

**ГАРАНИНА НАТАЛЬЯ ВАЛЕРЬЕВНА**

**ДИФФУЗИОННО-КУРТОЗИСНАЯ МРТ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ  
ДИАГНОСТИКЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО  
МОЗГА**

3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)

3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научные руководители:**

**Долгушин Михаил Борисович** – доктор медицинских наук

**Лактионов Константин Константинович** – доктор медицинских наук

**Официальные оппоненты:**

**Захарова Наталья Евгеньевна**, доктор медицинских наук, профессор РАН, главный научный сотрудник отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Араблинский Андрей Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики и терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Защита диссертации состоится** «\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года на заседании диссертационного совета 21.1.044.02, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А. В. Вишневского» Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д.27).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А. В. Вишневского» Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д.27) и на сайте [www.vishnevskogo.ru](http://www.vishnevskogo.ru).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года.

Ученый секретарь диссертационного совета  
кандидат медицинских наук

**Кондратьев Евгений Валерьевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Глиальные опухоли высокой степени злокачественности (ГВСЗ) и первичные лимфомы центральной нервной системы (ПЛЦНС) относят к первичным опухолям центральной нервной системы (ЦНС). Внутримозговые метастазы (ВМ) составляют вторичные новообразования ЦНС. Как первичные, так и вторичные злокачественные опухолевые образования ЦНС характеризуются агрессивным ростом, быстрым поражением здорового вещества головного мозга (ГМ), и, соответственно, быстрым развитием неврологической симптоматики. В связи с этим проблемы ранней дифференциальной диагностики злокачественных новообразований ГМ и своевременно начатое лечение сохраняют свою актуальность.

Глиальные опухоли занимают ведущее место среди всех первичных злокачественных новообразований ЦНС [Ostrom Q.T. et al., 2013]. Наиболее часто встречающимся злокачественным новообразованием среди первичных опухолей ЦНС является глиобластома [Ostrom Q.T. et al., 2020]. Для диагностики глиальных опухолей нейрохирурги и рентгенологи во всем мире используют классификацию опухолей ЦНС, принятую всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), в основе которой лежит разделение всех глиальных новообразований на четыре степени злокачественности, которые отражают степень активности опухолевого процесса [Mahajan S. et al., 2022].

Бурное развитие лекарственной терапии обуславливает возрастание интереса к поиску новых методов диагностики и лечения агрессивных неходжкинских лимфом, поражающих только центральную нервную систему – ПЛЦНС [Schaff L.R. et al., 2022, Grommes C., 2020]. Как и при ГВСЗ, так и при ПЛЦНС у пациентов прогрессируют очаговые неврологические нарушения, изменения психического статуса и поведения, повышение внутричерепного давления, судороги и другие неврологические признаки в течение нескольких недель, в зависимости от места поражения ЦНС [Bataille V. et al., 2000].

Несомненно, актуальной остается своевременная диагностика и лечение ВМ опухолей различной этиологии. Частота выявления метастазов в веществе ГМ неуклонно растет с течением времени, вследствие улучшения качества технологий нейровизуализации. Своевременное выявление бессимптомных церебральных метастазов при успешной системной терапии основного заболевания увеличивают общую выживаемость, но при этом частота риска поражения вещества ГМ повышается [Eichler A.F. et al., 2011].

В современной нейровизуализации для поиска и дифференциальной диагностики внутримозговых опухолей используют магнитно-резонансную томографию (МРТ) и

компьютерную томографию (КТ). Хорошо изученный факт: для обнаружения метастатических образований и первичных новообразований в веществе ГМ следует использовать МРТ вследствие наибольшей чувствительности по сравнению с КТ. Еще одним преимуществом МРТ относительно КТ является то, что данный метод диагностики позволяет провести дифференциальный диагноз опухолей ткани мозга. Это связано с наличием в протоколах МРТ не только стандартных режимов, а также таких передовых методик, как диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ), диффузионно-тензорные изображения (ДТИ), магнитно-резонансная спектроскопия (МРС), магнитно-резонансная перфузия (МРП). Вышеперечисленные протоколы используются не только для дифференциальной диагностики образований вещества ГМ, но также для мониторинга ответа на лечение [Fink K.R. et al., 2013, Chen D. et al., 2023, Chen L. et al., 2013].

С совершенствованием методик магнитно-резонансной диагностики в современной нейроонкологии одной из первостепенных задач является развитие неинвазивных способов оценки внутримозговой опухоли на клеточном уровне. С этой задачей справиться такая новейшая методика МРТ, как диффузионно-куртозисные изображения (ДКИ). Данный способ диагностики основан одновременно как на гауссовской, так и негауссовской моделях молекулярной диффузии [Raab P. et al., 2010]. ДКИ позволяет получить новые количественные параметры диффузии, которые включают в себя средний куртозис (СК), аксиальный куртозис (АК) и радиальный куртозис (РК), куртозисную анизотропию (КА), фракцию аксональной жидкости (ФАЖ), аксиальную диффузию экстрааксональной жидкости (АДЭАЖ), радиальную диффузию экстрааксональной жидкости (РДЭАЖ), извилистость траектории диффузии (ИТД). Перечисленные параметры ДКИ в свою очередь дополняют параметры ДТИ: среднюю диффузию (СД), аксиальную диффузию (АД), радиальную диффузию (РД), фракционную анизотропию (ФА), относительную анизотропию (ОА). Данный метод МРТ позволяет более точно оценить структуру тканей ГМ, что повышает диагностическую способность МР-визуализации.

### **Цель исследования**

Повысить качество дифференциальной диагностики первичных и вторичных злокачественных опухолей вещества головного мозга с помощью диффузионно-куртозисной МРТ.

### **Задачи исследования**

1. Выявить показатели диффузионно-куртозисной МРТ, позволяющие оценить структурную организацию серого и белого вещества головного мозга у условно здоровых добровольцев.

2. Определить диагностическую способность диффузионно-куртозисной МРТ в дифференциальной диагностике глиом высокой степени злокачественности и первичных лимфом центральной нервной системы, глиом высокой степени злокачественности и внутримозговых метастазов.

3. Выявить показатели диффузионно-куртозисной МРТ, позволяющие провести дифференциальную диагностику метастатического поражения вещества головного мозга в зависимости от гистологического строения первично выявленного опухолевого очага.

4. Оценить возможность диффузионно-куртозисной МРТ дифференцировать перитуморальный отек у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности и первичными лимфомами центральной нервной системы, глиомами высокой степени злокачественности и внутримозговыми метастазами.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа основана на анализе значений параметров ДКИ, которые были получены в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в отделении рентгенодиагностическом отделе лучевой диагностики и интервенционной радиологии научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии в период с октября 2019 года по октябрь 2022 год. В исследовании были включены 90 пациентов с первичными и вторичными церебральными опухолями, которые были выявлены впервые, а также 20 условно здоровых добровольцев. В научную работу были включены пациенты с первичными опухолями ГМ, которые не проходили специфического лечения до проведения МРТ с включением в протокол ДКИ. Пациенты с ВМ получали специфическое лечение только первично выявленной опухоли.

Диагностика и последующее лечение пациентов с ГВСЗ, ПЛЦНС и ВМ, а также проведение МРТ ГМ УЗД проводились в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России на томографе с индукцией магнитного поля 3.0 Тесла (Skyra, Siemens AG, Erlangen Germany) с использованием 16-ти канальной головной катушки. Все пациенты и УЗД подписали письменное согласие на проведение МРТ ГМ с внутривенным введением КП.

В исследование включены четыре группы пациентов: группа УЗД, пациенты с первично выявленными ГВСЗ, ПЛЦНС, ВМ рак легкого, рак молочной железы и меланомы.

### **Научная новизна**

Впервые в мировой литературе проведен комплексный анализ глиом высокой степени злокачественности, первичных лимфом центральной нервной системы и внутримозговых метастазов различной локализации первичной опухоли с помощью диффузионно-куртозисной МРТ. Впервые в России оценена возможность диффузионно-куртозисных изображений в

дифференцировке внутримозговых метастазов в зависимости от гистологической структуры первичного опухолевого очага (рак легкого, рак молочной железы и меланомы). Впервые в отечественной литературе проведен анализ показателей диффузионно-куртозисной МРТ в перитуморальном отеке глиом высокой степени злокачественности и первичных лимфом центральной нервной системы.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Повышение точности МРТ в диагностике первичных и вторичных опухолей вещества головного мозга за счет соотношения гистологических данных с данными, полученными при диффузионно-куртозисной МРТ. Применение диффузионно-куртозисных изображений позволяет улучшить оценку микроструктурных изменений в перитуморальном отеке глиом высокой степени злокачественности, первичных лимфом центральной нервной системы и внутримозговых метастазов за счет выявления опухолевой инфильтрации. Все вышперечисленное повышает качество предоперационной диагностики первичных и вторичных злокачественных внутримозговых новообразований, позволяет выбрать оптимальную тактику лечения, положительно влияет на прогноз, выживаемость и реабилитацию пациента. Диффузионно-куртозисная МРТ позволяет визуализировать изменения на клеточном уровне в структуре злокачественных внутримозговых опухолей и в перитуморальном отеке, что приводит к улучшению дифференциальной диагностики внутримозговых первичных и вторичных опухолевых образований.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Диффузионно-куртозисная МРТ показала высокую диагностическую ценность в дифференцировке глиом высокой степени злокачественности и первичных лимфом центральной нервной системы, глиом высокой степени злокачественности и внутримозговых метастазов.
2. Диффузионно-куртозисная МРТ с высокой точностью помогает определить гистологическую принадлежность внутримозговых метастазов.
3. Глиомы высокой степени злокачественности и первичные лимфомы центральной нервной системы имеют более сложное гистологическое строение, чем метастатические образования головного мозга.
4. Внутримозговые метастазы меланомы имеют более сложное гистологическое строение, чем внутримозговые метастазы рака легкого и рака молочной железы.
5. Метод диффузионно-куртозисной МРТ позволяет проводить дифференциальную диагностику перитуморального отека у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности и первичными лимфомами центральной нервной системы, с глиомами высокой степени злокачественности и внутримозговыми метастазами.

### **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 выполнено и проанализировано 110 МР-исследований в режиме ДКИ, включенных в работу, сформулированы выводы, разработаны рекомендации и оформлена диссертационная работа.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.25. Лучевая диагностика, направление исследований п. 2 (Определение нормативных качественных и количественных параметров, оценка воспроизводимости результатов, получаемых с помощью методов лучевой диагностики), паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направление исследований п. 3 (Разработка и совершенствование программ скрининга и ранней диагностики онкологических заболеваний).

### **Степень обоснованности, объективности и достоверности результатов исследования**

Обоснованность, объективность и достоверность результатов подтверждаются проведением МР-исследования на современном томографе с индукцией магнитного поля 3.0 Тесла и использованием 16-ти канальной головной катушки, обработкой данных ДК-МРТ и построение параметрических карт с помощью программ МІТК и МАТLАВ, большой выборке пациентов, применение до 8 количественных и качественных параметров ДК-МРТ (средний куртозис, аксиальный куртозис, радиальный куртозис, куртозисная анизотропия, фракция аксональной жидкости, аксиальная диффузия экстрааксональной жидкости, радиальная диффузия экстрааксональной жидкости, извилистость траектории диффузии) и использованием современных методов статистического анализа.

### **Внедрение результатов диссертационного исследования**

Результаты проведенного исследования используются в практической работе отделения рентгенодиагностики отдела лучевых методов диагностики опухолей консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

### **Апробация**

Диссертационная работа была апробирована и получила рекомендацию к защите «28» июня 2024 года на совместной научной конференции с участием отделения рентгенодиагностики отдела лучевых методов диагностики опухолей клинко-диагностического центра, НИИ Клинической и экспериментальной радиологии, отделения нейроонкологии, отделения радионуклидной диагностики №2, химиотерапевтического отделения противоопухолевой

лекарственной терапии №3, отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ Клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Материалы диссертации, включающие в себя обзор литературы и результаты, были представлены на V и VII Всероссийских научно-образовательных конгрессах с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (Москва 2022 и 2024 гг.) и представлены в научных статьях рецензируемых журналов ВАК.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 2 печатных работы, из них 2 статьи в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России для изложения результатов научного исследования по специальностям 3.1.25. Лучевая диагностика, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация представлена в виде рукописи, изложена на 149 страницах машинописного текста, иллюстрирована 49 рисунками (включающими диаграммы) и 21 таблицей. Работа состоит из введения, обзора литературы, глав «Материалы и методы», «Результаты и обсуждения», заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Библиографический указатель содержит 150 источника, из них 140 – зарубежных, 10 – отечественных.

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Диссертационная работа основана на анализе значений параметров ДКИ, которые были получены в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в отделении рентгенодиагностическом отделе лучевой диагностики и интервенционной радиологии научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии в период с октября 2019 года по октябрь 2022 год. В исследовании были включены 90 пациентов с первичными и вторичными церебральными опухолями, которые были выявлены впервые, а также 20 условно здоровых добровольцев (УЗД). В научную работу были включены пациенты с первичными опухолями ГМ, которые не проходили специфического лечения до проведения МРТ с включением в протокол ДКИ. Пациенты с ВМ получали специфическое лечение только первично выявленной опухоли.

Диагностика и последующее лечение пациентов с ГВСЗ, ПЛЦНС и ВМ, а также проведение МРТ ГМ УЗД проводились в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»



Минздрава России на томографе с индукцией магнитного поля 3.0 Тесла (Skyra, Siemens AG, Erlangen Germany) с использованием 16-ти канальной головной катушки. Все пациенты и УЗД подписали письменное согласие на проведение МРТ ГМ с внутривенным введением КП.

В исследование включены четыре группы пациентов:

1. Группа УЗД, в которую были включены 20 УЗД мужского и женского пола. Большую часть добровольцев составили лица женского пола – 14 человек в возрасте от 32 до 60 лет, лица мужского пола в количестве 6 человек в возрасте от 31 до 59 лет.

2. Группа пациентов с ГВСЗ, которую составили 21 пациент с супратенториальными ГВСЗ. Большую часть данной группы пациентов составили больные с глиобластомами, т.е. с глиомами 4-й степени злокачественности (grade 4), – 19 человек и 2 пациента с анапластической астроцитомой, т.е. с глиомой 3-й степени злокачественности (grade 3). Соотношение мужчин и женщин в группе пациентов с ГВСЗ было одинаковым: 10 мужчин и 10 женщин. Средний возраст обследуемых пациентов в данной группе составил  $60,8 \pm 13,9$  года.

3. Группа пациентов с ПЛЦНС, в состав которой было включено 9 человек. Соотношение мужчин и женщин в группе пациентов с ПЛЦНС незначительно было в сторону мужчин: 5 мужчин и 4 женщины. Средний возраст пациентов с ПЛЦНС –  $58,8 \pm 13,5$  года.

4. Группа пациентов с ВМ, в которую было включено 60 пациентов с ВМ (20 пациентов с диагнозом рак легкого, 20 – с диагнозом рак молочной железы и 20 – с меланомой).

МРТ ГМ проводили пациентам на томографе напряженностью магнитного поля 3.0 Тесла (Skyra, Siemens AG, Erlangen Germany) с использованием 16-ти канальной головной катушки.

ДК-МРТ проводилась до внутривенного введения КП и применялась импульсная последовательность эхопланарное спиновое эхо (SE-EPI) с использованием трех значений фактора диффузии  $b$  (0, 1000 и 2000 с/мм<sup>2</sup>). Количество направлений диффузионных градиентов для каждого отличного от 0  $b$ -фактора составило 64. Параметры ДКИ: время TR = 5500 мс, время TE = 97,0 мс, FOV = 222x222 мм, толщина срезов = 3 мм, расстояние между срезами = 0 мм, плоскость сканирования – аксиальная. Время проведения ДК-МРТ составило 13 мин 40 сек.

Помимо ДКИ у обследуемых пациентов были получены анатомические изображения ГМ в аксиальной плоскости в стандартных МР-режимах (T2-ВИ, T2-FLAIR, T1-ВИ до в/в контрастирования, ДВИ, T1-MPRAGE после в/в контрастирования).

Последующая обработка полученных данных ДК-МРТ осуществлялась с использованием программных пакетов: MATLAB (Matrix Laboratory; MathWorks, США, <http://www.mathworks.com/>), MITK (Medical Imaging Interaction Toolkit v.2018.04, Германия, <http://www.mitk.org/>). В результате обработки полученных данных было проанализировано 12

количественных параметров ТД и ТК: СК, АК, РК, КА, СД (с/мм<sup>2</sup>), АД (с/мм<sup>2</sup>), РД (с/мм<sup>2</sup>), ФА, ФАЖ, АДЭАЖ (с/мм<sup>2</sup>) или АДВЖ (с/мм<sup>2</sup>), РДЭАЖ (с/мм<sup>2</sup>) или РДВЖ (с/мм<sup>2</sup>), ИТД.

Статистический анализ в группах пациентов с ГВСЗ и ПЛЦНС, с ГВСЗ и ВМ, а также между группами пациентов с ВМ при раке легкого, раке молочной железы и меланомы. Оценке подвергались следующие участки: опухоль (мягкотканый компонент опухоли), перитуморальный отек, условно нормальное по данным стандартной МРТ БВ ГМ в непораженном контрлатеральном полушарии с использованием теста Манна–Уитни.

Порог статистической значимости выбрали  $p < 0,05$  и построили операционные кривые ROC для всех абсолютных и нормализованных параметров ДТИ и ДКИ пациентов в исследуемых группах. Далее оценивали площадь под кривой ROC, определили оптимальный порог параметров диффузионного тензора и диффузионного куртозиса в каждой статистической группе, а также чувствительности и специфичности параметров ДТИ и ДКИ в дифференциации между данными группами.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **ДК-МРТ в количественной характеристике структур ГМ в норме**

В группе УЗД получены следующие средние значения и стандартные отклонения параметров диффузионного тензора и диффузионного куртозиса: СК, АК, РК, КА, СД, АД, РД, ФА, ФАЖ, АДЭАЖ, РДЭАЖ и ИТД в БВ (височные, лобные, теменные и затылочные доли, ПБВК и ЗБВК) и СВ (ГХЯ, таламус, структуры чечевицеобразного ядра) веществе ГМ.

В структурах БВ и СВ ГМ прослеживается следующая закономерность: РК больше, чем СК, который в свою очередь больше, чем АК. Данная закономерность объясняется различиями в микроструктурном строении БВ и СВ ГМ. Особенностью строения БВ является наличие большого количества аксонов (нервных волокон), покрытых миелином, основной функцией которых является проведение нервных импульсов. Основными структурными элементами СВ являются тела и дендриты нейронов, синапсы и их аксоны, осуществляющих прием и переработку полученной информации. Количество, а значит и их упорядоченность, аксонов в СВ ГМ значительно меньше, чем в БВ. Именно такая разница строения СВ и БВ на клеточном уровне обуславливает большую направленность диффузии молекул воды в БВ, соответственно и значения РК, АК и СК в структурах СВ ниже, чем в структурах БВ ГМ.

Для более точной оценки значений показателей ДКИ СВ и БВ ГМ было проведено усреднение параметров диффузионного тензора и диффузионного куртозиса.

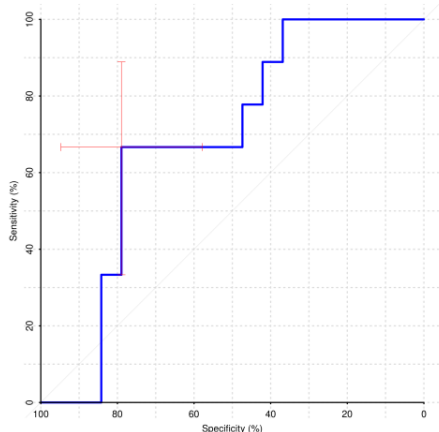
Между СВ и БВ ГМ статистически значимо ( $p < 0,001$ ) различаются такие значения диффузионных тензора и куртозиса, как СК, АК, РК, КА, СД, АД, РД, ФА, ФАЖ, РДЭАЖ, ИТД. Значения АДЭАЖ различаются между СВ и БВ ГМ без статистической значимости ( $p > 0,05$ ).

### **ДК-МРТ в дифференциальной диагностике ГВСЗ и ПЛЦНС.**

У пациентов с ГВСЗ и с ПЛЦНС получены максимальные, средние и минимальные значения, а также стандартные отклонения ряда параметров диффузии: СК, АК, РК, КА, СД, АД, РД, ФА, ФАЖ, АДЭАЖ, РДЭАЖ, ИТД. Параметры диффузионного куртозиса и стандартной диффузии измерялись в мягкотканной контраст накапливающей части выше указанных опухолей.

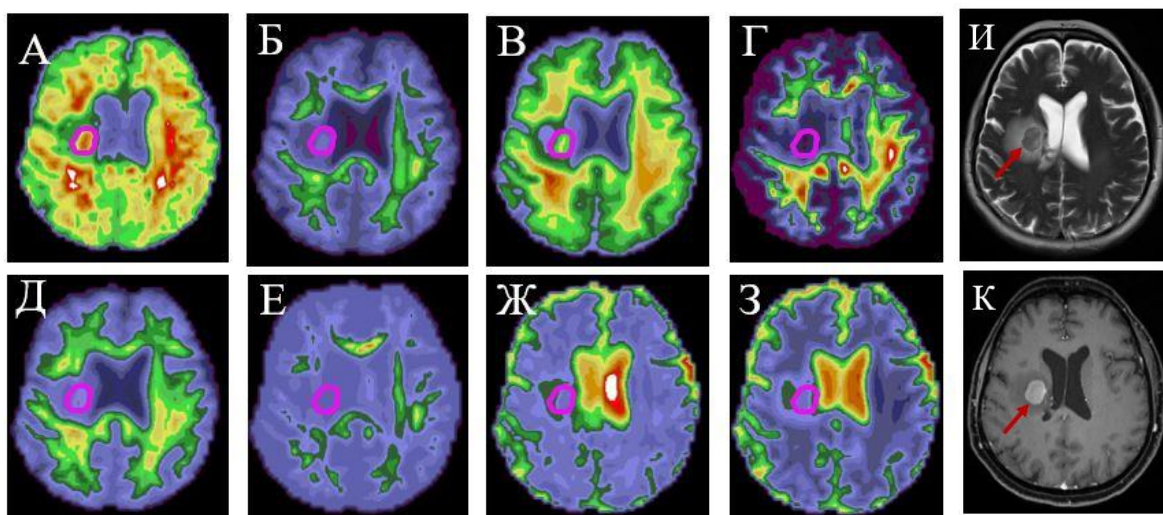
Согласно результатам статистического анализа между ГВСЗ и ПЛЦНС абсолютные значения СК, АК, РК, КА, СД, АД, РД, ФА, ФАЖ, АДЭАЖ, РДЭАЖ, ИТД статистически значимо не различались.

Учитывая нормализацию параметров опухоли к условно нормальному БВ непораженного полушария большого мозга, получили статистически значимые различия в параметре РДЭАЖ. Чувствительность параметра РДЭАЖ в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ПЛЦНС при пороговом значении больше и равном 1,563 составила 66,7%, специфичность – 78,9%. Значение АUC составило 0,684.

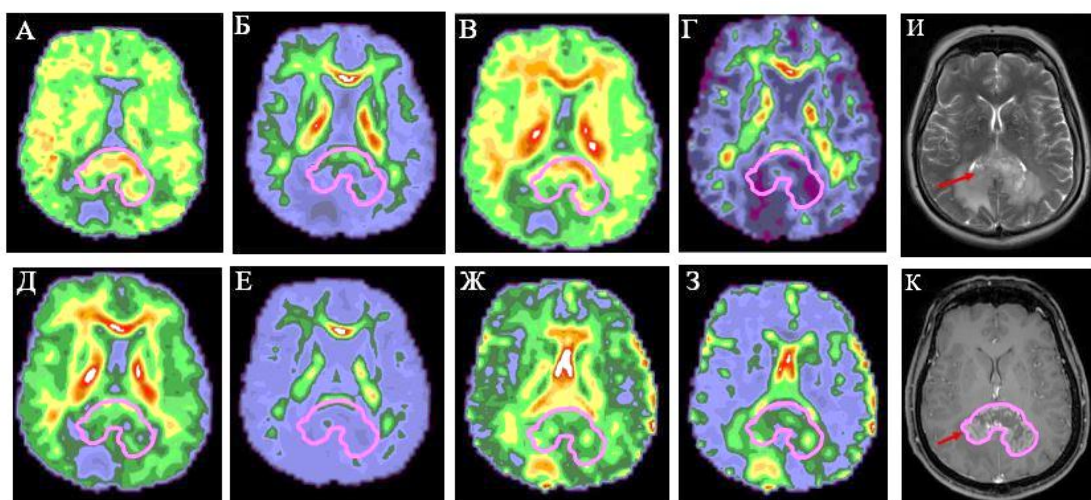


**Рисунок 1** – ROC-кривая нормализованных значений РДЭАЖ в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ПЛЦНС.

На рисунках 2 и 3 изображены показатели куртозиса у пациентов с ПЛЦНС в правой лобной доле, паравентрикулярно телу правого бокового желудочка, и с глиобластомой валика мозолистого тела с распространением на прилежащее вещество теменных долей, соответственно. На картах ДКИ отмечается визуальное отличие показателей куртозиса между образованиями, что связано с различной структурой данных образований, а в частности, наличие в глиобластоме участков кистозной структуры и их отсутствие в первичной лимфоме ЦНС.



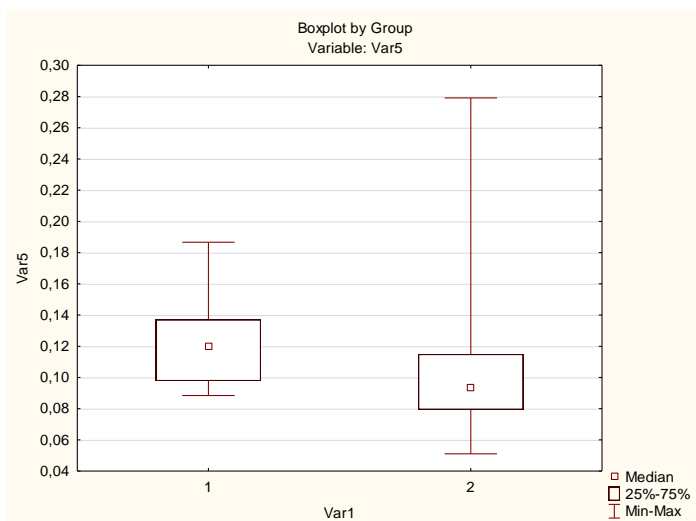
**Рисунок 2** – Карты куртозиса, T2-ВИ и T1MPRAGE после введения КП у пациента с ПЛЦНС (выделена сиреневым цветом) в правой лобной доле, паравентрикулярно телу бокового желудочка. А – АК – участок повышенного сигнала. Б – РК – участок слабо пониженного сигнала. В – СК – участок слабо повышенного сигнала. Г – КА – участок пониженного сигнала. Д – ФАЖ – участок слабо пониженного сигнала. Е – ИТД – участок пониженного сигнала. Ж – АДЭАЖ – участок пониженного сигнала. З – РДЭАЖ – участок пониженного сигнала. И – T2-ВИ: в правой лобной доле определяется образование преимущественно гипоинтенсивного сигнала, окруженное умеренной зоной перифокального отека. К – T1-ВИ после внутривенного введения КП: визуализируется интенсивное преимущественно равномерное накопление КП опухолевым образованием.



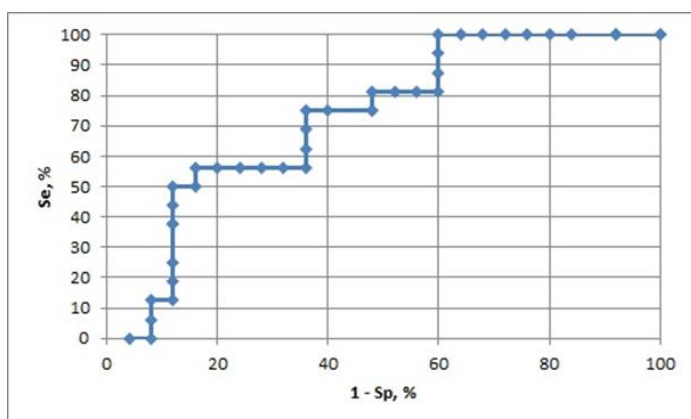
**Рисунок 3** – Карты куртозиса, T2-ВИ и T1MPRAGE после введения КП у пациента с глиобластомой валика мозолистого тела (выделена сиреневым цветом) с распространением на прилежащее вещество темных долей. А – АК – участок преимущественно повышенного сигнала. Б – РК – участок преимущественно слабо пониженного сигнала. В – СК – участок повышенного сигнала. Г – КА – участок пониженного сигнала. Д – ФАЖ – участок слабо повышенного сигнала. Е – ИТД – участок пониженного сигнала. Ж – АДЭАЖ – участок повышенного сигнала. З – РДЭАЖ – участок повышенного сигнала. И – T2-ВИ: в валике мозолистого тела определяется образование с распространением на прилежащее вещество темных долей, с наличием в структуре участков кистозной структуры, окруженное умеренной зоной перифокального отека. К – T1-ВИ после внутривенного введения КП: визуализируется интенсивное неравномерное накопление КП опухолевым образованием, преимущественно по периферии.

### ДК-МРТ в дифференциальной диагностике ГВСЗ и ВМ

В ГВСЗ отмечалось более высокое значение ФА по сравнению с метастазами ( $p=0,0168$ ).

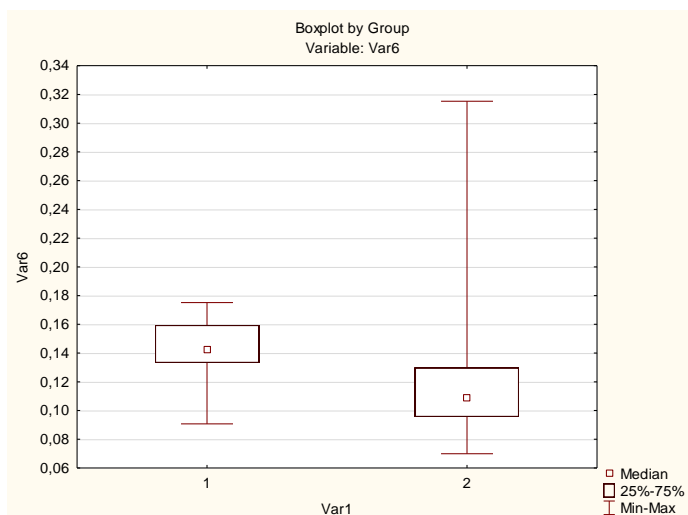


**Рисунок 4** – Диаграмма значений ФА в злокачественных глиальных опухолях (1) и ВМ (2).

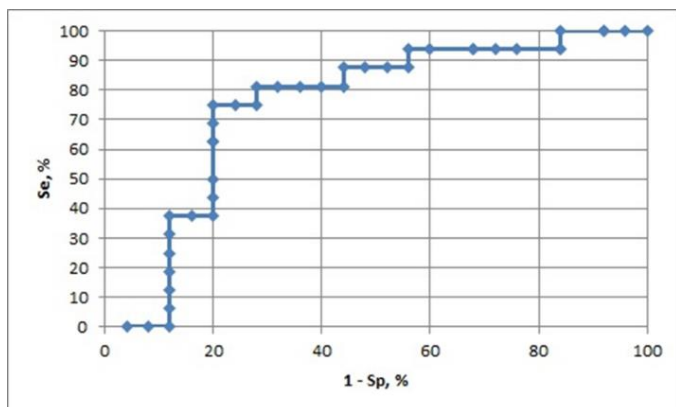


**Рисунок 5** – ROC-кривая значений ФА в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ВМ.

Чувствительность параметра ФА в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ВМ при пороговом значении больше и равном 0,118 составила 56,25%, специфичность – 84%. Значение AUC составило 0,725 (Рисунок 5). В злокачественных глиальных опухолях отмечалось более высокое значение КА по сравнению с ВМ  $p=0,0085$  (Рисунок 6).

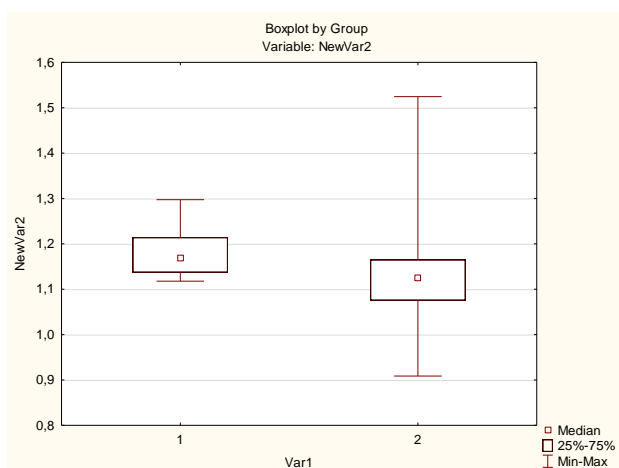


**Рисунок 6** – Диаграмма значений КА в ГВСЗ (1) и ВМ (2).



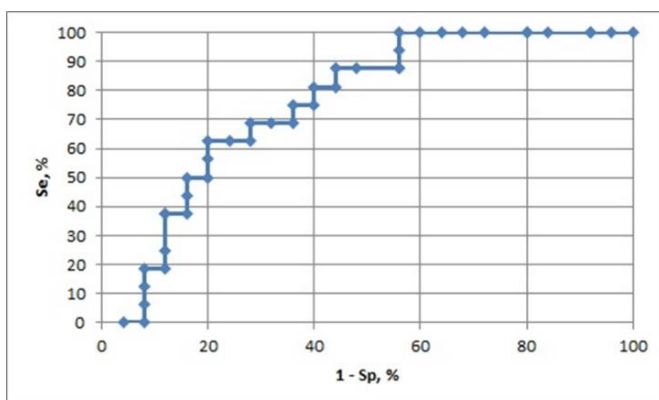
**Рисунок 7** – ROC-кривая значений КА в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ВМ.

Чувствительность параметра КА в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ВМ при пороговом значении больше и равном 0,14 составила 75 %, специфичность 80 %. Значение AUC составило 0,7475, что соответствует хорошему качеству прогностической модели по шкале экспертных оценок (Рисунок 7).



**Рисунок 8** – Диаграмма значений ИТД в ГВСЗ (1) и ВМ (2).

В злокачественных глиальных опухолях отмечалось более высокое значение ИТД по сравнению с церебральными метастазами ( $p=0,0067$ ) (Рисунок 8).

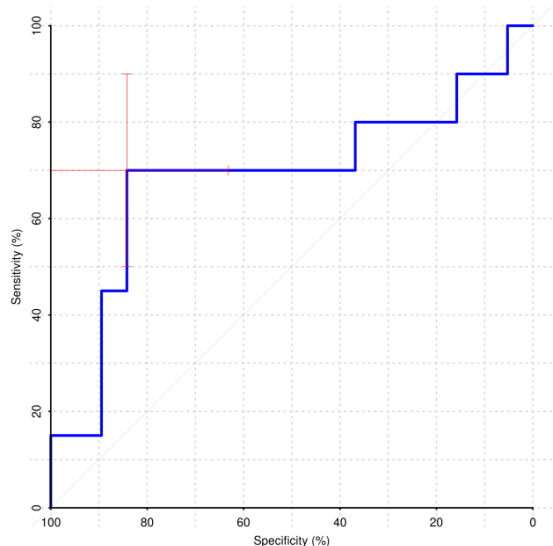


**Рисунок 9** – ROC-кривая значений ИТД в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ВМ.

Чувствительность параметра ИТД в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ВМ при пороговом значении больше и равном 1,118 составила 100%, специфичность 44%. Значение AUC составило 0,755 (Рисунок 9).

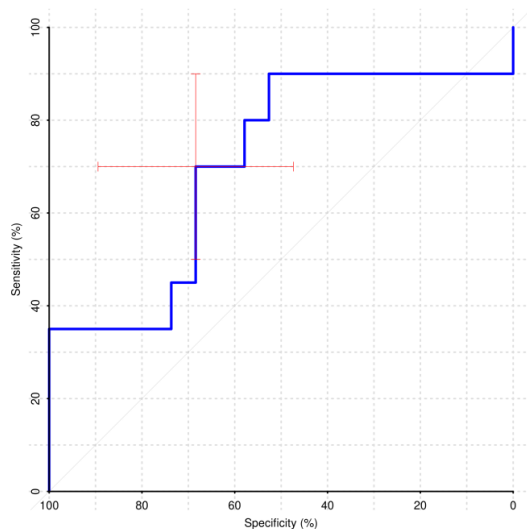
Значимых различий между ВМ и ГВСЗ злокачественности по результатам таких значений диффузии и куртозиса, как СК, АК, РК, РД не было выявлено, в отличие от ФА, КА и ИТД. Вероятнее всего, это связано с гетерогенностью гистологической структуры метастазов вещества ГМ (рак легкого, рак молочной железы, и меланома).

В результате нормализации параметров опухоли к контралатеральному условно нормальному БВ получили статистически значимые различия в параметрах ИТД и КА между ГВСЗ и ВМ меланомы, что отражено на рисунках 10 и 11.



**Рисунок 10** – ROC-кривая нормализованных значений КА в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ВМ меланомы.

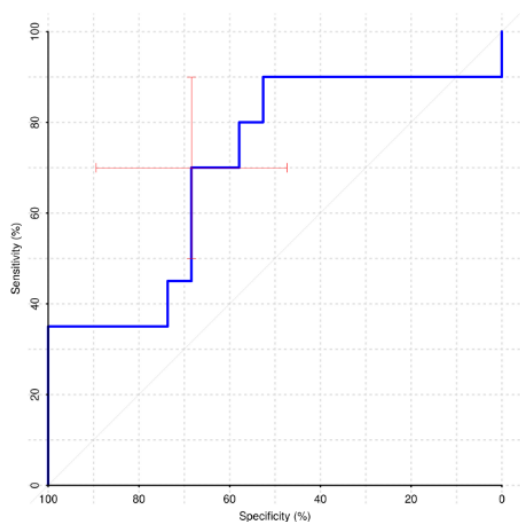
Чувствительность нормализованного параметра КА в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ВМ меланомы при пороговом значении больше и равном 0,124 составила 70%, специфичность – 84,2%. Значение AUC составило 0,687 (Рисунок 31).



**Рисунок 11** – ROC-кривая нормализованных значений ИТД в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ВМ меланомы.

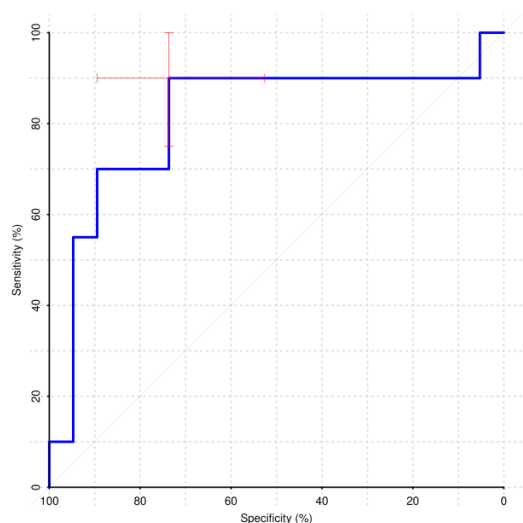
Чувствительность нормализованного параметра ИТД в дифференциальной диагностике глиальных опухолей высокой степени злокачественности от внутримозговых метастазов меланомы при пороговом значении больше и равном 1,153 составила 70%, специфичность – 68,4%. Значение AUC составило 0,705 (Рисунок 11).

Также после нормализации параметров опухоли к контралатеральному условно нормальному БВ получили статистически значимые различия в параметрах ИТД, ФА и КА между ГВСЗ и ВМ рака молочной железы.



**Рисунок 12** – ROC-кривая нормализованных значений ФА в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ВМ рака молочной железы.

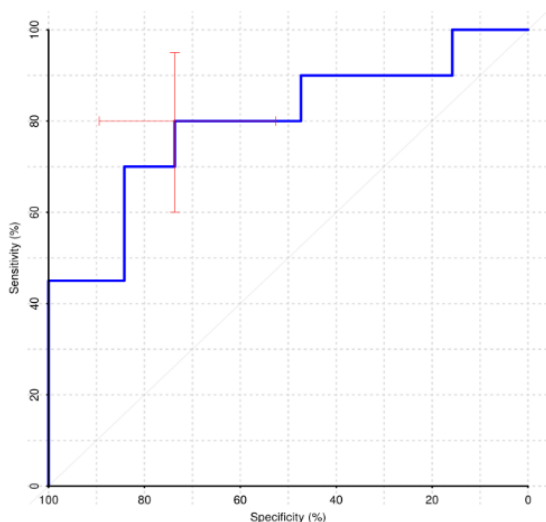
Чувствительность нормализованного параметра ФА в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ВМ рака молочной железы при пороговом значении больше и равном 0,099 составила 80%, специфичность – 78,9%. Значение AUC составило 0,826 (Рисунок 12).



**Рисунок 13** – ROC-кривая нормализованных значений КА в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ВМ рака молочной железы.

Чувствительность нормализованного параметра КА в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ВМ рака молочной железы при пороговом значении больше и равном 0,139 составила 90%, специфичность – 73,7%. Значение AUC составило 0,813 (Рисунок 13).

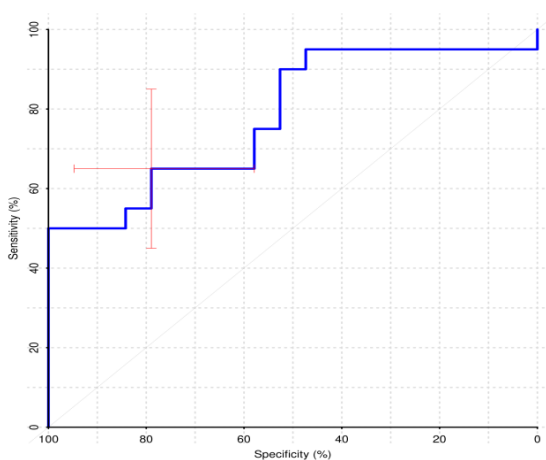




**Рисунок 14** – ROC-кривая нормализованных значений ИТД в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ВМ рака молочной железы.

Чувствительность нормализованного параметра ИТД в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ВМ рака молочной железы при пороговом значении больше и равном 0,139 составила 80%, специфичность – 73,7%. Значение AUC составило 0,797 (Рисунок 14).

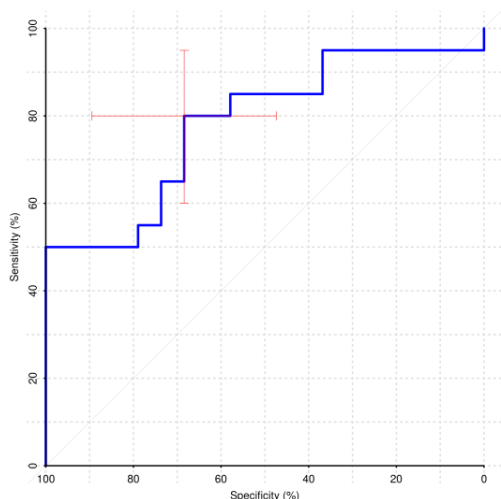
Между ГВСЗ и ВМ рака легкого после нормализации параметров опухоли к контралатеральному условно нормальному БВ получили статистически значимые различия в параметрах ИТД, ФА и КА.



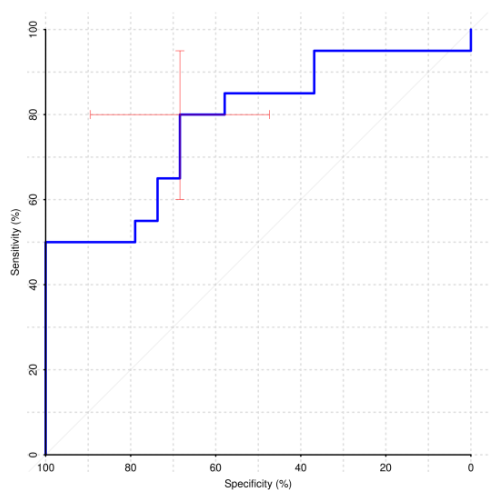
**Рисунок 15** – ROC-кривая нормализованных значений ФА в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ВМ рака легкого.

Чувствительность нормализованного параметра ФА в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ВМ рака легкого при пороговом значении больше и равном 0,100 составила 65%, специфичность – 78,9%. Значение AUC составило 0,782 (Рисунок 15).

Чувствительность нормализованного параметра КА в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ВМ рака легкого при пороговом значении больше и равном 0,139 составила 90%, специфичность – 73,7%. Значение AUC составило 0,805 (Рисунок 16).



**Рисунок 16** – ROC-кривая нормализованных значений КА в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ВМ рака легкого.



**Рисунок 17** – ROC-кривая нормализованных значений ИТД в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ВМ рака легкого.

Чувствительность нормализованного параметра ИТД в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ВМ рака легкого при пороговом значении больше и равном 0,161 составила 80%, специфичность – 68,4%. Значение AUC составило 0,782 (Рисунок 17).

### **ДК-МРТ в дифференциальной диагностике ВМ опухолей различной локализации первичного очага.**

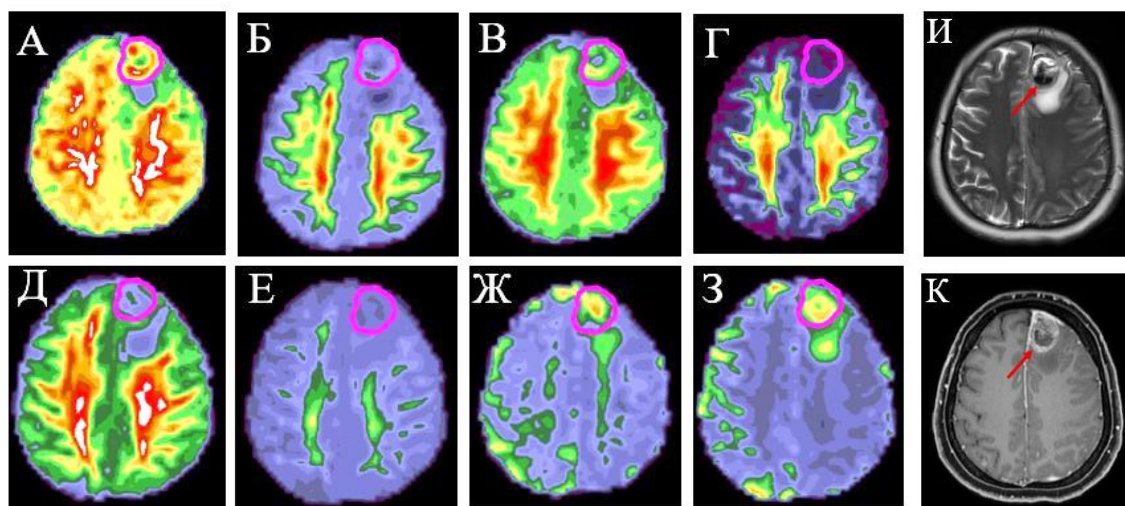
Параметры диффузионного куртозиса и стандартной диффузии, измеренные в мягкотканной контраст накапливающей части ВМ существенно не отличались между собой в группах церебральных метастазов рака легкого, рака молочной железы и меланомы, в связи с чем анализ показателей диффузии был проведен после нормализации параметров опухоли к контралатеральному условно нормальному БВ. Получены средние значения и стандартные отклонения ряда таких параметров диффузионного тензора и диффузионного куртозиса, как СК, АК, РК, КА, СД, АД, РД, ФА, ФАЖ, АДЭАЖ, РДЭАЖ и ИТД.

Статистически значимые различия в параметрах куртозиса, нормализованных к нормальному БВ контрлатерального полушария большого мозга, получили для таких показателей как АД, ФАЖ, АДЭАЖ, РДЭФЖ, ФА, СК, РК, ИТД

Значимых отличий между ВМ различной локализации первичной опухоли по результатам таких значений диффузии и куртозиса, как АК (рак легкого – 0,692, рак молочной железы – 0,682 и меланома – 0,674), РД (рак легкого – 0,785, рак молочной железы – 0,811 и меланома – 0,785), СД (рак легкого – 1,405, рак молочной железы – 1,367 и меланома – 1,455), КА (рак легкого – 0,117, рак молочной железы – 0,113 и меланома – 0,126) не было выявлено, в отличие от ФА (рак легкого – 0,096, рак молочной железы – 0,086 и меланома – 0,108), АД (рак легкого – 0,932, рак молочной железы – 0,942 и меланома – 0,949), ФАЖ (рак легкого – 0,215, рак молочной железы – 0,207 и меланома – 0,214), РДЭФЖ (рак легкого – 1,683, рак молочной железы – 1,63 и меланома – 1,724) и АДЭАЖ (рак легкого – 1,91, рак молочной железы – 1,826 и меланома – 1,97), СК (рак легкого – 0,734, рак молочной железы – 0,704 и меланома – 0,719), РК (рак легкого – 0,770, рак молочной железы – 0,724 и меланома – 0,755) и ИТД (рак легкого – 1,112, рак молочной железы – 1,110 и меланома – 1,149). Вероятнее всего, это связано с особенностями гистологической структуры метастазов в веществе ГМ (рак легкого, рак молочной железы и меланома).

В дифференциальной диагностике ВМ рака легкого и рака молочной железы нами были выявлены существенные различия только по одному показателю – РДЭАЖ (рак легкого – 1,683 и рак молочной железы – 1,63).

Наибольшее количество статистически значимо различающихся параметров диффузионных тензора и куртозиса мы получили при сравнительной оценке показателей в структуре меланомы и рака легкого: АД (рак легкого – 0,932 и меланома – 0,949), ФА (рак легкого – 0,096 и меланома – 0,108), РК (рак легкого – 0,770 и меланома – 0,755) и ИТД (рак легкого – 1,112 и меланома – 1,149), структуры меланомы и рака молочной железы: АД (рак молочной железы – 0,942 и меланома – 0,949), ФАЖ (рак молочной железы – 0,207 и меланома – 0,214), ФА (рак молочной железы – 0,086 и меланома – 0,108), АДЭАЖ (рак молочной железы – 1,826 и меланома – 1,97), СК (рак молочной железы – 0,704 и меланома – 0,719), РК (рак молочной железы – 0,724 и меланома – 0,755) и ИТД (рак молочной железы – 1,110 и меланома – 1,149). Следует отметить, что все вышеперечисленные показатели диффузии и куртозиса имели большие значения в церебральных метастазах меланомы, чем в метастазах рака легкого и молочной железы.



**Рисунок 18** – Зоны интереса (выделены сиреневым цветом) на картах куртозиса, T2-ВИ и T1MPRAGE после введения КП у пациента с метастазом меланомы в левой лобной доле. А – АК – образование определяется в виде участка неоднородного МР-сигнала, преимущественно повышенного по периферии. Б – РК – образование определяется в виде участка пониженного МР-сигнала. В – СК – образование определяется в виде участка неоднородного МР-сигнала, преимущественно повышенного по периферии. Г – КА – образование определяется в виде участка неоднородного МР-сигнала, преимущественно повышенного по периферии. Д – ФАЖ – образование определяется в виде участка неоднородного МР-сигнала, преимущественно повышенного по периферии. Е – ИТД – образование определяется в виде участка пониженного МР-сигнала. Ж – АДЭАЖ – образование определяется в виде участка неоднородного МР-сигнала, преимущественно пониженного по периферии. З – РДЭАЖ – образование определяется в виде участка неоднородного МР-сигнала, преимущественно пониженного по периферии. И – T2-ВИ: в левой лобной доле определяется образование с наличием в структуре участков гемосидерина, окруженное умеренной зоной перифокального отека. К – T1-ВИ после внутривенного введения КП: визуализируется интенсивное неравномерное накопление КП опухолевым образованием.

#### **ДК-МРТ в области перифокального отека при ГВСЗ, ПЛЦНС и ВМ.**

Анализ значений параметров диффузионного тензора и диффузионного куртозиса показал, что статистически значимые различия показателей диффузионного тензора и диффузионного куртозиса в области перитуморального отека между с ГВСЗ, ПЛЦНС и ВМ были найдены для:

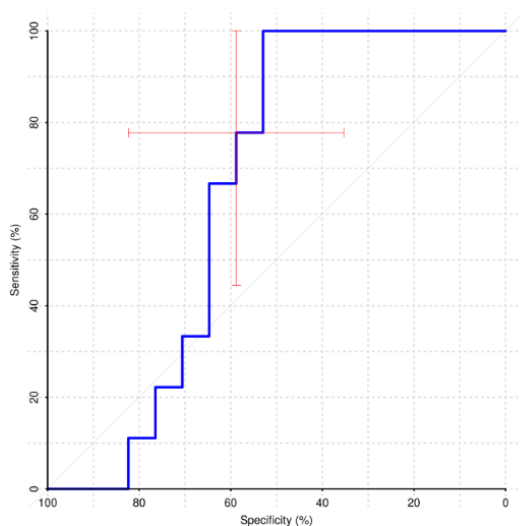
- ФА ( $p = 0,047$ ) – больше при ПЛЦНС, чем при ВМ и ГВСЗ;
- СД ( $p = 0,034$ ) – больше при ВМ, чем при ПЛЦНС и ГВСЗ;
- РДЭАЖ ( $p = 0,019$ ) – выше при ГВСЗ, чем при ПЛЦНС и ВМ;
- ИТД ( $p = 0,03$ ) – выше при ПЛЦНС и ГВСЗ, чем при ВМ.

Значения таких диффузионных параметров, как АД, РД, ФАЖ, АДЭАЖ, КА и РК между ПЛЦНС, ВМ и ГВСЗ различались, но без статистической значимости.

В результате нормализации параметров перитуморального отека к условно нормальному БВ контрлатерального непораженного мозгового вещества полушария большого мозга получили

статистически значимые различия в параметрах ИТД и ФА, РДЭАЖ и АДЭАЖ между ГВСЗ и ПЛЦНС.

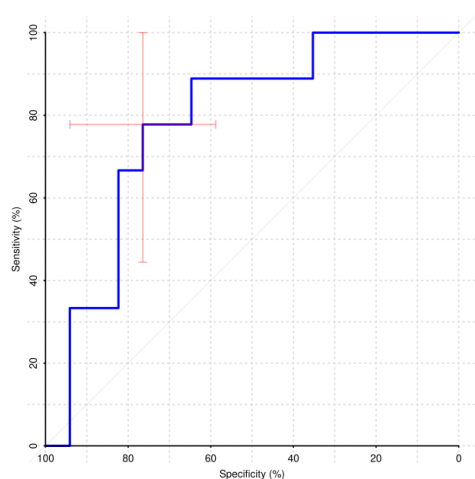
Чувствительность нормализованного параметра РДЭАЖ в дифференциальной диагностике отека ГВСЗ от ПЛЦНС при пороговом значении больше и равном 1,61 составила 78%, специфичность – 59%. Значение AUC составило 0,65 (Рисунок 19).



**Рисунок 19** – ROC-кривая нормализованных значений куртозиса (РДЭАЖ) в отеке, значимо различающиеся между ГВСЗ и ПЛЦНС.

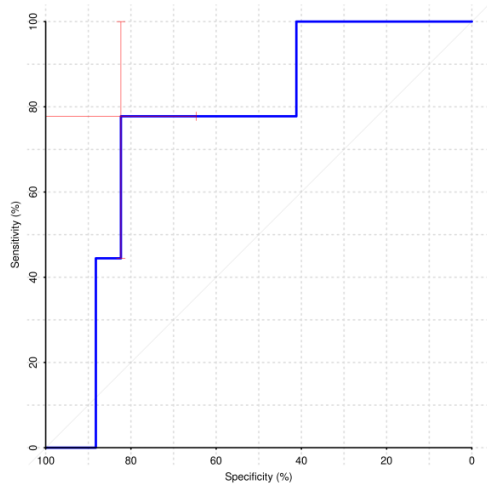
Чувствительность нормализованного параметра АДЭАЖ в дифференциальной диагностике отека ГВСЗ от ПЛЦНС при пороговом значении больше и равном 1,22 составила 78%, специфичность – 53%. Значение AUC составило 0,56.

Чувствительность нормализованного параметра ИТД в дифференциальной диагностике отека ГВСЗ от ПЛЦНС при пороговом значении больше и равном 0,72 составила 78%, специфичность – 76%. Значение AUC составило 0,78 (рисунок 20).



**Рисунок 21** – ROC-кривая нормализованных значений куртозиса (ИТД) в отеке, имеющего статистически значимую разницу между ГВСЗ и ПЛЦНС.

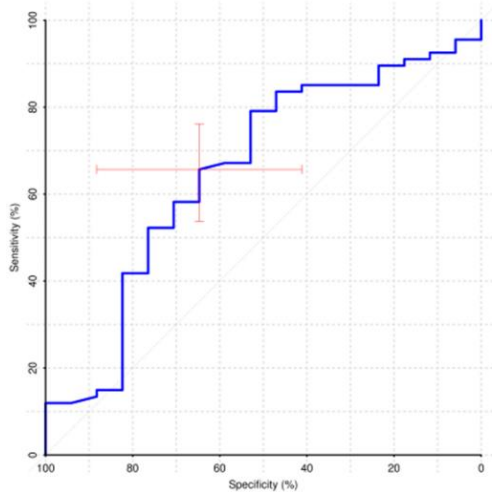
Чувствительность нормализованного параметра ФА в дифференциальной диагностике отека ГВСЗ от ПЛЦНС при пороговом значении больше и равном 0,34 составила 78%, специфичность – 82%. Значение AUC составило 0,76 (рисунок 22).



**Рисунок 22** – ROC-кривая нормализованных значений куртозиса (ФА) в отеке, значимо различающиеся между ГВСЗ и ПЛЦНС.

Также в результате нормализации параметров перитуморального отека к контралатеральному нормальному белому веществу получили статистически значимые различия в параметре СД между ГВСЗ и ВМ.

Чувствительность нормализованного параметра СД в дифференциальной диагностике отека ГВСЗ от ВМ при пороговом значении больше и равно 1,84 составила 66%, специфичность – 65%. Значение AUC составило 0,65 (рисунок 23).



**Рисунок 23** – ROC-кривая нормализованных значений диффузии (СД) в отеке, значимо различающиеся между ГВСЗ и ВМ ЦНС.

На основании полученных данных был разработан алгоритм диагностического поиска ГВСЗ, ПЛЦНС и ВМ (Рисунок 49). Согласно данному алгоритму пациенту, у которого была визуализирована опухоль в веществе головного мозга с помощью стандартных протоколов МРТ, рекомендовано дообследование в виде проведения ДК-МРТ. Далее необходимо оценить показатели диффузионного куртозиса в области перитуморального отека и в структуре мягкотканного компонента опухоли.

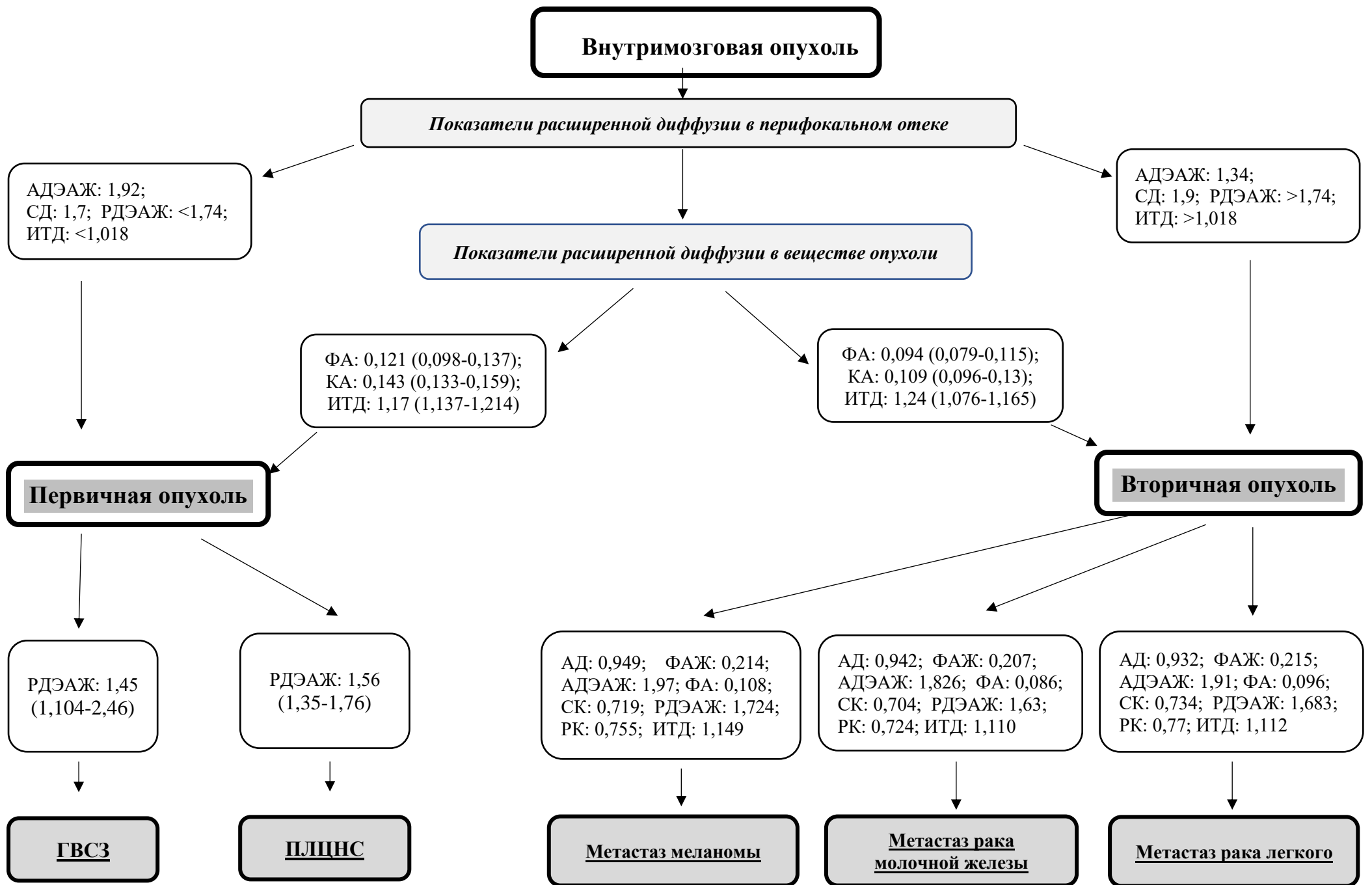


Рисунок 49 – Алгоритм дифференциальной диагностики ГВСЗ, ПЛЦНС и ВМ.

## ВЫВОДЫ

1. 1. 1. В группе УЗД между серым и белым веществом ГМ статистически значимо ( $p < 0,001$ ) различаются значения СК, АК, РК, КА, ФАЖ, РДЭАЖ и ИТД что отражает особенности структуры и организации серого и белого вещества.

2. ДК-МРТ позволяет достоверно ( $p < 0,05$ ) дифференцировать ГВСЗ от ПЛЦНС с помощью нормализованной РДЭАЖ (чувствительность и специфичность 66,7% и 78,9%, соответственно). ДК-МРТ позволяет достоверно ( $p < 0,05$ ) дифференцировать ГВСЗ от ВМ. ДК-МРТ позволяет достоверно ( $p < 0,05$ ) дифференцировать ГВСЗ от ВМ меланомы с помощью нормализованных ИТД (чувствительность и специфичность 70% и 68,4%, соответственно), КА (чувствительность и специфичность 70% и 84,2%, соответственно). ДК-МРТ позволяет достоверно ( $p < 0,05$ ) дифференцировать ГВСЗ от ВМ рака молочной железы с помощью нормализованных ИТД (чувствительность – 80%, специфичность – 73,7%), КА (чувствительность – 90%, специфичность – 73,7%), ФА (чувствительность – 80%, специфичность – 78,9%). ДК-МРТ позволяет достоверно ( $p < 0,05$ ) дифференцировать ГВСЗ от ВМ рака легкого с помощью нормализованных ИТД (чувствительность – 80%, специфичность – 68,4%), КА (чувствительность – 90%, специфичность – 73,7%), ФА (чувствительность – 65%, специфичность – 78,9%).

3. ДК-МРТ позволяет достоверно ( $p < 0,05$ ) дифференцировать ВМ меланомы от ВМ рака молочной железы и рака легкого.

4. В дифференциальной диагностике перитуморального отека ГВСЗ и ПЛЦНС показали высокую чувствительность и специфичность нормализованные значения РДЭАЖ (78% и 59%, соответственно), АДЭАЖ (78% и 53%, соответственно), ИТД (78% и 76%, соответственно). В области перитуморального отека нормализованные значения СД ( $p = 0,034$ ) оказались достоверно ( $p < 0,05$ ) выше во ВМ рака легкого, рака молочной железы и меланомы, чем в ГВСЗ.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенту, у которого впервые была визуализирована опухоль в веществе головного мозга с помощью стандартных протоколов МРТ и у которого отсутствует онкологический анамнез, рекомендовано дообследование в виде проведения ДК-МРТ.

2. Пациенту с первично-множественными опухолями или с опухолью без выявленного первичного очага, у которого была визуализирована опухоль в веществе головного мозга с помощью стандартных протоколов МРТ, рекомендовано дообследование в виде проведения ДК-МРТ.



3. Для получения наиболее точных значений диффузионного куртозиса в структуре опухоли следует выбирать солидные компоненты опухоли, активно накапливающие контрастный препарат.

4. Для получения наиболее точных значений диффузионного куртозиса в структуре перитуморального отека следует выбирать зоны отека вблизи контраст накапливающих участков опухоли.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Гаранина, Н.В.** Особенности применения диффузионно-куртозисной МРТ в дифференциальной диагностике глиальных опухолей головного мозга и солитарных метастазов / Н.В. Гаранина, М.Б. Долгушин, М.Г. Лаптева, Л.М. Фадеева, Д.В. Сашин // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. — 2023 — Т. 6. — №1. — С26-40.
2. **Гаранина, Н.В.** Диффузионно-куртозисная магнитно-резонансная томография головного мозга в дифференциальной диагностике метастазов опухолей различной первичной локализации / Н.В. Гаранина, М.Б. Долгушин, Л.М. Фадеева, Э.Л. Погобескян, Д.В. Сашин, Э.А. Нечипай, А.В. Дворянчиков // Клиническая практика. — 2023 — Т. 14. — №4. — С34–48.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – аксиальная диффузия

АДВЖ – аксиальная диффузия внеклеточной жидкости

АДЭАЖ – аксиальная диффузия экстрааксональной жидкости

АК – аксиальный куртозис

ВМ – внутримозговые метастазы

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГВСЗ – глиомы высокой степени злокачественности

ИТД – извилистость траектории диффузии

КА – куртозисная анизотропия

ПЛЦНС – первичная лимфома центральной нервной системы

РД – радиальная диффузия

РДВЖ – радиальная диффузия внеклеточной жидкости

РДЭАЖ – радиальная диффузия экстрааксональной жидкости

РК – радиальный куртозис

СД – средняя диффузия

СК – средний куртозис

УЗД – условно здоровые добровольцы

ФА – фракционная анизотропия

ФАЖ – фракция аксональной жидкости