мутации гена IDH-1, IDH1-mutant — глиомы с выявленной мутацией гена IDH-1

| IDH(0\1) | Глиомы IV | Глиомы III | Глиомы GI-II | Всего (в ряду) |
|---------------|-----------|------------|--------------|----------------|
| IDH 1- mutant | 9(27%) | 11(32%) | 14(41%) | 34(52%) |
| Wild-type | 27(75%) | 2(12,5%) | 2 (12,5%) | 31 (48%) |
| Всего | 36(55%) | 13 (20%) | 16 (25%) | 65 |

В таблице 13 показано распределение пациентов в группе глиом в зависимости от степени злокачественности.

Таблица 13 – распределение наблюдений пациентов с глиомами в зависимости от степени злокачественности.

| Глиомы, N=69 | |
|---------------------------|----------|
| Степень злокачественности | n |
| Grade IV | 39 (57%) |
| Grade III | 13 (19%) |
| Grade I-II | 16 (24%) |

Глиобластомы (Grade IV) составили более половины от всех глиом n-39, 57%, глиомы низкой злокачественности (Grade I-II) составили n-16, 24%, на третьем месте анапластические астроцитомы (Grade III) n-13, 19%.

Из данных, приведенных на рисунке 13, видно, что распределение глиом дикого типа и глиом с мутацией в гене IDH, глиомы с мутацией в гене IDH составили 52% наблюдений, глиомы дикого типа составили 48% наблюдений.

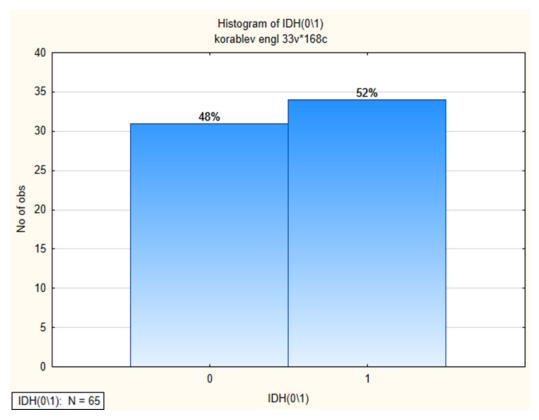


Рисунок 13 — Процентное распределение наблюдений пациентов с глиомами головного мозга в зависимости от наличия или отсутствия мутации в гене IDH

Иммуногистохимические исследования с определением наличия мутации в 4 экзоне гена IDH-1 проводились в лаборатории патологической анатомии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России при помощи метода полимеразной цепной реакции методом HRM - ПЦР – секвенирования (RotorGene 6000, ABI Prism 3500, Германия). Использовали зонды типа ТаqMan с флуорофором ROX на 5° – конце и гасителем BHQ2 на 3° – конце олигонуклеотида. Весь анализ выполняли в одной пробирке, что снижало

вероятность перекрестных загрязнений образцов. Состав праймеров и зондов: IDH1 F-TCT, TCA, GAG, AAG, CCA, TTA TC, R-CAC, ATT, GCC, AAC, ATG A, зонд 5' (ROX) CATAAGCATGACGACCTATGATGAT (BHQ2). Реакционная смесь имела следующий состав: 10 – кратный реакционный буфер для ПЦР – 2,5 мкл; ДНК – полимераза Hot Start Taq (Евроген, Россия) – 1,2- 2,5 ед. активности на реакцию; MgCl2 – 2,5ммоль; дезоксинуклеотидтрифосфаты – 200мкмоль; прямой праймер – 12пкмоль; обратный праймер – 1,2пкмоль; зонд Тад Мап (Синтол, Россия) – 5пкмоль; вода до общего объема 25мкл; не менее 40нг ДНК – матрицы. Реакцию проводили в амплификаторе CFX96 (Bio – Rad, США) для обеих пар праймеров следующим образом: $95^{\circ}\text{C} - 3\text{мин}$, $(95^{\circ}\text{C} - 13\text{c}, 54^{\circ}\text{C} - 40\text{c},$ 72 °C - 20c) х 40 циклов; затем плавление продукта ПЦР: при температуре 95 °C 1 мин, при 54 °C – 8 мин, от 54 до 90 °C повышение температуры на 0,3 °C при каждом шаге с продолжительностью шага 12с. В качестве матрицы для положительного контроля использовали клонированный в плазмидном векторе pTZ57R/T (Fermentas, Литва) продукт IDH1 дикого и мутантного типов соответственно.

2.8 Статистическая обработка данных

Результаты всех исследований загружались в разработанный кодификатор в программе Microsoft Excel (Office 2007), включающий сведения о возрасте и поле пациентов, а также те диагностические критерии и результаты расчетов, описанные ранее. Для выполнения статистических задач был использован комплект компьютерных программ Microsoft Excel 2007, пакет программ STATISTICA 10.0 for Windows. Для процессинга данных, полученных при обработке исследования, применялись протоколов методы описательной статистики (среднее, стандартное отклонение, медиана, квантили и т.п.), (F-критерий Фишера, U-критерия Mann-Whitney), сравнительного анализа корреляционного, ранговых критерией Kruskal-Wallis и Willcoxon и ROC – анализа. При помощи корреляционного анализа с применением для расчета качественных признаков рангового коэффициента корреляции Спирмена проводилось изучение связей между факторами-причинами и признакамиоткликами. Для классификации опухолей по параметрам объема (Vtum) очага, объема гипоинтенсивных включений (Vhypo) и процента гипоинтенсивных включений в общем объеме очага (%Vhypo) использовали ROC-анализ (Receiver operator characteristic). В основе ROC-анализа лежит построение операционной характеристики классификатора (ROC-кривая), используемого для бинарной классификации. Операционная кривая показывает зависимость количества правильно классифицированных объектов неверно OT количества классифицированных объектов. Функции распределения измеренных параметров для представителей двух разных классов опухолей пересекаются пересекаются, определяя области истинно позитивных (RP), ложнонегативных (WN), истинно негативных (RN) и ложнопозитивных (WP) результатов классификации. На величину соответствующих областей влияет порог отсечения (отсекающее значение – cut-off). Каждому значению порога отсечения соответствуют определенные значения чувствительности (sensitivity - Sn) и специфичности (specifity – Sp) классификации.

Чувствительность теста определяется долей истинно положительных предсказаний в суммарном количестве больных (мера вероятности того, что любой случай болезни будет идентифицирован с помощью теста):

Sn (чувствительность) = RP/RP + WN

Специфичность теста определяется долей истинно отрицательных предсказаний в суммарном количестве больных (мера вероятности того, что любой случай болезни будет идентифицирован с помощью теста):

\mathbf{Sp} (специфичность) = $\mathbf{RN/RP} + \mathbf{WN}$

Исходя из значений чувствительности и специфичности, соответствующих последовательному изменению отсекающего значения от минимального (нулевая чувствительность) до максимального (100% специфичность) можно построить характеристическую кривую (ROC-кривая(-ые), которая показывает зависимость количества верно диагностированных положительных случаев от количества неверно диагностированных отрицательных случаев (ось X =специфичность, ось Y =чувствительность). Идеальный диагностический тест (классификация) должен

иметь Г-образную форму характеристической кривой. Чем ближе проходит характеристическая кривая к значению (0;1) (идеальная чувствительность), тем выше эффективность теста. Наоборот, чем меньше кривая напоминает форму буквы «Г», т.е., чем ближе она проходит к диагонали графика ("бесполезный тест"), тем эффективность теста меньше.

По полученным данным проводился ROC-анализ с помощью программного пакета R-project (www.r-project.org) и библиотеки pROC [135].

Производилось построение кривой, представляющей собой множество чувствительности и специфичности при различных пороговых значениях показателей объема гипоинтенсивных структур в опухоли. При снижении порогового значения чувствительность возрастает, а специфичность снижается. И наоборот, при повышении порогового значения специфичность возрастает, а чувствительность снижается. Для оценки значимости классификации используют показатель площади под операционной кривой – AUC (area under curve), оптимальное пороговое значение и соответствующие ему значения чувствительности специфичности. Также помощи И при генерации 95% «bootstrap-репликаций» псевдовыборок методом были вычислены для AUC, чувствительности и специфичности. доверительные интервалы Существует экспертная шкала для значений AUC: классификацию считают «отличной» при AUC= 0.9-1.0; «очень хорошей» при AUC= 0.8-0.9; «хорошей» при AUC= 0.7-0.8; «средней» при AUC= 0.6-0.7. При значениях 0.5-0.6 классификация считается неудовлетворительной.

Оптимальное отсекающее значение (cut-off) определяют по точке перегиба операционной кривой и для значения этой точки находят чувствительность и специфичность классификации, для ROC-анализа использовался программный пакет «R».

ГЛАВА З РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Оценка объема опухолей в группах анализа

Во всех наблюдениях (n-147) производился подсчет объема опухоли (Vtum) для последующего определения процентного содержания гипоинтенсивных структур (%Vhypo) в матриксе новообразования.

Полученные результаты были преобразованы с помощью логарифмического метода по причине асимметричного распределения значений объема очагов поражения. Значения объема опухолей лежат в диапазоне от 250мм³ и 90086мм³, медиана составила 9735мм3, 52% всех измерений не превышали 10000мм³, 5% измерений превышали 50000мм³ (Таблица 14).

Таблица 14 — Распределение значений объема опухолей и их преобразованные данные

| | N | Среднее | Стат. отклонен ие | Мин | Макс | , | 25% квартиль | | Геометр. |
|-------------------------|-----|----------|-------------------------|-------|---------|--------|-----------------|----------|----------|
| Vtum, | 147 | 15017,86 | 17364,38 | 250,8 | 90337,7 | 9735,8 | 4417,7 | 18335,15 | 8122,75 |
| lg преобр. данные | 147 | 9 | 1,24 | 5,52 | 11,41 | 9,184 | 8,393 | 9,82 | 8,91 |

Данные показывают, что распределение объемов опухоли варьировало от мин — 250,8мм³ до макс — 90337,7мм³, геометрическое среднее составило 8122,75мм³, что делало распределение ненаглядным и не информативным (Рисунок 14 A), по этой причине было принято преобразовать данные логарифмическим методом, что в последствии сделало распределение пациентов более наглядным и информативным (Рисунок 14 Б, В).

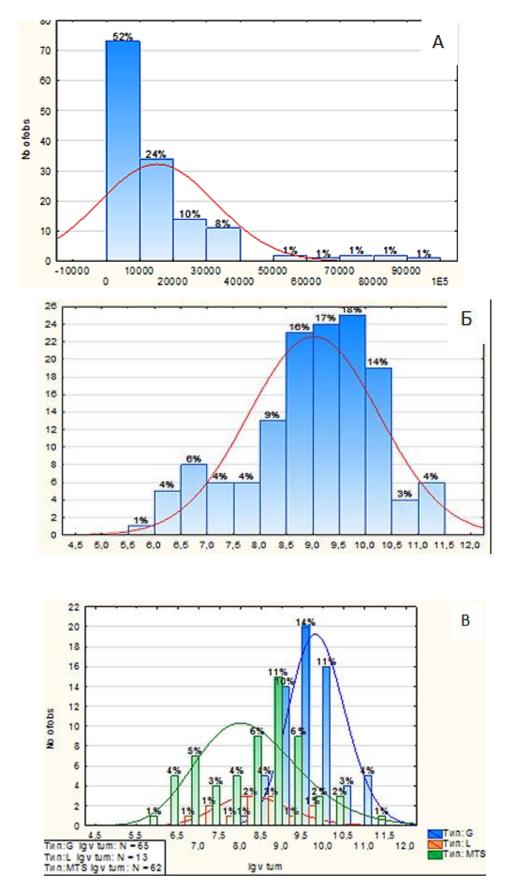


Рисунок 14 — Гистограммы распределения объемов опухолей. А. Исходные данные. Б. Данные, преобразованные логарифмическим методом. В. Данные, преобразованные логарифмическим методом для групп наблюдения

Данные на рисунке 14 иллюстрируют, что логарифмическое преобразование исходных данных в гистограмме (А), делает распределение более симметричным (Б) и позволяет сжать диапазон значений измеренного объема опухолей и делает гистограмму (Б) более наглядной, так же на гистограмме (В) наглядно продемонстрировано преобладание более крупных единичных очагов в группе глиом (обозначены синим цветом) и множественных мелких очагов в группе метастазов (обозначены зеленым).

Нами были проанализированы возможные отличия объемов опухоли в группе глиом и группе метастазов в головном мозге (Рисунок 15).

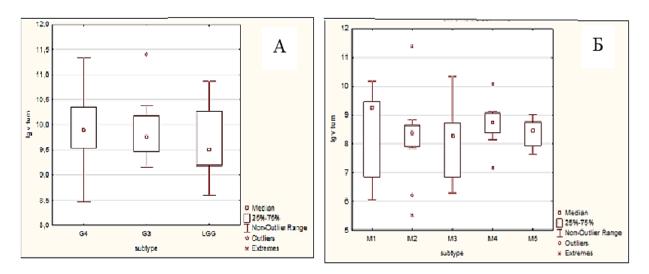


Рисунок 15 - Диаграммы размаха, иллюстрирующие распределение объемов опухолей в подгруппах глиом высокой и низкой злокачественности (A) и в подгруппах метастазов (Б). F- критерий Фишера, p>0.05 соответствует отсутствию межгрупповых различий

Из диаграммы (А) видно отсутствие статистически значимых различий и связи между объемами глиом низкой и высокой злокачественности, медианы объемов опухолей в подгруппах статистически значимо не отличались (критерий Фишера F(2,62) =1.18, p=0.313). В группе метастазов в головном мозге на диаграмме (Б) статистически значимых отличий значений объемов опухолей так же не было найдено (критерий Фишера F(4,57)=0.65, p=0.63) (Рисунок 15).

Были проанализированы нормализованные данные (lgVtum) объема опухолей в подгруппе злокачественных глиом дикого типа и злокачественных глиом с мутацией в гене IDH (n- 49) (Рисунок 16).

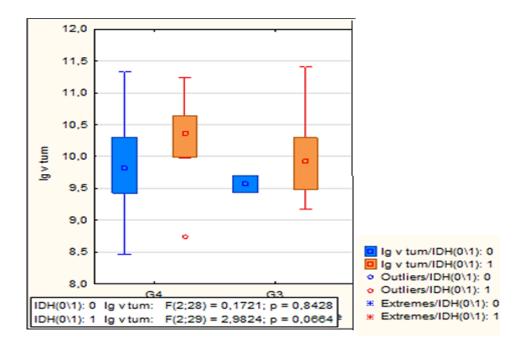


Рисунок 16 — Диаграмма размаха, иллюстрирующая распределение нормализованных данных объема опухолей в подгруппе злокачественных глиом дикого типа и злокачественных глиом с мутацией в гене IDH (n=49)

Данные иллюстрируют, что в нашем исследовании не было выявлено статистически значимых различий между нормализованными данными объема опухолей в подгруппе злокачественных глиом дикого типа и злокачественных глиом с мутацией в гене IDH (n- 49), критерий Фишера — F(2,28) = 0,1721, p = 0,8428 для параметра lgVtum в злокачественных глиомах дикого типа, критерий Фишера — F(2,29) = 2,9824, p = 0,064 для параметра lgVtum для злокачественных глиом с мутацией в гене IDH (Рисунок 16).

3.2 Дифференциальная диагностика опухолей головного мозга с помощью MPT в режиме SWI ITSS

Для изучения взаимосвязи уровня злокачественности глиом головного мозга со степенью неоангиогенеза в структуре опухоли, в ПЛЦНС нами был

проанализирован качественный показатель ITSS в режиме SWI у 85 пациентов с вышеперечисленными нозологиями (Таблица 15).

Таблица 15 – Распределение показателя ITSS в группах глиом и ПЛЦНС

| ITSS | Глиомы | Лимфомы | Всего в ряду |
|-------|--------|---------|--------------|
| 0 | 12 | 12 | 24 |
| 1 | 8 | 4 | 12 |
| 2 | 15 | 0 | 15 |
| 3 | 34 | 0 | 34 |
| Всего | 69 | 16 | 85 |

Данные в таблице 16 демонстрируют, что наибольшее количество глиом 34 (49%) показали наивысшую степень ITSS 3, лимфомы в большинстве случаев показали наименьшую степень ITSS 0 в 12 (75%) и не имели признаков микрососудистой пролиферации, что было подтверждено данными гистологии, однако 4 (15%) лимфомы демонстрировали единичный гипоинтенсивный участок в опухоли на MPT в режиме SWI, что так же не было подтверждено в результате гистологического исследования, вероятнее всего, это было обусловлено не попаданием данного участка В биоптат опухоли. Наличие единичных гипоинтенсивных очагов в структуре 4(25%) лимфом в нашем исследовании можно связать с возможно более высокой степенью экспрессии VEGF нежели у лимфом со степенью ITSS 0, поскольку в зарубежной литературе нами были найдены единичные исследования, свидетельствующие о данном факте [161,166].

В таблице 16 и на рисунке 17 показано распределение показателя ITSS в группе наблюдений пациентов с глиомами головного мозга

Таблица 16 — Распределение показателя ITSS в группе наблюдений пациентов с глиомами

| ITSS | Grade I-II | Grade III | Grade IV | Всего |
|------|------------|-----------|----------|-------|
| 0 | 11 | 1 | 0 | 12 |
| 1 | 4 | 3 | 1 | 8 |

Продолжение таблицы 16

| 2 | 1 | 6 | 8 | 15 |
|---|---|---|----|----|
| 3 | 1 | 3 | 30 | 34 |

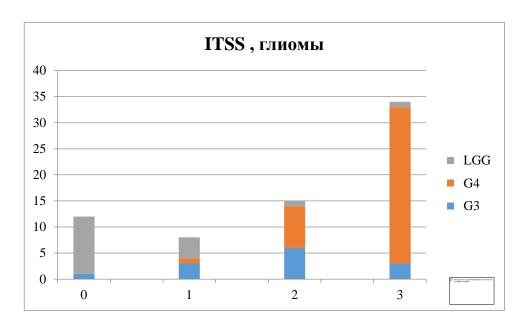


Рисунок 17 - Распределение показателя ITSS группе наблюдений пациентов с глиомами. LGG - глиомы низкой злокачественности, G4 — глиобластомы, G3 — анапластические глиомы

Данные на рисунке 17 иллюстрируют, что в большинстве случаев степени ITSS 0 и 1 демонстрировали глиомы низкой степени злокачественности (grade I-II), а степени 2 и 3 наиболее часто были присущи глиомам высокой злокачественности (grade III-IV).

Поскольку степень неоангиогенеза в глиомах головного мозга тесно связана со степенью злокачественности опухоли нами был проведен анализ показателя ITSS в данной группе новообразований головного мозга. Данные таблицы 16 показывают, что из 39 (100%) глиобластом в 30 (77%) случаях степень ITSS была равна 3, отражающая высокую степень развития патологического неоангиогенеза в опухоли, что в последствии было подтверждено данными гистологического исследования, в свою очередь из 17(100%) глиом низкой злокачественности (Grade I-II) 11(65%) показали степень ITSS 0, что в данном случае отражало

отсутствие каких либо проявлений наличия неоангиогенеза в опухоли, подтвержденное результатами гистологического исследования операционного материала.

В группе метастазов нами так же был проанализирован показатель ITSS, поскольку в данной группе чаще всего встречались пациенты с многоочаговым поражением, показатель ITSS измерялся в самом крупном очаге, объем которого вычислялся последующими манипуляциями (Таблица 17, Рисунок 18).

Таблица 17 — Распределение показателя ITSS в группе метастазов в головном мозге

| ITSS | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 | Всего |
|------|----|----|----|----|----|-------|
| 0 | 4 | 6 | 17 | 2 | 0 | 29 |
| 1 | 2 | 1 | 3 | 2 | 0 | 8 |
| 2 | 2 | 3 | 1 | 2 | 0 | 8 |
| 3 | 1 | 2 | 6 | 2 | 6 | 17 |

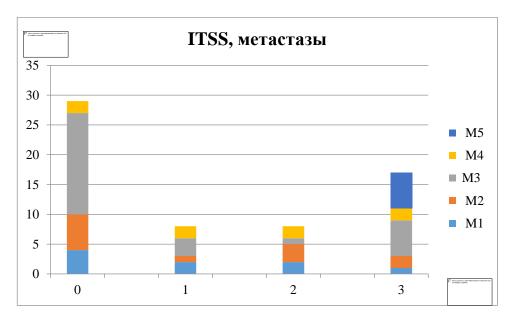


Рисунок 18 – Распределение ITSS в группе наблюдений пациентов с метастазами

Обращает на себя внимание, что метастазы меланомы (М5) в 6 (100%) случаях демонстрировали самую высокую степень ITSS 3, в свою очередь метастазы рака легкого в 17 (63%) случаев демонстрировали 0 степень ITSS, в

остальных гистологических подтипах степени ITSS распределились в равных пропорциях (рисунок 18).

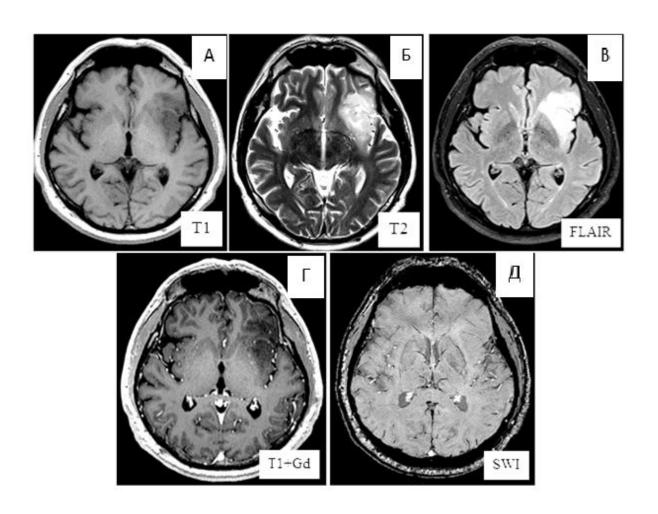
При проведении корреляционного анализа по Спирмену было установлено наличие линейной связи (R>0.7) между объемом опухоли (Vtum), объемом гипоинтенсивных участков в структуре очага (Vhypo), а также их преобразованных показателей (lg V, lg Vhypo, lg%Vhypo) и показателем ITSS в группах анализа (Таблица 18).

Таблица 18 - Ранговые корреляции по Спирмену для показателя ITSS

| Ранговые коэффициенты корреляции по Спирмену для показателя ITSS | | | | | |
|--|--------------|---------|--|--|--|
| | Spearman - R | p-value | | | |
| ITSS & Vhypo, MM3. | 0,87 | 0,00 | | | |
| ITSS & V(tum) | 0,43 | 0,00 | | | |
| ITSS & lg V hypo | 0,66 | 0,00 | | | |
| ITSS & lg V(tum) | 0,43 | 0,00 | | | |
| ITSS & % Vhypo | 0,89 | 0,00 | | | |
| ITSS & lg %Vhypo | 0,76 | 0,00 | | | |

Клинический пример №1. Мужчина 51 год. В течение последних двух месяцев жалобы на головные боли преимущественно в лобной области, внезапно потерял сознание, была вызвана скорая помощь, доставлен в больницу по месту жительства, было проведено КТ головного мозга, где было заподозрено объемное образование в левом полушарии большого мозга. Для дообследования и лечения обратился в «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Было проведено МРТ головного мозга с внутривенным введением контрастного вещества, выявлено объемное образование в левой лобной доле с переходом на островковую долю, опухоль имеет гиперинтенсивный МР- сигнал в режимах Т2, T2FLAIR, гипоинтенсивный в режиме Т1, после внутривенного введения контрастного вещества данных за накопление последнего объемным образованием не получено.

В режиме SWI данных за микрокровоизлияния и микрососуды не получено, степень ITSS 0. На основании клинико-рентгенологических данных был диффузная астроцитома (Рисунок 19). Ha поставлен диагноз базе нейрохирургического отделения «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» было проведено удаление опухоли. Гистологическое заключение: в ткани головного мозга диффузное разрастание глиальной опухоли с повышенной клеточностью, с формированием розетко-подобных структур, инвазией мягкой оболочки; митотической активности, микрососудистой пролиферации и очагов некроза в пределах исследованного материала не обнаружено. Морфологическая картина не противоречит глиоме Grade II.



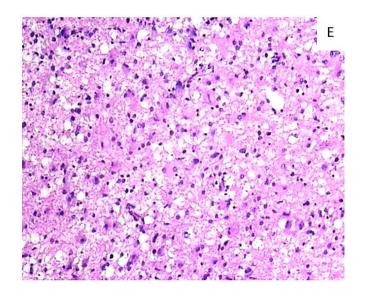
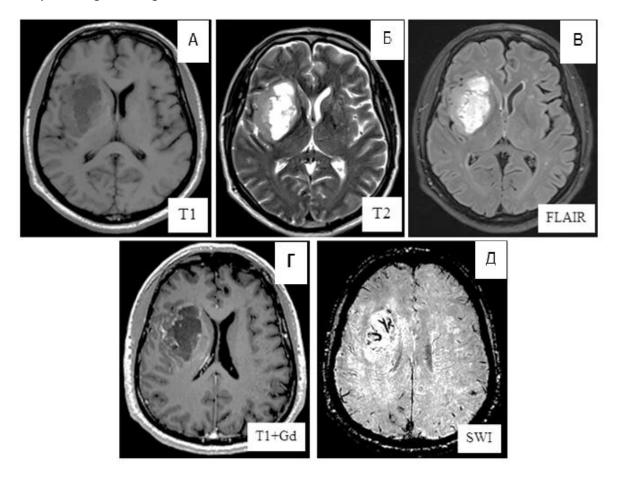


Рисунок 19 - МРТ головного мозга. Глиома левой височной области. А – на Т1 ВИ в левой височной области отмечается гипоинтенсивный участок. Б, В – на Т2 ВИ и FLAIR изображениях образование характеризуется повышенным сигналом. Г – после внутривенного введения контрастного вещества на Т1 ВИ признаков патологического накопления последнего не отмечается. Д – в режиме SWI нет признаков гипоинтенсивных включений в структуре опухоли. Е – гистологический препарат диффузная глиома (Grade I-II), окраска гематоксилин – эозином, ув х 10. На основании клинико-рентгенологических данных выставлен диагноз – диффузная астроцитома (Grade II)

Клинический пример №2. Женщина 69 лет. После эпилептического приступа доставлена бригадой скорой помощи в больницу по месту жительства, проведено экстренное КТ головного мозга, заподозрено объемное образование в правом полушарии большого мозга. Для дообследования и лечения обратилась в «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина». Было проведено МРТ головного мозга с в/в контрастированием. Ha МР-изображениях правой лобной распространением на островок определяется объемное образование гетерогенного MP – сигнала в режимах T2, T2FLAIR, гипоинтенсивного в режиме T1, после в/в контрастирования получено интенсивное неоднородное накопление последнего признаки опухолью, режиме **SWI** определяются микрососудистой пролиферации и микрокровоизлияния, степень ITSS 3 (Рисунок 20). На основании

клинико-рентгенологических данных был поставлен диагноз — глиобластома. Проведено удаление опухоли. Гистологическое заключение: В ткани головного мозга диффузное разрастание злокачественной полиморфноклеточной опухоли с высокой митотической активностью и высокой клеточностью, фибриллярным матриксом, микрососудистой пролиферацией, крупными очагами некроза с палисадообразным расположением клеток. В интратуморальных кровеносных сосудах тромбы разной степени давности. Заключение: глиобластома (Grade IV)



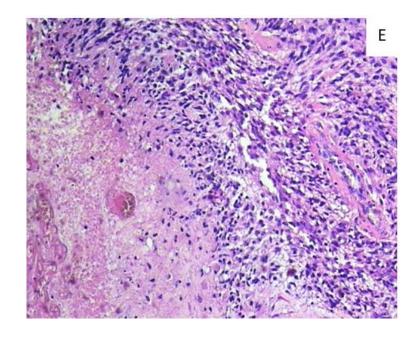
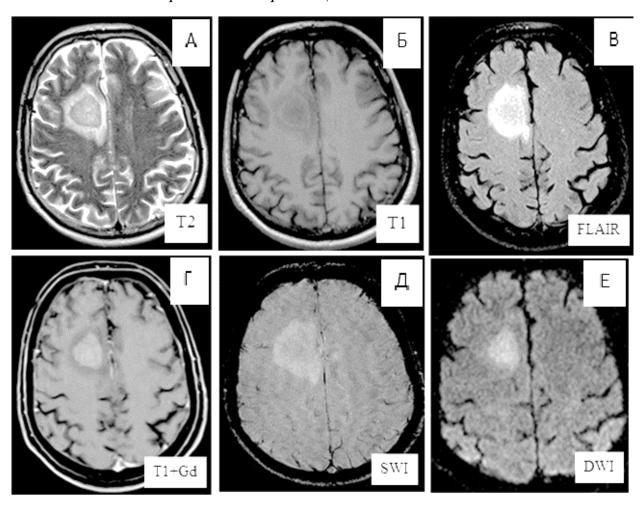


Рисунок 20 — МРТ головного мозга. Глиобластома правой островковой доли. А — на Т1 ВИ в правой островковой доле отмечается гипоинтенсивный участок. Б, В — на Т2 ВИ и FLAIR изображениях образование характеризуется гетерогенным МР-сигналом. Г — после внутривенного введения контрастного вещества на Т1 ВИ отмечается слабое неоднородное накопление. Д - в режиме SWI в структуре опухоли определяются признаки микрососудистой пролиферации и микрокровоизлияния, степень ITSS 3. Е — гистологичесеий препарат, глиобластома головного мозга, окраска гематоксилин — эозином, ув х 10. На основании клинико -рентгенологических данных выставлен диагноз — глиобластома

Клинический пример №3. Женщина 54 года. В течение 2 недель беспокоят не купирующиеся головные боли, головокружения, АД 150/100 мм.рт.ст., в связи с чем было назначено МРТ головного мозга. В частном центре проведено МРТ головного мозга без контрастирования, для уточнения генеза изменений в правой лобной доле было рекомендовано проведение МРТ с контрастным усилением. Обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России для проведения МРТ головного мозга с внутривенным введением контрастного Ha MP изображениях правой лобной образование вещества. В доле MP T2, T2 FLAIR, гиперинтенсивного режимах DWI, сигнала В гипоинтенсивного в режиме Т1, после в/в контрастирования опухоль интенсивно

однородно накапливает контрастное вещество, в режиме SWI в структуре опухоли без признаков наличия микрокровоизлияний и патологических сосудов (Рисунок 21), степень ITSS 0. На основании клинико – рентгенологических данных поставлен диагноз – лимфома ЦНС. В ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России проведена стереотаксическая биопсия опухоли. Гистологическая картина: Частички мозговой ткани с диффузным мелкокруглоклеточным инфильтратом с периваскулярной акцентуацией, без признаков микроваскулярной пролифериции, после иммуногистохимического анализа диагноз - первичная лимфома ЦНС.



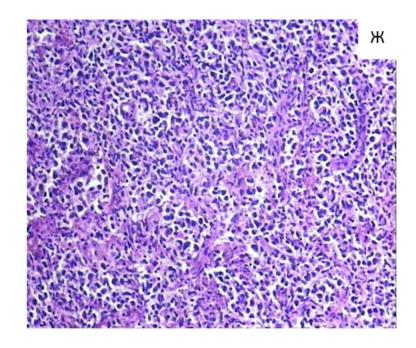
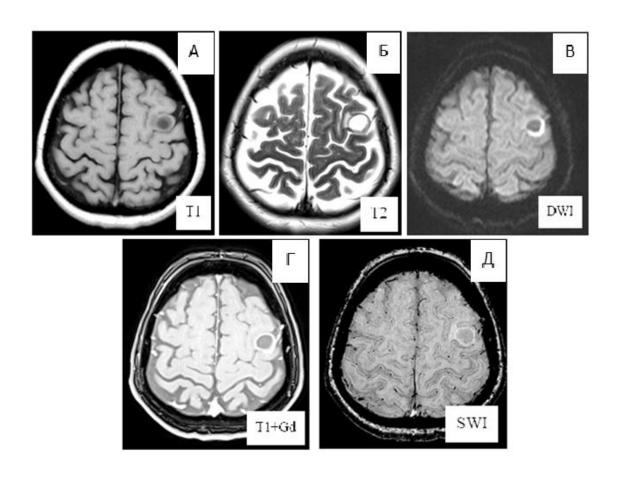


Рисунок 21 — МРТ головного мозга. Первичная лимфома ЦНС. А — на Т1 ВИ в правой лобной доле отмечается гипоинтенсивный участок. Б, В — на Т2 ВИ и FLAIR изображениях образование характеризуется повышенным сигналом. Г — после внутривенного введения контрастного вещества на Т1 ВИ отмечается интенсивное однородное накопление. Д — в режиме SWI нет признаков гипоинтенсивных включений в структуре опухоли. Е — на диффузионно — взвешенных изображениях опухоль имеет повышенный МР — сигнал. Ж — гистологический препарат, первичная лимфома ЦНС, окраска гематоксилин — эозином, ув х 10. На основании клинико-рентгенологических данных выставлен диагноз — первичная лимфома ЦНС

Клинический пример №4. Мужчина 65 лет. В анамнезе аденокарцинома правого легкого с метастатическим поражением лимфоузлов средостения, на фоне химиотерапии резко ухудшилось состояние - нарушилась речь, кратковременная утрата сознания. Было проведено МРТ головного мозга по экстренным показаниям. На МР- изображениях в кортикальных отделах левой лобной доли объемное образование солидно-кистозной отмечается структуры гиперинтенсивного МР-сигнала в режиме Т2, с гиперинтенсивным ободком в режиме DWI, гипоинтенсивного MP – сигнала в режиме T1, после внутривенного введения контрастного вещества отмечается интенсивное накопления

контрастного вещества по кольцевидному типу, в режиме SWI опухоль имеет однородный МР-сигнал без признаков патологического неоангиогенеза в **ITSS** 0 (Рисунок 22). Ha структуре, степень основании клинико данных с учетом анамнеза был поставлен диагноз рентгенологических метастатического поражения левого полушария большого мозга. Учитывая наличие единичного метастаза в веществе головного мозга и локализацию, было принято решение об удалении образования. Гистологическая картина: в ткани головного мозга разрастание аденокарциномы с очагами некроза, без явных признаков микроваскулярной пролиферации и очагов кровоизлияний, край резекции на отдельных участках проходит по опухоли, при иммуногистохимическом исследовании - метастаз аденокарциномы легкого.



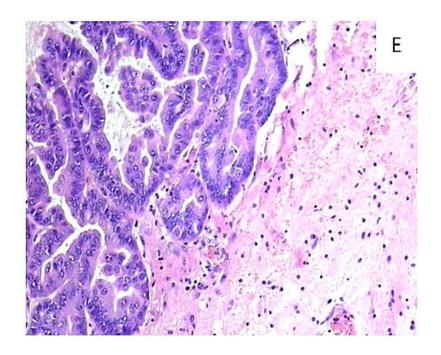


Рисунок 22 – MPT головного мозга. Метастаз рака легкого. A – на T1 ВИ в правой лобной доле отмечается гипоинтенсивный участок. Б, В – на Т2 ВИ, DWI изображениях образование характеризуется повышенным сигналом. Г – после T1 ВИ внутривенного введения контрастного вещества интенсивное кольцевидное накопление. Д – в режиме SWI в структуре опухоли не определяются признаки микрососудистой пролиферации и микрокровоизлияния, степень ITSS 0. Е – гистологический препарат метастаз аденокарциномы легкого в веществе головного мозга, окраска гематоксилин – эозином, ув х 10. На клинико-рентгенологических данных учетом анамнеза основании выставлен диагноз – метастаз

3.3 MPT в режиме SWI в дифференциальной диагностике глиом головного мозга различной злокачественности

При анализе данных MPT в режиме SWI в группе наблюдений пациентов с глиомами головного мозга были выявлены статистически значимые различия между анапластическими глиомами и глиобластомами (grade III и grade IV).

Проведенный ROC анализ показал высокие значения чувствительности и специфичности SWI (Vhypo, %Vhypo, lgV, lgVhypo) в дифференциальной

диагностике глиом grade IV и grade III. Данные представлены в таблице 19 и на рисунке 23.

Таблица 19 - Данные ROC анализа при сравнении Vhypo и %Vhypo в глиомах grade IV и grade III

| ROC параметры | | |
|------------------------|---------|---------|
| | Vhypo | % Vhypo |
| Площадь под кривой ROC | 0,857 | 0,876 |
| Оптимальный порог | 2971,90 | 10,05 |
| Специфичность | 92,3 % | 76,9 % |
| Чувствительность | 70,3 % | 83,8 % |

МРТ в режиме SWI обладает высокими показателями чувствительности и специфичности и специфичности в дифференциальной диагностике анапластических глиом (grade III) и глиобластом (grade IV). Для параметра Vhypo 70,3% и 92,3% соответственно, для параметра %Vhypo 83,8% и 76,9%, площадь под кривой составила 0,857 и 0,876 соответственно (Рисунок 23).

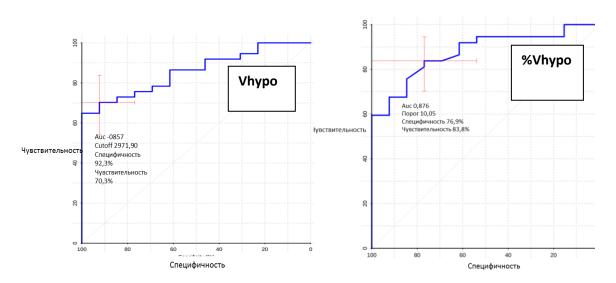


Рисунок 23 - ROC – кривая. Сравнение Vhypo и %Vhypo между глиомами высокой злокачественности gradeIII и gradeIV

Высокие значения AUC 0,857 для Vhypo и 0,856 для %Vhypo позволяют говорить о высокой ценности SWI для дифференциальной диагностики глиом высокой злокачественности (grade III и grade IV).

Так же при проведении ROC анализа нами были выявлены значимые различия показателей Vhypo, %Vhypo между глиомами низкой степени злокачественности (grade I-II) и глиобластомами, глиомами низкой степени злокачественности (grade I-II) и анапластическими астроцитомами (grade III) соответственно. Чувствительность и специфичность MPT в режиме SWI для дифференциальной диагностики глиом grade I-II и глиобластом составила для параметра Vhypo 94,1% и 100% соответственно, для параметра %Vhypo 94,1% и 97,3% соответственно, площадь под кривой (AUC) составила 0,973 и 0,982 соответственно (Таблица 20, Рисунок 24).

Таблица 20 — Данные ROC анализа при сравнении параметров Vhypo и %Vhypo в глиобластомах и глиомах grade I-II

| ROC параметры | | |
|------------------|--------|--------|
| AUC | Vhypo | %Vhypo |
| AUC | 0,973 | 0,982 |
| cutoff | 555,15 | 2 |
| Специфичность | 1 | 0,973 |
| Чувствительность | 0,941 | 0,941 |

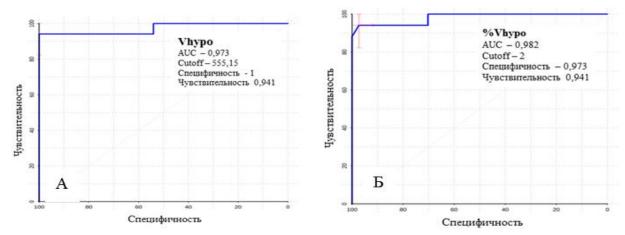


Рисунок 24 – ROСкривые. Сравнение параметров Vhypo (A) и %Vhypo (Б) между глиобластомами и глиомами grade I-II

Чувствительность и специфичность MPT в режиме SWI для дифференциальной диагностики глиом grade I-II и анапластических глиом (grade III) составила для параметра Vhypo - 88,2% и 92,3% соответственно, для параметра %Vhypo - 94,2% и 84,6% соответственно, площадь под кривой (AUC) составила 0,89 и 0,90 соответственно (Таблица 21, Рисунок 25).

Таблица 21 - Данные ROC анализа при сравнении параметров Vhypo и %Vhypo в анапластических глиомах и глиомах grade I-II

| ROC параметры | | |
|------------------|-------|---------|
| AUC | Vhypo | % Vhypo |
| AUC | 0,89 | 0,90 |
| cutoff | 87,95 | 2,35 |
| Специфичность | 0,923 | 0,846 |
| Чувствительность | 0,882 | 0,942 |

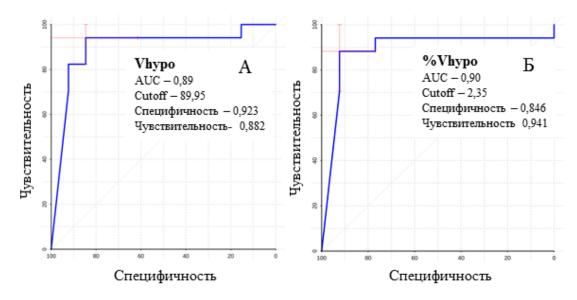


Рисунок 25 – ROСкривые. Сравнение параметров Vhypo (A) и %Vhypo (Б) между анапластическими астроцитомами и глиомами grade I-II

Данные ROC – анализа, проведенного в нашем исследовании, показали специфичность высокую чувствительность И **MPT** режиме SWI дифференциальной низкой диагностике между глиомами степени злокачественности (grade I-II) и глиобластомами, глиомами низкой степени злокачественности (grade I-II) и анапластическими астроцитомами (grade III) соответственно.

Клинический пример №1. Мужчина 60 лет. На улице, внезапно потерял сознание, отмечались судороги, бригадой скорой медицинской помощи доставлен в больницу, проведено КТ головного мозга, где было заподозрено объемное образование. Для дообследования и лечения обратился в «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Проведено MPT головного мозга с в/в контрастированием, на MP - изображениях в левой лобной доле объемное образование гиперинтенсивного MP- сигнала в режимах T2, T2FLAIR, гипоинтенсивного в режиме T1, после в/в контрастирования опухоль не накапливала контрастное вещество. Объем опухоли - 20347,6мм³, в режиме SWI отмечается однородный MP - сигнал без признаков сосудистой пролиферации и микрокровоизлияний (Рисунок 26). На основании рентгенологических данных поставлен диффузная диагноз Проведено астроцитома. удаление новообразования. Гистологическое

заключение: В ткани головного мозга диффузное разрастание глиальной опухоли умеренной клеточностью, co свето-оптическими признаками олигодендроглиальной и астроцитарной дифференцировки; митотической активности, микрососудистой пролиферации и очагов некроза в пределах не обнаружено. Морфологическая исследованного материала картина соответствует глиоме G2.

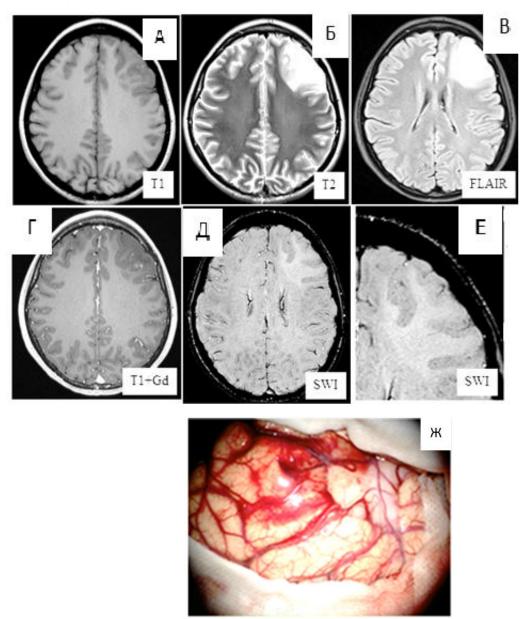


Рисунок 26 – МРТ головного мозга. Диффузная астроцитома. А – на Т1 ВИ в левой лобной доле отмечается гипоинтенсивный участок. Б, В – на Т2 ВИ и FLAIR изображениях образование характеризуется повышенным сигналом. Γ – после внутривенного введения контрастного вещества на Т1 ВИ накопления контрастного вещества не определяется. Д, Е – в режиме SWI нет признаков

гипоинтенсивных включений в структуре опухоли. Ж – интраоперационная фотография. На основании клинико-рентгенологических данных был выставлен диагноз – диффузная астроцитома

Клинический пример №2. Мужчина 73 года длительные жалобы на снижение зрения, вспышки перед глазами, головную боль. Выполнено МРТ головного мозга. На МР изображениях в затылочной доле правого полушария большого мозга отмечается объемное образование гетерогенного МР – сигнала в режимах T2, T2 FLAIR, гипоинтенсивного в T1, после введения контрастного вещества отмечается неоднородное интенсивное накопление контрастного вещества опухолью (Рисунок 27). В режиме SWI определяются признаки патологического неоангиогенеза V tum - 35568,2мм³, Vhypo - 2202.9мм³, %Vhypo – 6.7%. На основании клинико – рентгенологических данных был поставлен диагноз – анапластическая астроцитома. Проведено хирургическое удаление опухоли. Гистологическое заключение: Фрагменты ткани головного мозга с диффузными разрастаниями глиальной опухоли с бифазной морфологией, представленной преобладающими по объему элементами со светооптическими дифференцировки признаками астроцитарной и минорными зонами олигодендроглиальными элементами, расположенными среди cemu тонкостенных сосудов, с мелкими очажками микрососудистой пролиферации. Заключение: анапластическая астроцитома.

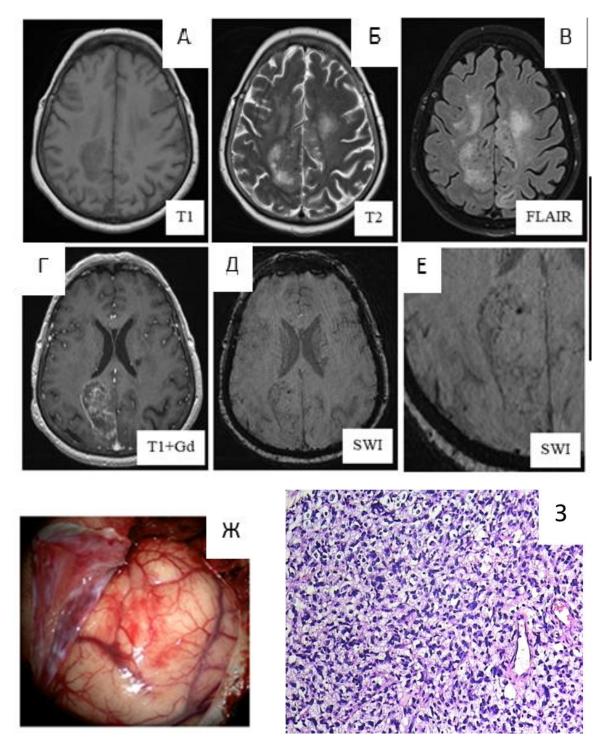


Рисунок 27 — МРТ головного мозга. Анапластическая астроцитома. А — на T1~BU в левой лобной доле отмечается гипоинтенсивный участок. Б, B — на T2~BU и FLAIR изображениях образование характеризуется повышенным сигналом. Г — после внутривенного введения контрастного вещества на T1~BU отмечается неоднородное накопление последнего. Д, E — в режиме SWI в структуре опухоли определяются признаки микрососудистой пролиферации и микрокровоизлияния. Ж- интраоперационная фотография. 3 — окраска гематоксилин — эозином. На

основании клинико -рентгенологических данных был выставлен диагноз – анапластическая астроцитома

Клинический пример №3. Женщина 58 лет. Жалобы на головные боли, внезапно возникшее онемение и слабость в правой руке и ноге с подозрением на инсульт была доставлена в больницу, на КТ головного мозга – объемное образование в левой лобной доле. Для дообследования и лечения обратилась в «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». Проведено МРТ головного мозга с в/в контрастированием. На МР изображениях в левой лобной доле визуализируется объемное образование, гетерогенного MP – сигнала в режимах T2, T2 FLAIR, гипоинтенсивного в Т1, после внутривенного введения контрастного вещества отмечается неоднородное интенсивное накопление контрастного вещества опухолью (Рисунок 28). В режиме SWI определяются признаки патологического неоангиогенеза Vtum - 39117,2мм³, Vhypo - 15587,9мм³, %Vhypo - 39,8%. На основании клинико – рентгенологических данных был поставлен диагноз глиобластома. Проведено хирургическое удаление опухоли. Гистологическое заключение: В ткани головного мозга диффузное разрастание злокачественной полиморфноклеточной опухоли с высокой митотической активностью и высокой клеточностью, фибриллярным матриксом, микрососудистой пролиферацией, крупными очагами некроза с палисадообразным расположением клеток. В интратуморальных кровеносных сосудах тромбы разной степени давности. Заключение: первичная глиобластома (Grade IV).

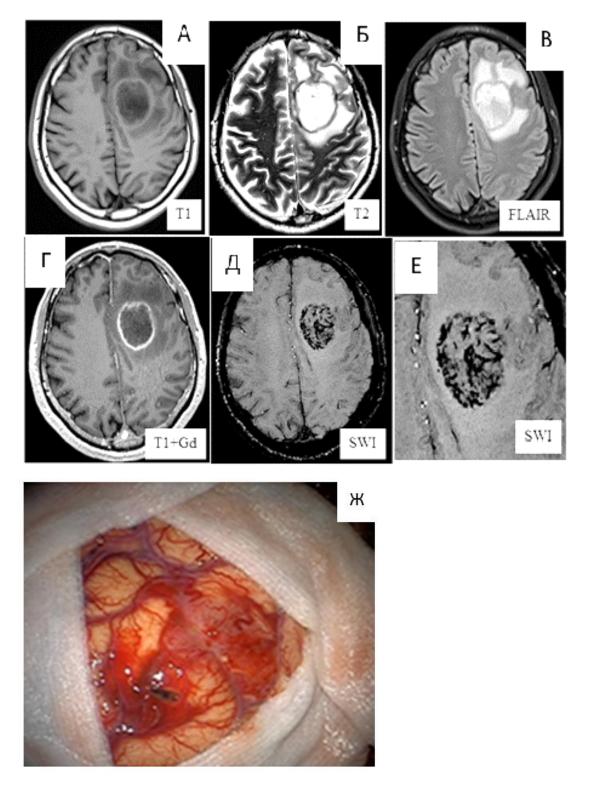


Рисунок 28 — МРТ головного мозга. Глиобластома. А — на Т1 ВИ в левой лобной доле отмечается гипоинтенсивный участок. Б, В — на Т2 ВИ и FLAIR изображениях образование характеризуется повышенным сигналом. Γ — после внутривенного введения контрастного вещества на Т1 ВИ отмечается неоднородное интенсивное накопление последнего. Д, Е — в режиме SWI в структуре опухоли определяются признаки микрососудистой пролиферации и

микрокровоизлияния. Ж – интраоперационная фотография. На основании клинико -рентгенологических данных был выставлен диагноз –глиобластома.

3.4 MPT в режиме SWI в дифференциальной диагностике первичных лимфом центральной нервной системы и глиом высокой степени злокачественности

Для изучения взаимосвязи параметров SWI глиомах высокой степени злокачественности и первичных лимфомах ЦНС мы провели анализ полученных данных у 52 пациентов с глиомами grade III и grade IV и у 16 пациентов с первичными лимфомами ЦНС. Параметры Vhypo и %Vhypo в группе глиом высокой злокачественности были статистически значимо выше по сравнению с группой ПЛЦНС (р <0,001).

Проведенный ROC – анализ показал высокие значения чувствительности и специфичности MPT в режиме SWI в дифференциальной диагностике глиом высокой злокачественности и первичных лимфом ЦНС для Vhypo 94% и 81%, для %Vhypo 94% и 81% соответственно, AUC в обоих случаях составила 0,88 – (Таблица 22, Рисунок 29).

Таблица 22 - Данные ROC анализа при сравнении параметров Vhypo и %Vhypo в глиомах grade III – IV и ПЛЦНС

| ROC параметры | | |
|------------------|-------|--------|
| AUC | Vhypo | %Vhypo |
| AUC | 0,88 | 0,88 |
| cutoff | 26,15 | 0,10 |
| Специфичность | 0,81 | 0,81 |
| Чувствительность | 0,94 | 0,94 |

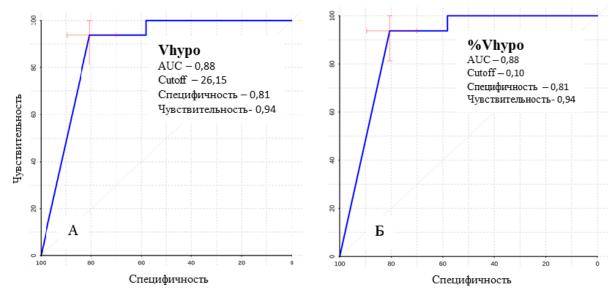


Рисунок 29 – ROСкривые. Сравнение параметров Vhypo (A) и %Vhypo (Б) между глиомами высокой злокачественности и ПЛЦНС

Клинический пример. Женщина 71 год, на фоне полного здоровья случился эпилептический приступ с потерей сознания, парез левой верхней и **MPT** нижней конечности, было проведено головного мозга B/Bконтрастированием. На МР изображениях в правой лобно-теменной области отмечается объемное образование гетерогенного МР-сигнала в режимах Т2, Т2 FLAIR, гипоинтенсивного в режиме T1, гиперинтенсивного на ДВИ, после внутривенного введения контрастного вещества отмечается неоднородное интенсивное накопление контрастного вещества данных образованием. В режиме SWI (рисунок 30), данных за патологический неоангиогенез в структуре опухоли не выявлено, Vtum – 9671,3мм³, Vhypo – 0мм³. На основании клинико – рентгенологических данных был поставлен диагноз первичной лимфомы ЦНС. Проведена СТБ опухоли. Гистологическая картина: В-клеточная лимфома.

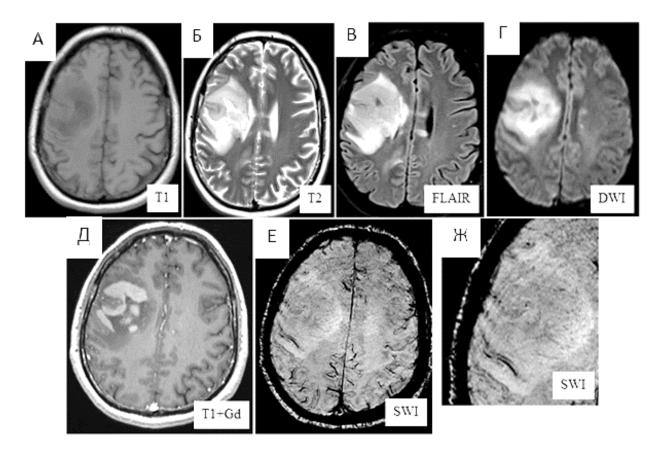


Рисунок 30 - МРТ головного мозга. Первичная лимфома ЦНС. А – на Т1 ВИ в правой лобной доле отмечается гипоинтенсивная зона. Б, В, Г– на Т2 ВИ, FLAIR, DWI изображениях образование характеризуется повышенным сигналом. Д – после внутривенного введения контрастного вещества на Т1 ВИ отмечается интенсивное накопление последнего. Е, Ж – в режиме SWI в структуре опухоли не определяются признаки микрососудистой пролиферации и микрокровоизлияния, Vtum - 9671,3мм³, Vhypo – 0мм³. На основании клинико - рентгенологических данных был выставлен диагноз –первичная лимфома ЦНС

3.5 MPT в режиме SWI в дифференциальной диагностике метастазов в головном мозге и первичных опухолей центральной нервной системы

При анализе полученных данных MPT в режиме SWI в группе метастазов в головном мозге и глиом головного мозга SWI показала достаточно высокие значения чувствительности и специфичности в дифференциальной диагностике этих двух нозологий для параметра Vhypo составила 76% и 75% соответственно,

AUC - 0,77, для параметра %Vhypo составила 63% и 70% соответственно, AUC - 0.69.

Полученные данные были достаточно высокими, но все-таки недостаточными для использования МРТ в режиме SWI в дифференциальной диагностике глиом и метастазов в головном мозге (Таблица 23, Рисунок 31).

Таблица 23 - Данные ROC анализа при сравнении параметров Vhypo и %Vhypo в глиомах головного мозга и метастазов в головном мозге

| ROC параметры | | |
|------------------|------------|--------|
| AUC | Vhypo | %Vhypo |
| AUC | 0,77 | 0,69 |
| cutoff | 497,35 мм3 | 3,65 % |
| Специфичность | 0,75 | 0,700 |
| Чувствительность | 0,76 | 0,63 |

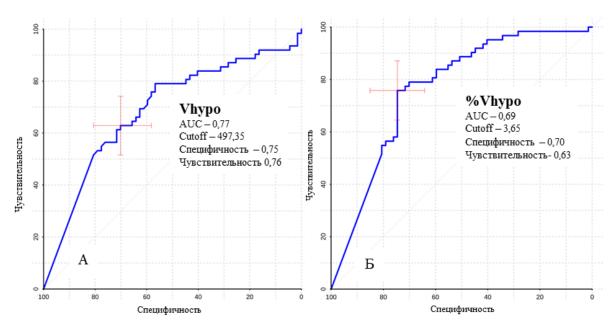


Рисунок 31 - ROСкривые. Сравнение параметров Vhypo (A) и %Vhypo (Б) в глиомах головного мозга и метастазов в головном мозге

Проведенный ROC — анализ параметров MPT в режиме SWI для дифференциальной диагностики ПЛЦНС и метастазов в головном мозге так же не показал статистически значимых отличий для данных нозологий (Рисунок 32).

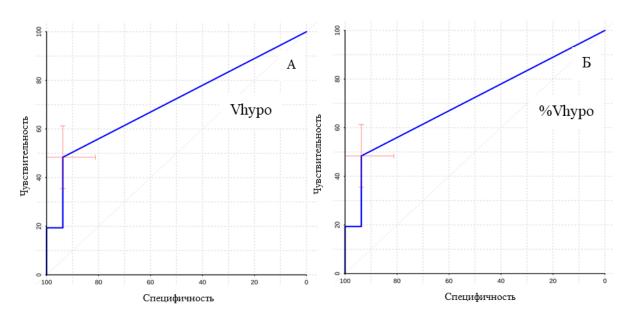


Рисунок 32 – ROC кривые. Сравнение параметров Vhypo (A) и %Vhypo (Б) в ПЛЦНС и метастазах в головном мозге

Учитывая особенности визуализации метастатического поражения вещества головного мозга при меланоме, мы провели оценку возможностей МРТ в режиме SWI в дифференциальной диагностике последних с метастазами в головном мозге других первичных локализаций. При проведении ROC — анализа в нашем исследовании были установлены высокие значения чувствительности и специфичности МРТ в режиме SWI для параметров Vhypo и %Vhypo при сравнении данных нозологий. Чувствительность и специфичность составила для параметра Vhypo 100% и 92,9% соответственно, AUC — 0,961, для параметра %Vhypo составили 100% и 98,2% соответственно, AUC - 0,988 (Таблица 24, Рисунок 33).

Таблица 24 - Данные ROC анализа при сравнении параметров Vhypo и %Vhypo в метастазах меланомы и метастазах других первичных локализаций в головном мозге

| ROC - параметры | Vhypo | %Vhypo |
|------------------|----------|--------|
| AUC | 0,961 | 0,988 |
| cutoff | 1438,250 | 36,700 |
| Специфичность | 0,929 | 0,982 |
| Чувствительность | 1,000 | 1,000 |

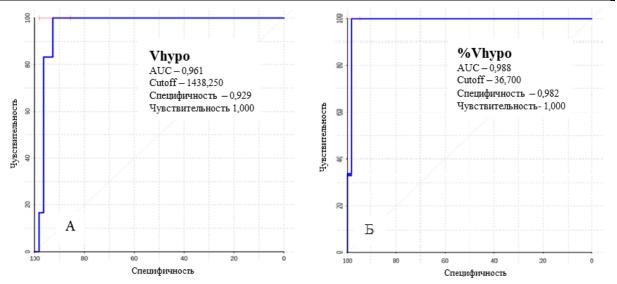


Рисунок 33 – ROC – кривые. Сравнение параметров Vhypo (A) и %Vhypo (Б) в метастазах меланомы и метастазах других первичных локализаций в головном мозге

Клинический пример №1. Женщина 45 лет. В анамнезе меланома кожи спины, в настоящее время метастатическое поражение лимфатических узлов средостения, легких, находилась на химиотерапевтическом лечении в «НМИЦ онкологии им Н.Н.Блохина», появились жалобы на головокружение, нарушение зрения, парез правых верхней и нижней конечностей. Проведено МРТ головного мозга с внутривенным введением контрастного вещества по экстренным показаниям. На МР изображениях в ножке мозга слева отмечается объемное образование гетерогенного МР-сигнала, накапливающее контрастное вещество. В режиме SWI образование имеет преимущественно гипоинтенсивный МР-сигнал

(Рисунок 34), Vtum — 3621,3мм³, Vhypo — 2956,9мм³, %Vhypo — 81.6%. На основании клинико-рентгенологических данных, учитывая анамнез пациентки был поставлен диагноз — метастаз. Хирургическое лечение не проводилось ввиду локализации новообразования.

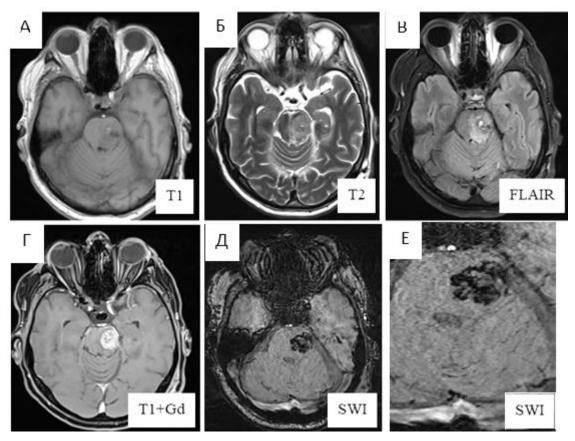
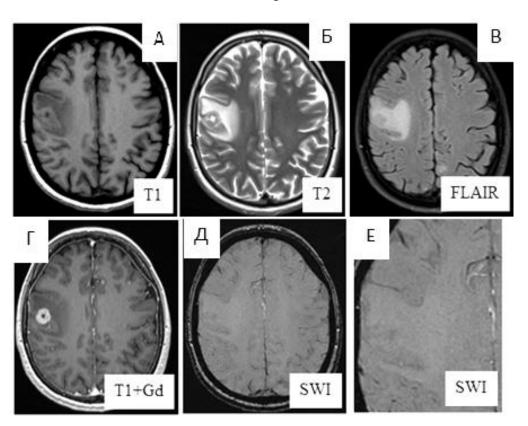


Рисунок 34 – МРТ головного мозга. Метастаз меланомы в стволе головного мозга. А – на Т1 ВИ отмечается зона неоднородного МР - сигнала. Б, В– на Т2 ВИ, FLAIR изображениях образование характеризуется повышенным сигналом. Г – после внутривенного введения контрастного вещества на Т1 ВИ отмечается интенсивное накопление последнего. Д, Е – в режиме SWI структура опухоли диффузно гипоинтенсивного МР-сигнала, Vtum – 3621,3мм³, Vhypo – 2956,9мм³, %Vhypo – 81.6%. На основании клинико -рентгенологических данных с учетом данных анамнеза был выставлен диагноз –метастаз меланомы

Клинический пример №2. Женщина 42 года. В анамнезе рак левой молочной железы, оперативное удаление с последующей химиолучевой терапией, после эпилептического приступа была доставлена в больницу, на КТ головного мозга подозрение на метастатическое поражение правой лобной доли. Для

обследования и лечения обратилась в «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». На МР изображениях в правой лобной доле определяется объемное образование, гетерогенного MP сигнала в режиме T2, T2 FLAIR, гипоинтенсивного в T1, вещество. В накапливающее контрастное режиме **SWI** нет признаков патологического неоангиогенеза (Рисунок 35), Vtum составил 4963,7мм³, Vhypo – 0мм³. На основании клинико-рентгенологических данных с учетом анамнеза был поставлен диагноз – метастаз рака молочной железы. Было проведено удаление опухоли. Гистологическая картина: в представленных фрагментах определяется разрастание инвазивного рака неспецифического типа с очагами некроза, с учетом данных анамнеза -метастаз рака молочной железы.



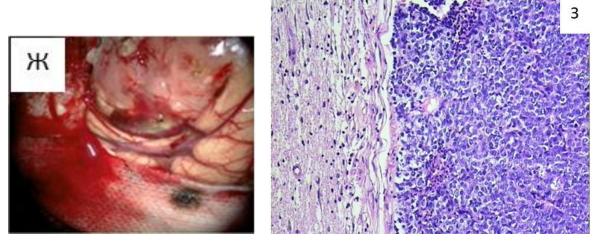


Рисунок 35 — МРТ головного мозга. Метастаз рака молочной железы в правом полушарии большого мозга. А — на Т1 ВИ отмечается зона пониженного МР - сигнала. Б, В - на Т2 ВИ, FLAIR изображениях образование характеризуется повышенным сигналом. Г — после внутривенного введения контрастного вещества на Т1 ВИ отмечается интенсивное накопление последнего. Д, Е — в режиме SWI в структуре опухоли не определяются признаки микрососудистой пролиферации и микрокровоизлияния, Vtum составил 4963,7мм³, Vhypo — 0мм³. Ж — интраоперационная фотография. З — окраска гемаксилин — эозином. На основании клинико -рентгенологических данных с учетом анамнеза был выставлен диагноз — метастаз рака молочной железы. Ж — интраоперационная фотография

3.6 MPT в режиме SWI в дифференциальной диагностике между злокачественными глиомами дикого типа (wild type) и злокачественными глиомами с положительной мутацией в гене IDH

Поскольку определение наличия или отсутствия мутации в гене IDH глиомах головного мозга является крайне важным аспектом для дальнейшего течения и прогноза заболевания, в особенности для глиом высокой степени злокачественности в нашем исследовании мы проанализировали взаимосвязь изменений на MPT в режиме SWI с наличием или отсутствием мутации в гене IDH. В нашем исследовании были проанализированы полученные данные MPT в режиме SWI, в глиомах дикого типа параметры Vhypo и %Vhypo были статистически значимо выше по сравнению с глиомами с наличием мутации в

гене IDH, Wilcoxon test (p=0.000001) и (p=0.000000002) соответственно, при сравнении параметров Vtum статистически значимых различий не выявлено (p=0,172). Проведенный ROC - анализ показал высокие показатели чувствительности и специфичности SWI в дифференциальной диагностике злокачественных глиом с положительной мутацией в гене IDH и злокачественных глиом дикого типа (Таблица25, Рисунок 36).

Таблица 25 - Данные ROC анализа при сравнении параметров Vhypo (A) и %Vhypo (Б) в злокачественных глиомах с мутацией в гене IDH и злокачественными глиомами дикого типа

| ROC - параметры | Vhypo | %Vhypo |
|------------------|--------|--------|
| AUC | 0,887 | 0,874 |
| cutoff | 3611,3 | 14,95 |
| Специфичность | 0,724 | 0,897 |
| Чувствительность | 0,947 | 0.947 |

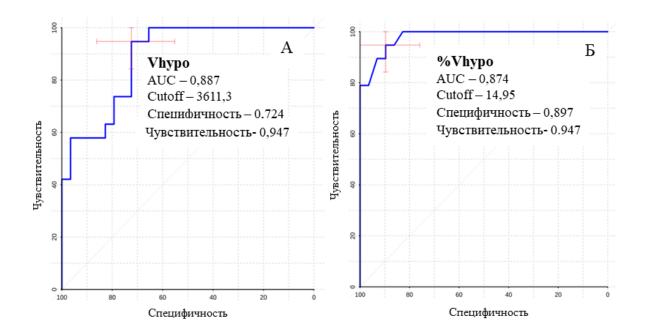


Рисунок 36 – ROC – кривые. Сравнение параметров Vhypo (A) и %Vhypo (Б) в злокачественных глиомах с мутацией в гене IDH и злокачественными глиомами дикого типа

Клинический пример №1. Женщина 58 лет. Жалобы на нарушение и бессвязность речи, парциальные эпилептические припадки. Проведено МРТ головного мозга с в/в контрастированием. На МР-изображениях в левой теменновисочной области визуализируется объемное образование гетерогенного МР сигнала в режиме Т2, Т2 FLAIR, гипоинтенсивного в Т1, интенсивно неоднородно накапливающее контрастное вещество. В режиме SWI (Рисунок 37) отмечаются признаки патологического неоангиогенеза, Vtum составил 21427,4мм³, Vhypo – 673,3мм³, %Vhypo – 3,1. На основании клинико – рентгенологических данных был поставлен диагноз – глиобластома. Гистологическая картина: глиобластома, IDH+.

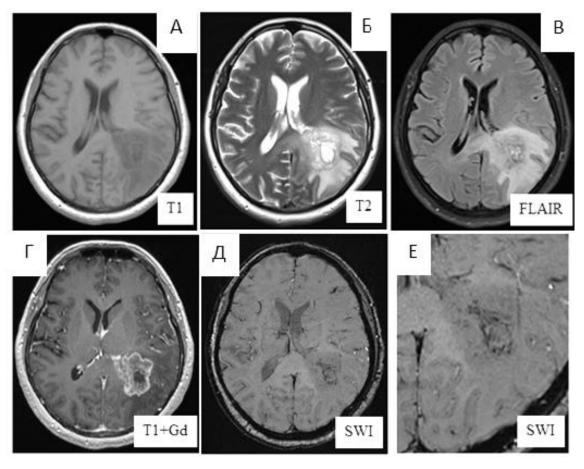


Рисунок 37 — МРТ головного мозга. Глиобластома. А — на Т1 ВИ в левой теменно- височной области визуализируется гипоинтенсивный участок. Б, В — на Т2 ВИ и FLAIR изображениях образование характеризуется повышенным

сигналом. Г — после внутривенного введения контрастного вещества на Т1 ВИ отмечается неоднородное интенсивное накопление последнего. Д, Е —режиме SWI в структуре опухоли определяются признаки микрососудистой пролиферации и микрокровоизлияния, Vtum — 21427,4мм³, Vhypo — 673,3мм³, %Vhypo — 3,1%. На основании клинико -рентгенологических данных был выставлен диагноз — глиобластома.

Клинический пример №2. Женщина 61год. После генерализованного судорожного припадка, проведено МРТ головного мозга с в/в контрастированием. На МР-изображениях в левой теменно-височной области визуализируется объемное образование гетерогенного МР сигнала в режиме Т2, Т2 FLAIR, гипоинтенсивного в Т1, интенсивно неоднородно накапливающее контрастное вещество. В режиме SWI (Рисунок 38) отмечаются признаки патологического неоангиогенеза, Vtum - 16334,6мм³, Vhypo – 3816,8мм³, %Vhypo – 23,4%. На основании клинико – рентгенологических данных был поставлен диагноз – глиобластома. Гистологическая картина: глиобластома, IDH-.

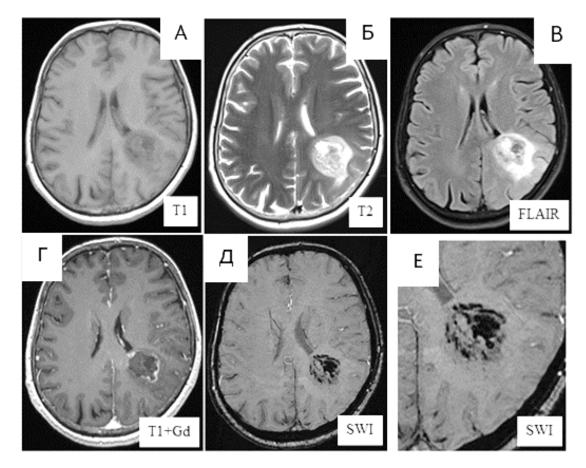


Рисунок 38 — МРТ головного мозга. Глиобластома. А — на Т1 ВИ в левой теменно- височной области визуализируется гипоинтенсивный участок. Б, В — на Т2 ВИ и FLAIR изображениях образование характеризуется повышенным сигналом. Г — после внутривенного введения контрастного вещества на Т1 ВИ отмечается неоднородное интенсивное накопление последнего. Д, Е — в режиме SWI в структуре опухоли определяются признаки микрососудистой пролиферации и микрокровоизлияния, Vtum — 16334,6мм³, Vhypo — 3816,8мм³, %Vhypo — 23,4%. На основании клинико -рентгенологических данных был выставлен диагноз — глиобластома

В настоящее время невозможно представить изучение заболеваний нервной системы без современных методов лучевой диагностики и МРТ визуализация объемных образований в головном мозге являются ярким подтверждением данному факту. Учитывая высокую информативность МРТ в выявлении очаговых поражений в головном мозга, она стала незаменимым методом диагностики

опухолей головного мозга. МРТ позволяет как установить факт опухолевого поражения, так и имеет высокий потенциал для дифференциальной диагностики опухолей головного мозга, в большинстве случаев позволяет предположить гистологический тип опухоли на дооперационном этапе. С появлением новых технологий сканирования (перфузионных методик, спектроскопии, SWI, диффузионно взвешенных протоколов) повышаются возможности МРТ в неинвазивной оценке именно функциональных, а не только структурных характеристик опухоли, таких как, особенности кровотока, патологического неоангиогенеза в матриксе опухоли.

MPT в режиме SWI это технология с высоким пространственным разрешением, является инструментом которая мощным индикации патологической сосудистой сети, то есть своеобразной методикой, оценивающей степень неоангиогенеза в структуре опухолей головного мозга [70], визуализация которого успешно применяется и эффективно дополняет диагностику многих патологических состояний, включая новообразования головного мозга, нейротравму, мальформации, сосудистые цереброваскулярные И нейродегенеративные заболевания [130;131]. Данная технология чрезвычайно чувствительна к обнаружению продуктов распада гемоглобина, кальция, железа и мелких венозных сосудов и в настоящее время активно используется в комплексной лучевой диагностике инфарктов головного мозга, кровоизлияний различного генеза и нейродегенеративных процессов [101;107;120].

Поскольку рутинные протоколы МРТ (Т1 ВИ, Т2 ВИ, Т1 ВИ после внутривенного введения контрастного вещества) не всегда способны в полной мере оценить степень патологического ангиогенеза в опухолях головного мозга и не расширяют возможности для дифференциальной диагностики между различными гистологическими типами новообразований, в нашей работе мы сделали попытку оценить технологию SWI в дополняющей дифференциальной диагностике как первичных, так и метастатических опухолей головного мозга.

Патологический неоангиогенез, а именно активация сложной системы факторов (HIF-1 и HIF-2, VEGF и их подтипов, bFGF) во взаимосвязи с

эндотелиоцитами и ГЭБ [20; 52; 55; 79; 89; 139; 105; 140], в опухолях головного мозга является крайне важным условием для роста новообразования и, как было показано в нашем исследовании, а также в работах зарубежных авторов коррелирует со степенью злокачественности новообразования [112; 81; 106; 63; 160; 92], и, потенциально, может использоваться как надежный инструмент в дополнительной дифференциальной диагностике между различными гистологическими типами опухолей.

доступной отечественной литературе нами были найдены лишь единичные работы, посвящённые MPT в режиме SWI в диагностике и дифференциальной диагностике опухолей головного мозга и сравнительно малое количество работ в доступной зарубежной литературе. В иностранных работах преобладает полуколичественная оценка изменений в опухоли в режиме SWI – классификация ITSS [101], в основе которой является оценка и подсчет количества гипоинтенсивных включений в режиме SWI на одном срезе с наибольшей выраженностью патологического неоангиогенеза в структуре новообразования по сравнению с другими срезами. ITSS классифицируется на 4 степени: степень 0 был определен как отсутствие гипоинтенсивных включений, 1я степень была определена как 1-5 точечных и/или линейных гипоинтенсивных включений, 2-я степень 6-10 точечных и/или линейных ITSS, 3-я степень 11 и более точечных и/или линейных гипоинтенсивных включений на срезе с максимальными изменениями данного показателя. Кроме того, A.Radbruch et al. (2013) предприняли попытку провести полуколичественную процентную оценку (percentagewise quantitative- PQ), основываясь на полуавтоматическом подсчете площади гипоинтенсивных включений и площади поражения на одном срезе, высчитывая помощи полученных данных процент гипоинтенсивных включений (PQ) в структуре опухоли на одном срезе [127], что нельзя считать полностью объективным.

В нашем исследовании нами был проведен анализ полученных данных с использованием классификации ITSS, но поскольку данная классификация имеет качественный и визуализационный характер ROC анализ данных не проводился,

тем не менее мы получили схожие результаты с большинством зарубежных авторов. При проведении корреляционного анализа по Спирмену была показана линейная связь между ITSS и параметром Vhypo и нормализованными данными – lg Vhypo (p=0.00), что в свою очередь коррелировало со степенью злокачественности опухоли в группе глиом головного мозга.

Из 39 (100%) глиобластом в 30 (77%) случаях степень ITSS была равна 3, высокую степень развития патологического неоангиогенеза в отражающая опухоли, что в последствии было подтверждено данными гистологического исследования, в свою очередь из 17(100%) глиом низкой злокачественности (Grade I-II) 11(65%) показали степень ITSS 0, что в данном случае отражало каких либо проявлений наличия неоангиогенеза в отсутствие опухоли, подтвержденное результатами гистологического исследования операционного материала, лимфомы в большинстве случаев показали наименьшую степень ITSS 0 в 12 (75%) и не имели признаков микрососудистой пролиферации, что было подтверждено данными гистологии, однако 4 (15%) лимфомы демонстрировали единичный гипоинтенсивный участок в опухоли на MPT в режиме SWI, что так же не было подтверждено в результате гистологического исследования, мы связываем данный факт с тем что данный участок при нейронавигации не попал в область из которой был взят биоматериал для гистологического исследования. При исследовании метастатического поражения головного мозга обращает на себя внимание, что метастазы меланомы в 6(100%) случаях демонстрировали самую высокую степень ITSS 3, что могло, по нашему мнению, быть обусловлено наличием в структуре метастазов пигмента меланина, который обладает магнитными свойствами и обуславливает гипоинтенсивный MP- сигнал на SWI изображениях, в 17 (63%) случаев в метастазах рака легкого степень ITSS равнялась 0, в 3 (11%) случаев ITSS -1, в 1(4%) случае ITSS -2, в 6(23%) случаев **ITSS - 3.**

По причине отсутствия систематизации оценки полученных данных в режиме SWI в опухолях головного мозга и относительной необъективности вышеперечисленных методик полуколичественной оценки в найденных

доступных зарубежных и отечественных источниках, нами была предпринята попытка разработать методику количественной оценки данных МРТ в режиме SWI. Данная методика основана на расчете объема опухоли в кубических миллиметрах (Vtum), расчете объема гипоинтенсивных структур во всем объеме опухоли (Vhypo) и вычислении процента гипоинтенсивных структур от объема опухоли (%Vhypo), более подробно методика описана в главе II - общая характеристика клинического материала и методика исследования. Поскольку как в отечественной, так и в зарубежной доступной литературе нами не было найдено подобных методик была подана заявка на патентное изобретение №.2020122036

При анализе и сравнении результатов подсчетов объема опухоли во всех группах мы получили не-Гауссово (нормальное) распределение объемов опухоли: варьировали от минимального измеренные 250.8MM^3 значения максимального – 90337,7мм³, геометрическое среднее составило 8122,75мм³, 25% квартиль -4417,7мм³, 75% квартиль -18335,15мм³, Результаты измерения ДЛЯ удобства восприятия и наглядности были подвергнуты логарифмическому преобразованию, преобразованные значения варьировали от минимального – 5,52 до максимального – 11,4, геометрическое среднее составило 8,91, 25% квартиль -8,393,75% квартиль -9,82. мин -5,52 до макс -11,4, геометрическое среднее составило 8,91, 25% квартиль -8,393, 75% квартиль -9,82. После построения диаграмм размаха как для первичных опухолей так и для метастазов в головном мозге не было найдено статистически значимых различий между распределением новообразований в зависимости от Vtum так и между нормализованными данными (lg Vtum), критерий Фишера - F(2,62)=1.18, p=0.313 – для первичных опухолей головного мозга, критерий Фишера - F(4,57)=0.65, p=0.63. Данный факт позволил сказать, что в нашем исследовании параметры Vtum и lg Vtum, не влияли на распределение опухолей в зависимости от параметров Vhypo и %Vhypo в группах первичных так и вторичных опухолях головного мозга.

При ROC анализе полученных данных в группе глиом головного мозга, при сравнении параметров Vhypo и %Vhypo между анапластическими глиомами и глиобластомами (grade III и grade IV) в нашем исследовании мы получили

высокие показатели чувствительности и специфичности SWI в дифференциальной диагностике этих подгрупп опухолей и составила 70,3% и 92,3% для параметра Vhypo соответственно, cutoff - 2971,90, площадь под кривой составила 0,857; для параметра %Vhypo 83,8 % и 76,9 % соответственно, cutoff - 10,05, площадь под кривой составила - 0,876. Полученные нами высокие показатели специфичности и чувствительности позволяют использовать SWI в дифференциальной диагностике анапластических глиом и глиобластом.

При анализе полученных данных ROC – анализа параметров Vhypo и %Vhypo глиобластомами (grade IV) И между глиомами низкой злокачественности (grade I – II) в нашем исследовании были получены высокие показатели чувствительности и специфичности SWI в дифференциальной диагностике опухолей в данных подгруппах и составила: для параметра Vhypo 94,1% и 100% соответственно, cutoff - 555,15, площадь под кривой составила 0,973, для параметра %Vhypo 94,1% и 97,3% соответственно, cutoff -2, площадь под кривой - 0,982. При сравнении анапластических астроцитом (grade III) и глиом (grade I-II) данные ROC анализа также имели статистически значимую разницу и показали высокие значения чувствительности и специфичности метода: для параметра Vhypo 88,2% и 92,3% соответственно, cutoff – 87,95, площадь под кривой – 0,89, для параметра %Vhypo 94,2% и 84,6% соответственно, cutoff -2,35, площадь под кривой – 0,90. Полученные данные с позволяют сказать о возможности MPT в режиме SWI с высокой чувствительностью специфичностью проводить дифференциальную диагностику не только между глиомами низкой и высокой злокачественности, но и между глиомами высокой злокачественности (grade III и grade IV), что несомненно может внести вклад в дооперационную диагностику а значит и подход к лечению данной группы опухолей головного мозга. Однако показатели чувствительности специфичности сравнения глиом grade III и grade IV в нашем исследовании были несколько меньше нежели при сравнении глиом низкой и высокой злокачественности, мы связываем это с недостаточно высокой численностью пациентов. В зарубежной литературе мы встретили единственное исследование J. Saini (2017),

посвященное вопросу дифференциальной диагностики злокачественных глиом при помощи технологии SWI, в котором участвовало 70 пациентов с глиобластомами (grade IV) и 33 пациента с анапластическими астроцитомами (grade III) при сравнении глиом grade III и grade IV [140], в результате исследования показатели чувствительности 77% были получены специфичности -70% SWI в дифференциальной диагностике данных групп пациентов. Полученные нами показатели чувствительности и специфичности были несколько выше нежели в данном исследовании, вероятнее всего, данный факт был связан с более объективной методикой количественной оценки изменений в режиме SWI, примененной в нашем исследовании, однако наше исследование уступало по количеству пациентов, что так же могло сказаться на конечных результатах.

Учитывая различные подходы к тактике лечения пациентов с глиомами высокой злокачественности, имеющими мутацию в гене IDH и пациентов со злокачественными глиомами дикого типа и актуальность дифференциальной диагностике этих опухолей на дооперационном этапе, нами был проведен анализ полученных данных и построение ROC кривых, учитывая наличие или отсутствие данной мутации. Мы получили высокие показатели чувствительности и специфичности MPT головного мозга в режиме SWI в дифференциальной диагностике злокачественных глиом дикого типа и глиом с мутацией в гене IDH: для параметра Vhypo, для параметра %Vhypo. В доступной литературе мы нашли всего две работы, иллюстрирующие взаимосвязь изменений, визуализируемых на SWI с генетическим статусом опухоли, в данном случае IDH. В работе Ling-Wei Kong et al (2019), в которой приняло участие 122 пациента с глиомами различной степени злокачественности, авторы использовали SWI в дифференциальном различной диагнозе между глиомами степени злокачественности на дооперационном тестированием мутационный этапе c на хирургического вмешательства. При анализе связи степени неоангиогенеза в IDH мутантных глиомах она была достоверно ниже чем степень неоангиогенеза в глиомах дикого типа (p<0.001). Чувствительность и специфичность SWI в данной работе составила порядка 85% [103], схожие результаты были представлены в работе Günther Grabner et al (2017) на 30 пациентах с глиомами различной степени злокачественности [75], в обеих работах степень неоангиогенеза в структуре опухоли оценивалась при помощи классификации ITSS. Наши результаты чувствительности и специфичности для параметра Vhypo составили 94,7% и 72,4% соответственно, для параметра %Vhypo 94,7% и 89,7% соответственно и несколько выше, чем результаты вышеописанных исследований, что мы связываем с различными методами оценки изменений в структуре опухоли в нашем исследовании и в работах зарубежных авторов. Таким образом выраженность неоангиогенеза в структуре опухоли коррелирует с генетическим типом глиом высокой злокачественности и SWI может быть использован как дополнительный инструмент предположения генетического ДЛЯ статуса новообразования на предоперационном уровне.

Поскольку возможности рутинных режимов МРТ (Т1ВИ, Т2ВИ, Т2 FLAIR) в дифференциальной диагностике глиом высокой злокачественности (grade III и grade IV) и лимфом ЦНС ограничены и, несмотря на включение в стандартное МРТ исследование протокола Т1 с внутривенным контрастированием попрежнему невозможно с высокой точностью от дифференцировать эти два заболевания, ввиду того что, паттерны накопления контрастного вещества злокачественной глиомой и ПЛЦНС могут быть схожи. В нашем исследовании были проанализированы данные полученные при анализе МРТ головного мозга в режиме SWI в группе злокачественных глиом головного мозга и ПЛЦНС, были построены ROC – кривые для параметров Vhypo и %Vhypo, в результате чего были получены высокие показатели чувствительности и специфичности: для для Vhypo 94% и 81% соответственно, cutoff - 26,15, для %Vhypo 94% и 81% соответственно, cutoff – 0,10, площадь под кривой в обоих случаях составила 0,88. Остается без объяснения факт наличия в структуре ПЛЦНС единичных гипоинтенсивных включений в режиме SWI в одном случае, поскольку традиционно считается, что клетки лимфом не стимулируют ангиогенных факторов, однако нами были найдено исследование H.Takeuchi et al (2007), в котором ПЛЦНС проявляли признаки неоангиогенеза и стимулировали выработку VEGF, высокие уровни экспрессии ассоциировались с менее благоприятным прогнозом. Кроме того, в исследовании А. Radbruch (2013) во всех 14 ПЛЦНС степень ITSS составила 0 (после гистологического исследования все лимфомы оказались В – клеточными), в одном случае ПЛЦНС степень ITSS составила 3 (гистологическое заключение – Т-клеточной). Неоангиогенез в ПЛЦНС видимо связан с многими факторами, как с экспрессией VEGF, так и с самим гистологическим статусом опухоли (В-клеточным или Т – клеточным). Исходя из вышесказанного, очевидно, данный вопрос требует более прицельного исследования на больших группах пациентов, но несмотря на это полученные в нашем исследовании результаты были схожи с результатами многих работ, в которых также получены высокие значения чувствительности специфичности, так по данным Li et al. (2009) чувствительность и специфичность составила 91,2% и 93,3% соответственно [99], по данным Р. Kickingereder et al. (2014) были получены идентичные предыдущему исследованию цифры [91].

При сравнении полученных данных MPT в режиме SWI и построении ROC кривых в группе глиом и метастазов в головном мозге в нашем исследовании, не смотря на достаточно высокие показатели чувствительности и специфичности SWI для параметра Vhypo составила 76% и 75% соответственно, AUC – 0,77, для параметра %Vhypo составила 63% и 70% соответственно, AUC – 0.69 мы все-таки полученные недостаточными дифференциальной считаем данные ДЛЯ диагностики данных нозологий. В зарубежной литературе нами были найдены единичные исследования, посвященные сравнению метастазов и глиом головного мозга с применением методики SWI, так в исследовании Kim H.S et al (2009) авторы не нашли статистически значимой корреляции между глиомами головного мозга высокой злокачественности (grade III-IV) и метастазами различных гистологических типов, однако метастазы имели значительно меньшую степень ITSS, [92], чувствительность И специфичность **ITSS** чем ГЛИОМЫ дифференциальной диагностике метастазов и глиобластом в работе Fu J. et al (2015) составила 76,2%, 65,2% соответственно [66], что также недостаточно для

точной дифференциальной диагностики этих заболеваний при помощи MPT в режиме SWI.

Нами были получены чувствительности высокие показатели И специфичности SWI в дифференциальной диагностике метастазов меланомы и метастазов в головном мозге других гистологических типов, для параметра Vhypo 100% и 92,9% соответственно, для параметра %Vhypo 100% и 98,2% соответственно. При сравнении метастазов между подгруппами по отдельности нами не было найдено статистически значимых отличий. В работах зарубежных авторов, в частности, в работе Franceschi A.M. et al. (2016) оценивали возможности MPT в режиме SWI в дифференциальной диагностике поражения головного мозга метастазами рака молочной железы и меланомы и получили показатели чувствительности и специфичности 96% и 81% соответственно, в данном исследовании при оценке изменений на SWI авторы использовали процентную количественную оценку (PQ), что могло повысить значения полученных показателей [65]. A.Radbruch et al (2012) оценивали возможности MPT в режиме SWI в дифференциальной диагностике метастазов в головном мозге из различных первичных очагов и получили следующие результаты: чувствительность и специфичность методики в дифференциальном диагнозе между метастазами рака молочной железы и метастазами меланомы составила 85% и 93% соответственно, между метастазами меланомы и метастазами рака легкого составила 67% и 84% соответственно, между метастазами рака легкого и метастазами РМЖ составила 85% и 47% соответственно [128], авторы также пользовались процентной оценкой при обработке полученных данных. Поскольку в структуре метастазов меланомы, как в нашем исследовании, так и в других большинстве исследованиях подавляющем случаев были выявлены гипоинтенсивные включения, на данный момент, с большей достоверностью, можно говорить лишь о дифференциальном диагнозе между метастазами меланомы и метастазами других первичных локализаций. Однако остается дискутабельным вопрос о природе изменений в структуре метастазов меланомы, с одной стороны считается, что она обусловлена наличием пигмента меланина, который имеет обуславливает гипоинтенсивный МР – сигнал на изображениях, с другой стороны по данным D.Schwarz et al. (2019) в исследовании проведенном на 100 пациентах не было найдено статистически значимых различий в визуализации метастазов в головном мозге амеланотической меланомы и меланомы с наличием меланина при помощи SWI (43% против 38%, p=0.61), изменения определявшиеся на SWI в метастазах амеланотической меланомы множественные микрокровоизлияния, были имели которые подтверждены при гистологическом исследовании операционного материала, у тех пациентов чьи показания позволяли произвести оперативное вмешательство [147].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опухоли головного мозга составляют порядка 4,8-8% от всех злокачественных новообразований человека и в силу различных причин их количество с каждым годом неуклонно возрастает. По причине своей локализации, экспансивного роста опухоли головного мозга быстро приводят к скорой инвалидизации пациентов и летальному исходу заболевания. Несмотря на относительно небольшую встречаемость новообразований головного мозга от общего числа злокачественных опухолей, данная группа пациентов имеет наиболее тяжелое течение заболевания и требует особенного подхода к лечению и диагностике данных патологических процессов.

Поскольку головной мозг это морфофункционально сложно устроенный орган, регулирующий большинство физиологических процессов организме человека, деликатное отношение к тканям головного мозга как с лечебной, так с диагностической целью приобрело сфере нейрохириругии В нейрорентгенологии крайне актуальный характер. В этой связи крайне важным становится использование не инвазивных или малоинвазивных методик лучевой диагностики, в частности КТ, ПЭТ КТ, МРТ и т.д. С развитием МРТ существенно повысились возможности дифференциальной диагностики как опухолей, так и не поражений (демиелинизирующие процессы, опухолевых сосудистые, травматические, воспалительные изменения и т.д.) головного мозга, но в то же время рутинных протоколов МРТ (Т1ВИ, Т2ВИ, Т2FLAIR, DWI) становится недостаточно для понимания не только патофизиологических процессов, происходящих в опухоли, но и решения вопросов дифференциального диагноза в более сложных случаях. С появлением перфузионных методик МРТ, МРспектроскопии, диффузионно – взвешенных изображений стало возможным исследовать патофизиологические процессы как в отдельных структурах, так и во всем головном мозге. К одной из таких методик, относящихся к оценке функциональных характеристик опухоли, можно отнести SWI (susceptibility weighted imaging). MPT в режиме SWI это методика, которая имеет повышенную чувствительность к продуктам распада гемоглобина (дезоксигемоглобина,

метгемоглобина, гемосидерина), признаки которых не визуализируются на рутинных протоколах МРТ и, таким образом, позволяющая визуализировать признаки патологического неоангиогенеза в структуре опухолевого очага. Известно, что SWI отражает степень внутриопухолевой неоваскуляризации, которая в свою очередь, как правило, коррелирует со степенью злокачественности новообразований в веществе головного мозга, и может быть весьма полезна как дополнительный уточняющий метод при неинвазивной дифференциальной диагностике злокачественных опухолей от доброкачественных, что в свою очередь незаменимо при планировании тактики лечения и в определении прогноза выживаемости. В зарубежной литературе есть немногочисленные исследования, посвященные вопросу дифференциальной диагностики опухолей головного мозга с помощью технологии SWI. В отечественной литературе подобные работы встречались в единичных экземплярах. В данных исследованиях авторы оценивали возможности SWI в дифференциальной диагностике глиом низкой и высокой степени злокачественности (grade III-IV), единичные работы сравнивали глиомы grade III и grade IV, ПЛЦНС и глиобластомы (grade IV), метастазы в головном мозге из различных первичных локализаций злокачественных опухолей, однако в этих работах авторы использовали качественные и полуколичественные методы оценки изменений в опухолях – классификацию ITSS. Результаты данных исследований в достаточной степени были противоречивыми, ни в одном из доступных исследований не было продемонстрировано количественной оценки изменений, учитывающих весь объем опухоли.

При анализе доступной литературы, в отечественных источниках мы не встретили исследований посвященных взаимосвязи изменений в структуре глиом головного мозга высокой злокачественности (grade III и gradeIV) на МРТ в режиме SWI и генетическим статусом опухоли, но лишь две подобных работы было найдено в зарубежной литературе, при оценке изменений авторы также пользовались полуколичественным методом — ITSS и получили сходные результаты чувствительности и специфичности SWI в дифференциальной диагностике злокачественных глиом дикого типа и с положительной мутацией в

гене IDH: чувствительность и специфичность в обеих работах составила порядка 85% Ling-Wei Kong et al. (2017), Günther Grabner et al (2017). Поскольку определение наличия или отсутствия мутации в гене IDH глиомах головного мозга, а также возможность прогнозирования на дооперационном этапе является крайне важным аспектом для дальнейшего течения и прогноза заболевания, в особенности для глиом высокой степени злокачественности в нашем исследовании мы проанализировали взаимосвязь изменений на MPT в режиме SWI с наличием или отсутствием мутации в гене IDH.

Таким образом, целью нашего исследования было повышение качества МРТ в дифференциальной диагностике опухолей головного мозга с помощью технологии SWI и оценке степени неоангиогенеза в структуре глиом головного мозга в сопоставлении со степенью злокачественности опухоли, ее генетическим статусом, ПЛЦНС и метастазов в головном мозге из различных первичных источников. Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи:

- 1. Разработать метод количественной оценки изменений в опухолях головного мозга для MPT в режиме SWI.
- 2. Оценить возможности MPT в режиме SWI в дифференциальной диагностике первичных опухолей головного мозга.
- 3. Оценить возможности MPT в режиме SWI в дифференциальной диагностике метастатического поражения вещества головного мозга.
- 4. Оценить взаимосвязь степени неоангиогенеза в структуре глиом высокой злокачественности с генетическим статусом опухоли и оценить возможности SWI в дифференциальной диагностике глиом дикого типа и глиом с мутацией в гене IDH.

Исследование проводилось в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в отделении рентгенодиагностическом НИИ КиЭР в период с 2017 года по 2020 год. В исследовании принимали участие 147 пациентов, как с первичными, так и с вторичными впервые выявленными опухолями головного мозга. Пациенты с первичными опухолями включали 69 глиом различной степени злокачественности, 16 пациентов с ПЛЦНС. 62 пациента с метастазами в

головном мозге различных первичных локализаций. Все пациенты с первичными опухолями головного мозга до проведения МРТ головного мозга не получали специфического лечения, пациенты с впервые выявленными метастазами в головном мозге получали лечение основного заболевания.

В 65 случаях из 69 пациентов с глиомами головного мозга был определен генетический статус опухоли (мутация в гене IDH).

Иммуногистохимические исследования с определением наличия мутации в 4 экзоне гена IDH-1 проводились в отделении патологической анатомии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России при помощи метода полимеразной цепной реакции методом HRM - ПЦР – секвенирования (RotorGene 6000, ABI Prism 3500, Германия). Все исследования включали в себя анализ полученных данных МРТ головного мозга до и после внутривенного введения контрастного вещества на основе гадолиния.

Для полуколичественной оценки была нами была использована классификация ITSS (Intratumoral Susceptibility Signals), предложенная Park et al. (2009). Количественная оценка изменений основывалась на анализе объема гипоинтенсивных включений в структуре опухолей (Vhypo и %Vhypo) от общего объема опухоли (Vtum) в кубических миллиметрах (мм³) с помощью программы InVesalius 3.1 в каждом отдельном клиническом случае, заявка на патентное изобретение № 2020122036.

Статистическая обработка R-project проводилась В программе (https://www.r-project.org), для ROC-анализа использовалась библиотека pROC. Для статистического В анализа нашем исследовании применялись непараметрические методы. Групповое сравнение проводилось по тесту Манна-Уитни, коэффициенты корреляции вычислялись методом Спирмена. В нашем исследовании была предпринята попытка разработать методику количественной оценки изменений на SWI в структуре опухолей головного мозга, введены такие параметра как объем опухоли (Vtum), объем гипоинтенсивных включений (Vhypo) и доля гипоинтенсивных включений от объема опухолевого очага (%Vhypo). Кроме того, нами была произведена полуколичественная оценка изменений на SWI – классификация ITSS, достаточной широко используемая во всех зарубежных работах. Были установлены линейные корреляционные связи по Спирмену (R>0,7, p=0.00) между полуколичественной оценкой (ITSS) и введенными параметрами Vhypo, %Vhypo и их нормализованными показателями (lgVhypo, %lgVhypo). Критерий Фишера не показал статистически значимых различий между параметрами Vtum в группе первичных опухолей головного мозга F (2,62) =1.18, p=0.313 и в группе метастатических опухолей F(4,57)=0.65, p=0.63.

Параметры Vhypo и %Vhypo в глиобластомах были статистически значимо меньше, чем анапластических астроцитомах (р <0,05). Проведенный ROC – анализ показал высокие значения чувствительности и специфичности SWI в дифференциальной диагностике анапластических глиом (grade III) и глиобластом (grade IV): для параметра Vhypo - 70,3% и 92,3% соответственно, cutoff – 2971.90, для параметра %Vhypo 83,8% и 76,9% cutoff – 10,05, площадь под кривой составила 0,857 и 0,876 соответственно. Показана высокая чувствительность и специфичность SWI в дифференциальной диагностике между глиомами низкой злокачественности (grade I-II) и анапластическими глиомами (grade III), которая составила: для параметра Vhypo 88,2% и 92,3% соответственно, cutoff – 87,95, для параметра %Vhypo 94,2% и 84,6% соответственно, cutoff – 2,35, площадь под кривой (AUC) составила 0,89 и 0,90 соответственно, также не менее высокие показатели были получены нами при сравнении глиом низкой злокачественности и глиобластом (grade IV): для параметра Vhypo 94,1% и 100% соответственно, cutoff – 555,15, для параметра % Vhypo 94,1% и 97,3% соответственно, cutoff - 2, площадь под кривой (AUC) составила 0,973 и 0,982 соответственно.

Исследование IDH-1 мутации в глиомах высокой злокачественности имеет важное прогностическое значение для течения заболевания у данной группы пациентов, поскольку наличие мутации в данном гене коррелирует с более благоприятным прогнозом, в этой связи нами были проведен анализ и сравнение данных SWI у пациентов с глиомами высокой злокачественности дикого типа и с наличием мутации в гене IDH. В глиомах дикого типа параметры Vhypo и

% Vhуро были статистически значимо выше по сравнению с глиомами с наличием мутации в гене IDH, Wilcoxon test (p=0.000001) и (p=0.00000002) соответственно, при сравнении параметров Vtum статистически значимых различий в данных было (p=0,172).Проведенный ROC-анализ подгруппах не выявлено продемонстрировал высокие значения чувствительности и специфичности SWI в дооперационной диагностике глиом высокой злокачественности с мутацией в гене IDH и глиом высокой злокачественности дикого типа: для параметра Vhypo – 94,7% и 72,4% соответственно, cutoff – 3611.3, для параметра % Vhypo – 94,7% и 89,7% соответственно, cutoff – 14.95, площадь под кривой 0,887 и 0,874 соответственно. Менее выраженные явления патологического неоангиогенеза в злокачественных глиомах с мутацией в гене IDH, подтвержденные при гистологическом исследовании операционного материала, вероятнее всего, были тем, что мутация в гене IDH приводит к превращению связаны с 2 – гидроксиглутаровую кислоту, которая кетоглутарата патологический ангиогенез в опухоли путем ингибирования индуцированного гипоксией фактора 1α. В глиомах дикого типа происходит сверхэкспрессия генов связанных с гипоксией и неоангиогенезом и стимулирование выработки таких факторов как VEGF и ангиопоэтинов. Таким образом, учитывая высокие значения чувствительности и специфичности SWI в дифференциальной диагностике глиом дикого типа и мутантных глиом, можно сказать, что SWI имеет высокую информативность в дооперационном прогнозировании генетического статуса опухоли, что имеет важное значение для дальнейшей терапии и ведения таких пациентов, а так же для понимания патологических механизмов происходящих в опухоли и поиска новых препаратов для возможного воздействия на найденные звенья патофизиологической цепочки.

Актуален вопрос сложности дифференциальной диагностики ПЛЦНС от глиом высокой злокачественности с помощью рутинных протоколов МРТ, добавление к стандартному протоколу сканирования постконтрастных Т1 взвешенных изображений зачастую не упрощает данную проблему, поскольку паттерн накопления контрастного вещества как лимфомами, так и

злокачественными глиомами может иметь сходные характеристики. Поэтому в нашей работе мы оценили возможности SWI в дифференциальной диагностике ПЛЦНС и злокачественных глиом головного мозга, параметры Vhypo и %Vhypo в группе глиом высокой злокачественности были статистически значимо выше по сравнению с группой ПЛЦНС (p<0,001), чувствительность и специфичность методики составила для Vhypo 94% и 81% соответственно, cutoff – 26,15, для %Vhypo 94% и 81% соответственно, cutoff – 0.10, AUC в обоих случаях составила 0,88. При оценке возможностей SWI в дифференциальной диагностике метастатического поражения и ПЛЦНС не было выявлено статистически значимых отличий между данными группами.

При оценке возможностей SWI в дифференциальной диагностике глиом головного мозга и метастатического поражения были получены достаточно высокие цифры чувствительности и специфичности метода: для параметра Vhypo составила 76% и 75% соответственно, cutoff – 497.35 AUC – 0,77, для параметра %Vhypo составила 63% и 70% соответственно, cutoff – 3,65, AUC – 0.69. Учитывая высокие AUC – 0,77 и 0,69, мы считаем данные показатели недостаточными для использования SWI для дифференциальной диагностики глиом и метастазов в головном мозге. В глиомах параметр Vhypo был статистически значимо выше, чем в группе метастазов (p=0,0001).

Учитывая сложность дифференциальной диагностики метастазов различных нозологических групп ввиду схожести их проявлений на рутинных протоколах МРТ, нами была предпринята попытка оценить возможности SWI в решении данной проблемы. В исследовании не удалось набрать большое количество пациентов, которым, в последствии было бы проведено хирургическое удаление метастаза, поскольку в большинстве случаев метастатическое поражение было множественным и по медицинским стандартам лечения таких пациентов данный факт являлся противопоказанием к оперативному лечению, а значит барьером к изучению гистологической микроструктуры метастатического очага. Кроме того, первичные опухоли обычно имеют множество различных гистологических подтипов, а значит отличающиеся биологические механизмы (экспрессия VEGF,

иммуногистохимические, генетические особенности) формирования патологического неоангиогенеза как в первичной опухоли, так и в отдаленных метастазах, в частности в головном мозге. Franceschi A. et al (2016) информируют о возможном наличии взаимосвязи объема опухоли и степенью неоангиогенеза в структуре опухолевого очага.

При статистическом анализе данных и оценке возможностей SWI в дифференциальной диагностике в группе метастазов в головном мозге между отдельными нозологическими единицами не было выявлено статистически значимых различий, мы связываем этот факт с небольшой выборкой пациентов данных групп анализа, однако в структуре метастазов меланомы (n=6) параметры Vhypo, % Vhypo, а также ITSS были статистически значимо выше чем в структуре метастазов других нозологических единиц. Проведенный ROC – анализ показал высокие цифры чувствительности и специфичности SWI в дифференциальной диагностике метастазов меланомы от метастазов в головном мозге других первичных локализаций. Чувствительность и специфичность составила для параметра Vhypo 100% и 92,9% соответственно cutoff - 1438,250, AUC – 0,961, для параметра %Vhypo 100% и 98,2% соответственно, cutoff - 36,700, AUC - 0,988.

Следует отдельно отметить, что MPT в режиме SWI показала высокую информативность и большой потенциал в дифференциальной диагностике не только глиом головного мозга различной степени злокачественности, но и явилась надежной, простой и, что немаловажно доступной методикой в прогнозировании генетического статуса глиом высокой злокачественности, что, в свою очередь, является крайне важным фактором в вопросе дальнейшего лечения и ведения пациентов с данной патологией. Кроме того, MPT в режиме SWI показала высокую диагностическую ценность в вопросе дифференциальной диагностики ПЛЦНС от глиом высокой степени злокачественности, однако изучение неоангиогенеза в ПЛЦНС в сопоставлении с данными гистологических и иммунногистохимических исследований требует более объемной выборки пациентов и является важным научным направлением в дальнейшем развитии SWI.

Несмотря на высокие показатели чувствительности и специфичности SWI в дифференциальной диагностике глиом головного мозга и метастатического поражения, применение данной методики оправдано лишь в комплексе с рутинными протоколами и другими технологиями МРТ (МР-перфузия, МР спектроскопия и т.д.). При оценке возможностей SWI в дифференциальной диагностике метастатического поражения вещества головного мозга методика SWI показала высокую информативность в проведении дифференциального диагноза между метастазами меланомы и метастазами других первичных внутри локализаций, однако при сравнении возможностей группы метастатических опухолей, мы не получили статистически значимых отличий. Метастатические опухоли являются достаточно разнородной группой и роль SWI в дифференциальной диагностике между различными гистологическими типами и подтипами является предметом дальнейшего обширного научного исследования.

ВЫВОДЫ

- 1. Разработана методика количественной оценки структурных изменений в опухолях головного мозга с помощью метода МРТ в режиме SWI, заявка на патентное изобретение №2020122036.
- 2. Степень неоангиогенеза в структуре глиобластом (Grade-IV), а также в анапластических астроцитомах (Grade III), оцененная как полуколичественным, так и количественным методом на MPT в режиме SWI, в сопоставлении с гистологическими маркерами достоверно выше, чем в глиомах низкой злокачественности (Grade I-II) (p<0,001). Методика продемонстрировала высокие показатели чувствительности и специфичности:
- в дифференциальной диагностике анапластических глиом (Grade-III) и глиом(Grade I-II) для параметра Vhypo 88,2% и 92,3% соответственно, для параметра %Vhypo 94,2% и 84,6% соответственно, площадь под кривой (AUC) составила 0,89 и 0,90 соответственно.
- в дифференциальной диагностике глиобластом (Grade-IV) и глиом (Grade I-II) для параметра Vhypo 94,1% и 100% соответственно, для параметра %Vhypo 94,1% и 97,3% соответственно, площадь под кривой (AUC) составила 0,973 и 0,982 соответственно.
- 3. Степень неоангиогенеза в глиобластомах (Grade IV), оцененная как полуколичественным, так и количественным методом на MPT в режиме SWI, в сопоставлении с гистологическими маркерами достоверно выше, чем в анапластических астроцитомах (Grade III), (p<0,001). Методика демонстрирует высокие показатели чувствительности и специфичности: Для параметра Vhypo 70,3% и 92,3% соответственно, для параметра %Vhypo 83,8% и 76,9%, AUC 0,857 и 0,876 соответственно
- 4. Степень неоангиогенеза в злокачественных глиомах (Grade III-IV) дикого типа (IDH mutant), оцененная как полуколичественным, так и количественным методом на MPT в режиме SWI, в сопоставлении с гистологическими маркерами достоверно выше, чем в злокачественных глиомах (Grade III-IV) с мутацией в гене IDH. SWI демонстрирует высокие показатели

чувствительности и специфичности диагностики на предоперационном этапе: для параметра Vhypo – 94,7% и 72,4% соответственно, для параметра %Vhypo – 94,7% и 89,7% соответственно, AUC – 0,887 и 0,874 соответственно.

- 5. Методика SWI показала относительно высокие показатели чувствительности и специфичности (для параметра Vhypo составила 76% и 75% соответственно, AUC 0,77, для параметра %Vhypo составила 63% и 70% соответственно, AUC 0.69.) в дифференциальной диагностике глиом и метастазов в головном мозге, но они оказались недостаточными для точной предоперационной дифференциальной диагностики данных нозологий.
- 6. SWI демонстрирует высокие значения чувствительности и специфичности в дифференциальной диагностике ПЛЦНС и злокачественных глиом (Grade III IV): для параметра Vhypo 94% и 81%, для %Vhypo 94% и 81% соответственно, AUC в обоих случаях составила 0,88.
- 7. В нашем исследовании МРТ в режиме SWI показала низкие значения чувствительности и специфичности в дифференциальной диагностике метастатического поражения головного мозга внутри отдельных нозологических групп, что, вероятнее всего, связано с небольшой выборкой пациентов, но показала достаточно высокие значения чувствительности и специфичности в дифференциальной диагностике метастазов меланомы и других гистологических типов вторичных злокачественных опухолей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВИ – взвешенное изображение

ГЭБ - гематоэнцефалический барьер

ПЛЦНС – первичная лимфома центральной нервной системы

РМЖ – рак молочной железы

ЦНС – центральная нервная система

ЭК – эндотелиальные клетки

% Vhypo – доля гипоинтенсивных включений в опухоли по отношению к ее объему

2-HG - 2-гидроксиглутарат

bFGF - сигнальный путь основного фактора роста фибробластов

DWI – диффузионно взвешенные изображения

FGFR - рецептор фактора роста фибробластов

GE - градиентное эхо

HIF – фактор индуцируемый гипоксией

IDH – изоцитратдегидрогеназа

ITSS – intratumoral susceptibility signals, внутриопухолевые сигналы магнитной восприимчивости

ITSS – intratumoral susceptibility signals, внутриопухолевые сигналы магнитной восприимчивости

minIP – минимальная проекция интенсивности, minimal intensity projection

MIP – maximum intensity projection, проекция максимальной интенсивности

SWI – изображения взвешенные по магнитной восприимчивости

TI – время инверсии

TR – время повторения

VEGF – фактор активации роста сосудов

Vhypo – объем гипоинтенсивных включений в опухоли

WHO – Всемирная Организация Здравоохранения

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Акберов, Р.Ф. Диагностика опухолей головного мозга: возможности магнитно-резонансной томографии / Р.Ф. Акберов, И. Х. Яминов, Р. Р. Сафиуллин, Е. В. Пузакин // Практическая Медицина. 2011. 1 (49). С. 54-57
- 2. Алешин, В.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению церебральных метастазов злокачественных опухолей / Алешин В.А., А.Х. Бекяшев, Д.М. Белов, В.Б. Карахан, С.В. Медведев, А.А. Митрофанов, З.П. Михина, Е.А. Москвина, Д.Р. Насхлеташвили // Москва. 2014. 39 С.
- 3. Благовещенская, Н.С. Клиническая отоневрология при поражениях головного мозга. М.: Медицина. 1976. С. 392.
- Бублиевский, Д.В. Первичная лимфома центральной нервной системы: клиника, диагностика, современные подходы к лечению / Д.В. Бублиевский, Г.Ю. Евзиков // Нейрохирургия. 2012. №1. С. 74-81.
- 5. Бывальцев, В.А. Молекулярные аспекты ангиогенеза в глиобластомах головного мозга/ В.А. Бывальцев, И.А. Степанов, Е.Г. Белых, А.И. Яруллина// Вопросы онкологии. 2017, ТОМ 63, № 1- С. 19-27
- 6. Волошин, С. В. Первичная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома центральной нервной системы: современные представления о патогенезе, диагностике и принципах лечения / С. В. Волошин, Ю. А. Криволапов, В.А. Шуваев, А.В. Шмидт, М.С. Фоминых, Н.А. Потихонова, Н.С. Губарина, К,М. Абдулкадыров // Вестник гематологии. − 2011. − №3. − С. 22-34.
- 7. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Веста. РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2006. \mathbb{N}_2 3. 132 с.,
- 8. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009г. / М.И., Давыдов, Е.М Аксель.// Ж. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011. 3 (85). 172 с

- 9. Зайцев, А.М. Лечение метастатического поражения головного мозга / А.М. Зайцев, М.И. Куржупов, Е.А. Потапова, О.Н. Кирсанова // Исследования и практика в медицине. 2015. N 2. C. 8-14.
- 10. Захарова, Е.М. Нейровизуализационная характеристика нейрометастазов / Е.М. Захарова, Е.В. Крячкова // Медицинский альманах. -2011. -№ 1. C. 100-103
- 11. Кадашева, А.Б. Менингиомы крыльев основной кости у взрослых больных, прошедших курс лучевой терапии по поводу ретинобластомы в раннем детском возрасте / А.Б. Кадашева, В.А.Черекаев, А.В.Козлов, А.И.Белов, А.М.Зайцев. //Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко − 2004. − № 3. − С.141− 7.
- 12. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2015 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017 илл. 250 с
- 13. Крячок, И.А. Первичные лимфомы центральной нервной системы, современные подходы к терапии / И.А. Крячок, Е.В. Кущева // Эндоваскулярная нейрохирургия. 2016. №4. С. 1-7.
- 14. Моргун, А.В. Основные функции гематоэнцефалического барьера /
 А.В. Моргун // Сиб. мед. журн. (Иркутск). 2012. 2 (109). С. 5-8
- 15. Москвина, Е.А., Капецитабин в лечении метастатического поражения головного мозга у больных раком молочной железы / Е.А. Москвина, В.А. Горбунова // Опухоли головы и шеи- 2012- 59-62 с
- 16. Нечипай, Э.А. Возможности МР-динамического контрастирования в дифференциальной диагностике первичных и вторичных опухолей головного мозга. / Э.А. Нечипай, М.Б. Долгушин, И.Н. Пронин, А.Х. Бекяшев, Е.А. Кобякова, Л.М. Фадеева, Е.И. Шульц // "Медицинская визуализация". №4. 2015. С. 18-30
- 17. Никифоров, А.С. Клиническая неврология. Т. II. / А.С. Никифоров, А.Н. Коновалов, Е.И. Гусев Москва: Медицина, 2002. 792 с,

- 18. Никифоров, Б.М. Опухоли головного мозга. / Б.М. Никифоров, Д.Е. Мацко // СПб.: Питер,- 2013. 320 с
- 19. Никольский, Ю.Е. Возможности компьютерной и магнитнорезонансной томографии в диагностике неврином черепных нервов (обзор) / Ю.Е. Никольский, М.Л. Чехонацкая, В.Н. Приезжева, Илясов Е.Б., Т.Г. Хмара, О.А. Кондратьева, С.В. Кочанов, В.В. Зуев. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8. – № 2. – С. 499-501
- 20. Терентьев, И.Г. Нервно-психические расстройства у больных раком молочной железы. / И.Г. Терентьев, А.В. Алясова, В.Д. Трошин. Н. Новгород: $H\Gamma MA$. 2004. 264 С.
- 21. Чехонин, В.П. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза / В. П. Чехонин, С.А. Шеин, А.А. Корчагина, О.И. Гурина // Вестник РАМН. 2012. № 2. С. 23-34.
- 22. Чехонин, В.П. Фундаментальные и прикладные аспекты изучения гематоэнцефалического барьера/ В. П. Чехонин, В.П. Баклаушев, Г.М. Юсубалиева, Н.Е. Волгина, О.И. Гурина // Вестник РАМН. 2012. №8. С. 6678.
- 23. Agrawal, Y. Predictors of vestibular schwannoma growth and clinical Implications/ Y. Agrawal, J.H Clark, C. J Limb et al // Otol Neurotol.2010 Jul. Vol. 31. Issue5. –P.807-12.
- 24. Akter, M. Detection of hemorrhagic hypointense foci in the brain on susceptibility-weighted imaging clinical and phantom studies. / M. Akter, T. Hirai et al. //Acad Radiol. 2007. Vol .14. Issue 9. P. 1011–9.
- 25. Andre, F. Breast cancer with synchronous metastases: Trends in survival during a 14-year period / F. Andre, K. Slimane, T. Bachelot, A. Dunant, M. Namer, A. Barrelier, O. Kabbaj, J.P. Spano, H. Marsiglia, R. Rouzier, S. Delaloge, M. Spielmann // J. Clin. Oncol. –2004. Vol.22. Issue 16. P. 3302–3308.
- 26. Aprile, G. Neurosurgical management and postoperative whole-brain radiotherapy for colorectal cancer patients with symptomatic brain metastases / G. Aprile, E. Zanon, F. Tuniz, E. Iaiza, F. De Pauli, N. Pella, S. Pizzolitto, A. Buffoli, A.

- Piga, M. Skrap, G. Fasola // J Cancer Res Clin Oncol. 2009. Vol. 135. Issue 3. P. 451–457.
- 27. Armulik, A. Pericytes regulate the blood-brain barrier / Armulik A., Genové G., Mäe M., Nisancioglu M.H., Wallgard E., Niaudet C., He L., Norlin J., Lindblom P., Strittmatter K., Johansson B.R., Betsholtz C. // Nature. –2010. Vol. 468. P. 557-561.
- 28. Ayal, A. Brain Metastases / A. Ayal, A. Aizer // Neurol Clin. -2018.-Vol.36. – P.557–577.
- 29. Aydin, O. Susceptibility Imaging in Glial Tumor Grading; Using 3 Tesla Magnetic Resonance (MR) System and 32 Channel Head Coil/ O. Aydin, R. Buyukkaya, B. Hakyemez // Pol Journal of Radiology. 2017. Vol.1 Issue 82. P. 179-187.
- 30. Aydın, O. Contrast medium enhanced susceptibility imaging signal mechanism; should we use contrast medium? / O. Aydın // Acta Radiologica . -2016. Vol. 15 P.1-7.
- 31. Bagley, L.J. Gliomas: correlation of magnetic susceptibility artifact with histologic grade. / L.J. Bagley, R.I. Grossman, K.D. Judy, et al. // Radiology. 1997. Vol. 202. P. 511–516.
- 32. Bartelt, S. Patients with brain metastases from gastrointestinal tract cancer treated with whole brain radiation therapy: prognostic factors and survival / S. Bartelt, F. Momm, C. Weissenberger, J. Lutterbach // World J Gastroenterol. 2004. Vol. 10. Issue 22. P. 3345-3348
- 33. Beller, A.E. The possible relationship between small-dose irradiation of the scalp and intracranial meningiomas / A.E. Beller, N. Feinsod, A. Sahar // Neurochirurgia (Stuttg). 1972. Vol.15. Issue 4. P. 135-143
- 34. Bondy, M. Epidemiology and etiology of intracranial meningiomas: a review / M. Bondy, B. Lee Ligon // Journal of Neurooncol. 1996 Vol.29. P. 197-205.
- 35. Brown, J.M. The unique physiology of solid tumors: opportunities (and problems) for cancer therapy/ J.M. Brown, A.J. Giaccia // Cancer Res. -1998. Vol.58. P.1408–1416.

- 36. Burstein, H.J., Isolated central nervous system metastases in patients with HER2- overexpressing advanced breast cancer treated with first-line trastuzumab-based therapy / H.J. Burstein, G. Lieberman, D.J. Slamon et al. // Ann Oncol. 2005.- Vol.16. P.1772–7.
- 37. Cairncross, J.G. The management of brain metastases. / J.G. Cairncross, J.B. Posner // In: Walker MI, Oncology of the Nervous System. Boston, 1983. Martinns, Nijhof, P. 341-377.
- 38. Cancer Genome Atlas Research, N. et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. // The New England journal of medicine. 2015. Vol. 372. P. 2481–2498.
- 39. Cante, D. Late brain metastases from colorectal cancer a case report and review of the literature / D. Cante, G. Girelli, M.R. La Porta, P. Sciacero, S. La Sala, F. Ozzello // Tumori. 2005. Vol. 91. Issue 3. P. 280-282.
- 40. Chang, E, Diagnosis and management of central nervous system metastases from breast cancer / E. Chang, S. Lob // The Oncologist. 2003. –Vol.8. Issue 5. P.398–410.
- 41. Cheng, A.L. Susceptibility-weighted imaging is more reliable than T2*-weighted gradient-recalled echo MRI for detecting microbleeds. / A.L. Cheng, S. Batool, C.R. McCreary, M.L. Lauzon, R. Frayne, M. Goyal, E.E. Smith // Stroke J Cereb Circ.- 2013. Vol. 44. Issue 10. P. 2782–6.
- 42. Chunlei, Liu. Susceptibility-Weighted Imaging and Quantitative Susceptibility Mapping in the Brain / Liu Chunlei, Wei Li, Karen A. Tong, M.D. Kristen, W. Yeom, S. Kuzminski // Journal of Magnetic resonance imaging. -2015. Vol.42. Issue 1. P. 23-41.
- 43. Claus, E.B. Epidemiology of intracranial meningioma / E.B. Claus et al. // Neurosurgery. 2005. –Vol.57. P. 1088-95.
- 44. Das, A. Meningiomas in Singapore: demographic and biological characteristics / A. Das, W.Y. Tang, D.R. Smith // J Neurooncol. 2000. Vol. 47. Issue 2. P. 153–60.

- 45. David, N. Louis. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary/ Louis David N., A. Perry, G. Reifenberger, A.von Deimling, D. Figarella-Branger, W.K. Cavenee, H. Ohgaki, D.W. Otmar, P. Kleihues, David W. Ellison. // Acta Neuropathologica. -2016. Vol. 131. Issue 6,- P. 803–820.
- 46. Davies, M. Prognostic factors for survival in melanoma patients with bran metastases. / M. Davies, P. Liu, S.McIntyre et al. // Cancer.- 2011.- Vol.117. Issue 8. P.1687–96.
- 47. de Crespigny, A.J. Improved sensitivity to magnetic susceptibility contrast. / A.J.de Crespigny, T.P. Roberts, J. Kucharcyzk, M.E. Moseley // Magn Reson Med.-1993. –Vol. 30.- P. 135–137.
- 48. de Vries, N.A. Blood-brain barrier and chemotherapeutic treatment of brain tumors / N.A. de Vries, J.H. Beijnen, W. Boogerd, O. van Tellingen // Expert Rev Neurother. 2006. Vol. 6. Issue 8. P. 1199–1209.
- 49. Di Ieva. A Diagnostic Value of Fractal Analysis for the Differentiation of Brain Tumors Using 3-Tesla Magnetic Resonance Susceptibility-Weighted Imaging. /. Di Ieva, P.J. Le Reste, B. Carsin-Nicol, J.C. Ferre M. D. Cusimano // Neurosurgery. 2016. Vol.79. Issue 6. P. 839–846.
- 50. Di Luna, M.L. Surgery for petroclival meningiomas: a comprehensive review of outcomes in the skull base surgery era / M.L. DiLuna, KR. Bulsara // Skull Base. 2010. Vol.20. P. 337–342.
- 51. Ding, Y. Differentiation of primary central nervous system lymphoma from high-grade glioma and brain metastases using susceptibility-weighted imaging. / Y.Ding, Z. Xing, B. Liu et al // Brain & Behavior. 2014. Vol. 4. P. 841–849.
- 52. Ding, Y., Differentiation of primary central nervous system lymphoma from high-grade glioma and brain metastases using susceptibility-weighted imaging / Y.Ding, Z.Xing, B. Liu, X. Lin, D. Cao. // Brain and Behavior. 2014. Vol. 4.- Issue 6. P. 841-849.
- 53. Dore-Duffy, P. Pericytes: pluripotent cells of the blood brain barrier / P. DoreDuffy // Curr. Pharm. Des. 2008. Vol. 14. Issue 16. P. 1581-1593.

- 54. Dulak, J. Anti-angiogenic and anti-inflammatory effects of statins:relevance to anti-cancer therapy/ J. Dulak, A. Józkowicz //. Curr Cancer Drug Targets. 2005. Vol.5. P. 579–94.
- 55. Eigentler, T. Number of metastases, serum lactate dehydrogenase level, and type of treatment are prognostic factors in patients with brain metastases of malignant melanoma. / T. Eigentler, A. Figl, D. Krex et al. Number of metastases, serum lactate dehydrogenase level, and type of treatment are prognostic factors in patients with brain metastases of malignant melanoma. // Cancer. 2011. Vol.117.- Issue8. P.1697–703.
- 56. Eiken, H.M. Dynamics of endothelial cell behaviour in sprouting angiogenesis / H.M. Eiken, R.M. Adams // Curr. Opin. Cell Biol.- 2010.- Vol.22.-Issue 5. –P. 617–25.
- 57. El-Koussy, M. Susceptibilityweighted imaging of the brain: does gadolinium administration matter? / M. El-Koussy, P. Schenk, C. Kiefer, et al. // Eur J Radiol. 2012. Vol.81 P.272–276.
- 58. Enzmann, D.R., Optimizing MR imaging for detecting small tumors in the cerebellopontine angle and internal auditory canal / D.R. Enzmann, J.O'Donohve // Am J Neuroradiol.- 1987. -Vol.8. P. 99–106.
- 59. Feige, J.J. Tumour angiogenesis: recent progress and remaining challenges / J.J. Feige// Bull. Cancer. 2010. Vol. 97. Issue 11. P. 1305–10.
- 60. Fidler, I.J. The seed and soil hypothesis: vascularisation and brain metastases/ I.J. Fidler, S. Yano, R.D. Zhang, et al.// Lancet Oncol. 2002. –Vol. 3. P. 53-57.
- 61. Fife, K. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. / K. Fife, M. Colman, G. Stevens et al. // J Clin Oncol. 2004. –Vol.22. P.1293–300.
- 62. Folkman, J. Fundamental concepts of the angiogenic process. / J. Folkman // Curr. Mol. Med. 2003. –Vol.3. P. 643–51.
- 63. Folkman, J. Tumour angiogenesis. / J. Folkman // In: Holland JF.et al., editors. Cancer Medicine. Ontario: Decker. 2000. P. 132-152.

- 64. Fowler, A. Survival of patients following neurosurgical treatment of colorectal adenocarcinoma metastasis in the Northern Sydney-Central Coast area / A. Fowler, R. Cook, M. Biggs, N. Little, N. Assaad, K. McDonald // J Clin Neurosci. 2008. Vol. 15. Issue 9. P. 998-1004.
- 65. Franceschi, A. M., Use of susceptibility-weighted imaging (SWI) in the detection of brain hemorrhagic metastases from breast cancer and melanoma. / A. Franceschi, S.J. Moschos, C.K. Anders // J Comput Assist Tomogr. 2016. Vol.40. P. 803–805.
- 66. Fu, J. Discriminating pyogenic brain abscesses, necrotic glioblastomas, and necrotic metastatic brain tumors by means of susceptibility-weighted imaging. / J. Fu, T.C. Chuang, H.W. Chung, H.C. Chang, H.S. Lin, S.S. Hsu, P.C. Wang, S.H. Hsu, H.B. Pan, P.H. Lai // European Society of Radiology. -2015. Vol.25. Issue 5. P. 1413- 20.
- 67. Furtner, J. Non-invasive assessment of intratumoral vascularity using arterialspin labeling: A comparison to susceptibility-weighted imaging forthe differentiation of primary cerebral lymphoma and glioblastoma. / J. Furtner, V. Schöpf, M. Preusser, U. Asenbaum, R. Woitek, A. Wöhrer, J.A. Hainfellner, S. Wolfsberger, D. Prayer. // European Journal of Radiology. 2014. Vol. 83 P. 806–810.
- 68. Gal, T.J, Current epidemiology and management trends in acoustic neuroma / T.J. Gal Shinn, J.B. Huang // Otolaryngol Head Neck Surg,. 2010 May. Vol. 142. Issue 5. P. 677-81.
- 69. Gasparotti, R. New MR sequences in daily practice: susceptibility weighted imaging. A pictorial essay. / R. Gasparotti, L. Pinelli, R. Liserre // Insights Imaging. 2011. Vol. 2. P.335-347.
- 70. Gavrilovic, I.T. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology / I.T. Gavrilovic, J.B. Posner // J. Neurooncology. 2005. Vol. 75. Issue 1. P. 5-14.
- 71. Gómez, R.C. Brain metastases as the first sign of colon cancer / R.C. Gómez, R.M. Mora, S.S. Gómez, M.A. Robles, F. Montoya, P. J. García, B.M. González // Clin Transl Oncol. 2007. Vol. 9. Issue 11. P. 742-743.

- 72. Goos, J.D.C. Clinical relevance of improved microbleed detection by susceptibility-weighted magnetic resonance imaging. / J.D.C. Goos, W.M. van der Flier, D.L. Knol, P.J.W. Pouwels, P. Scheltens, F. Barkhof, M.P. Wattjes // Stroke J Cereb Circ. 2011. Vol.42. Issue7. P.1894–900.
- 73. Greenberg, M. Handbook of neurosurgery / M. Greenberg. 7th Edition. Thieme, 2010. 352 p.
- 74. Greenblatt, M. Tumor angiogenesis: transfilter diffusion studies in the hamster by the transparent chamber technique / M. Greenblatt, P. Shubik // J Natl Cancer Inst. -1968. Vol. 41. Issue 1. P. 111-24.
- 75. Grabner, G.et al. Local image variance of 7 Tesla SWI is a new technique for preoperative characterization of diffusely infiltrating gliomas: correlation with tumour grade and IDH1 mutational status. / G. Grabner , B. Kiesel, A. Wöhrer, M. Millesi, A. Wurzer. // Eur Radiol. 2017. Vol. 27 P.1556–1567.
- 76. Guo, L.F. Comparison of ESWAN, SWI-SPGR, and 2D T2*-weighted GRE sequence for depicting cerebral microbleeds. / L.F. Guo, G. Wang, X.Y. Zhu, C. Liu, L. Cui // Clin Neuroradiol. 2013. Vol.23. Issue 2. P. 121–7.
- 77. Haacke, E.M. Susceptibility weighted imaging (SWI). / E.M. Haacke, Y. Xu, Y.C. Cheng, Reichenbach // JR. Magn Reson Med.- 2004. Vol. 52. P. 612–618.
- 78. Haacke, E.M Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 1. / E.M. Haacke, S. Mittal, Z. Wu, J. Neelavalli, Y.C. Cheng // American Journal of Neuroradiology. -2009. Vol.30. –Issue 1. P. 19–30.
- 79. Hayat, M.A. Tumor of Central Nervous System / M.A. Hayat // Netherlands: Springer, 2011. Vol. 1. 434 P
- 80. Heymans, S. Inhibition of plasminogen activators or matrix metalloproteinases prevents cardiac rupture but impairs therapeutic angiogenesis and causes cardiac failure/ S. Heymans, A. Luttun, D. Nuyens et al // Nat Med. -1999. Vol. 5. P. 1135–42.
- 81. Hori, M. Three-dimensional susceptibility-weighted imaging at 3 T using various image analysis methods in the estimation of grading intracranial gliomas. / M. Hori., H. Mori, S. Aoki // Magnetic Resonance Imaging. 2010. Vol. 28.- P. 594–59.

- 82. Ishii, K. Hemorrhage and abnormal veins in acoustic neurinoma: MR findings. / K. Ishii, S. Takahashi, K. Matsumoto et al. // Radiat Med. 1996. Vol.14. P. 65–69.
- 83. Jain, R.K. Angiogenesis in brain tumours / R.K. Jain, E. di Tomaso, G.D. Dan, J.S. Loeffler, A.G. Sorensen, T.T. Batchelor // Nat Rev Neurosci. 2007. Vol. 8. Issue 8. P. 610-22.
- 84. Jakob, J.A. NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. // J.A. Jakob, R.L. Bassett Jr, C.S. Ng et al. // Cancer. 2012. Vol. 118. Issue 16. P.4014–23.
- 85. Jianxing. Contribution of susceptibility and diffusion weighted magnetic resonance imaging for grading gliomas / Jianxing // Experimental and therapeutic medicine. 2018. Vol. 15 P. 5113-5118.
- 86. Jiao, Y. Frequent ATRX, CIC, FUBP1 and IDH1 mutations refine the classification of malignant gliomas. / Y. Jiao, P.J. Killela, Z.J. Reitman, A.B. Rasheed, C.M. Heaphy, R.F. de Wilde, F.J. Rodriguez, S. Rosemberg, S.M. Oba-Shinjo, S.K. Nagahashi Marie, C. Bettegowda, N. Agrawal, E. Lipp, et al // Oncotarget. 2012. Vol.3. P. 709–722.
- 87. Jill, S., Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System / S. Jill Barnholtz-Sloan, E. Andrew Sloan, G. Faith Davis, D. Fawn, P. L. Vigneau, E. S. Raymond// Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2004 Vol. 22. Issue 14. P. 2865–2872.
- 88. Jin, K. Vascular endothelial growth factor(VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo / K. Jin, Y. Zhu, Y. Sun // Proceedingsof the National Academy of Sciences of the United States of America. 2002. Vol.99. –P.11946–11950.
- 89. Jr, J. P. IDH1 mutation is associated with lower expression of VEGF but not microvessel formation in glioblastoma multiforme. / J. P. Jr // Oncotarget. 2018. Vol. 9. –P. 16462–16476.
- 90. K.Pinker. High-Resolution Contrast-Enhanced, Susceptibility-Weighted MR Imaging at 3T in Patients with Brain Tumors: Correlation with Positron-Emission

- Tomography and Histopathologic Findings. / K.Pinker. // AJNR. 2006. -Vol. 28. P. 1280-86.
- 91. Kickingereder, P. Primary Central Nervous System Lymphoma and Atypical Glioblastoma: Multiparametric Differentiation by Using Diffusion-, Perfusion-, and Susceptibility-weighted MR Imaging. / P. Kickingereder, B. Wiestler , F. Sahm, S. Heiland , M. Roethke , H.P. Schlemmer , W. Wick , M. Bendszus , A. Radbruch // Neuroradiology. 2014. Vol. 272. Issue 3. P. 843 50.
- 92. Kim ,H.S. Added Value and Diagnostic Performance of Intratumoral Susceptibility Signals in the Differential Diagnosis of Solitary Enhancing Brain Lesions: Preliminary Study. AJNR . 2009. V.30 Issue 8. P.1574-9.
- 93. Kim, H.S. Added Value and Diagnostic Performance of Intratumoral Susceptibility Signals in the Differential Diagnosis of Solitary Enhancing Brain Lesions: Preliminary Study / H.S. Kim., G.H. Jahng, C.W. Ryu, S.Y. Kim. // American Journal of Neuroradiology. 2009. Vol.30. Issue 8. P. 1574-1579.
- 94. Kim, Y.H. Brain metastasis from renal cell carcinoma. / Kim Y.H. , Kim J.W., Chung H.T. // Prog. Neurol. Surg. 2012;. V. 25. P. 163-75.
- 95. Ko, F.C. Risk and patterns of brain metastases in colorectal cancer: 27-year experience / F.C. Ko, J.M. Liu, W.S. Chen, J.K. Chiang, T.C. Lin, J.K. Lin // Dis Colon Rectum. 1999. Vol. 42. Issue 11. P. 1467-1471.
- 96. Kuratsu, J.I. Epidemiological study of primary intracranial tumors: a regional survey in Kumamoto prefecture in the southern part of Japan / J.I. Kuratsu, Y. Ushio // J Neurosurgery. 1996. Vol. 84. Issue 6. –P. 946–50.
- 97. Lee, B.C. MR high-resolution blood oxygenation level-dependent venography of occult (low-flow) vascular lesions. / B.C. Lee, K.D. Vo, D.K. Kido et al. // AJNR Am J Neuroradiol. 1999. Vol.20. P. 1239-1242.
- 98. Li, C. Susceptibility-weighted imaging in grading brain astrocytomas. / C. Li, B. Ai, Y. Li, H. Qi, L. Wu // Eur J Radiol. -2 010. Vol.75. P.81 5.
- 99. Li, Z. Hypoxia-inducible factors regulate tumourigenic capacity of glioma stem cells / Z. Li, S. Bao, Q. Wu // Cancer Cell. 2009. Vol.15. P.501–513.

- 100. Li, P.L. Surgical strategies for petroclival meningioma in 57 patients / P.L. Li et al // Chinese Medical Journal. 2010. Vol. 123. Issue 20. P. 2865-2873
- 101. Lin, N.U. CNS metastases in breast cancer / N.U. Lin, J.R. Bellon, E.P. Winer // J Clin. Oncol. 2004.- Vol.22.- P.3608–17.
- 102. Lin, Y. IDH mutant and 1p/19q co-deleted oligodendrogliomas: tumor grade stratification using diffusion-, susceptibility-, and perfusion-weighted MRI. / Y. Lin, X. Zhen, S. Dejun //Neuroradiology. 2017. Vol. 59. Issue 6. P. 555–562.
- 103. Ling-Wei Kong. Intratumoral Susceptibility Signals Reflect Biomarker Status in Gliomas. / Ling-Wei Kong, C. Jin, Z. Heng, Y. Kun, F. Sheng-Yu // Scientific reports. 2019. Vol. 4 P. 17080.
- 104. Long, G.V. Multidisciplinary approach to brain metastasis from melanoma: the emerging role of systemic therapies. / G.V. Long, K.A. Margolin // Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2013. P. 393–8.
- 105. Longstreth, W.T. Epidemiology of intracranial meningioma / W.T. Jr. Longstreth, L.K. Dennis, V.M. McGuire et al //Cancer. –1993. Vol. 72. P.639-648
- 106. Louis, D. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary / D. Louis, A. Perry, G. Reifenberger et al. // Acta Neuropathol. 2016. Vol. 131. P. 803-820.
- 107. Mikhael, M.A. Differentiation of cerebellopontine angle neuromas and meningiomas with MR imaging. / M.A. Mikhael, I.S. Ciric, A,P. Wolff // J Comput Assist Tomogr. 1985. Vol. 9. P. 852–856.
- 108. Mishra, A. Susceptibility weighted imaging a problem-solving tool in differentiation of cerebellopontine angle schwannomas and meningiomas. / A. Mishra, B.Thomas. // The Neuroradiology Journal. 2017. Vol. 30. Issue 3. P. 253–258.
- 109. Mittal, S. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 2. / S. Mittal, Z. Wu, J. Neelavalli. // Am J Neuroradiol. 2009. Vol.30. P.232–252.
- 110. Nussbaum, E. Brain metastases: histology, multiplicity, surgery, and survival / E. Nussbaum, H. Djalilian, K. Cho, W. Hall // Cancer. 1996. Vol. 78. Issue 8. P. 1781–1788.

- 111. Odabasi, A.O. Tumor-associated hemorrhage in patients with acoustic neuroma. / A.O. Odabasi, C.A. Buchman, J.J. Morcos // Am J Otol. 2000. Vol. 21. P. 706–711.
- 112. Ohgaki, H. Epidemiology of Brain Tumors / H. Ohgaki // Cancer Epidemiology. Humana Press, a part of Springer Science + Business Media, Totowa, NJ. 2009.- Vol.472.- P. 323-342.
- 113. Ong, B.C. Susceptibility weighted imaging: a pictorial review. / B.C. Ong, S.L. Stuckey // J Med Imaging Radiat Oncol. 2010. Vol. 54. Issue 5. P.435–449.
- 114. Park, C.K. Microhemorrhage, a possible mechanism for cyst formation in vestibular schwannomas. / C.K. Park, D.C. Kim, S.H. Park, et al. // J Neurosurg. 2006. Vol. 105. P. 576–580.
- 115. Park, M.J. Semiquantitative assessment of intratumoral susceptibility signals using non-contrast-enhanced high-field high-resolution susceptibility-weighted imaging in patients with gliomas: Comparison with MR perfusion imaging. / M.J. Park, H.S. Kim, G.H. Jahng, C.W. Ryu, S.M. Park, S.Y. Kim. // AJNR Am J Neuroradiol. 2009. Vol.30 P.1402- 1408.
- 116. Park, S.M. Combination of high-resolution susceptibility-weighted imaging and the apparent diffusion coefficient: Added value to brain tumour imaging and clinical feasibility of non-contrast MRI at 3 T. / S.M. Park, H.S. Kim, G.H. Jahng et al. // Br J Radiol. 2010. Vol. 83. Issue 990. P. 466–75.
- 117. Parsons, D.W. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme / D.W. Parsons et al. // Science. 2008. –Vol. 321. –P. 1807–1812.
- 118. Passalidou, E. Vascular patterns in reactive lymphoid tissue and in non-Hodgkin's lymphoma. / E. Passalidou, M. Stewart, M. Trivella, G. Steers, G. Pillai, A. Dogan et al. // Br. J. Cancer. 2003. Vol.88. P. 553–559.
- 119. Patel, J.K. Metastatic pattern of malignant melanoma: a study of 216 autopsy cases / J.K. Patel, M.S. Didolkar, J.W. Pickren, R.H. Moore // Am J Surg. 1978. Vol. 135. Issue 6. P. 807-810.
- 120. Pavelka, M. Funktionelle Ultrastruktur. / M. Pavelka, J. Roth // Wien: Springer-Verlag. 2009. P. 234-235.

- 121. Peters, S. Glioblastomas vs. lymphomas: More diagnostic certainty by using susceptibility- weighted imaging (SWI). / S. Peters, N. Knöß, F. Wodarg, C. Cnyrim, O. Jansen // Rofo. 2012. Vol. 184. P.713- 8.
- 122. Peters, S. Glioblastomas vs. Lymphomas: More Diagnostic Certainty by Using Susceptibility-Weighted Imaging (SWI). / S. Peters., N. Knöß, F.Wodarg, C. Cnyrim, O. Jansen. // Verlag KG Stuttgart, New York. 2012. Vol. 184. Issue 8. P. 713- 8.
- 123. Pezzella, F. Angiogenesis in primary lung cancer and lung secondaries. / F. Pezzella, B.A. Di, S. Andreola, A.G. Nicholson, U. Pastorino, A.L. Harris // Eur. J. Cancer. -1996. –Vol. 32. P. 2494–2500.
- 124. Pezzella, F. Non-small-cell lung carcinoma tumor growth without morphological evidence of neo-angiogenesis. / F. Pezzella, U. Pastorino, E. Tagliabue, S. Andreola, G. Sozzi, G. Gasparini, et al. // Am. J. Pathol. 1997. Vol.15. P. 1417–1423.
- 125. Plate, K.H. Vascular morphology and angiogenesis in glial tumors / K.H. Plate, H.D. Mennel // Exp. Toxicol. Pathol. 1995. Vol. 47. Issue 2-3. P. 89–94.
- 126. Posner, J.B. Management of cerebral nervous system metastases / J.B. Posner // Semin. Oncol. 1977. Vol. 4. Issue 1. P. 81 91
- 127. Radbruch, A. Differentiation of glioblastoma and primary CNS lymphomas using susceptibility weighted imaging / A. Radbruch //, European Journal of Radiology. 2013. Vol. 82 P. 552–556.
- 128. Radbruch, A. Differentiation of brain metastases by percentagewise quantification of intratumoral-susceptibility-signals at 3 Tesla / A. Radbruch // European Journal of Radiology. 2012. -Vol. 81- P. 4064– 4068.
- 129. Rajaraman, P. Occupation and risk of meningioma and acoustic neuroma in the United States / P. Rajaraman, A.J. De Roos, P.A. Stewart, M.S. Linet, H.A. Fine, W.R. Shapiro, R.G. Selker, P.M. Black, P.D. Inskip // Am J Ind Med. 2004. Vol. 45. Issue 5. P. 395–407.

- 130. Raposo, G.C. Brain metastases as the first sign of colon cancer / G. Raposo C., Mora Rillo M., G.S. Senent, R. A. Maruhenda, F. Montoya, G. J. Puig, B.M. González // Clin Transl Oncol. 2007. Vol. 9. Issue 11. P. 742-743.
- 131. Reichenbach, J.R. High-resolution BOLD venographic imaging: a window into brain function. / Reichenbach JR., Haacke EM // NMR Biomed. 2001. V. 14. P. 453 467.
- 132. Reichenbach, J.R. High-resolution MR venography at 3.0 Tesla./ J.R. Reichenbach, M. Barth, E.M. Haacke, M. Klarhofer, W.A. Kaiser, E. Moser // J.Comput. Assist Tomogr. -2000. Vol.24. P. 949-957.
- 133. Reichenbach, J.R. Small vessels in the human brain: MR venography with deoxyhemoglobin as an intrinsic contrast agent. / J.R. Reichenbach, R. Venkatesan, D.J. Schillinger, D.K. Kido, E.M. Haacke // Radiology. 1997. Vol. 204. P. 272–277.
- 134. Rhoton, A.L. Microsurgical anatomy of acoustic neuroma / A.L. Rhoton, H. Tedeschi // Otolaryngol Clin North Am 1992. Vol. 25. Issue 2. P. 257-294.
- 135. Robin, X. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves / X. Robin, N. Turck, A. Hainard, N. Tiberti, F. Lisacek, J.C. Sanchez, M. Müller // BMC Bioinformatics. 2011. Vol. 7. Issue 12. P. 77.
- 136. Robinson, R. J. Susceptibility- weighted imaging: A major addition to the neuroimaging toolbox. / R. Robinson et al. // J Neuroimaging Bhuta S. 2011. Vol.21. P.309.
- 137. Robinson, R. J. Susceptibility-Weighted Imaging of the Brain: Current Utility and Potential Applications. / R.J. Robinson, S.Bhuta // J Neuroimaging. 2011. Vol. 21. P.189–204.
- 138. Rohringer, M. Incidence and clinicopathological features of meningioma / M. Rohringer, G.R. Sutherland, D.F. Louw, A.A. Sima // J. Neurosurg. 1989. Vol. 71. P. 665
- 139. Ron, E. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood / E. Ron, B. Modan, J.D., Jr. Boice et al // N Engl J Med. 1988. Vol. 319. P. 1033-1039

- 140. Saini, J., Differentiation of grade II/III and grade IV glioma by combining T1 contrast-enhanced brain perfusion imaging and susceptibility-weighted quantitative imaging. / J. Saini // Neuroradiology. 2018. Vol.60 Issue 1. P. 43-50.
- 141. Salven, P. A high pretreatment serum vascular endothelial growth factor concentration is associated with poor outcome in non-Hodgkin's lymphoma/ P. Salven, L. Teerenhovi, H. Joensuu // Blood. 1997. Vol. 90. Issue 8. P. 3167–3172.
- 142. Samaan, N.A. Estrogen receptor: A prognostic factor in breast cancer. / N.A. Samaan, A.U. Buzdar, K.A. Aldinger et al. // Cancer. 1981. –Vol. 47.- P.554–6.
- 143. Sanson, M. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. / M. Sanson, Y. Marie, S. Paris, A. Idbaih, J. Laffaire, F. Ducray, S. El Hallani, B. Boisselier, K. Mokhtari, K. Hoang-Xuan, J.Y. Delattre // J Clin Oncol. 2009. Vol. 27. P. 4150–4154.
- 144. Sardari, N.P. Distinct angiogenic and non-angiogenic growth patterns of lung metastases from renal cell carcinoma. / N.P. Sardari, J. Hendriks, G. Friedel, S..P Van, M.E.Van. // Histopathology. 2007. Vol. 51. P. 354–361.
- 145. Schouten, L.J. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. / L.J. Schouten, J. Rutten, H.A. Huveneers et al. // Cancer.- 2002. –Vol.94. P.2698–2705.
- 146. Schwab, R.S. Carcinoma of ascending colon, with metastases to brain, liver lung and lymph nodes/ R.S. Schwab, W.H. Sweet, et al. //N Engl J Med. -1949. Vol.241. Issue 2. P. 73-75.
- 147. Schwarz, D. Susceptibility-weighted imaging in malignant melanoma brain metastasis / D. Schwarz, T. Niederle, P. Münch, T. Hielscher// J Magn Reson Imaging.-2019. Vol. 50. Issue 4. P. 1251-1259.
- 148. Sehgal, V. Clinical Applications of Neuroimaging With Susceptibility-Weighted Imaging. / Sehgal, V. et al. // Jr of magnetic resonance imaging. 2005. Vol. 22. P.439–450.
- 149. Sehgal, V. Susceptibility-weighted imaging to visualize blood products and improve tumor contrast in the study of brain masses. / V. Sehgal, Z. Delproposto,

- D. Haddar, E.M. Haacke, A.E. Sloan, L.J. Zamorano et al. // J Magn Reson Imaging. 2006. Vol.24. Issue 1. P. 41–51.
- 150. Sehgal, V. Clinical applications of neuroimaging with susceptibility-weighted imaging. / V. Sehgal, Z. Delproposto, E.M. Haacke, K.A. Tong, N. Wycliffe, D.K. Kido, et al. // J Magn Reson Imaging. 2005. Vol.22. Issue 4. P. 439–50.
- 151. Sehgal, V. Susceptibility Weighted Imaging to Visualize Blood Products and Improve Tumor Contrast in the Study of Brain Masses. / V. Sehgal //Jr. of magnetic resonance imaging. 2006. Vol. 24 P.41–51.
- 152. Shams, S. SWI or T2*: which MRI sequence to use in the detection of cerebral microbleeds? / S. Shams, J. Martola, L. Cavallin, T. Granberg, M. Shams, P. Aspelin, L.O. Wahlund, M. Kristoffersen-Wiberg // AJNR Am J Neuroradiol. 2015. Vol.36. Issue 6. P. 1089–95.
- 153. Sheehan, J.P. Radiosurgery in patients with renal cell carcinoma metastasis to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing survival and local tumor control / J.P. Sheehan, M.H. Sun, D. Kondziolka // J Neurosurg. 2003. Vol. 98. Issue 2. P. 342–349.
- 154. Shepro, D. Pericyte physiology / D. Shepro, N.M. Morel // FASEB. 1993. Vol. 7. P. 1031–1038.
- 155. Shibuya, M. Differential roles of vascular endothelial growth factor receptor-1 and receptor-2 in angiogenesis. / M. Shibuya // J. Biochem. Mol. Biol. -2006. –Vol.39. –P. 469–78.
- 156. Sims, D.E. Diversity within pericytes / D.E. Sims // Clin Exp Pharmacol Physiol. 2000. Vol. 27. P. 842–846.
- 157. Steiner, T. The role of surgery in clinical management of patients with metastatic papillary renal cell carcinoma / T. Steiner, H. Kirchner, M. Siebels // J Cancer Res Clin Oncol. 2010. Vol. 136. Issue 6. P. 905-10.
- 158. Storkebaum, E. VEGF: once regarded as a specific angiogenic factor, now implicated in neuroprotection. / E. Storkebaum, D. Lambrechts, P. Carmeliet // BioEssays. –2004. Vol.26. P.943–954.

- 159. Straume, O. Importance of vascular phenotype by basic fibroblast growth factor, and influence of the angiogenic factors basic fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor-1 and Ephrin-A1/EphA2 on melanoma progression. / O. Straume, L.A. Akslen //Am. J. Pathol. -2002. Vol.160. P.1009–19.
- 160. Tabouret, E. Recent trends in epidemiology of brain metastases: an overview. / E. Tabouret, O. Chinot, P. Metellus et al. // Anticancer Res.- 2012. Vol.32. Issue 11. P.4655–62.
- 161. Takeushi, H. Angiogenesis in primary central nervous system lymphoma/ H.Takeuchi, K. Matsuda, R. Kitai, K. Sato, T. Kubota // J Neurooncol. 2007. Vol.84. P.141–145.
- 162. Thamburaj, K. Intratumoral Microhemorrhages on T2*-Weighted Gradient-Echo Imaging Helps Differentiate Vestibular Schwannoma From Meningioma. / K. <u>Thamburaj</u>, V.V. <u>Radhakrishnan</u>, B. <u>Thomas</u>, S. <u>Nair</u>, G. <u>Menon</u> // AJNR. 2008. Vol. 29 Issue 3. P. 552-7.
- 163. Toh, C.H. Differentiation of pyogenic brain abscesses from necrotic glioblastomas with use of susceptibility-weighted imaging. / C.H. Toh, K.C. Wei, C.N. Chang et al. // AJNR Am J Neuroradiol. 2012. Vol. 33 P. 1534–1538.
- 164. Tomogane, Y. Usefulness of PRESTO magnetic resonance imaging for the Differentiation of Schwannoma and Meningioma in the cerebellopontine angle. // Y.Tomogane, K.Mori, S. Izumoto. // Neurol med chir (Tokyo). 2013. Vol.53. P. 482-489.
- 165. Trude G, Simonsen. Intertumor heterogeneity in vascularity and invasiveness of artificial melanoma brain metastases/ Simonsen Trude G., Jon-Vidar Gaustad, K.R. Einar // J Exp Clin Cancer Res. 2015. Vol.34. P.150.
- 166. Vallon, M. Developmental and pathological angiogenesis in the central nervous system / M.Vallon, J. Chang, H. Zhang, C.J. Kuo // Cell Mol Life Sci. 2014. Vol. 71. P. 3489–3506.
- 167. Varlotto, J. Analysis of tumor control and toxicity in patients who have survived at least one year after radiosurgery for brain metastases / J. Varlotto, J.

- Flickinger, A. Niranjan, A.K. Bhatnagar, D. Kondziolka, L.D. Lunsford // Int J. Radiat Oncol Biol Phys. 2003. Vol. 57. Issue 2. P. 452-64.
- 168. Vogl, U.M. Extracerebral metastases determine the outcome of patients with brain metastases from renal cell carcinoma / U.M. Vogl, M. Bojic, W. Lamm, J.M. Frischer, O. Pichelmayer, G. Kramer, A. Haitel, K. Kitz, K. Harmankaya, C.C. Zielinski, M. Schmidinger // BMC Cancer. 2010. Vol. 10. P. 480.
- 169. Waitkus, M.S. Isocitrate dehydrogenase mutations in gliomas / M.S. Waitkus, B.H. Diplas, H. Yan // Neuro-oncology.- 2016. Vol.18. P. 16–26.
- 170. Walker, A.E. Epidemiology of brain tumors: the national survey of intracranial neoplasms / A.E. Walker, M. Robins, F.D. Weinfeld // Neurology. 1985. Vol. 35. P. 219-226.
- 171. Wandong, S. Cystic acoustic neuroma/ L.Meng, Li Xingang, LiuYuguang, Z. Shugan, W. Lei, W. Chengyuan.// J Clin Neurosci 2005. Vol.12. P.253–55.
- 172. Wang, X.et al. Neuronavigation-assisted trajectory planning for deep brain biopsy with susceptibility-weighted imaging. / X. Wang et al // Acta Neurochir. 2016. Vol. 158 Issue 7. P. 1355- 62.
- 173. Wesseling, P. Quantitative immunohistological analysis of the microvasculature in untreated human glioblastoma multiforme. Computer-assisted image analysis of whole-tumor sections. / P. Wesseling, J.A. Ruiter, L.H. van der Laak, D.J. de Leeuw, P.C. Burger // J. Neurosurg. -1994. Vol. 81. P. 902–909.
- 174. Wieczorek-Pastusiak. An attempt toward objective assessment of brain tumor vascularization using susceptibility weighted imaging and dedicated computer program a preliminary study / Wieczorek-Pastusiak et al., n.d. // Pol J Radiol,. -2013. Vol. 78. Issue 1. P. 50-56.
- 175. Winkler, F. Kinetics of vascular normalization by VEGFR2 blockade governs angiopoietin-1 and matrix metalloproteinases/ F. Winkler, S.V. Kozin, R.T. Tong, et al// Cancer Cell. -2004. Vol.6. P.529–531.
- 176. Wong, S.T. Innervation of the brain, intracerebral Schwann cells and intracerebral and intraventricular schwannomas / S.T. Wong, G. Moes, K. Ernest, J. Zovickian, J.Y. Kim, D. Pang // Child Nerv Syst. 2014. Vol. 30. P. 815-824.

- 177. Wroński, M. Resection of brain metastases from colorectal carcinoma in 73 patients / M. Wronski, E. Arbit // Cancer. 1999. Vol. 85. P. 1677–1685.
- 178. Wroński, M. Surgical resection of brain metastases from renal cell carcinoma in 50 patients / M. Wroński, E. Arbit, P. Russo // Urology. 1996. Vol. 47. Issue 2. P. 187-93.
- 179. Xiaoguang, Li. Glioma grading by microvascular permeability parameters derived from dynamic contrast enhanced MRI and intratumoral susceptibility signal on susceptibility weighted imaging. / Li Xiaoguang et al. // Cancer Imaging. -2015. Vol. 15. Issue 1. P.4.
- 180. Yan, H. et al. *IDH1* and *IDH2* mutations in gliomas. / H. Yan et al. // N Engl J Med. 2009. Vol. 360. P. 765–773.
- 181. Yan, H. Mutant metabolic enzymes are at the origin of gliomas / H. Yan, D.D. Bigner, V. Velculescu, D.W. Parsons // Cancer research. 2009. Vol. 69. P. 9157–9159.
- 182. Yangzong, Wu. Accuracy of susceptibility weighted imaging and dynamic susceptibility contrast MRI for differentiating high grade glioma from primary CNS lymphomas: a meta analysis. / Wu. Yangzong, M.D. Zhihong, Yuanxiang Lin, M.D. Ph. D. // World Neurosurgery. 2018. Vol.18. P. 141-4.
- 183. Yu, Y.et al. Diffusion-weighted MRI combined with susceptibility-weighted MRI: added diagnostic value for four common lateral ventricular tumors. / Y. Yu et al. // Acta Radiologica. 2018. Vol. 59. Issue 8. P.980 -87.
- 184. Zee, C.S. Magnetic resonance imaging of cystic meningiomas and its surgical implications. / C.S. Zee, T. Chen, D.R. Hinton, et al. // Neurosurgery. 1995.-Vol. 36. P. 482–488.
- 185. Zhang, W. Application of susceptibility weighted imaging in revealing intratumoral blood products and grading gliomas. / W. Zhang, J. Zhao, D. Guo, W. Zhong, J. Shu, Y. Luo // J Radiol. 2010. Vol.91. P.485-90.
- 186. Zhang, W. Haemorrhage Detection in Brain Metastases of Lung Cancer Patients using Magnetic Resonance Imaging. / W. Zhang, et al. // The Journal of International Medical Research. 2009. Vol. 37. P. 1139 1144.

187. Xu, J. Contribution of susceptibility- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for grading gliomas. / J. Xu // Experimental and therapeutic medicine. -2018. Vol. 15-P. 5113-5118.