

На правах рукописи

Баталов Артем Игоревич

**Бесконтрастная ASL-перфузия в диагностике и определении
тактики лечения глиом головного мозга**

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки)

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор РАН

ЗАХАРОВА Наталья Евгеньевна

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор
академик РАН

ПОТАПОВ Александр Александрович

Официальные оппоненты:

ВИШНЯКОВА Мария Валентиновна – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно - исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» Министерства здравоохранения Московской области, рентгенологическое отделение, руководитель отделения

КОТЛЯРОВ Петр Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно - исследовательский отдел новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем, руководитель отдела

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2019 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.041.04, созданного на базе ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, по адресу: г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4, стр. 7.
Почтовый адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России по адресу: 127206, Москва, ул. Вучетича, д. 10а и на сайте <http://dissov.msmsu.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.041.04
кандидат медицинских наук, доцент

ХОХЛОВА Татьяна Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования и степень его разработанности

Глиомы являются наиболее распространенным типом первичных внутричерепных опухолей и составляют 60% от всех внутричерепных новообразований. Согласно критериям Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) все глиомы можно разделить на 4 группы (grade). Глиомы grade I-II соответствуют опухолям низкой степени злокачественности (low-grade, LGG), глиомы grade III-IV соответствуют опухолям высокой степени злокачественности (high-grade, HGG) [Louis D. et al., 2016]. Глиальные опухоли составляют около 80% от всех первичных злокачественных опухолей головного мозга [Schwartzbaum J.A. et al., 2006]. Правильное определение степени злокачественности глиальных опухолей на дооперационном этапе принципиально важно для подбора оптимального плана лечения и прогнозирования течения болезни [Soffietti R. et al., 2010; Weller M. et al., 2014].

Доказано, что передовые методы МР-диагностики, такие как МР-перфузия, являются более эффективными в определении степени злокачественности глиальных опухолей на дооперационном уровне по сравнению с рутинными методами МР-визуализации [Roy B. et al., 2013; Nguyen T.B. et al., 2015]. T2*-МР-перфузия (динамическое изменение магнитной восприимчивости - DSC) является золотым стандартом для оценки кровотока опухолей [Knopp E.A. et al., 1999; Law M. et al., 2004, 2008]. Однако этот метод основан на внутривенном введении контрастного вещества. При наличии аллергии на соли гадолиния или в случае почечной недостаточности применение данной методики невозможно [Furtner J. et al. 2014; Rau M.K. et al., 2014].

Маркирование артериальных спинов (ASL – arterial spin labeling) – представляет собой неинвазивную методику получения карт объемного мозгового кровотока (CBF). В некоторых работах, использующих импульсную ASL (PASL) и непрерывную ASL (CASL) последовательности, было показано, что карты CBF, получаемые методом ASL (ASL-CBF), имеют потенциальную ценность в

определении степени злокачественности глиом головного мозга [Warmuth C. et al., 2003; Wolf R.L. et al., 2005; Kim H.S. et al., 2007; Chao L.L. et al., 2010; Fudaba H. et al., 2014; Furtner J. et al. 2014] и прогнозировании течения заболевания [Furtner J. et al. 2014; Rau M.K. et al., 2014; Qiao X.J. et al., 2015]. Несмотря на то, что псевдоднепрерывная ASL-методика (pCASL) является усовершенствованным методом ASL-перфузии по сравнению с методиками PASL и CASL [Пронин И.Н. и др., 2012, Garcia D.M. et al., 2005, Fernandez-Seara M.A. et al., 2008, Wong E.C., 2013], данные последних исследований показали противоречивые результаты. Одни авторы утверждают, что pCASL неэффективна в дифференциальной диагностике глиальных опухолей [Roy B. Et al., 2013], а другие работы, наоборот, подтверждают ее эффективность [Lin Y. Et al., 2015, Xiao H. et al., 2015, Ma H. et al., 2017, Zeng Q. et al., 2017].

Последняя классификация опухолей центральной нервной системы утверждает, что одним из важнейших факторов, влияющих на течение заболевания у пациентов с глиомами головного мозга, является наличие мутации гена IDH-1 [Louis D. et al., 2016]. На данный момент нет надежной и простой в реализации методики, которая смогла бы определить генетический статус опухоли на дооперационном этапе. А имеющиеся работы, в которых изучался кровоток в мутантных глиомах и глиомах дикого типа, не установили пороговые значения опухолевого кровотока, которые можно использовать в дооперационной диагностике глиом данных подгрупп [Yamashita K. et al., 2015, Liu T. et al., 2018].

Еще одним важнейшим элементом, влияющим на течение заболевания, является индекс пролиферативной активности Ki-67 в опухолевой ткани. На данный момент установлено, что опухоли с Ki-67 выше 10% ведут себя более агрессивно и характеризуются более быстрым ростом [Jaros E. et al., 1992; Karamitopoulou E. et al., 1994; Bouvier-Labit C. et al., 1998; Zeng A. et al., 2015]. В литературе представлены единичные исследования, в которых проводилось изучение взаимосвязи опухолевого кровотока и индекса Ki-67 у пациентов с глиомами головного мозга, однако данные работы продемонстрировали

противоречивые результаты [Fudaba H. et al., 2014, Zeng Q. et al., 2017].

Главной целью хирургического лечения пациентов с глиомами головного мозга является максимальное увеличение степени резекции с максимальным сохранением функций. Большой степени радикальности удаления опухоли позволяет добиться применение интраоперационной флуоресцентной диагностики [Stummer W. et al., 2000, 2007]. Поскольку ASL-перфузия способна прогнозировать злокачественность опухолей ЦНС, а чем выше степень злокачественности опухоли, тем более эффективна флуоресцентная диагностика, нам представляется возможным и актуальным исследование взаимосвязи между двумя вышеописанными группами методов. Возможно, данные ASL-перфузии смогут прогнозировать наличие видимой флуоресценции во время операции, что позволит более эффективно использовать этот дорогостоящий метод интраоперационной диагностики, обосновав рациональность его применения в каждом конкретном клиническом случае.

Основанием для диссертации послужило крайне малое количество работ в литературе, в которых изучаются возможности ASL-перфузии в дифференциальной диагностике глиом головного мозга, взаимосвязь опухолевого кровотока, измеряемого методом ASL-перфузии, с IDH-1 статусом и уровнем индекса пролиферативной активности Ki-67.

Научные исследования, изучающие взаимосвязь кровотока и интраоперационной флуоресцентной диагностики, а также возможности ASL-перфузии в прогнозировании интраоперационной флуоресценции на данный момент не проводились.

Таким образом, изучение опухолевого кровотока методом псевдонепрерывной ASL-перфузии в сопоставлении с гистологическими, генетическими и иммуногистохимическими особенностями глиом головного мозга, а также данными интраоперационной флуоресценции позволит повысить качество дифференциальной диагностики на этапе дооперационного обследования пациентов, а также, возможно, позволит оптимизировать тактику

хирургического лечения.

Цель исследования – изучение гемодинамики в глиомах головного мозга методом ASL-перфузии в сопоставлении с гистологическими, генетическими и иммуногистохимическими характеристиками и степенью интраоперационной флуоресценции опухолей.

Задачи исследования:

1. Изучить показатели объемного кровотока в глиомах различной степени злокачественности методом ASL-перфузии.
2. Провести анализ взаимосвязи опухолевого кровотока с гистологическими, генетическими, иммуногистохимическими характеристиками и степенью интраоперационной флуоресценции глиом головного мозга.
3. Выявить критерии дифференциальной диагностики опухолевого поражения головного мозга (биомаркеры) для уточнения тактики хирургического лечения.

Научная новизна исследования

Работа, направленная на изучение особенностей гемодинамики глиом головного мозга методом ASL-перфузии, на большом репрезентативном материале осуществляется впервые. Впервые будет проведено сопоставление полученных данных с гистологическими, генетическими, иммуногистохимическими анализами, а также со степенью интраоперационной флуоресценции опухолей. На основании полученных результатов будет проводиться разработка критериев дифференциальной диагностики глиом головного мозга для уточнения тактики хирургического лечения.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Результаты данной работы позволят повысить качество дооперационной диагностики глиом головного мозга.
2. Определение пороговых значений опухолевого кровотока для дифференциальной диагностики глиом дикого типа и глиом с агрессивным

ростом позволит на дооперационном этапе оптимизировать сроки хирургического и химио-лучевого лечения у пациентов с данной патологией.

3. Оптимизация тактики хирургического лечения с использованием интраоперационной флуоресцентной диагностики с учетом данных опухолевого кровотока позволит повысить радикальность удаления опухолей головного мозга и, тем самым, улучшить прогноз заболевания в целом.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование выполнялось в несколько этапов. На первом этапе изучалась отечественная и зарубежная литература, посвященная данной проблеме. Всего проанализировано 129 источников, из них 7 – отечественных, 122 – зарубежных.

На втором этапе были обследованы 253 пациента с супратенториальными первично выявленными глиомами головного мозга различной степени злокачественности, которые составили группу наблюдения. Обследование включало в себя выполнение МРТ-исследования на дооперационном этапе с использованием стандартных импульсных последовательностей и технологии псевдонерывной ASL-перфузии.

У 106 из 253 пациентов был проведен анализ на выявление мутации гена IDH-1, 64 пациентам проводилось измерение индекса Ki-67. Всем пациентам из группы исследования проводилось удаление опухоли или стереотаксическая биопсия с последующей постановкой гистологического диагноза. У 66 из 253 пациентов операция проводилась с использованием интраоперационной флуоресцентной диагностики.

На третьем этапе диссертационного исследования проводился анализ данных кровотока в сопоставлении с гистологическими, генетическими, иммуногистохимическими особенностями глиом головного мозга, а также данными интраоперационной флуоресценции с последующей статистической обработкой полученных результатов.

Объект исследования – пациенты с глиомами головного мозга различной степени злокачественности супратенториальной локализации, проходившие дооперационное МР-обследование, а затем хирургическое лечение в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, за период с 2011 год по 2018 год.

Предмет исследования – локальный опухолевый кровоток, измеряемый методом pCASL в мл/100 г/мин.

Основные положения, выносимые на защиту

1. pCASL позволяет проводить дифференциальную диагностику глиом низкой и высокой степени злокачественности на дооперационном этапе.
2. Методика pCASL позволяет проводить дифференциальную диагностику злокачественных глиом дикого типа и злокачественных глиом с выявленной мутацией гена IDH-1 на дооперационном этапе.
3. Методика pCASL позволяет проводить дифференциальную диагностику глиом с высокими ($\geq 10\%$) и низкими (0-9%) значениями индекса Ki-67 на дооперационном этапе.
4. Кровоток в группах флуоресцирующих и нефлуоресцирующих глиом, измеряемый методом pCASL, достоверно различается. pCASL позволяет спрогнозировать наличие интраоперационной флуоресценции глиальных опухолей при высоких показателях чувствительности и специфичности.

Связь работы с научными программами, планами, темами.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом исследований ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России:

темой государственного задания «Прижизненное исследование метаболических, гемодинамических и молекулярно-генетических особенностей глиальных опухолей при помощи методов молекулярной визуализации», утвержденной на заседании Ученого совета ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (протокол заседания Ученого совета №

14/16 от 16.12.2016 г.) и поддержанной Министерством здравоохранения Российской Федерации для выполнения в 2016-2018 гг.;

темой государственного задания «Роль островковой доли и вентральных речевых проводящих путей в организации речи человека», утвержденной на заседании Ученого совета ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (протокол заседания Ученого совета № 13/18 от 27.12.2018 г.) и поддержанной Министерством здравоохранения Российской Федерации для выполнения в 2018-2020 гг.

Тема диссертации утверждена на заседании ученого совета ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (протокол № 14/16) от 16.12.2016 г.

Протокол диссертационного исследования был одобрен Этическим Комитетом ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России от 16.12.2016 года (протокол заседания № 14/2016).

Работа проводилась в соответствии с **этическими нормами** Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 года и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки).

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Репрезентативная группа пациентов, выбранная в соответствии с целью и задачами исследования, использование статистических методов обработки данных делают результаты и выводы диссертационной работы достоверными и обоснованными в соответствии с принципами доказательной медицины.

Апробация результатов исследования

Диссертационная работа апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России и отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н.Бурденко» Минздрава России 5 февраля 2019 года (протокол № 180).

Материалы диссертационной работы представлены и обсуждены на отечественных и международных съездах и конференциях: Научная конференция "Современные подходы в нейровизуализации опухолей головного мозга (Москва, 23 июня 2017), Юбилейный Конгресс Российского Общества Рентгенологов и Радиологов (Москва, 8-11 ноября 2016), Конгресс Европейского общества Радиологов ECR 2018 (Vienna, 28.02.2018), Межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы современных нейронаук» (Смоленск, 16 марта 2018), Конгресс Российского Общества Рентгенологов и Радиологов (Москва, 8-10 ноября 2018), 41-й конгресс Европейского общества Нейрорадиологов ESNR 2018 (Нидерланды, 19-23 сентября 2018), Конгресс Европейского общества Радиологов ECR 2019 (Vienna, 27.02.2019), Всероссийский научно - образовательный конгресс с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (Москва, 15 февраля 2019), Невский радиологический форум 2019 (Санкт-Петербург, 12-13 апреля 2019).

Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы внедрены в работу ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России и применяются в дифференциальной диагностике опухолевой патологии при дооперационном обследовании больных, а также при выборе тактики хирургического лечения. Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры нейрохирургии с курсами нейронаук ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в рентгенологическом обследовании пациентов, проводил анализ и постобработку МР-данных. Автору принадлежит ведущая роль в сборе материала, анализе, обобщении и научном обосновании полученных результатов. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от определения цели и задач исследования, до анализа полученных данных и формулировки выводов.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, в которых полностью отражены основные результаты диссертационного исследования. Из них 2 статьи - в научных рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК, Министерства образования и науки Российской Федерации, 2 статьи в сборниках индексируемых Web of Science, 3 работы - в виде тезисов докладов на конференциях и симпозиумах.

Структура и объем диссертации

Диссертация представлена в виде рукописи, изложена на 125 страницах машинописного текста, иллюстрирована 20 таблицами и 22 рисунками. Работа состоит из введения, 5-ти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Библиографический указатель содержит 129 источников, из них 7 – отечественных, 122 – зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В исследование было включено 253 пациента (118 мужчин и 135 женщин) в возрасте от 7 до 78 лет (средний возраст – 45 ± 15 лет) с впервые выявленными глиальными опухолями супратенториальной локализации, проходивших диагностику и последующее лечение в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко Минздрава России в период с 2011 по 2018 гг (Таблица 1).

Таблица 1. Распределение опухолей в группе исследования по гистологическому диагнозу.

Гистологический диагноз	Степень злокачественности (Grade, WHO)	Количество
Ганглиogliома	I	4
Папиллярная глионейрональная опухоль	I	1
Пилоидная астроцитома	I	5
Гемистоцитарная астроцитома	II	1
Диффузная астроцитома	II	35
Олигоастроцитома	II	7
Олигодендроглиома	II	11
Плеоморфная ксантоастроцитома	II	1
Анапластическая астроцитома	III	40
Анапластическая олигоастроцитома	III	9
Анапластическая олигодендроглиома	III	17
Анапластическая плеоморфная ксантоастроцитома	III	2
Глиобластома	IV	118
Глиосаркома	IV	2

Всем исследованным пациентам было выполнено хирургическое удаление опухоли или проведена стереотаксическая биопсия с постановкой гистологического диагноза и последующим химио-радиолечением.

Из 253 пациентов с глиомами головного мозга у 65 были диагностированы глиомы низкой степени злокачественности (Grade I-II WHO), у 188 - глиомы высокой степени злокачественности (Grade III WHO – 68, Grade IV WHO – 120).

Всем пациентам на дооперационном этапе было выполнено МР-исследование с использованием технологии псевдонепрерывной ASL-перфузии. Сканирование проводили на 3.0 Тл МР-томографе General Electric Signa HD (GE Healthcare) с 8 канальной головной катушкой.

Постобработка полученных данных выполнялась при помощи пакета программ ReadyView (GE Healthcare). Для измерения кровотока в опухоли обозначалась область интереса (ROI – region of interest) площадью $20 \text{ мм}^2 \pm 10 \text{ мм}^2$ в зоне с наибольшим значением CBF (определялась по цветовым картам кровотока). В обозначенной области определяли среднее значение опухолевого кровотока (tumor blood flow - TBF). Для исключения индивидуальных различий кровотока у разных пациентов мы проводили нормирование показателя TBF (nTBF) к кровотоку в интактном белом веществе семиовального центра контрлатерального полушария. Для этого в семиовальном центре (в белом веществе) располагали ROI такой же площадью ($20 \text{ мм}^2 \pm 10 \text{ мм}^2$), как и ROI в опухоли. Для получения нормализованного значения делили полученные данные TBF на кровотоки в семиовальном центре: $nTBF = \text{max TBF} / \text{CBF}$ итактного белого вещества семиовального центра контрлатерального полушария.

66 пациентам из группы исследования с опухолями различной степени злокачественности проводилось удаление опухолей с использованием оптической флуоресценции с 5-АЛК.

Для последующего анализа мы разделили пациентов на 2 группы: нефлуоресцирующие опухоли и опухоли, которые продемонстрировали интраоперационную флуоресценцию (Таблица 2). В анализ были включены 14

пациентов с нефлуоресцирующими глиомами (7 пациентов с глиомами Grade II и 7 – с глиомами Grade III-IV) и 52 пациента, у которых опухоли продемонстрировали интраоперационную флуоресценцию (9 пациентов с глиомами Grade II и 43 – с глиомами Grade III-IV).

Таблица 2. Распределение глиом по степени злокачественности и наличию интраоперационной флуоресценции.

	Grade II	Grade III-IV	Всего
Нефлуоресцирующие глиомы	7	7	14
Флуоресцирующие глиомы	9	43	52

72 пациентам с глиомами высокой степени злокачественности после удаления опухоли или стереотаксической биопсии было проведено исследование IDH-1 статуса и последующее сопоставление генетических характеристик опухолей с данными кровотока. У 30 пациентов из данной группы были выявлены глиомы Grade III (8 – с глиомами дикого типа и 22 – с глиомами с наличием мутации гена IDH-1), у 42 – глиомы Grade IV (36 – с глиомами дикого типа и 6 – с глиомами с наличием мутации гена IDH-1) (Таблица 3).

Таблица 3. Распределение опухолей в подгруппе глиом высокой степени злокачественности по наличию мутации гена IDH-1 и степени злокачественности. IDH1-wild type – глиомы дикого типа без выявленной мутации гена IDH-1, IDH1-mutant – глиомы с выявленной мутацией гена IDH-1.

	IDH1 mutant	IDH1 wild type	Всего
Grade III, WHO	22	8	30
Grade IV, WHO	6	36	42

Для исследования взаимосвязи между опухолевым кровотоком и индексом пролиферативной активности Ki-67 мы провели анализ данных ASL-перфузии у 64 пациентов с глиомами различной степени злокачественности. Из них 33 – пациента с глиомами низкой степени злокачественности (Grade I-II) и 31 – с глиомами высокой степени злокачественности (Grade III-IV).

Поскольку глиомы головного мозга с индексом пролиферативной активности выше 10% являются наиболее агрессивными и характеризуются быстрым ростом, для определения прогностического значения ASL-перфузии нами было принято решение разделить пациентов на 2 группы: опухоли с низкими значениями Ki-67 (0-9%) и опухоли с высокими значениями Ki-67 ($\geq 10\%$) (Таблица 4).

Таблица 4. Распределение опухолей на группы с высокими и низкими значениями индекса Ki-67.

Значения индекса Ki-67	Низкие (0-9%)	Высокие ($\geq 10\%$)
Количество (N, %):	41 (64%)	23 (36%)

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате нашего исследования были получены максимальные значения кровотока (ТВФ) и максимальные нормализованные значения кровотока (nТВФ) в глиомах различной степени злокачественности. Мы выявили значимые различия кровотока в глиомах низкой степени злокачественности (grade I+II) и глиомах высокой степени злокачественности (Grade III+IV) ($p < 0,001$), при этом злокачественные глиомы продемонстрировали более высокие значения ТВФ (Таблица 5).

Таблица 5. Максимальные (ТВФ) и нормализованные максимальные (nТВФ) значения кровотока в глиомах различной степени злокачественности.

Степень злокачественности (grade WHO)	Среднее максимальное значение кровотока в опухолях(ТВФ) (мл/100г/мин)	Стандартное отклонение	Среднее нормализованное максимальное значение кровотока (nТВФ)	Стандартное отклонение
I (N=10)	36,51	15,46	2,33	1,03
II (N=55)	30,80	14,20	1,69	0,71
III (N=68)	122,85	85,09	6,77	4,53
IV (N=120)	171,08	93,30	9,49	5,50
I+II (N=65)	31,77	14,46	1,80	0,80
III+IV (N=188)	153,64	93,13	8,51	5,32

Прослеживается четкая корреляция между показателями ТВФ, а также nТВФ, и степенью злокачественности опухоли: коэффициент корреляции по Спирмену для ненормализованных значений (ТВФ) составил 0,7 ($p < 0,001$), 95% доверительный интервал от 0,59 до 0,79. Для нормализованных значений (nТВФ) коэффициент корреляции составил 0,68 ($p < 0,001$), 95% доверительный интервал от 0,56 до 0,78.

По данным проведенного ROC анализа ASL-перфузия продемонстрировала высокие показатели чувствительности и специфичности в дифференциальной диагностике глиом высокой и низкой степени злокачественности (Таблица 6).

Таблица 6. Данные ROC-анализа максимального опухолевого кровотока (ТВФ) и максимального нормализованного опухолевого кровотока (nТВФ) в группах глиом низкой и высокой степеней злокачественности.

	ТВФ	nТВФ
Площадь под кривой ROC	0,954	0,951
Оптимальный порог	64,0 мл/100г/мин	3,6
Специфичность	96,9%	98,5%
Чувствительность	85,1%	80,9%

Кровоток между группами глиом Grade I и II достоверно не отличался ($p>0,05$). При этом мы выявили значимую разницу показателей ТВФ и nТВФ в группах глиом GradeIII и GradeIV ($p<0,001$). Тем не менее проведенный ROC-анализ показал достаточно низкую информативность ASL-перфузии в дифференциальной диагностике глиом высокой степени злокачественности (Таблица 7).

Таблица 7. Данные ROC-анализа максимального опухолевого кровотока (ТВФ) и максимального нормализованного опухолевого кровотока (nТВФ) в группах глиом GradeIII и GradeIV.

	ТВФ	nТВФ
Площадь под кривой ROC	0,671	0,656
Оптимальный порог	103,7	4,7
Специфичность	54,4%	42,6%
Чувствительность	76,7%	84,2%

При изучении взаимосвязи опухолевого кровотока и IDH-1 статуса в глиомах высокой степени злокачественности (N=72) максимальный опухолевый кровоток и нормализованные значения кровотока были значимо выше в глиомах дикого типа по сравнению с глиомами с выявленной мутацией гена IDH-1 ($p<0,001$) (Таблица 8).

Таблица 8. Максимальные (ТВФ) и нормализованные максимальные (nТВФ) значения кровотока в злокачественных глиомах дикого типа и злокачественных глиомах с выявленной мутацией гена IDH-1.

Наличие мутации гена IDH-1	Среднее максимальное значение кровотока в опухолях(ТВФ) мл/100г/мин	Стандартное отклонение	Среднее нормализованное максимальное значение кровотока (nТВФ)	Стандартное отклонение
Дикий тип HGG (N=44)	178,81	102,55	10,05	5,79
Мутантный тип HGG (N=28)	104,52	81,82	5,87	4,94

Проведенный ROC-анализ выявил достаточно высокие показатели специфичности и чувствительности ASL-перфузии в дифференциальной диагностике злокачественных глиом с различным IDH-1 статусом (Таблица 9).

Таблица 9. Данные ROC-анализа максимального опухолевого кровотока (ТВФ) и максимального нормализованного опухолевого кровотока (nТВФ) в группах злокачественных глиом дикого типа и злокачественных глиом с выявленной мутацией гена IDH-1.

	ТВФ	nТВФ
Площадь под кривой ROC	0,750	0,750
Оптимальный порог	84,2	4,7
Специфичность	84,1%	88,6%
Чувствительность	64,3%	64,3%

Мы выявили выраженную корреляцию между показателями ТВФ, а также nТВФ, и индексом Ki-67: коэффициент корреляции по Спирмену для максимальных значений опухолевого кровотока составил 0,64 ($p < 0,001$), 95% доверительный интервал от 0,48 до 0,76. Для нормализованных значений

коэффициент корреляции составил 0,63 ($p < 0,001$), 95% доверительный интервал от 0,46 до 0,75.

При исследовании взаимосвязи кровотока и пролиферативной активности глиом головного мозга мы выявили, что максимальный опухолевый кровоток и нормализованный кровоток в группе глиом с высокими значениями Ki-67 значимо выше по сравнению с глиомами с низкими значениями Ki-67 ($p < 0,001$) (Таблица 10).

Таблица 10. Максимальные (ТВФ) и нормализованные максимальные (пТВФ) значения кровотока в глиомах с низкими (0-9%) и высокими ($\geq 10\%$) значениями индекса Ki-67.

Значения Ki-67	Среднее максимальное значение кровотока в опухолях(ТВФ) мл/100г/мин	Стандартное отклонение	Среднее нормализованное максимальное значение кровотока (пТВФ)	Стандартное отклонение
Низкие (0-9%), N=41	54,53	56,77	3,06	3,23
Высокие ($\geq 10\%$), N=23	131,86	89,88	7,11	5,07

Проведенный ROC-анализ продемонстрировал высокие показатели чувствительности и специфичности ASL-перфузии в дифференциальной диагностике групп глиом головного мозга с различной пролиферативной активностью (Таблица 11).

Таблица 11. Данные ROC-анализа при сравнении максимального опухолевого кровотока (ТВФ) и максимального нормализованного опухолевого кровотока (nТВФ) в группах глиом с низкими (0-9) и высокими ($\geq 10\%$) значениями индекса Ki-67.

	ТВФ	nТВФ
Площадь под кривой ROC	0,837	0,822
Оптимальный порог	66,7	3,2
Специфичность	85,4%	78,0%
Чувствительность	82,6%	78,3%

При анализе данных метаболической интраоперационной флуоресценции и показателей опухолевого кровотока, измеряемого методом pCASL, у 66 пациентов мы выявили статистически значимую разницу ТВФ и nТВФ между флуоресцирующими и нефлуоресцирующими глиомами ($p < 0,05$) (Таблица 12).

Таблица 12. Максимальные (ТВФ) и нормализованные максимальные (nТВФ) значения кровотока в группах флуоресцирующих и нефлуоресцирующих глиом.

Наличие интраоперационной флуоресценции	Среднее максимальное значение кровотока в опухолях(ТВФ) мл/100г/мин	Стандартное отклонение	Среднее нормализованное максимальное значение кровотока (nТВФ)	Стандартное отклонение
Нефлуоресцирующие глиомы (N=14)	89,94	95,94	4,65	4,85
Флуоресцирующие глиомы (N=52)	164,44	111,67	9,18	6,75

Проведенный ROC-анализ продемонстрировал высокую информативность ASL-перфузии в прогнозировании интраоперационной флуоресценции и определении тактики хирургического лечения (Таблица 13).

Таблица 13. Данные ROC-анализа при сравнении максимального опухолевого кровотока (ТВФ) и максимального нормализованного опухолевого кровотока (nТВФ) в группах флуоресцирующих и нефлуоресцирующих глиом.

	ТВФ	nТВФ
Площадь под кривой ROC	0,718	0,723
Оптимальный порог	84,8	3,3
Специфичность	71,4%	71,4%
Чувствительность	73,1%	76,9%

На основании проведенного исследования был разработан алгоритм дооперационного МР-обследования пациентов с подозрением на наличие глиальных объемных образований супратенториальной локализации (Рисунок 1).

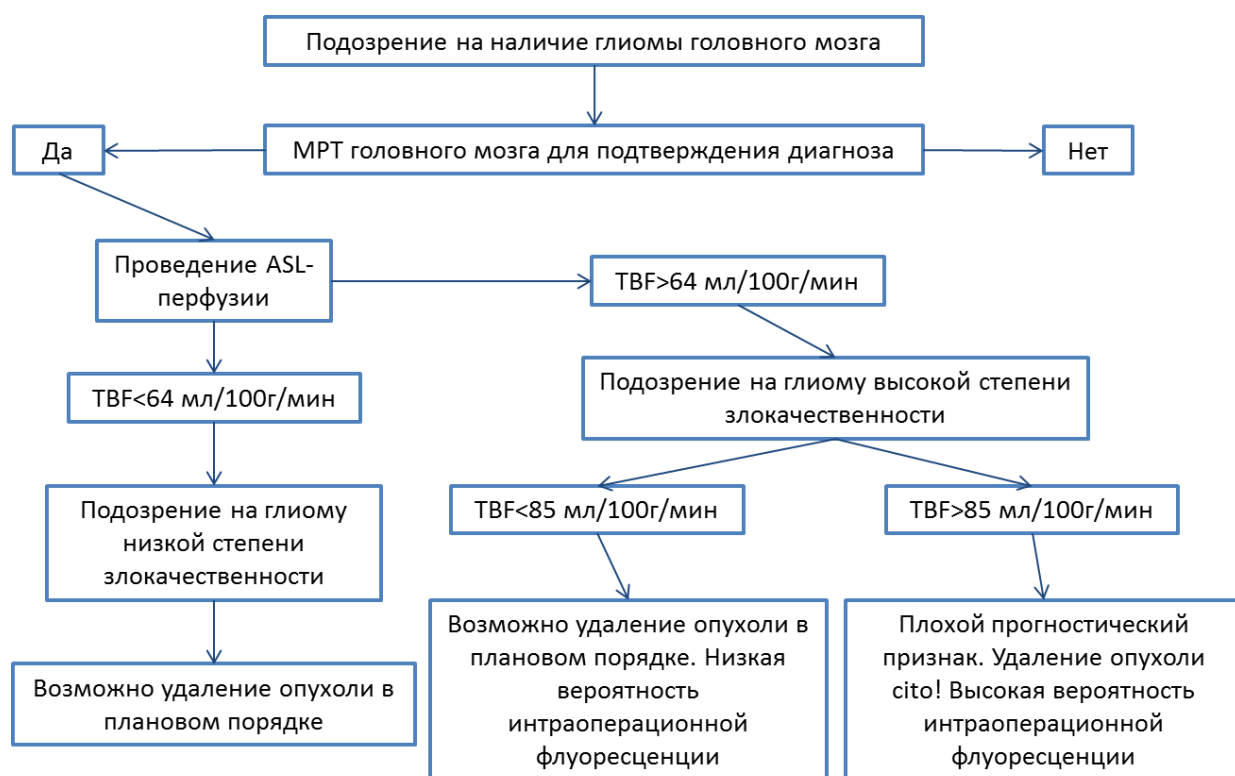


Рисунок 1. Диагностический алгоритм и тактика ведения пациентов с глиомами головного мозга.

ВЫВОДЫ

1. Максимальный опухолевый кровоток (ТВФ) и нормализованный опухолевый кровоток (nТВФ), полученный методом псевдонепрерывной ASL-перфузии (pCASL), в глиомах высокой степени злокачественности достоверно выше по сравнению с глиомами низкой степени злокачественности ($p < 0,001$). Методика обладает высокими показателями чувствительности (85,1% для ТВФ – максимальный опухолевый кровоток, 80,9% для nТВФ – нормализованные значения максимального опухолевого кровотока) и специфичности (96,9% для ТВФ, 98,5% для nТВФ) в дифференциальной диагностике глиом головного мозга. Пороговое значение составляет 64 мл/100 г/мин при использовании максимальных значений кровотока и 3,6 при использовании нормированных значений, $AUC > 0,95$.

2. Кровоток в глиомах Grade IV достоверно выше, чем в глиомах Grade III ($p < 0,001$), при этом ASL-перфузия демонстрирует низкие значения чувствительности и специфичности в дифференциальной диагностике глиом высокой степени злокачественности (AUC 0,67 при использовании ТВФ и 0,66 при использовании nТВФ).

3. Кровоток в глиомах высокой степени злокачественности дикого типа достоверно выше, чем в мутантных глиомах (IDH-1) ($p < 0,001$), при этом pCASL позволяет проводить дифференциальную диагностику злокачественных глиом различного IDH-1 статуса с высокими показателями чувствительности (64,3% для ТВФ и 64,3% nТВФ) и специфичности (84,1% для ТВФ и 88,6% для nТВФ). Пороговые значения максимального опухолевого кровотока – 84,2 мл/100г/мин, нормированного опухолевого кровотока – 4,7, $AUC = 0,75$

4. Кровоток в глиомах с высокой пролиферацией клеток ($Ki-67 \geq 10\%$) достоверно выше, чем в глиомах с низкими значениями $Ki-67$ (0-9%), при этом pCASL позволяет проводить дифференциальную диагностику данных групп опухолей на дооперационном этапе с высокими показателями чувствительности (82,6% для ТВФ и 78,3% для nТВФ) и специфичности (85,4% для ТВФ и 78,0% для

nTBF). Пороговые значения максимального опухолевого кровотока – 66,7 мл/100г/мин, нормированного опухолевого кровотока – 3,2 (AUC=0,84 и 0,82 для TBF и nTBF соответственно). Имеется статистически значимая повышенная корреляционная связь между кровотоком и значениями индекса Ki-67: $r_s=0,64$ для TBF и 0,63 для nTBF.

5. Кровоток во флуоресцирующих глиомах достоверно выше чем в нефлуоресцирующих ($p<0,05$), при этом метод pCASL позволяет предсказать вероятность интраоперационной флуоресценции на дооперационном этапе. Чувствительность данной методики составляет 73,1% для TBF и 76,9% для nTBF, специфичность – 71,4% для TBF и 71,4% для nTBF. Пороговое значение максимального опухолевого кровотока составляет 84,8 мл/100г/мин, а для нормированных показателей – 3,3, AUC = 0,72.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для определения тактики и сроков лечения пациентов с глиомами головного мозга целесообразно включить ASL-перфузию в базовый протокол дооперационного обследования.

2. Пациентам с наличием артефактов повышения кровотока от зон смежного кровоснабжения бассейнов различных артерий рекомендуется проводить перфузионное исследование с максимальным временем задержки после маркирования, а в последующем выполнить СКТ-ангиографию для исключения атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий.

3. При наличии гипоперфузии в бассейне одной внутренней сонной артерии или в вертебро-базиллярном бассейне рекомендуется повторить исследование с ровной укладкой головы пациента, исключающей пережатие сосуда на уровне шеи.

4. Показатели максимального опухолевого кровотока выше 85 мл/100г/мин и нормированного выше 3,3 следует расценивать как предикторы

наличия интраоперационной флуоресценции и возможности применения флуоресцентной навигации при удалении данных опухолей.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Asl perfusion in differential diagnosis of intraventricular tumors / E. Shults, A. Baev, **A. Batalov** [et al.] // **Neuroradiology**. — 2018. — no. 60 (Suppl 2). — P.466–466.
2. Noncontrast asl perfusion in the planning of brain gliomas surgery: Tumor blood flow and fluorescence / **A. Batalov**, N Zakharova, I. Pronin [et al.] // **Neuroradiology**. — 2018. — no.60. — P.439–439.
3. Бесконтрастная asl-перфузия в предоперационной диагностике супратенториальных глиом / **А.И. Баталов**, Н.Е. Захарова, Э.Л. Погосбекян и др. // **Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко**. — 2018. — Т.82. - №6. — С.15–22.
4. Синдром Ли - Фраумени у пациента со множественными анапластическими олигодендроглиомами головного мозга (клиническое наблюдение и обзор литературы / А.А. Потапов, А.А. Абдилатипов, В.А. Охлопков, А.Г. Гаврилов, Н.Е. Захарова, С.А. Горяйнов, Г.Л. Кобяков, О.В. Абсалямова, А.Д. Кравчук, А.С. Куликов, С.В. Шугай, П.В. Никитин, **А.И. Баталов**, Ю.А. Шелыгин, Л.Н. Любченко, М.Д. Алиев, А. Спаллоне. // **Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко**. — 2018. — Т.82. - №4. — С.87–96.
5. Noncontrast asl - perfusion in pre - surgical differential diagnosis of brain gliomas / **A. Batalov**, N. Zakharova, E. Pogosbekyan [et al.] // The ECR 2019 Book of Abstracts. — Vol.1 of 10. — European Society of Radiology Vienna, Austria Vienna, Austria, 2019. — P.s205–s205.
6. Noncontrast asl - perfusion in pre - surgical glioma diagnostics / **A. Batalov**, N. Zakharova, I. Pronin, E. Pogosbekyan // ECR 2018 - Book Of Abstracts. — Vol.9. — 2018. — P.208–208.

7. Бесконтрастная ASL-перфузия в планировании хирургии глиом головного мозга: кровоток и флуоресценция / А.И. Баталов, Н.Е. Захарова, Э.Л. Погосбемян [и др.] // IV Съезд Национального общества нейрорадиологов. Научные материалы. — РООИ Здоровье человека Москва, 2018. — С.6–8.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

5-АЛК - 5-аминолевулиновой кислоты гидрохлорид	LGG – глиома низкой степени злокачественности
ASL – маркирование артериальных спинов	nTBF – нормализованный показатель опухолевого кровотока
CASL – непрерывное маркирование артериальных спинов	PASL – импульсное маркирование артериальных спинов
CBF – мозговой кровоток	pCASL - псевдонепрерывное маркирование артериальных спинов
DSC – динамическое МР-исследование контрастной восприимчивости	ROI – область интереса
HGG – глиома высокой степени злокачественности	TBF - опухолевый кровоток
IDH – изоцитратдегидрогеназа	WHO – Всемирная Организация здравоохранения

Подписано в печать: 05.06.2019
Формат А5
Бумага офсетная. Печать цифровая.
Тираж 100 Экз.
Заказ №917
Типография ООО "Цифровичок"
117149, г. Москва, ул. Азовская, д. 13