

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

На правах рукописи

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)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Долгушин Михаил Борисович

доктор медицинских наук

Лактионов Константин Константинович

Москва, 2025 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Глиальные опухоли высокой степени злокачественности	14
1.2. Первичные лимфомы центральной нервной системы	17
1.3. Опухолевые метастатические образования вещества ГМ.....	19
1.4. ДК-МРТ в диагностике злокачественных опухолей ГМ	21
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.	44
2.1. Материал исследования.....	44
2.2. Методы исследования	48
2.3. Статистический анализ.....	55
ГЛАВА 3. Результаты и обсуждение	58
3.1. Общая характеристика новообразований в веществе головного мозга	58
3.2. Диффузионно-куртозисная МРТ в количественной характеристике структур головного мозга в норме	62
3.3. Диффузионно-куртозисная МРТ в дифференциальной диагностике глиом высокой степени злокачественности и первичных лимфом центральной нервной системы.	66
3.4. Диффузионно-куртозисная МРТ в дифференциальной диагностике глиом высокой степени злокачественности и внутримозговых метастазов	76
3.5. Диффузионно-куртозисная МРТ в дифференциальной диагностике внутримозговых метастазов опухолей различной локализации первичного очага.....	94
3.6. Диффузионно-куртозисная МРТ в области перифокального отека при глиом высокой степени злокачественности, первичных лимфом центральной нервной системы и внутримозговых метастазов.....	104

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	114
ВЫВОДЫ.....	127
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	128
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	129
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	132

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее научной 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 [1]. Наиболее часто встречающимся злокачественным новообразованием среди первичных опухолей ЦНС является глиобластома [2]. Заболеваемость в мире различными гистологическими вариантами опухолей, исходящих из глиальной ткани, составляет почти 11 случаев на 100 тысяч населения [3]. Для диагностики глиальных опухолей нейрохирурги и рентгенологи во всем мире используют классификацию опухолей ЦНС, принятую всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Впервые данная классификация была принята в 2007 году, а затем дополнена в 2016 и в 2021 годах. В основе классификации опухолей ЦНС лежит разделение всех глиальных новообразований на четыре степени злокачественности, которые отражают степень активности опухолевого процесса [4]. Классификация ВОЗ опухолей ЦНС (2021 г.) широко распространена среди нейроонкологов и нейрорентгенологов поскольку не только позволяет провести дифференциальную диагностику глиальных новообразований, но также позволяет предположить прогноз течения опухолевого заболевания, помогает выбрать правильную тактику лечения, что в совокупности положительно влияет на выживаемость пациентов [5].

Бурное развитие лекарственной терапии обуславливает возрастание интереса к поиску новых методов диагностики и лечения агрессивных неходжкинских лимфом, поражающих только центральную нервную систему – ПЛЦНС. Данный тип опухоли составляет от 4% до 6% всех экстранодальных лимфом и 4% впервые диагностированных злокачественных опухолей ГМ [6,7]. 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 [8].

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 [9].

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). Выше перечисленные протоколы используются не только для

дифференциальной диагностики образований вещества ГМ, но также для мониторинга ответа на лечение [10, 11, 12].

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 позволяет справиться такая новейшая методика МРТ, как диффузионно-куртозисные изображения (ДКИ). Данный способ диагностики основан одновременно как на гауссовской, так и негауссовской моделях молекулярной диффузии [13]. 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.

В зарубежных работах есть немногочисленные исследования по применению ДКИ в дифференцировке ГВСЗ от ВМ [13, 14, 15]. На сегодняшний день в отечественной литературе нет работ, посвященные использованию ДКИ для дифференциальной диагностики ГВСЗ и ВМ в зависимости от гистологической структуры очага первичной опухоли.

Единичные зарубежные исследования выявили, что показатели ДКИ (СК, АК и РК) достоверно коррелировали с ядерно-цитоплазматическим отношением ПЛЦНС [17, 18]. В отечественной литературе нет опубликованных работ, где оцениваются возможности диффузионно-куртозисной МРТ (ДК-МРТ) в дифференциальной диагностике ПЛЦНС и ГВСЗ.

В зарубежной литературе описаны немногочисленные исследования, в которых оценивались параметры диффузии метастазов в веществе ГМ разных различных первичных опухолей [19, 20, 21, 22, 23, 24, 25]. По результатам анализа зарубежной и отечественной литературы не было найдено исследований по оценке параметров ДК-МРТ в дифференциальной диагностике ВМ в зависимости от гистологического строения первично выявленного опухолевого очага.

В отечественных и зарубежных источниках имеются единичные работы по оценке показателей ДКИ перитуморального отека ГВСЗ и ВМ [26, 27]. Исследования по оценке перитуморального отека ГВСЗ и ПЛЦНС с помощью ДК-МРТ не найдены ни в зарубежной, ни в отечественной литературе. Учитывая малоизученность возможностей ДКИ в дифференциальной диагностике перитуморального отека ГВСЗ, ПЛЦНС и ВМ, использование ДКИ поможет повысить качество лучевой диагностики церебральных злокачественных опухолей, что в свою очередь позволит выбрать оптимальную тактику лечения и повысит выживаемость данной категории пациентов.

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.

Научная новизна

1. 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.

2. 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).

3. 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 работы

1. 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 вышеперечисленное повышает качество предоперационной диагностики

первичных и вторичных злокачественных внутримозговых новообразований, позволяет выбрать оптимальную тактику лечения, положительно влияет на прогноз, выживаемость и реабилитацию пациента.

2. 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.

Методы и методология исследования

Для осуществления поставленных цели и задач были проведены следующие основные этапы диссертационного исследования:

1. Изучение и анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной методике диффузионно-куртозисной МРТ. В процессе работы над диссертацией было проанализировано 150 источников, из которых 140 зарубежных, 10 – отечественных.

2. Выполнение стандартных протоколов МРТ головного мозга с включением в исследование режима диффузионно-куртозисных изображений пациентам с внутримозговыми образованиями первичного и вторичного генеза, а также условно здоровым добровольцам.

3. Анализ количественных показателей диффузионных куртозиса и тензора с последующей статистической обработкой полученных результатов с помощью программы Statistica, теста Колмогорова–Смирнова, теста Манна–Уитни, порога статистической значимости $p < 0,05$, корреляции Спирмена, кривых Receiver Operating Characteristic (ROC) с измерением площади под кривой ROC (для вычисления чувствительности, специфичности и оптимального порога количественного параметра между статистическими группами)

Объектом диссертационного исследования считались условно здоровые добровольцы, пациенты с глиомами высокой степени злокачественности, первичными лимфомами центральной нервной системы и пациенты с внутримозговыми метастазами рака легкого, рака молочной железы и меланомы.

Всем пациентам с внутримозговыми новообразованиями, вошедшим в исследование, на дооперационном этапе была проведена МР-диагностика, с последующим комплексом лечебных мероприятий в зависимости от наиболее правильной тактики терапии (хирургическое удаление церебральной опухоли, стереотаксическая биопсия новообразования в веществе головного мозга под контролем навигации или химиолучевая терапия) в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России за период с 2019 год по 2022 год.

Предмет научного исследования – анализ количественных и качественных показателей диффузионного куртозиса.

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.

Степень обоснованности, объективности и достоверности результатов исследования

Тема диссертационной работы утверждена на заседании ученого совета НИИ КиЭР ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ (протокол № 2) от 02.03.2020 г.

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.

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 диффузионно-куртозисной МРТ и построение параметрических карт с помощью программ MITK и MATLAB, большой выборке пациентов, применение до 8 количественных и качественных параметров диффузионно-куртозисной 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.

Апробация результатов исследования

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 клиничко-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.

Публикации по теме диссертации

Публикации по теме диссертации включают в себя 2 печатные работы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и наук Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертационных исследований по специальностям 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки), 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки):

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.

Соответствие диссертации паспортам научных специальностей

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки), 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 (медицинские науки), направление исследований п. 3 (Разработка и совершенствование программ скрининга и ранней диагностики онкологических заболеваний).

Личный вклад автора

Автором проведен поиск и углубленный анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, разработаны методы проведения и дизайн исследования, осуществлен набор клинического и архивного материала, создана база данных и осуществлена ее статистическая обработка. Автором самостоятельно выполнено и проанализировано 110 МР-исследований в режиме диффузионно-куртозисных изображений, включенных в работу, сформулированы выводы, разработаны практические рекомендации и оформлена диссертационная работа.

Структура и объем 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Глиальные опухоли высокой степени злокачественности

Среди всех первичных злокачественных новообразований ЦНС глиомы занимают ведущее место и составляют до 31% всех диагностируемых в США опухолей ЦНС и 81% злокачественных опухолей ЦНС [1]. Глиомы (нейроэктодермальные, нейроэпителиальные опухоли) относят к первичным опухолям ЦНС, в связи с тем, что данный тип новообразований исходно возникает из составляющих паренхимы ГМ клеток глии [28]. Уровень заболеваемости в США первичными злокачественными и доброкачественными опухолями ГМ у взрослых (в возрасте 20 лет и старше) составляет 23,8 на 100 000 человек (данные 51 онкологического регистра, 2013 – 2017 гг.) [2]. Согласно мировой статистике, заболеваемость доброкачественными и злокачественными глиомами в совокупности составляет 10,82 случая на 100 тысяч населения [3]. Опухоли глиального ряда делят на доброкачественные (GRADE 1 – 2) и злокачественные (GRADE 3 – 4). На долю злокачественных глиом приходится примерно одна треть всех глиальных опухолей ЦНС, а остальные являются доброкачественными или пограничными злокачественными. Глиобластома является наиболее часто встречающейся первичной злокачественной опухолью вещества ГМ (14,5% всех опухолей и 48,6% злокачественных опухолей ЦНС). Данный тип опухоли чаще встречается у мужчин, чем у женщин [2]. Наиболее часто первичные опухоли ЦНС глиального ряда встречаются у пациентов в возрасте 64 лет. Следует отметить, что заболеваемость этими опухолями характерна для всех возрастных групп [29].

Данные печатной работы «Состояние онкологической помощи населению России» в 2022 году в России показали, что впервые было выявлено 6381 человек с первичными опухолями в веществе ГМ и в других отделах ЦНС, всего к концу 2022 года на учете находилось 37712 пациентов с первичными опухолями ЦНС (25,9 на 100 тыс. населения) [30].

К наиболее вероятным причинам возникновения глиальных опухолей ЦНС относят факторы, выраженно увеличивающие риск развития онкологических заболеваний: большое количество накопленных со временем опасных мутаций в

человеческой популяции в результате высоких темпов урбанизации, приводящих к повышению производительности промышленных предприятий и увеличению количества частных автомобилей, что приводит к нарастающему ухудшению экологической обстановки. Огромное влияние на человеческую популяцию, в связи с вышеописанными процессами, оказывает изменение образа жизни, в частности снижение физической активности, а также существенное изменение характера питания людей, начиная с младенчества — пищевые продукты обеднены питательными веществами. Все это приводит к снижению качества правильной работы иммунитета, что в свою очередь повышает риск развития опухолевых тканей в человеческом организме [28].

Разработанная ВОЗ классификация глиальных опухолей по активности опухолевого процесса, т.е. по степени злокачественности, подразумевает выделение четырех степеней, где наихудший прогноз имеют новообразования IV степени — это максимально активные, быстрорастущие, низкодифференцированные или недифференцированные, злокачественные опухоли (например, глиобластома, пинеобластома), а наилучший прогноз у новообразований I степени — группы глиом, характеризующейся медленным, малоинвазивным ростом и высокой степенью дифференцировки опухолевых клеток (например, плеоморфная ксантоастроцитома, миксопапиллярная эпендимома) (Таблица 1) [4].

Большой вклад в разработку новой классификации опухолей ЦНС внесло открытие изоцитрат дегидрогеназы (isocitrate dehydrogenase, IDH) 1 и 2 в диффузных глиомах [31]. Данная находка привела к тому, что к взрослым диффузным глиомам стали причислять опухоли, имеющие такие генетические особенности как мутация IDH, кодеция 1p/19q и мутации промотора TERT [32]. Для мутаций IDH характерно возникновение на ранних стадиях глиомогенеза. Главной задачей мутантных генов IDH является изменение ферментов IDH, в результате чего данные ферменты начинают продуцировать метаболит 2-гидроксиглутарат. Этот метаболит относят к онкометаболитам, потому что он репрессирует деметилирование ДНК, в результате чего происходит полногеномное

гиперметилирование ДНК. Данный процесс лежит в основе развития опухолевых клеток и тканей [33].

В результате изучения мутаций IDH и наблюдения за пациентами с ГВСЗ пришли к выводу, что пациентов с наличием мутации IDH имеют более высокую выживаемость, чем пациенты с IDH-астроцитомой дикого типа, т.е. без мутации IDH. Данные наблюдения привели к выделению молекулярных подгрупп астроцитом: IDH-мутантной и IDH-дикого типа, хотя гистологические особенности опухоли идентичны [34, 35].

Неоднократно предлагалось использование антител Ki-67 для оценки степени злокачественности [36, 37], в свою очередь ВОЗ никогда не вводила его в систему классификации, потому что на иммунореактивность антитела Ki-67 сильно влияет фиксация и степень продолжительности фиксации формалином парафиновых срезов [37]. Таким образом, индекс Ki-67 изменчив, что не подходит для оценки степени злокачественности.

Таблица 1 – Классификация ВОЗ диффузных глиом, 2021 год, 5-е издание

	Степень злокачественности
Диффузные глиомы взрослого типа	
Астроцитома, IDH-мутант	Grade 2/3/4
Олигодендроглиома, IDH-мутантная и 1p/19q-коделетированная	Grade 2/3
Глиобластома, IDH-дикий тип	Grade 4
Диффузные низкоккачественные глиомы детского типа	
Диффузная астроцитома, измененная MYB или MYBL1	Grade 1
Ангиоцентрическая глиома	Grade 1
Полиморфная нейроэпителиальная опухоль низкой степени злокачественности у молодых	Grade 1

Диффузная глиома низкой степени злокачественности, измененный путь МАРК	Не присвоено
Диффузные глиомы высокой степени злокачественности детского типа	
Диффузная срединная глиома, НЗ К27-измененная	Grade 4
Диффузная полушарная глиома, НЗ G34-мутант	Grade 4
Диффузная глиома высокой степени злокачественности педиатрического типа, НЗ-дикий тип и IDH-дикий тип	Grade 4
Полушарная глиома младенческого типа	Не присвоено

1.2. Первичные лимфомы центральной нервной системы

ПЛЦНС является экстрадуральной неходжкинской лимфомой. Данный тип новообразований вовлекает в опухолевый процесс не только вещество ГМ и спинного мозга, а также лептоменингеальные оболочки и глазное яблоко с прилежащими к нему структурами. Данный тип опухоли характеризуется отсутствием признаков проявления лимфомы за пределами ЦНС [38, 39]. От всех типов лимфом ПЛЦНС составляет 1% [40, 41]. Наиболее часто вышеописанный тип лимфом развивается у иммуносупрессированных пациентов, а на его долю приходится 2 – 5% от всех первичных опухолей ЦНС у данной категории пациентов. Отмечается трехкратное увеличение скорректированной по возрасту заболеваемости ПЛЦНС за последние 20 лет. Данный факт обусловлен ростом заболеваемости ВИЧ-инфекцией, повышением частоты приема иммунодепрессантов населением, увеличением общей заболеваемости, особенно пожилых людей. Прогноз ПЛЦНС лучше и выживаемость выше у пациентов без диагностированного ВИЧ, чем у ВИЧ-компрометированных пациентов [42, 43, 44]. Общая выживаемость составляет 1,5 месяца при отсутствии лечения и 5-летняя выживаемость при наличии терапии достигает 30%. Благодаря внедрению высокодозных схем химиотерапии на основе метотрексата был достигнут значительный прогресс в лечении пациентов с лимфомами ЦНС, что привело к

повышению выживаемости [45, 46]. В среднем возраст при постановке диагноза составляет 65 лет. Отмечается выраженная разница в возрасте выявления ПЛЦНС у иммунокомпетентных пациентов и имеющих иммуносупрессию: у пациентов с хорошим иммунитетом данный тип лимфомы диагностируется в возрасте от 50 до 70 лет, а у пациентов с ослабленным иммунитетом – в возрасте от 30 до 40 лет [44, 47]. ПЛЦНС чаще встречается у мужчин, чем у женщин независимо от состояния иммунитета [42]. При вышеописанном типе лимфомы ЦНС наиболее часто поражаются супратенториальные структуры, чем ствол мозга, мозжечок и спинной мозг. Внутриорбитальная лимфома развивается у 25% пациентов с ПЛЦНС. В свою очередь первичная внутриорбитальная лимфома со течением времени диссеминирует в ЦНС более чем в 80% случаев. Участки поражения при первичной внутриглазной лимфоме, как правило, чаще обнаруживаются в стекловидном теле и сетчатке. Однако первичная лимфома ЦНС редко распространяется системно [48, 49]. Около 95% ПЛЦНС относятся к категории диффузных крупноклеточных В-клеток, оставшиеся 5% включают в себя В-клеточные лимфомы низкой степени злокачественности, Т-клеточные лимфомы и лимфомы Беркитта [48, 49, 50, 51].

Согласно 5 изданию классификации ВОЗ опухолей ЦНС от 2021 года лимфомы включают в себя:

- Лимфомы ЦНС:

1. первичная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома ЦНС;
2. лимфома ЦНС, ассоциированная с иммунодефицитом;
3. лимфоматоидный гранулематоз;
4. внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома.

- Разные редкие лимфомы в ЦНС:

1. MALT-лимфома твердой мозговой оболочки;
2. другие низкоклеточные В-клеточные лимфомы ЦНС;
3. анапластическая крупноклеточная лимфома (ALK+/ALK-);
4. Т-клеточные и НК/Т-клеточные лимфомы [4].

1.3. Опухолевые метастатические образования вещества головного мозга

Метастатические образования вещества ГМ опухолевой природы включают в себя различные по происхождению, гистологической структуре, клиническому течению и результатам лечения злокачественные внутримозговые новообразования, первичной локализацией которых являются опухоли вне ГМ (например, меланома, злокачественное новообразование толстого кишечника). Согласно классификации TNM наличие ВМ характеризует IV стадию опухолевого процесса [52]. ВМ, возникающие из отдаленных первичных солидных опухолей, таких как легкие, молочная железа и меланома, приводят к наиболее неблагоприятному прогнозу [53]. Частота выявления метастазов в веществе ГМ неуклонно растет с течением времени из-за постоянных улучшений качества технологий нейровизуализации, которые помогают обнаружить церебральные метастазы у бессимптомных пациентов, и совершенствования системного лечения первичных опухолевых заболеваний, которые продлевают выживаемость, а вместе с этим увеличивается частота поражения вещества ГМ [9].

Анализ статистики заболеваемости злокачественными новообразованиями в России с учетом усредненных данных кооперативных исследований о частоте церебрального метастазирования показал, что заболеваемость ВМ составила примерно 45,8 случаев на 100 тыс. населения [52]. В США было проведено популяционное исследование, в которое были включены 1215922 пациента. Результаты данного исследования показали, что, из всех пациентов с ВМ из более чем 27 различных гистологических типов первичной опухоли, у 12% обследуемых одновременно с выявлением первичной опухоли были выявлены и ВМ, и данная категория пациентов имела низкий показатель средней выживаемости – около пяти месяцев. Анализ результатов вышеописанного исследования выявил типы опухолей, при которых наиболее часто встречаются метастазы в веществе ГМ: меланома (28%), рак легкого (16 – 26%), почечно-клеточный рак (10,8%) и рак молочной железы (7,6%) [54]. ВМ могут обнаруживаться в виде единичного, солитарного, очага или в виде многоочагового поражения. Солитарные очаги

встречаются примерно у 37–50% пациентов, множественные очаги – у 50–63% пациентов. Церебральные метастазы локализуются в самых различных анатомических структурах ЦНС: непосредственно в паренхиме ГМ, в твердой или мягкой мозговых оболочках, в субарахноидальном пространстве и в желудочках мозга. Наиболее часто встречается супратенториальное расположение ВМ (80 – 85%), наименее часто церебральные метастазы встречаются в ножках и гемисферах мозжечка (10 – 15%), в среднем мозге, мосте и продолговатом мозге (3 – 5%) и в оболочках ГМ (1 – 2%) [55].

Метастатические образования ГМ и спинного мозга согласно 5 изданию классификации ВОЗ опухолей ЦНС от 2021 года подразделяются на две группы:

1. метастазы в паренхиму ГМ и спинного мозга;
2. метастазы в оболочки ГМ [4].

При опухолевых поражениях ЦНС МРТ является наиболее информативным методом диагностики [14]. С помощью этого метода можно определить локализацию и взаимоотношение с различными анатомическими структурами, размеры и объем опухоли, ее структуру, выявить поражение мозговых оболочек. В некоторых случаях МРТ позволяет предположить гистологическую природу первичной опухоли [56].

Особый интерес представляют пациенты с симптоматическими и бессимптомными метастазами в ГМ из невыявленного первичного очага. Зачастую сложно дифференцировать ВМ с помощью стандартных протоколов МРТ. Использование передовых методов МРТ (МРС, МРП, ДВИ и ДТИ) не всегда позволяет более точно высказаться о предполагаемой гистологической структуре опухоли. В этом отношении ДК-МРТ представляет особый интерес как дополнительная методика для дифференциации метастатических образований опухолей различной гистологической структуры первичного очага.

1.4. Диффузионно-куртозисная МРТ в диагностике злокачественных новообразований вещества головного мозга

1.4.1. История развития диффузионно-взвешенных изображений

Целью магнитно-резонансной визуализации является получение контрастного изображения с хорошим пространственным разрешением. Первоначально диагностическая МР-визуализация основывалась на оценке разности плотностей различных тканей для генерации контрастного сигнала. В 1970-х годах работы Лотербура П.К., Мэнсфилда П. и Эрнста Р. привели к эволюционному прорыву в области диагностической визуализации, благодаря чему МРТ стала широко использоваться в медицинских целях [57]. Высокая тканевая контрастность МР-изображений обусловлена не только плотностью протонов молекул воды в структуре ткани, но и их релаксационным свойствам. На первых этапах изучения МРТ оценивали релаксационные свойства протонов молекул воды в режимах T1-ВИ и T2-ВИ. В дальнейшем, изучая диффузионные свойства молекул воды, ученые разработали другие протоколы МРТ, обладающие высоким контрастным разрешением. Одной из важнейших методик МРТ, широко применяемой в современной диагностической визуализации, стала ДВИ. Этот режим был создан усилиями таких исследователей, как Стейскал, Таннер и Ле Бихан. Одной из основных работ Ле Бихан была попытка дифференцировать опухоли печени от ангиом с помощью магнитного резонанса, до того, как применение контрастного препарата (КП) для МРТ вошло в широкую медицинскую практику. В 1984 году ученый предположил, что в солидных опухолях движение молекул воды будет ограничено, что приведет к низким значениям молекулярной диффузии. Проводя анализ данных последних работ Стейскала и Таннера в 1960-х годах, Дени Ле Бихан обнаружил возможность выполнения диффузионного кодирования при использовании определенных импульсов градиента магнитного поля. Наиболее сложной задачей для исследователя оказалось интегрирование градиентов кодирования диффузии в обычные последовательности МРТ. Ле Бихан первоначально работал со сканером 0,5T (Companie Générale de Radiologie, Buc, France) и исследовал печень, однако

так и не смог разработать протокол ДВИ для широкого применения: во-первых, диффузная МРТ была очень медленной и, во-вторых — очень чувствительна к артефактам движения при дыхании [59].

Только после появления эхо-планарной визуализации (echo planar imagin, EPI) в начале 1990-х протокол ДВИ получил широкое применение в клинической практике [58, 59]. Последовательности ДВИ на основе EPI были быстрыми и таким образом решали проблему артефактов движения. Большой вклад в развитие ДВИ и его внедрение в широкое применение в современной визуализации внесли Moseley et al (1990) и Warach et al (1992), после того, как установили, что ДВИ является одним из лучших методов раннего выявления инсульта ГМ в острой стадии [60, 61].

В последовательности ДВИ диффузионные градиенты (ДГ) применяются по обе стороны от 180° импульса перефокусировки. Параметр «b-фактор» определяет диффузионную взвешенность и выражается в $\text{с}/\text{мм}^2$. Он пропорционален квадрату амплитуды и продолжительности применяемого ДГ. Диффузия качественно оценивается на диффузионных изображениях и количественно с помощью измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). Ткани с ограниченной диффузией имеют повышенную интенсивность сигнала на изображении диффузии и гипоинтенсивные на карте ИКД.

1.4.2. Физические основы диффузионной МРТ

1.4.2.1. Диффузионно-взвешенные изображения

Примерно 60% — 70% человеческого тела состоит из воды. Диффузия — это случайное броуновское движение молекул, вызванное тепловой энергией. В идеально однородной среде диффузия случайна и изотропна; т.е. одинакова во всех направлениях (Рисунок 1) [61]. Такая функция распределения вероятности (ФРВ) смещения является гауссовой, и такая диффузия рассматривается как гауссовская диффузия (ГД). ФРВ перемещений молекул воды в пространстве в модели изотропной гауссовской диффузии (ИГД) представлена в виде сферы [63].

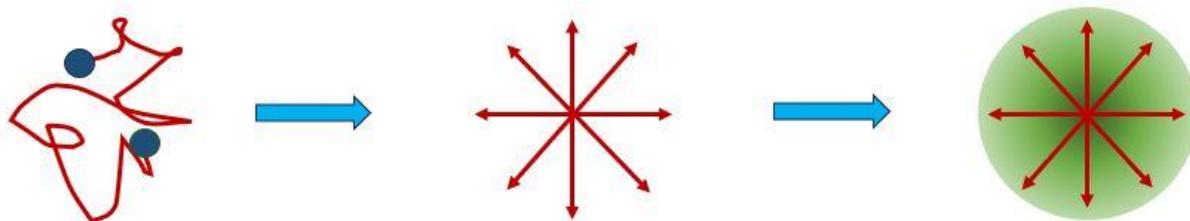


Рисунок 1 – Модель ИГД: молекулы воды равномерно отдаляются от центра по всем направлениям (ФРВ в пространстве представлено в виде сферы).

Вода в тканях человеческого тела разделена клетками и внеклеточными компонентами. Молекулы воды во внеклеточной среде могут относительно свободно перемещаться в пространстве, т.е. имеют относительно свободную диффузию. А молекулы воды внутри клеток ограничены в пространственном перемещении за счет большого количества внутриклеточных органелл, т.е. имеют относительно «ограниченную диффузию». В человеческом теле большое количество типов тканей, и каждый из них имеет свои особенности клеточного строения и характерные только для них пропорции внутри- и внеклеточной жидкости, а значит и обладают особыми диффузионными свойствами. Диффузионные свойства тканей зависят от состояния самих тканей и выражено изменяются при наличии патологических процессов. Так, при новообразованиях высокой степени злокачественности и в тканях с острым инфарктом плотность внутриклеточных компонентов увеличивается, как следствие диффузия становится более ограниченной.

Уравнение, которое характеризует модель ИГД:

$$\ln S(b) = \ln S(0) - bD_{\text{app}},$$

в котором b – фактор диффузии, $S(b)$ обозначает интенсивность МР-сигнала при b -факторе > 0 , $S(0)$ – интенсивность сигнала при b -факторе $= 0$, D_{app} – ИКД вдоль направления ДГ.

Учитывая сложность анатомического строения вещества ГМ, применение модели ГД возможно только при малых значений b -фактора (≤ 1000 с/мм²). Получение стандартных протоколов ДВИ, широко применяемых в современной нейровизуализации, основано именно на модели ИГД (Рисунок 2). Также ДВИ дает качественную и количественную информацию о диффузионных свойствах тканей. Это позволяет в исследованиях МРТ добавить функциональную информацию к анатомической информации, собранной с помощью обычных последовательностей [6464, 65, 66].

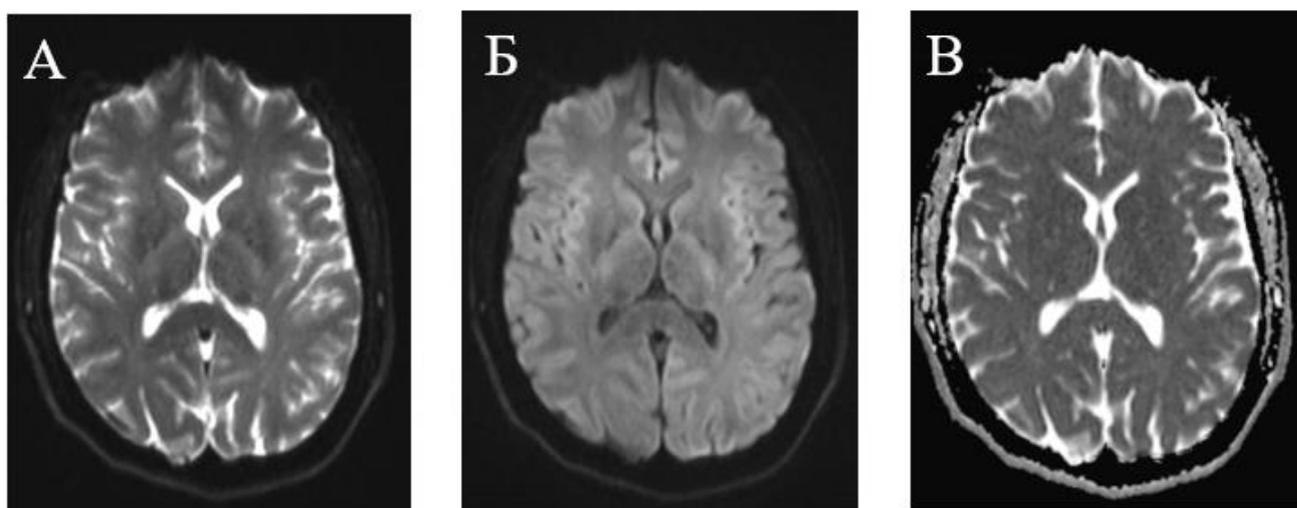


Рисунок 2 – Стандартный протокол ДВИ (ГМ). А – $b=0$ (с/мм²). Б – $b=1000$ (с/мм²). В – Карта ИКД.

ИГД практически не наблюдается в биологических тканях за счет наличия множественных клеточных мембран и органелл, которые препятствуют равномерной диффузии молекул воды во всех направлениях. Одной из таких сложно устроенных биологических тканей является вещество ГМ и спинного мозга. Вещество ЦНС делится на два основных компонента: серое вещество (СВ) и белое вещество (БВ). СВ существенно отличается по клеточному строению от БВ, за счет наличия в своей структуре преимущественно тел нервных клеток (нейронов) и их дендритов, а также глиии (астроцитов, олигодендроцитов и микроглии). БВ практически не содержит тел нервных клеток, а состоит преимущественно из пучков их длинных тонких выступов – аксонов, окруженных

плотной миелиновой оболочкой, которые соединяют области СВ друг с другом и переносят электрические импульсы между нейронами. Миелин, окружающий нервные волокна, имеет очень плотную структуру и изолирует аксоны друг от друга. Данные свойства миелина способствуют быстрому распространению электрических сигналов вдоль аксонов. Основной составляющей миелина являются липиды, а поскольку большую часть БВ ГМ составляют нервные волокна, то именно они и придают окраску БВ [67].

1.4.2.2. Диффузионно-тензорные изображения

ДТИ вещества ГМ представляют собой контрастные карты протонов воды, создаваемые непосредственным окружением протонов и их подвижностью. Движение молекул воды является случайным и равномерным во всех направлениях и, следовательно, изотропным в областях с небольшими ограничениями движения молекул воды или без этих ограничений, образуемыми межклеточными компонентами, например, спинномозговая жидкость в желудочках. В отличие от спинномозговой жидкости, путь молекулы воды вдоль аксонов БВ ограничен физическими границами, такими как оболочка аксона, из-за чего молекула воды движется быстрее вдоль длинной оси волокна, чем поперек него. Это движение называется анизотропным (Рисунок 3). Диффузия молекул воды вдоль длинной оси аксона называется аксиальной (АД) или продольной, а диффузия поперек аксона – радиальной (РД) или поперечной. ФРВ перемещений молекул воды в пространстве в модели анизотропной гауссовской диффузии (АГД) представлена в виде эллипсоида [68].

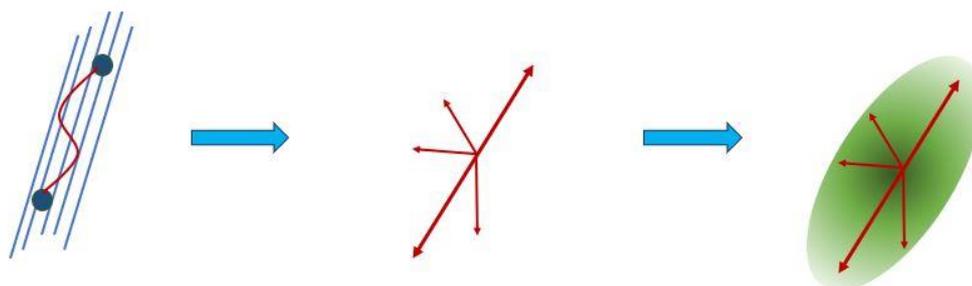


Рисунок 3 – Модель АГД: распределение молекул воды быстрее вдоль длинной оси нервного волокна, чем поперек него (ФРВ в пространстве выражается в виде эллипсоида).

Таким образом следующим этапом в развитии диффузионной визуализации мозговых структур стало использование модели АГД, которая легла в основу получения ДТИ.

Применение нескольких ДГ во время получения ДТИ позволяет обнаруживать микроскопическое движение воды. Свободно распространяющиеся молекулы воды будут двигаться быстрее во время получения изображения, чем молекулы воды, имеющие ограничения на своем пути. Чтобы охарактеризовать направление диффузионного движения в трехмерном пространстве, исследования производятся путем применения ДГ по меньшей мере в шести разных направлениях. Для каждого вокселя степень диффузионной взвешенности количественно оценивается за счет вычисления отношения сигналов с ДГ и без них для каждого из шести или более неколлинеарной ориентации градиента, что приводит к получению по меньшей мере 6 различных изображений, взвешенных по диффузии, в каждом из которых отмечается постепенное уменьшение сигнала из-за движения протонов воды в направлении каждого конкретного градиента [69].

ДТИ позволяет оценить количественные параметры диффузии с помощью вычисления тензора диффузии (ТД). Этот показатель представляет собой математическое описание трехмерного эллипсоида, который отображает величину и ориентацию диффузии в каждом отдельном вокселе (Рисунок 4).

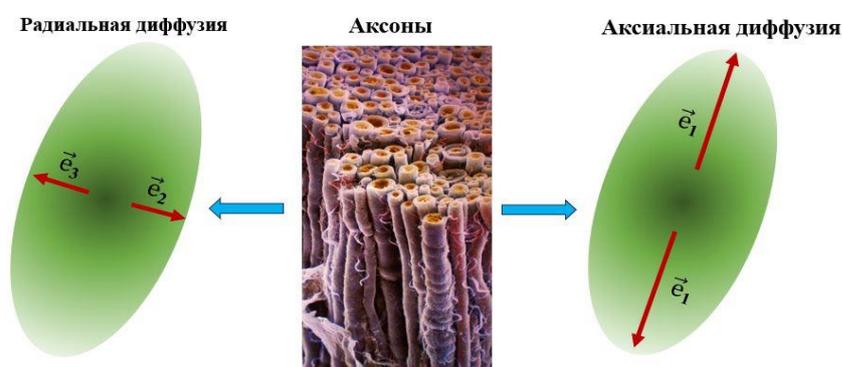


Рисунок 4 – Модель диффузии молекул воды в анизотропных тканях (например, в нервном волокне) и их распределение с помощью ТД. Молекулы воды (представлены красными стрелочками) диффундируют преимущественно вдоль длинной оси волокна. ТД представлен в виде эллипсоида. Главная ось эллипсоида \vec{e}_1 отражает аксиальную (продольную) ориентацию диффузии. Короткие оси эллипсоида \vec{e}_2 и \vec{e}_3 характеризуют радиальное (поперечное) направление диффузии.

ТД непосредственно связан с тремя соответствующими векторами ориентации (собственными векторами, $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$), которые описывают эллипсоид диффузии по его наибольшим осям. Таким образом ТД (D) является тензором 2-го порядка. Среднее собственное значение ТД отражает величину диффузии, называемую средней диффузией (СД) или ИКД:

$$\text{СД} = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)/3.$$

Степень, в которой одно собственное значение, λ_1 , доминирует над двумя другими, λ_2 и λ_3 , определяет степень анизотропии, то есть степень ориентационного предпочтения в вокселе, обычно измеряемую как фракционную анизотропию (ФА):

$$\text{ФА} = \sqrt{\frac{3}{2}} \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \text{СД})^2 + (\lambda_2 - \text{СД})^2 + (\lambda_3 - \text{СД})^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}.$$

Составляющие ТД позволяют получить значение относительной анизотропии (ОА):

$$\text{ОА} = \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \text{СД})^2 + (\lambda_2 - \text{СД})^2 + (\lambda_3 - \text{СД})^2}}{\sqrt{3}\text{СД}}.$$

ФА и ОА отражают степень отклонения диффузии от изотропной, т.е. характеризуют модель АГД. Значения ФА и ОА варьируют от 0 до 1. При модели ИГД ФА и ОА равны 0 (Рисунок 5). ФА более широко применяется в нейрорадиологии по сравнению с ОА из-за более низкой чувствительности к шумовым артефактам, ухудшающим качество изображений.

Наибольшее собственное значение, λ_1 , представляет собой АД и отражает целостность аксонов, тогда как λ_2 и λ_3 количественно определяют РД и отражают целостность миелина

$$\lambda_T (\text{РД}) = (\lambda_2 + \lambda_3) / 2.$$

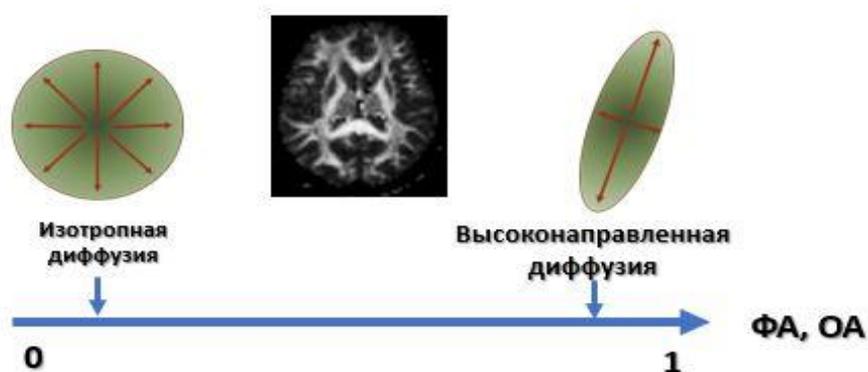


Рисунок 5 – Степень отклонения диффузии от изотропной при ФА и ОА.

Для получения ДТИ вещества ГМ необходимо принимать во внимание факт того, что диффузия в большей степени анизотропна за счет наличия множественных препятствий в виде клеточных компартментов и мембран, которые препятствуют равномерному распределению молекул водорода в клетке и тканях. Таким образом повышение чувствительности ДГ вдоль предпочтительного направления диффузии позволяет получить необходимое качество ДТИ вещества ГМ. Затем с помощью сканера фиксируют диагональные элементы ТД (т.е. D_{xx} , D_{yy} и D_{zz}), которые соответствуют ИКД. Данные коэффициенты оценивают с помощью ДГ, приложенных вдоль направлений осей x , y и z . Сумма диагональных компонентов ТД называется следом ТД. Данный показатель всегда постоянен [68].

След ТД:

$$\text{Tr}(D) = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 = D_{xx} + D_{yy} + D_{zz} = 3\text{СД.}$$

$\text{Tr}(D)$ – сумма диагональных элементов ТД.

Важным свойством суммы диагональных элементов ТД является возможность воспринимать модель АГД как ИГД. Данное свойство используется при остром ишемическом инсульте: сумма диагональных элементов ТД позволяет более точно оценить объем поражения ГМ за счет удаления нежелательной анизотропии трактов белого вещества [70].

ДТИ позволяет создать микроархитектурные детали участков БВ и предоставляет информацию о его целостности [62]. Нарушение микроструктуры

БВ, обнаруживаемое с помощью ДТИ, может отражать нарушение миелина, структуры цитоскелета или плотности аксонов [71].

ДТИ легли в основу построения МР-трактографии (Рисунок 6).

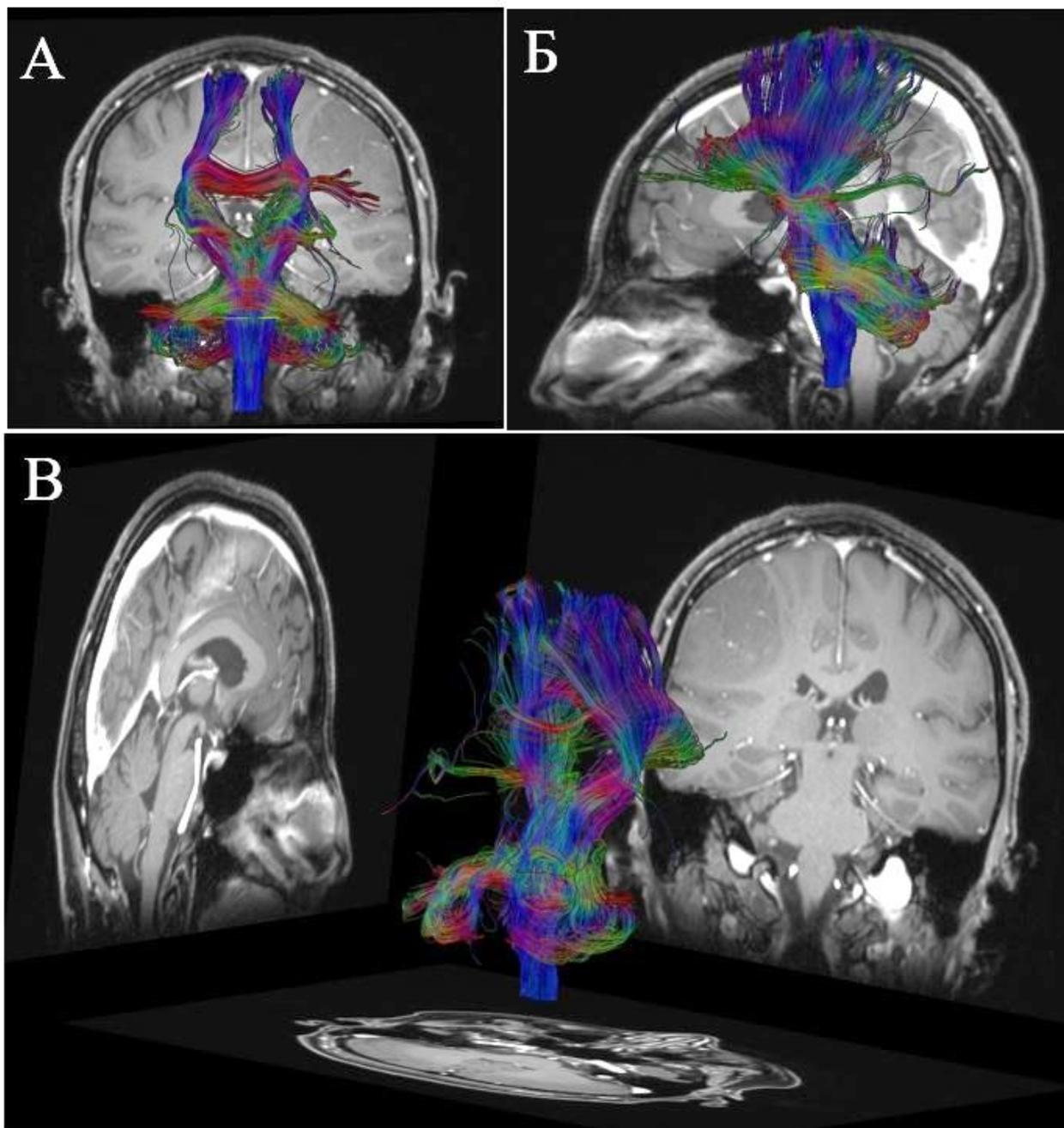


Рисунок 6 – Магнитно-резонансная трактография: А – Коронарная плоскость. Б – сагиттальная плоскость. В – 3D-реконструкция. Цветом обозначены направления трактов белого вещества (основных векторов диффузионных тензоров, оси x, y и z): красный цвет – ось x (право↔лево), зеленый цвет – ось y (вперед↔назад), синий цвет – ось z (вверх↔вниз).

Недостатки диффузионно-взвешенных и диффузионно-тензорных изображений

Диффузия молекул воды имеет свои особенности ФРВ в биологических тканях, включая вещество ГМ, за счет наличия множественных барьеров в виде клеточных мембран, внутриклеточных компартментов и различных включений внеклеточного матрикса. Все эти структуры изменяют ФРВ диффузии молекул воды. Диффузия меняет свои характеристики и уже не является ГД, а ТД 2-го порядка не подходит для ее определения. Такую диффузию называют негауссовой (НД) (Рисунок 7) [72, 73,74].

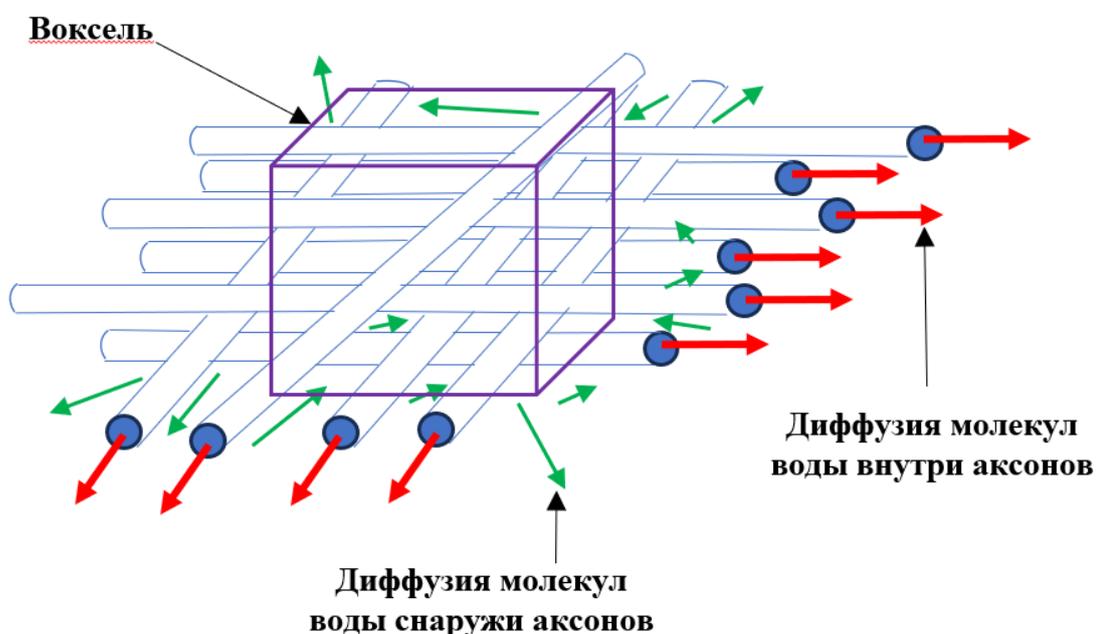


Рисунок 7 – Истинное распределение диффузии в веществе ГМ в одном вокселе.

1.4.2.3. Диффузионно-куртозисные изображения

Количественная оценка степени НД может быть полезна для характеристики связанных тканевых структур, от которых зависит ФРВ. Все это указывает на то, что вычисление показателей НД требует особых условий, которые включают в себя проведение измерения сигнала магнитного резонанса для как можно большего количества направлений ДГ, необходимо применение специальных математических алгоритмов, которые помогут вычислить главные и

второстепенные направления диффузионного движения молекул воды (кластерный анализ, анализ q -пространства и др.).

Метод для оценки куртозиса ФРВ диффузии воды в ГМ с помощью относительно простых протоколов визуализации, взвешенных по диффузии, получил название ДК-МРТ и является естественным продолжением метода ДТИ.

Куртозис (от греческого: $\kappa\upsilon\rho\tau\acute{o}\varsigma$, $kurtos$ или $kurtos$, что означает «изогнутый, дугообразный») — это безразмерная статистическая единица измерения для количественной оценки негауссовского произвольного распределения вероятностей [75]. Если M_n является n -м моментом распределения относительно его среднего значения, то куртозис можно определить как

$$K = \frac{M_4}{M_{22}} - 3.$$

Для количественной оценки диффузионной анизотропии важно определять ТД и тензор куртозиса (ТК) W . ТК является тензором 4-го порядка. В пространственной системе координат собственные векторы ТК совпадают с векторами ТД. Данный факт позволяет вычислить значения составляющих вектора ТК с помощью значений векторов ТД, поскольку значения векторных составляющих ТК по осям, диагоналям, субдиагоналям и т.д. коррелируют с направлением собственной системы координат ТД.

Представленное ниже уравнение позволяет рассчитать связь ТК с измеряемым коэффициентом куртозиса (ИКК) K_{app}

$$D_{app}^2 K_{app} = M_D^2 \sum_{i=1}^n W_i$$

D_{app} — ИКД в направлении соответствующего ДГ, K_{app} — ИКК в направлении соответствующего ДГ, M_D — СД, W — векторный компонент ТК в направлении ДГ.

С помощью уравнения также можно оценить зависимость интенсивности МР-сигнала S от фактора чувствительности диффузии b для ДК-МРТ:

$$\ln[S(b)] = \ln[S(0)] - bD_{app} + \frac{1}{6}b^2D_{app}^2K_{app}.$$

Это уравнение в процессе МР-исследования помогает вычислить значения

ИКД и ИКК по результатам измерения интенсивности диффузионно-взвешенного МР-сигнала, $S(b)$ и $S(0)$ в направлении каждого наложенного ДГ.

ТД и ТК имеют различные характеристики: ТД состоит из $3^2 = 9$ компонентов, но из-за симметрии только 6 являются независимыми, а ТК в свою очередь имеет $3^4 = 81$ компонент, но из-за симметрии только 15 независимы. Таким образом полное угловое изменение диффузионного куртозиса фиксируется $6 + 15 = 21$ комбинированными степенями свободы для ТД и ТК. Согласно этим вычислениям для получения независимых компонентов диффузионного куртозиса необходимо проведение измерения сигнала магнитного резонанса ДГ минимум по 15 (или более) непараллельным направлениям. Оптимально использование не менее 30 направлений ДГ, благодаря чему улучшается оценка показателей ДКИ поскольку, во-первых, показатели диффузии менее чувствительны к артефактам движения, например, вызванным пульсацией артерий мозга; во-вторых, можно эффективно усреднить некоторые из более высоких угловых частот, связанных с пренебрегаемыми членами разложения в ряд уравнения для $\ln [S(b)]$ [73]. Таким образом ДК-МРТ является более совершенным методом получения диффузионных изображений, поскольку позволяет получать одновременно ТД и ТК. В современной визуализации ДКИ – единственный метод МР-диагностики, включающий в себя модели как ГД, так и НД. В моделях ГД распределения молекул воды в пространстве куртозис всегда равен нулю, а для моделей НД распределения молекул воды в пространстве вследствие содержания множества различных клеточных и внеклеточных компартментов куртозис всегда будет больше нуля.

Куртозис и пространство Фурье (q-пространство): куртозис пространства Фурье исчезает для ГД, поскольку преобразование Фурье для ГД также является гауссовым, в остальном пространства Фурье отличается от диффузионного куртозиса по физическим параметрам. В ряде работ было выявлено, что для оценки куртозиса не требуется использования полного q-пространственного изображения, однако в единичных исследованиях сообщалось о значительных артефактах в

изображениях, взвешенных по диффузии, связанных с частичным кодированием Фурье [76].

Для вычисления значений показателей ДКИ необходимо соблюдение особых условий:

- измерения МР-сигнала проводится минимум для двух (или более) значений b -фактора больше нуля;
- нижняя граница значения b -фактора должна составлять 1000 с/мм^2 ;
- верхняя граница значения b -фактора должна состоять в диапазоне $2000\text{-}3000 \text{ с/мм}^2$.

При несоблюдении данных условий, особенно использование максимальных значений b -фактора ниже 2000 с/мм^2 , точность оценки значений ДКИ выражено снижается [71, 77].

С помощью ДКИ можно получить оценку показателей не только для всех стандартных показателей ДТИ, а также для нескольких дополнительных показателей, связанных с диффузионным куртозизмом, а именно:

1) Средний куртозис (СК) – величина куртозиса, значения которой рассчитывают из суммы значений по всем диффузионным направлениям; показывает, насколько распределение диффузии отклоняется от гауссовского.

2) Радиальный куртозис (РК) отражает движение молекул, перпендикулярное направлению аксонов; увеличение значений наблюдается при повреждении клеточных мембран, миелиновых листков, разрыва аксонов.

3) Аксиальный куртозис (АК) отражает движение молекул параллельно аксонам; относительно низкий в БВ, так как диффузия вдоль аксонов свободная и относительно не ограничена, что ведёт к наименьшему отклонению от гауссовского распределения.

4) Куртозисная анизотропия (КА) характеризует анизотропию значений куртозиса и дополняет параметр ФА данными о тканевой анизотропии в области пересекающихся волокон.

5) Фракция аксональной жидкости (ФАЖ) характеризует процентное

содержание жидкости внутри нервного волокна (или фракция внутриклеточной жидкости (ФВЖ)), а также отношение объема жидкости внутри аксона к сумме экстра- и внутриаксональных объемов жидкости. Во всех этих расчетах исключается миелин. В веществе ГМ ФАЖ используется для уточнения степень выраженности потенциальной потери нервных волокон.

6) Аксиальная диффузия экстрааксональной жидкости (АДЭАЖ, с/мм^2), или аксиальная диффузия внеклеточной жидкости (АДВЖ) характеризует диффузионное движение молекул воды в промежутках между телами нейронов, дендритами, аксонами и другими внеклеточными компонентами. Вычисление АДЭАЖ осуществляется по составляющим ТК в направлении максимального главного вектора.

7) Радиальная диффузия экстрааксональной жидкости (РДЭАЖ, с/мм^2), или радиальная диффузия внеклеточной жидкости (РДВЖ) характеризует диффузионное движение молекул воды в промежутках между телами нейронов, дендритами, аксонами и другими внеклеточными компонентами. Вычисление РДЭАЖ осуществляется по составляющим ТК в направлении, перпендикулярном направлению максимального главного вектора.

8) Извилистость траектории диффузии (ИТД) отражает выраженность извитости траектории диффузионного движения молекул воды: чем больше ИТ, тем больше «микропреград» в виде тел нейронов, дендритов, аксонов и других микроструктур встречает молекула воды при движении. Это показатель отражает степень потери миелина нервным волокном [78, 79, 80, 81].

На рисунке 8 изображены параметры карт куртозиса в условно здоровом головном мозге.

Существует ряд факторов, которые могут привести к ошибкам в значениях диффузионного куртозиса, оцененных с помощью ДКИ, которые, по сути, совпадают с ошибками для ДТИ. К ним относятся неоднородная релаксация T2, изменения длительности градиентного импульса, движение пациента, артефакты изображения, перфузия, патологические включения в ликворе, неточность

подгоночной модели, неполный учет вкладов градиента изображения в значения b -фактора и шум, и влияние этих факторов может зависеть от времени диффузии. Таким образом, название «кажущийся» вполне заслужено как для коэффициентов диффузии, оцененных с помощью МРТ, так и для диффузионного куртозиса.

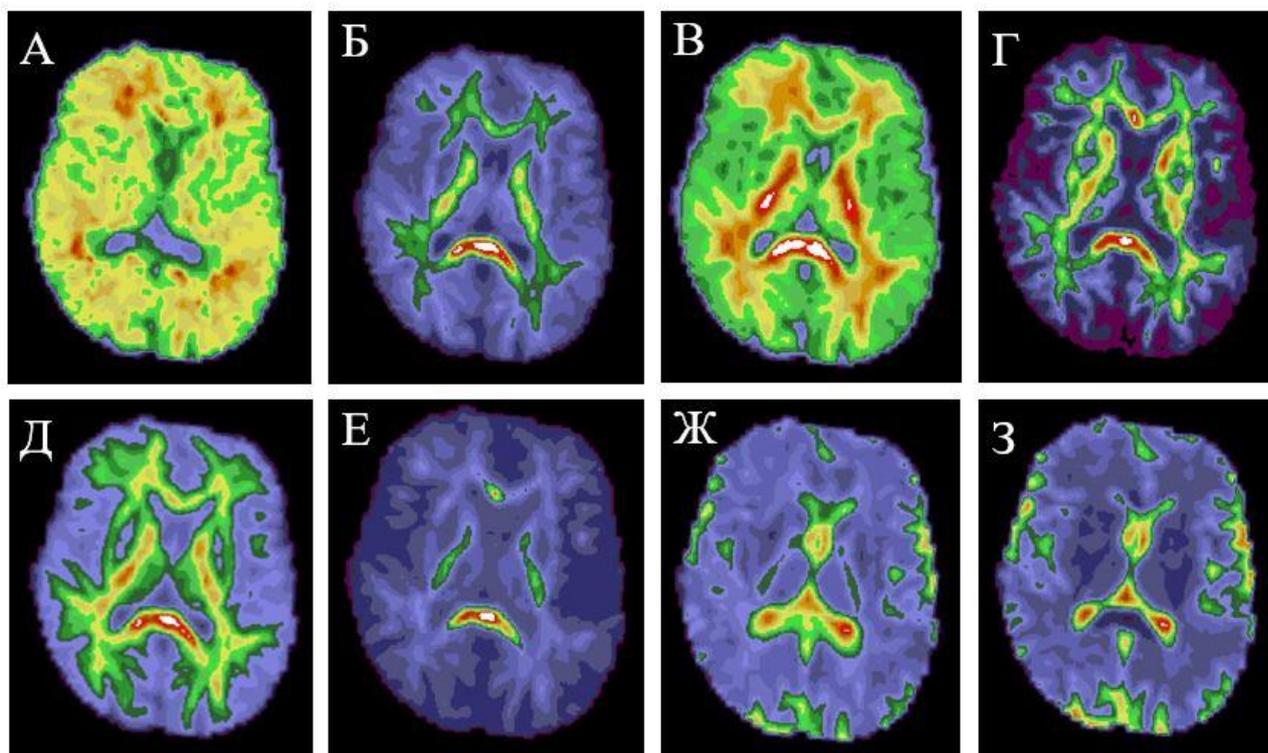


Рисунок 8 – Карты ДКИ в аксиальной проекции на уровне подкорковых ядер, в условно здоровом ГМ (MITK, PET 20). А – АК. Б – РК. В – СК. Г – КА. Д – ФАЖ. Е – ИТД. Ж – АДЭАЖ. З – РДЭАЖ.

Воспроизводимость измерений негауссовой ДКИ аналогична воспроизводимости стандартных измерений ДТИ [82]. Для ДКИ шум особенно важен из-за использования более высоких максимальных значений b -фактора, чем для ДТИ, а неадекватное SNR (signal-to-noise ratio, отношение сигнал/шум) имеет тенденцию вызывать завышение значений куртозиса [83].

Существенное преимущество ДКИ перед ДТИ заключается в том, что дополнительные показатели, количественно определяющие диффузионное негауссовское распределение, могут предоставить новую информацию для более точной характеристики как нормальной, так и патологически измененной ткани ГМ. Это может быть особенно важно в СВ, поскольку диффузия в его структуре

почти изотропна, что ограничивает значение ФА и другие показатели АГД, получаемые с помощью ДТИ [84, 85].

Показатели ДКИ дополняют показатели ДТИ и служат более надежным биомаркером выявленных изменений благодаря двум своим свойствам:

1. Большая чувствительность к таким свойствам ткани, как проницаемость клеточной стенки и неоднородность микроструктурного строения.
2. Меньшая чувствительность к определенным артефактам.

В исследовании Qin W et al. 2009 было показано, что СК в СВ существенно меньше изменяется из-за контаминации спинномозговой жидкости, чем СД или ФА [73]. Дополнительная информация, предоставляемая ДКИ, может использоваться для оценки показателей интравоксельных пересечений волокон, что невозможно с ДТИ; как следствие, ДКИ может использоваться для улучшения определения направления волокна на основе ДТИ [77]. Таким образом, ДКИ обеспечивает более полную характеристику диффузии воды в веществе ГМ, чем ДТИ и ДВИ.

1.4.2.4. Диффузионно-куртозисная МРТ в дифференциальной диагностике глиом высокой степени злокачественности и внутримозговых метастазов

ГВСЗ и ВМ являются наиболее распространенными злокачественными опухолями вещества ГМ у взрослых. Предоперационная дифференциальная диагностика этих злокачественных опухолей зачастую осложнена сходством нейровизуализационных признаков этих опухолей, а также большим количеством гистологических групп ВМ в зависимости от этиологии первичного опухолевого очага. В связи с этим более точная предоперационная дифференцировка между ГВСЗ и ВМ способствует выбору наиболее целесообразной тактики лечения и последующему наблюдению, особенно когда солитарные метастазы в веществе ГМ выявляются до первичного очага опухолевого новообразования [86].

Как высокозлокачественные глиомы, так и метастатические опухоли вещества ГМ отражают высокую степень сложности строения опухолевых тканей,

включая повышенную плотность клеток, большую ядерную атипию, гетерогенность за счет некроза или кровоизлияний и пролиферации эндотелия [87]. ДТИ как метод дифференцировки ГВСЗ и одиночных ВМ показал хорошие результаты в некоторых исследованиях, но этот метод не может дифференцировать данные патологии достаточно точно, также были получены и противоречивые результаты [88].

Согласно зарубежным работам ДКИ вселяет большую надежду в способность более точно дифференцировать ГВСЗ от ВМ [13, 14, 15]. В отечественной литературе есть единичное исследование, в котором дифференцировались ГВСЗ и церебральные метастазы с использованием ДКИ. В данном исследовании ВМ не разделяли на группы в зависимости от гистологического типа первичного опухолевого очага [16]. На сегодняшний день нет работ, посвященных использованию ДКИ для дифференциальной диагностики ГВСЗ и ВМ в зависимости от гистологического строения первичного опухолевого очага.

1.4.2.5. Диффузионно-куртозисные изображения в оценке перитуморального отека и неизмененного по данным стандартной МРТ контрлатерального белого вещества у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности и внутримозговыми метастазами

Отек вещества ГМ — это патологическое состояние, характеризующееся избыточным накоплением жидкости в паренхиме ГМ. Отек ГМ по механизму развития можно разделить на цитотоксический, ионный и вазогенный типы. Цитотоксический отек ГМ характеризуется набуханием клеток, вызванным повышенной проницаемостью осмолитов (Na^+ и Cl^-) и внутриклеточной жидкости. Данный тип отека развивается вследствие ишемии вещества ГМ и недостатка АТФ. В дальнейшем развивается ионный или осмотический отек в результате перераспределения жидкости и осмолитов между внесосудистым и внутрисосудистым пространством. Вазогенный отек возникает в результате повреждения ГЭБ и преимущественно развивается в паренхиме ГМ, окружающей

почти все злокачественные опухоли ЦНС, а также церебральные абсцессы [89, 90]. Перитуморальный отек ГВСЗ, в отличие от ПЛЦНС и ВМ, характеризуется наличием опухолевых клеток в структуре вазогенного отека, располагающихся преимущественно вдоль неразрушенных периваскулярных пространств и проводящих нервных волокон. Согласно последним исследованиям немаловажную роль в развитии перитуморального отека ВМ может играть нарушение целостности глимфатической системы. Это связано с затруднением выведения интерстициальной жидкости вещества ГМ по поврежденным опухолевыми клетками глимфатическим путям, что способствует накоплению жидкости и в опухолевом интерстиции, и в окружающем опухоль БВ ГМ [91].

Наличие воды в тканях ГМ проявляется в виде длительного времени релаксации T2, что приводит к увеличению значений T2-ВИ и, таким образом, определяет наличие или отсутствие отека вещества ГМ [92]. Для визуализации движения молекул воды в пораженных участках ГМ используются расширенные параметры МРТ – ДВИ и ИКД. Низкие значения карт ИКД отражают ограничение диффузии молекул воды, вызванное набуханием клеток и уменьшением внеклеточного пространства [93]. С другой стороны, высокие значения карт ИКД характеризуют повышенную подвижность молекул воды через поврежденный ГЭБ [94]. На движение молекул воды во внеклеточном пространстве также влияет клеточность опухолевого образования: чем выше клеточность, тем более ограничено движение молекул воды, что проявляется в снижении значений карт ИКД [95, 96]. В некоторых случаях невозможно дифференцировать злокачественные образования в веществе ГМ с помощью оценки ДВИ и карт ИКД перифокального отека, что требует разработки более совершенных методов диагностики [97].

Оценка наличия или отсутствия микроскопической опухолевой инфильтрации в перитуморальном вазогенном отеке по данным стандартных протоколов МРТ затруднена. Это связано с визуализационными характеристиками зон перитуморального отека, которые в обоих случаях представлены повышенным

МР-сигналом в режиме T2-ВИ, отсутствием ограничения диффузии на картах ИКД и накопления КП в режиме T1-ВИ [98].

В ряде исследований большой акцент делается на оценку параметров ДКИ зоны отека вокруг опухоли. Результаты данных исследований достаточно противоречивы: часть исследований показала высокую информативность ДКИ в выявлении различий между вазогенным отеком без каких-либо включений и отеком с наличием опухолевых клеток разной степени концентрации в структуре, в других исследованиях таких различий не было выявлено [87, 99, 100].

Основываясь на разном гистологическом строении перифокального отека ГВСЗ, ПЛЦНС и ВМ, анализ перитуморальных областей в БВ ГМ может оказаться более информативным, чем анализ структуры вещества самой опухоли. Визуализация микроскопической протяженности инфильтративного характера высокозлокачественных глиом является затруднительной для стандартных протоколов МРТ [101]. В некоторых, ранее проведенных исследованиях, метод ДВИ показал многообещающие результаты в определении «инфильтративного отека»: были выявлены низкие значения СД вазогенного отека при метастатических опухолях, чем в области перитуморального отека при высокозлокачественных глиомах [88, 102, 103]. В то же время значения ФА показали противоречивые результаты. В ряде исследований сообщалось, что параметр ФА в перитуморальном отеке ВМ и астроцитом высокой степени злокачественности существенно не отличался, другие авторы сообщали, что ФА была значительно менее выражена в отеке вокруг церебральных метастазов, чем в отеке вокруг глиобластом [104, 105, 106].

В одном из зарубежных исследований использовали ДКИ для дифференцировки вазогенного отека от инфильтративного. Значение СК перитуморального отека ГВСЗ было значительно выше, чем отека солитарных метастазов в веществе ГМ. СК отражает сложность структуры ткани, чем выше значение, тем сложнее структура. Это означает, что структура перитуморального отека у ГВСЗ была более сложной, чем у ВМ. Результаты данного исследования показали, что СК может быть использован для дифференцировки опухолево-

инфильтрированного отека от чисто вазогенного отека и может помочь провести различие между ГВСЗ и ВМ до операции [26].

1.4.2.6. Диффузионно-куртозисная МРТ в дифференциальной диагностике первичных лимфом центральной нервной системы и глиом высокой степени злокачественности.

Схожая рентгенологическая картина часто наблюдается у ПЛЦНС и ГВСЗ. Методы лечения и прогноз у пациентов с данными новообразованиями существенно отличаются. Хирургическое удаление рекомендовано при ГВСЗ. Высокодозная химиотерапия и консолидирующая лучевая терапия без хирургического удаления рекомендована как стандарт лечения для ПЛЦНС [107, 108].

Ранние исследования ДВИ показали, что значения карт ИКД могут быть использованы для дифференцировки лимфом головного мозга и ГВСЗ вследствие того, что первичные лимфомы имеют большее ядерно-цитоплазматическое отношение, более крупные клетки, и, как следствие, большее ограничение диффузии молекул воды, чем ГВСЗ [109].

Единичные зарубежные исследования выявили, что все значения параметров диффузии (ФА, СД, АД, РД) при ПЛЦНС были ниже, чем у ГВСЗ, однако не были статистически значимыми. Между тем, ROC-кривая нормализованных или ненормализованных параметров куртозиса чаще были выше, чем аналогичные значения диффузии при дифференцировке глиобластом и ПЛЦНС. Эти результаты показали, что значения куртозиса при ДКИ были более чувствительны, чем значения диффузии, так как отражали истинные микроструктурные различия между этими двумя типами опухолей. Полученные результаты были аналогичны предыдущим исследованиям [13]. Первичные опухоли ЦНС имеют классические патоморфологические признаки, включающие в себя плотное скопление клеток, небольшое внеклеточное пространство, разреженный цитоплазматический матрикс. В структуре ПЛЦНС и ГВСЗ обмен молекул воды между внутрисосудистым и внесосудистым пространством может происходить почти без

помех, потому что сосудистая система опухоли незрелая и в стенках опухолевых сосудов существует множество микропор. Следовательно, плотное скопление опухолевых клеток и ядерно-цитоплазматическое отношение, которые были оценены в этом исследовании, могут отображать степень ограничения диффузии молекул воды во внутри- и внеклеточном пространствах соответственно. Значения плотности опухолевых клеток и ядерно-цитоплазматического отношения в ПЛЦНС выше, чем в глиобlastомах. Эти структурные особенности ПЛЦНС объясняют большую степень ограничения диффузии молекул воды как во внутри-, так и во внеклеточном пространствах при ПЛЦНС, чем при ГВСЗ. Согласно исследованиям, ИКД воды в режиме ДВИ, был зависим от степени диффузии воды во внеклеточных пространствах, а не во внутриклеточных пространствах, потому что диффузионная способность воды во внеклеточных пространствах гораздо выше, чем во внутриклеточных пространствах. В ряде исследований разница в значении диффузии, полученной с помощью ДКИ, не была существенной. Это, вероятно, может быть связано с индивидуальными патологическими особенностями уплотненных опухолевых клеток и небольшим внеклеточным пространством в сравниваемых опухолях, а также с различиями используемых статистических методов (статистика с коррекцией Бонферрони, т.е. с применением метода противодействия проблеме множественных сравнений) [109]. В других исследованиях корреляционный анализ показал, что все показатели диффузии и куртозиса хорошо коррелируют с ядерно-цитоплазматическим отношением в ПЛЦНС, однако не было выявлено корреляции с ядерно-цитоплазматическим отношением в глиобlastомах. Вероятно, это связано с тем, что ПЛЦНС обладают лучшей однородностью по размеру и морфологии опухолевых клеток и ядер по сравнению с ГВСЗ.

Клеточное строение глиобlastом и ПЛЦНС не коррелировало ни с какими показателями диффузии или куртозиса как в нормализованных, так и в ненормализованных значениях. Это может быть связано с выраженной внутригрупповой разницей в клеточном строении и пространственной неоднородности распределения опухолевых клеток как в ГВСЗ, так и в ПЛЦНС. В

целом эти результаты свидетельствуют о том, что внутриклеточное ограничение диффузии молекул воды, представленное ядерно-цитоплазматическим отношением, сильно влияет на коэффициент диффузии воды и диффузионный куртозис в ПЛЦНС [18].

В отечественной литературе не было найдено исследований, где оценивались возможности ДКИ в дифференциальной диагностике ПЛЦНС и ГВСЗ.

1.4.2.7. Диффузионно-куртозисная МРТ в дифференциальной диагностике внутримозговых метастазов в зависимости от гистологического типа первичной опухоли.

В зарубежной литературе описаны единичные исследования, в которых оценивались параметры диффузии в структуре ВМ. В исследовании Ulu E. et al (2022) оценивали значения ИКД церебральных метастазов рака легкого, рака молочной железы и меланомы [17]. Согласно результатам данного исследования было выявлено, что мелкоклеточный рак легкого имел самые низкие значения ИКД по сравнению с ВМ при немелкоклеточном раке легкого, раке молочной железы и меланомы. Большая часть исследований была направлена на оценку значения ИКД в структуре ВМ рака легких или рака молочной железы для дифференциации гистологических или молекулярных подтипов [19, 20, 21, 22, 24, 25].

РЕЗЮМЕ

МРТ ГМ в режиме ДКИ существенно отличается от стандартных протоколов МРТ и позволяет визуализировать микроструктурные изменения во внутримозговых злокачественных новообразованиях (плотность скопления опухолевых клеток, размеры внеклеточных пространств и плотность цитоплазматического матрикса опухоли, ядерно-цитоплазматическое отношение и прочее). Применяемая методика МРТ в режиме ДКИ, несмотря на ограниченное число публикаций в мире, заслуживает внимания как важный способ дифференциальной диагностики опухолей вещества ГМ и оценки особенностей структуры опухоли и перифокальной зоны.

Принимая во внимание отсутствие отечественных научных работ по оценке показателей ДК-МРТ в дифференциальной диагностике метастазов в веществе ГМ в зависимости от гистологической структуры первичной опухоли, можно сделать заключение, что данный метод недостаточно раскрыт в литературе.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

2.1. Материал 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: группа УЗД, пациенты с первично выявленными ГВСЗ, ПЛЦНС, ВМ рак легкого, рак молочной железы и меланомы.

2.1.1. Группа условно здоровых добровольцев

Данную группу составили 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.

Критерии включения условно здоровых добровольцев в диссертационное исследование включали в себя отсутствие в анамнезе острых и хронических заболеваний ЦНС и периферической нервной системы, нарушение ГЭБ вследствие

черепно-мозговой травмы или оперативных вмешательств в полости черепа, а также отсутствие доброкачественных и злокачественных новообразований в веществе и оболочках ГМ.

2.1.2. Группа пациентов с глиомами высокой степени злокачественности

Во второй группе были обследованы 21 пациент с супратенториальными ГВСЗ.

Критерии включения пациентов в исследование включали в себя следующие пункты:

1. ГВСЗ была выявлена впервые.
2. В анамнезе отсутствовали хирургические вмешательства на вещество и оболочки ГМ, лучевая терапия на вещество ГМ, а также специфическая лекарственная терапия ГВСЗ до момента проведения МРТ ГМ с включением в протокол ДКИ.
3. У пациента с ГВСЗ была проведена гистологическая верификация опухоли с помощью стереотаксической биопсии под контролем навигации или хирургического вмешательства.

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). В нашем исследовании мы не разделяли пациентов с ГВСЗ по группам на IDH-wt (wild type, ген дикого типа), IDH-mut (mutant, ген мутированного типа) и глиобластомы NOS (not otherwise specified, т.е. случаи, когда исследования мутаций генов IDH1 и IDH2 не проводились).

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.

На рисунке 9 изображена частота гистологических вариантов в группе ГВСЗ.

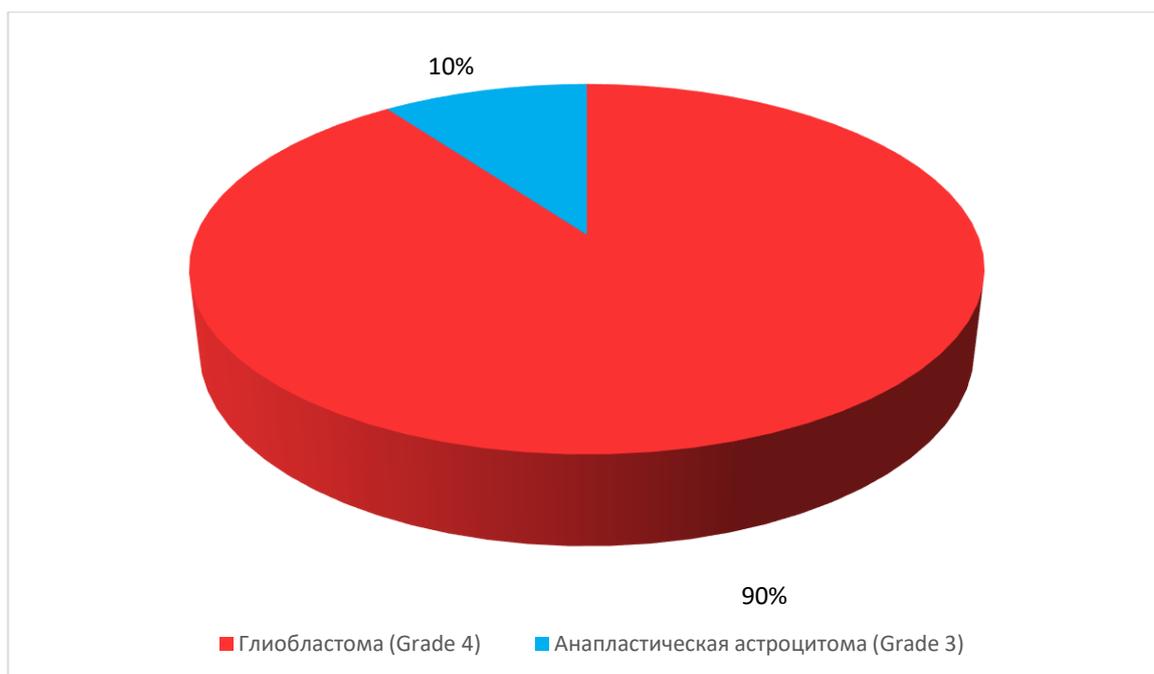


Рисунок 9 – Частота гистологических вариантов в группе ГВСЗ.

2.1.3. Группа пациентов с первичными лимфомами центральной нервной системы

Третью группу пациентов составило 9 человек с диагнозом ПЛЦНС.

Критерии включения пациентов в исследование включали в себя такие пункты, как:

1. Лимфопролиферативная опухоль вещества ГМ выявлена впервые.
2. В анамнезе отсутствовали хирургические вмешательства на веществу и оболочке ГМ, лучевая терапия на вещество ГМ, а также специфическая лекарственная терапия ПЛЦНС до момента проведения МРТ ГМ с включением в протокол ДКИ.
3. У пациента с ПЛЦНС была проведена гистологическая верификация опухоли с помощью стереотаксической биопсии под контролем навигации.

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.

2.1.4. Группа пациентов с внутримозговыми метастазами

Изначально данную группу составили 64 пациента с супратенториальными внутримозговыми метастатическими опухолями рака легкого, рака молочной железы, меланомы, рака почки и рака толстой кишки. В ходе анализа полученных данных пациенты с ВМ рака почки и рака толстой кишки были исключены из исследования вследствие малого количества наблюдений. В итоге в четвертую группу были включены 60 пациентов с ВМ рака легкого, рака молочной железы и меланомы. (Рисунок 10).

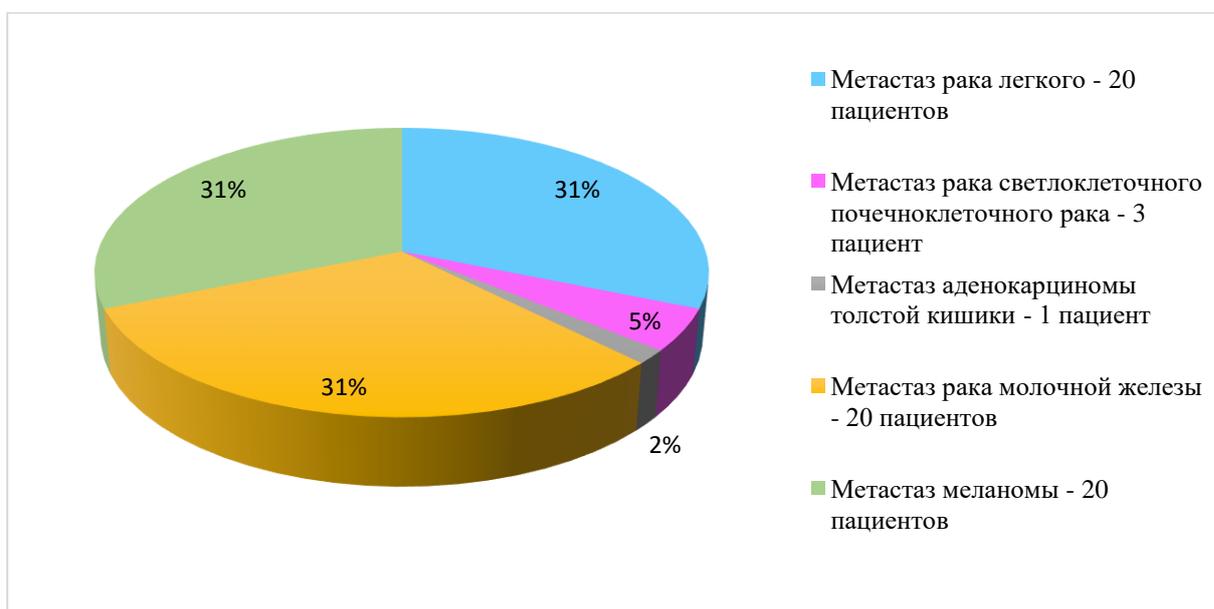


Рисунок 10 – Частота гистологических вариантов метастазов в веществе ГМ.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. ВМ выявлены впервые.
2. Первичная опухоль была гистологически подтверждена.
3. В анамнезе отсутствовали хирургические вмешательства на веществе и оболочки ГМ, лучевая терапия на вещество ГМ, а также специфическая лекарственная терапия ВМ до момента проведения МРТ ГМ с включением в протокол ДКИ.

После выявления ВМ пациенты получили лечение, направленное на уменьшение степени неврологического дефицита, которое включало в себя хирургическое удаление при наличии единичных крупных образований ГМ,

лучевую терапию (радиохирургию или радиотерапию) на веществе ГМ или лекарственное лечение.

Большую часть пациентов в группе с ВМ составили лица женского пола: 37 женщин и 23 мужчины. Средний возраст пациентов с ВМ – $54,7 \pm 19,3$ года (Рисунок 11).

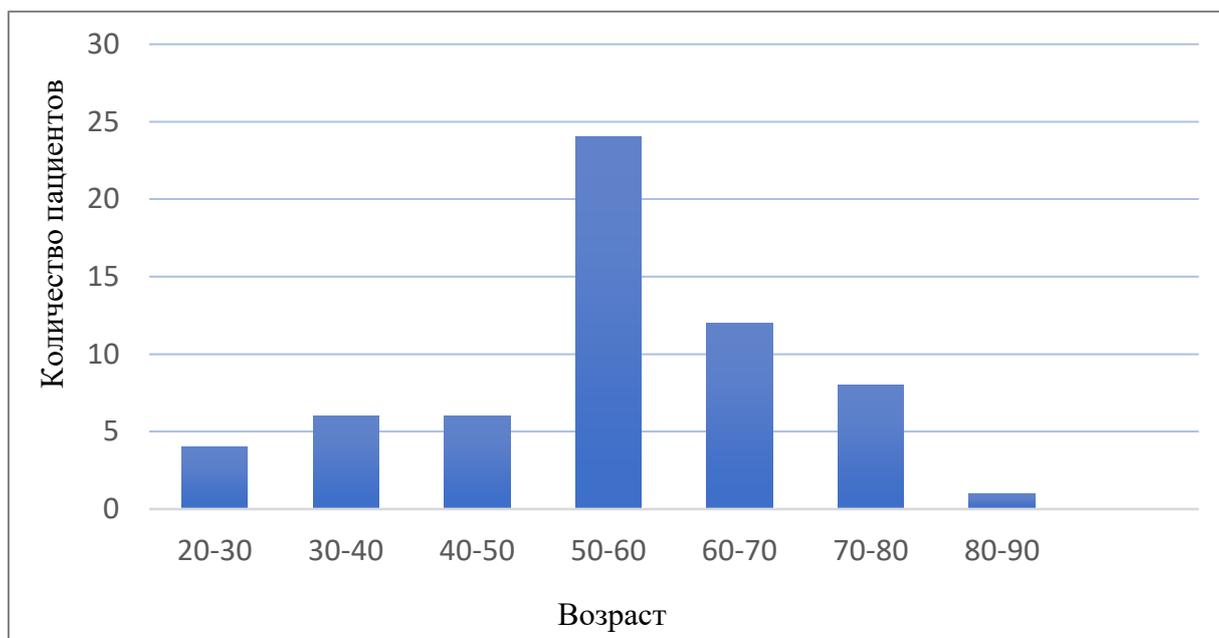


Рисунок 11 – Количество пациентов с ВМ рака легкого, рака молочной железы и меланомы с учетом возраста.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Магнитная резонансная томография

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 $\text{с}/\text{мм}^2$). Количество направлений диффузионных градиентов для каждого отличного от 0 b -фактора составило 64. **Параметры ДКИ:** время $TR = 5500$ мс, время $TE = 97,0$ мс, $FOV = 222 \times 222$ 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 взвешенные изображения (T2-ВИ): время TR = 6600 мс, время TE = 9 мс, FOV = 240x240 мм, матрица изображения = 256x256, толщина срезов = 4 мм, расстояние между срезами = 1,2 мм, количество срезов – 32;

- T2-FLAIR ВИ (Fluid-Attenuated Inversion Recovery, восстановление с инверсией и ослаблением сигнала жидкости): время TR = 8000 мс, время TE = 85 мс, FOV = 240 x 240 мм, матрица изображения = 256x256, толщина срезов = 4 мм, расстояние между срезами = 1,2 мм, количество срезов – 32;

- T1 взвешенные изображения (T1-ВИ) до внутривенного контрастирования: время TR = 1870 мс, время TE = 9 мс, FOV = 240x240 мм, матрица изображения = 256x256, толщина срезов = 4 мм, расстояние между срезами = 1,2 мм, количество срезов – 32;

- ДВИ: время TR = 6600 мс, время TE = 98 мс, FOV = 240x240 мм, матрица изображения = 256x256, толщина срезов = 4 мм, расстояние между срезами = 1,2 мм, количество срезов – 32;

- T1-MPRAGE (Magnetization-prepared rapid gradient echo, быстрое градиентное эхо, подготовленное намагничиванием) после внутривенного контрастирования: время TR = 2000 мс, время TE = 3,78мс, FOV = 240x240 мм, матрица изображения = 256x256, толщина срезов = 1 мм, расстояние между срезами = 0 мм, количество срезов – 176.

Внутривенное введение КП выполнялось всем пациентам с первичными и вторичными опухолями вещества ГМ. Внутривенное контрастирование проводили с болюсным внутривенным введением стандартного количества КП (Gd-DTPAВМА; Omniscan, GE Healthcare, Oslo, Norway) из расчета 0,1 ммоль/кг массы тела.

Общее время проведения МРТ ГМ для пациентов со злокачественными внутримозговыми опухолями (ГВСЗ, ПЛЦНС и ВМ) составляло не более 40 мин.

2.2.2. Последующая обработка полученных данных

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/мм²), АД (с/мм²), РД (с/мм²), ФА, ФАЖ, АДЭАЖ (с/мм²) или АДВЖ (с/мм²), РДЭАЖ (с/мм²) или РДВЖ (с/мм²), ИТД.

2.2.3. Зоны интереса на картах диффузионно-куртозисных изображений и стандартных протоколах в веществе головного мозга

2.2.3.1. Исследуемые зоны интереса на картах диффузионно-куртозисных изображений в веществе головного мозга в группе условно-здоровых добровольцев

В группе УЗД были измерены показатели СК, РК, АК, КА, СД, ФА, ФАЖ, АДЭАЖ, РДЭАЖ и ИТД в БВ и СВ перечисленных ниже супратенториальных структур ГМ – в зонах интереса:

1. БВ: переднее бедро внутренней капсулы (ПБВК), заднее бедро внутренней капсулы (ЗБВК), а также БВ в долях больших полушарий (лобных, теменных, височных и затылочных).
2. СВ: скорлупа и бледный шар (структуры чечевицеобразного ядра), головка хвостатого ядра (ГХЯ) и таламус.

Все зоны интереса выделяли вручную. Для получения максимально точных значений показателей диффузионных тензора и куртозиса осуществлялось сопоставление данных анатомических МР-томограмм (Т1-MPRAGE и Т2-ВИ) и карт СК, РК, АК, КА, СД, ФА, ФАЖ, АДЭАЖ, РДЭАЖ и ИТД с помощью программы MITK (Рисунок 12).

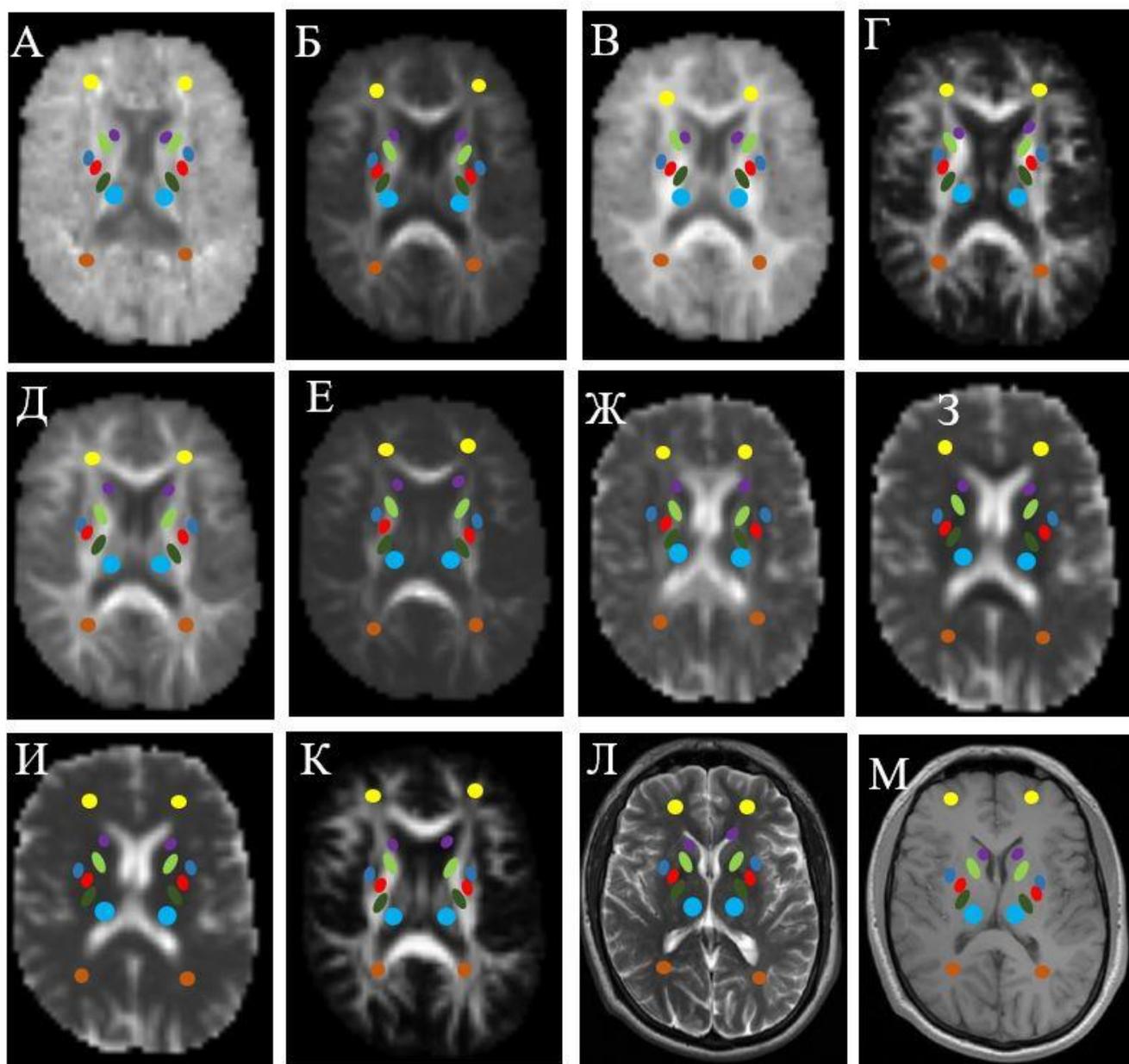


Рисунок 12 – Зоны интереса на картах ДКИ, T2-ВИ и T1MPRAGE после введения КП в группе условно здоровых добровольцев: ПБВК (салатовый цвет), ЗБВК (зеленый цвет), скорлупа (синий цвет), бледный шар (красный цвет), головка хвостатого ядра (фиолетовый цвет), таламус (голубой цвет), белое вещество лобных долей (желтый цвет), белое вещество затылочных долей (оранжевый цвет). А – АК. Б – РК. В – СК. Г – КА. Д – ФАЖ. Е – ИТД. Ж – АДЭАЖ. З – РДЭАЖ. И – СД. К – ФА. Л – T2-ВИ. М – T1-MPRAGE с КУ.

2.2.3.2. Исследуемые зоны интереса на картах диффузионно-куртозисных изображений и стандартных протоколах в группе пациентов с глиомами высокой степени злокачественности, первичными лимфомами центральной нервной системы и внутримозговыми метастазами.

В группе пациентов с ГВСЗ, ПЛЦНС и ВМ для измерения параметров диффузии выделяли следующие зоны интереса (рисунки 13, 14, 15):

1. Мягкотканый компонент опухоли, который на МР-изображениях визуализировался как наиболее равномерно накапливающий КП участок в структуре опухоли ГМ.
2. Перитуморальный отек – зона повышенного МР-сигнала в режиме T2-ВИ по контуру опухоли ГМ, не накапливающая КП в режиме T1- MPRAGE.
3. Условно неизмененное БВ контралатерального большого полушария ГМ (неизмененное по данным стандартных МР-режимов БВ ГМ).

Для более точной оценки параметров диффузии мягкотканного компонента из зоны интереса были исключены кистозные и некротические включения в структуре опухоли вещества ГМ.

В зонах интереса данной группы пациентов проводилось измерение параметров диффузионного тензора и диффузионного куртозиса: СК, АК, РК, КА, СД, АД, РД, ФА, ФАЖ, АДЭАЖ, РДЭАЖ, ИТД (Рисунки 13,14,15).

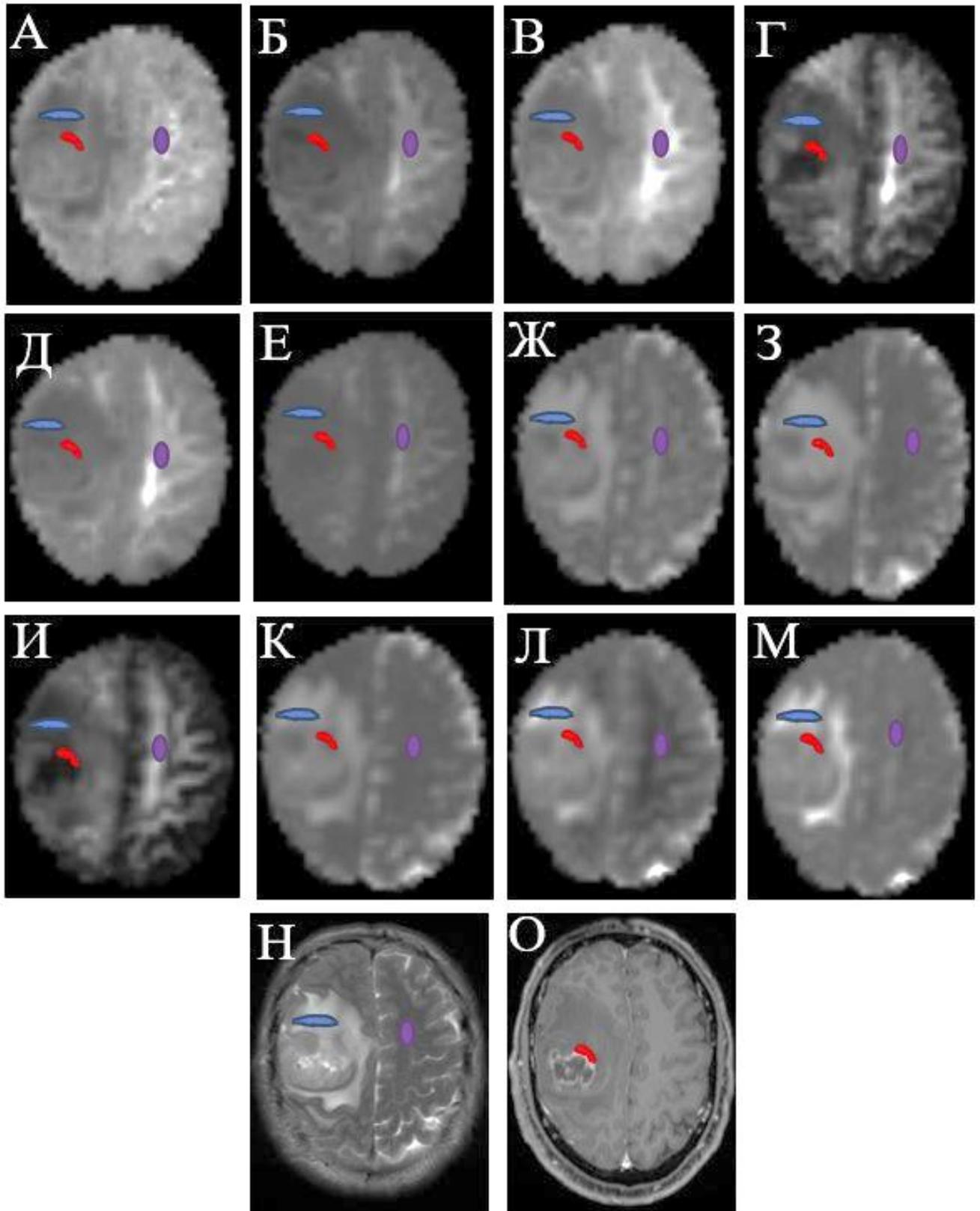


Рисунок 13 – Зоны интереса в группе пациентов с ГВСЗ на картах ДКИ, T2-ВИ и T1MPRAGE после введения КП: мягкотканый компонент опухоли (красный цвет), перитуморальный отек (синий цвет), условно нормальное БВ контрлатерального полушария большого мозга (фиолетовый цвет). А – АК. Б – РК. В – СК. Г – КА. Д – ФАЖ. Е – ИТД. Ж – АДЭАЖ. З – РДЭАЖ. И – ФА. К – СД. Л – РД. М – АД. Н – T2-ВИ. О – T1-MPRAGE с КУ.

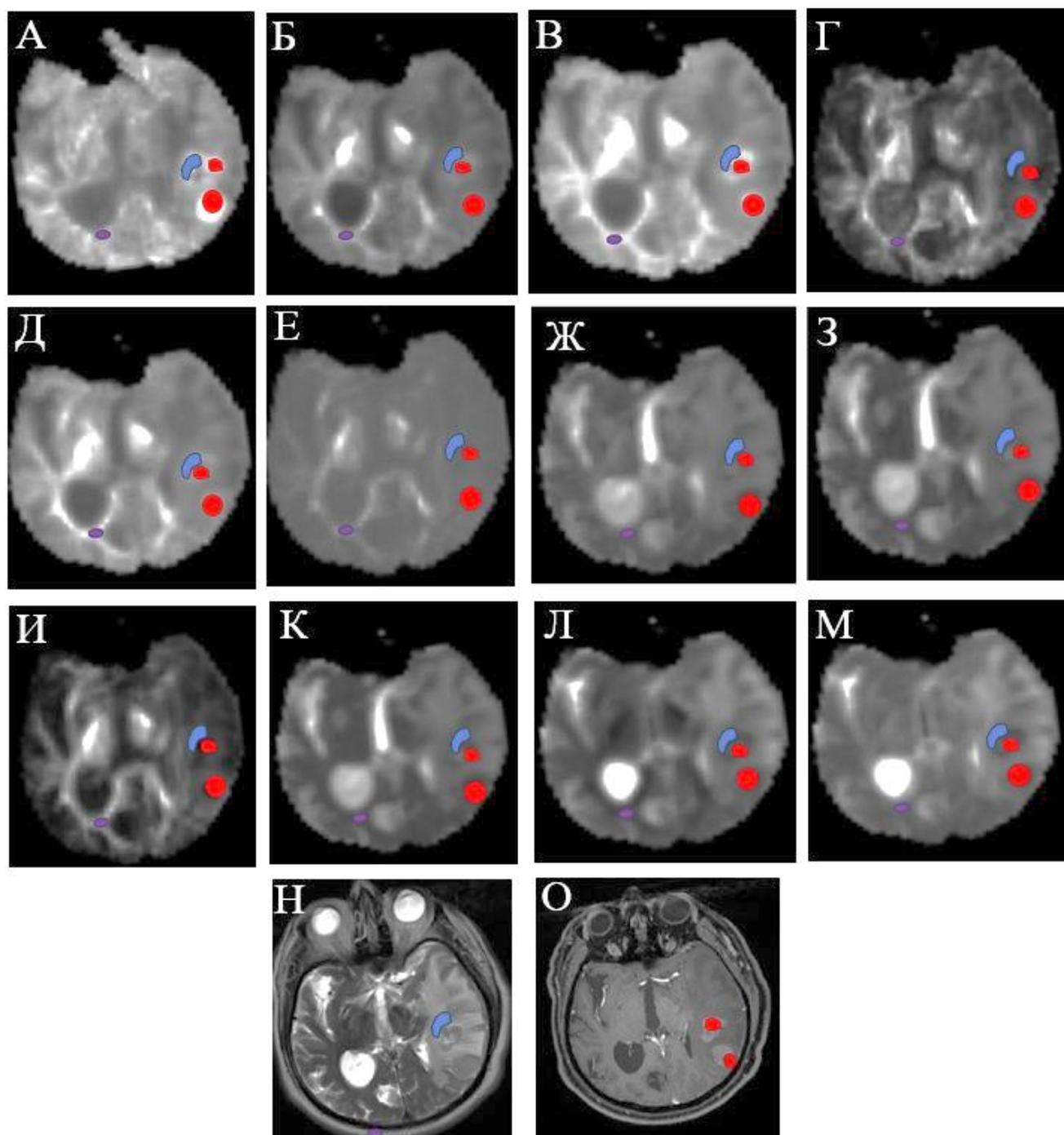


Рисунок 14 – Зоны интереса в группе пациентов с ПЛЦНС на картах куртозиса, T2-ВИ и T1MPRAGE после введения КП: солидный компонент опухоли (красный цвет), перитуморальный отек (синий цвет), условно нормальное БВ контралатерального полушария большого мозга (фиолетовый цвет). А – АК. Б – РК. В – СК. Г – КА. Д – ФАЖ. Е – ИТД. Ж – АДЭАЖ. З – РДЭАЖ. И – ФА. К – СД. Л – РД. М – АД. Н – T2-ВИ. О – T1-MPRAGE с КУ.

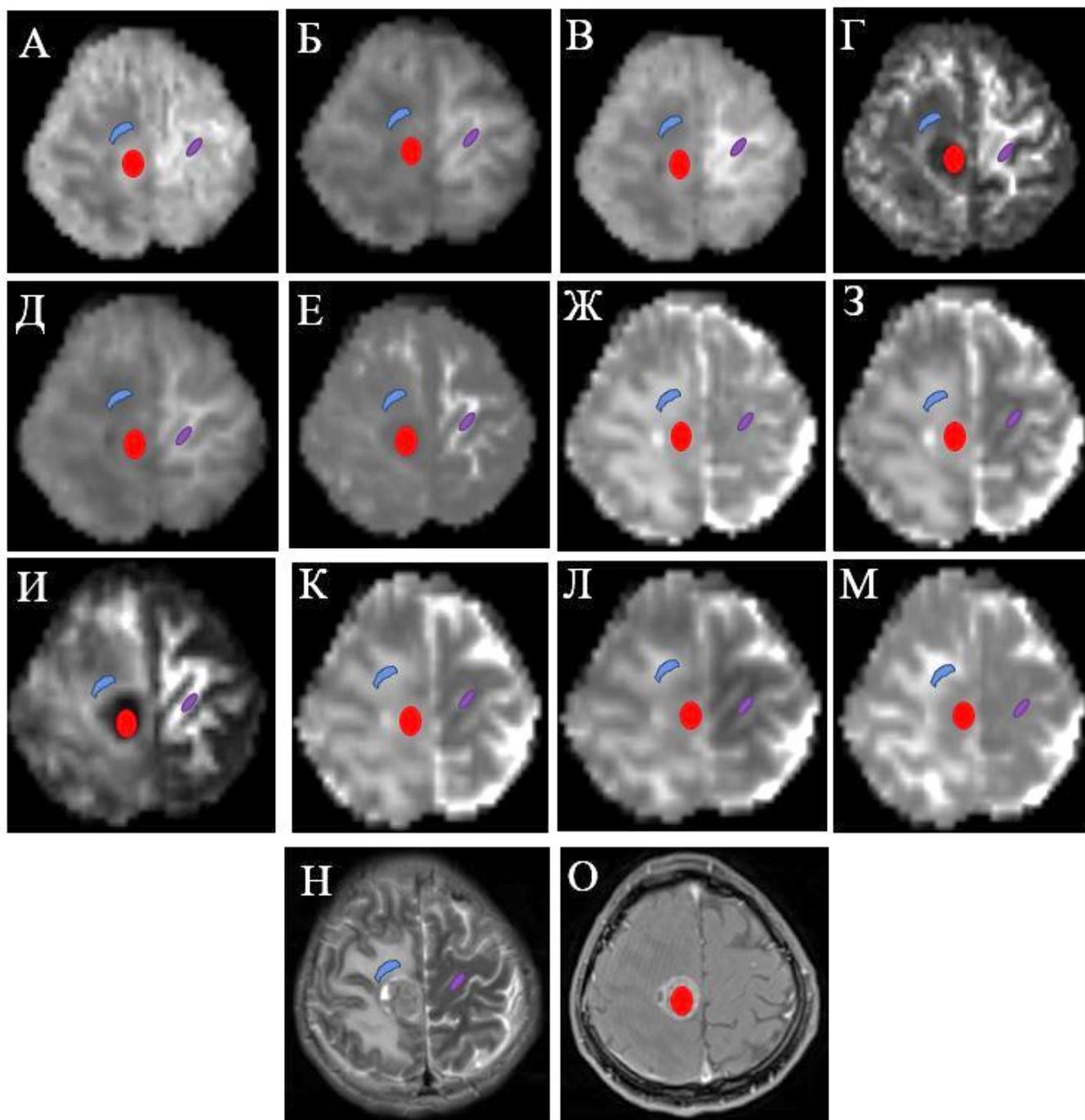


Рисунок 15 – Зоны интереса в группе пациентов с ВМ на картах куртозиса, T2-ВИ и T1MPRAGE после введения КП. МРТ пациента с метастазом рака левого в правой лобной доле: солидный компонент опухоли (красный цвет), перитуморальный отек (синий цвет), условно нормальное БВ контрлатерального полушария большого мозга (фиолетовый цвет). А – АК. Б – РК. В – СК. Г – КА. Д – ФАЖ. Е – ИТД. Ж – АДЭАЖ. З – РДЭАЖ. И – ФА. К – СД. Л – РД. М – АД. Н – T2-ВИ. О – T1-MPRAGE с КУ.

2.3. Статистический анализ

Сведения о возрасте и поле пациентов, гистологическом типе опухоли, варианте получения гистологического подтверждения типа опухоли (СТБ,

хирургическое удаление с последующим гистологическим исследованием), гистологический тип первичного очага для ВМ, результаты измерений показателей диффузионного тензора и диффузионного куртозиса для каждой анатомической структуры ГМ заносились в кодификатор, созданный в программе Microsoft Excel (Office 2007). Статистическая обработка полученных данных диффузионных тензора и куртозиса проводилась с использованием комплекта компьютерных программ Microsoft Excel 2007, пакета программ STATISTICA 10.0 for Windows и пакета R-project (www.r-project.org). С помощью корреляционного анализа рангового коэффициента корреляции Спирмена проводилось изучение связей между факторами-причинами (текстовые переменные) и признаками-откликами (количественные переменные). Для классификации опухолей по результатам измерения параметров диффузии использовали ROC-анализ (receiver operator characteristic) или бинарную логистическую регрессию. Определяли значения чувствительности и специфичности, на основе которых строили характеристическую кривую (ROC-кривая(-ые)), показывающую зависимость количества верно диагностированных положительных случаев от количества неверно диагностированных отрицательных случаев (ось X – 100% специфичность, ось Y – чувствительность). Для оценки значимости классификации использовали показатель площади под операционной кривой – AUC (area under curve), оптимальное пороговое значение и соответствующие ему значения чувствительности и специфичности.

В группе УЗД для глубинного СВ и БВ проводилось усреднение значений параметров ДТИ и ДКИ. Следующим шагом было сравнение усредненных параметров диффузии глубинного СВ и БВ ГМ с использованием теста Колмогорова – Смирнова ($p < 0,05$).

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.

ГЛАВА 3. Результаты и обсуждение

3.1. Общая характеристика новообразований в веществе головного мозга

На стандартных МР-протоколах визуально оценивали сигнальные характеристики структуры мягкотканного компонента опухолевого очага относительно неизмененного БВ ГМ. Степень интенсивности МР-сигнала оценивали как гипоинтенсивный, изоинтенсивный, гетерогенный и гиперинтенсивный, гиперинтенсивный сигнал по контуру образования (кольцевидный). Статистически значимые отличия наблюдались в режимах T1-ВИ, T2-ВИ и ДВИ (Рисунок 16).

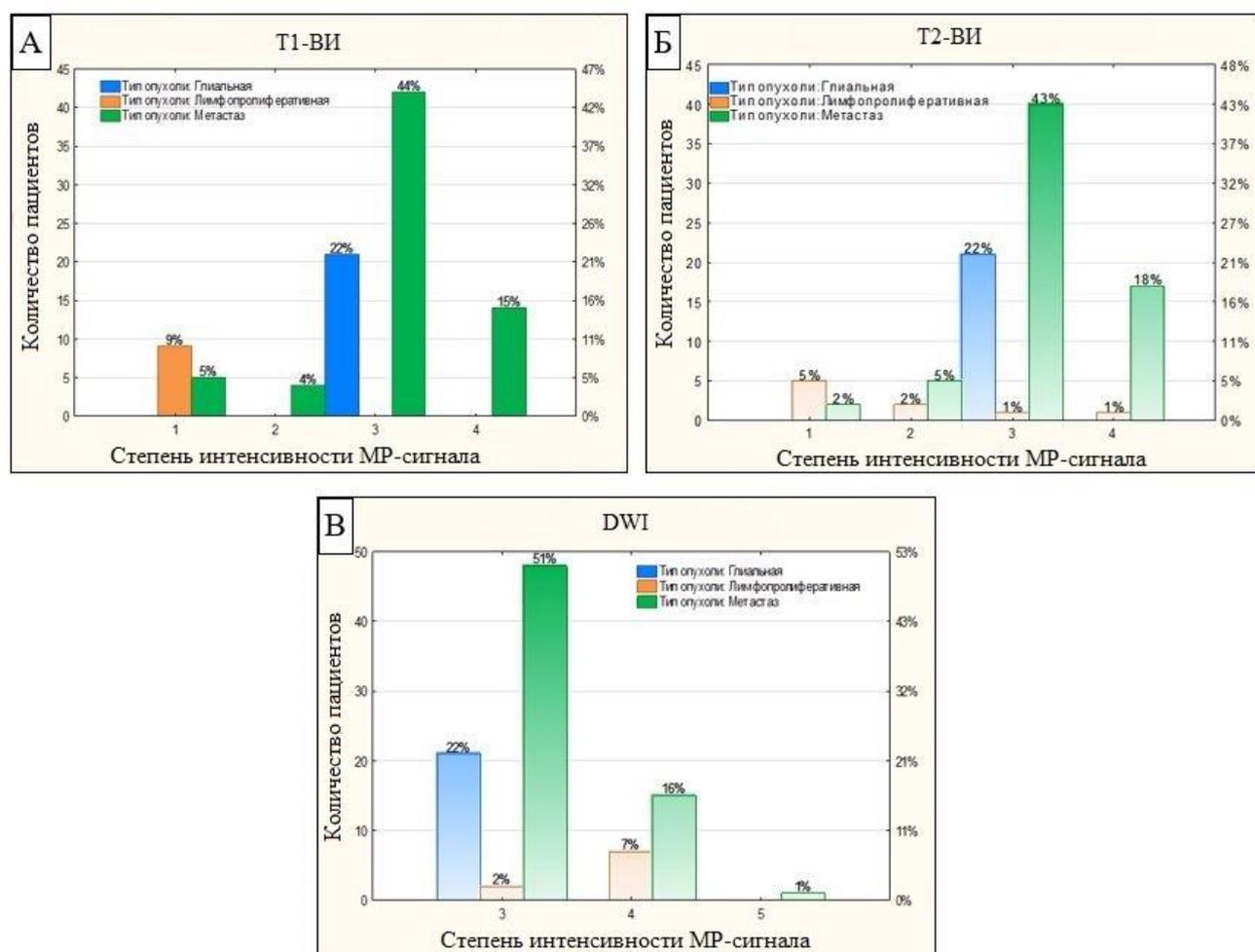


Рисунок 16 – Гистограмма распределения сигнальных характеристик МР-сигнала в структуре мягкотканного компонента опухолевого очага первичных и вторичных новообразований вещества ГМ относительно неизмененного БВ ГМ. Гистологическая структура опухолевого очага: синий цвет – ГВСЗ, оранжевый цвет – ПЛЦНС, зеленый цвет – ВМ. Степень интенсивности МР-сигнала: 1 – гипоинтенсивный сигнал, 2 – изоинтенсивный сигнал, 3 – гетерогенный сигнал, 4 – гиперинтенсивный сигнал и 5 – гиперинтенсивный сигнал по контуру образования (кольцевидный). А – Режим T1-ВИ. Б – Режим T2-ВИ. В – Режим ДВИ.

Учитывая полученные данные, выявили, что у ГВСЗ МР-сигнал преимущественно был гетерогенный в режимах Т2, Т2 и ДВИ (n – 21, 22%), у ПЛЦНС – гиперинтенсивный в режиме ДВИ (n – 7, 7%) и гипоинтенсивный в режиме Т1 (n – 9, 9%). Во структуре ВМ в режимах Т2 (n – 40, 43%), Т1 (n – 42, 44%) и ДВИ (n – 48, 51%) преобладал гетерогенный МР-сигнал.

На постконтрастных МР-протоколах визуально оценивали характер накопления контрастного препарата в опухолевом очаге, который характеризовали по шкале с 3-мя уровнями: гетерогенный, гомогенный и кольцевидный. Статистически значимые отличия наблюдались в режимах Т1, Т2 и ДВИ (Рисунок 17).

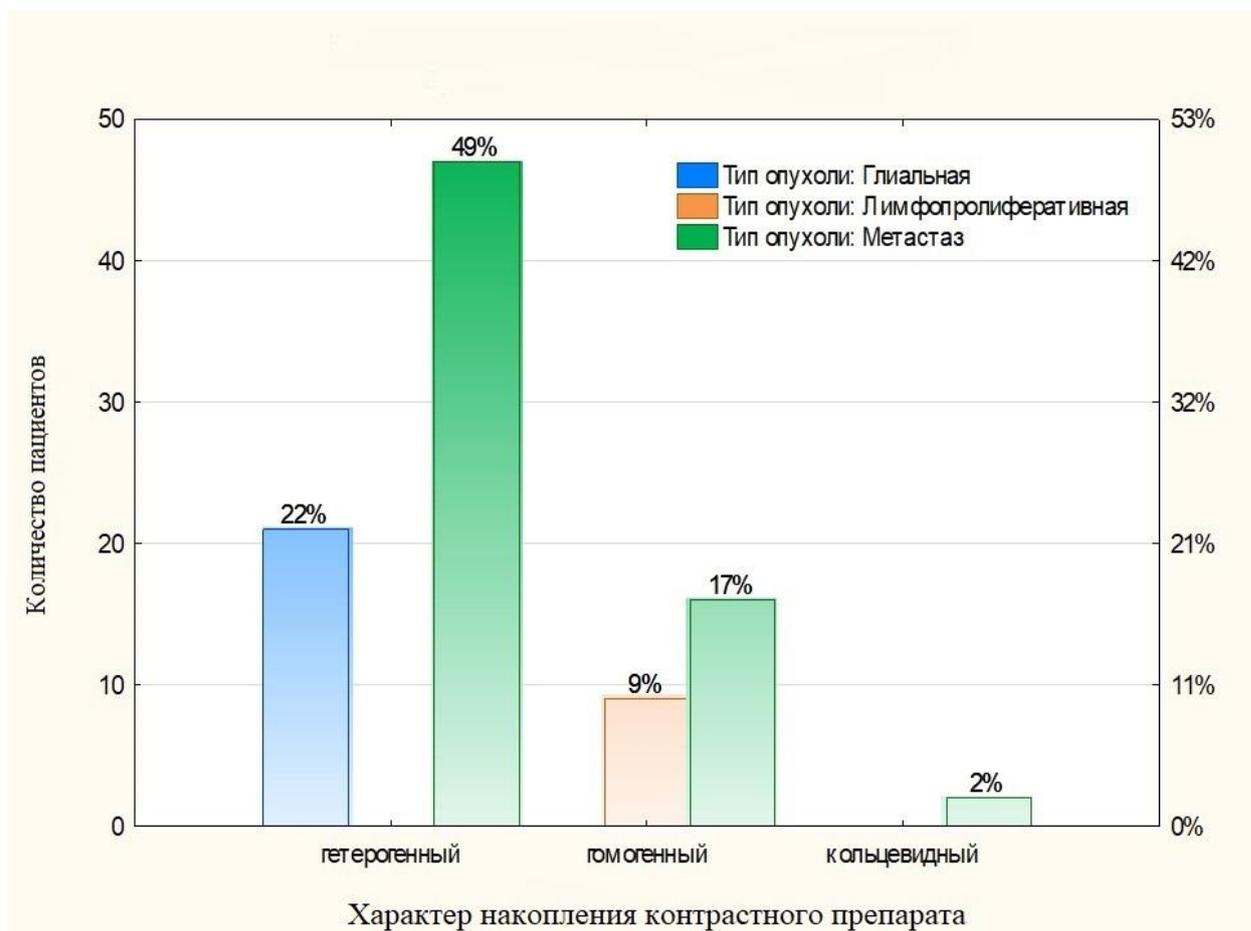


Рисунок 17 – Гистограмма распределения характера накопления контрастного препарата в опухолевом очаге. Тип опухоли: синий цвет – ГВСЗ, оранжевый цвет – ПЛЦНС, зеленый цвет – ВМ.

На основании данных, приведенных на рисунке 17, можно сделать вывод, что в ГВСЗ отмечалось преобладание гетерогенного накопления контрастного

препарата (n – 21, 22%). В ПЛЦНС отмечалось преобладание гомогенного накопления контрастного препарата (n – 9, 9%). Во VM преобладал гетерогенный характер накопления контрастного препарата (n – 47, 49%).

Анализ данных по количеству образований в группах ГВСЗ, ПЛЦНС и VM показал, что в группе ГВСЗ и ПЛЦНС преобладают единичные образования (n – 17, 19% и n – 7, 8%, соответственно), в группе VM – множественные, единичные оставляют (n – 26, 29%) (Рисунок 18).

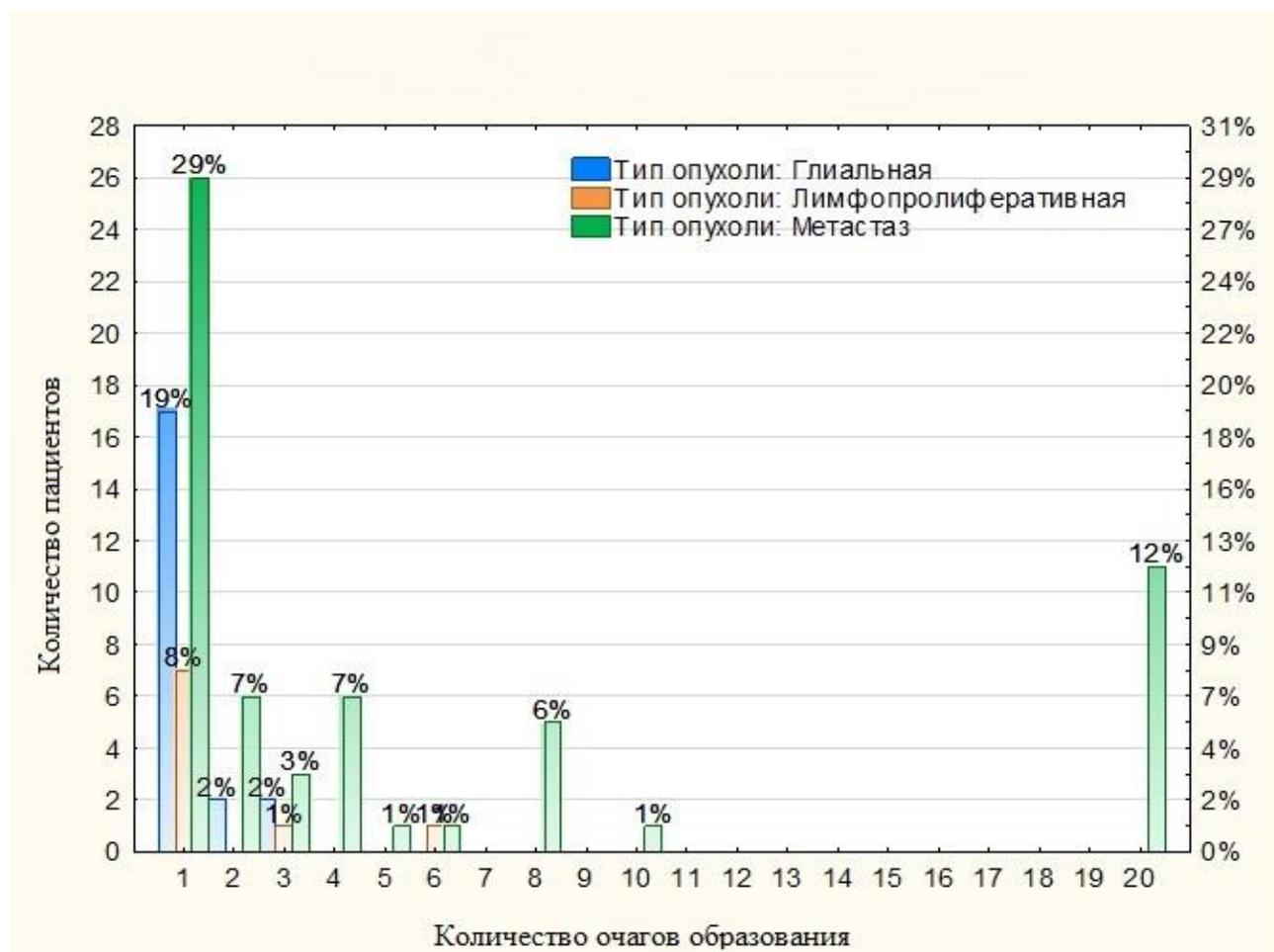


Рисунок 18 – Гистограмма признака многоочагового поражения в группах ГВСЗ (синий цвет), ПЛЦНС (оранжевый цвет) и VM (зеленый цвет).

Также был проведен анализ пациентов со злокачественными опухолями головного мозга по распределению опухолевых очагов по диаметру (Рисунок 19). Как видно из рисунка 19 наиболее крупные размеры очагов приходились на группу ГВСЗ (d: 3,6– 4,2 см, 24%), менее крупные очаги визуализировались в группе ПЛЦНС (d: 3,0 – 3,4 см, 33%), а в группе церебральных метастатических

образований большая часть очагов имела мелкие размеры (d: 1,1 – 1,7 см, 22%; d: 2,3 – 2,9 см, 21%).

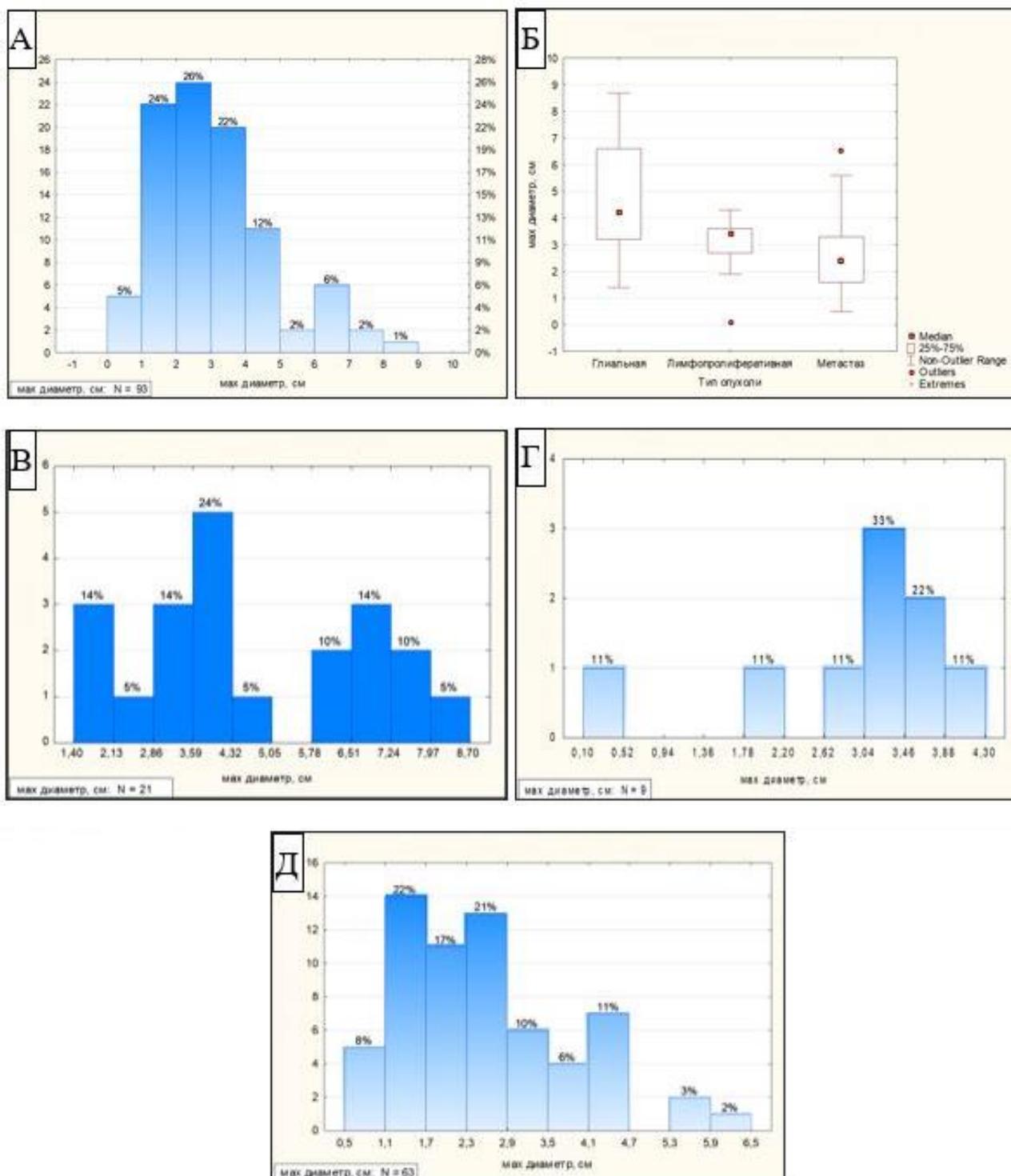


Рисунок 19 – Распределение опухолевых очагов по диаметру. А – Гистограмма распределения диаметра всех выявленных новообразований в веществе головного мозга. Б – Диаграмма распределения диаметра всех выявленных новообразований в веществе головного мозга по группам. В – Гистограмма распределения диаметра опухолевых очагов в группе ГВСЗ. Г – Гистограмма распределения диаметра опухолевых очагов в группе ПЛЦНС. Д – Гистограмма распределения диаметра опухолевых очагов в группе ВМ.

3.2. Диффузионно-куртозисная МРТ в количественной характеристике структур головного мозга в норме

3.2.1. Результаты

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 (Таблица 2).

Таблица 2 – Средние значения и стандартные отклонения параметров диффузионного тензора и диффузионного куртозиса в БВ и СВ ГМ.

Анатомическая структура	РД ($\times 10^{-3}$)	АД ($\times 10^{-3}$)	СД ($\times 10^{-3}$)	РК	СК	АК
ГХЯ	0,77±0,16	1,15±0,11	1,69±0,25	0,83±0,14	0,66±0,08	0,59±0,04
Височная доля	0,44±0,05	0,86±0,05	0,96±0,05	1,22±0,09	0,94±0,06	0,71±0,04
ПБВК	0,53±0,03	0,87±0,03	0,98±0,06	1,03±0,12	0,79±0,06	0,70±0,02
Таламус	0,53±0,03	0,85±0,03	0,95±0,05	0,95±0,07	0,81±0,04	0,67±0,02
Лобная доля	0,46±0,03	0,76±0,02	0,9±0,04	1,13±0,05	0,97±0,04	0,82±0,03
Теменная доля	0,41±0,03	0,78±0,05	0,92±0,04	1,31±0,08	1,06±0,05	0,85±0,05
Затылочная доля	0,41±0,03	0,83±0,08	0,92±0,07	1,33±0,11	1,06±0,06	0,78±0,05
Скорлупа и бледный шар	0,50±0,02	0,78±0,01	0,84±0,02	0,97±0,08	0,81±0,06	0,70±0,03
ЗБВК	0,34±0,04	0,98±0,06	0,88±0,04	1,51±0,16	1,05±0,07	0,70±0,02

Значения показателей диффузии в таблице 2 показывают, что 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 и 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.

В таблице 3 и на рисунке 20 приведены усредненные значения параметров диффузионных тензора и куртозиса (СК, АК, РК, КА, СД, АД, РД, ФА, ФАЖ, РДЭАЖ, ИТД, АДЭАЖ) для глубинного СВ и БВ, а также статистическая значимость различий вышеописанных параметров диффузии с использованием теста Колмогорова-Смирнова.

Таблица 3 – Усредненные значения параметров диффузионного тензора и диффузионного куртозиса БВ и СВ.

Параметр диффузии	СВ (mean ± SD)	БВ (mean ± SD)	<i>p</i> -порог (тест Колмогорова-Смирнова)
РД ($\times 10^{-3}$)	0,61±0,06	0,43±0,02	$p < 0,001$
АД ($\times 10^{-3}$)	0,92±0,05	0,83±0,03	$p < 0,001$
АК	0,66±0,02	0,78±0,03	$p < 0,001$
ФАЖ	0,26±0,01	0,34±0,01	$p < 0,001$
АДЭАЖ ($\times 10^{-3}$)	1,72±0,07	1,73±0,05	$p > 0,05$
ФА	0,23±0,02	0,33±0,01	$p < 0,001$
КА	0,29±0,02	0,37±0,01	$p < 0,001$
СД ($\times 10^{-3}$)	1,12±0,09	0,92±0,03	$p < 0,001$
СК	0,78±0,05	1,01±0,04	$p < 0,001$
РДЭАЖ ($\times 10^{-3}$)	1,29±0,11	1,09±0,03	$p < 0,001$
РК	0,93±0,07	1,28±0,06	$p < 0,001$
ИТД	1,41±0,05	1,63±0,05	$p < 0,001$

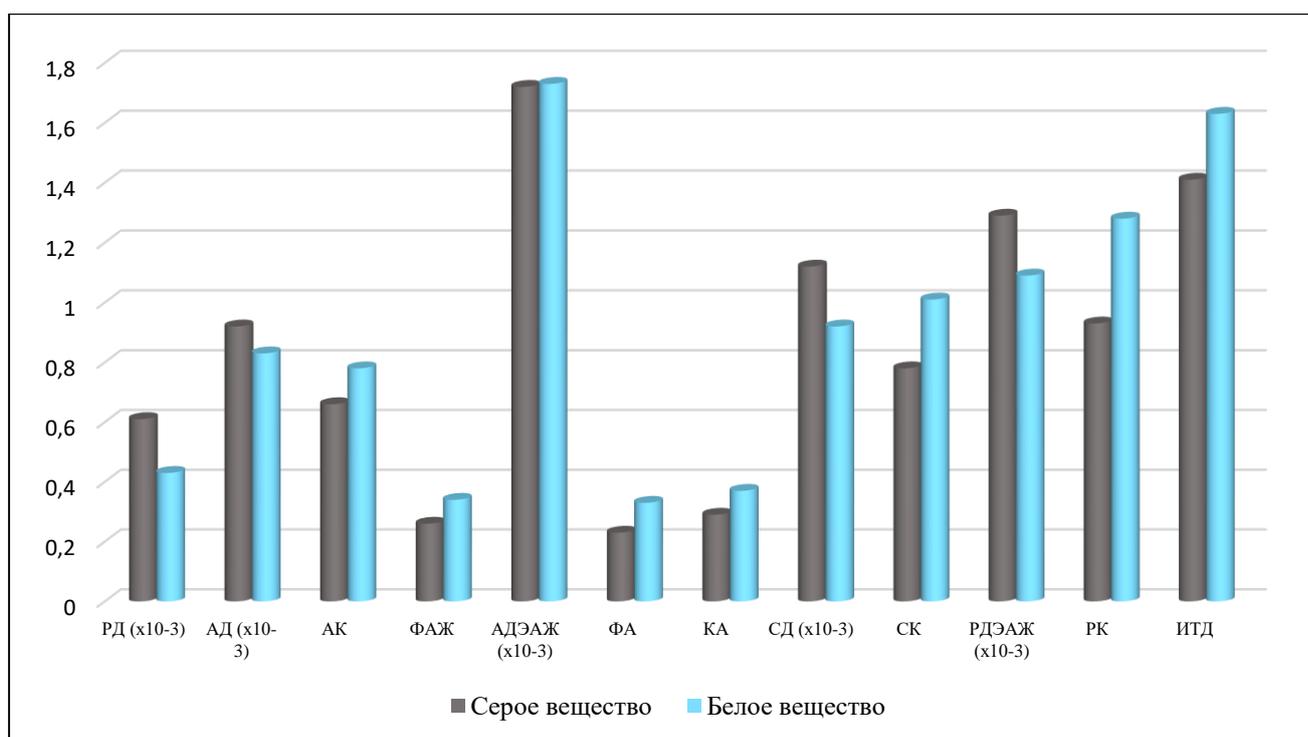


Рисунок 20 – Усредненные значения параметров диффузионного тензора и диффузионного куртозиса БВ и СВ.

Из таблицы 2 видно, что 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 ($p > 0,05$).

3.2.2. Обсуждение

ДК-МРТ — это передовой метод визуализации, который помогает изучать микроструктуру и неоднородность тканей. В нашем исследовании представлен всесторонний анализ показателей диффузионного куртозиса в условно нормальном человеческом мозге. ГМ является идеальной модельной системой для изучения данного метода визуализации благодаря его относительно симметричной структуре, низкими анатомическими различиями между людьми и четко определенной гистологии, включая множество направленно ориентированных структур [111]. Сравнительная оценка СВ и БВ ГМ на клеточном уровне в норме с помощью ДКИ позволяет охарактеризовать микроструктуру тканей ГМ, что в клинической практике поможет сопоставить норму и патологические изменения при различных заболеваниях ЦНС, что улучшит диагностику патологических

процессов в веществе ГМ. Результаты нашего исследования подтверждают гетерогенность строения БВ и СВ ГМ.

Статистически значимые более высокие значения СК в БВ выше, чем в СВ. Это объясняется особенностями строения СВ и БВ на клеточном уровне, а именно наличием большего количества упорядоченно направленных аксонов в БВ, чем в СВ. В свою очередь это приводит к большему отклонению анизотропии в БВ, чем в СВ.

РК имеет статистически значимые более высокие значения в БВ, чем в СВ. Данные значения также связаны с большим количеством аксонов в БВ, чем в СВ. Аксоны окружены миелином, который обладает достаточно плотной структурой, а значит дополнительно затрудняется диффузию молекул воды в направлении перпендикулярно нервным волокнам.

АК имеет статистически низкие значения в СВ относительно белого в связи с тем, что диффузия молекул воды вдоль нервных волокон свободная и относительно не ограничена. Это объясняет минимальное отклонение диффузии от гауссовского распределения. Обращает на себя внимание небольшое отличие показателей АК БВ от АК СВ, что связано с наличием в глубинном СВ небольших пучков миелинизированных нервных волокон, идущих параллельно [112].

КА имеет статистически более высокие значения в БВ, чем в сером. Это объясняется большим количеством миелиновых аксонов, плотно расположенных друг к другу, что приводит к большей скорости диффузии молекул воды и к меньшей затрудненности диффузии вдоль них, чем в других направлениях.

ФАЖ имеет статистически большие значения в БВ, чем в сером, что отражает большее содержание интрааксональной жидкости в значительном количестве аксонов БВ ГМ, чем в телах нейронов и дендритах СВ. Это связано с наличием в телах нейронов помимо ядра, хорошо развитых комплекса Гольджи и гранулярной эндоплазматической сети, большого количества митохондрий, лизосом, элементов цитоскелета, а в аксонах с наличием преимущественно только микротрубочек.

Существенных различий белого и серого вещества по такому показателю, как АДЭАЖ (с/мм^2) выявлено не было. Это может быть связано с наличием в СВ

небольших пучков упорядоченных параллельно расположенных миелинизированных аксонов [112112].

РДЭАЖ (с/мм²) статистически имеет большие значения в СВ, чем в белом. Данные результаты объясняются большим отклонением диффузионного движения молекул воды в промежутках между микроструктурами и микропреградами в СВ, включающих в себя тела нейронов, дендриты, начальные отделы аксонов и большое количество глиальных клеток (протоплазматических астроцитов, олигодендроцитов, микроглиоцитов).

ИТД статистически значимо имеет более высокие значения в БВ по сравнению с серым. Данные значения связаны с особенностями строения БВ, а именно большей плотностью нервных волокон, покрытых плотным миелином, в БВ относительно серого. Данная микроструктурная особенность приводит к большому затруднению диффузии молекул воды в БВ, чем в сером, содержащем преимущественно неупорядоченные, диффузно распложенные микроструктуры.

ДК-МРТ можно использовать для измерения диффузии молекул воды в качестве биомаркера микроструктуры и гетерогенности тканей, а также для оценки структурных изменений микроокружения опухолей головного мозга и для исследования патологических процессов в пораженных тканях ЦНС.

3.3. Диффузионно-куртозисная МРТ в дифференциальной диагностике глиом высокой степени злокачественности и первичных лимфом центральной нервной системы.

3.3.1. Результаты

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. Данные параметры приведены в таблице 4 и на рисунке 21.

Таблица 4 – Параметры диффузии, измеренные в области опухоли.

Параметры диффузии		ГВСЗ, №20	ПЛЦНС, №9
АД ($\times 10^{-3}$)	Среднее	1,02	0,91
	Стандартное отклонение	0,26	0,04
	Минимальное	0,66	0,83
	Максимальное	1,82	0,96
РД ($\times 10^{-3}$)	Среднее	0,83	0,76
	Стандартное отклонение	0,25	0,03
	Минимальное	0,56	0,72
	Максимальное	1,59	0,79
ФАЖ	Среднее	0,21	0,21
	Стандартное отклонение	0,03	0,66 ($\times 10^{-3}$)
	Минимальное	0,15	0,21
	Максимальное	0,26	0,21
СД ($\times 10^{-3}$)	Среднее	1,38	1,37
	Стандартное отклонение	0,32	0,11
	Минимальное	0,94	1,23
	Максимальное	2,32	1,49
ФА	Среднее	0,12	0,10
	Стандартное отклонение	0,02	0,004
	Минимальное	0,08	0,09
	Максимальное	0,18	0,104
АК	Среднее	0,66	0,71
	Стандартное отклонение	0,15	0,02
	Минимальное	0,47	0,68
	Максимальное	0,96	0,76
КА	Среднее	0,14	0,12
	Стандартное отклонение	0,02	0,001
	Минимальное	0,09	0,12
	Максимальное	0,20	0,12
СК	Среднее	0,71	0,75
	Стандартное отклонение	0,16	0,01
	Минимальное	0,49	0,74
	Максимальное	0,98	0,77
РК	Среднее	0,75	0,77
	Стандартное отклонение	0,16	0,007
	Минимальное	0,50	0,76
	Максимальное	0,99	0,78
АДЭАЖ ($\times 10^{-3}$)	Среднее	1,89	1,91
	Стандартное отклонение	0,36	0,14
	Минимальное	1,36	1,68
	Максимальное	2,93	2,05
РДЭАЖ ($\times 10^{-3}$)	Среднее	1,61	1,65
	Стандартное отклонение	0,32	0,13
	Минимальное	1,18	1,48
	Максимальное	2,55	1,78

ИТД	Среднее	1,18	1,14
	Стандартное отклонение	0,05	0,01
	Минимальное	1,11	1,13
	Максимальное	1,29	1,15

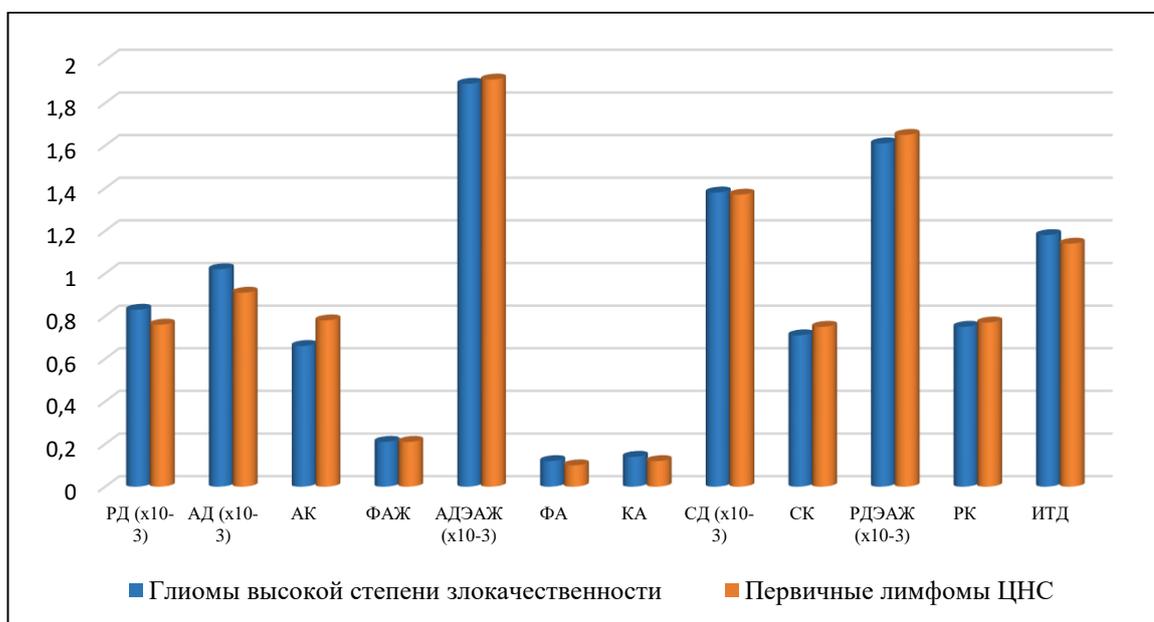


Рисунок 21. Усредненные значения абсолютных параметров диффузии ГВСЗ и ПЛЦНС.

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 неповрежденного полушария большого мозга, получили статистически значимые различия в параметре РДЭАЖ, что отражено на рисунке 22 и в таблицах 5 и 6.

Таблица 5 – Статистически отличающиеся значения нормализованного к нормальному БВ контрлатерального полушария большого мозга параметра РДЭАЖ в дифференциальной диагностике злокачественных глиальных опухолей от ПЛЦНС.

Параметры диффузии		ГВСЗ, №20	ПЛЦНС, №9
РДЭАЖ (x10 ⁻³)	Среднее	1,45	1,56
	Стандартное отклонение	0,33	0,15
	Минимальное	1,104	1,35
	Максимальное	2,46	1,76

Таблица 6 – ROC-параметры нормализованных значений РДЭАЖ в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ПЛЦНС.

ROC параметры	РДЭАЖ (нормализованный)
AUC	0,684
ci.AUC_min	0,477
ci.AUC_max	0,891
cutoff	1,563
specify	0,789
sense	0,667
min specify 2.5 – 97.5	0,579
max specify 2.5 – 97.5	0,947
min sense 2.5 – 97.5	0,333
max sense 2.5 – 97.5	1,000

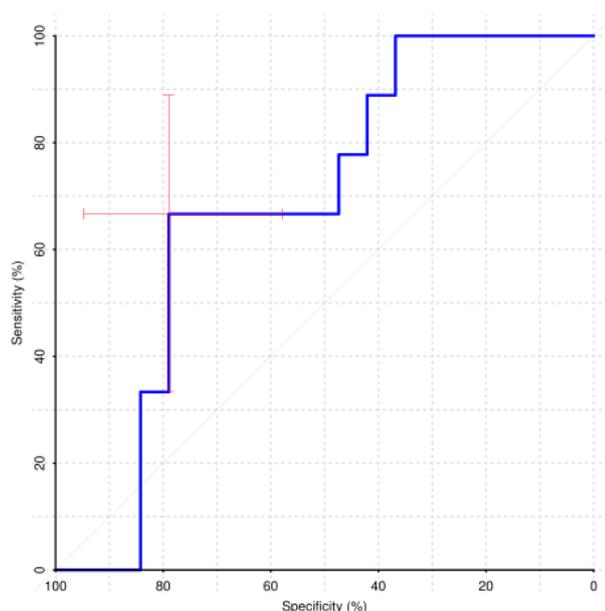


Рисунок 22 – ROC-кривая нормализованных значений РДЭАЖ в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ПЛЦНС.

Чувствительность параметра РДЭАЖ в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ПЛЦНС при пороговом значении больше и равном 1,563 составила 66,7%, специфичность – 78,9%. Значение AUC составило 0,684 (рисунок 22).

3.3.2. Обсуждение

ГВСЗ поражают только ЦНС и очень редко метастазируют в отдаленные органы [113]. Данный вид опухоли максимально повреждает вещество ГМ, а опухолевые клетки обладают инфильтративным ростом, в связи с чем распространяются в другие отделы ЦНС [114]. Предпочтительный путь инфильтрации вдоль аксонов и, в меньшей степени, вдоль периваскулярных пространств. ГВСЗ, в частности глиобластомы, состоят не только из опухолевых клеток, а также из раковых стволовых клеток, большого количества иммунных клеток, стромальных и эндотелиальных клеток, перицитов сосудов, которые создают отдельные ниши внутри опухоли [115]. Все эти клетки взаимодействуют друг с другом во внеклеточном матриксе. Появляется все больше доказательств того, что в этих нишах различные типы опухолевых клеток (пролиферирующие, инфильтрирующие, подобные раковым стволовым клеткам) и различные неопухолевые клетки (микроглия, макрофаги, лимфоциты) влияют на строение различных частей опухоли. На микроструктурном уровне это проявляется наличием участков различной структуры внутри опухоли, например, мягкотканые зоны с плотно расположенными опухолевыми клетками, некротические полости, области неоангиогенеза и микрокровоизлияний [116].

Глиобластомы по своим микроструктурным характеристикам относят к васкуляризированным опухолям глиального ряда, с экстенсивным неоангиогенезом и аномальной сосудистой сетью, характеризующейся гиперрасширенными и негерметичными сосудами, а также сосудистыми клубочковыми структурами, в которых эндотелиальные клетки и перициты образуют плохо организованные сосудистые структуры, что является их отличительной чертой. Сосудистые аномалии при глиобластомах в основном связаны с гипоксией, которая приводит к повышению уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF; англ. Vascular endothelial growth factor; это сигнальный белок, вырабатываемый клетками для стимулирования образования эмбриональной сосудистой системы (васкулогенеза) и роста новых сосудов в уже

существующей сосудистой системе (ангиогенеза)), который впоследствии вызывает нарушение ГЭБ. Нарушение этих барьерных свойств индуцирует проницаемость сосудов с просачиванием плазмы и жидкости в опухолевую ткань и, таким образом, вызывает отек вещества мозга. Эти изменения также нарушают функцию кровеносных сосудов и приводят к замедлению кровотока и нестабильной доставке кислорода в ГЭБ. В свою очередь, развиваются локальные гипоксические участки, которые могут превратиться в зоны некроза. В эти патологические процессы вовлекаются клетки врожденного иммунитета (макрофаги), которые проявляют проангиогенные и иммуносупрессивные свойства, тем самым помогая расширить сосудистую сеть опухоли зонах гипоксии [117][117]. В связи с этим важно отметить, что повышение уровня VEGF, помимо генерации аномальной и ангиогенной сосудистой сети, также препятствует экстравазации опухоль-реактивных Т-клеток и способствует формированию иммуносупрессивного микроокружения, которое позволяет ГВСЗ, включая глиобластому, уклоняться от иммунного системного ответа [118].

Немаловажную роль в патогенезе ГВСЗ играют астроциты. Данный тип клеток обладает широким спектром функций: регуляция метаболического и жидкостного гомеостаза, сосудистого кровотока, контактирование с эндотелиальными клетками и перицитами своими астроцитарными концевыми лапками, покрывая более 99% цереброваскулярной поверхности головного мозга. В процессе роста глиальной опухоли клетки астроцитомы замещают нормальные астроциты в сосудах, тем самым нарушая астроцитарно-сосудистые взаимодействия и регуляцию сосудистого тонуса, достаточную для разрыва ГЭБ. Кроме того, астроциты, окружающие глиобластому, подвергаются реактивному астроглиозу, аналогичному тому, который наблюдается при повреждении ЦНС, в результате чего они начинают быстро делиться и мигрировать, продуцируя факторы роста, метаболиты и цитокины, способствующие глиомогенезу [119].

ПЛЦНС — редкое экстранодальное лимфоматозное злокачественное новообразование, основными органами-мишенями которого являются головной и

спинной мозг, мозговые оболочки или глазное яблоко и окружающие его структуры без признаков системного поражения. Основную роль в патогенезе данного вида опухоли играют лимфатические клетки ЦНС, локализованные в периваскулярных областях, из которых и возникает ПЛЦНС. Наиболее часто встречающейся гистологической структурой первичных лимфом является диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома [120], и менее 1% составляют неходжкинские лимфомы [121]. Микроокружение клеток первичной лимфомы ЦНС составляют иммунные клетки (лимфоциты, NK-клетки – естественные киллеры), эндотелиальные клетки-предшественники и стромальные клетки, наряду с ангиогенными факторами. [122] Уровень экспрессии VEGF также связан с прогнозом и лечением НХЛ. Более высокая экспрессия VEGF коррелировала с плохим прогнозом и ответом на лечение у пациентов с лимфомой [123]. При неходжкинских лимфомах высокой и низкой степени злокачественности в опухолях развиваются транслюминальные мостики, наблюдается инвагинальный микрососудистый рост и различается тип роста опухолевых сосудов [124]. Это свидетельствует о том, что ангиогенез и сосудисто-ассоциированное микроокружение тесно вовлечены в ПЛЦНС.

Отсутствие статистической разницы показателей СК, АК, РК, КА, СД, АД, РД, ФА, ФАЖ, АДЭАЖ, РДЭАЖ, ИТД, в первую очередь, свидетельствуют о схожей гистологической структуре микроокружения ГВСЗ и ПЛЦНС. А во-вторую очередь, о малом количестве пациентов с первичной лимфомой, что не позволяет получить статистически значимые результаты.

Обращает на себя внимание более высокие значения таких показателей куртозиса как СК, АК, РК при ПЛЦНС, чем при ГВСЗ. Это связано с особенностями клеточного строения ПЛЦНС, а именно с более высоким ядерно-цитоплазматическом отношении по сравнению с ГВСЗ. Полученные нами результаты коррелируют с результатами зарубежных исследований [18, 124].

В дифференциации между ГВСЗ и ПЛЦНС после нормализации параметров диффузионного тензора и диффузионного куртозиса опухоли к

контралатеральному условно нормальному БВ в целом отмечалось небольшое увеличение значения чувствительности и специфичности, в частности такого параметра как РДЭАЖ. Данный показатель характеризует большее отклонение диффузионного движения молекул воды в промежутках между элементами микроструктуры и микропреградами (более крупные опухолевые клетки, меньшее количество внеклеточной жидкости) в ПЛЦНС, чем в ГВСЗ. Все это способствовало улучшению дифференциально-диагностических возможностей ДКИ.

На рисунках 23 и 24 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 темных 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.

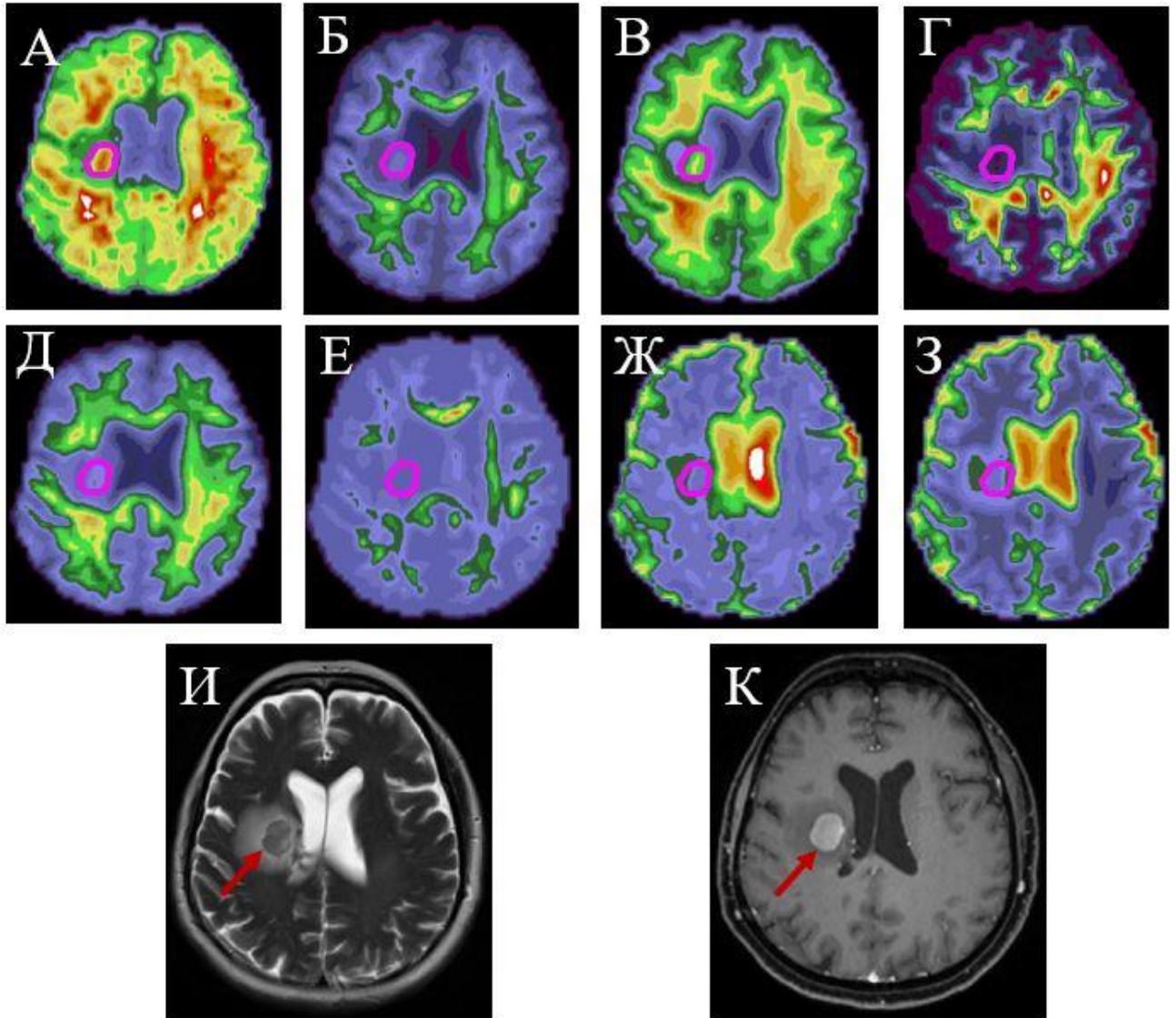


Рисунок 23 – Карты куртозиса, T2-ВИ и T1MPRAGE после введения КП у пациента с ПЛЦНС (выделена сиреневым цветом) в правой лобной доле, паравентрикулярно телу бокового желудочка. А – АК – участок повышенного сигнала. Б – РК – участок слабо пониженного сигнала. В – СК – участок слабо повышенного сигнала. 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.

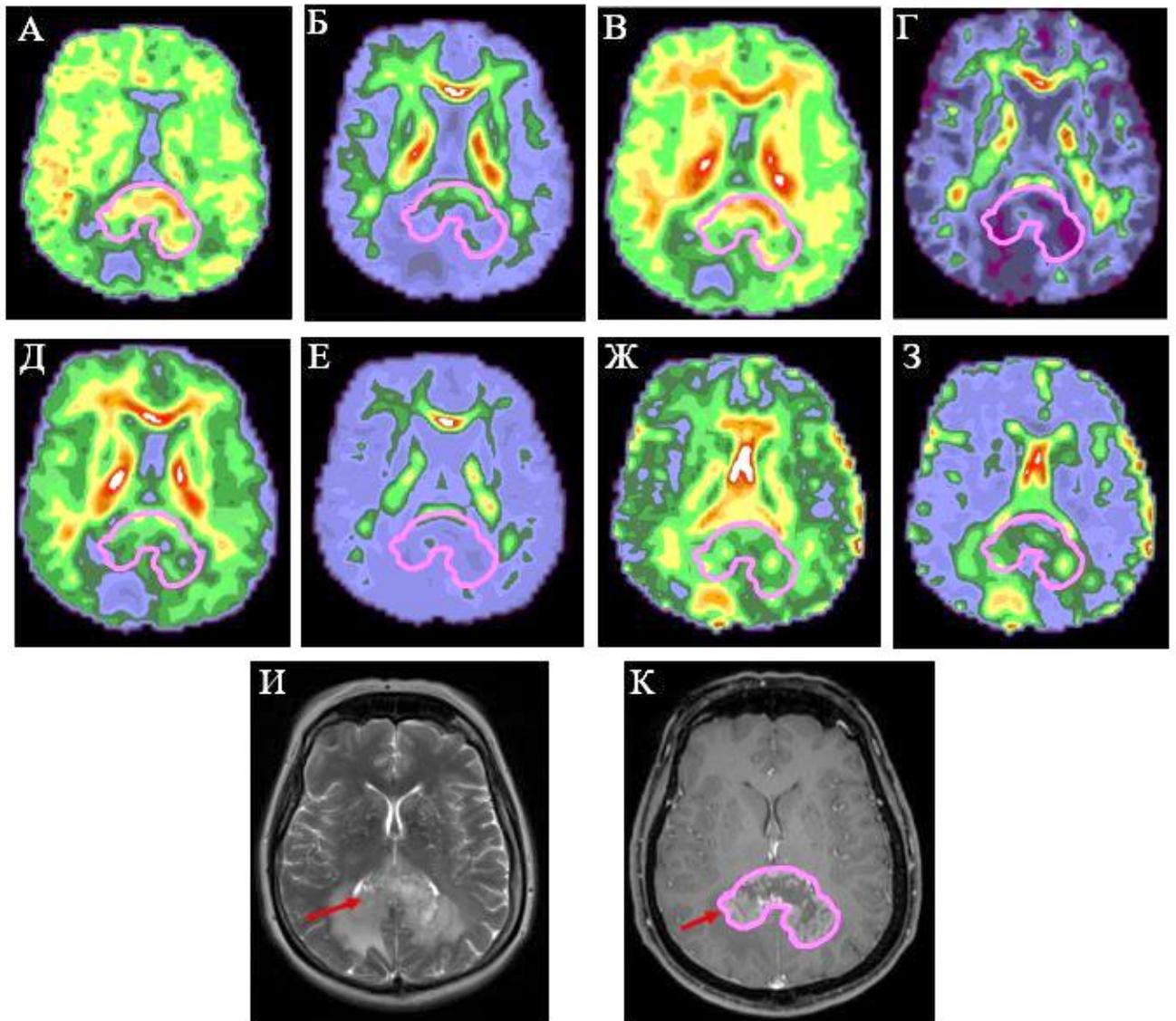


Рисунок 24 – Карты куртозиса, T2-ВИ и T1MPRAGE после введения КП у пациента с глиобластомой валика мозолистого тела (выделена сиреневым цветом) с распространением на прилежащее вещество теменных долей. А – АК – участок преимущественно повышенного сигнала. Б – РК – участок преимущественно слабо пониженного 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 теменных 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.

3.4. Диффузионно-куртозисная МРТ в дифференциальной диагностике глиом высокой степени злокачественности и внутримозговых метастазов

3.4.1. Результаты

В таблице 7 указаны параметры диффузионного куртозиса и стандартной диффузии, измеренные в мягкотканной контраст накапливающей части первичных и вторичных опухолей. Получены максимальные, средние и минимальные значения, а также стандартные отклонения таких параметров диффузии, как СК, АК, РК, КА, СД, АД, РД, ФА, ФАЖ, АДЭАЖ, РДЭАЖ, ИТД.

Таблица 7 – Параметры диффузии, измеренные в области опухоли.

Параметры диффузии		ГВСЗ, №20	ВМ, №60
АД ($\times 10^{-3}$)	Среднее	1,02	0,96
	Стандартное отклонение	0,26	0,22
	Минимальное	0,66	0,61
	Максимальное	1,82	1,76
РД ($\times 10^{-3}$)	Среднее	0,83	0,81
	Стандартное отклонение	0,25	0,19
	Минимальное	0,56	0,48
	Максимальное	1,59	1,53
ФАЖ	Среднее	0,21	0,21
	Стандартное отклонение	0,03	0,03
	Минимальное	0,15	0,15
	Максимальное	0,26	0,31
СД ($\times 10^{-3}$)	Среднее	1,38	1,43
	Стандартное отклонение	0,32	0,27
	Минимальное	0,94	0,97
	Максимальное	2,32	2,36
ФА	Среднее	0,12	0,09
	Стандартное отклонение	0,02	0,03
	Минимальное	0,08	0,05
	Максимальное	0,18	0,27
АК	Среднее	0,66	0,67
	Стандартное отклонение	0,15	0,12
	Минимальное	0,47	0,42
	Максимальное	0,96	1,03
КА	Среднее	0,14	0,10
	Стандартное отклонение	0,02	0,04
	Минимальное	0,09	0,07
	Максимальное	0,20	0,31
СК	Среднее	0,71	0,71
	Стандартное отклонение	0,16	0,12

	Минимальное	0,49	0,47
	Максимальное	0,98	1,06
РК	Среднее	0,75	0,74
	Стандартное отклонение	0,16	0,14
	Минимальное	0,50	0,51
	Максимальное	0,99	1,12
АДЭАЖ ($\times 10^{-3}$)	Среднее	1,89	1,94
	Стандартное отклонение	0,36	0,31
	Минимальное	1,36	1,35
	Максимальное	2,93	2,92
РДЭАЖ ($\times 10^{-3}$)	Среднее	1,61	1,71
	Стандартное отклонение	0,32	0,28
	Минимальное	1,18	1,19
	Максимальное	2,55	2,64
ИТД	Среднее	1,17	1,12
	Стандартное отклонение	0,05	0,08
	Минимальное	1,11	0,90
	Максимальное	1,29	1,52

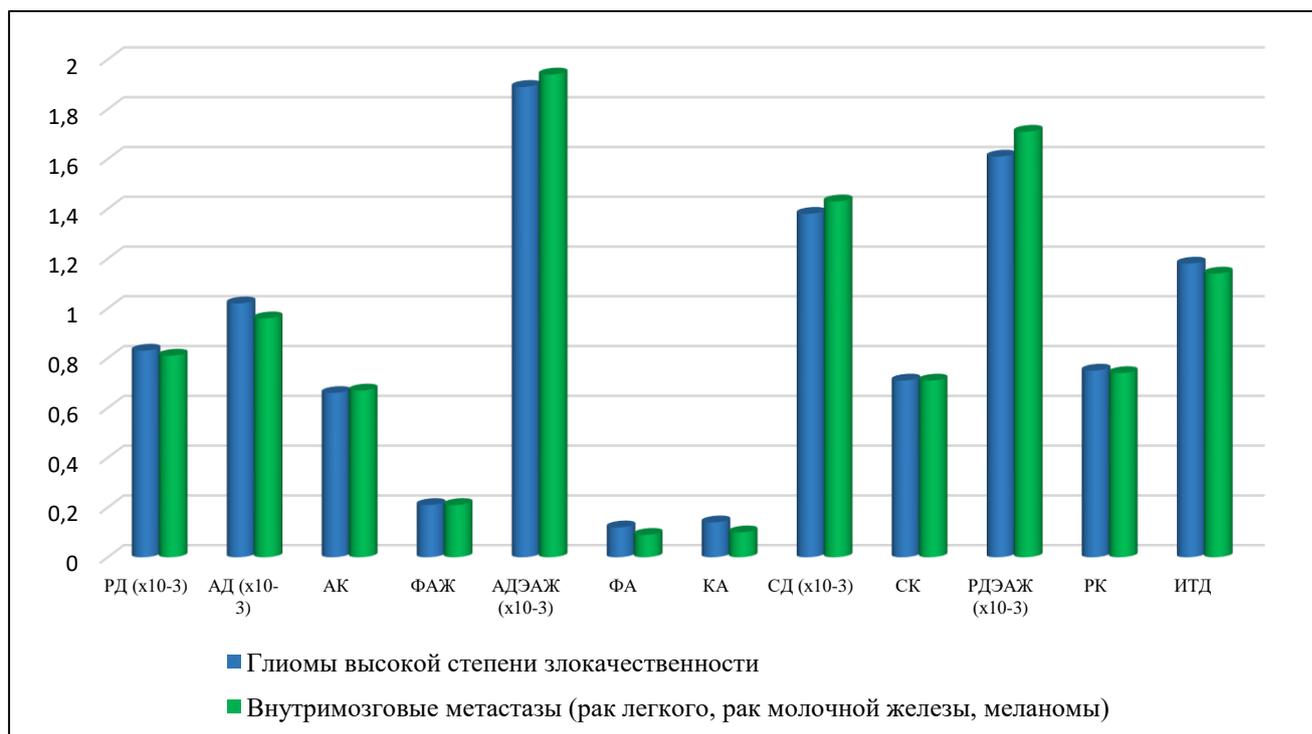


Рисунок 25 – Усредненные значения абсолютных параметров диффузии ГВСЗ и ВМ рака легкого, рака молочной железы и меланомы.

Как видно из рисунка 26 в ГВСЗ отмечалось более высокое значение ФА по сравнению с метастазами ($p=0,0168$).

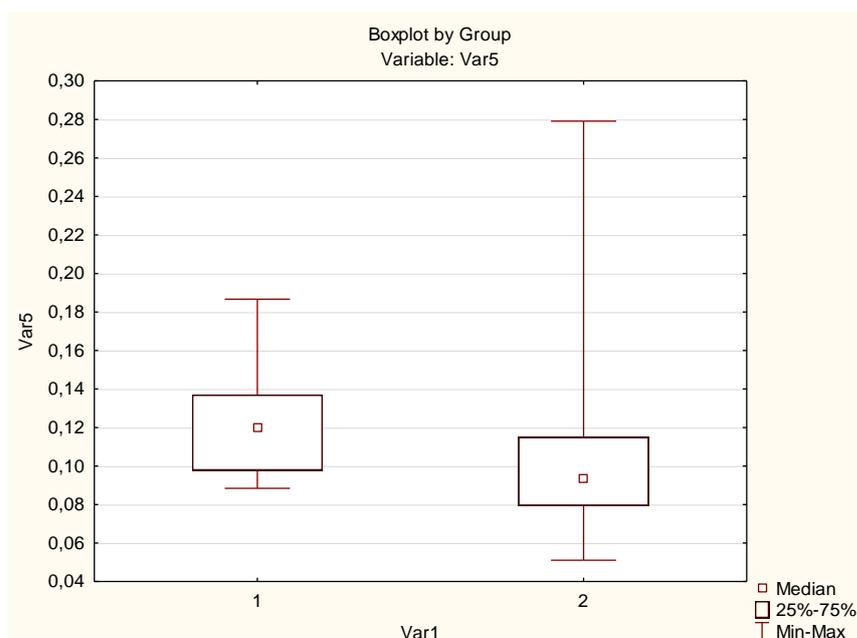


Рисунок 26 – Диаграмма значений ФА в злокачественных глиальных опухолях (1) и ВМ (2).

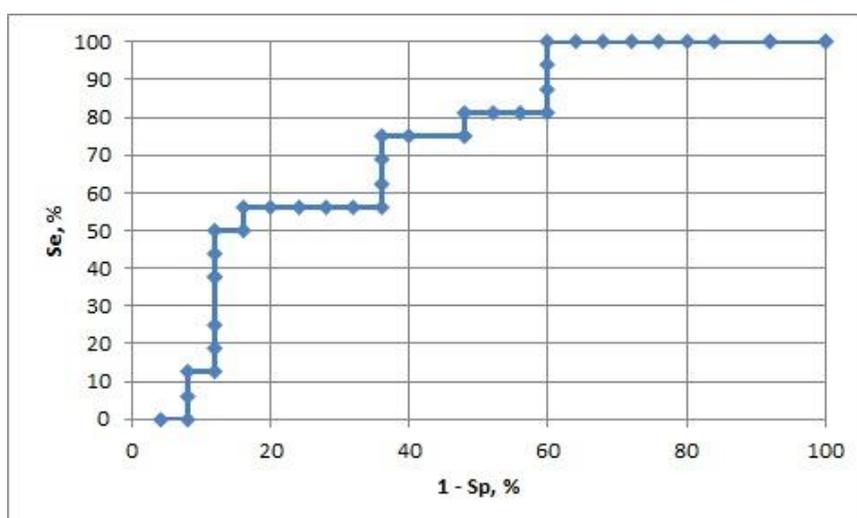


Рисунок 27 – ROC-кривая значений ФА в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ВМ.

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 27). В злокачественных глиальных опухолях отмечалось более высокое значение КА по сравнению с ВМ $p=0,0085$ (Рисунок 28).

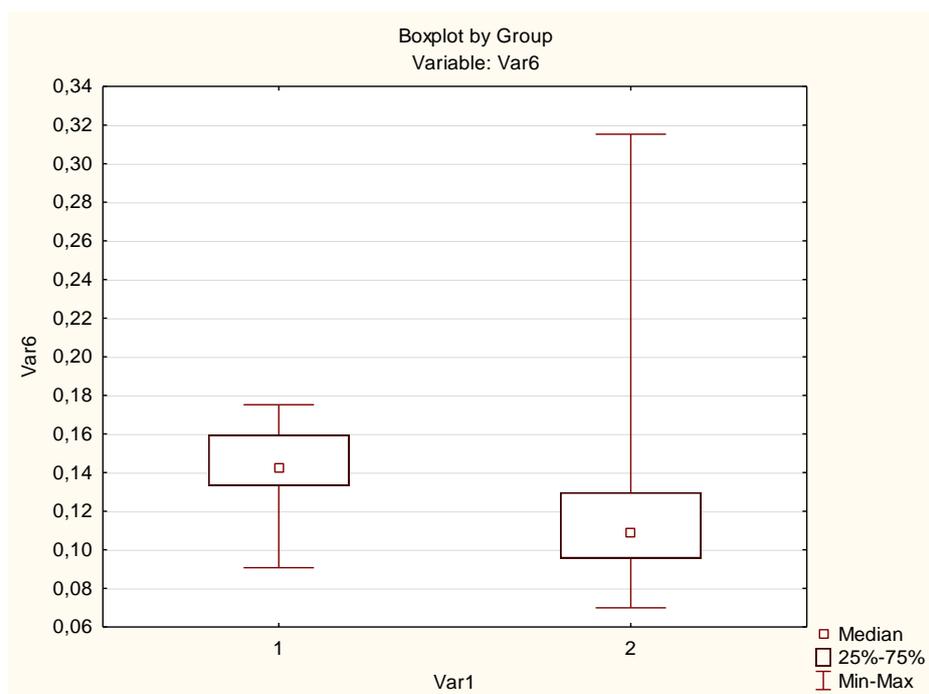


Рисунок 28 – Диаграмма значений КА в ГВСЗ (1) и ВМ (2).

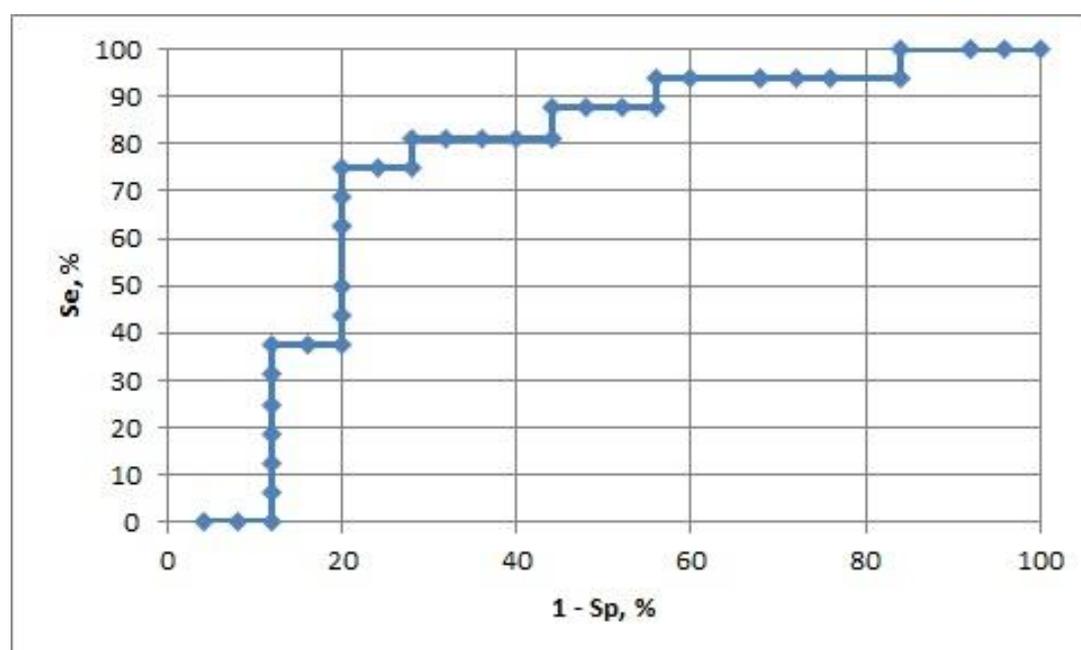


Рисунок 29 – ROC-кривая значений КА в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ВМ.

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 29).

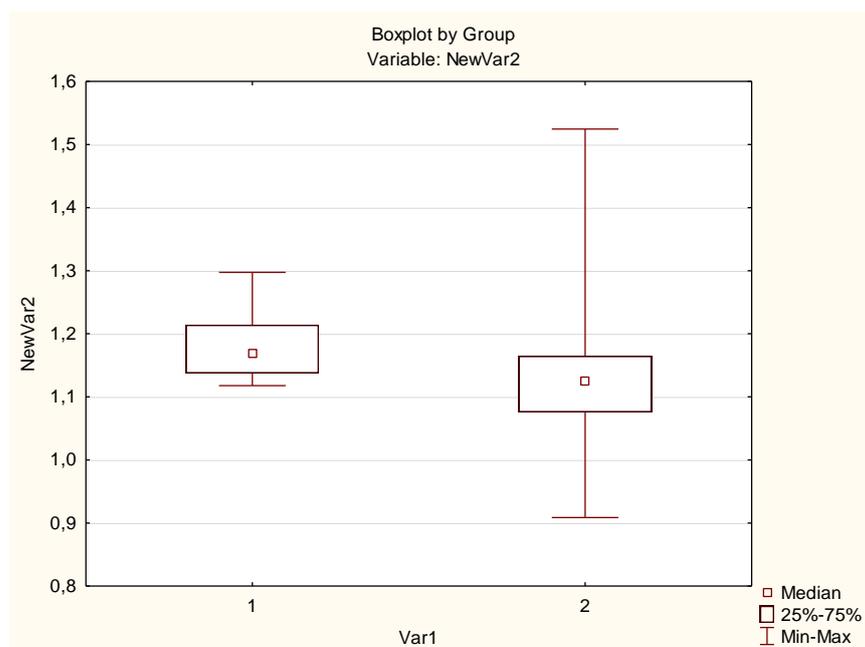


Рисунок 30 – Диаграмма значений ИТД в ГВСЗ (1) и ВМ (2).

В злокачественных глиальных опухолях отмечалось более высокое значение ИТД по сравнению с церебральными метастазами ($p=0,0067$) (Рисунок 30).

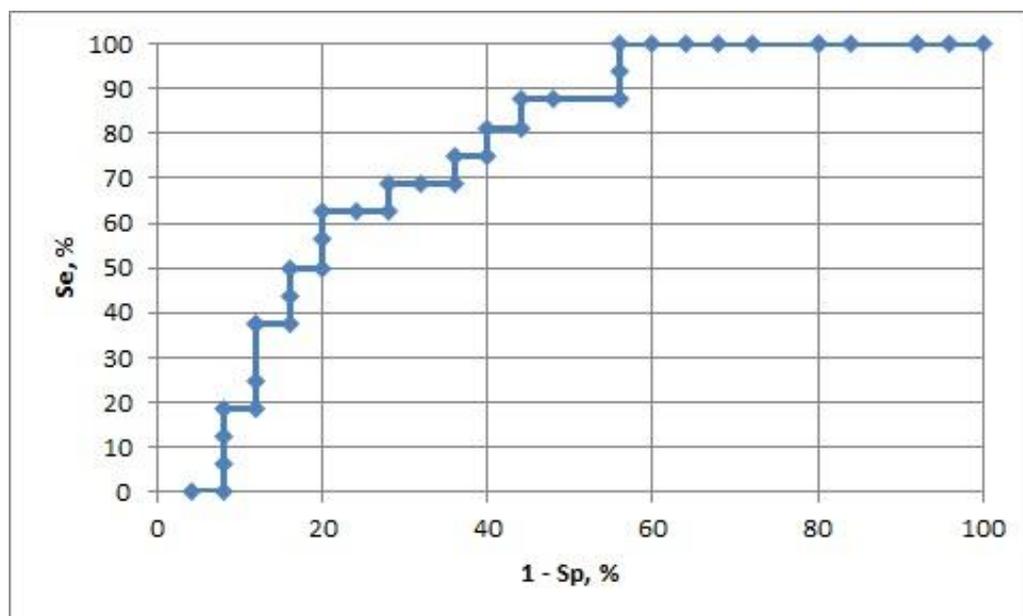


Рисунок 31 – ROC-кривая значений ИТД в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ВМ.

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 31).

Данные количественных характеристик куртозиса, значимо различающиеся в группах глиальных опухолей и церебральных метастазов, представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Данные количественных характеристик куртозиса (ФА, КА, ИТД), значимо различающиеся в группах ГВСЗ и ВМ.

Показатель	Глиальные опухоли Me (Q1; Q3)	Метастазы Me (Q1; Q3)	р
Размер	4,3 (3,4; 6,9)	2,9 (2,1; 4,3)	0,0039
ФА	0,121 (0,098; 0,137)	0,094 (0,079; 0,115)	0,0168
КА	0,143 (0,133; 0,159)	0,109 (0,096; 0,13)	0,0085
ИТД	1,17 (1,137; 1,214)	1,124 (1,076; 1,165)	0,0067

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

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 31 и 32, в таблице 9.

Таблица 9 – ROC-параметры нормализованных значений куртозиса (КА, ИТД), значимо различающиеся между ГВСЗ и ВМ меланомы.

ROC-параметры	КА_среднее_опухоль	ИТД_среднее_опухоль
AUC	0,687	0,705
ci.AUC_min	0,507	0,534
ci.AUC_max	0,867	0,877
cutoff	0,124	1,153

specify	0,842	0,684
sense	0,70	0,70
min specify 2.5 – 97.5	0,684	0,474
max specify 2.5 – 97.5	1	0,895
min sense 2.5 – 97.5	0,5	0,5
max sense 2.5 – 97.5	0,9	0,9

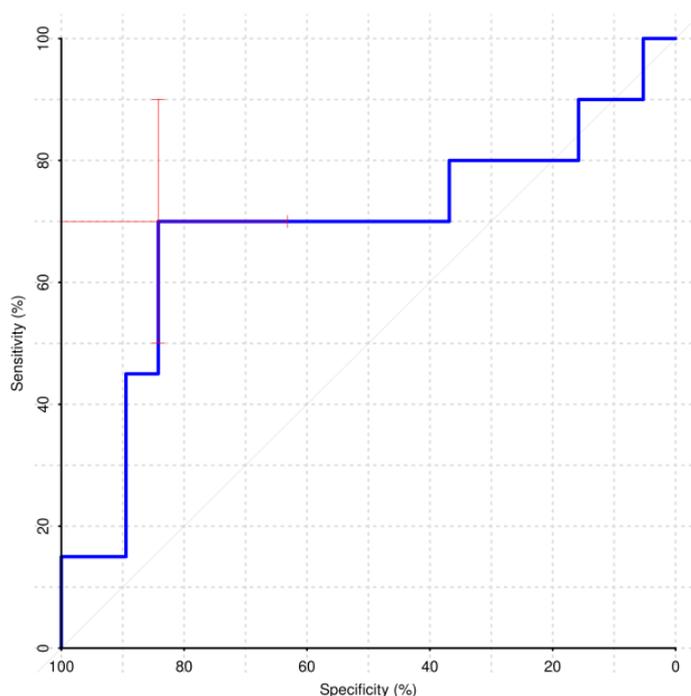


Рисунок 31 – ROC-кривая нормализованных значений КА в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ВМ меланомы.

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).

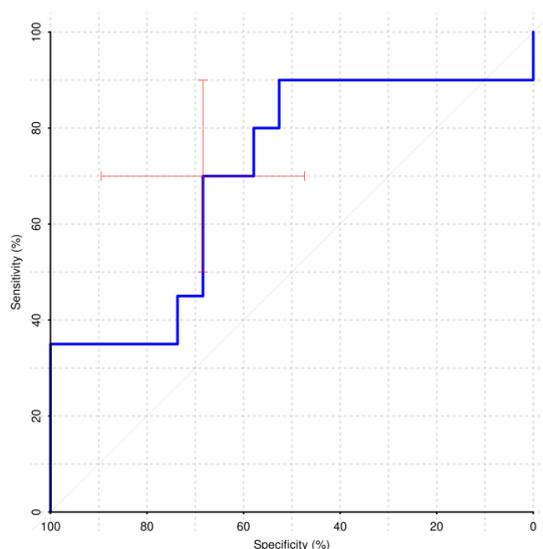


Рисунок 32 – ROC-кривая нормализованных значений ИТД в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ВМ меланомы.

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 32).

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 (Рисунки 33, 34 и 35), (Таблица 10).

Таблица 10 – Статистически значимые различия нормализованных значений ИТД, ФА и КА между ГВСЗ и ВМ рака молочной железы (ROC-параметры).

ROC-параметры	ФА_среднее опухоль	КА_среднее опухоль	ИТД_среднее опухоль
AUC	0,826	0,813	0,797
ci.AUC_min	0,690	0,662	0,654
ci.AUC_max	0,963	0,964	0,941
cutoff	0,099	0,139	1,139
specify	0,789	0,737	0,737
sense	0,800	0,900	0,800
min specify 2.5 – 97.5	0,579	0,526	0,526
max specify 2.5 – 97.5	0,947	0,895	0,947
min sense 2.5 – 97.5	0,600	0,750	0,600
max sense 2.5 – 97.5	0,950	1,000	0,950

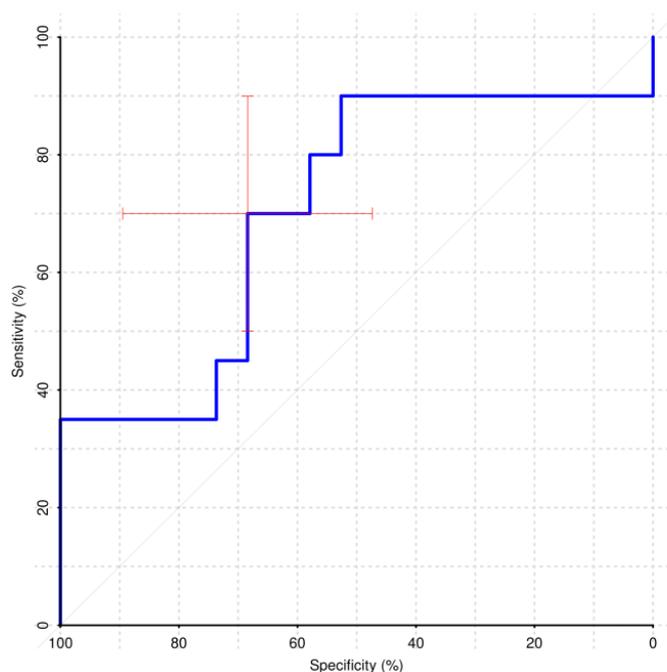


Рисунок 33 – ROC-кривая нормализованных значений ФА в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ВМ рака молочной железы.

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 33).

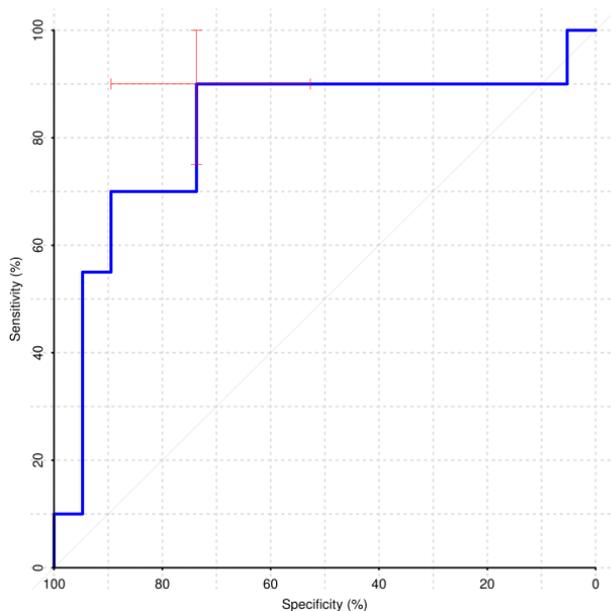


Рисунок 34 – ROC-кривая нормализованных значений КА в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ВМ рака молочной железы.

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 34).

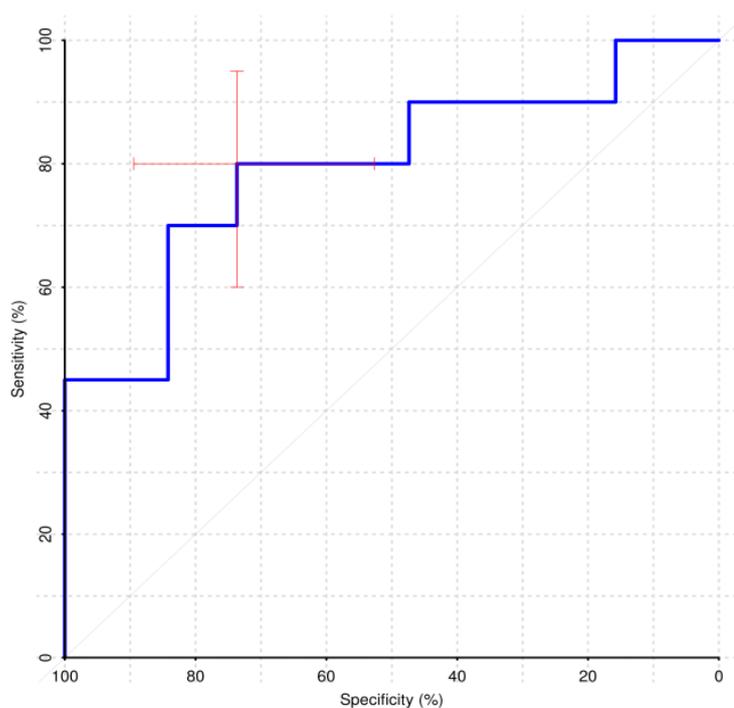


Рисунок 35 – ROC-кривая нормализованных значений ИТД в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ВМ рака молочной железы.

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 35).

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, что отражено на рисунках 36, 37 и 38, в таблице 11.

Таблица 11 – ROC-параметры нормализованных значений куртозиса (КА, ФА и ИТД), значимо различающиеся между ГВСЗ и ВМ рака легкого.

AUC	ФА_среднее опухоль	КА_среднее опухоль	ИТД_среднее опухоль
AUC	0,782	0,805	0,782
ci.AUC_min	0,634	0,657	0,633
ci.AUC_max	0,930	0,954	0,930
cutoff	0,100	0,139	1,161
specify	0,789	0,737	0,684
sense	0,650	0,900	0,800
min specify 2.5 – 97.5	0,579	0,526	0,474
max specify 2.5 – 97.5	0,947	0,947	0,895
min sense 2.5 – 97.5	0,450	0,750	0,600
max sense 2.5 – 97.5	0,850	1,000	0,950

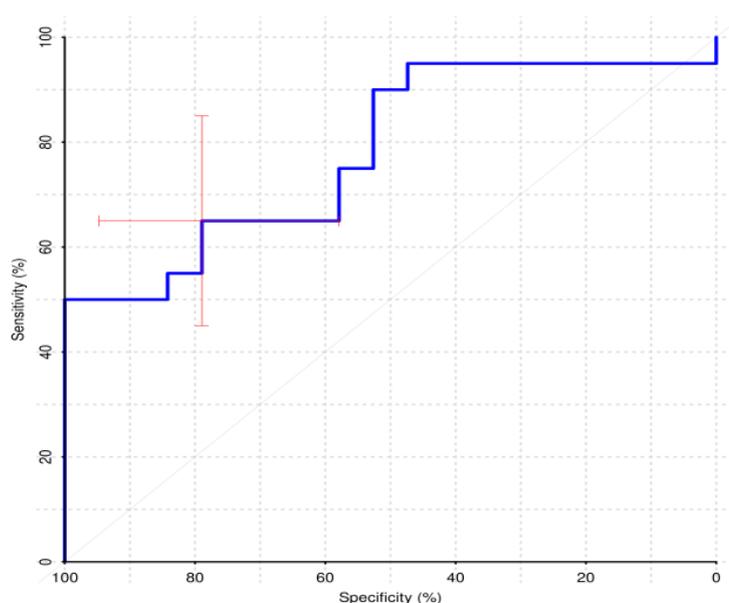


Рисунок 36 – ROC-кривая нормализованных значений ФА в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ВМ рака легкого.

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 36).

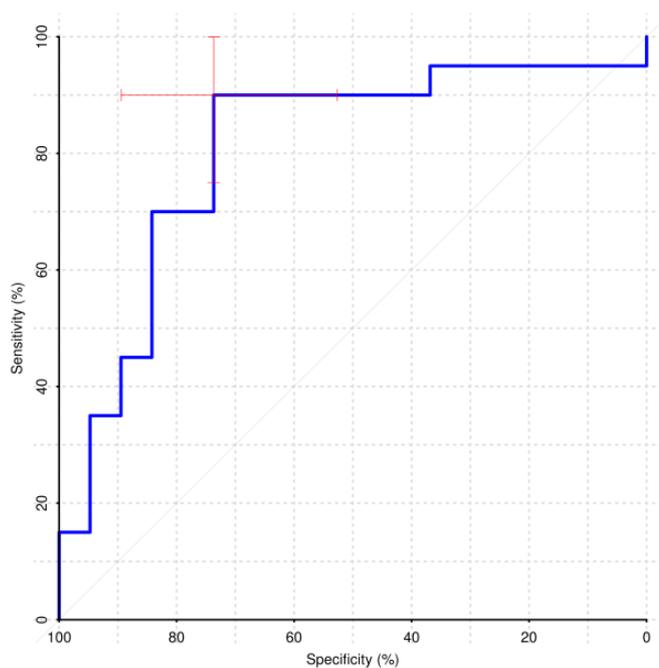


Рисунок 37 – ROC-кривая нормализованных значений КА в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ВМ рака легкого.

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 37).

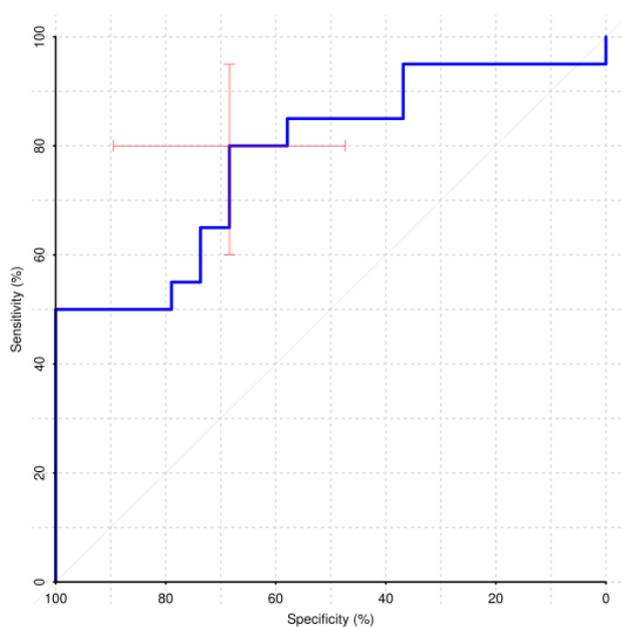


Рисунок 38 – ROC-кривая нормализованных значений ИТД в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ВМ рака легкого.

Чувствительность нормализованного параметра ИТД в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ВМ рака легкого при пороговом значении больше и равно 0,161 составила 80%, специфичность – 68,4%. Значение AUC составило 0,782 (Рисунок 38).

В таблице 12 представлены значения статистически значимо отличающихся нормализованных показателей куртозиса в дифференциальной диагностике ГВСЗ и ВМ.

Таблица 12 – Статистически отличающиеся значения нормализованных к условно нормальному белому веществу контрлатерального полушария большого мозга параметры куртозиса в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ВМ.

Показатели куртозиса		ГВСЗ, №21	Внутричерепные метастазы		
			Меланома, №20	Молочная железа, №20	Легкое, №20
ФА	Среднее	0,351	0,319	0,274	0,312
	Стандартное отклонение	0,088	0,127	0,099	0,119
	Минимальное	0,245	0,179	0,139	0,178
	Максимальное	0,484	0,593	0,455	0,646
КА	Среднее	0,342	0,300	0,284	0,309
	Стандартное отклонение	0,085	0,089	0,082	0,111
	Минимальное	0,195	0,169	0,190	0,162
	Максимальное	0,520	0,479	0,487	0,575
ИТД	Среднее	0,728	0,703	0,715	0,725
	Стандартное отклонение	0,065	0,084	0,061	0,080
	Минимальное	0,632	0,608	0,654	0,611
	Максимальное	0,858	0,850	0,815	0,879

3.4.2. Обсуждение

Особый интерес представляет патогенез метастазирования злокачественных опухолей в вещество ГМ. Наиболее специализированным и фундаментальным компонентом сосудистой сети ГМ является ГЭБ. ГЭБ имеет особенное клеточное строение, включающее в себя эндотелиальные клетки, перициты, клетки гладкой мускулатуры сосудов и астроциты, которые в совокупности известны как нейроваскулярная единица (НВЕ). Благодаря своим микроструктурным особенностям ГЭБ способно проникать в паренхиматозную ткань вещества ГМ [88]. Эндотелиальные клетки сцеплены друг с другом плотными контактами и окружены эндотелиальной базальной мембраной. Периваскулярные поддерживающие клетки, такие как перициты и клетки гладкой мускулатуры сосудов, вместе именуемые пристеночными клетками, вместе с ножками астроцитов дополнительно инкапсулируют эндотелиальные клетки, закрепленные через базальную мембрану астроцитов. Этот многослойный барьер из клеток и базальной мембраны позволяет молекулам с молекулярной массой менее 400–500 Да пассивно диффундировать в паренхиму, работая синергически, регулируя молекулярный и клеточный транспорт через сосуды ГМ и, таким образом, поддерживая гомеостаз ЦНС [17].

Опухолевые внеклеточные везикулы из отдаленных первичных опухолей часто формируют микроокружение в структурах потенциально подходящих для инвазии участках органов, таких как ГМ, до колонизации опухолевыми клетками, создавая благоприятную среду или так называемой преметастатической ниши [125]. Таким образом, клетки НВЕ вместе с иммунными клетками как миелоидного, так и лимфоидного происхождения могут быть захвачены путем инфильтрации опухолевых клеток, что приводит к разрушению ГЭБ и созданию метастатической ниши, которая поддерживает первоначальное формирование и рост опухоли [126]. Примечательно, что уникальная сосудистая микроархитектура ГМ влияет на механизмы и модели метастатической колонизации. Эти процессы играют ключевую роль в метастатическом каскаде от первичной опухоли к формированию метастатической ниши. Некоторые опухоли (в частности, меланома, рак легких,

почечно-клеточный рак и рак молочной железы) характеризуются наличием определенных опухолевых геномных факторов, которые объясняют их более частое метастазирование в ГМ [127,127]. Наиболее частый способ распространения метастатических клеток – с током крови (т. е. гематогенным путем), но возможно распространением и через лимфатические сосуды или через целомические полости, которые также сообщаются с кровеносными сосудами. Некоторые опухоли могут мигрировать вдоль базальной стороны эндотелиальных клеток, никогда не попадая в просвет [13]. Не исключают и другой путь проникновения – опухолевые клетки могут перемещаться в ГМ по нервам и по миелиновым волокнам [128].

Структура ВМ характеризуется увеличенной частотой и плотностью НК-клеток, нейтрофилов, макрофагов, классических моноцитов и Т-клеток относительно микроокружения глиобластомы, а также уменьшенным количеством дендритных клеток и моноцитов [129]. При изучении иммунного окружения метастатических клеток у пациентов без признаков дальнейшего прогрессирования в веществе ГМ (лептоменингеального поражения и появления новых очагов в течение 724 дней) обнаружено увеличенное количество моноцитов и микроглии в микроокружении метастазов, что позволяет предположить защитную роль этих иммунных клеток от метастазирования. При сравнении ВМ, возникающих из различных первичных опухолей, степень воспаления, связанного с наличием метастатических клеток, как правило, была самой низкой во ВМ рака молочной железы, а самой высокой – в метастазах меланомы, средняя степень воспаления в церебральных метастазах рака легкого. В структуре ВМ меланомы отмечалось большее количество моноцитов и микроглии по сравнению с ВМ рака легкого и молочной железы, а также выраженное накопление CD8 + Т-клеток по периферии опухоли в процентах от общего количества клеток. Это коррелирует с исследованиями, в которых было показано, что ВМ проявляют некоторую уязвимость к блокаде иммунных контрольных точек (особенно метастазы меланомы) в отличие от глиобластомы [130, 131].

Топография раковых клеток во ВМ более компактна по сравнению с дисперсной природой глиобластомы, что согласуется с наблюдаемым паттерном

гомотипических клеточных взаимодействий. Глобальные гетеротипические клеточные взаимодействия были увеличены в структуре ВМ по сравнению с глиобластомой. Это позволяет предположить, что способы взаимодействия глиобластомы и ВМ с окружающей паренхимой ГМ фундаментально различны, несмотря на то что они имеют общую клеточную нишу [132], что находит свое отражение в анализе значений ДКИ.

В ГВСЗ отмечалось более высокое значение ФА по сравнению с ВМ ($p=0,0168$), что, говорит о большей степени отклонения диффузии от изотропной в глиальных опухолях. Данные результаты могут отражать более сложное гистологическое строение ГВСЗ, включая повышенную плотность клеток, большую ядерную атипичность, гетерогенность с некрозом или кровоизлиянием и пролиферацию эндотелия по сравнению с гистологическим строением метастатических образований.

Также по результатам нашего исследования в ГВСЗ отмечалось более высокое значение КА по сравнению с ВМ ($p=0,0085$). Данный результат отражает большую степень поражения волокон БВ, особенно в местах пересечения, в глиальных опухолях, чем в метастазах.

Еще одним показателем, имеющим значимо более высокие показатели в глиальных опухолях по сравнению с ВМ, стал показатель ИТД ($p=0,0067$). Это говорит о том, что в глиальных опухолях молекула при диффузии встречает больше «микропреград», чем в метастазах. Все это отражает более сложное клеточное взаимодействие глиальных опухолей с окружающей паренхимой ГМ по сравнению с метастазами.

В исследовании не было выявлено значимых различий между ВМ и глиальными опухолями по результатам таких значений диффузии и куртозиса, как СК, АК, РК и РД ($p>0,05$). Вероятнее всего, это связано с гетерогенностью гистологической структуры метастазов в головном мозге (рак легкого, рак молочной железы, рак почки и меланома), в результате чего группа с метастазами имела слишком большой диапазон показателей куртозиса, что требует более

детального анализа с акцентом на особенности гистологической структуры опухоли.

Нормализация параметров опухоли к условно нормальному БВ контралатерального полушария большого мозга, при анализе данных карт ДКИ ГВСЗ и ВМ, в целом несколько увеличила значения чувствительности и специфичности таких параметров как ИТД, ФА и КА, повысив специфичность. Данный показатель характеризует большее отклонение диффузионного движения молекул воды в промежутках между элементами микроструктуры тканей (большая плотность клеток, ядерная атипия, наличие некрозов или кровоизлияний) – более сложные взаимодействия между опухолевыми клетками и окружающей паренхимой ГМ в ГВСЗ по сравнению с церебральными метастазами.

На рисунке 39 представлены карты значений куртозиса пациента с анапластической астроцитомой, расположенной в правой височной доле, в области медиальных отделов таламусов.

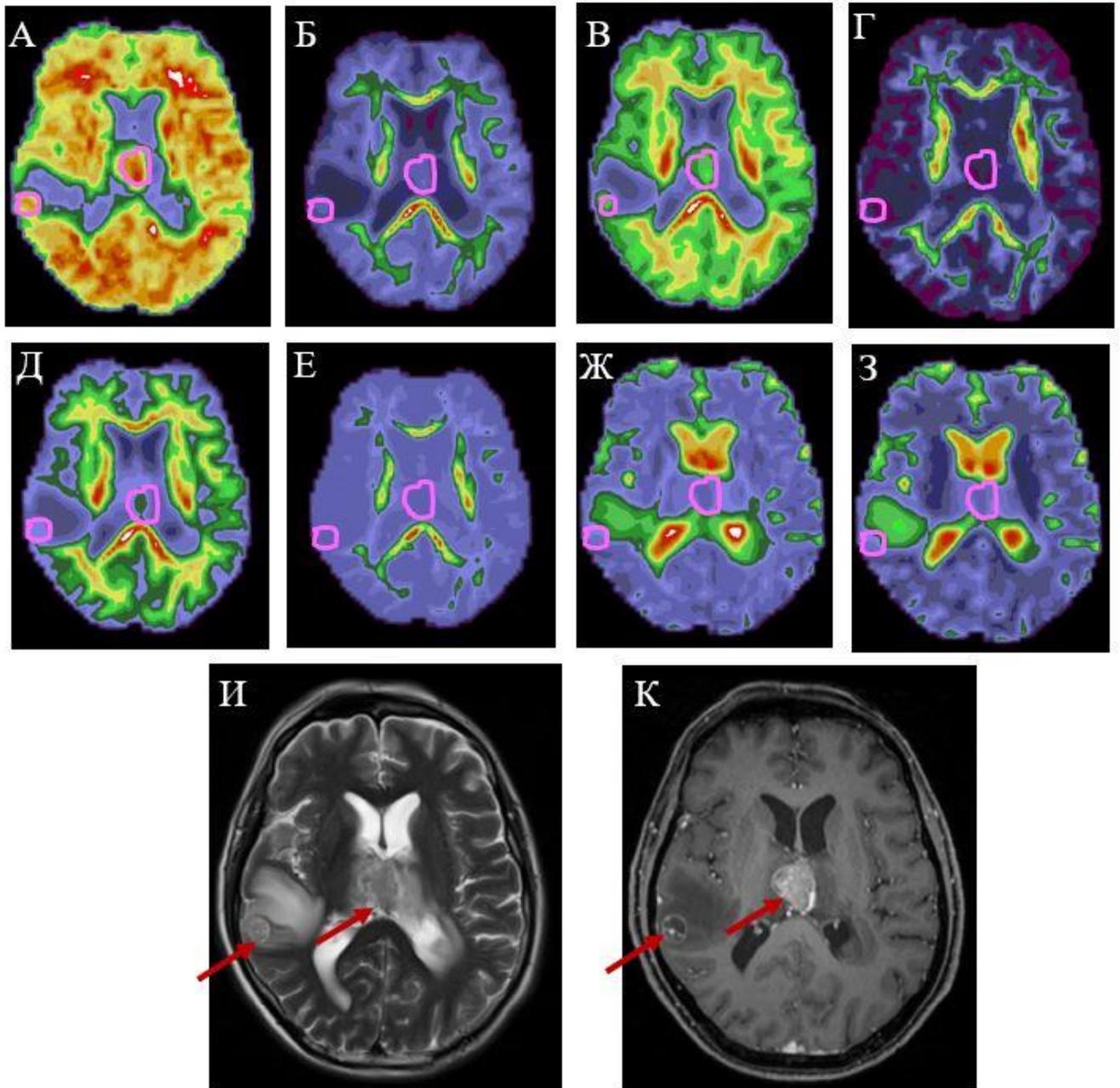


Рисунок 24 – Зоны интереса (выделены сиреневым цветом) на картах куртозиса, T2-ВИ и T1MPRAGE после введения КП у пациента с анапластической астроцитомой в области медиальных отделов таламусов и в правой височной доле. А – АК – участок преимущественно повышенного сигнала. Б – РК – участок преимущественно слабо пониженного сигнала. В – СК – участок повышенного сигнала. Г – КА – участок пониженного сигнала. Д – ФАЖ – участок слабо пониженного сигнала. Е – ИТД – участок пониженного сигнала. Ж – АДЭАЖ – участок пониженного сигнала. З – РДЭАЖ – участок пониженного сигнала. И – T2-ВИ: в области медиальных отделов таламусов и в правой височной доле определяется два образования, с наличием в структуре участков кистозных структур, окруженных умеренной зоной перифокального отека. К – T1-ВИ после внутривенного введения КП: визуализируется интенсивное неравномерное накопление КП вышеописанными опухолевыми образованиями.

Результаты исследования показывают, что параметры ДКИ могут предоставить ценную информацию для дифференциальной диагностики ГВСЗ и ВМ в ГМ, что в свою очередь может существенно повысить диагностическую эффективность при комплексном обследовании пациентов со злокачественными образованиями ГМ. Таким образом, ДКИ представляет особый интерес для неинвазивной дифференциальной диагностике ГВСЗ от ВМ за счет более точной оценки структуры образований, в частности плотности клеток, ядерной атипии, наличия некрозов или кровоизлияний, пролиферации эндотелия, взаимодействий между опухолевыми клетками и окружающей паренхимой ГМ. А нормализация параметров диффузии опухоли к условно нормальному БВ контрлатерального непораженного полушария большого мозга способствует улучшению дифференциально-диагностических возможностей ДКИ.

3.5. Диффузионно-куртозисная МРТ в дифференциальной диагностике внутримозговых метастазов опухолей различной локализации первичного очага.

3.5.1. Результаты

Параметры ДКИ 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 контрлатеральному условно нормальному БВ (таблица 10 и рисунок 40). 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.

Таблица 10 – Усредненные значения нормализованных параметров диффузии ВМ рака легкого, рака молочной железы и меланомы.

Параметры диффузии	Метастазы	Количество	Среднее	Стандартное отклонение
АД(х10⁻³)	Легкое	20	0,932	0,216
	Молочная железа	20	0,942	0,213
	Меланома	20	0,949	0,161

РД (x10⁻³)	Легкое	20	0,785	0,196
	Молочная железа	20	0,811	0,18
	Меланома	20	0,785	0,161
АДЭАЖ (x10⁻³)	Легкое	20	1,91	0,285
	Молочная железа	20	1,826	0,286
	Меланома	20	1,97	0,258
СД (x10⁻³)	Легкое	20	1,405	0,264
	Молочная железа	20	1,367	0,249
	Меланома	20	1,455	0,249
РДЭАЖ (x10⁻³)	Легкое	20	1,683	0,269
	Молочная железа	20	1,63	0,249
	Меланома	20	1,724	0,261
АК	Легкое	20	0,692	0,144
	Молочная железа	20	0,682	0,122
	Меланома	20	0,674	0,103
ФАЖ	Легкое	20	0,215	0,037
	Молочная железа	20	0,207	0,026
	Меланома	20	0,214	0,030
ФА	Легкое	20	0,096	0,031
	Молочная железа	20	0,086	0,030
	Меланома	20	0,108	0,030
КА	Легкое	20	0,117	0,035
	Молочная железа	20	0,113	0,028
	Меланома	20	0,126	0,034
СК	Легкое	20	0,734	0,149
	Молочная железа	20	0,704	0,115
	Меланома	20	0,719	0,123
РК	Легкое	20	0,770	0,161
	Молочная железа	20	0,724	0,112
	Меланома	20	0,755	0,144
ИТД	Легкое	20	1,112	0,087
	Молочная железа	20	1,110	0,062
	Меланома	20	1,149	0,053

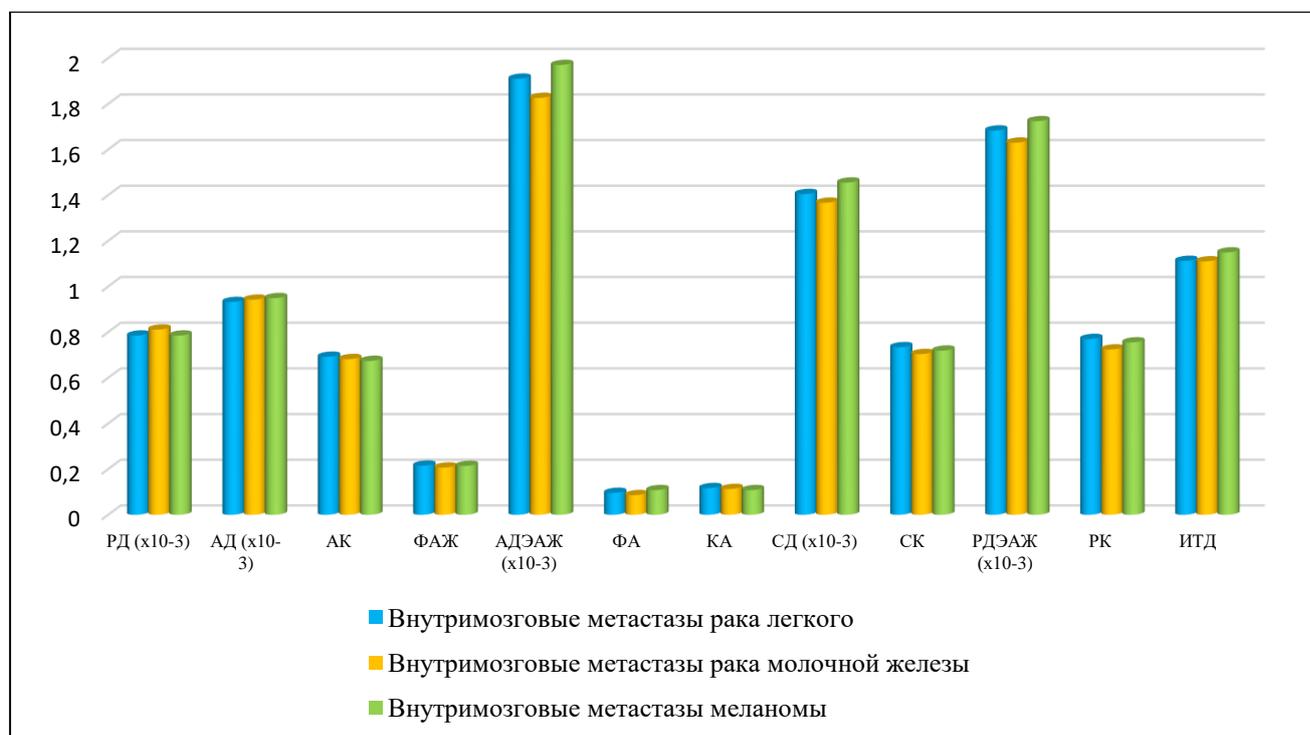


Рисунок 40 – Усредненные значения нормализованных параметров диффузии ВМ рака легкого, рака молочной железы и меланомы.

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 (Таблица 13).

Таблица 13 – Данные количественных характеристик куртозиса (АД, ФАЖ, АДЭАЖ, РДЭФЖ, ФА, СК, РК, ИТД), значимо различающиеся в группах церебральных метастазов различной локализации первичной опухоли.

	Средние значения нормализованных показателей ДТИ и ДКИ в опухоли					
	ВМ меланомы (№20)	ВМ рака легкого (№20)	ВМ рака молочной железы (№20)	Рак молочной железы – Рак легкого	Рак легкого – Меланома	Рак молочной железы – Меланома
АД (x10⁻³)	0,949	0,932	0,942	p >0.10	p <0.005	p <0.05
ФАЖ	0,214	0,215	0,207	p <0.10	p >0.10	p <0.005
АДЭАЖ (x10⁻³)	1,97	1,910	1,826	p >0.10	p <0.10	p <0.001
ФА	0,108	0,096	0,086	p >0.10	p <0.005	p <0.025

СК	0,719	0,734	0,704	p > 0.10	p > 0.10	p < 0.05
РДЭАЖ(x10⁻³)	1,724	1,683	1,63	p < 0.05	p > 0.10	p < 0.10
РК	0,755	0,770	0,724	p > 0.10	p < 0.005	p < 0.005
ИТД	1,149	1,112	1,110	p > 0.10	p < 0.025	p < 0.005

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 вышперечисленные показатели диффузии и куртозиса имели большие значения в церебральных метастазах меланомы, чем в метастазах рака легкого и молочной железы.

3.5.2. Обсуждение

Увеличение выживаемости онкологических пациентов за счет развития более совершенных методов лечения и визуализации привело к повышению частоты встречаемости ВМ [133]. Наиболее часто церебральные метастатические опухоли встречаются у пациентов с такими первичными опухолями, как рак легкого, рак молочной железы и меланома [134]. Несмотря на наличие развитых методов лечения ВМ (хирургическое удаление, лучевая терапия и химиотерапия), выживаемость пациентов до сих пор остается небольшой: двухлетняя выживаемость составляет менее 10% [135]. Повышение частоты применения таргетной терапии и иммунотерапии в последние годы привело к улучшению выживаемости пациентов с ВМ [136].

Формирование метастазов в веществе ГМ представляет собой сложный процесс. Клетки, инициирующие метастазы (КИМ), которые достигли мезенхимально-эпителиального перехода (МЭП), отделяются от первичной опухоли и проникают в кровоток, впоследствии превращаясь в циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК), которые достигают вещества головного мозга с током крови. После прикрепления к эндотелию сосудов КИМ пересекают ГЭБ, подобно лейкоцитам, а затем вступают в фазу покоя в сосудистой нише, образованной астроцитами и сосудистой стенкой. КИМ развиваются как метастазы в результате снижения защитной функции иммунных клеток (микроглии, макрофагов), расположенных в преметастатической нише. Далее происходит миграция,

колонизация, рост и пролиферация КИМ, развитие микро- и макрометастазов в веществе ГМ [137, 138].

Как было отмечено при анализе данных ДКИ в структуре ВМ рака легкого отмечались большие значения параметра РДЭАЖ – 1,683, чем в церебральных метастазах рака молочной железы РДЭАЖ – 1,63, ($p < 0,05$). Полученные результаты могут характеризовать несколько более сложное клеточное строение ВМ рака легкого, чем церебральных метастазов рака молочной железы.

Значения АД у ВМ меланомы были выше, чем в церебральных метастазах рака легкого и молочной железы: АД ВМ рака легкого – 0,932, АД ВМ рака молочной железы – 0,942 и АД ВМ меланомы – 0,949 ($p < 0.005$). Это связано с большим повреждением прилежащих нервных волокон БВ церебральными метастазами меланомы относительно ВМ рака легкого и молочной железы.

Такой показатель как ФА ($p < 0.005$) также был больше во ВМ меланомы, чем в церебральных метастазах рака легкого и молочной железы, что, говорит о большей степени отклонения диффузии от изотропной в структуре ВМ меланомы. Полученные результаты могут отражать более гетерогенное гистологическое строение церебральных метастазов меланомы, включая повышенную плотность клеток, большую ядерную атипию, гетерогенность с некрозом или кровоизлиянием и пролиферацию эндотелия по сравнению с гистологическим строением ВМ рака легкого и молочной железы. Вероятно, это связано с более выраженным асимметричным делением метастатических клеток меланомы, что приводит к большей степени выраженности низкой пролиферации стволовых клеток и большему количеству дедифференцированных предшественников с более высоким пролиферативным и инвазивным потенциалом.

В структуре ВМ меланомы значение показателя РК ($p < 0.005$) также были выше, чем в церебральных метастазах рака легкого и молочной железы, что может быть обусловлено большей степенью повреждения клеточных мембран, миелиновых листков, разрыва аксонов вследствие метастатического поражения вещества головного мозга при меланоме. Еще одним показателем, имеющим значимо более высокие показатели во ВМ меланомы по сравнению с

церебральными метастазами рака легкого и молочной железы, явился показатель ИТД ($p < 0.005$). Это говорит о том, что во ВМ метастазах меланомы молекула воды при диффузии встречает больше «микропреград», чем в церебральных метастазах рака легкого и молочной железы. Данные показатели могут быть выше во ВМ меланомы, чем рака легкого и молочной железы вследствие более сложного строения метастатических ниш меланомы, состоящих из большего количества гемопозитических и стромальных клеток в постоянном перекрестном взаимодействии, опосредованном цитокинами, экзосомами и щелевыми соединениями во внеклеточном матриксе, чем метастатические ниши рака легкого и молочной железы.

Показатели ФАЖ, АДЭАЖ и СК имели большие значения в структуре ВМ меланомы, чем в церебральных метастазах рака молочной железы. Все это также может отражать более сложное, плотное гистологическое строение метастазов меланомы, чем ВМ рака молочной железы, вероятно вследствие более высокого пролиферативного и инвазивного потенциала клеток меланомы.

В исследовании не было выявлено значимых различий между ВМ различной локализации первичной опухоли по результатам таких значений диффузионного тензора и диффузионного куртозиса, как АК, РД, СД, КА ($p > 0,05$). Вероятнее всего, это связано с отсутствием во ВМ рака легкого, рака молочной железы и меланомы линейной структурированности как в аксонах БВ ГМ, что говорит о преимущественно росте метастазов вдоль нервных волокон.

Показатели диффузионного куртозиса во ВМ рака легкого, меланомы и рака молочной железы изображены на рисунках 41, 42 и 43.

Таким образом параметры ДКИ представляет ценную дополнительную информацию в проведении дифференциальной диагностики ВМ в зависимости от локализации первичной опухоли, что в свою очередь может существенно повысить диагностическую эффективность при комплексном обследовании пациентов с метастатическим поражением ГМ из невыявленного первичного очага. Таким образом, ДКИ представляет особый интерес для неинвазивной дифференциальной диагностики ВМ различной локализации первичного очага за счет более точной

оценки структуры образований, в частности плотности клеток, ядерной атипии, наличия некрозов или кровоизлияний и пролиферации эндотелия.

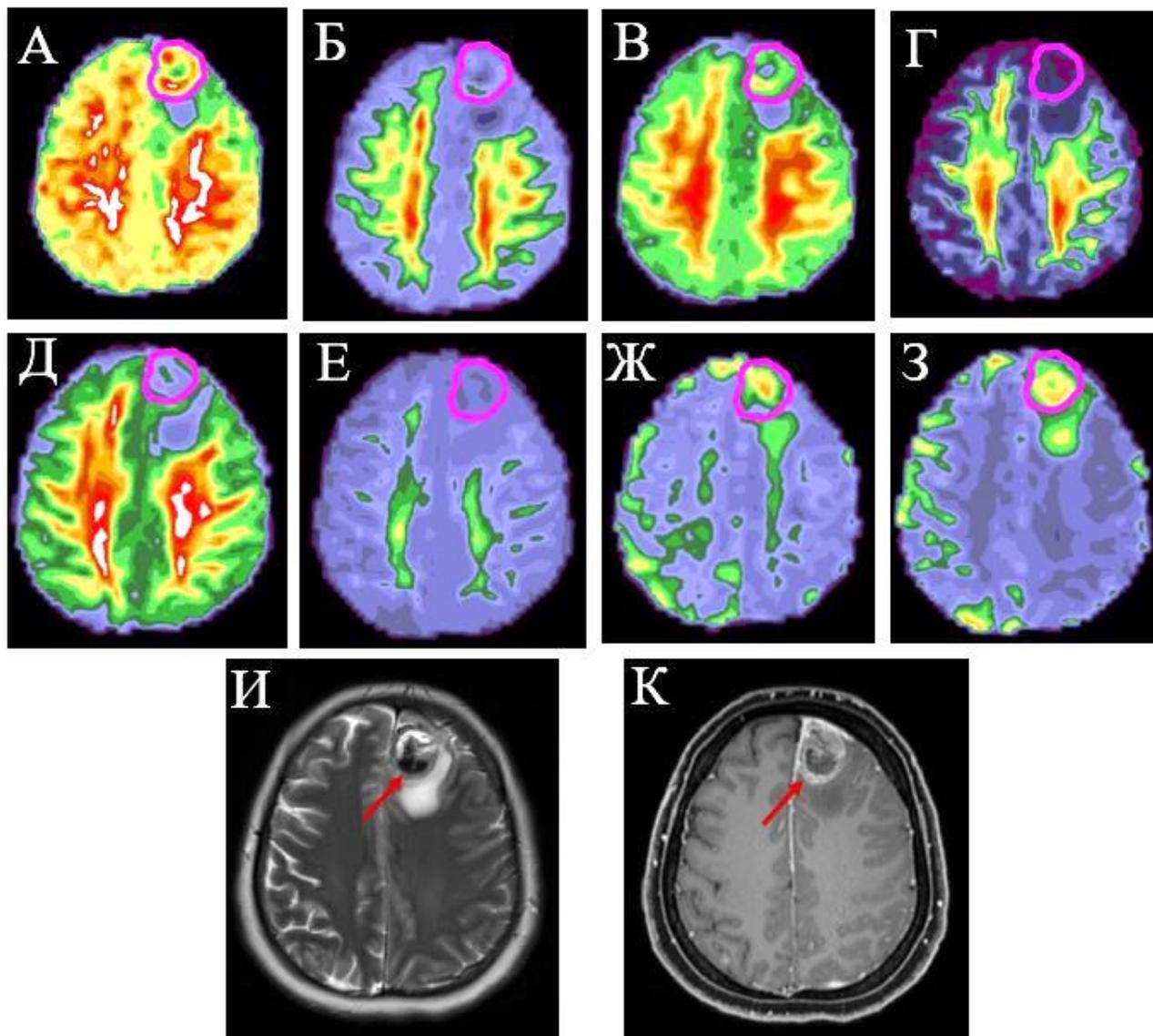


Рисунок 41 – Зоны интереса (выделены сиреневым цветом) на картах куртозиса, T2-ВИ и T1MPRAGE после введения КП у пациента с метастазом меланомы в левой лобной доле. А – АК – образование определяется в виде участка неоднородного МР-сигнала, преимущественно повышенного по периферии. Б – РК – образование 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.

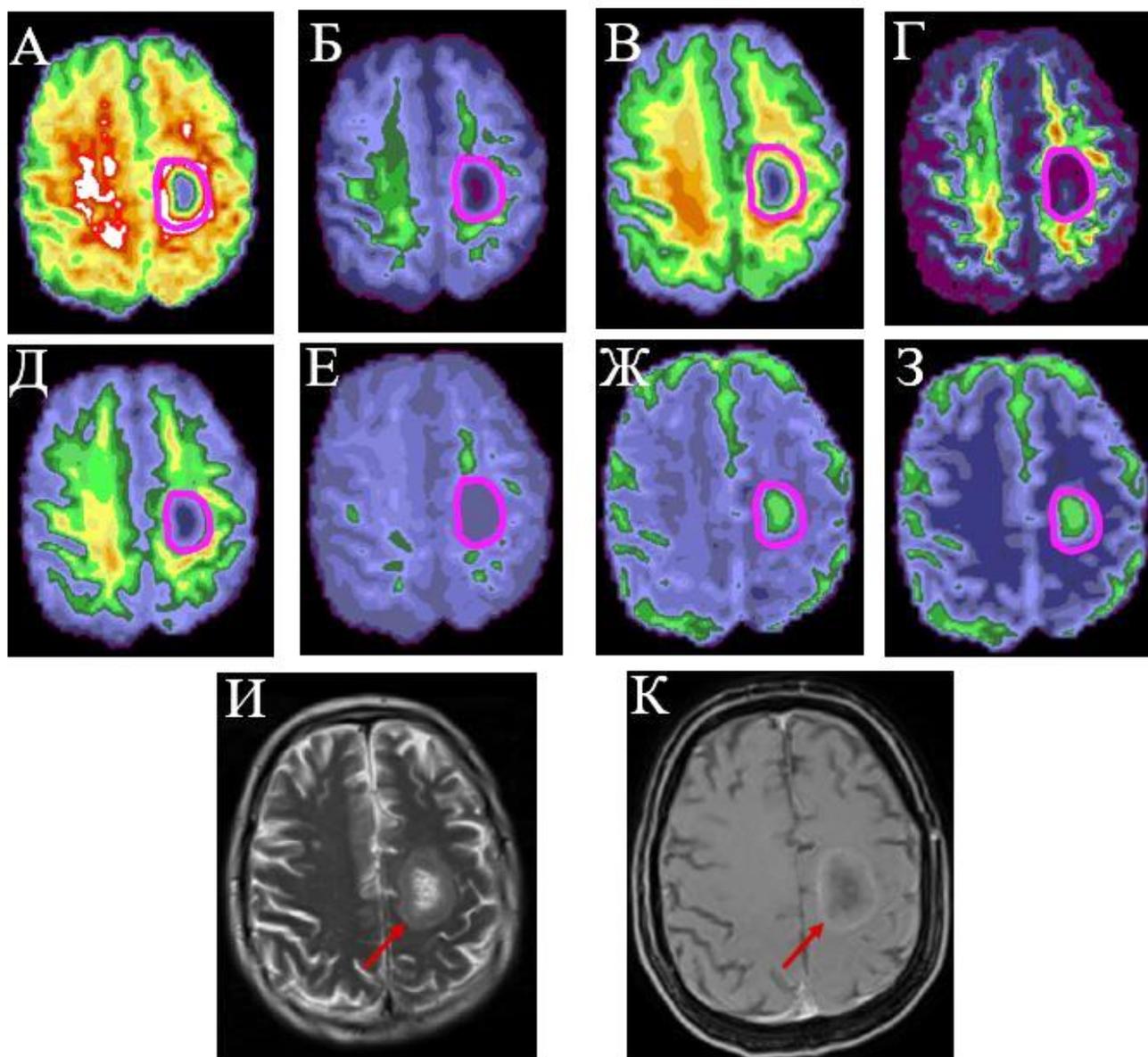


Рисунок 42 – Зоны интереса (выделены сиреневым цветом) на картах куртозиса, T2-ВИ и T1MPRAGE после введения контрастного препарата у пациента с метастазом рака легкого в левой лобной доле. А – АК – образование определяется в виде участка неоднородного МР-сигнала, преимущественно повышенного по периферии. 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 пониженного МР-сигнала. Д – ФАЖ – определяется в виде участка неоднородного МР-сигнала, преимущественно слабо 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 неоднородной структуры за счет наличия кистозных включений, без признаков перифокального отека. К – T1-ВИ после внутривенного введения КП: визуализируется интенсивное неравномерное накопление КП образованием в левой лобной доле.

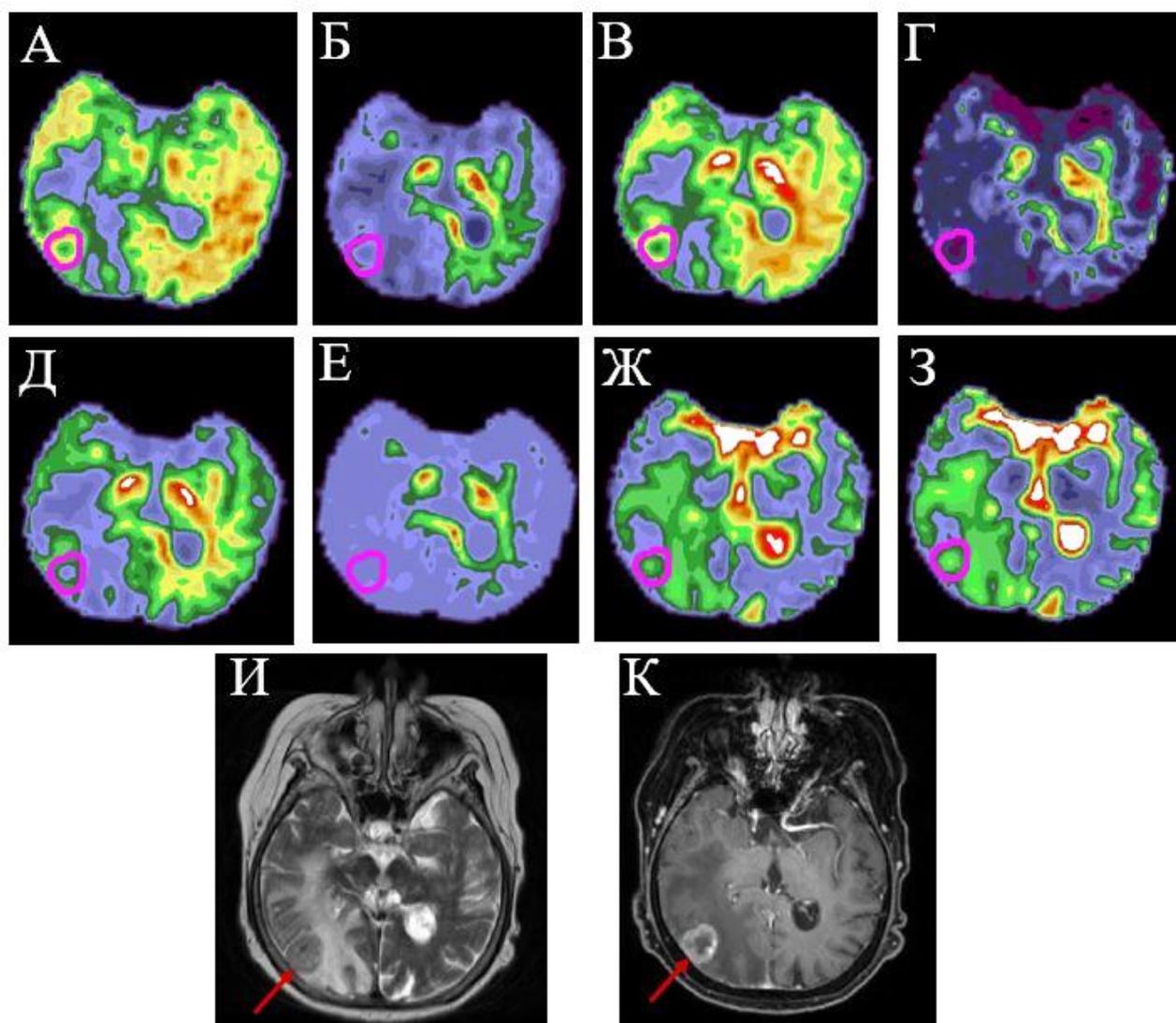


Рисунок 43 – Зоны интереса (выделены сиреневым цветом) на картах ДКИ, T2-ВИ и T1MPRAGE после введения КП у пациента с ВМ рака молочной железы в правой затылочной доле. А – АК – образование определяется в виде участка неоднородного МР-сигнала: кистозный компонент гипоинтенсивный, солидный компонент в виде гиперинтенсивного ободка с гипоинтенсивным центром. Б – РК – образование определяется в виде участка неоднородного МР-сигнала: кистозный компонент гипоинтенсивный, мягкотканый компонент слабо гипоинтенсивный. В – СК – образование определяется в виде участка неоднородного МР-сигнала: кистозный компонент гипоинтенсивный, мягкотканый компонент в виде гиперинтенсивного ободка с гипоинтенсивным центром. Г – КА – образование определяется в виде участка пониженного МР-сигнала. Д – ФАЖ – образование определяется в виде участка неоднородного МР-сигнала: кистозный компонент гипоинтенсивный, мягкотканый компонент слабо гипоинтенсивный. Е – ИТД – образование определяется в виде участка пониженного МР-сигнала. Ж – АДЭАЖ – образование определяется в виде участка неоднородного МР-сигнала: кистозный компонент гиперинтенсивный, мягкотканый компонент в виде гипоинтенсивного ободка с гиперинтенсивным центром. З – РДЭАЖ – образование определяется в виде участка неоднородного МР-сигнала: кистозный компонент гиперинтенсивный, мягкотканый компонент в виде гипоинтенсивного ободка с гиперинтенсивным центром. И – T2-ВИ: в правой затылочной доле определяется образование неоднородной структуры за счет центральной полости некроза и наличием гемосидерина по заднему контуру, окруженное выраженной зоной перифокального отека. К – T1-ВИ после внутривенного введения КП: визуализируется интенсивное неравномерное накопление КП образованием в правой затылочной доле.

3.6. Диффузионно-куртозисная МРТ в области перифокального отека при глиомах высокой степени злокачественности, первичных лимфомах центральной нервной системы и внутримозговых метастазах.

3.6.1. Результаты

Выбор зоны интереса в области перифокального отека у пациентов с ГВСЗ, ПЛЦНС и ВМ рака легкого, рака молочной железы и меланомы показан на рисунках 13, 14 и 15. Результаты нормализованных параметров диффузионного тензора и диффузионного куртозиса в области перитуморального отека у пациентов с ГВСЗ, ПЛЦНС и ВМ рака легкого, рака молочной железы и меланомы приведены в таблице 14 и рисунке 44.

Таблица 14 – Нормализованные параметры диффузионного тензора и диффузионного куртозиса в области перитуморального отека в группах пациентов с ГВСЗ, ПЛЦНС и ВМ.

Нормализованные показатели диффузии		ГВСЗ, №21	ПЛЦНС, №9	ВМ, №60
АД ($\times 10^{-3}$)	Среднее	1,284	1,267	1,347
	Стандартное отклонение.	0,324	0,126	0,302
РД ($\times 10^{-3}$)	Среднее	1,075	0,981	1,094
	Стандартное отклонение.	0,306	0,321	0,241
АК	Среднее	0,479	0,514	0,526
	Стандартное отклонение.	0,122	0,111	0,055
ФАЖ	Среднее	0,181	0,197	0,188
	Стандартное отклонение.	0,043	0,041	0,018
АДЭАЖ ($\times 10^{-3}$)	Среднее	0,181	0,197	0,188
	Стандартное отклонение.	0,043	0,041	0,018
ФА	Среднее	0,129	0,156	0,115
	Стандартное отклонение.	0,064	0,059	0,011
КА	Среднее	0,148	0,163	0,143
	Стандартное отклонение.	0,073	0,054	0,020
СД ($\times 10^{-3}$)	Среднее	1,728	1,539	1,627
	Стандартное отклонение.	0,361	0,339	0,108
СК	Среднее	0,534	0,547	0,434
	Стандартное отклонение.	0,115	0,035	0,105
РДЭАЖ ($\times 10^{-3}$)	Среднее	1,941	1,728	1,839
	Стандартное отклонение.	0,371	0,355	0,108
РК	Среднее	0,614	0,667	0,633
	Стандартное отклонение.	0,176	0,162	0,067
ИТД	Среднее	1,201	1,245	1,167
	Стандартное отклонение.	0,135	0,102	0,008

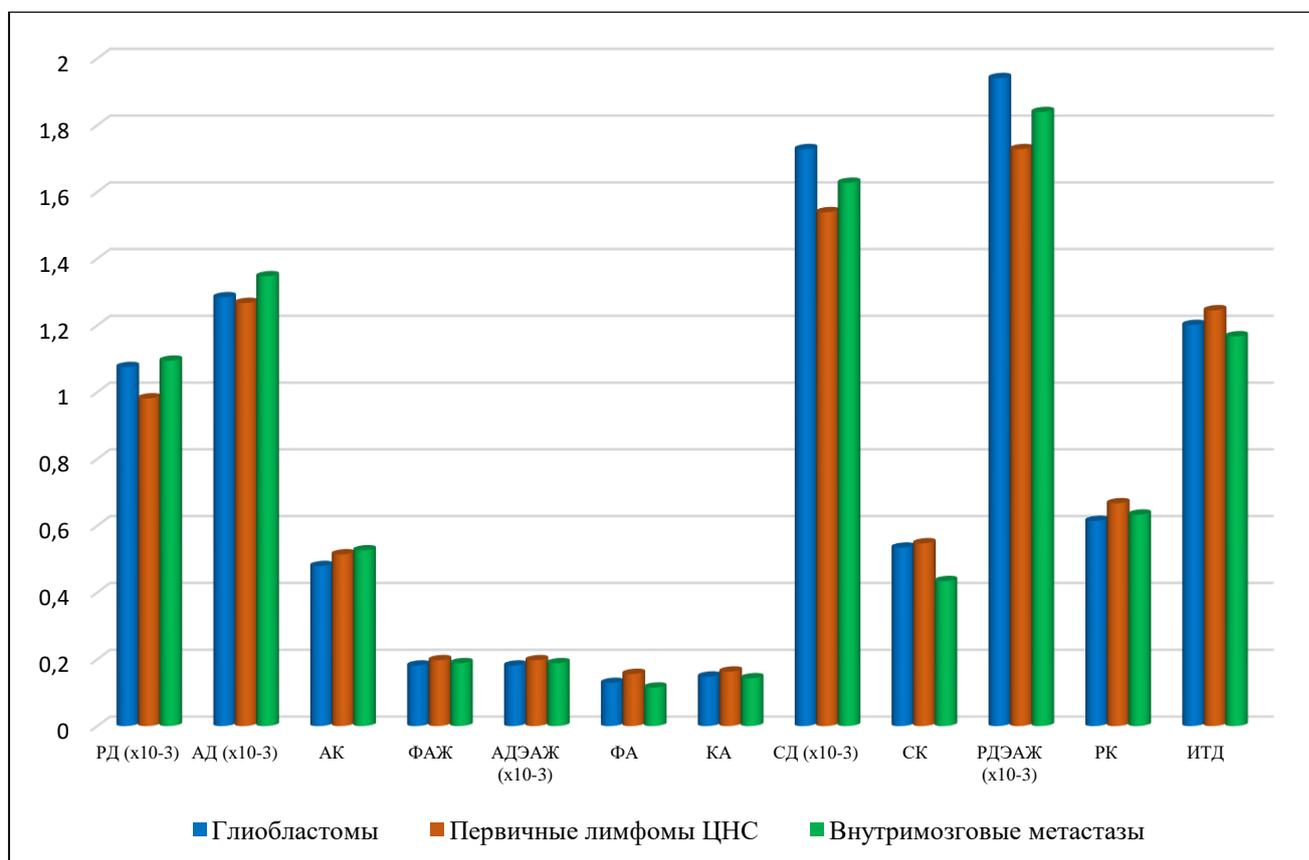


Рисунок 44 – Нормализованные параметры диффузионного тензора и диффузионного куртозиса в области перитуморального отека в группах пациентов с ГВСЗ, ПЛЦНС и ВМ рака легкого, рака молочной железы и меланомы.

Получены средние значения и стандартные отклонения ряда таких параметров диффузионных тензора и куртозиса, как СК, АК, РК, КА, СД, АД, РД, ФА, ФАЖ, АДЭАЖ, РДЭАЖ, ИТД. Результаты сравнения нормализованных параметров диффузии в области перитуморального отека в группах пациентов с ГВСЗ, ПЛЦНС и ВМ рака легкого, рака молочной железы и меланомы приведены в таблице 15.

Таблица 15 – Результаты сравнения нормализованных параметров диффузии в области перитуморального отека у пациентов с ГВСЗ, ПЛЦНС и ВМ рака легкого, рака молочной железы и меланомы.

Показатели диффузии	Перитуморальный отек в ГВСЗ, ПЛЦНС и ВМ (№ 90)
АД (x10 ⁻³)	0,282
РД (x10 ⁻³)	0,358
АК	0,077
ФАЖ	0,12

АДЭАЖ ($\times 10^{-3}$)	0,008
ФА	0,047
КА	0,079
СД ($\times 10^{-3}$)	0,034
СК	0,068
РДЭАЖ ($\times 10^{-3}$)	0,019
РК	0,16
ИТД	0,03

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, что отражено на в таблицах 16, 17, 18 и 19 и рисунках 45, 46 и 47).

Таблица 16 – ROC-параметры нормализованных значений куртозиса (РДЭАЖ) в отеке, значимо различающиеся между ГВСЗ и ПЛЦНС.

ROC-параметры	РДЭАЖ_среднее_отек
AUC	0,65
ci.AUC_min	0,44
ci.AUC_max	0,87
cutoff	1,61

Окончание таблицы 16

specify	0,59
sense	0,78
min specify 2.5 – 97.5	0,35
max specify 2.5 – 97.5	0,82
min sense 2.5 – 97.5	0,44
max sense 2.5 – 97.5	1,00

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 45).

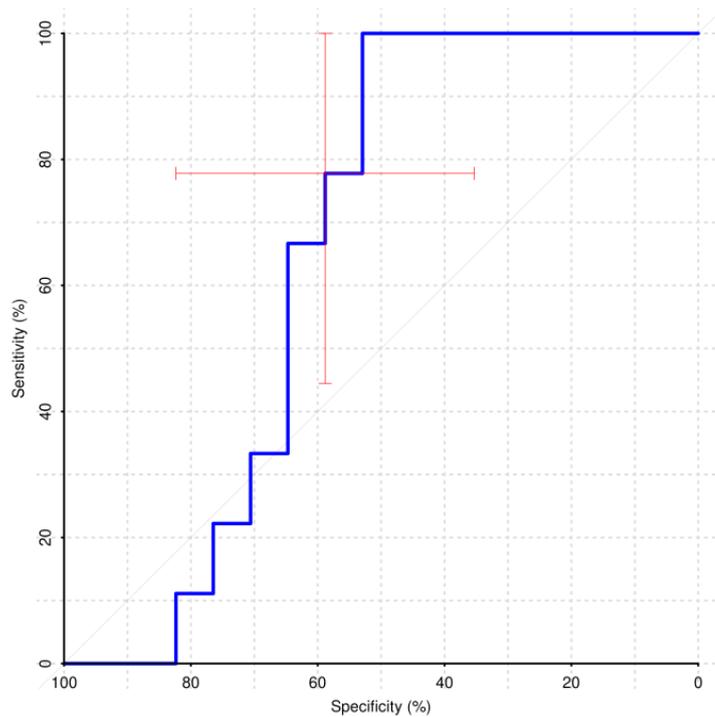


Рисунок 45 – ROC-кривая нормализованных значений куртозиса (РДЭАЖ) в отеке, значимо различающиеся между ГВСЗ и ПЛЦНС.

Таблица 17 – ROC-параметры нормализованных значений куртозиса (АДЭАЖ) в отеке, значимо различающиеся между ГВСЗ и ПЛЦНС.

ROC-параметры	АДЭАЖ среднее отек
AUC	0,56
ci.AUC_min	0,33
ci.AUC_max	0,79
cutoff	1,22

specify	0,53
sense	0,78
min specify 2.5 – 97.5	0,29
max specify 2.5 – 97.5	0,76
min sense 2.5 – 97.5	0,44
max sense 2.5 – 97.5	1,00

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.

Таблица 18 – ROC-параметры нормализованных значений куртозиса (ИТД) в отеке, значимо различающиеся между ГВСЗ и ПЛЦНС.

ROC-параметры	ИТД_среднее_отек
AUC	0,78
ci.AUC_min	0,60
ci.AUC_max	0,97
cutoff	0,72
specify	0,76
sense	0,78
min specify 2.5 – 97.5	0,53
max specify 2.5 – 97.5	0,94
min sense 2.5 – 97.5	0,44
max sense 2.5 – 97.5	1,00

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 46).

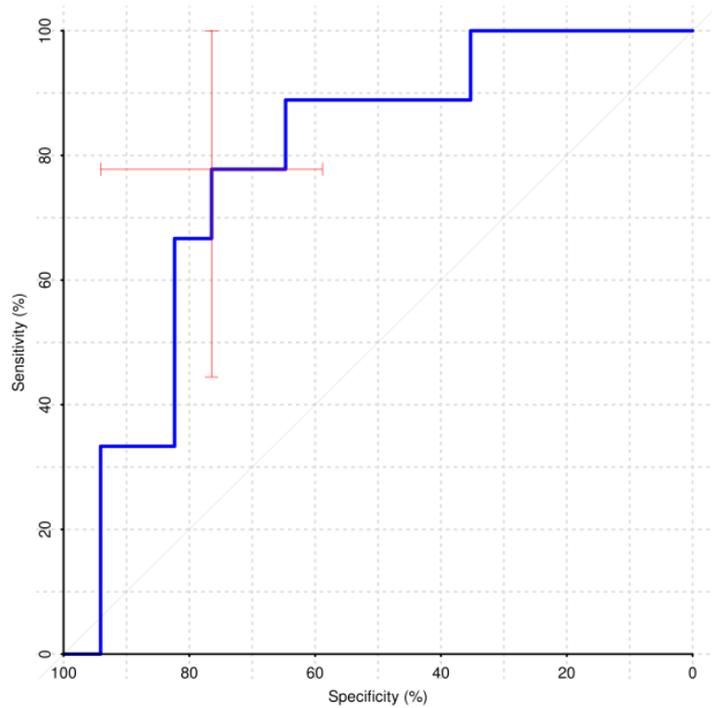


Рисунок 46 – ROC-кривая нормализованных значений куртозиса (ИТД) в отеке, имеющего статистически значимую разницу между ГВСЗ и ПЛЦНС.

Таблица 19 – ROC-параметры нормализованного значения ФА в перитуморальном отеке, имеющего статистически значимую разницу между ГВСЗ и ПЛЦНС.

ROC-параметры	ФА_среднее_отек
AUC	0,76
ci.AUC_min	0,56
ci.AUC_max	0,96
cutoff	0,34
specify	0,82
sense	0,78
min specify 2.5 – 97.5	0,65
max specify 2.5 – 97.5	1,00
min sense 2.5 – 97.5	0,44
max sense 2.5 – 97.5	1,00

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 47).

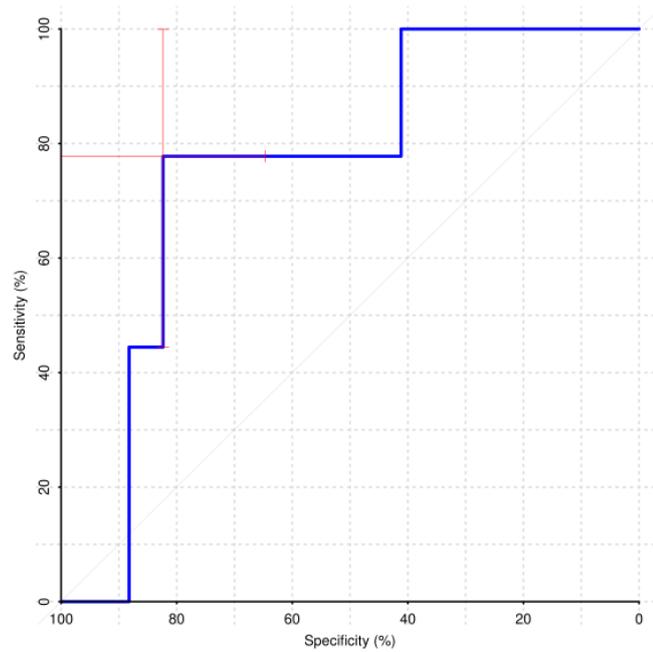


Рисунок 47 – ROC-кривая нормализованных значений куртозиса (ФА) в отеке, значимо различающиеся между ГВСЗ и ПЛЦНС.

Также в результате нормализации параметров перитуморального отека к контралатеральному нормальному белому веществу получили статистически значимые различия в параметре СД между ГВСЗ и ВМ, что отражено на в таблице 20 и на рисунке 48.

Таблица 20 – ROC-параметры нормализованных значений диффузии (СД) в отеке, значимо различающиеся между ГВСЗ и ВМ.

ROC-параметры	СД_среднее_отек
AUC	0,65
ci.AUC_min	0,50
ci.AUC_max	0,81
cutoff	1,84
specify	0,65
sense	0,66
min specify 2.5 – 97.5	0,41
max specify 2.5 – 97.5	0,88
min sense 2.5 – 97.5	0,54
max sense 2.5 – 97.5	0,76

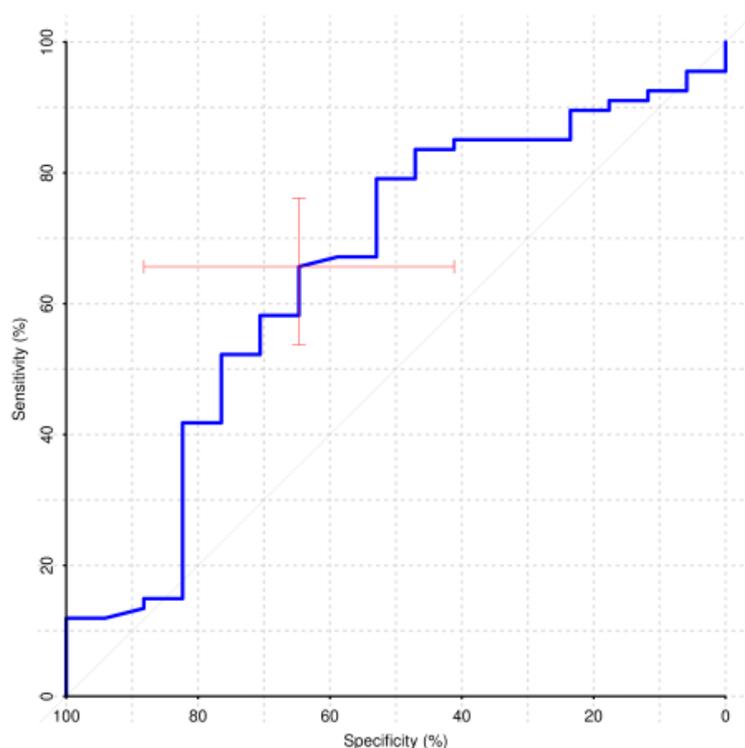


Рисунок 48 – ROC-кривая нормализованных значений диффузии (СД) в отеке, значимо различающиеся между ГВСЗ и ВМ ЦНС.

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 48).

В таблице 21 представлены значения статистически значимо отличающихся нормализованных показателей куртозиса в дифференциальной диагностике перифокального отека ГВСЗ, ПЛЦНС и ВМ.

Таблица 21 – Статистически отличающиеся значения нормализованных параметров диффузионных тензора и куртозиса в дифференциальной диагностике перитуморального отека ГВСЗ, ПЛЦНС и ВМ.

Параметры диффузии		ГВСЗ, №20	ВМ, №65	ПЛЦНС, №9
АДЭАЖ ($\times 10^{-3}$)	Среднее	1,196	1,357	1,189
	Стандартное отклонение	0,200	0,164	0,038
	Минимальное	0,821	0,972	1,113
	Максимальное	1,512	1,570	1,229

ФА	Среднее	0,479	0,406	0,309
	Стандартное отклонение	0,227	0,231	0,060
	Минимальное	0,197	0,175	0,234
	Максимальное	1,015	1,386	0,408
СД ($\times 10^{-3}$)	Среднее	1,681	1,943	1,838
	Стандартное отклонение	0,409	0,409	0,109
	Минимальное	1,179	1,034	1,687
	Максимальное	2,368	2,648	1,973
РДЭАЖ ($\times 10^{-3}$)	Среднее	1,549	1,778	1,742
	Стандартное отклонение	0,363	0,363	0,145
	Минимальное	1,133	0,897	1,497
	Максимальное	2,207	2,561	1,934
ИТД	Среднее	0,779	0,765	0,695
	Стандартное отклонение	0,100	0,118	0,047
	Минимальное	0,617	0,586	0,627
	Максимальное	1,018	1,244	0,774

3.6.2. Обсуждение

ГВСЗ характеризуются обширной диффузной инфильтрацией опухолевыми клетками нейропиля, т.е. густой сети переплетающихся нейрональных и глиальных клеточных отростков. Диффузный инфильтративный рост опухолевых клеток в нейропиле практически уникален для глиальных опухолей [139]. Среди неглиальных опухолей лишь единичные типы новообразований иногда демонстрируют «псевдоглиоматозный» рост в нейропиле (в частности, мелкоклеточная карцинома легкого, лимфома) [141]. Так, мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) и меланома показали максимальную глубину инфильтрации ≥ 1 мм, а другие гистологические типы ВМ (немелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы, саркомы) < 1 мм. МРЛ показал достоверно больший инфильтративный рост по сравнению с другими диагностическими группами [142]. В редких случаях у

пациентов с ПЛЦНС наблюдается диффузная опухолевая инфильтрация БВ ГМ отдельными клетками лимфомы без образования заметной сплоченной опухолевой массы. Эта необычная картина распространения клеток лимфомы аналогична редкому диффузно-инфильтративному типу глиомы, известному как глиоматоз головного мозга, на основании этого предложили такой термин как «лимфоматоз головного мозга» [143]. При ГВСЗ клетки преимущественно инвазируют вдоль миелинизированных волокон трактов БВ (внутрифасцикулярный рост), часто встречается субпиальное, периваскулярное и перинейрональное скопление опухолевых клеток [144]. Максимальная инфильтрация опухолевыми клетками перитуморального отека выявлялась на расстоянии до 14 мм от границы опухоли [145]. Таким образом, перитуморальный отек ГВСЗ является вазогенным, но в его структуре могут встречаться опухолевые клетки разной степени плотности.

Статистически значимое более высокое значение РДЭАЖ ($p = 0,019$) при ГВСЗ, чем при ПЛЦНС и ВМ, связано с наличием микроскопической опухолевой инфильтрации в зоне перитуморального отека.

ИТД ($p = 0,03$) статистически значимо выше при ГВСЗ, чем при ПЛЦНС. Данные результаты объясняются большей степенью разрушения нервных волокон в перитуморальном отеке, вероятнее всего, за счет микроскопической опухолевой инфильтрации.

В результате данного исследования были получены убедительные данные о том, что зона перифокального отека ГВСЗ имеет более сложное строение, чем при ПЛЦНС и ВМ, что, доказывает более выраженную опухолевую инфильтрацию перитуморальной зоны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями вещества головного мозга постепенно улучшилась за последние 10 лет благодаря внедрению новых методов лечения и диагностики, а также значительно более лучшему пониманию биологических основ развития опухолей головного мозга [146]. Наиболее часто встречающиеся злокачественные поражения вещества головного мозга являются вторичными (церебральными метастатическими образованиями), которые развиваются примерно у 30% взрослых с наличием злокачественной первичной опухоли экстракраниальной локализации [147]. Все эти статистические данные указывают на то, что разработка более эффективных методов диагностики и лечения злокачественных опухолей головного мозга и внутримозговых метастазов являются актуальной проблемой.

Злокачественные новообразования вещества головного мозга включают большое количество опухолевых нозологий, но их всех объединяет зависимость развития опухолевого процесса от уникального клеточного строения вещества головного мозга и их микроокружения. Мозг состоит из множества различных по структуре и функциям типов клеток, клеточное строение которых существенно отличаются от клеток других органов и тканей. Данные микроструктурные особенности клеток ЦНС затрудняют экстраполяцию результатов диагностики и лечения опухолей других органов, на опухоли, исходящие из клеток ГМ. Кроме того, особенности анатомического и гистологического строения ГМ, особенно наличие ГЭБ, приводят к сложностям в разработке различных методов лечения как первичных, так и вторичных опухолей ГМ [148].

Ярким примером уникального гистологического строения ГМ является ГЭБ. Одной из актуальных проблем для разработки эффективных методов лечения злокачественных опухолей головного мозга является поиск механизмов преодоления ГЭБ для противоопухолевых лекарственных препаратов. Данная микроструктура состоит из клеток сосудистой и нервной тканей и выполняет ряд важнейших функций для правильной жизнедеятельности тканей головного мозга. Эти функции включают в себя поддержку гомеостаза мозга, «охрану», контроль

переноса молекул из крови в мозг. При злокачественных опухолях головного мозга целостность ГЭБ нарушается, но эффективная доставка противоопухолевых терапевтических средств через поврежденный ГЭБ до сих пор остается актуальной проблемой [149].

Глиомы составляют около 80% злокачественных опухолей головного мозга, а глиобластома, ГВСЗ, является одним из наиболее смертоносных видов рака мозга у взрослых [147]. С 2010 года начали секвенировать геном глиальных опухолей, что привело к прорыву в области изучения метаболизма ГВСЗ. В результате данных работ были обнаружены рекуррентные мутации в генах, кодирующих ферменты цикла трикарбоновых кислот IDH1 и IDH2, а также было доказано, что роль метаболизма в патогенезе ГВСЗ выходит за рамки IDH [150].

Не менее актуальной является диагностика и лечения ПЦНСЛ, которые составляют до 4% впервые диагностированных злокачественных опухолей головного мозга [6,148].

ВМ рака легкого, молочной железы и меланомы связаны с плохими показателями выживаемости. Уникальный тип клеток головного мозга и их микроокружение, гистологическая структура, метаболические особенности и иммунная среда радикально отличаются от микроокружения экстракраниальных образований, что влияет на особенности развития внутримозговых метастазов, а также их лечения.

Возможности стандартных протоколов МРТ в комплексной современной дифференциальной диагностике ГВСЗ, ПЦНС и ВМ ограничены. Дополнительные МРТ-модальности (перфузионная МРТ и МР-спектроскопия) позволяют оценить васкуляризацию и концентрации ряда важнейших метаболитов в структуре внутримозговой опухоли, что значительно повышает информативность в дифференциальной диагностике злокачественных новообразований вещества головного мозга относительно стандартных протоколов МРТ. Недостатком данных методик является невозможность изучить перитуморальный отек на предмет наличия опухолевых клеток в его структуре. В связи с чем разработана дополнительных высокоинформативных неинвазивных методик МРТ, которые

помогут дифференцировать ГВСЗ, ПЛЦНС и ВМ, в том числе с помощью оценки микроструктуры самой опухоли и зоны ее перитуморального отека, до сих пор остается актуальной задачей. Одной из самых современных методик МРТ является ДКИ, которую мы применили в нашей работе для оценки ее способности в дифференциальной диагностике ГВСЗ, ПЛЦНС и ВМ, а также их перитуморального отека.

Особенностью ДК-МРТ является одновременное использование ГД и НД молекул воды в тканях. Использование данной особенности ДКИ позволяет получить больше количественных и качественных параметров диффузии, чем стандартные ДТИ. Показатели диффузионного куртозиса в свою очередь помогают в оценке условно здоровых тканей и новообразований вещества ГМ на клеточном уровне. Для свободной жидкости характерно равномерное распределение молекул воды в пространстве, характеризующее гауссовскую диффузию. В веществе головного мозга гауссовская диффузия используется для получения изображений диффузионного тензора. С помощью ДТИ можно получить такие параметры, как СД, РД, АД, ФА, ОА. Следующим этапом в изучении микроструктуры вещества ГМ стало развитие методики ДКИ, которая более полно оценивала всю цитоархитектонику вещества ГМ и включала в себя и гауссовскую, и негауссовскую модели диффузии молекул воды. С помощью ДКИ, помимо получения параметров ГД, можно оценить параметры НД: АК, РК, СК, КА, ФАЖ, АЖЭАЖ, РДЭАЖ, ИТД.

Целью данной исследовательской работы являлось повышение качества дифференциальной диагностики первичных и вторичных новообразований вещества ГМ с помощью ДК-МРТ.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи: 1) Выявить показатели ДК-МРТ, позволяющие оценить структурную организацию серого и белого вещества ГМ у условно здоровых добровольцев. 2) Определить диагностическую способность ДК-МРТ в дифференциальной диагностике ГВСЗ и ПЛЦНС, ГВСЗ и ВМ. 3) Выявить показатели ДК-МРТ, позволяющие провести дифференциальную диагностику метастатического поражения вещества ГМ в

зависимости от гистологического строения первично выявленного опухолевого очага. 4) Оценить возможность ДК-МРТ дифференцировать перитуморальный отек у пациентов с ГВСЗ и ПЛЦНС, ГВСЗ и ВМ.

Для решения данных задач в исследование были включены 21 пациент с ГВСЗ, 9 пациентов с ПЛЦНС, 60 пациентов с ВМ и 20 условно здоровых добровольцев.

Все пациенты с ГВСЗ и ПЛЦНС были с первично выявленными церебральными новообразованиями, без проведения в анамнезе интракраниального хирургического лечения, лучевой или химиотерапии. Все пациенты с ВМ уже имели гистологическую верификацию первичного опухолевого очага экстракраниальной локализации, впервые выявленные церебральные метастатические новообразования и отсутствие в анамнезе интракраниального хирургического лечения, лучевой терапии на вещество ГМ или химиотерапии.

Для поставленных целей и задач были выполнены стандартные протоколы МРТ: T2-ВИ, T2-FLAIR и T1-ВИ до и после внутривенного контрастирования, с включением протокола ДКИ до введения контрастного препарата. МРТ проводилась на МР-томографе с индукцией магнитного поля 3.0 Тесла с применением импульсной последовательности эхопланарное спиновое эхо (SE-EPI). В МР-исследовании использовались три значения фактора диффузии b (0, 1000 и 2500 с/мм²) и 64 направления диффузионных градиентов для каждого отличного от 0 b -фактора. Время проведения ДК-МРТ составило 13 мин 40 сек. Общее время исследования для каждого пациента составило не более 40 мин.

Для изучения БВ и СВ ГМ у условно здоровых пациентов оценивали следующие значения параметров диффузионных тензора и куртозиса: СК, АК, РК, КА, СД, АД, РД, ФА, ФАЖ, АДЭАЖ, РДЭАЖ, ИТД. БВ в нашем исследовании включало БВ височных, лобных, теменных и затылочных долей, ПБВК и ЗБВК. СВ включало в себя головку хвостатого ядра, таламус, скорлупу и бледный шар. Результаты нашего исследования подтвердили разницу строения БВ и СВ: плотное упорядоченное расположение аксонов в БВ, покрытых миелиновой оболочкой, и

наличие в СВ преимущественно тел нейронов и клеток нейроглии, имеющих примерно одинаковые размеры. Данные микроструктурные особенности СВ и БВ ГМ свидетельствуют о разной степени анизотропии диффузии молекул воды. Эта разница цитоархитектоники серого и белого вещества ГМ была основана на том, что между СВ и БВ статистически значимо ($p < 0,001$) различаются значения СК, АК, РК, КА, СД, АД, РД, ФА, ФАЖ, РДЭАЖ, ИТД и данные показатели были статистически значимо выше в БВ, чем в сером.

Анализ параметров диффузии первичных и вторичных опухолей вещества ГМ проводили как абсолютных, так и нормализованных к контралатеральному нормальному БВ. Нормализация параметров диффузионного тензора и диффузионного куртозиса в диссертационном исследовании проводилась с целью уменьшения влияния на полученные результаты ДТИ и ДКИ как возрастных, так и индивидуальных особенностей строения вещества ГМ пациентов. В нашем исследовании зоны интереса первичных и вторичных образований включали в себя только мягкотканые части опухолей, которые накапливали контрастный препарат, а кистозные и некротические включения были исключены при оценке параметров ДКИ. Все вышеперечисленное позволило исключить искажение истинных значений диффузионных параметров в структуре злокачественных новообразований вещества головного мозга.

В группе пациентов с ГВСЗ и с ПЛЦНС получены максимальные, средние и минимальные значения, а также стандартные отклонения ряда таких параметров диффузии, как СК, АК, РК, КА, СД, АД, РД, ФА, ФАЖ, АДЭАЖ, РДЭАЖ, ИТД.

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.

После нормализации параметров внутримозговой опухоли к условно нормальному белому веществу непораженного контралатерального полушария, 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 AUC составило 0,684. Данный показатель характеризует большее отклонение диффузионного движения молекул воды в промежутках между элементами микроструктуры и микропреградами (более крупные опухолевые клетки, меньшее количество внеклеточной жидкости) при первичных лимфомах ЦНС, чем при ГВСЗ. Все это способствовало улучшению дифференциально-диагностических возможностей ДКИ.

Отсутствие статистической разницы показателей СК, АК, РК, КА, СД, АД, РД, ФА, ФАЖ, АДЭАЖ, РДЭАЖ, ИТД, в первую очередь, свидетельствуют о схожей гистологической структуре микроокружения ГВСЗ и ПЛЦНС. А во-вторую очередь, о малом количестве пациентов с первичной лимфомой, что не позволяет получить статистически значимые результаты.

В группе пациентов с ГВСЗ и ВМ получены абсолютные максимальные, средние и минимальные значения, а также стандартные отклонения ряда таких параметров диффузии, как СК, АК, РК, КА, СД, АД, РД, ФА, ФАЖ, АДЭАЖ, РДЭАЖ, ИТД.

В результате нашего исследования мы выявили, что в ГВСЗ отмечалось более высокое значение ФА ($p=0,0168$), КА ($p=0,0085$), ИТД ($p=0,0067$), чем во ВМ.

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

В результате нормализации параметров опухоли к контралатеральному нормальному БВ получили статистически значимые различия в параметрах ИТД и КА между ГВСЗ и 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. Чувствительность нормализованного параметра ИТД в дифференциальной диагностике ГВСЗ от ВМ меланомы при пороговом значении больше и равном 1,153 составила 70%, специфичность – 68,4%. Значение AUC составило 0,705.

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

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

Полученные результаты отражают большее отклонение диффузионного движения молекул воды в промежутках между элементами микроструктуры и микропреградами, за счет большей плотности клеток, ядерной атипии, наличия некрозов или кровоизлияний, пролиферации эндотелия, более сложных

взаимодействий между опухолевыми клетками и окружающей паренхимой ГМ у ГВСЗ по сравнению с ВМ.

В группе пациентов с ВМ различной локализации первичного очага (рак легкого, рак молочной железы, меланома) абсолютные параметры диффузионного куртозиса и стандартной диффузии существенно не отличались между собой, в связи с чем анализ показателей диффузии был проведен после нормализации параметров опухоли к контралатеральному нормальному БВ. После нормализации получены средние значения и стандартные отклонения ряда таких параметров диффузии, как СК, АК, РК, КА, СД, АД, РД, ФА, ФАЖ, АДЭАЖ, РДЭАЖ, 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 исследовании во ВМ рака легкого отмечались большие значения РДЭАЖ – 1,683, чем в церебральных метастазах рака молочной железы РДЭАЖ – 1,63, ($p < 0,05$). Данные результаты могут свидетельствовать о несколько более сложной гистологической структуре ВМ рака легкого, чем рака молочной железы. Значения АД во ВМ меланомы были выше, чем в церебральных метастазах рака легкого и молочной железы: АД (рак легкого – 0,932, рак молочной железы – 0,942 и меланома – 0,949), ($p < 0,005$). Такие значения данного показателя характеризуют большую степень поражения нервных волокон БВ церебральными метастазами меланомы, чем рака легкого и молочной железы. Такой показатель как ФА ($p < 0,005$) также был больше во ВМ меланомы, чем во ВМ рака легкого и молочной железы, что, говорит о большей степени отклонения диффузии от изотропной во ВМ меланомы. Полученные результаты могут отражать более сложное гистологическое строение ВМ меланомы, включая повышенную плотность клеток, большую ядерную атипичность, гетерогенность с некрозом или кровоизлиянием и пролиферацию эндотелия по сравнению с гистологическим строением ВМ рака

легкого и молочной железы. Вероятно, это связано с более выраженным асимметричным делением спящих метастатических клеток меланомы, что приводит к большей степени выраженности низкой пролиферации стволовых клеток и большому количеству дедифференцированных предшественников с более высоким пролиферативным и инвазивным потенциалом. Во VM меланомы значение показателя РК ($p < 0.005$) также были выше, чем во VM рака легкого и молочной железы, что может быть обусловлено большей степенью повреждения клеточных мембран, миелиновых листков, разрыва аксонов вследствие метастатического поражения вещества ГМ при меланоме. Еще одним показателем, имеющим значимо более высокие показатели во VM меланомы по сравнению с VM рака легкого и молочной железы, явился показатель ИТД ($p < 0.005$). Это говорит о том, что во VM меланомы молекула при диффузии встречает больше «микропреград», чем во VM рака легкого и молочной железы. Данные показатели могут быть выше во VM меланомы, чем при раке легкого и молочной железы вследствие более сложного строения метастатических ниш меланомы, состоящих из большего количества гемопозитических и стромальных клеток в постоянном перекрестном взаимодействии, опосредованном цитокинами, экзосомами и щелевыми соединениями во внеклеточном матриксе, чем метастатические ниши рака легкого и молочной железы.

Показатели ФАЖ, АДЭАЖ и СК имели большие значения в структуре VM меланомы, чем во VM рака молочной железы. Все это также может отражать более сложное, плотное гистологическое строение VM меланомы, чем VM рака молочной железы, вероятно вследствие более высокого пролиферативного и инвазивного потенциала клеток меланомы.

Значения таких диффузионных параметров, как АД, РД, ФАЖ, АДЭАЖ, КА и РК в перитуморальном отеке между ПЛЦНС, VM и ГВСЗ различались без статистической значимости.

Статистически значимые различия параметров куртозиса в перитуморальном отеке между ГВСЗ, ПЛЦНС и VM рака легкого, рака молочной железы и меланомы были найдены для АК ($p = 0,0775$), который был больше во VM, чем в ПЛЦНС и

ГВСЗ. Это связано с нарушением и ограничением диффузии вдоль аксонов в перитуморальном отеке ВМ, что может быть связано с деструкцией аксонов перитуморального БВ может быть вследствие выраженного скопления интрааксональной жидкости. Статистически значимое более высокое значение СК ($p = 0,068$) выше в ПЛЦНС и ГВСЗ, чем во ВМ, вероятнее всего, связано с более сложной структурой перифокального отека в ПЛЦНС и ГВСЗ, чем во ВМ за счет инфильтрации. Статистически значимое более высокое значение РДЭАЖ ($p = 0,019$) в ГВСЗ, чем в ПЛЦНС и ВМ, связано с наличием микроскопической опухолевой инфильтрации в зоне перитуморального отека. ИТД ($p = 0,03$) статистически значимо выше в ПЛЦНС и ГВСЗ, чем во ВМ. Это свидетельствует о большем разрушении аксонов в перитуморальном отеке, вероятно, за счет микроскопической опухолевой инфильтрации.

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. Для первичной опухоли характерны такие значения диффузии в области перитуморального отека как АДЭАЖ в пределах $1,92 (x10^{-3})$, РДЭАЖ $<1,74 (x10^{-3})$, СД – $1,7 (x10^{-3})$, ИТД $<1,018$, а в области контраст накапливающей части опухоли ФА в пределах $0,121 (0,098–0,137)$, КА – $0,143 (0,133–0,159)$, ИТД – $1,17 (1,137–1,214)$. Для вторичной опухоли значения диффузии перифокального отека будут соответствовать АДЭАЖ в пределах $1,34 (x10^{-3})$, РДЭАЖ $>1,74 (x10^{-3})$, СД – $1,9 (x10^{-3})$, ИТД $>1,018$, а в области контраст накапливающей части опухоли ФА в пределах $0,094 (0,079–0,115)$, КА – $0,109 (0,096–0,13)$, ИТД – $1,24 (1,076–1,165)$. Затем в группе первичных опухолей следует оценить значение РДЭАЖ в контраст накапливающей части опухоли. При значении РДЭАЖ в пределах $1,45 (1,104 – 2,46)$ тип опухоли, вероятнее всего, соответствует ГВСЗ. Если РДЭАЖ в пределах $1,56 (1,35 – 1,76)$, то опухоль следует

отнести к ПЛЦНС. Группу вторичных опухолей следует разделить на три группы, которые будут включать в себя наиболее часто встречающиеся ВМ меланомы, рака легкого и рака молочной железы. При оценке показателей диффузии к ВМ меланомы следует отнести опухоли, в контраст накапливающей части которых значения АД – 0,949, ФАЖ – 0,214, АДЭАЖ – 1,97, ФА – 0,108, СК – 0,719, РДЭАЖ – 1,724, РК – 0,755, ИТД – 1,149. ВМ рака легкого в контраст накапливающей части опухоли будут иметь следующие значения расширенной диффузии: АД – 0,932, ФАЖ – 0,215, АДЭАЖ – 1,91, ФА – 0,096, СК – 0,734, РДЭАЖ – 1,683, РК – 0,77, ИТД – 1,112. К ВМ рака молочной железы следует отнести опухоли, значения расширенной диффузии в контраст накапливающей части опухоли которых составляют: АД – 0,942, ФАЖ – 0,207, АДЭАЖ – 1,826, ФА – 0,086, СК – 0,704, РДЭАЖ – 1,63, РК – 0,724, ИТД – 1,110.

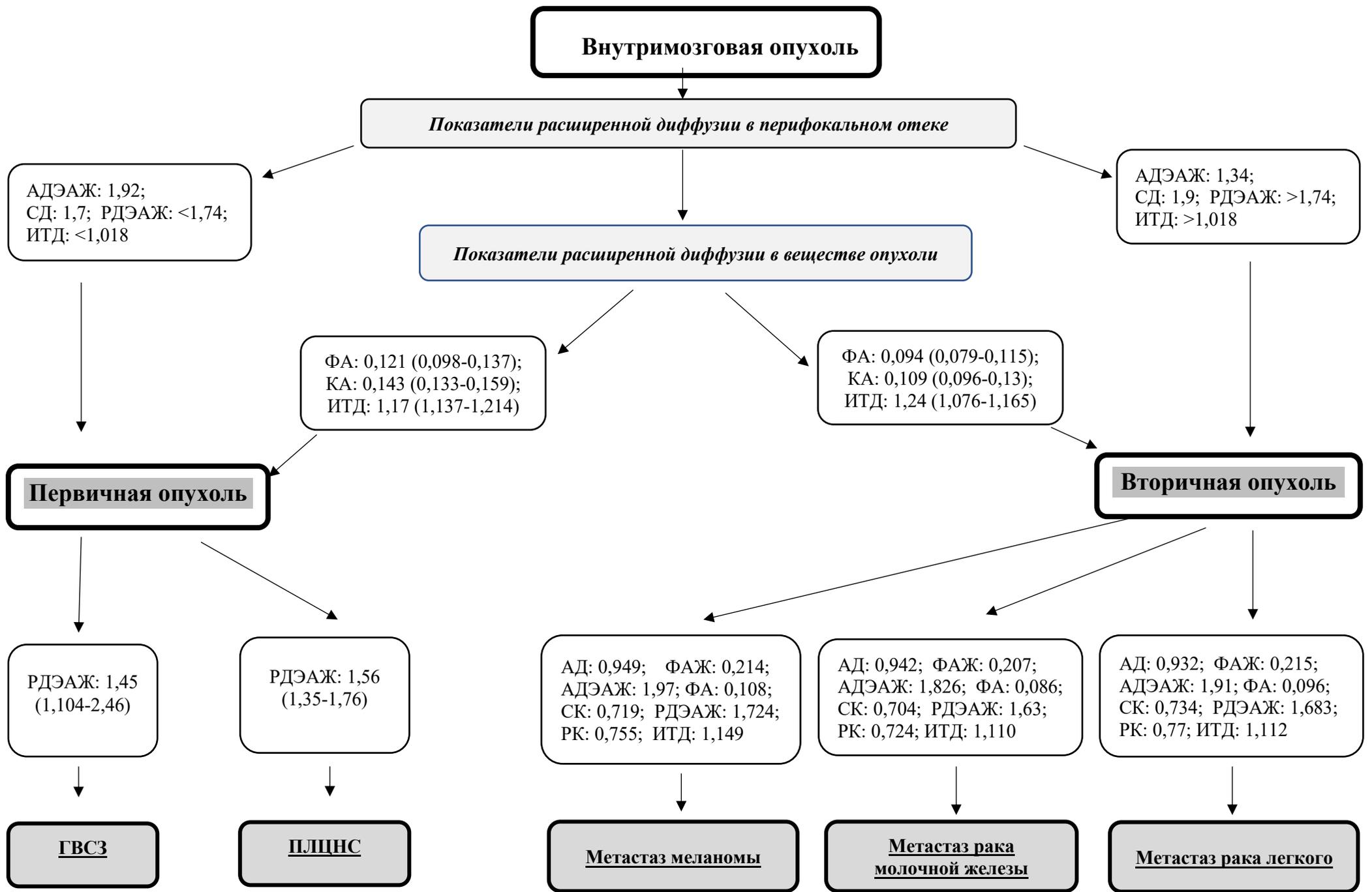


Рисунок 49 – Алгоритм дифференциальной диагностики ГВСЗ, ПЦНС и ВМ.

С учетом полученных данных, можно заключить, что ДК-МРТ показала высокую эффективность и информативность в характеристике микроструктуры тканей ГМ, первичных и вторичных новообразований вещества ГМ и перитуморального отека на клеточном уровне. Методика показала высокую эффективность в дифференциации ГВСЗ от ВМ и ПЛЦНС, в дифференциации ВМ различной локализации первичного очага (рак легкого, рак молочной железы и меланомы), а также в дифференциации перитуморального отека между ГВСЗ, ВМ и ПЛЦНС. Учитывая все вышеперечисленное, ДК-МРТ может быть включена в диагностический алгоритм исследования пациентов с внутримозговыми опухолями, а также более широко использована в научных работах.

ВЫВОДЫ

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 СОКРАЩЕНИЙ

- АГД – анизотропная гауссовская диффузия
- АД – аксиальная диффузия
- АДВЖ – аксиальная диффузия внеклеточной жидкости
- АДЭАЖ – аксиальная диффузия экстрааксональной жидкости
- АК – аксиальный куртозис
- БВ – белое вещество
- ВИ – взвешенное изображение
- ВМ – внутримозговые метастазы
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ГВСЗ – глиомы высокой степени злокачественности
- ГД – гауссовская диффузия
- ГМ – головной мозг
- ГХЯ – головка хвостатого ядра
- ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
- ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения
- ДВ-МРТ – диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография
- ДГ – диффузионный градиент
- ДК-МРТ – диффузионно-куртозисная магнитно-резонансная томография
- ДТИ – диффузионно-тензорные изображения
- ДТ-МРТ – диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография
- ЗБК – заднее бедро внутренней капсулы
- ИГД – изотропная гауссовская диффузия
- ИКД – измеряемый коэффициент диффузии
- ИКК – измеряемый коэффициент куртозиса
- ИТД – извилистость траектории диффузии
- КА – куртозисная анизотропия
- КНБВ – нормальное белое вещество в контрлатеральном полушарии

КП – контрастный препарат
КТ – компьютерная томография
МР-сигнал – магнитно-резонансный сигнал
МРС – магнитно-резонансная спектроскопия
МРП – магнитно-резонансная перфузия
МРТ – магнитно-резонансная томография
НБВ – нормально белое вещество
НД – негауссовская диффузия
ОА – относительная анизотропия
ПБВК – переднее бедро внутренней капсулы
ПЛЦНС – первичная лимфома центральной нервной системы
РД – радиальная диффузия
РДВЖ – радиальная диффузия внеклеточной жидкости
РДЭАЖ – радиальная диффузия экстрааксональной жидкости
РК – радиальный куртозис
СВ – серое вещество
СД – средняя диффузия
СК – средний куртозис
США – Соединенные Штаты Америки
ТД – тензор диффузии
ТК – тензор куртозиса
УЗД – условно здоровые добровольцы
ФА – фракционная анизотропия
ФАЖ – фракция аксональной жидкости
ФВЖ – фракция внутриклеточной жидкости
ФРВ – функция распределения вероятности
ЦНС – центральная нервная система
AUC – area under curve

EPI – echo planar imagine,

FLAIR – fluid attenuated inversion recovery

IDH – isocitrate dehydrogenase

MITK – Medical Imaging Interaction Toolkit

MATLAB – Matrix Laboratory

SNR – signal-to-noise ratio

ROC – receiver operating characteristic

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010 / Q. T. Ostrom, H. Gittleman, P. Farah [et all.] // *Neuro-oncology*. – 2013. – Vol. 15. – №. 2. – P. 1–56.
2. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013–2017 / Q. T. Ostrom, N. Patil, G. Cioffi [et all.] // *Neuro-oncology*. – 2020. – Vol. 22. – №. 1. – P. 1–96.
3. The worldwide incidence and prevalence of primary brain tumors: a systematic review and meta-analysis / P. de Robles, K. M. Fiest, A. D. Frolkis [et all.] // *Neuro-oncology*. – 2015. – Vol. 17. – №. 6. – P. 776–783.
4. World Health Organization classification of tumors of the central nervous system 5th Edition (WHO CNS5): what's new? / S. Mahajan, V. Suri, S. Sahu [et all.] // *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. – 2022. – Vol. 65. – №. 1. – P. 5–13.
5. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary / D. N. Louis, A. Perry, P. Wesseling [et all.] // *Neuro-oncology*. – 2021. – Vol. 23. – №. 8. – P. 1231–1251.
6. Schaff, L. R. Primary central nervous system lymphoma / L. R. Schaff, C. Grommes // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. – 2022. – Vol. 140. – №. 9. – P. 971–979.
7. Grommes, C. Central nervous system lymphomas / C. Grommes // *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*. – 2020. – Vol. 26. – №. 6. – P. 1476–1494.
8. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases / B. Bataille, V. Delwail, E. Menet [et all.] // *Journal of neurosurgery*. – 2000. – Vol. 92. – №. 2. – P. 261-266.

9. The biology of brain metastases—translation to new therapies / A. F. Eichler, E. Chung, D. P. Kodack [et all.] // *Nature reviews Clinical oncology*. – 2011. – Vol. 8. – №. 6. – P. 344–356.
10. Fink, K. R. Imaging of brain metastases/ K. R. Fink, J. R. Fink // *Surgical neurology international*. – 2013. – Vol. 4. – №. 4. – P. 209–219.
11. Lymphoma of the central nervous system originating from the septum pellucidum region: Two case reports with literature review / D. Chen, X. Yan, L. Lu, K. Xue [et all.] // *Medicine*. – 2023. – Vol. 102. – №. 46. – P. 35–54.
12. The correlation between apparent diffusion coefficient and tumor cellularity in patients: a meta-analysis / L. Chen, M. Liu, J. Bao [et all.] // *PloS one*. – 2013. – Vol. 8. – №. 11. – P. 79–98.
13. Cerebral gliomas: diffusional kurtosis imaging analysis of microstructural differences / P. Raab, E. Hattingen, K. Franz [et all.] // *Radiology*. – 2010. – Vol. 254. – №. 3. – P. 876–881.
14. Integrating diffusion kurtosis imaging, dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MRI, and short echo time chemical shift imaging for grading gliomas / S. Van Cauter, F. De Keyzer, D.M. Sima [et all.] // *Neuro-oncology*. – 2014. – Vol. 16. – №. 7. – P. 1010–1021.
15. Differentiation of high-grade-astrocytomas from solitary-brain-metastases: comparing diffusion kurtosis imaging and diffusion tensor imaging / Y. Tan, X. C. Wang, H. Zhang [et all.] // *European journal of radiology*. – 2015. – Vol. 84. – №. 12. – P. 2618–2624.
16. Тоноян, А. С. Корреляция между диффузионной куртозисной визуализацией и пролиферативной активностью глиомы мозга / А. С. Тоноян, И. Н. Пронин, Д. И. Питшелаури [и др.] // *Вопросы нейрохирургии* – 2015 – №6 – С. 5–11.

17. Diffusional kurtosis imaging for differentiating between high-grade glioma and primary central nervous system lymphoma / H. Pang, Y. Ren, X. Dang [et all.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2016. – Vol. 44. – №. 1. – P. 30–40.
18. Diffusion kurtosis imaging differs between primary central nervous system lymphoma and high-grade glioma and is correlated with the diverse nuclear-to-cytoplasmic ratio: a histopathologic, biopsy-based study / P. Haopeng, D. Xuefei, R. Yan [et all.] // *European Radiology*. – 2020. – T. 30. – P. 2125–2137.
19. Diffusion-weighted imaging of brain metastasis: correlation of MRI parameters with histologic type / E. Ulu, B. Ozturk, K. Atalay [et all.] // *Turk Neurosurg*. – 2022. – Vol. 32. – №. 1. – P. 58–68.
20. Diffusion-weighted imaging of metastatic brain tumors: comparison with histologic type and tumor cellularity / Y. Hayashida, T. Hirai, S. Morishita [et all.] // *American journal of neuroradiology*. – 2006. – Vol. 27. – №. 7. – P. 1419–1425.
21. Bozdag, M. Histogram analysis of ADC maps for differentiating brain metastases from different histological types of lung cancers / M. Bozdag, A. Er, A. Cinkooglu // *Canadian Association of Radiologists Journal*. – 2021. – Vol. 72. – №. 2. – P. 271–278.
22. Bozdag, M. Differentiation of brain metastases originating from lung and breast cancers using apparent diffusion coefficient histogram analysis and the relation of histogram parameters with Ki-67 / M. Bozdag, A. Er, S. Ekmekci // *The Neuroradiology Journal*. – 2022. – Vol. 35. – №. 3. – P. 370–377.
23. Diffusion Tensor Imaging of Brain Metastases in Patients with Breast Cancer According to Molecular Subtypes / I. Yurtsever, L. Sari, M. A. Gultekin [et all.] // *Current Medical Imaging*. – 2021. – Vol. 17. – №. 1. – P. 120–128.
24. Diffusion-weighted imaging of brain metastasis from lung cancer: correlation of MRI parameters with the histologic type and gene mutation status / W. S. Jung, C. H. Park, C. K. Hong [et all.] // *American Journal of Neuroradiology*. – 2018. – Vol. 39. – №. 2. – P. 273–279.

25. MRI features and whole-lesion apparent diffusion coefficient histogram analysis of brain metastasis from non-small cell lung cancer for differentiating epidermal growth factor receptor mutation status / Y. Zheng, W. J. Huang, N. Han [et all.] // *Clinical Radiology*. – 2023. – Vol. 78. – №. 3. – P. 243–250.

26. Histogram analysis based on diffusion kurtosis imaging: Differentiating glioblastoma multiforme from single brain metastasis and comparing the diagnostic performance of two region of interest placements / E. Gao, A. Gao, W. K. Kung [et all.] // *European Journal of Radiology*. – 2022. – Vol. 147. – P. 110–134.

27. Диффузионная куртозисная визуализация в оценке перитуморального отека головного мозга при глиобластомах и метастазах головного мозга / А. М. Туркин, Э. Л. Погосбемян, А. С. Тоноян [и др.] // *Медицинская визуализация*. – 2017. – №. 4. – С. 97–112.

28. Глиальные опухоли головного мозга: общие принципы диагностики и лечения / А. П. Трашков, А. Л. Спиринов, Н. В. Цыган [и др.] // *Педиатр (Санкт-Петербург)*. – 2015. – Т. 6. – №. 4. – С. 75–84.

29. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012 / T. Quinn, M. A. Ostrom, H. Gittleman [et all.] // *Neuro-oncology*. – 2015. – Vol. 17. – №. 4. – P. 1–62.

30. Шахзадова, А. О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году / А. О. Шахзадова, В. В. Старинский, И. В. Лисичникова // *Сибирский онкологический журнал*. – 2023. – Т. 22. – №. 5. – С. 5–13.

31. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme / D. W. Parsons, S. Jones, X. Zhang [et all.] // *Science*. – 2008. – Vol. 321. – №. 5897. – P. 1807–1812.

32. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary / D. N. Louis, A. Perry, G. Reifenberger [et all.] // *Acta neuropathologica*. – 2016. – Vol. 131. – P. 803–820.

33. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation / M. E. Figueroa, O. Abdel-Wahab, C. Lu [et all.] // *Cancer cell*. – 2010. – Vol. 18. – №. 6. – P. 553–567.
34. Glioma groups based on 1p/19q, IDH, and TERT promoter mutations in tumors / J. E. Eckel-Passow, D. H. Lachance, A. M. Molinaro [et all.] // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 372. – №. 26. – P. 2499–2508.
35. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas / Cancer Genome Atlas Research Network // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 372. – №. 26. – P. 2481–2498.
36. Ki-67 proliferation index but not mitotic thresholds integrates the molecular prognostic stratification of lower grade gliomas / E. Duregon, L. Bertero, A. Pittaro [et all.] // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7. – №. 16. – P. 21190–21198.
37. Cellular proliferation in pilocytic and diffuse astrocytomas / C. Giannini, B. W. Scheithauer, P. C. Burger [et all.] // *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. – 1999. – Vol. 58. – №. 1. – P. 46–53.
38. Batchelor, T. T. Current management concepts: primary central nervous system lymphoma, natural killer T-cell lymphoma nasal type, and post-transplant lymphoproliferative disorder / T. T. Batchelor, L. S. Thye, T. M. Habermann // *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. – 2016. – Vol. 36. – P. 354–366.
39. Bathla, G. Lymphomatous involvement of the central nervous system / G. Bathla, A. Hegde // *Clinical radiology*. – 2016. – Vol. 71. – №. 6. – P. 602–609.
40. Haldorsen, I. S. Central nervous system lymphoma: characteristic findings on traditional and advanced imaging / I. S. Haldorsen, A. Espeland, E. M. Larsson // *American Journal of Neuroradiology*. – 2011. – Vol. 32. – №. 6. – P. 984–992.
41. Primary central nervous system lymphomas: incidence and survival in the Southern and Eastern Netherlands / G. A. van der Sanden, L. J. Schouten, J. A. van Dijk [et all.] // *Cancer*. – 2002. – Vol. 94. – №. 5. – P. 1548–1556.

42. Bathla, G. Lymphomatous involvement of the central nervous system / Bathla G., Hegde A. // *Clinical radiology*. – 2016. – Vol. 71. – №. 6. – P. 602–609.
43. Modern concepts in the biology, diagnosis, differential diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma / M. Deckert, A. Engert, W. Brück [et all.] // *Leukemia*. – 2011. – Vol. 25. – №. 12. – P. 1797–1807.
44. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma / J. L. Villano, M. Koshy, H. Shaikh [et all.] // *British journal of cancer*. – 2011. – Vol. 105. – №. 9. – P. 1414–1418.
45. Han, C. H. Diagnosis and management of primary central nervous system lymphoma / C. H. Han, T. T. Batchelor // *Cancer*. – 2017. – Vol. 123. – №. 22. – P. 4314–4324.
46. Yang, X. L. Advances in pathobiology of primary central nervous system lymphoma / X. L. Yang, Y. B. Liu // *Chinese Medical Journal*. – 2017. – Vol. 130. – №. 16. – P. 1973–1979.
47. Methotrexate and temozolomide versus methotrexate, procarbazine, vincristine, and cytarabine for primary CNS lymphoma in an elderly population: an intergroup ANOCEF-GOELAMS randomised phase 2 trial / A. Omuro, O. Chinot, L. Taillandier [et all.] // *The Lancet Haematology*. – 2015. – Vol. 2. – №. 6. – P. 251–259.
48. Low, S. Primary central nervous system lymphoma / S. Low, C. H. Han, T. T. Batchelor // *Therapeutic advances in neurological disorders*. – 2018. – Vol. 11. – P. 086–094.
49. Giannini, C. CNS lymphoma: a practical diagnostic approach / C. Giannini, A. Dogan, D. R. Salomao // *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. – 2014. – Vol. 73. – №. 6. – P. 478–494.
50. Primary CNS lymphomas: challenges in diagnosis and monitoring / C. Chiavazza, A. Pellerino, F. Ferrio [et all.] // *BioMed research international*. – 2018. – Vol. 2018 – P. 3–16.

51. Gerstner, E. R. Primary central nervous system lymphoma / E. R. Gerstner, T. T. Batchelor // *Primary Central Nervous System Tumors: Pathogenesis and Therapy*. – 2011. – P. 333–353.
52. Проценко С. А., Семенова А. И. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных с опухолями невыявленной первичной локализации. – 2014.
53. Lowery, F. J. Brain metastasis: Unique challenges and open opportunities / F. J. Lowery, D. Yu // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*. – 2017. – Vol. 1867. – №. 1. – P. 49–57.
54. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study / D. N. Cagney, A. M. Martin, P. J. Catalano [et all.] // *Neuro-oncology*. – 2017. – Vol. 19. – №. 11. – P. 1511–1521.
55. Практические рекомендации по лекарственному лечению пациентов с метастазами в головном мозге / Д. Р. Насхлеташвили, С. М. Банов, А. Х. Бекашев [и др.] // *Злокачественные опухоли*. – 2022. – Т. 12. – №. 3s2-1. – С. 141–154.
56. Perez-Larraya, J. G. Brain metastases / J. G. Perez-Larraya, J. Hildebrand // *Handbook of clinical neurology*. – 2014. – Vol. 121. – P. 1143–1157.
57. O6-methylguanine-DNA methyltransferase methylation and TP53 mutation in malignant astrocytomas and their relationships with clinical course / T. Watanabe, Y. Katayama, C. Komine [et all.] // *International journal of cancer*. – 2005. – Vol. 113. – №. 4. – P. 581–587.
58. Le Bihan, D. Diffusion MRI: what water tells us about the brain / D. Le Bihan // *EMBO molecular medicine*. – 2014. – Vol. 6. – №. 5. – P. 569–573.
59. Echo-planar imaging of intravoxel incoherent motion / R. Turner, D. Le Bihan, J. Maier [et all.] // *Radiology*. – 1990. – Vol. 177. – №. 2. – P. 407–414.
60. Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion-and T2-weighted MRI and spectroscopy / M. E. Moseley, Y. Cohen, J.

Mintorovitch [et all.] // *Magnetic resonance in medicine*. – 1990. – Vol. 14. – №. 2. – P. 330–346.

61. Fast magnetic resonance diffusion-weighted imaging of acute human stroke / Warach, S., Chien, D., Li, W. [et all.] // *Neurology*. – 1992. – Vol. 42. – №. 9. – P 1717–1723.

62. Diffusion weighted imaging: technique and applications / V. Baliyan, C. J. Das, R. Sharma, A. K. Gupta // *World journal of radiology*. – 2016. – Vol. 8. – №. 9. – P. 785–798.

63. Tanner, J. E. Restricted self-diffusion of protons in colloidal systems by the pulsed-gradient, spin-echo method / J. E. Tanner, E. O. Stejskal // *The Journal of Chemical Physics*. – 1968. – Vol. 49. – №. 4. – P. 1768–1777.

64. More accurate estimation of diffusion tensor parameters using diffusion kurtosis imaging / J. Veraart, D. H. Poot, W. Van Hecke [et all.] // *Magnetic resonance in medicine*. – 2011. – Vol. 65. – №. 1. – P. 138–145.

65. Динамическое исследование структуры мозолистого тела и кортикоспинальных трактов с помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии при диффузном аксональном повреждении / Н. Е. Захарова, А. А. Потапов, В. Н. Корниенко [и др.] // *Вопросы нейрохирургии им. НН Бурденко*. – 2010. – №. 3. – С. 3–10.

66. Количественная и качественная оценка состояния проводящих путей головного мозга с помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии в норме и при диффузных аксональных повреждениях / Н. Е. Захарова, И. Н. Пронин, А. А. Потапов [и др.] // *Лучевая диагностика и терапия*. – 2012. – №. 3. – С. 92–108.

67. Burke, D. The properties of axons differ according to their function / D. Burke // *The Journal of Physiology*. – 2007. – Vol. 578. – №. 1. – P. 1.

68. Song, S. K. Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water / S. K. Song // *Neuroimage*. – 2002. – Vol. 17. – №. 3. – P. 1429–1436.
69. Ozarslan, E. Generalized diffusion tensor imaging and analytical relationships between diffusion tensor imaging and high angular resolution diffusion imaging / E. Ozarslan, T. H. Mareci // *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. – 2003. – Vol. 50. – №. 5. – P. 955–965.
70. Chenevert, T. L. Diffusion imaging: insight to cell status and cytoarchitecture / T. L. Chenevert, P. C. Sundgren, B. D. Ross // *Neuroimaging Clinics*. – 2006. – Vol. 16. – №. 4. – P. 619–632.
71. New methods in diffusion-weighted and diffusion tensor imaging / R. Bammer, S. J. Holdsworth, W. B. Veldhuis, S. T Skare // *Magnetic resonance imaging clinics of North America*. – 2009. – Vol. 17. – №. 2. – P. 175–204.
72. Single-step nonlinear diffusion tensor estimation in the presence of microscopic and macroscopic motion / M. Aksoy, C. Liu, M. E. Moseley, R. Bammer // *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. – 2008. – Vol. 59. – №. 5. – P. 1138–1150.
73. Jensen, J. H. MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis / J. H. Jensen, J. A. Helpert // *NMR in Biomedicine*. – 2010. – Vol. 23. – №. 7. – P. 698–710.
74. Fractional anisotropy value by diffusion tensor magnetic resonance imaging as a predictor of cell density and proliferation activity of glioblastomas / T. Beppu, T. Inoue, Y. Shibata [et all.] // *Surgical neurology*. – 2005. – Vol. 63. – №. 1. – P. 56–61.
75. Effects of diffusional kurtosis imaging parameters on diffusion quantification / I. Fukunaga, M. Hori, Y. Masutani [et all.] // *Radiological physics and technology*. – 2013. – Vol. 6. – P. 343–348.

76. DeCarlo, L. T. On the meaning and use of kurtosis / L. T. DeCarlo // *Psychological methods*. – 1997. – Vol. 2. – №. 3. – P. 292–307.

77. Estimation of the orientation distribution function from diffusional kurtosis imaging / M. Lazar, J. H. Jensen, L. Xuan, J. A. Helpert // *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. – 2008. – Vol. 60. – №. 4. – P. 774–781.

78. Диффузионная куртозисная МРТ в оценке микроструктуры вещества головного мозга. Результаты исследований здоровых добровольцев / Э. Л. Погосбекян, А. М. Туркин, А. А. Баев [и др.] // *Медицинская визуализация*. – 2018. – №. 4. – С. 108–126.

79. Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging / J. H. Jensen, J. A. Helpert, A. Ramani [et all.] // *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. – 2005. – Vol. 53. – №. 6. – P. 1432–1440.

80. Three-dimensional characterization of non-gaussian water diffusion in humans using diffusion kurtosis imaging / H. Lu, J. H. Jensen, A. Ramani, J. A. Helpert // *NMR in Biomedicine: An International Journal Devoted to the Development and Application of Magnetic Resonance In vivo*. – 2006. – Vol. 19. – №. 2. – P. 236–247.

81. N-acetyl-aspartate levels correlate with intra-axonal compartment parameters from diffusion MRI / E. J. Grossman, I. I. Kirov, O. Gonen [et all.] // *Neuroimage*. – 2015. – Vol. 118. – P. 334–343.

82. Effects of echo time on diffusion quantification of brain white matter at 1.5 T and 3.0 T / W. Qin, Yu, C. Shui, F. Zhang [et all.] // *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. – 2009. – Vol. 61. – №. 4. – P. 755–760.

83. Dietrich, O. Noise correction for the exact determination of apparent diffusion coefficients at low SNR / O. Dietrich, S. Heiland, K. Sartor // *Magnetic*

Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine. – 2001. – Vol. 45. – №. 3. – P. 448–453.

84. Diffusion tensor imaging of the brain: review of clinical applications / P. C. Sundgren, Q. Dong, D. Gomez-Hassan [et all.] // *Neuroradiology*. – 2004. – Vol. 46. – P. 339–350.

85. Optimal experimental design for diffusion kurtosis imaging / D. H. Poot, A. J. den Dekker, E. Achten [et all.] // *IEEE transactions on medical imaging*. – 2010. – Vol. 29. – №. 3. – P. 819–829.

86. Soffietti, R. Brain metastases: current management and new developments / R. Soffietti, R. Ruda, E. Trevisan // *Current opinion in oncology*. – 2008. – Vol. 20. – №. 6. – P. 676–684.

87. Potential role of advanced MRI techniques for the peritumoural region in differentiating glioblastoma multiforme and solitary metastatic lesions / E. J. Lee, K. J. Ahn, E. K. Lee [et all.] // *Clinical radiology*. – 2013. – Vol. 68. – №. 12. – P. 689–697.

88. Diffusion tensor imaging discriminates between glioblastoma and cerebral metastases in vivo / T. J. Byrnes, T. R. Barrick, B. A. Bell, C. A. Clark [et all.] // *NMR in biomedicine*. – 2011. – Vol. 24. – №. 1. – P. 54–60.

89. Leinonen, V. Raised intracranial pressure and brain edema / V. Leinonen, R. Vanninen, T. Rauramaa // *Handbook of clinical neurology*. – 2018. – Vol. 145. – P. 25–37.

90. Primary central nervous system post-transplant lymphoproliferative disorders: the spectrum of imaging appearances and differential / M. L. White, D. W. Moore, Y. Zhang [et all.] // *Insights into Imaging*. – 2019. – Vol. 10. – №. 1. – P. 3–14.

91. Toh, C. H. Peritumoral brain edema in metastases may be related to lymphatic dysfunction / C. H. Toh, T. Y. Siow, M. Castillo // *Frontiers in Oncology*. – 2021. – Vol. 11. – P. 8 – 19.

92. Obenaus, A. Magnetic resonance imaging in cerebral ischemia: focus on neonates / A. Obenaus, S. Ashwal // *Neuropharmacology*. – 2008. – Vol. 55. – №. 3. – P. 271–280.
93. Badaut, J. Aquaporins in cerebrovascular disease: a target for treatment of brain edema / J. Badaut, S. Ashwal, A. Obenaus // *Cerebrovascular Diseases*. – 2011. – Vol. 31. – №. 6. – P. 521–531.
94. Multimodality MRI assessment of grey and white matter injury and blood-brain barrier disruption after intracerebral haemorrhage in mice / J. Yang, Q. Li, Z. Wang, [et all.] // *Scientific reports*. – 2017. – Vol. 7. – №. 1. – P. 3 – 15.
95. Contribution of the apparent diffusion coefficient in perilesional edema for the assessment of brain tumors / R. Guzman, S. Altrichter, M. El-Koussy [et all.] // *Journal of neuroradiology*. – 2008. – Vol. 35. – №. 4. – P. 224–229.
96. Regional ADC measurements during normal brain aging in the clinical range of b values: a DWI study / A. Klimas, Z. Drzazga, E. Kluczevska, M. Hartel // *Clinical imaging*. – 2013. – Vol. 37. – №. 4. – P. 637–644.
97. Diffusion-weighted imaging and diffusion tensor imaging for differentiating high-grade glioma from solitary brain metastasis: a systematic review and meta-analysis / C. H. Suh, H. S. Kim, S. C. Jung, S. J. Kim // *American Journal of Neuroradiology*. – 2018. – Vol. 39. – №. 7. – P. 1208–1214.
98. Claes, A. Diffuse glioma growth: a guerilla war / A. Claes, A. J. Idema, P. Wesseling // *Acta neuropathologica*. – 2007. – Vol. 114. – P. 443–458.
99. Histopathology, classification, and grading of gliomas / P. Kleihues, F. Soylemezoglu, B. Schauble [et all.] // *Glia*. – 1995. – Vol. 15. – №. 3. – P. 211–221.
100. Perifocal Zone of Brain Gliomas: Application of Diffusion Kurtosis and Perfusion MRI Values for Tumor Invasion Border Determination / N. E. Zakharova, A. I. Batalov, E. L. Pogosbekian [et all.] // *Cancers*. – 2023. – Vol. 15. – №. 10. – P. 2–19.
101. Differentiation between glioblastomas, solitary brain metastases, and primary cerebral lymphomas using diffusion tensor and dynamic susceptibility contrast-

enhanced MR imaging / S. Wang, S. Kim, S. Chawla [et all.] // *American Journal of Neuroradiology*. – 2011. – Vol. 32. – №. 3. – P. 507–514.

102. Differentiation of glioblastoma multiforme from metastatic brain tumor using proton magnetic resonance spectroscopy, diffusion and perfusion metrics at 3 T / I. Tsougos, P. Svolos, E. Kousi [et all.] // *Cancer imaging*. – 2012. – Vol. 12. – №. 3. – P. 423–436.

103. Imaging of brain tumors: functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging / A. Gupta, A. Shah, R. J. Young [et all.] // *Neuroimaging Clinics*. – 2010. – Vol. 20. – №. 3. – P. 379–400.

104. Wang, W. Diffusion tensor imaging in glioblastoma multiforme and brain metastases: the role of p, q, L, and fractional anisotropy / W. Wang, C. E. Steward, P. M. Desmond // *American Journal of Neuroradiology*. – 2009. – Vol. 30. – №. 1. – P. 203–208.

105. Peritumoral diffusion tensor imaging of high-grade gliomas and metastatic brain tumors / S. Lu, D. Ahn, G. Johnson, S. Cha // *American Journal of Neuroradiology*. – 2003. – Vol. 24. – №. 5. – P. 937–941.

106. Differentiation between glioblastomas and solitary brain metastases using diffusion tensor imaging / S. Wang, S. Kim, S. Chawla [et all.] // *Neuroimage*. – 2009. – Vol. 44. – №. 3. – P. 653–660.

107. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / R. Stupp, M. Brada, M. J. Van Den Bent [et all.] // *Annals of oncology*. – 2014. – Vol. 25. – P. 93–101.

108. Guidelines for the diagnosis and management of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma / C. P. Fox, E. H. Phillips, J. Smith [et all.] // *British journal of haematology*. – 2019. – Vol. 184. – №. 3. – P. 348–363.

109. Lymphomas and high-grade astrocytomas: comparison of water diffusibility and histologic characteristics / A. C. Guo, T. J. Cummings, R. C. Dash, J. M. Provenzale // *Radiology*. – 2002. – Vol. 224. – №. 1. – P. 177–183.

110. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves / X. Robin, N. Turck, A. Hainard [et all.] // BMC bioinformatics. – 2011. – Vol. 12. – №. 1. – P. 1–8.
111. Regional values of diffusional kurtosis estimates in the healthy brain during normal aging / S. K. Das, J. L. Wang, L. Bing [et all.] // Clinical neuroradiology. – 2017. – Vol. 27. – P. 283–298.
112. Investigating the relationship between diffusion kurtosis tensor imaging (DKTI) and histology within the normal human brain / A. Maiter, F. Riemer, K. Allinson [et all.] // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11. – №. 1. – P. 1–12.
113. The natural history of extracranial metastasis from glioblastoma multiforme / M. Lun, E. Lok, S. Gautam [et all.] // Journal of neuro-oncology. – 2011. – Vol. 105. – P. 261–273.
114. Glioblastoma: Radiation treatment margins, how small is large enough? / A. G. Wernicke, A. W. Smith, S. Taube, M. P. Mehta // Practical radiation oncology. – 2016. – Vol. 6. – №. 5. – P. 298–305.
115. Migration pathways of human glioblastoma cells xenografted into the immunosuppressed rat brain / Guillamo, J. S., Lisovoski, F., Christov, C. [et all.] // Journal of neuro-oncology. – 2001. – Vol. 52. – P. 205–215.
116. Hambardzumyan, D. Glioblastoma: defining tumor niches / D. Hambardzumyan, G. Bergers // Trends in cancer. – 2015. – Vol. 1. – №. 4. – P. 252–265.
117. Glioblastoma stem cells generate vascular pericytes to support vessel function and tumor growth / L. Cheng, Z. Huang, W. Zhou [et all.] // Cell. – 2013. – Vol. 153. – №. 1. – P. 139–152.
118. Motz, G. T. Deciphering and reversing tumor immune suppression / G. T. Motz, G. Coukos // Immunity. – 2013. – Vol. 39. – №. 1. – P. 61–73.
119. Disruption of astrocyte–vascular coupling and the blood–brain barrier by invading glioma cells / S. Watkins, S. Robel, I. F. Kimbrough [et all.] // Nature communications. – 2014. – Vol. 5. – №. 1. – P. 1–15.

120. Hochberg, F. H. Primary CNS lymphoma / F. H. Hochberg, J. M. Baehring, E. P. Hochberg // *Nature Clinical Practice Neurology*. – 2007. – Vol. 3. – №. 1. – P. 24–35.
121. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2012–2016 / Q. T. Ostrom, M. Price, C. Neff, [et all.] // *Neuro-oncology*. – 2019. – Vol. 21. – №. Supplement_5. – P. 1–100.
122. The role of angiogenesis in human non-Hodgkin lymphomas / D. Ribatti, B. Nico, G. Ranieri [et all.] // *Neoplasia*. – 2013. – Vol. 15. – №. 3. – P. 231–238.
123. Prognostic significance of microvessel density and vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in non-Hodgkin's lymphoma / B. Hazar, S. Paydas, S. Zorludemir [et all.] // *Leukemia & lymphoma*. – 2003. – Vol. 44. – №. 12. – P. 2089–2093.
124. Ribatti, D. Intussusceptive microvascular growth in tumors / D. Ribatti, V. Djonov // *Cancer letters*. – 2012. – Vol. 316. – №. 2. – P. 126–131.
125. Steven, A. J. Diffusion kurtosis imaging: an emerging technique for evaluating the microstructural environment of the brain / A. J. Steven, J. Zhuo, E. R. Melhem // *American journal of roentgenology*. – 2014. – Vol. 202. – №. 1. – P. 26–33.
126. Preliminary evidence of altered gray and white matter microstructural development in the frontal lobe of adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder: a diffusional kurtosis imaging study / J. A. Helpert, V. Adisetiyo, M. F. Falangola [et all.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2011. – Vol. 33. – №. 1. – P. 17–23.
127. Diffusion kurtosis imaging in diffuse axonal injury / N. E. Zakharova, A. I. Batalov, E. L. Pogosbekyan [et all.] // *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni NN Burdenko*. – 2019. – Vol. 83. – №. 3. – P. 5–16.
128. Gliomas: diffusion kurtosis MR imaging in grading / S. Van Cauter, J. Veraart, J. Sijbers [et all.] // *Radiology*. – 2012. – Vol. 263. – №. 2. – P. 492–501.

129. Single-cell mapping of human brain cancer reveals tumor-specific instruction of tissue-invading leukocytes / E. Friebel, K. Kapolou, S. Unger [et all.] // *Cell*. – 2020. – Vol. 181. – №. 7. – P. 1626–1642.
130. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain / H. A. Tawbi, P. A. Forsyth, A. Algazi [et all.] // *New England Journal of Medicine*. – 2018. – Vol. 379. – №. 8. – P. 722–730.
131. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study / G. V. Long, V. Atkinson, S. Lo [et all.] // *The Lancet Oncology*. – 2018. – Vol. 19. – №. 5. – P. 672–681.
132. Single-cell spatial immune landscapes of primary and metastatic brain tumours / E. Karimi, M. W. Yu, S. M. Maritan [et all.] // *Nature*. – 2023. – Vol. 614. – №. 7948. – P. 555–563.
133. Updates in the management of brain metastases / Arvold, N. D., Lee, E. Q., Mehta, M. P. [et all.] // *Neuro-oncology*. – 2016. – Vol. 18. – №. 8. – P. 1043–1065.
134. Siegel, R. L. Cancer statistics, 2019 / Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. [et all.] // *CA: a cancer journal for clinicians*. – 2019. – Vol. 69. – №. 1. – P. 7–34.
135. Quality of life and cognitive function evaluations and interventions for patients with brain metastases in the radiation oncology clinic / J. K. Matsui, H. K. Perlow, C. Baiyee [et all.] // *Cancers*. – 2022. – Vol. 14. – №. 17.
136. Brain metastasis / J. K. Matsui, H. K. Perlow, C. Baiyee [et all.] // *Nature Reviews Cancer*. – 2020. – Vol. 20. – №. 1. – P. 4–11.
137. Doron, H. A blazing landscape: neuroinflammation shapes brain metastasis / Doron H., Pukrop T., Erez N. [et all.] // *Cancer research*. – 2019. – Vol. 79. – №. 3. – P. 423–436.
138. Kang, Y. Tumor cell dissemination: emerging biological insights from animal models and cancer patients / Y. Kang, K. Pantel // *Cancer cell*. – 2013. – Vol. 23. – №. 5. – P. 573–581.

139. Gerstberger, S. Metastasis / S. Gerstberger, Q. Jiang, K. Ganesh // *Cell*. – 2023. – Vol. 186. – №. 8. – P. 1564–1579.
140. WHO classification of tumours of the central nervous system / D. N. Louis, A. Perry, G. Reifenberger [et all.] // *Acta neuropathologica*. – 2016. – Vol. 131. – P. 803–820.
141. Lymphomatosis cerebri presenting as rapidly progressive dementia / J. D. Weaver, H. V. Vinters, B. Koretz [et all.] // *The neurologist*. – 2007. – Vol. 13. – №. 3. – P. 150–153.
142. A pathology-based substrate for target definition in radiosurgery of brain metastases / B. G. Baumert, I. Rutten, C. Dehing-Oberije [et all.] // *International Journal of Radiation Oncology. Biology. Physics*. – 2006. – Vol. 66. – №. 1. – P. 187–194.
143. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS, with a “Lymphomatosis cerebri” pattern / B. Thirunavukkarasu, K. Gupta, R. Shree [et all.] // *Autopsy and Case Reports*. – 2021. – Vol. 11.
144. Giese, A. Glioma invasion in the central nervous system / A. Giese, M. Westphal // *Neurosurgery*. – 1996. – Vol. 39. – №. 2. – P. 235–252.
145. Morphological and flow cytometric analysis of cell infiltration in glioblastoma: a comparison of autopsy brain and neuroimaging / T. Yamahara, Y. Numa, T. Oishi [et all.] // *Brain tumor pathology*. – 2010. – Vol. 27. – P. 81–87.
146. Lapointe, S. Primary brain tumours in adults / S. Lapointe, A. Perry, N. A. Butowski // *The Lancet*. – 2018. – Vol. 392. – №. 10145. – P. 432–446.
147. Glioma / M. Weller, W. Wick, K. Aldape [et all.] // *Nature reviews Disease primers*. – 2015. – Vol. 1. – №. 1. – P. 1–18.
148. Biology of breast cancer brain metastases and novel therapies targeting the blood brain barrier: an updated review / H. Zhao, L. Wang, X. Ji [et all.] // *Medical Oncology*. – 2023. – Vol. 40. – №. 6. – P. 181–197.

149. Arvanitis, C. D. The blood–brain barrier and blood–tumour barrier in brain tumours and metastases / C. D. Arvanitis, G. B. Ferraro, R. K. Jain [et all.] // Nature Reviews Cancer. – 2020. – Vol. 20. – №. 1. – P. 26–41.

150. Altered cellular metabolism in gliomas — An emerging landscape of actionable co-dependency targets / H. Zhao, L. Wang, X. Ji [et all.] // Nature Reviews Cancer. – 2020. – Vol. 20. – №. 1. – P. 57–70.