

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2022

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

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Долгушин Михаил Борисович

доктор медицинских наук, профессор

Бекашев Али Хасьянович

Официальные оппоненты:

Кротенкова Марина Викторовна, доктор медицинских наук, заведующая отделением лучевой диагностики федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научный центр неврологии" Министерства высшего образования и науки Российской Федерации

Зайцев Антон Михайлович, кандидат медицинских наук, заведующий нейрохирургическим отделением московского научного исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «2» июня 2022 г. в 14-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01 (Д 001.017.01), созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу: 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке базе ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук

Кадагидзе З.Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Опухоли головного мозга составляют не менее 5-8% от общего числа новообразований человека с тенденцией к росту [8;9]. При наиболее часто встречающихся злокачественных первичных опухолях ЦНС прогноз выживаемости неблагоприятен, более 5 лет 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 неогенеза, оцениваемого по МРТ 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 позволяют провести дифференциальную диагностику и 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 в 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 головного мозга. Изучение данного вопроса стало возможным благодаря внедрению в повседневную практику МРТ в режиме изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости (susceptibility weighted imaging – SWI). МРТ 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, за счет более длинного TE, 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 бы 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 бы 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. Предложить способ количественной оценки изменений в опухолях головного мозга для МРТ в режиме SWI.

2. Оценить чувствительность и специфичность МРТ в режиме SWI в дифференциальной диагностике в группе злокачественных глиом (grade III-IV) головного мозга и первичных лимфом ЦНС.

3. Оценить чувствительность и специфичность МРТ 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 МРТ 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 МРТ в режиме SWI в дифференциальной диагностике метастатического поражения головного мозга в зависимости от гистологической принадлежности первичной опухоли.

Методология и методы исследования

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.

Обследование включало в себя выполнение МРТ-исследования на дооперационном этапе: T1 взвешенные изображения в 3-х проекциях (или MPR) до и после внутривенного введения контрастного вещества гадолиний-содержащими препаратами, T2 взвешенные изображения, T2-FLAIR взвешенные изображения, диффузионно взвешенные изображения, изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости (SWI).

В 65 случаев из 69 наблюдений у пациентов с глиомами 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. Далее проводился анализ полученных данных об опухолевом неангиогенезе 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 МР-обследование, а затем хирургическое лечение или стереотаксическую биопсию в «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России за период с 2017 года по 2020 год.

Научная новизна

Работа, направленная на изучение особенностей неангиогенеза 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 МРТ в режиме SWI, также было проведено сопоставление полученных данных с гистологическими, генетическими, иммуногистохимическими биомаркерами, со 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

Результаты данной работы повысили качество дооперационной диагностики и дифференциальной диагностики опухолей головного мозга. Разработанный метод количественной оценки позволяет объективизировать визуализируемые изменения в структуре опухоли на МРТ в режиме SWI. Сопоставление гистологических и генетических данных с данными, полученными при МРТ 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. 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.

Личный вклад

Автором проведен поиск и углубленный анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, осуществлен набор клинического и архивного материала, создана база данных и осуществлена ее статистическая обработка. Автором самостоятельно выполнены и описаны все МР-исследования, включенные в работу, сформулированы выводы, разработаны рекомендации и оформлена диссертационная работа.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспортам специальностей 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.1.25. Лучевая диагностика.

Положения, выносимые на защиту

1. МРТ в режиме SWI позволяет проводить дифференциальную диагностику глиом низкой (Grade I-II) и высокой степени злокачественности (Grade III- IV).
2. МРТ в режиме SWI позволяет проводить дифференциальную диагностику между анапластическими глиомами (Grade III) и глиобластомами (Grade IV).
3. МРТ в режиме SWI позволяет проводить дифференциальную диагностику злокачественных глиом дикого типа и злокачественных глиом с выявленной мутацией в гене IDH на дооперационном этапе
4. МРТ 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 неопластического генеза чем глиомы высокой степени злокачественности
6. Метастазы меланомы имеют достоверно большую степень опухолевого неопластического генеза чем метастазы других гистологических групп.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенного исследования используются в практической работе рентгенодиагностического отделения НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Протокол SWI включен в стандарт рутинного МРТ головного мозга.

Результаты исследования используются в процессе первичной диагностики пациентов как с первичными, так и с метастатическими опухолями головного мозга врачами рентгенологами НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, научные результаты – в процессе преподавания дисциплины «онкология», «лучевая диагностика и терапия» на кафедре Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России.

Апробация

Материалы диссертационного исследования докладывались на международных съездах рентгенологов «Онкорadiология» 2018 г., 2019 г., 2020 г.

Апробация диссертационной работы состоялась 29 июня 2021 года на совместной научной конференции отделения рентгенодиагностического НИИ клинической и экспериментальной радиологии и отделения нейрохирургического НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМ Н Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, из них 2 статьи в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований и выводов, иллюстрирована 38 рисунками и 25 таблицами. Список литературы содержит 187 источников, из них 22 отечественных и 165 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

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. Все пациенты были сопоставимы по полу и возрасту, медиана составила 56,7551, стандартное отклонение – 12,3475, Max – 82, Min – 25. В исследовании приняли участие 67 женщин и 80 мужчин, все пациенты перед исследованием заполнили информированное согласие перед МРТ исследованием.

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:

M1 – пациенты с метастазами рака яичников и матки (n = 9)

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

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

M4 – пациенты с метастазами рака почки (n = 8)

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%). Во всех случаях наблюдений при подозрении на первичные лимфомы ЦНС проводилась стереотаксическая биопсия с последующим консервативным 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. 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: T1 взвешенные изображения, T2 взвешенные изображения, T2 взвешенные изображения с подавлением сигнала от свободной воды, диффузионно – взвешенные изображения, T1 взвешенные изображения после внутривенного введения контрастного вещества. Для проведения дифференциального диагноза и получения дополнительной диагностической информации во всех случаях ($n = 147$), была добавлена последовательность SWI до внутривенного введения контрастного вещества, в случаях ($n = 147$). Исследования проводились на двух МР 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). Основные этапы формирования SWI –изображения схематично показаны на рисунке 1.

Для полуколичественной оценки была нами была использована классификация ITSS, предложенная Park et al. (2009). Точечный гипоинтенсивный участок в структуре опухоли расценивался как микрогеморрагический, а линейный сигнал - как внутриопухолевый кровеносный сосуд. Классификация ITSS более подробно представлена в таблице 1.

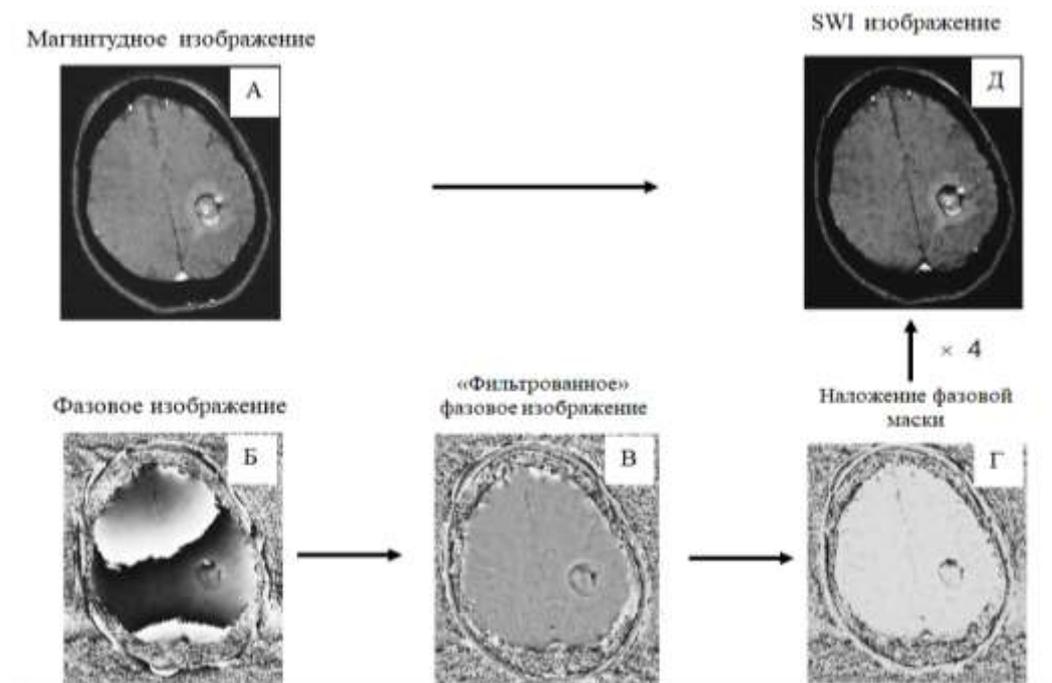


Рисунок 1 – Формирование изображения SWI

А – Получение магнитудного изображения

Б – Получение фазового изображения

В – Получение фильтрованного фазового изображения

Г – Наложение фазовой маски на фильтрованное фазовое изображение

Д – Совмещение магнитудных изображений и конечных фазовых изображений и получение SWI изображения.

Таблица 1 – 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

Количественная оценка изменений основывалась на анализе объема гипоинтенсивных включений (V_{hipo}) в структуре опухолей от общего объема (V_{tum}) опухоли в кубических

миллиметрах (мм^3) 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 (микрорровоизлияния) 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 микрорровоизлияний и строила трехмерную реконструкцию (Рисунок 2). Далее программное обеспечение автоматически рассчитывало объем сегментированных гипоинтенсивных структур (V_{hypo}) на каждом срезе в выбранном объеме в кубических миллиметрах. Заявка на патентное изобретение №2020122036.

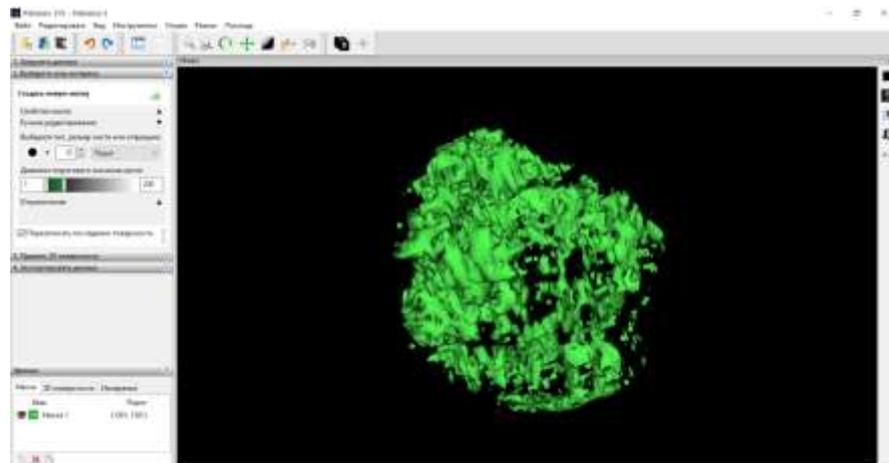


Рисунок 2 – 3D модель, полученная в результате автоматического подсчета объема микрорровоизлияний и микрососудов в структуре опухоли

На втором этапе выполнялся расчет объема опухоли (V_{tum}) на T2 Flair взвешенных изображениях, в расчет общего объема опухоли не включалась зона перифокального отека (если таковая имелаась). После чего высчитывается процент микрорровоизлияний и микрососудов от общего размера опухоли по формуле $\%V_{\text{hypo}} = V_{\text{hypo}}/V_{\text{tum}} \times 100\%$, где V_{hypo} – объем гипоинтенсивных участков (микрорровоизлияний и микрососудов) в объеме опухоли, V_{tum} – общий объем опухоли (Рисунок 3).

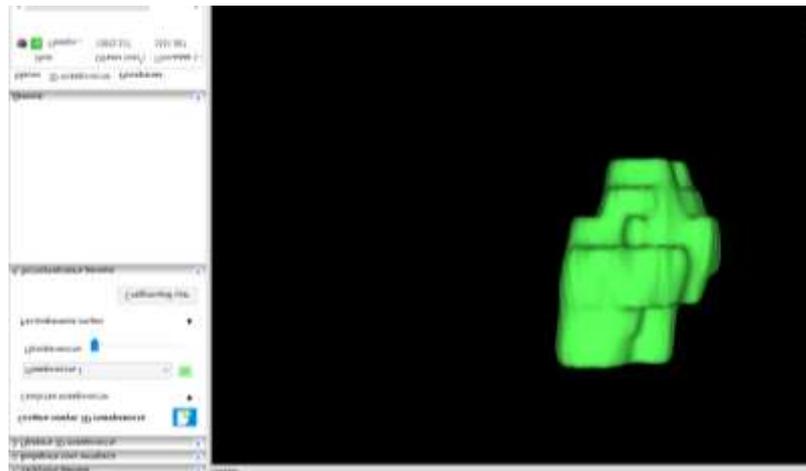


Рисунок 3 – Трехмерная модель опухоли с объемом в кубических миллиметрах

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 неоплазии 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 (Grade III, 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). 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).

Результаты всех исследований загружались 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 протоколов исследования, применялись методы описательной статистики, сравнительного анализа (F-критерий Фишера, U-критерия Mann-Whitney), корреляционного, ранговых критерием 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 признаками-

откликами. Для классификации опухолей по параметрам объема (V_{tum}) очага, объема гипоинтенсивных включений (V_{hypo}) и процента гипоинтенсивных включений в общем объеме очага ($\%V_{hypo}$) использовали ROC-анализ (Receiver operator characteristic). По полученным данным проводился ROC-анализ с помощью программного пакета R-project (www.r-project.org) и библиотеки pROC.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка объема опухолей в группах анализа

Во всех наблюдениях (n-147) производился подсчет объема опухоли (V_{tum}) для последующего определения процентного содержания гипоинтенсивных структур ($\%V_{hypo}$) 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 250мм^3 и 90086мм^3 , медиана составила 9735мм^3 , 52% всех измерений не превышали 10000мм^3 , 5% измерений превышали 50000мм^3 (Рисунок 4).

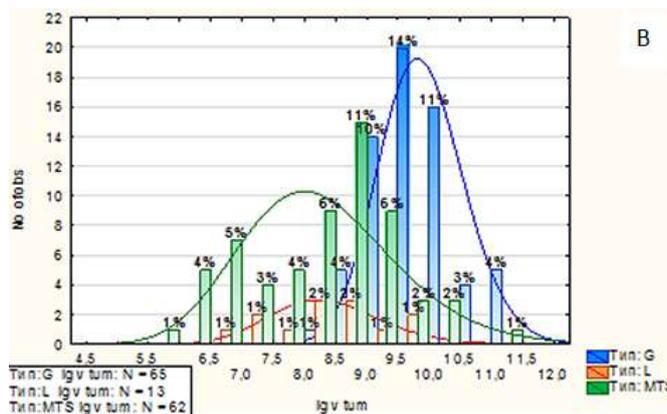


Рисунок 4 – Гистограмма распределения объемов опухолей. Данные, преобразованные логарифмическим методом для групп наблюдения

Нами были проанализированы возможные отличия объемов опухоли в группе глиом и группе метастазов в головном мозге. Мы не получили 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 статистически значимых отличий значений объемов опухолей так же не было найдено (критерий Фишера $F(4,57) = 0.65$, $p = 0.63$). Так же 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 $\lg V_{tum}$ в злокачественных глиомах дикого типа, критерий Фишера – $F(2,29) = 2.9824$, $p = 0.064$ для параметра $\lg V_{tum}$ для злокачественных глиом с мутацией в гене IDH.

Дифференциальная диагностика опухолей головного мозга с помощью МРТ 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. 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 МРТ 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. На рисунке 5 показано распределение показателя ITSS в группе наблюдений пациентов с глиомами.

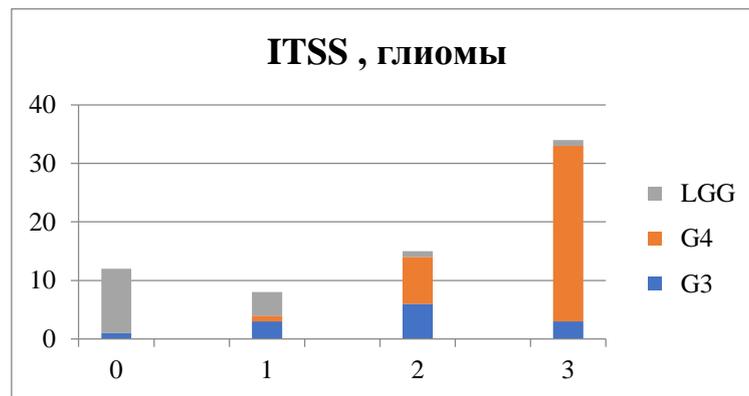


Рисунок 5 - Распределение показателя ITSS группе наблюдений пациентов с глиомами глиом. LGG - глиомы низкой злокачественности, G4 – глиобластомы, G3 – анапластические глиомы

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. 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 (Рисунок 6).

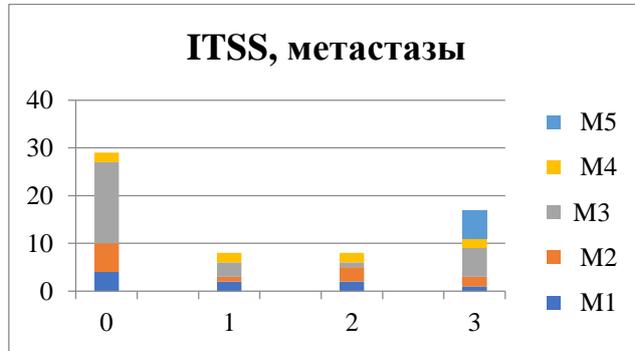


Рисунок 6 – Распределение ITSS в группе наблюдений пациентов с метастазами

Обращает на себя внимание, что метастазы меланомы (M5) 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.

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 (V_{hypo} , $\%V_{hypo}$, IgV , IgV_{hypo}) в дифференциальной диагностике глиом grade IV и grade III (Рисунок 7).

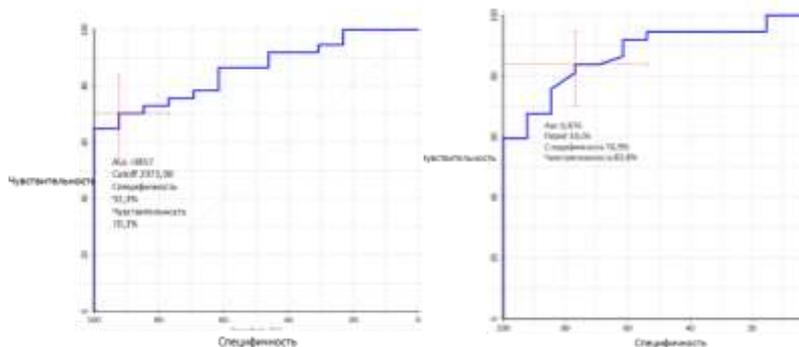


Рисунок 7 - ROC – кривые. Сравнение V_{hypo} и $\%V_{hypo}$ между глиомами высокой злокачественности grade III и grade IV

При проведении ROC анализа нами были выявлены значимые различия показателей V_{hypo} , $\%V_{\text{hypo}}$ 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 МРТ в режиме SWI для дифференциальной диагностики глиом grade I-II и глиобластом составила для параметра V_{hypo} 94,1% и 100% соответственно, для параметра $\%V_{\text{hypo}}$ 94,1% и 97,3%, соответственно, площадь под кривой (AUC) составила 0,973 и 0,982 соответственно (Рисунок 8).

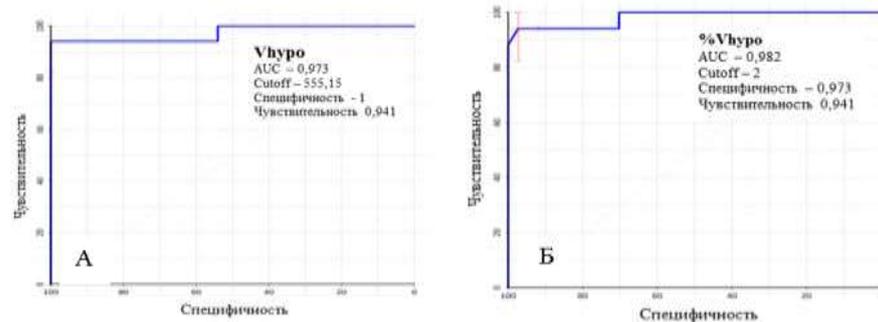


Рисунок 8 – ROCкривые. Сравнение параметров V_{hypo} (А) и $\%V_{\text{hypo}}$ (Б) между глиобластомами и глиомами grade I-II

Чувствительность и специфичность МРТ в режиме SWI для дифференциальной диагностики глиом grade I-II и анапластических глиом (grade III) составила для параметра V_{hypo} - 88,2% и 92,3% соответственно, для параметра $\%V_{\text{hypo}}$ - 94,2% и 84,6% соответственно, площадь под кривой (AUC) составила 0,89 и 0,90 соответственно (Рисунок 9).

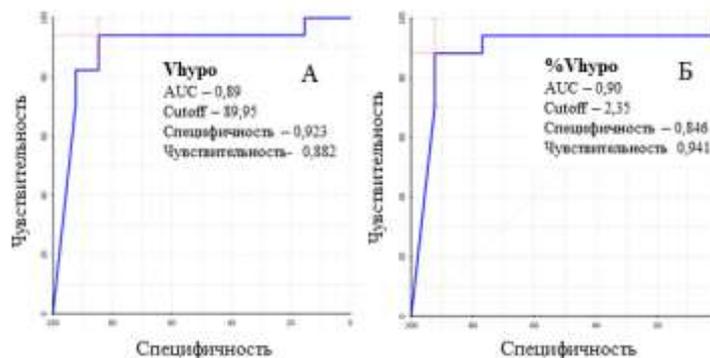


Рисунок 9 – ROCкривые. Сравнение параметров V_{hypo} (А) и $\%V_{\text{hypo}}$ (Б) между глиобластомами и глиомами grade I-II

Клинический пример. 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 МРТ головного мозга с в/в контрастированием, на МР – изображениях в левой лобной доле объемное образование гиперинтенсивного МР- 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 МР – сигнал без признаков сосудистой пролиферации и микрокровоизлияний (Рисунок 10). На основании клинико – рентгенологических данных поставлен диагноз – диффузная астроцитома. Проведено удаление новообразования. Гистологическое заключение: *В ткани головного мозга диффузное разрастание глиальной опухоли с умеренной клеточностью, со свето-оптическими признаками олигодендроглиальной и астроцитарной дифференцировки; митотической активности, микрососудистой пролиферации и очагов некроза в пределах исследованного материала не обнаружено. Морфологическая картина соответствует глиоме G2.*

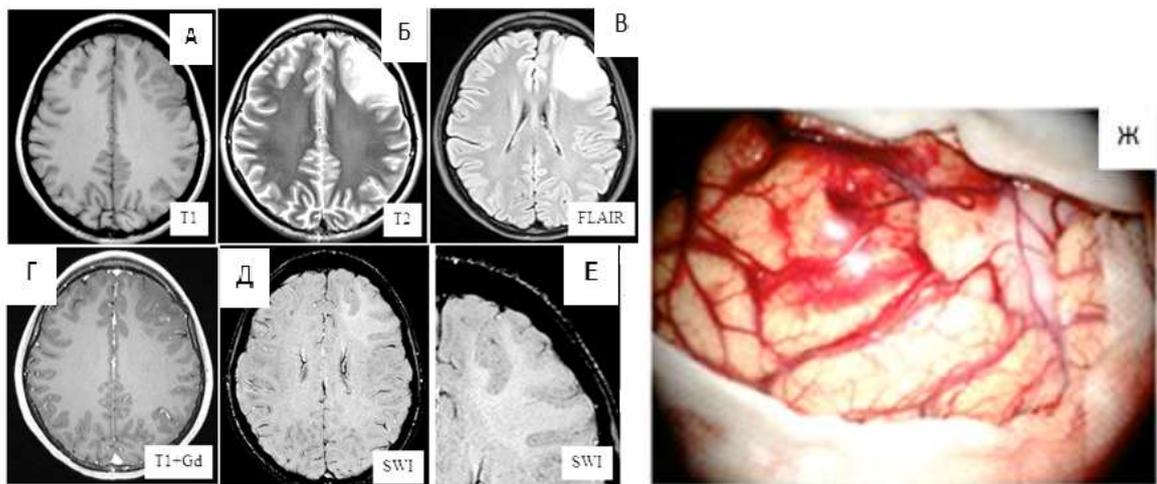


Рисунок 10 – МРТ головного мозга. Диффузная астроцитома. А – на T1 ВИ в левой лобной доле отмечается гипоинтенсивный участок. Б, В – на T2 ВИ и FLAIR изображениях образование характеризуется повышенным сигналом. Г – после внутривенного введения контрастного вещества на T1 ВИ накопления контрастного вещества 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

МРТ 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 V_{hypo} и $\%V_{hypo}$ в группе глиом высокой злокачественности были статистически значимо выше по сравнению с группой ПЛЦНС ($p < 0,001$). Проведенный ROC – анализ показал высокие значения чувствительности и специфичности МРТ в режиме SWI в дифференциальной диагностике глиом высокой злокачественности и первичных лимфом ЦНС для V_{hypo} 94% и

81%, для %Vhуро 94% и 81% соответственно, AUC в обоих случаях составила 0,88 – (Рисунок 11).

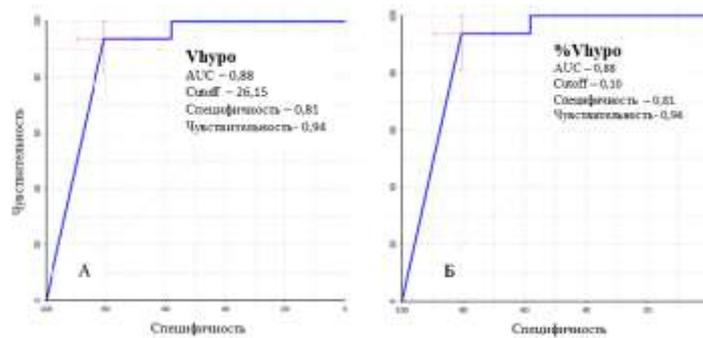


Рисунок 11 – ROC-кривые. Сравнение параметров Vhуро (А) и %Vhуро (Б) между глиомами высокой злокачественности и ПЛЦНС

Клинический пример Женщина 71 год, на фоне полного здоровья случился эпилептический приступ с потерей сознания, парез левой верхней и нижней конечности, было проведено МРТ головного мозга с в/в контрастированием. На МР изображениях в правой лобно-теменной области отмечается объемное образование гетерогенного МР-сигнала в режимах T2, T2 FLAIR, гипоинтенсивного в режиме T1, гиперинтенсивного на ДВИ, после внутривенного введения контрастного вещества отмечается неоднородное интенсивное накопление контрастного вещества данным образованием. В режиме SWI (Рисунок 12), данных за патологический неоваскулярогенез в структуре опухоли не выявлено, Vtum – 9671,3мм³, Vhуро – 0мм³. На основании клиничко – рентгенологических данных был поставлен диагноз первичной лимфомы ЦНС. Проведена СТБ опухоли. Гистологическая картина: В-клеточная лимфома.

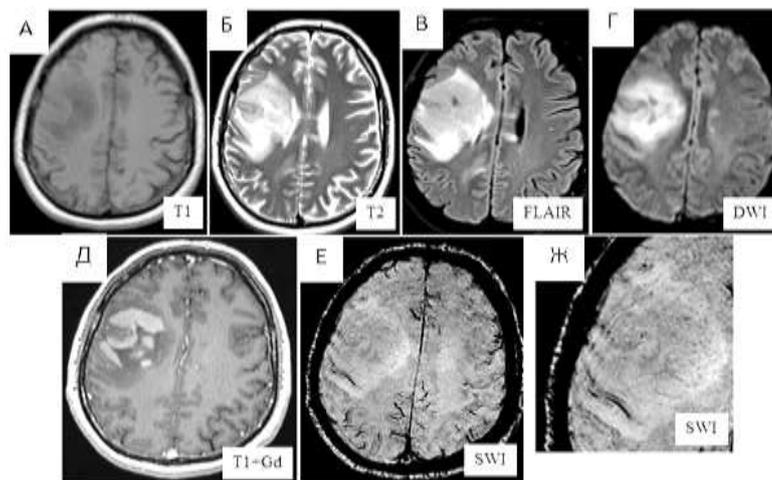


Рисунок 12 - МРТ головного мозга. Первичная лимфома ЦНС. А – на T1 ВИ в правой лобной доле отмечается гипоинтенсивная зона. Б, В, Г– на T2 ВИ, FLAIR, DWI изображениях образование характеризуется повышенным сигналом. Д – после внутривенного введения контрастного вещества на T1 ВИ отмечается интенсивное накопление последнего. Е, Ж – в режиме SWI в структуре опухоли не определяются признаки микрососудистой пролиферации и

микрорровоизлияния, V_{tum} - 9671,3мм³, V_{hypo} - 0мм³. На основании клинико - рентгенологических данных был выставлен диагноз –первичная лимфома ЦНС

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

При анализе полученных данных МРТ 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 V_{hypo} составила 76% и 75% соответственно, AUC – 0,77, для параметра $\%V_{hypo}$ 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 (Рисунок 13).

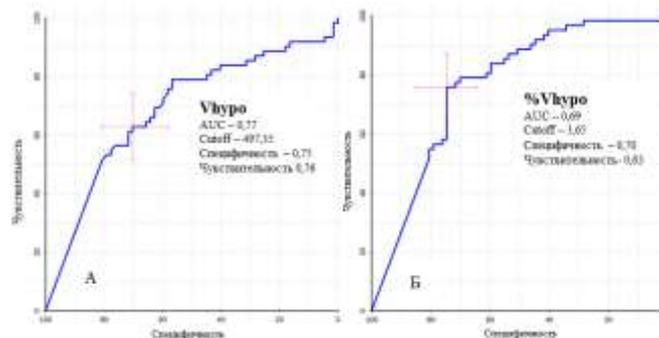


Рисунок 13 - ROCкривые. Сравнение параметров V_{hypo} (А) и $\%V_{hypo}$ (Б) в глиомах головного мозга и метастазов в головном мозге

Проведенный ROC – анализ параметров МРТ в режиме SWI для дифференциальной диагностики ПЛЦНС и метастазов в головном мозге так же не показал статистически значимых отличий для данных нозологий (Рисунок 14).

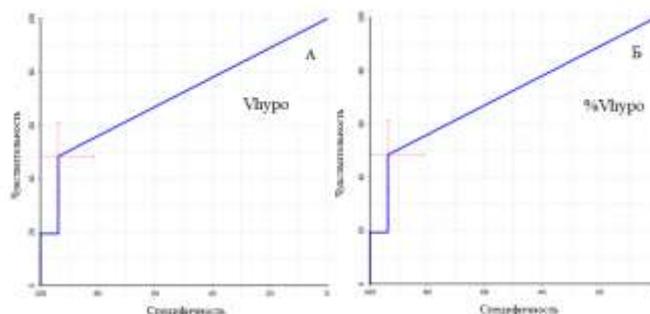


Рисунок 14 – ROC кривые. Сравнение параметров V_{hypo} (А) и $\%V_{hypo}$ (Б) в ПЛЦНС и метастазах в головном мозге

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 V_{hypo} и $\%V_{\text{hypo}}$ при сравнении данных нозологий. Чувствительность и специфичность составила для параметра V_{hypo} 100% и 92,9% соответственно, AUC – 0,961, для параметра $\%V_{\text{hypo}}$ составили 100% и 98,2% соответственно, AUC - 0,988 (Рисунок 15).

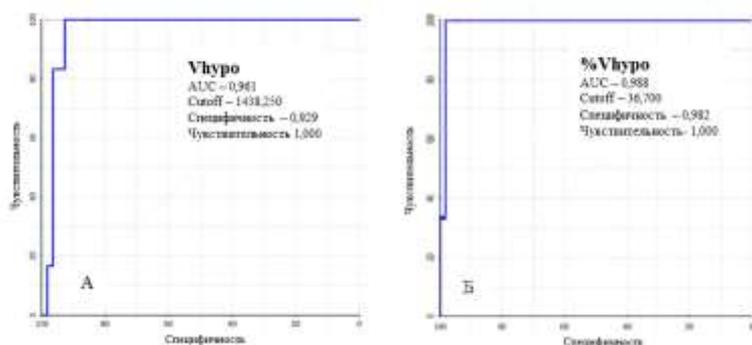


Рисунок 15 – ROC – кривые. Сравнение параметров V_{hypo} (А) и $\%V_{\text{hypo}}$ (Б) в метастазах меланомы и метастазах других первичных локализаций в головном мозге

Клинический пример. 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 (Рисунок 16). 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, V_{tum} – 3621,3мм³, V_{hypo} – 2956,9мм³, $\%V_{\text{hypo}}$ – 81.6%. На основании клинико-рентгенологических данных, учитывая анамнез пациентки был поставлен диагноз – метастаз. Хирургическое лечение не проводилось ввиду локализации новообразования.

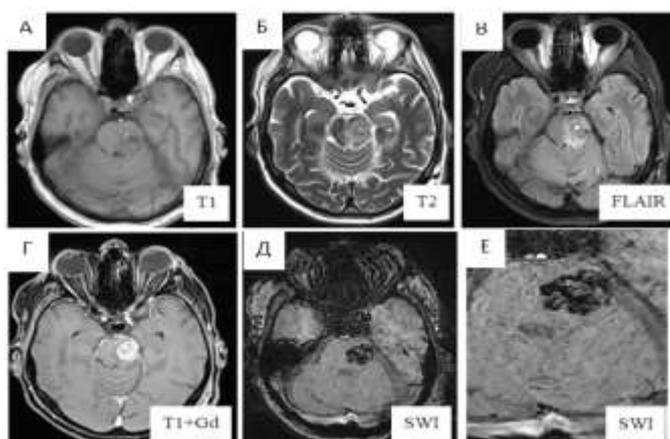


Рисунок 16 – МРТ головного мозга. Метастаз меланомы в стволе головного мозга. А – на T1 ВИ отмечается зона неоднородного МР - сигнала. Б, В– на T2 ВИ, FLAIR изображениях образование характеризуется повышенным сигналом. Г – после внутривенного введения

контрастного вещества на T1 ВИ отмечается интенсивное накопление последнего. Д, Е – в режиме SWI структура опухоли диффузно гипоинтенсивного МР-сигнала, $V_{tum} = 3621,3\text{мм}^3$, $V_{hypo} = 2956,9\text{мм}^3$, $\%V_{hypo} = 81,6\%$. На основании клинико-рентгенологических данных с учетом данных анамнеза был выставлен диагноз – метастаз меланомы.

МРТ 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 МРТ в режиме SWI с наличием или отсутствием мутации в гене IDH. В нашем исследовании были проанализированы полученные данные МРТ в режиме SWI, в глиомах дикого типа параметры V_{hypo} и $\%V_{hypo}$ 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 V_{tum} 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 (Рисунок 17).

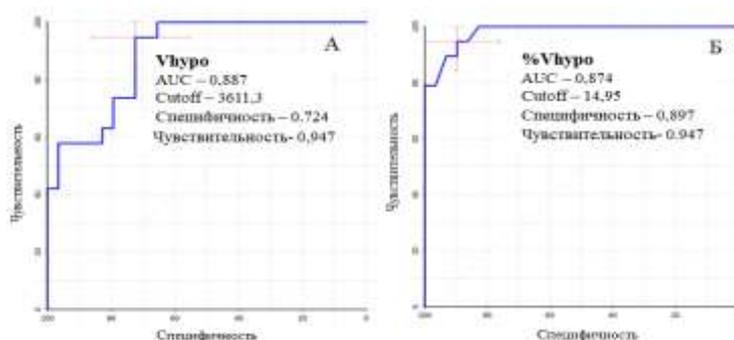


Рисунок 17 – ROC – кривые. Сравнение параметров V_{hypo} (А) и $\%V_{hypo}$ (Б) в злокачественных глиомах с мутацией в гене IDH и злокачественными глиомами дикого типа

Клинический пример. Женщина 58 лет. Жалобы на нарушение и бессвязность речи, парциальные эпилептические припадки. Проведено МРТ головного мозга с в/в контрастированием (Рисунок 18). На МР-изображениях в левой теменно-височной области визуализируется объемное образование гетерогенного МР сигнала в режиме T2, T2 FLAIR, гипоинтенсивного в T1, интенсивно неоднородно накапливающее контрастное вещество. В режиме SWI отмечаются признаки патологического неоангиогенеза, V_{tum} составил

21427,4мм³, V_{hypo} – 673,3мм³, %V_{hypo} – 3,1. На основании клинико – рентгенологических данных был поставлен диагноз – глиобластома. Гистологическая картина: глиобластома, IDH+.

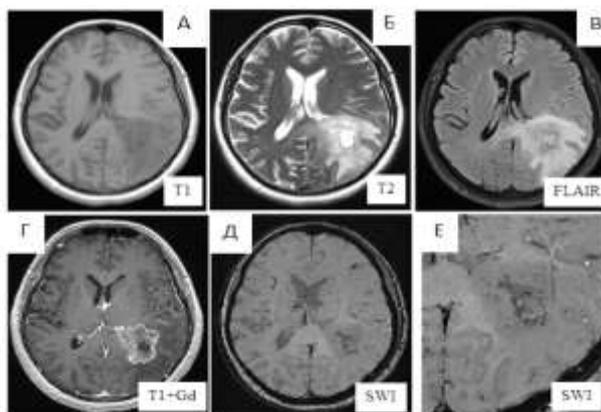


Рисунок 18 – МРТ головного мозга. Глиобластома. А – на T1 ВИ в левой теменно-височной области визуализируется гипоинтенсивный участок. Б, В – на T2 ВИ и FLAIR изображениях образование характеризуется повышенным сигналом. Г – после внутривенного введения контрастного вещества на T1 ВИ отмечается неоднородное интенсивное накопление последнего. Д, Е –режиме SWI в структуре опухоли определяются признаки микрососудистой пролиферации и микрокровоизлияния, V_{tum} – 21427,4мм³, V_{hypo} – 673,3мм³, %V_{hypo} – 3,1%. На основании клинико -рентгенологических данных был выставлен диагноз –глиобластома

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 МРТ 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 V_{hypo} 88,2% и 92,3% соответственно, для параметра %V_{hypo} 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 V_{hypo} 94,1% и 100% соответственно, для параметра %V_{hypo} 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 МРТ 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 V_{hypo} 70,3% и 92,3% соответственно, для параметра $\%V_{\text{hypo}}$ 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 МРТ 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 V_{hypo} – 94,7% и 72,4% соответственно, для параметра $\%V_{\text{hypo}}$ – 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 V_{hypo} составила 76% и 75% соответственно, AUC – 0,77, для параметра $\%V_{\text{hypo}}$ 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 V_{hypo} 94% и 81%, для $\%V_{\text{hypo}}$ 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Пронин, А.И. Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -фторэтилтирозином, совмещенная с компьютерной томографией, и перфузионная компьютерная томография в комплексной диагностике глиальных опухолей головного мозга / А.И. Пронин, М.Б. Долгушин, **Д.В. Сашин**, Н.А. Мещерякова, О.Д. Рыжова, Т.Г. Гаспарян // Опухоли головы и шеи. – 2019. – Т.9., – №4. – С. 24–31.

2. **Сашин, Д.В.** Возможности магнитно-резонансной томографии в режиме SWI в дифференциальной диагностике глиом (G3–G4) и первичных лимфом головного мозга /Д.В.

Сашин, М.Б. Долгушин Е.А. Кобякова, А.Х. Бекашев, А.С. Субботин // Опухоли головы и шеи. – 2020. – Т.10. – №2. – С. 38-45.

3. **Сашин, Д.В.** МРТ в режиме изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости (SWI) в дифференциальной диагностике первичной лимфомы центральной нервной системы и анапластической астроцитомы. Клиническое наблюдение / Д.В. Сашин, М.Б. Долгушин, Е.А. Кобякова, Э.А. Нечипай, Т.Г. Гаспарян // Онкологический журнал. – 2020. – №4. – С.94 – 100.

4. **Сашин, Д.В.** МРТ головного мозга в режиме изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости (SWI), в диагностике опухолей головного мозга (обзор) / Д.В. Сашин, М.Б. Долгушин, А.Х. Бекашев, Е.А. Кобякова, Э.А. Нечипай // «Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии». – 2019. – №8. – С. 69-77.