

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ИРКУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Кичигин Александр Иванович

**ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ОЦЕНКА ПРОЛИФЕРАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА
И СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДИКИ ДИФФУЗИОННО-
ВЗВЕШЕННОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ**

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Вадим Анатольевич Бывальцев

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Александр Петрович Дергилев

Иркутск – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	13
1.1 Лучевая диагностика опухолей центральной нервной системы.	13
1.1.1 Магнитно-резонансная томография в диагностике опухолей центральной нервной системы.	13
1.1.2 Магнитно-резонансная томография с диффузионно-взвешенными изображениями в диагностике опухолей головного мозга.	15
1.1.3 Магнитно-резонансная томография с диффузионно-взвешенными изображениями в диагностике других заболеваний головного мозга.	19
1.1.4 Магнитно-резонансная томография с диффузионно-взвешенными изображениями в диагностике опухолей спинного мозга.	22
1.1.5 Оценка пролиферативного потенциала и степени злокачественности опухолей центральной нервной системы с помощью методики диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии.	30
1.1.6 Магнитно-резонансная томография с диффузионно-взвешенными изображениями в диагностике других заболеваний спинного мозга и позвоночника.	32
1.1.7 Другие методы лучевой диагностики опухолей центральной нервной системы.	34
1.2 Методы патоморфологических исследований в определении степени злокачественности опухолей центральной нервной системы.	35
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	46
2.1 Дизайн исследования.	46
2.2 Параметры нейровизуализационных исследований.	48
2.3 Методы морфологического и иммуногистохимического исследований	49
2.4 Статистические методы обработки полученных данных.	50
ГЛАВА 3 СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЗАВИСИМОСТИ ЗНАЧЕНИЙ ИЗМЕРЯЕМОГО КОЭФФИЦИЕНТА ДИФФУЗИИ И СТЕПЕНИ	

ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ ОПУХОЛЕЙ. КОРРЕЛЯЦИЯ ДАННЫХ KI67 И ИЗМЕРЯЕМЫЙ КОЭФФИЦИЕНТ ДИФФУЗИИ КАК ПРЕДИКТОР РЕЦИДИВА ОПУХОЛИ И ОЦЕНКИ ВЫЖИВАЕМОСТИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ.	51
3.1 Сравнительный анализ зависимости значений измеряемого коэффициента диффузии и степени злокачественности глиом.	51
3.1.1 Влияние показателей измеряемого коэффициента диффузии на выживаемость у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности.	56
3.2 Сравнительный анализ зависимости значений измеряемого коэффициента диффузии и степени злокачественности менингиом.	60
3.2.1 Влияние показателей измеряемого коэффициента диффузии на вероятность рецидива у пациентов с менингиомами.	65
3.3 Сравнительный анализ зависимости значений измеряемого коэффициента диффузии и степени злокачественности метастазов.	68
3.3.1 Влияние показателей измеряемого коэффициента диффузии на выживаемость пациентов с метастазами.	75
ГЛАВА 4 ОЦЕНКА ПРОЛИФЕРАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА И СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ ОПУХОЛЕЙ ПОЗВОНОЧНОГО КАНАЛА.	79
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	87
ВЫВОДЫ.	92
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	93
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	94
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	96
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	113

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Опухоли головного мозга включают в себя большую гетерогенную группу неоплазий различного цитогенетического происхождения нейроэпителиальные и оболочечные (менингеальные) опухоли, опухоли черепно-мозговых нервов, опухоли селлярной области, метастатические опухоли, а также опухоли другой гистологической природы.

Учитывая высокую частоту встречаемости опухолей центральной нервной системы (ЦНС) и их широкое патоморфологическое разнообразие, представляется необходимым верифицировать данные новообразования уже на этапе выполнения первичного нейровизуализационного исследования с целью дальнейшего планирования вида, объема хирургического и/или радиохирургического вмешательства, а также выбора адекватной лечебной тактики ведения данной группы пациентов.

Золотым стандартом нейровизуализации является магнитно-резонансная томография (МРТ). Этот метод исследования не инвазивен, не сопровождается лучевой нагрузкой на пациента и позволяет выявлять опухоли ЦНС на ранних стадиях. Тем не менее, определенные типы объемных образований служат источником затруднений при проведении дифференциальной диагностики, поскольку обладают аналогичными характеристиками сигнала на МРТ изображениях с другими неопухолевыми заболеваниями центральной нервной системы (абсцессы, псевдотуморозная форма рассеянного склероза, подострым инфарктом вещества головного и спинного мозга и т. д.) [9].

Техническое развитие и совершенствование методики МРТ позволило разработать целый ряд программных компонентов и методик исследования. Особое значение уделяется контрастному усилению, а также использованию различных методов и импульсных последовательностей, таких как диффузионно-взвешенная (ДВ) МРТ с измеряемым коэффициентом диффузии (ИКД) и построением ИКД-карт, диффузионная тензорная томография и

трактография, протонная МР-спектроскопия, фракционная анизотропия и МР-эластография [57].

Одним из наиболее доступных и широко используемых методов является диффузионно-взвешенная МРТ. ДВ МРТ – это инструментальный метод, позволяющий получать изображения опухолевой ткани, взвешенные по диффузии свободных молекул воды на клеточном уровне. При этом степень диффузии молекул воды можно оценить с помощью численного значения в виде измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) [46]. Изначально ДВИ использовался в диагностике ишемического инсульта головного мозга [48]. На сегодняшний день метод ДВ МРТ всё больше используется в диагностике опухолевой патологии различных органов, в первую очередь репродуктивной системы у мужчин и женщин, паренхиматозных органов и др. [29, 67, 126]. Наконец ДВИ, как основополагающий компонент дифференциальной диагностики, входит в современные радиологические классификации опухолевого поражения [109, 130]. Соответственно, ДВ МРТ, как дополнительный метод, может быть использован в комплексной радиологической диагностике опухолей ЦНС.

Одним из важнейших критериев современной нейроонкологии является общая выживаемость пациентов. Под термином «общая выживаемость» принято понимать время от момента начала исследования (рандомизации, включения в исследование, начала приема препарата и т. п.) до смерти пациента от любой причины. Стоит отметить, что общая выживаемость пациентов представляет собой основную конечную точку при проведении крупных рандомизированных клинических исследований. Выживаемость пациентов во многом зависит от степени злокачественности опухоли. В связи с этим, определение степени злокачественности опухоли, её пролиферативного потенциала является одним из первостепенных задач. Методика ДВ МРТ может помочь не только в дифференциальной диагностике, но и оценке пролиферативного потенциала и степени злокачественности различных опухолей ЦНС, так как имеет место взаимосвязь злокачественности опухоли и её сигнала на ИКД-картах. Учитывая

возможности ДВ МРТ, метод может быть использован для предварительной оценки пролиферативного потенциала опухолей ЦНС на предоперационном этапе, что, в свою очередь, может повлиять на тактику ведения пациента, а значит и на отдаленные результаты лечения.

Степень разработанности темы диссертации

В немногочисленных публикациях, связанных с определением возможностей ДВ МРТ в диагностике опухолей ЦНС существует множество противоречий [3, 15, 29, 44, 50, 61, 103, 125, 144]. Ряд авторов отмечает, что для определенных гистологических типов опухолей характерна корреляционная зависимость между значением ИКД, их клеточной плотностью и значением индекса пролиферативной активности Ki-67 [50, 125, 144]. Другие авторы в своих работах данной зависимости не отмечают [29, 44, 103].

При анализе данных мировой литературы были найдены единичные работы, в которых авторы сравнивали зависимость значений ИКД с данными о выживаемости пациентов со злокачественными опухолями головного мозга и спинного мозга (глиомами высокой степени злокачественности и метастатическими опухолями), тем не менее, результаты данных исследований во многом противоречивы [62, 65, 67, 126].

Таким образом, исследование возможностей методики ДВ МРТ в диагностике различных опухолей ЦНС, оценке пролиферативного потенциала и степени злокачественности последних и в прогнозировании выживаемости данной группы пациентов, является весьма перспективным направлением современной нейроонкологии.

Цель исследования

Выявить закономерность зависимости значений измеряемого коэффициента диффузии опухолей центральной нервной системы от индекса пролиферативной активности опухоли с возможностью дальнейшего использования методики в предоперационной дифференциальной диагностике, прогнозировании

пролиферативного потенциала опухоли, возможного рецидива опухоли и выживаемости данной группы пациентов.

Задачи исследования

1. Создать базу данных значений измеряемого коэффициента диффузии и патоморфологических и иммуногистохимических характеристик различных опухолей центральной нервной системы;

2. Выявить зависимость полученных значений измеряемого коэффициента диффузии от патоморфологических и иммуногистохимических характеристик опухолей центральной нервной системы;

3. Определить пороговые значения карт измеряемого коэффициента диффузии для опухолей высокой и низкой степени градации;

4. Разработать рекомендации применения метода использования значений измеряемого коэффициента диффузии у пациентов со злокачественными опухолями центральной нервной системы в дифференциальной диагностике, определении пролиферативного потенциала опухоли на дооперационном этапе, прогнозировании рецидива и выживаемости.

Научная новизна

Впервые на большом клиническом материале:

- проведено измерение значений измеряемого коэффициента диффузии различных опухолей центральной нервной системы и определена зависимость между полученными числовыми значениями измеряемого коэффициента диффузии с пролиферативным потенциалом злокачественности различных гистологических типов опухолей головного и спинного мозга;

- обосновано применение методики диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии в прогнозировании выживаемости пациентов со злокачественными опухолями центральной нервной системы.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные параметры ИКД-карт опухолей ЦНС в сопоставлении с данными гистологического и иммуногистохимического методов исследований, позволяют предположить природу опухолевой ткани, степень ее злокачественности и пролиферативный потенциал. Полученные данные могут быть использованы при выборе рациональной тактики ведения, вида и объема оперативного вмешательства, необходимости применения радиохирургического лечения, химио- и/или лучевой терапии и определении прогноза течения заболевания у данной группы пациентов, уже на этапе выполнения первичного нейровизуализационного исследования.

Результаты проведенного исследования расширяют возможности визуализации и дифференциальной диагностики опухолей ЦНС за счет использования ДВ МРТ.

Разработанный протокол сопоставления параметров ИКД-карт опухолей ЦНС с данными ранее полученных гистологических и иммуногистохимических методов исследований, позволяют предположить природу опухолевой ткани, степень ее злокачественности, пролиферативный потенциал на предоперационном этапе.

Оптимизация алгоритма лучевой диагностики пациентов с опухолями ЦНС может быть использована для выбора рациональной тактики ведения, вида и объема оперативного вмешательства, необходимости применения радиохирургического лечения, химио- и/или лучевой терапии и определении прогноза течения заболевания у данной группы пациентов, уже на этапе выполнения первичного нейровизуализационного исследования.

Методология и методы диссертационного исследования

Исследована зависимость показателей ИКД и индекса пролиферативной активности Ki-67 у пациентов с глиомами, менингиомами и метастазами в ЦНС, а также с опухолями позвоночного канала. Выделены основные критерии достоверной корреляции этих показателей. На основании полученных данных

разработаны алгоритмы прогнозирования пролиферативного потенциала и степени злокачественности опухолей по данным ДВ-МРТ. Исследовано влияние показателей ИКД на вероятность рецидива у пациентов с глиомами и менингиомами, выживаемости у пациентов с метастазами.

Положения, выносимые на защиту:

1. Анализ ИКД-карт опухолей центральной нервной системы, путем сопоставления их с результатами гистологического и иммуногистохимического исследований позволяет на предоперационном этапе предположить природу опухолевой ткани, а также ее пролиферативный потенциал и степень злокачественности – при значениях измеряемого коэффициента диффузии менее $950 \text{ мм}^2/\text{сек}$, глиальная опухоль имеет злокачественную природу и высокий пролиферативный потенциал, значение измеряемого коэффициента диффузии менее $750 \text{ мм}^2/\text{сек}$ позволяет отличать типические и атипические формы менингиом от анапластических; метастатические опухоли обладают низкими значениями ИКД – в среднем $(957 \pm 127) \text{ мм}^2/\text{сек}$; для опухолей позвоночного канала высокой степени градации будут характерны значения ниже $957 \text{ мм}^2/\text{сек}$.

2. Полученные характеристики ИКД-карт определяют наиболее рациональную тактику ведения пациентов с опухолями головного мозга, вид и объем оперативного вмешательства, необходимость проведения химиотерапии и лучевой терапии уже на этапе первичного нейровизуализационного исследования пациентов;

3. Использование данных ИКД-карт позволяет спрогнозировать вероятность рецидива и предположить сроки выживаемости пациентов со злокачественными опухолями центральной нервной системы.

Степень достоверности

Диссертационное исследование проведено согласно надлежащим правилам и принципам клинической практики. Для выполнения поставленных задач набран клинический материал согласно необходимой мощности, который составил

135 пациентов. В исследовании использовались современные методы исследования МРТ и иммуногистохимического анализа. Применены современные методы статистического анализа. Вышеперечисленное является свидетельством высокой достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

Апробация работы

Основные положения диссертационного исследования представлены и обсуждены на: заседаниях курса нейрохирургии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России (2017–2019 гг.) и Байкальского общества нейрохирургов (2017–2019 гг.), а также 8-м съезде межрегиональной ассоциации хирургов-вертебрологов России с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты поражений и повреждений позвоночника» и 4-м съезде дорожных нейрохирургов с научно-практической школой молодых ученых (Иркутск, 2017), 5-м съезде дорожных нейрохирургов и травматологов-ортопедов с международным участием (Иркутск, 2018), 6-м Японско-Российском нейрохирургическом симпозиуме (Фукуи, Япония, 2018), конгрессе «Globalspine» (Торонто, Канада, 2019), 10-м Съезде Ассоциации хирургов-вертебрологов (RASS, Москва, 2019), 18-й Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2019), международной конференции «Multidisciplinarybrainscience» (Улан-Батор, 2019), всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы травматологии и ортопедии, нейрохирургии» (Иркутск, 2019).

Диссертационная работа апробирована на заседании кафедры нейрохирургии и инновационной медицины ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск, 2020).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы кафедры нейрохирургии и инновационной медицины ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 4 от 21.12.2020).

Внедрение результатов исследования

Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования, внедрены в работу центра нейрохирургии НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский» ОАО «РЖД-Медицина». Материалы диссертационного исследования используются в образовательном процессе на кафедре нейрохирургии и инновационной медицины ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России при подготовке и повышении квалификации врачей-нейрохирургов.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 1 патент на изобретение, 8 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, двух глав результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 155 источниками, из которых 130 в зарубежных изданиях. Полученные результаты

проиллюстрированы с помощью 6 таблиц и 23 рисунков.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно предложена основная идея, цели диссертационного исследования и выбор методологических подходов для его выполнения. Автор участвовал в анализе необходимого материала исследования, выполнял клинико-инструментальные обследования пациентов. Кроме того, автором исследования непосредственно разработан способ прогнозирования течения заболевания у пациентов с метастазами в головной мозг.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Лучевая диагностика опухолей центральной нервной системы

Диапазон возможностей лучевых методов диагностики опухолей ЦНС достаточно широк. Преимуществом современных методов лучевой диагностики является их малоинвазивность. Современные томографические аппараты и программное обеспечение позволяют получить не только высококачественные изображения в различных плоскостях сканирования, но и оценить характер биологических процессов и физиологических нарушений с помощью методов спектроскопии, перфузии, отслеживать распределение в организме биологически активных соединений, планировать объем предполагаемого хирургического вмешательства или области радиотерапии, прогнозировать результаты лечения. В нейрорентгенологии наиболее распространенные методы диагностики с помощью ядерного магнитного резонанса (магнитно-резонансная томография, МРТ), рентгеновской мультиспиральной компьютерной томографии (КТ, РКТ, МСКТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

1.1.1 Магнитно-резонансная томография в диагностике опухолей центральной нервной системы

Самым распространённым методом в диагностике объемных образований ЦНС является МРТ, и на сегодняшний день считается «золотым» стандартом [126]. Однако порой схожие сигнальные характеристики образований не всегда позволяют с уверенностью высказаться о характере новообразования, что усложняет выбор адекватной тактики ведения таких пациентов [54]. Доказано, что гистологический тип опухоли влияет на интенсивность сигнала, получаемого на T1- и T2-ВИ [30]. Более того, внутриопухолевые изменения (кровоизлияние, некроз, формирование кистозных полостей) также способны приводить к изменению интенсивности сигнала.

Особенностью метода МРТ является использование различных импульсных последовательностей и специализированных программ для выявления патологии и дифференциальной диагностики. Как правило, в стандартный пакет исследования головного мозга входят диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ), англ. вариант diffusion weight imaging (DWI). Эта программа позволяет определить характер движения молекул воды в исследуемой области. Для открытых пространств характерно движение молекул воды хаотично с одинаковой скоростью за градиентом концентрации, что, собственно, и называется диффузией. Молекулы воды в ткани сосредоточены во внеклеточном пространстве и внутриклеточно. Жидкость внутри клетки движется с ограничениями из-за наличия различных биологических мембран, органелл и клеточной стенки [130]. Что касается именно головного мозга, то диффузия там тоже имеет определенные закономерности и также подразделяется на внутриклеточную локализацию (цитоплазма, органеллы), внеклеточную локализацию (интерстиция, эндовазальные пространства, лимфатические протоки, желудочковая система) [109]:

Диффузионно-взвешенные изображения представляют собой два важных компонента: первый из них, это изотропная диффузионная карта при котором существует только одно значение b-фактора. Вторым компонентом служит измеряемый коэффициент диффузии (ИКД) англ. Вариант apparent diffusion coefficient (ADC). Множество значений ИКД формируют ИКД-карту (англ. ADC-map). С помощью ИКД можно численно представить степень диффузии в области интереса. Подсчет производится по ДВИ, с использованием различных b-факторов, которые определяют величину диффузионного взвешивания. Расчет b-фактора проводится по формуле $\beta = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$, где G – амплитуда диффузного градиента, δ – длительность диффузных градиентов, Δ – интервал между парными диффузными градиентами. Единицей численного значения ИКД является мм²/с.

Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография быстрая и информативная опция, которая обычно выполняется наряду с традиционными

импульсными последовательностями. В свою очередь, МР-трактография, основанная на ДВ МРТ, позволяет нейрохирургу получить информацию о состоянии проводящих путей, их смещении или прорастании внутримозговой опухолью и на основании полученных данных выбрать верную тактику во время выполнения оперативного вмешательства [57, 85]. Среди новых моделей ДВ-МРТ стоит отметить гауссовскую диффузию молекул в мозговой ткани (диффузионно-куртозисная МРТ) [22]. Многие исследования подтверждают высокую эффективность методики протонной МР-спектроскопии в дифференциальной диагностике внутримозговых объемных образований (глиом, лимфом, метастазов, очагов ишемии и т. д.) [93, 113, 120].

1.1.2 Магнитно-резонансная томография с диффузионно-взвешенными изображениями в диагностике опухолей головного мозга

Наиболее распространенную группу первичных опухолей ЦНС представляют собой *глиомы* головного мозга. Большая часть глиом головного мозга представлена опухолями астроцитарного ряда [145].

Астроцитомы низкой степени злокачественности обладают изо- или гипоинтенсивным сигналом на T1-ВИ. На T2-ВИ опухоль, как правило, имеет гомогенный гиперинтенсивный сигнал. В режиме FLAIR астроцитомы обладают большой гетерогенностью. Также для опухолей специфично одновременное поражение нескольких смежных долей мозга без четкой взаимосвязи с артериальным бассейном кровоснабжения. Как правило, для астроцитом низкой степени злокачественности перифокальный отёк не характерен и встречается достаточно редко. Для более четкой визуализации границ опухоли может быть использовано контрастное усиление. Однако, в большинстве случаев, астроцитомы низкой степени злокачественности не накапливают парамагнетик. Для данных опухолей характерно распространение, как на белое, так и на серое вещество, а также наличие масс-эффекта в виде сужения субарахноидальных пространств и борозд на уровне изменений. Примерно в 10–12 % случаев

встречаются кистозные формы астроцитом или астроцитомы с атипичным контрастированием. Опухоли больших размеров вызывают дислокацию срединных структур, а также могут распространяться внутрь желудочков и на противоположное полушарие [9].

Средние значения ИКД для астроцитом низкой степени злокачественности составляют $1,52 \pm 0,4 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$, что может быть связано с низкой клеточной плотностью [3].

Анапластические астроцитомы, в отличие от астроцитом низкой степени злокачественности, обладают неоднородным сигналом на T1, T2-ВИ. В структуре могут определяться геморрагические включения с характерным гиперинтенсивным на T2-ВИ сигналом, а также очаги кистозного характера. Также, в отличие от астроцитом низкой степени злокачественности, анапластические астроцитомы, как правило, окружены достаточно выраженным перифокальным отёком, гиперинтенсивным на T2-ВИ, T2-FLAIR-ВИ. Для анапластических астроцитом типичным является контрастное усиление, позволяющее более четко определять границы опухоли. Однако встречаются анапластические астроцитомы без признаков контрастного усиления и перифокального отёка (до 15 %). Масс-эффект у анапластических астроцитом относительно астроцитом низкой степени злокачественности, более выражен [9]. Также отмечается относительно быстрый рост данного вида опухолей при проведении динамических исследований. На ДВИ МР-сигнал от анапластических астроцитом более гетерогенный. Средние значения ИКД для анапластических астроцитом составляют $1,18\text{--}1,23 \pm 0,32 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ [19].

В работе Chen и соавт. получены достоверные различия в значениях ИКД глиом низкой и высокой степени злокачественности [144]. Эти данные согласуются с исследованием Hu и соавт. [50].

Глиобластома на МР-изображениях демонстрирует в первую очередь неоднородность сигнала, нечеткость границ на фоне выраженного перифокального отёка. Для глиобластомы характерно наличие в структуре зон центрального некроза, которые имеют гипоинтенсивный сигнал на T1-ВИ.

Тканевой компонент опухоли изо-нерезко гипоинтенсивен на T1-ВИ, неоднородно нерезко гиперинтенсивен на T2-ВИ, при этом строма образования интенсивно накапливает контрастное вещество, зачастую по типу «кольца». Неоднородность структуры также связана с хорошо развитой собственной сосудистой сетью, отчетливо определяемой на T2-ВИ, а также с наличием геморрагий, гиперинтенсивных на T1-ВИ. Масс-эффект достаточно выражен даже при небольших размерах самой опухоли. Для данного типа опухоли также характерным отличительным признаком является формирование отдельных опухолевых узлов, которые в некоторых случаях неотличимы от метастатического поражения мозга, а также распространение на противоположное полушарие, инвазия желудочковой системы и оболочек мозга [9]. На ДВИ МР-сигнал от глиобластомы неоднороден. Средние значения ИКД в солидных участках глиобластомы составляют $1,19 \pm 0,29 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ [3].

Олигодендроглиома на T1-ВИ изо- и гипоинтенсивна с фокусами гиперинтенсивности на T2-ВИ. Накопление парамагнетика неоднородное и не интенсивное, наблюдается в 50 % случаев. Опухоли с высокой степенью анаплазии более неоднородны за счёт наличия кист, кровоизлияний и некрозов в структуре, с наличием более выраженного перифокального отёка [9]. Средние значения ИКД олигодендроглиом составляют $1,32 \pm 0,24 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ [19].

Эпиндимомы дифференцируются от других первичных опухолей головного мозга в первую очередь на основании их топографической локализации. Для данного типа опухолей характерна интра- или паравентрикулярная локализация. Редко встречается эктопическая экстравентрикулярная локализация. Структура опухолей гетерогенна за счёт наличия кист, кальцинатов, собственной сосудистой сети, а также стромальных кровоизлияний. Сольный компонент изоинтенсивен на T1, T2-ВИ, кистозный компонент гипоинтенсивен на T1, гиперинтенсивен на T2-ВИ, и выше сигнала от ликвора. Накопление контрастного вещества данным типом опухолей средней интенсивности [9]. На ДВИ отмечается ограничение диффузии в областях стромальной части эпиндимомы. Средние значения ИКД эпиндимом головного мозга составляют $1,41 \pm 0,35 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ [19].

Менингиомы среди опухолей головного мозга по частоте встречаемости (до 20 %) занимают второе место (после глиальных опухолей). На T1-ВИ менингиомы преимущественно изо- или гипоинтенсивны, а на T2-ВИ сигнал варьируется. Структура менингиом относительно гомогенна, неоднородность появляется при наличии выраженной собственной сосудистой сети или очагов некроза. Характерным признаком является наличие интенсивного накопления парамагнетика стромой менингиом, а также наличия симптома «дурального хвоста» – линейного участка контрастного усиления, который распространяется по твердой мозговой оболочке за пределы основания менингиомы [9].

Исследования, посвященные применению ДВ МРТ при менингиомах головного мозга немногочисленные и во многом противоречивы. Так, в работе Sanverdi с соавт., проанализированы данные 177 менингиом головного мозга и достоверных различий между ИКД менингиом МI, МII и МIII типов отмечено не было [103]. Аналогичные результаты получены в исследовании Pavlisa с соавт. [44]. С другой стороны, в наблюдении Накуемер с соавт. отмечено, что среднее значение ИКД менингиом МI достоверно выше ИКД менингиом МII/МIII (1 170 и 750 мм²/с соответственно) [143]. Эти данные подтверждаются и другими авторами [51, 63].

Метастазы. Согласно данным мировой литературы, заболеваемость метастазами в головной мозг составляет 8,3 случая на 100 000 населения в год [92]. Метастатическое поражение головного мозга встречается в 37 % случаев. При этом метастазы в головной мозг встречаются в 40 % случаев всех внутричерепных опухолей [17]. Диагностика данной группы опухолей, как правило, не вызывает затруднений при известном наличии первичной опухоли. Тем не менее, некоторые виды метастатических опухолей вызывают затруднения в дифференциальной диагностике. В повседневной практике метастазы дифференцируют с первичными опухолями головного мозга, лимфомой, абсцессом, псевдотуморозной формой демиелинизации и ишемическим инсультом.

В отношении метастатических опухолей головного мозга показано, что

понижение коэффициента диффузии на МРТ ассоциировано с повышением количества клеток и низкой дифференцировкой опухолей [60, 94]. Однако снижение ИКД для некоторых опухолей связано с особенностями их патофизиологии и микроструктуры. Богатая коллагеновыми и ретикулиновыми волокнами опухолевая строма значительно ограничивает хаотичное движение молекул воды, что, в конечном итоге, находит свое отражение в снижении показателей ИКД [111, 148].

1.1.3 Магнитно-резонансная томография с диффузионно-взвешенными изображениями в диагностике других заболеваний головного мозга

Наиболее частой патологией головного мозга, выявляемой при исследовании, является наличие очагов сосудистого генеза, будь то очаги хронической ишемии небольшого размера или обширные зоны перивентрикулярного лейкоареоза. Среди очаговых сосудистых поражений головного мозга с помощью ДВИ можно выявить очаги ишемии в острой и подострой стадии. Более того, исследования показали диагностическую ценность и приоритетность ДВИ перед T2-взвешенными изображениями в течение первых часов после инсульта [48], а стандартные МР-изображения могут быть негативны в случае ишемического инфаркта в первые 8–12 часов [64].

Дифференциальный диагноз воспалительных и демиелинизирующих очаговых поражений белого вещества головного мозга на основе стандартных нейрорентгенологических методов, в том числе включающих введение контрастных веществ, довольно сложен. Особенности сложности возникают при наличии лишь одного очага, когда сложно исключить глиальную опухоль, лимфому и др. Проведенные исследования показали, что, как в очагах демиелинизации, так и в очагах воспаления, определяется умеренное повышение сигнала на ДВИ. Значения ИКД в группе обследованных больных были гетерогенны и зависели от степени деструктивно-воспалительных изменений. При этом значения ИКД положительно коррелировали со снижением сигнала на

T1-ВИ [10].

Также, МРТ с ДВИ является важным методом выявления травматических повреждений мозга, особенно негеморрагических паренхиматозных, таких как ушибы 1-2 ст., и диффузное аксональное повреждение (ДАП) [9]. Для очагов ушиба будет характерно снижение сигнала на ИКД-карте, аналогично очагам ишемии. В данном случае, ключевым в дифференциальной диагностике является анамнез заболевания.

Диффузионно-взвешенные изображения являются информативными в диагностике абсцессов головного мозга, поскольку они обладают характерным гомогенным ограничением диффузии и снижением сигнала на ИКД-карте. Дополнительно во время исследования используется контрастное усиление с целью визуализации сформированной капсулы абсцесса, которая накапливает парамагнетик по типу «кольца». Гомогенность ограничения диффузии может быть использована в дифференциальной диагностике абсцесса с другими «кольцевидно» накапливающими парамагнетик образованиями – глиобластомой и метастазами, для которых больше характерно очаговое мультифокальное ограничение диффузии, преимущественно в периферических отделах.

С широким внедрением радиотерапии появилась необходимость в определении ионизирующего поражения мозга и дифференцировки выявленных изменений с рецидивом опухоли, а также оценки терапевтических эффектов (полный ответ, псевдоответ, истинная прогрессия, псевдопрогрессия, радиационное поражение) на основании данных МРТ с использованием ДВИ. В рентгенологии следуют критериям по определению эффективности лечения глиальных опухолей RANO (Response Assessment in Neuroonc ologycriteria) [150]. В частности одним из критериев продолжения развития неопластического процесса является ограничение диффузии на ИКД по краю резекции опухоли. Для псевдоответа характерно снижение накопления парамагнетика без достоверного противоопухолевого воздействия, что связано с восстановлением проницаемости сосудов опухоли с неоднородным или равномерным понижением значений диффузии на ИКД-карте. Для участков опухоли, отвечающих на

терапию, характерно повышение сигнала на ИКД-картах, при отсутствии ответа сигнал, как правило, становится ниже. Для лучевого некроза характерно появление или расширение зоны отека (гиперинтенсивного сигнала в режиме T2). Позже развивается патологическое накопление парамагнетика в облученной ткани, соответствующее более глубокому повреждению. Отек вещества мозга при лучевом некрозе распространяется гораздо шире, чем область накопления парамагнетика [11]. Постлучевые некротические зоны располагаются в месте первоначальной зоны роста опухоли, а также в перивентрикулярных отделах с распространением на мозолистое тело, при этом характерно узловое или периферическое накопление парамагнетика с характерными паттернами сигнала в виде «мыльных пузырей», «набегающей волны» или в виде «швейцарского сыра». Для псевдопрогрессии развитие изменений характерно в сроки от одного до 6 мес. от начала радиотерапии. Как правило появляется периферическое контрастное усиление, что связано с изменениями в сосудах и повышением проницаемости гемато-энцефалического барьера (ГЭБ). Визуализируются очаги с увеличением размера, а также увеличение общего количества очагов накапливающих контраст через 2–3 мес. после проведенного адьювантного лечения. Такого рода изменения наблюдаются у 20–30 % пациентов с глиобластомой. Однако при исследовании в динамике отмечается регресс размера и количества очагов контрастирования. Что касается ДВИ, то для псевдопрогрессии характерно ограничение диффузии в виде кольца или его отсутствие. Наличие очагов ограничения диффузии являются признаками истинной прогрессии. Для повышения эффективности диагностики необходимо использовать данные исследований в динамике. Исследование проводится спустя 12 недель после адьювантной терапии, поскольку раннее возможна неправильная интерпретация данных, и продолженный рост отмечается в случае, если зона накопления парамагнетика появляется за пределами 80 % линии облучения, а также при гистологическом подтверждении рецидива неопластического процесса [6].

1.1.4 Магнитно-резонансная томография с диффузионно-взвешенными изображениями в диагностике опухолей спинного мозга

Доля опухолей спинного мозга достигает 15 % от всех опухолей ЦНС. Распространенность опухолей спинного мозга составляет 1-2 случая на 100 000 населения в год (без учета метастатического поражения) [15]. Несмотря на активное развитие методики магнитно-резонансной томографии (МРТ), многие объемные образования спинного мозга на стандартных T1- и T2-ВИ обладают схожими сигнальными характеристиками, что затрудняет дифференциальную диагностику и выбор адекватной тактики ведения таких пациентов [23]. По расположению опухоли позвоночного канала подразделяются на интрамедуллярные, интрадуральные экстрамедуллярные и экстрадуральные.

Интрамедуллярные опухоли

Доля интрамедуллярных опухолей достигает 18 % среди всех опухолей спинного мозга. Абсолютное большинство представлено глиальными опухолями: чаще встречаются эпендимомы (65 %), далее астроцитомы (30 %), реже глиобластомы, олигодендроглиомы, гемангиобластомы, лимфомы, метастазы (5 %) [9].

Эпендимомы составляют 13 % от всех опухолей спинного мозга, и большая их часть отмечается расположением в области спинномозгового конуса и терминальной нити по клиническому течению, соответствуя экстрамедуллярному образованию. При наличии эпендимомы в шейном или грудном отделах спинного мозга будет отмечаться утолщение спинного мозга. По T1-ВИ опухоль имеет неоднородный сигнал за счёт наличия кист, петрификатов и геморрагических очагов. Как правило на T1-ВИ опухоль изоинтенсивна, на T2-ВИ гиперинтенсивна [9]. Согласно исследованиям эпендимомы обладают повышенной клеточной плотностью, что отражается низкими значениями на ИКД-картах [35, 140]. В одном из сообщений Tosun с соавт. о таницитарной эпендимоме, происходящей из таницитов (клетки эпендимы биполярной формы), был описан изоинтенсивный сигнал по T1-ВИ, гиперинтенсивный по T2-ВИ,

гетерогенное контрастное усиление, а ИКД опухоли составил $1,10\text{--}1,34 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ [59, 139].

Астроцитомы преимущественно встречаются в возрасте 20–40 лет и в 75 % случаев представлены доброкачественными формами. Лишь 25 % астроцитом обладают в той или иной степени анаплазией. Наиболее часто астроцитомы локализованы в грудном и шейном отделах спинного мозга с распространением на несколько сегментов мозга по его длиннику [9]. Для астроцитом характерен изоинтенсивный или гипоинтенсивный сигнал на T1-ВИ, гиперинтенсивный сигнал на T2-ВИ. Для астроцитом высокой степени злокачественности характерна высокая клеточная плотность, что отражается на ИКД в виде ограничения диффузии [59, 132].

Среди редких опухолей спинного мозга стоит отметить гемангиобластому, которая встречается от 1,6 до 4 % случаев. Опухоль, как правило, располагается в грудном и шейном отделах спинного мозга и обладает хорошо развитой сосудистой сетью. На T1-ВИ опухоль гипоинтенсивна или изоинтенсивна, на T2-ВИ гиперинтенсивна [110]. В исследовании She с соавт., сравнивались ИКД гемангиобластом и метастазов в спинной мозг [53]. Авторы наглядно продемонстрировали, что для гемангиобластом характерны более высокие значения ИКД (более $1,1 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$), в отличие от метастатических опухолей. Аналогичные сигнальные характеристики и признаки ограничения диффузии по ДВ МРТ для гемангиобластом подтверждены Корниенко В. Н. с соавт. [110].

Также, среди редких опухолей спинного мозга стоит отметить метастазы, которые составляют до 5 % от всех метастазов в ЦНС. Как правило, интрамедуллярная локализация метастазов характерна для пациентов с первичной злокачественной опухолью с ликворогенной диссеминацией. Также метастазы в спинном мозге могут быть гематогенного происхождения при злокачественных опухолях других органов (рак легкого, рак молочной железы, лимфома, светлоклеточный рак почки и меланома). Независимо от гистогенеза метастатической опухоли, МР-сигнал не имеет достоверных отличий на T1-ВИ и T2-ВИ [9]. По данным ДВ МРТ, характеристики и значения ИКД различны.

При лимфомах имеет место гиперинтенсивный сигнал от зон патологической инфильтрации со средним значением ИКД = $0,66 \times 10^{-3}$ мм²/с (от 0,53 до $0,81 \times 10^{-3}$ мм²/с). Саркомы характеризуются неоднородным гиперинтенсивным МР-сигналом с изо- и гипоинтенсивными участками, а ИКД в среднем составляет $0,85 \times 10^{-3}$ мм²/с (от 0,78 до $0,91 \times 10^{-3}$ мм²/с). МР-сигнал от метастазов рака легкого обладает неоднородно гиперинтенсивным сигналом, с ИКД равным $1,05 \times 10^{-3}$ мм²/с (от 0,49 до $1,54 \times 10^{-3}$ мм²/с). Результаты исследований также показали зависимость значений ИКД от клеточной плотности опухолевой ткани [61].

Методика ДВ МРТ может быть использована в предварительной дифференцировке степени злокачественности опухолей и оценки её прогрессирования. Так, в случае у ребенка 15-ти лет, после частичной резекции ганглиоглиомы спинного мозга 1 ст. градации, при исследовании в динамике было отмечено увеличение размеров ростральных отделов опухоли, характеризующееся накоплением парамагнетика [122]. Определялось соответствующее ограничение диффузии на сагиттальных ДВИ, что было оценено как более агрессивный компонент опухоли с быстрым ростом. Последующая гистология из этой зоны показала ганглиоглиому 4 ст. градации.

В другом случае, представленном S. Palasis и соавт., у пациента с наличием неврологической симптоматики, при стандартном МР исследовании, в спинном мозге определялись участки повышенного МР сигнала на Т2-ВИ с признаками накопления парамагнетика и масс-эффектом [122]. С целью дифференцировки опухолевого и демиелинизирующего процесса, пациенту дополнительно было проведено ДВ МРТ в сагиттальной проекции, на котором определялось ограничение диффузии в области зоны структурных изменений спинного мозга. Наличие этих факторов позволило предположить неопластический характер процесса и предварительно спланировать область хирургического вмешательства, а также объем резекции. Результатами гистологического исследования была подтверждена мультиформная глиобластома, соответственно обладающая повышением сигнала на изотропных ДВИ.

F. Wagner и соавт. представили случай наличия у пациента интрамедуллярной меланоцитомы в шейном отделе спинного мозга, подтвержденный гистологическим исследованием [127]. При МРТ исследовании, в дополнение к основным программам, проводились сагиттальные ДВИ. Новообразование не показало признаков ограничения диффузии.

Эпидермоидные кисты составляют до 2 % от всех спинальных опухолей с преимущественной локализацией на поясничном уровне в области спинномозгового конуса и редко встречаются в шейном и верхнегрудном отделах [79]. Для этих образований характерна интрадуральная экстремедуллярная локализация, иногда с наличием интрамедуллярного компонента при локализации в области спинномозгового конуса. M. M. Thurnher и соавт. [149] сообщают о 2-х случаях выявления эпидермоидных кист в спинном мозге (на уровне Th10 позвонка и L1-2 сегмента) с помощью ДВ МРТ, подтвержденных по данным гистологического исследования. По T2-ВИ интрамедуллярные массы характеризовались неоднородной структурой с соответствующим гиперинтенсивным сигналом на изотропных ДВИ. По данным ИКД карт при b-факторе 1 000 мм²/с, значения составили $0,66 \times 10^{-3}$ мм²/с. Во втором случае при b-факторе 800 мм²/с, значения составили $0,76 \times 10^{-3}$ мм²/с.

Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография может использоваться в дифференциальной диагностике арахноидальных кист с эпидермоидными кистами, поскольку МР сигнал при стандартных последовательностях T1, T2 может быть абсолютно идентичным. Также M. M. Thurnher и соавт. [149] отметили сложность дифференциальной диагностики арахноидальных и эпидермоидных кист при использовании стандартных последовательностей на МРТ. По данным их исследования показано, что эпидермоидные кисты характеризуются повышенным МР сигналом на ДВИ, в то время как при арахноидальной кисте сигнал в этой области будет снижен. Дифференциальная диагностика очень важна, поскольку существенно определяет тактику ведения пациента, и при наличии показаний к оперативному вмешательству, определяет его объем. K. Kukreja и соавторы сообщают

о 4-х случаях диагностики кистозных образований спинного мозга у детей [55]. При использовании ДВ МРТ в 2-х случаях был получен высокий МР сигнал у пациентов с эпидермоидными кистами. Эти пациенты подверглись оперативному лечению, и диагноз был подтвержден по данным гистологии. У пациентов с арахноидальными кистами ограничения диффузии на ДВИ не выявлено. Одному пациенту с экстрамедуллярной кистой было проведено оперативное лечение, другой с интрамедуллярной кистой наблюдался в динамике.

Интрамедуллярные липомы составляют около 1 % из всех опухолей, локализованных в позвоночном канале [79]. На T1-взвешенных изображениях характерен выраженный гиперинтенсивный сигнал. На T2-изображениях липомы также гиперинтенсивны, но в меньшей мере («жировой» МР-сигнал), независимо от импульсной последовательности. Как правило, на ДВИ липомы имеют низкое значение ИКД, а интенсивный сигнал от ликвора очерчивает контуры липомы [110].

Интрадуральные экстрамедуллярные опухоли

Данная группа опухолей составляет около 40 % из всех опухолей позвоночного канала. Для большинства интрадуральных экстрамедуллярных опухолей (55 %) характерно произрастание из оболочек или корешков нервов (менингиомы и нейрофибромы) и около 15 % от всех случаев менингиом частично или полностью располагаются экстрадурально [79]. Менингиомы чаще располагаются в грудном отделе позвоночника, причем преимущественно в задней части канала. Структура их, как правило, неоднородная за счёт наличия петрификатов. Менингиомы на T1-ВИ, T2-ВИ изоинтенсивны по сравнению с тканью спинного мозга и лишь изредка нерезко гиперинтенсивны на T2-ВИ. Повышению диагностики менингиом способствует введение парамагнетика, после которого определяется однородное усиление сигнала от ткани опухоли, а также контрастирование прилежащих отделов твердой мозговой оболочки. Как правило, на ДВИ менингиомы имеют гиперинтенсивный МР сигнал.

Невриномы и нейрофибромы составляют 30 % от всех вне мозговых опухолей, которые являются первичными [9]. Данный тип опухолей на МР

изображениях отличается ровными, четкими контурами, экспансивным характером роста, структура может быть неоднородной за счёт наличия кист. Характерно экстрадуральное распространение опухоли по типу «песочных часов» что встречается в 25 % случаев. Для невринома на T1-ВИ характерен изоинтенсивный сигнал, аналогично сигналу от спинного мозга; отмечается повышение сигнала от невринома на T2-ВИ по сравнению с неизменным спинным мозгом. В отличие от невринома, нейрофибромы характеризуются изо- и гипоинтенсивными сигнальными характеристиками по отношению к спинному мозгу. По данным наблюдения Ногі М. с соавт. на ДВ изображениях определяется гиперинтенсивный сигнал при b-факторе 1 000 мм²/с [115].

Значительно реже встречаются липомы, которые являются экстрамедуллярными с интрамедуллярным распространением, а также метастазы (до 4 % спинальных вторичных метастазов определяются в этой области). Интрадуральные метастатические опухоли выявляются, как правило, при наличии первичного злокачественного процесса в ЦНС (медуллобластома, анапластическая эпендимома, герминативная клеточная опухоль, пинеобластома, хориоидкарцинома и глиобластома). Интрадуральное метастазирование может встречаться при меланоме, раке легкого, молочной железы, лейкемии [79]. На «нативных» изображениях МР-сигнал от метастазов изоинтенсивен и поражение оболочек может быть выявлено, порой только при использовании контрастного усиления. Метастазы также могут плохо дифференцироваться от спинного мозга и ликвора. В этом случае методика ДВИ может дать дополнительные сведения для проведения дифференциальной диагностики [69].

Для большинства лептоменингеальных метастазов характерен гиперинтенсивный МР сигнал, определяющий ограничение диффузии за счёт более высокой численности клеток в опухолевом узле, по сравнению с неизменными тканями. Niwa T. с соавт. представили ДВИ и ИКД карты пациента 6-ти лет, с атипичной тератоид-рабдоидной опухолью (ATRT), расположенной экстрамедуллярно, в шейном отделе позвоночника [58]. Эта опухоль встречается достаточно редко, поражает ЦНС, отличается высокой

степенью злокачественности и агрессивным характером роста.

На T1, T2-ВИ данная опухоль характеризуется изоинтенсивным характером МР сигнала и экстрадуральным распространением. На постконтрастных сериях определяется умеренное накопление парамагнетика патологическим образованием. Изотропные ДВИ ($b=800 \text{ мм}^2/\text{с}$) характеризуются гиперинтенсивным сигналом от опухоли с гипо- и изоинтенсивным сигналом на ИКД. L. L. Hayes с соавт. [69] сообщают о случае выявления лептоменингеального метастазирования у ребенка 2-х лет, с опухолью задней черепной ямки (атипическая тератоидно-рабдоидная опухоль (ATRT) с помощью методики EPIDWI. Метастазы были обнаружены на грудном уровне спинного мозга, а в ходе последующего исследования на уровне конского хвоста. Патологические образования характеризовались гиперинтенсивным сигналом на изотропных ДВИ и соответствующим снижением интенсивности сигнала на ИКД карте, что соответствовало сигналу от первичной опухоли головного мозга.

Среди интрадуральных образований могут встречаться эпидермоидные кисты ятрогенного происхождения (до 40 % от всех эпидермоидных кист). Причиной их возникновения является люмбальная пункция, в результате которой происходит имплантация клеток эпидермиса кожи через просвет иглы в спинномозговой канал [70]. Эпидермоидные кисты гипоинтенсивны по T1-ВИ, гиперинтенсивны по T2-ВИ и не накапливают контрастный препарат. G. Manzo и соавт. [70] представили случай выявления кистозного образования на МРТ в позвоночном канале на уровне L1 позвонка. С учётом проведенного ДВ МРТ, было высказано предположение о эпидермоидной кисте у пациентки (b -фактор $1000 \text{ мм}^2/\text{с}$, ИКД – $0,79 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$), учитывая эпидуральную анестезию в анамнезе и отсутствие каких-либо внешних аномалий кожи, более вероятно ятрогенного происхождения. Впоследствии диагноз был подтвержден данными гистологического исследования.

M. Teksam и соавт. [101] представили случай обнаружения у 7-ми летнего мальчика с болями в спине, объемного образования в области конуса мозга и терминальной нити, возможно ятрогенной эпидермоидной кисты. МР сигнал на

T2-ВИ был гиперинтенсивный, что типично для эпидермоидной кисты, по T1-ВИ гипоинтенсивный, образование не накапливало парамагнетик. При использовании последовательности ДВ МРТ был получен гиперинтенсивный МР сигнал от патологического образования (b-фактор 1 000 мм²/с, ИКД – $0,69 \times 10^{-3}$ мм²/с). По данным гистологического исследования патологическое образование соответствовало эпидермоидной кисте.

Экстрадуральные опухоли

Данная группа опухолей встречается в 55 % случаев среди неоплазий позвоночного канала. Для данной группы опухолей характерен рост вне спинного мозга и дурального мешка и корешков нервов. Распространение опухолей идет из тел позвонков или эпидуральных тканей. Данный вид опухолей, как правило, метастатического характера, встречаются также первичные и смешанные формы [79].

Экстрадуральные метастазы, как правило, приводят к деструкции костной ткани позвонков. Среди наиболее частых причин возникновения метастазов встречается вторичная лимфома, гораздо реже встречаются случаи первичной лимфомы. Также частой причиной метастазирования является наличие у пациента злокачественной опухоли легких, молочных желез, простаты.

Доля первичных спинальных опухолей гораздо меньше, и встречаются они достаточно редко. К их представителям относится хордома, нейрофиброма, остеоидная остеома, остеобластома, аневризматическая костная киста, хондросаркома; остеохондрома; энхондрома; гемангиома; остеокластома; остеогенная саркома [79].

К смешанным экстрадуральным образованиям относятся плазмацитомы, миеломная болезнь, эозинофильная гранулема; хлорома (фокальная инфильтрация лейкоцитарных клеток); ангиолипома; вегетативная внутрисосудистая гемангиоэндотелиома Мэссона [79].

Отмечается польза последовательности ДВ МРТ при дифференцировке эпидурального поражения спинного мозга. В работе С. Plank с соавт. [61] сообщается о восьми случаях эпидурального неопластического поражения

спинного мозга, которые гистологически соответствовали лимфоме (В-клеточная и Т-клеточная), саркоме (эпителиоидная) и метастатическому поражению (остеосаркома, эпителиоидная опухоль кости, рак простаты). В случае с лимфомой (Т2-ВИ гипоинтенсивный, Т1-после контрастирования – неомогенная структура с участком некроза в центральных отделах), при проведении сагиттальной ДВ МРТ ($b=700 \text{ мм}^2/\text{с}$) получен гиперинтенсивный сигнал от зон патологической инфильтрации – ИКД = $0,66 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ (от $0,48$ до $0,83 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$). Andre J. В. с соавт. [47] отметили более четкое определение поражения тел позвонков помимо образования в эпидуральном пространстве, в случае гистологически подтвержденной лимфомы, в сравнении со стандартными изображениями на ИКД карте. Саркома показала неоднородно гиперинтенсивный МР сигнал с изо- и гипоинтенсивными участками – ИКД = $0,85 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ (от $0,78$ до $0,91 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$).

Эпидуральные метастазы могут в разной степени накапливать парамагнетик после контрастирования и, как правило, характеризуются тканевыми характеристиками МР сигнала с признаками его повышения в режиме жироподавления. МР сигнал от метастатической ткани неоднородно гиперинтенсивен на ДВИ, ИКД = $1,05 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ (от $0,49$ до $1,54 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) [61]. Результаты исследований также показали соответствие снижения коэффициента диффузии в зависимости от плотности концентрации клеток в опухолевой ткани (по соотношению количества ядер к цитоплазме).

1.1.5 Оценка пролиферативного потенциала и степени злокачественности опухолей центральной нервной системы с помощью методики диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии

Как известно, ядерный белок Ki-67 определяет степень пролиферативной активности клеток, что является важнейшим моментом в определении агрессивности опухоли. Максимальный уровень белка Ki-67 в клетке регистрируется в митозе. В G1-фазе клеточного цикла происходит падение его

уровня, сменяющееся постепенным возрастанием в ходе фазы S и достижением максимума к следующему митозу [106]. Для многих злокачественных опухолей, высокий индекс пролиферативной активности Ki-67 связан с агрессивностью опухоли и, как правило, неблагоприятным прогнозом для выживаемости пациентов [49].

Показано, что значения ИКД коррелируют с клеточной плотностью и гистологическим типом различных интра- и экстракраниальных опухолей, тем самым косвенно отражая гисто- и цитоархитектонику последних [78, 151, 152, 153]. По данным исследований, анапластические астроцитомы и глиобластом характеризуются низкими значениями ИКД в областях высокой клеточной плотности, что объясняется малым количеством ядерного компонента клетки и большим количеством цитоплазмы.

Аналогичные данные о снижении ИКД при повышении клеточной плотности и снижении уровня дифференцировки опухоли получены в исследованиях метастатических опухолей головного мозга [60, 94].

В работе Varajas и соавт. [62] пришли к заключению, что методика ДВ МРТ обладает высокой степенью чувствительности в диагностике рецидива глиобластом, что подтверждалось данными патоморфологического исследования. Следует отметить наблюдение Young и соавт., [125] в котором подтверждена корреляционная зависимость между низкими значениями ИКД и амплификацией рецептора эпидермального фактора роста (EGFR, Epidermal Growth Factor Receptor).

Tang и соавт. в своем исследовании отмечают статистически значимую корреляцию между значениями ИКД и индексом Ki-67 как в группе менингиом G = I, так и в группах менингиом G = II и G = III [51]. Ginat и соавт. [52], не нашли признаков зависимости значений ИКД и пролиферативного индекса Ki-67 у менингеальных опухолей III степени градации. Этому мнения придерживаются Fatima и соавт. [37]. В работе Ramon и соавт. [133] оценивались морфологические особенности глиом высокой степени злокачественности, в частности глиобластом, и характеристики ДВИ. Авторы пришли к заключению, что методика ДВ МРТ

обладает высокой степенью чувствительности в диагностике рецидива глиобластом, что подтверждалось данными патоморфологического исследования.

Среди отечественных авторов проводились исследования использования диффузионно-взвешенной МРТ в диагностике опухолевых и неопухолевых заболеваний головного мозга. На основе обширного материала была показана зависимость ИКД различных образований, в том числе и глиальных опухолей, от их гистологической принадлежности [19].

Неоднозначность полученных результатов для различных типов опухолей, можно объяснить различными подходами авторов исследований к методике подсчета ИКД по данным ДВИ.

1.1.6 Магнитно-резонансная томография с диффузионно-взвешенными изображениями в диагностике других заболеваний спинного мозга и позвоночника

Важным в дифференциальной диагностике объемных интра- и экстрamedулярных образований спинного мозга является исключение инфекционного процесса, будь то эпидурит или абсцесс. Т. Moritani et al. [129] в обзорной статье показали, что ДВ МРТ с ИКД картами полезны в ранней точной диагностике спинномозговых инфекций, степени их распространенности и планировании предоперационной подготовки. Гнойные абсцессы, по сути, являются ограниченными резервуарами с вязкой жидкостью, содержащие продукты распада клеток, вызывающих ограничения диффузии, которое определяется гиперинтенсивным сигналом на полученных изображениях. По данным авторов паттерн от инфекционных поражений можно подразделить на эпидуральные сопровождающиеся поражением межпозвонкового диска и /или фасет суставов, а также интрадуральными абсцессами, подразделяющимися на субдуральные, абсцессы спинного мозга и гнойный менингит. Данная классификация возможна в том числе, за счёт использования последовательности ДВ МРТ, которая позволяет увидеть степень распространённости процесса.

В своих исследованиях авторы использовали EPI ДВИ с b-фактором 0 и 1 000 для построения ИКД карт, поскольку при b-факторе 500 мм²/с определяется неоднородное повышение сигнала от ликвора, которое трудно отличить от патологического процесса.

В. Hood и соавт. [95] сообщают о случае нетипичной клинической симптоматики и развития интрамедуллярного абсцесса у пациента без типичного повышения температуры тела и лейкоцитоза, сопровождающегося гемипарезом и дистезиями. По данным МРТ выявлено объемное образование с перифокальным отёком на уровне С6-Т1 сегментов накапливающее парамагнетик в периферических отделах. При повторной МРТ с дополнительно проведенной ДВ последовательностью, был получен гиперинтенсивный МР сигнал от патологического образования, и было высказано предположение о наличии у пациента абсцесса спинного мозга. Учитывая полученные данные, предполагаемый объем оперативного вмешательства был адаптирован и предположения об абсцессе подтвердились после биопсии образования.

В дифференциальной диагностике необходимо помнить о том, что схожими с инфекционным процессом сигнальными характеристиками могут обладать грыжевые секвестры, а также эпи- и субдуральные и субарахноидальные кровоизлияния. В случае грыжевого секвестра ограничения диффузии не определяются, в то время как в абсцессе диффузия молекул ограничена. В случае с гематомами, сигнал на изотропных ДВИ может быть гиперинтенсивным, особенно в хроническую фазу, в связи с её высокой вязкостью. Необходимо помнить о сроках превращения гемоглобина в метгемоглобин, которые можно использовать в дифференциальной диагностике гематомы и абсцесса.

По данным О. Kastrup и соавт. [105] ДВ МРТ может быть полезной в дифференциальной диагностике нейроинфекций ЦНС, в частности от лимфомы, при которой нет ограничения диффузии. Авторами сообщается, что при острых воспалительных поражениях при энцефалите, туберкулезе, на ДВИ определяется гиперинтенсивный сигнал. При нейроцистицеркозе МР сигнал на ДВИ будет гипоинтенсивным; при токсоплазмозе переменным.

Еще одним из очаговых поражений спинного мозга может быть ишемия. В данном случае очень важен анамнез заболевания, поскольку для ишемии характерно острое развитие заболевания. Т. J. Loher и соавт. [66] оценивали диагностическое значение EPI ДВ МРТ для раннего подтверждения спинного мозга ишемией, при b-факторе 50, 500 и 1 000 мм²/с. У всех пациентов в ранних сроках после ишемии спинного мозга было отмечено ограничение диффузии, сопровождающееся гиперинтенсивным сигналом на ДВИ. Значения на ИКД картах составили $0,7-0,9 \times 10^{-3}$ мм²/с. J. В. Andre соавт. [34] представили данные пациента с ишемическим инсультом в результате диссекции аорты. На T2, T2 STIR-ВИ определялась интрамедуллярная продольная зона повышенного МР сигнала на уровне Th5–Th9 сегментов. Отмечено ограничение диффузии на ДВИ, подтвержденное на ИКД карте.

1.1.7 Другие методы лучевой диагностики опухолей центральной нервной системы

Компьютерная томография является одним из распространенных методов визуализации патологических процессов в нейрорентгенологии, в первую очередь за счёт меньшей себестоимости по сравнению с МРТ и простоты эксплуатации [24]. Высокое быстродействие позволяет проводить исследование в urgentных ситуациях, в том числе интраоперационно, обследовать тяжелобольных пациентов [13]. Перфузионная компьютерная томография (ПКТ) нашла свое применение в диагностике и оценке эффективности лечения злокачественных опухолей головного мозга [25]. ПКТ позволяет проанализировать мозговую перфузию и количественно определить объем мозгового кровотока, его скорость и среднее время транзита по капиллярной сети. Это дает возможность оценить состояние опухоли в процессе и сразу после проведенного химиолучевого лечения, а также провести дифференциальную диагностику между наличием остаточной опухоли и зоной формирования глиального рубца в послеоперационном периоде, на ранних этапах выявить продолженный рост

опухоли после проведенного лечения [14].

Позитронно-эмисионная томография позволяет повысить эффективность ранней диагностики и провести дифференциальную диагностику опухолей ГМ, а также получить информацию о биологических особенностях опухолей и обосновать необходимые методы лечения [2, 9]. Сопоставление данных МРТ и ПЭТ при диагностике первичных опухолей, выявлении их продолженного роста дает важную взаимодополняющую информацию о структуре опухоли, скорости метаболических процессов в ней [20]. Для ПЭТ используются радиофармпрепараты (РФП): ^{18}F -флюоро-родезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ) и ^{11}C -L-метионин (^{11}C -МЕТ), отражающие скорость метаболических процессов в опухолевых клетках и их жизнеспособность [21]. При прогнозировании течения заболевания решающее значение имеют данные о гликолической активности опухоли, определяемые как индексы накопления опухоль/неизменная кора головного мозга. Показано, что продолжительность жизни больных находится в прямой зависимости от метаболической активности глиом и в обратной зависимости – от величины индекса накопления [2].

1.2 Методы патоморфологических исследований в определении степени злокачественности опухолей центральной нервной системы

На сегодняшний день гистологическое изучение опухолей после забора операционного материала является обязательным и считается одним из самых надежных и информативных диагностических методов. Патоморфологи, после подготовки материала, в первую очередь изучают его под световым микроскопом. При описании морфологии обычно указывают основной тип клеток, из которых состоит опухоль. Так, при описании относительно хорошо дифференцированной астроцитомы пользуются терминами фибриллярная, протоплазматическая, гемистоцитическая или пилоцитарная, что имеет существенную прогностическую ценность. Для определенных опухолей имеется ряд характерных признаков, позволяющих морфологу отнести её к определенной группе. Однако

исследование биоптатов опухоли не всегда дает представление о ее гистологической характеристике в целом, поскольку обычно развиваются опухоли смешанного типа. В дальнейшем, при необходимости, используются дополнительные методы исследования.

Иммуногистохимия (ИГХ) – методика окрашивания биологических образцов с дальнейшим микроскопическим изучением. Для ИГХ используют специфические антитела, которые определяют локализацию антигенов в компонентах тканей, типах клеток и клеточных структурах [18]. Иммуногистохимия обладает высокой достоверностью и позволяет уточнить глиальную природу новообразования, а также провести углублённый анализ биологических характеристик опухоли [12].

Выраженность анаплазии опухоли во многом имеет зависимость от пролиферативного индекса Ki-67. Для доброкачественных опухолей характерны значения индекса пролиферативной активности Ki-67 менее 5 %. Значения выше 5 % как правило сопровождаются наличием анаплазии клеток [8].

Клеточная плотность является фактором прогноза появления пролиферирующих сосудов и опухолевой прогрессии. Так, например, клеточная плотность фибриллярных астроцитов ($91 \pm 0,14$) клеток в поле зрения, протоплазматических – ($95 \pm 0,33$) клеток в поле зрения. Проллиферирующие сосуды появляются при клеточной плотности более ($147,65 \pm 0,85$) клеток в поле зрения, что характерно для гемистоцитарных астроцитов [5].

По данным ВОЗ злокачественные опухоли ЦНС по их патоморфологической структуре и характеристикам (клеточная плотность, наличие митозов, плеоморфизма, неоангиогенеза, участков некроза) можно подразделить на 4 степени [142, 155]:

I степень – опухоль характеризуется низкой пролиферацией, медленным ростом, клетки опухоли практически не отличаются от нормальных, нет инвазии окружающих тканей.

II степень – в опухоли определяются атипичные клетки, с признаками инвазии нормальных клеток мозга; митотическая активность низкая, рост

медленный, чаще рецидивируют после лечения, чем опухоли I степени градации.

III степень – опухолевые клетки с признаками ядерной атипии, анаплазии, обладают повышенной митотической активностью, быстрым и инфильтративным ростом, с высокой частотой рецидивов.

IV степень – опухолевые клетки с признаками ядерной атипии, повышенной митотической активностью, неоангиогенеза, участками некроза; инфильтрацией окружающих тканей и метастазированием, очень быстрым ростом в послеоперационном периоде.

Опухоли головного мозга

Глиомы головного мозга по гистологической классификации подразделяются на опухоли низкой злокачественности (I-II степень) и высокой злокачественности (III-IV степень) [142, 155]. Для опухолей I степени злокачественности (пилоидная астроцитома) характерно отсутствие инфильтрации мозгового вещества. Для опухолей II степени злокачественности (пилмиксоидная, фибриллярная, протоплазматическая, гемистоцитарная астроцитомы) характерна инфильтрация неизменной ткани мозга, высокая клеточная плотность, ядерная атипия, отсутствие патологических митозов, некрозов и неоангиогенеза. Опухоли III степени злокачественности (анапластическая астроцитома) обладают высокими значениями ядерной атипии и клеточной плотности, в отличие от астроцитом II степени, с отсутствием патологических митозов, некрозов и неоангиогенеза. Опухоли IV степени злокачественности (глиобластома) отличаются высокой митотической активностью, большим количеством очагов некроза и неоангиогенезом. Глиобластома отличается устойчивостью к хирургическим, химио- и радиотерапевтическим методам лечения и, как правило, рецидивирует через несколько месяцев после лечения.

Генетический анализ первичных глиом головного мозга показал наличие общих мутаций в генах, ответственных за регуляцию клеточного цикла. Возникновение неопластического процесса в глиии наступает при нескольких генетических нарушениях, в том числе мутации в гене белка Rb [7, 39, 40, 71, 86,

114, 118]. С помощью этих путей проходят важнейшие биологические процессы: клеточная пролиферация, антиапоптоз, миграция и метаболизм клеток.

Для глиом головного мозга характерен инфильтративный характер роста опухоли. Это достигается за счёт разрушения внеклеточного матрикса и клеточной миграции из первичного очага [84]. При этом меняется адгезивность клеток, внеклеточный матрикс, повышается секреция протеаз и определяется модификация актинового цитоскелета [114]. Инвазивный характер роста глиом объясняется взаимодействием неоплазированных клеток с экстрацеллюлярным матриксом, что сопровождается лизисом матричных барьеров за счёт различных ферментов [76, 82, 87]. Клеточная адгезия обусловлена интегринами [147], которые при взаимодействии с экстрацеллюлярными протеинами вызывают бурный инфильтративный рост. Снижение роста опухоли сопровождается ингибированием ферментов и значимо коррелируют с процентом рецидивов глиальных опухолей [56, 124, 147].

Развитие опухоли идёт на фоне трансформации сосудистой сети с появлением новых питающих сосудов. Для этого опухолевые клетки вырабатывают различные химические вещества со способностью активировать различными путями эндотелиоциты [114]. Строительство новых сосудов идет за счёт эндотелиальных клеток [81, 90]. В исследованиях также показано, что сверхэкспрессия ангиопоэтина приводит к повышению степени злокачественности глиомы [86]. Для оценки степени ангиогенеза используется расчет количества сосудов в опухолевой ткани. Показатели ангиогенеза в глиальной опухоли являются важнейшим прогностическим фактором [87]. По данным исследователей существуют стволовые нервные и глиальные клетки-предшественники в различных областях головного мозга [26]. Исследователи отмечают, что эти клетки регулируются также с помощью сигнальных путей, как и клетки глиом и, по сути, могут отражать высокую миграционную способность, ангиогенез, инвазию белого вещества, которые присущи глиомам мозга [41].

Менингиомы рассматриваются в качестве доброкачественных опухолей,

несмотря на то, что биологический спектр этих опухолей очень широк и иногда трудно предсказуем.

Менингиомы по своим патоморфологическим характеристикам подразделяются ВОЗ на 3 степени [83]:

1-я степень – типические менингиомы. Это образования с медленным ростом, без инфильтрации мозгового вещества. Они чаще всего встречаются (75 % – 95 % по разным данным) считаются доброкачественными и редко рецидивируют. Для них характерно равномерное расположение клеток и умеренный полиморфизм ядер, без наличия очагов некроза и митотической активности. Типические менингиомы подразделяются на различные подтипы в зависимости от гистологических характеристик: менинготелиальная, фиброзная, смешанная, псаммоматозная, ангиоматозная, микрокистозная, секреторная, светлоклеточная, хордоидная, с имфоплазмоцитарными клетками и метапластическая;

2-я степень – атипические менингиомы. Отличаются от типических более агрессивным ростом и частотой рецидивирования, могут инфильтрировать мозговое вещество. Атипические менингиомы встречаются реже (в 15–20 %), подразделяются на различные подтипы: атипическая, хордоидная и светлоклеточная. При гистологическом исследовании в структуре атипических менингиом определяются очаги некроза и фигуры митоза, выраженный полиморфизм клеток и ядер;

3-я степень – анапластические менингиомы. Относятся к злокачественным опухолям и встречаются в 1–3 % случаев. Представлены подтипами: анапластическая, рабдоидная, папиллярная. Анапластические менингиомы отличаются более агрессивным и быстрым ростом, по сравнению с атипическими, с инфильтрацией окружающих тканей и регионарным метастазированием. Отмечается высокая частота рецидивирования. При гистологическом исследовании в структуре анапластических менингиом определяется плотное расположение клеток, множественные фигуры митозов и очаги некроза.

По данным исследований провокация роста менингиомы связана с

инактивацией высококонсервативных белков 4.1, гена нейрофиброматоза 2-го типа (мерлин/шванномин, белок 4.1В, DAL-1 и белок 4.1R). Для атипичных менингиом характерны генетические изменения в виде потери генов в областях 1р, 6q, 10, 14q и 18q, а также добавления генетического материала в разных хромосомах. Для анапластических менингиом исследователи отмечают изменение опухолевых генов-супрессоров CDKN2A, p14ARF и CDKN2B в области 9p21, а также амплификацию генов в области 17q23 [31].

Интрамедуллярные опухоли спинного мозга

Среди гистологических вариантов, наиболее часто встречающимися интрамедуллярными опухолями спинного мозга (ИОСМ) являются эпендимомы, затем астроцитомы, гемангиобластомы, ганглиоглиомы, герминомы, первичные лимфомы и меланомы. Редко, ИОСМ имеют метастатический характер [79].

Большая часть ИОСМ представлена доброкачественными вариантами (I и II степени злокачественности по ВОЗ), однако от 7 до 30 % астроцитом относятся к злокачественным формам (III и IV степени злокачественности по ВОЗ). По своему расположению, ИОСМ обнаруживаются практически во всех отделах спинного мозга: большинство ИОСМ располагаются в шейном отделе – 33 %, затем в грудном – 26 % и в поясничном – 24 % [110]. Принято считать, что высокий процент распространенности ИОСМ в шейном отделе спинного мозга связан с присутствием большого количества серого вещества на данном уровне.

Эпендимомы

Интрамедуллярные эпендимомы развиваются из эпителий-подобных клеток, выстилающих центральный канал спинного мозга. Представляют собой мягкое, инкапсулированное, слабоваскуляризированное, серовато-красное или желтое новообразование. Эпендимомы составляют от 50 до 70 % интрамедуллярных глиом, представляя собой наиболее распространенную форму интрамедуллярных опухолей спинного мозга у взрослых [80]. В целом, эпендимомы составляют от 4 до 6 % от всех опухолей ЦНС [77]. Данные опухоли зачастую являются доброкачественными и медленно растущими [119]. Этот вид опухоли чаще всего

диагностируется в промежутке с третьей по шестую декаду жизни [141]. Чаще встречается у пациентов мужского пола [100]. Данный вид обычно локализуется в конском хвосте, однако, большая часть этого вида опухолей располагается в шейном и шейно-грудном отделе позвоночника, благодаря характерности данной локализации для оставшихся видов опухоли [135]. Данные опухоли имеют более центральную локализацию в спинном мозге по сравнению с астроцитомами [99]. Эпендимомы обычно занимают участок спинного мозга, соответствующий размеру около трех или четырех позвонков, в то время как астроцитомы занимают от пяти до шести позвонков [38].

Случаи возникновения интрамедуллярных эпендимом связывают с наличием ряда генетически обусловленных заболеваний: нейрофиброматоза первого и второго типа, синдрома Фон Гиппеля – Линдау [33, 38, 88, 104].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) эпендимомы делятся на четыре типа согласно гистологическим признакам [155]: субэпендимома и миксопапиллярная эпендимома (MEPN, WHO grade I), классическая эпендимома (CEPN, WHO grade II), анапластическая эпендимома (AEPN, WHO grade III). Самым часто встречающимся гистологическим видом является миксопапиллярная эпендимома (до 50 %).

До 50 % случаев обнаружения миксопапиллярных эпендимом связано, как правило, с их развитием из терминальной нити и, обычно, располагаются в конском хвосте, в то время, как остальные 3 подтипа (субэпендимома, папиллярная эпендимома, истинная эпендимома) зачастую локализируются в шейном или шейно-грудном отделе позвоночника [135].

Астроцитомы

Интрамедуллярные астроцитомы — это глиальные опухоли, составляющие примерно от 30 до 60 % всех опухолей спинного мозга и затрагивают пациентов всех возрастов [137]. У взрослых они составляют около 30–35 % всех интрамедуллярных опухолей спинного мозга. Они чаще встречаются у детей, составляя 90 % всех первичных опухолей спинного мозга в возрасте менее 10 лет и до 60 % первичных опухолей спинного мозга у подростков. Гендерное

распределение между мужчинами и женщинами практически равномерно [116]. Большинство пациентов с астроцитомами спинного мозга представлены в возрасте от 40 до 59 лет, и большинство из них имеют низкую степень злокачественности (Grade 1 или 2) [128].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разделяет астроцитомы на четыре класса: пилоцитарная (Grade I), диффузная или фибриллярная (Grade II), анапластическая (Grade III) и глиобластома (Grade IV) [155].

При Grade I (по ВОЗ) нервная система поражается пилоцитарной астроцитомой, медленно растущей опухолью, связанной с кистообразованием. Предполагается, что пилоцитарные астроцитомы представляют самый распространенный подтип у детей, хотя проведенные исследования ограничены малыми размерами выборки пациентов, участвовавших в исследовании [131], в то время как взрослые обычно имеют диффузный тип опухоли [98].

Большинство астроцитом спинного мозга соответствуют классу Grade II (по ВОЗ) и, обычно, считаются менее агрессивными, по сравнению с астроцитомами головного мозга. Статистически распределение астроцитом по степени злокачественности идет таким образом: Grade I – 31 %, Grade II – 48 %, Grade III-IV – 21 % [112].

От 85 % до 90 % астроцитом обладают низкой степенью злокачественности (являются либо фибриллярными, либо пилоцитарными), тогда как от 10 % до 15 % имеют высокую степень (в основном, анапластические) [138].

Астроцитомы класса Grade III-IV показывают неблагоприятный прогноз со средней выживаемостью 15,5 месяцев [112]. Такие астроцитомы являются наиболее агрессивными и относятся к опухолям с инфильтрирующим ростом [91]. Инфильтрирующие астроцитомы спинного мозга более инвазивны, чем пилоцитарные астроцитомы или эпендимомы и с большей вероятностью рецидивируют после первоначального лечения [72].

Молекулярные исследования, связанные с астроцитомами спинного мозга, в связи с редкостью заболевания, испытывают, связанный с этим дефицит тканей, для исчерпывающих генетических и геномных исследований. Большие геномные

исследования показали важность мутаций изоцитратдегидрогеназы 1 и 2 (IDH1 и IDH2) в астроцитомах головного и спинного мозга [32, 89]. Некоторые общие мутации, наблюдаемые в черепных глиобластомах, также отмечаются и в спинальных астроцитомах [146].

Гемангиобластомы

Гемангиобластомы – сосудистые опухоли, которые можно встретить во всей ЦНС, включая спинной мозг, на долю которого приходится около 2 % первичных опухолей [102]. Они являются доброкачественными новообразованиями (Grade I по классификации ВОЗ). Гемангиобластомы могут проявляться спонтанно или в сочетании с синдромом фон Гиппеля – Линдау (VHL) и могут возникать как в интрамедуллярном, так и в экстрамедуллярном отделах [107]. Несмотря на гистопатологическую доброкачественность, значительное количество неврологических осложнений может возникать из-за особенностей локализации или хирургического доступа. Такие осложнения часто возникают из-за ассоциированной сиригомиелии с общим клиническим проявлением боли и сенсорными или двигательными нарушениями [121].

Частота заболеваемости гемангиобластомой составляет 0,015 на 100 000 населения. Соотношение женщин и мужчин – 1,05. Средний возраст пациентов с интрамедуллярной гемангиобластомой составляет 48 лет. Эта опухоль реже встречается среди детей, с заболеваемостью 0,00102 на 100 000 среди лиц в возрасте от 0 до 14 лет. Самая высокая заболеваемость наблюдается в возрастной группе от 55 до 64 лет – 0,0314 на 100 000 человек [154].

Гемангиобластомы ЦНС встречаются в основном как спорадические случаи, но от 20 % до 30 % выявляются в ассоциации с VHL, которая является аутосомно-доминантным расстройством с 90 %-й пенетрантностью [108]. Изменения, ассоциированные с VHL, включают гемангиобластому ЦНС, ангиому сетчатки, кисты почек, карциномы почек, кисты поджелудочной железы, феохромоцитомы, и эпидидимальную цистаденому [45, 107].

Ганглиомы

Ганглиома – редко встречающаяся опухоль, состоящая из диспластических

нейронов и глиальных клеток, которая разделяется на два вида, в зависимости от клеточного состава: ганглиоглиомы и ганглиоцитомы. Ганглиоглиома состоит из диспластических нейронов и неопластических глиальных клеток, тогда как ганглиоцитома включает в свой состав диспластические нейроны и нормальные глиальные клетки [75, 134].

Ганглиоглиома составляет 0,4–7,6 % новообразований ЦНС у детей и 1,3 % у взрослых [42]. Ганглиоцитомы составляют от 0,1 % до 0,5 % от всех опухолей ЦНС, а дети и молодые люди составляют 60 % всех пациентов [97].

Ганглиоглиома является медленно растущей доброкачественной опухолью, и злокачественная трансформация может наблюдаться менее чем у 10 % этого вида ганглиом [96]. Яacob J. T. и соавт. [97] сообщают об ассоциации возникновения данной опухоли со сколиозом и болезнью фон Реклингхаузена. Успешно диагностировать ганглиоглиомы помогают данные лабораторных анализов, поскольку глиальные клетки реакционно-способны для GFAP, белка S-100 и виментина, а нейроны взаимодействуют с синаптофизинном и хромографинном А [43, 74, 117].

Интрамедуллярные ганглиоцитомы доброкачественные, медленно растущие опухоли спинного мозга, которые встречаются крайне редко. На 2016 год было опубликовано только 9 случаев интрамедуллярных ганглиоцитом [43].

Лимфомы

Первичные лимфомы в ЦНС встречаются достаточно редко и относятся к форме неходжкинских лимфом [73]. Эта форма лимфом не распространяется за пределы ЦНС. При этом может отмечаться как изолированное поражение спинного мозга, так и очаги локализации в других отделах нервной системы, как часть системного опухолевого процесса. Обычно это агрессивные В-клеточные опухоли неходжкинского происхождения.

Первичная интрамедуллярная лимфома спинного мозга (PISCL) является редким заболеванием и составляет только 1 % всех лимфом ЦНС [28].

Метастазы

Ограниченная интрамедуллярная локализация метастатических очагов

относительно редка и в большинстве случаев характерна для наличия злокачественной опухоли ЦНС у пациента в анамнезе, диссеминирующей по ликворным путям. К таким опухолям относятся медуллобластома, глиобластома, эпиндимома, герминома, карциномы сосудистого сплетения. В целом, встречаемость локального секундарного поражения спинного мозга составляет менее 5 % от всех случаев метастазирования в ЦНС [79].

Таким образом, учитывая большую гетерогенную группу неоплазий различного цитогенетического происхождения, выявляемых в ЦНС, в клинической практике необходимо иметь данные о пролиферативном потенциале опухоли, где наиболее оптимальным является индекс Ki-67.

С точки зрения нейрохирургической практики, МРТ является оптимальным методом нейровизуализации и позволяет провести дифференциальную диагностику выявленных патологических изменений в ЦНС, а методика ДВ МРТ позволяет повысить специфичность метода с точки зрения дифференциальной диагностики.

Сопоставление пула данных иммуногистохимии и ДВ МРТ различных опухолей ЦНС, позволит на дооперационном этапе выявить прогностические факторы, влияющие на дальнейшую тактику ведения пациента.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Выполнено моноцентровое проспективное когортное исследование с ретроспективным анализом данных. В исследование включены данные 135 пациентов, оперированных на базе Центра нейрохирургии НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский» ОАО «РЖД» в период с 2014 по 2018 гг.

В исследование включены случаи опухолей головного мозга и позвоночного канала различной степени злокачественности, подтвержденные данными патоморфологического исследования. Критериями исключения являлись: множественные образования, случаи рецидивов, ранее выполненные оперативные вмешательства по поводу данной опухоли, состояние после химио- и лучевой терапии данной опухоли. Формирование групп для каждого вида опухоли осуществлялось с проверкой их однородности по ряду критериев (локализация, объем, степень резекции, возраст).

Пациенты также были подразделены на подгруппы согласно гистологическим характеристикам опухолей. С целью гистологической характеристики материала использовали классификацию, принятую ВОЗ в 2016 году.

Первый этап исследования

Исследована зависимость показателей ИКД и Ki-67 у пациентов с глиомами, менингиомами и метастазами в ЦНС. Также исследована зависимость показателей ИКД и Ki-67 у пациентов с опухолями позвоночного канала. Дизайн первого этапа исследования представлен схематично на рисунке 1. Выделены основные критерии достоверной корреляции этих показателей. На основании полученных данных разработаны алгоритмы прогнозирования пролиферативного потенциала и степени злокачественности опухолей по данным ДВ МРТ.

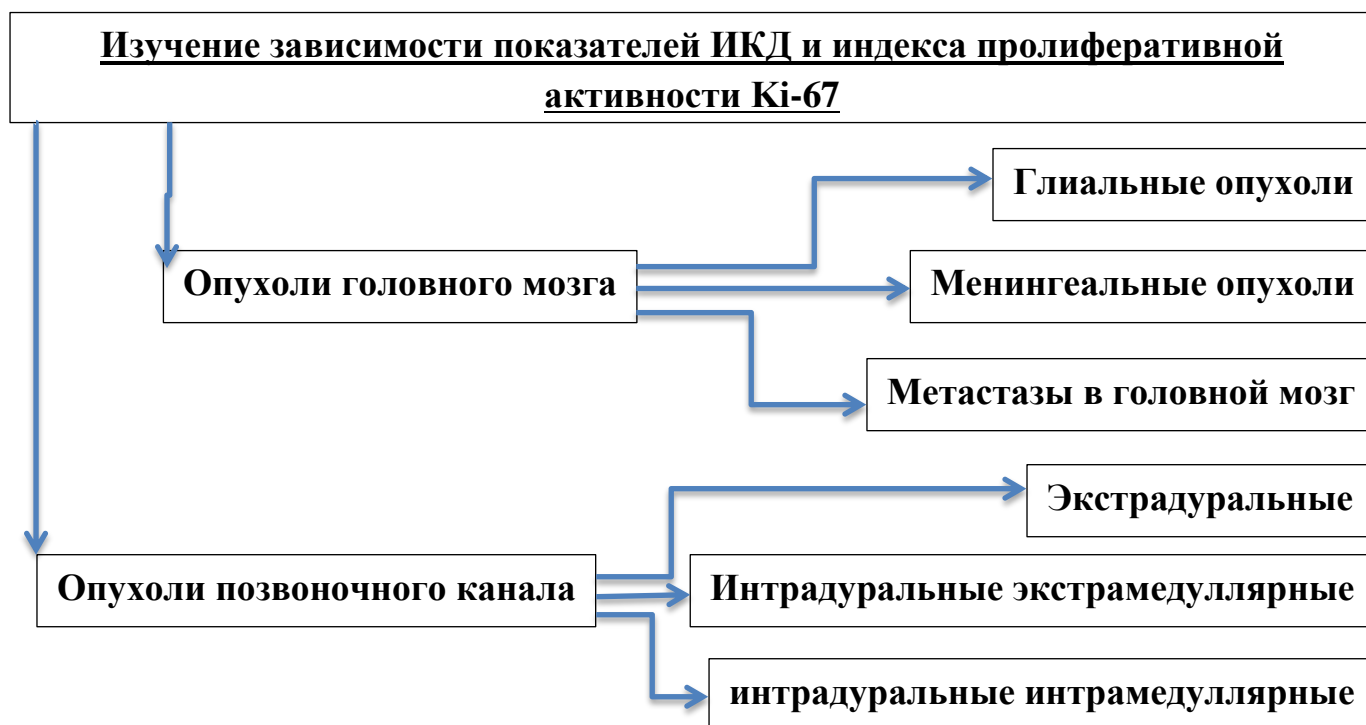


Рисунок 1 – Схема дизайна исследования первого этапа исследования – изучение зависимости показателей ИКД и индекса пролиферативной активности Ki-67

Второй этап исследования

Исследовано влияние показателей ИКД на вероятность рецидива у пациентов с менингиомами головного мозга, выживаемости у пациентов с глиомами и метастазами головного мозга. Дизайн второго этапа исследования представлен схематично на рисунке 2.

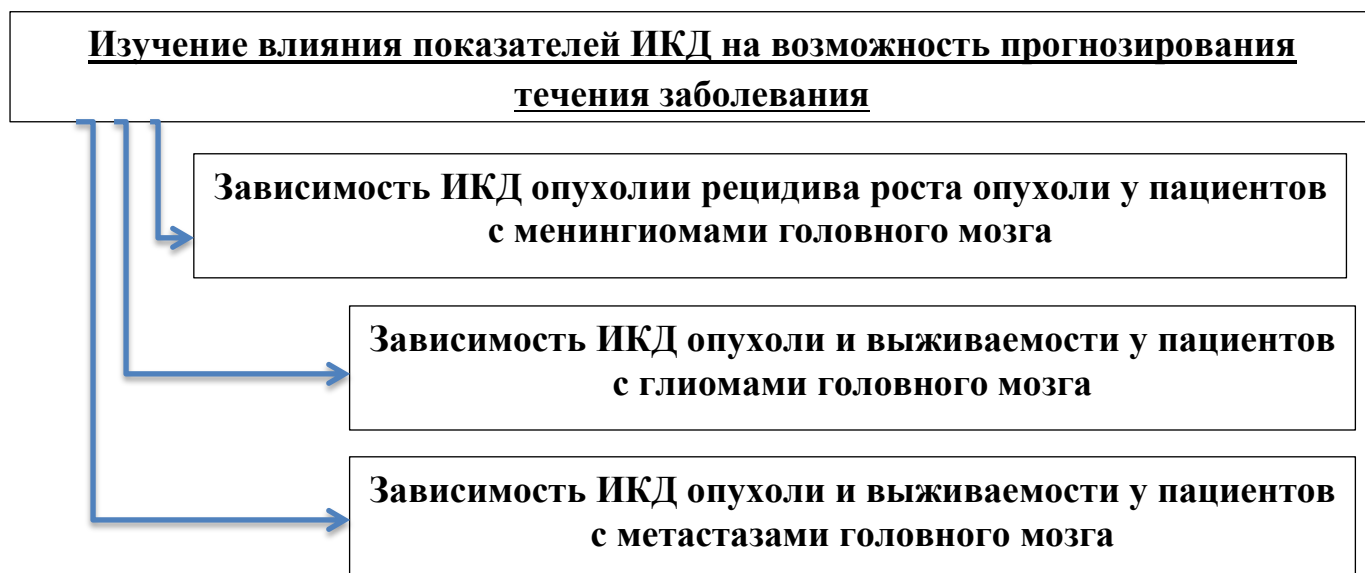


Рисунок 2 – Схема дизайна исследования второго этапа исследования – изучение влияния показателей ИКД на возможность прогнозирования течения заболевания

2.2 Параметры нейровизуализационных исследований

МР-томограммы (T1-, T2-ВИ и ДВИ) для пациентов включенных в исследование, получены с помощью аппарата МРТ «Siemens Magnetom Essenza 1,5 T» (Германия) до и после введения контрастного вещества «Магневист®» (Bayer Schering Pharma AG, Германия).

При исследовании головного мозга в T1-ВИ использовались следующие параметры: матрица $1\ 024 \times 1\ 024$, TR (время повторения) – 188, TE (время эхо) – 2,35, NEX (число возбуждений) – 1, толщина среза – 5 мм, FOV (поле зрения) – 230×230 . Для T2-ВИ: матрица $1\ 024 \times 1\ 024$, TR – 5 500, TE – 110, NEX – 1, толщина среза – 5 мм, FOV – 230×230 . Для получения ДВИ использовался следующий набор параметров опции ДВ МРТ с SE-эхо-планарным изображением (EPI): матрица 256×256 , TR – 4 000, TE – 94, NEX – 6, толщина среза – 1 мм, FOV – 230×230 . Используются значения b фактора 0,800, 1 000 сек/мм².

При исследовании позвоночника в T1-ВИ использовались следующие параметры: матрица 384×387 , TR (время повторения) – 650, TE (время эхо) – 9,6, NEX (число возбуждений) – 1, толщина среза – 4 мм, FOV (поле зрения) – 30×30 .

Для T2-ВИ: матрица 384×288 , TR – 4 000, TE – 43, NEX – 1, толщина среза – 4 мм, FOV – 30×30 . Для получения ДВИ использовался следующий набор параметров опции ДВ МРТ с SE-эхо-планарным изображением (EPI): матрица 160×128 , TR – 7500, TE – 83, NEX – 6, толщина среза – 4 мм, FOV – 30×30 . Используются значения b фактора равные 400 и 800 $\text{мм}^2/\text{с}$.

Время сканирования, в среднем, составило 16 минут 30 секунд. Создание параметрической карты измеряемого коэффициента диффузии проводилось на рабочей станции. Проводится расчёт ИКД в области интереса (локализации опухоли), путем её выделения инструментами (ROI) в программе-просмотрщике DICOM снимков «RadiAnt DICOM Viewer». ИКД вычисляется на нескольких срезах с наибольшими диаметрами образования. В область интереса не включаются кистозные и некротические зоны опухоли.

2.3 Методы морфологического и иммуногистохимического исследования

Во всех случаях удаление опухолей выполнено одной хирургической бригадой с максимально возможной степенью радикальности, с помощью микронейрохирургической техники и под увеличением операционного микроскопа «OPMI Pentero 900» (Carl Zeiss, Германия). При удалении глиом головного мозга в большинстве случаев использована флуоресцентная навигация с препаратом 5-аминолевулиновой кислоты «Аласенс®» (НИОПИК, Россия) в режиме визуализации «Blue-400», а также ультразвуковой деструктор-аспиратор «CUSA Excel» (Integra, США) и система интраоперационной нейронавигации «CURVE» (Brainlab, Германия).

Все удаленные объемные образования исследованы опытными патоморфологами. При морфологическом исследовании глиом головного мозга оценивались следующие параметры: степень злокачественности по классификации ВОЗ, значение индекса пролиферативной активности Ki-67 с помощью моноклональных антител «MIB-1» (Dako Cytomation, Дания), а также

клеточная плотность опухолевой ткани. Подсчет клеточной плотности осуществляли с применением программы «Image J» при общем увеличении микроскопа Axio Lab (Carl Zeiss, Германия) в 400 раз, по методу Abercrombie, значение плотности выражали в виде – клеток/мм³.

2.4 Статистические методы обработки полученных данных

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2010. Все измерения проверены на нормальность с помощью теста Колмогорова – Смирнова. Полученные данные оценены с помощью методов описательной статистики (абсолютных и относительных величин). Категориальные переменные выражены в процентах. Сравнительный анализ значений ИКД выполнен с помощью U-теста Манна – Уитни. Для оценки корреляционной зависимости между значением ИКД опухолей, клеточной плотностью и значением индекса Ki-67 использован коэффициент Спирмена. Порог значимости p выбран равным 0,05.

**ГЛАВА 3 СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЗАВИСИМОСТИ ЗНАЧЕНИЙ
ИЗМЕРЯЕМОГО КОЭФФИЦИЕНТА ДИФФУЗИИ И СТЕПЕНИ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ ОПУХОЛЕЙ. КОРРЕЛЯЦИЯ ДАННЫХ KI67 И
ИЗМЕРЯЕМЫЙ КОЭФФИЦИЕНТ ДИФФУЗИИ КАК ПРЕДИКТОР
РЕЦИДИВА ОПУХОЛИ И ОЦЕНКИ ВЫЖИВАЕМОСТИ В
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**

3.1 Сравнительный анализ зависимости значений измеряемого коэффициента диффузии и степени злокачественности глиом

В исследование включены МР-томограммы с ДВИ 39 прооперированных пациентов с глиомами головного мозга. Среди пациентов было 16 женщин и 23 мужчины, возраст варьировал от 40 до 70 лет (средний возраст – $(55,4 \pm 10,5)$ лет). Исследованы глиомы всех степеней злокачественности по классификации ВОЗ. Гистологические варианты опухолей представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Гистологические варианты глиом головного мозга

	Степень злокачественности по ВОЗ			
	G = I	G = II	G = III	G = IV
Гистологический тип	Пилоидная астроцитомы (n = 4)	Пиломиксоидная (n = 1), фибрилярная (n = 4), протоплазматическая (n = 2), гемистоцитарная (n = 5), олигодендроглиома (n = 1)	Анапластическая астроцитомы (n = 7)	Глиобластома (n = 15)

Клинический пример МР-томограмм и патоморфологическая картина глиобластомы (рисунок 3).

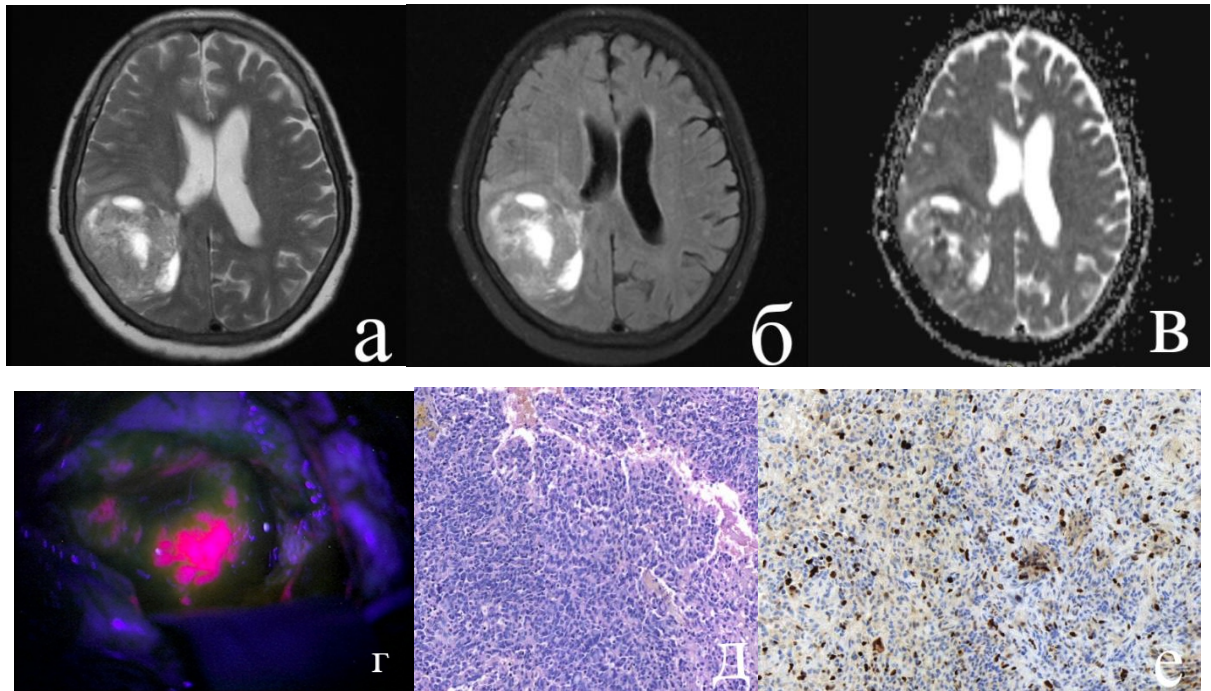


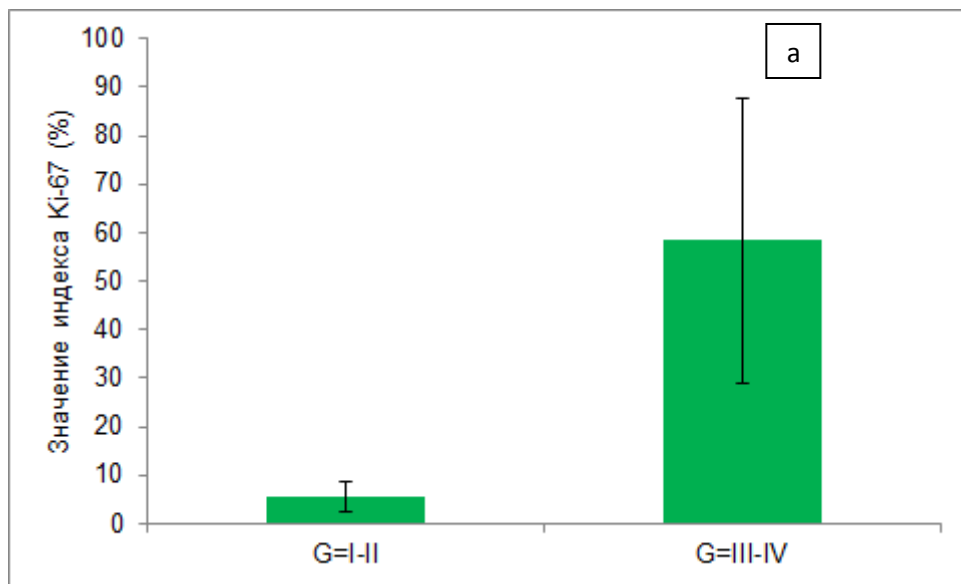
Рисунок 3 – МР-томограммы и патоморфологическая картина глиобластомы правой теменной доли: *а* – T2-ВИ; *б* – T2-FLAIR; *в* – ДВИ с ИКД равным 867 мм²/с; *г* – внешний вид опухоли при осмотре через операционный микроскоп в режиме «Blue-400»; *д* – световая микроскопия, окраска гематоксилин-эозином, картина глиобластомы (IV степень злокачественности), клеточная плотность составила 1 658 клеток/мм³; *е* – окраска моноклональными антителами MIB-1, индекс пролиферативной активности Ki-67 = 87 %

Средние значения ИКД для глиом низкой степени злокачественности (ГНЗ, G = I-II) и высокой степени злокачественности (ГВЗ, G = III-IV) составили соответственно (1 260 ± 127) мм²/с и (864 ± 154) мм²/с. При сравнении средних значений ИКД получено достоверное различие между опухолями G = I-II и G = III-IV (p = 0,007) (рисунок 4 а).

Клеточная плотность глиальных опухолей различной степени злокачественности варьировала в широких пределах: для ГНЗ от 594 до

1 785 клеток/мм³ (среднее значение $(1\ 038 \pm 349)$ клеток/мм³), для ГВЗ – от 657 до 1 783 клеток/мм³ (среднее значение $(1\ 100 \pm 376)$ клеток/мм³). При сравнении значений клеточной плотности между глиальными опухолями различной степени злокачественности достоверных различий не выявлено ($p = 0,831$) (рисунок 4 б).

Индекс пролиферативной активности глиальных опухолей низкой и высокой степени злокачественности также варьировал в широких пределах. Так, для группы глиом G = I-II индекс Ki-67 варьировал от 2 до 12 % (среднее значение $(5,4 \pm 3,1)$ %), а для опухолей G = III-IV – от 12 до 97 % (среднее значение $(58,4 \pm 29,3)$ %). Сравнение средних значений индекса Ki-67 между глиомами различной степени злокачественности показало наличие статистически значимых различий ($p = 0,003$) (рисунок 4 в).



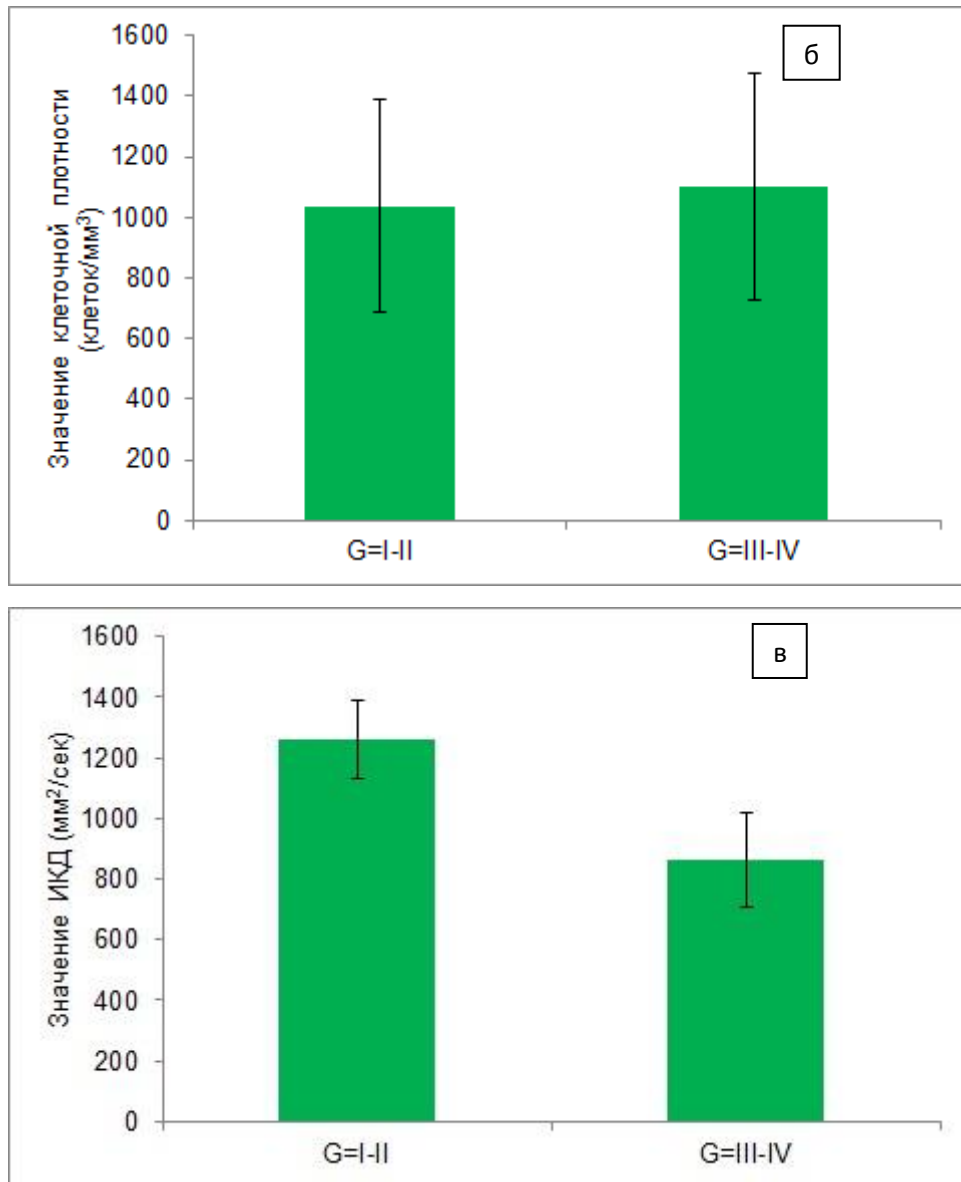


Рисунок 4 – Сравнение средних значений ($M \pm SD$) ИКД, клеточной плотности и индекса пролиферативной активности Ki-67 в глиомах различной степени злокачественности: *a* – сравнение ИКД между глиомами G = I-II/G = III-IV ($p = 0,007$); *б* – сравнение клеточной плотности между глиомами G = I-II/G = III-IV ($p = 0,831$); *в* – сравнение индекса Ki-67 между глиомами G = I-II/G = III-IV ($p = 0,003$)

Анализ корреляционной зависимости между значениями ИКД и клеточной плотностью в различных группах глиом показал отсутствие статистически значимой зависимости. При оценке корреляции между ИКД и значениями

индекса пролиферативной активности Ki-67, отмечена умеренная и выраженная обратная корреляционная зависимость соответственно для глиальных опухолей низкой ($r = -0,43$, $p = 0,006$) и высокой степени злокачественности ($r = -0,66$, $p = 0,004$) (рисунок 5 а, б).

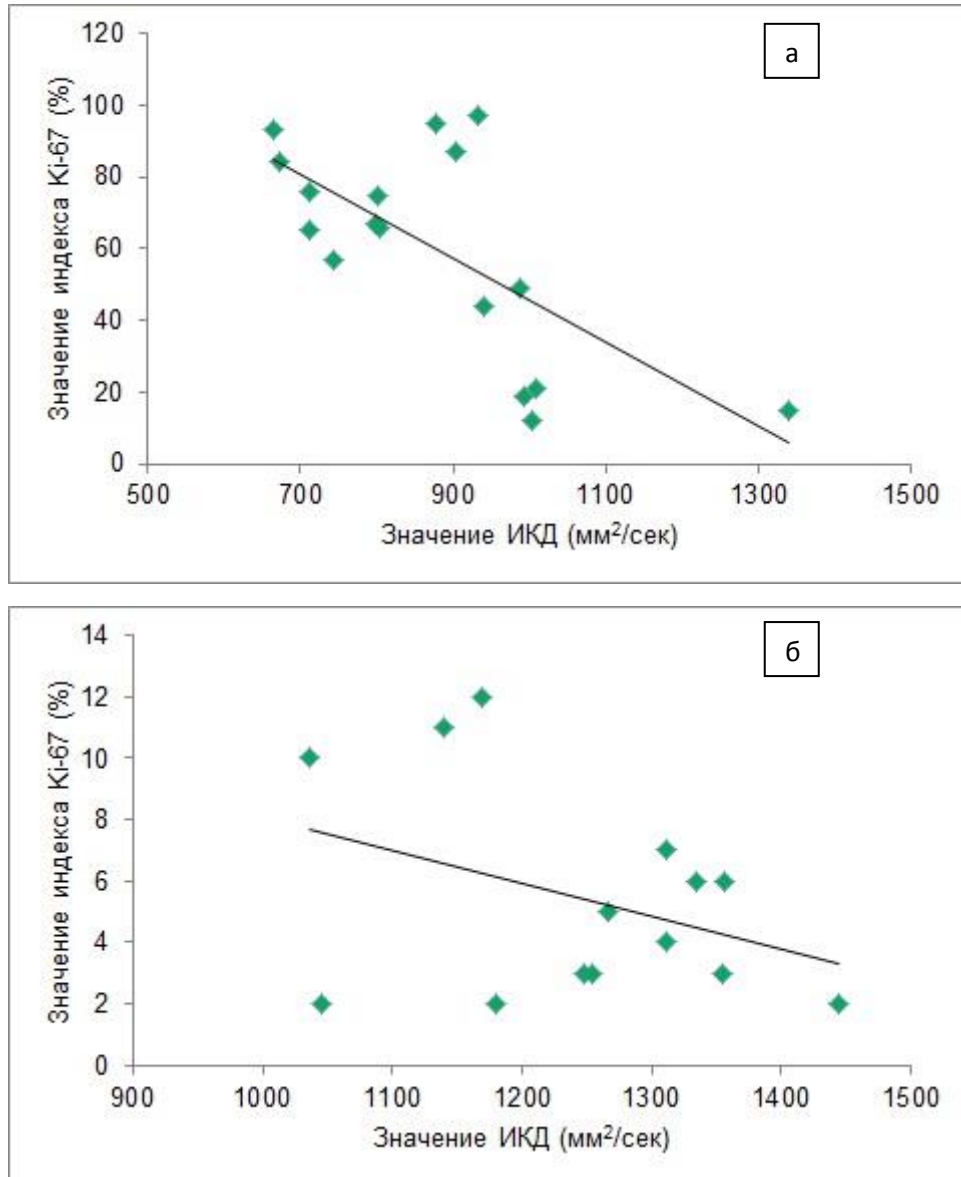


Рисунок 5 – Результаты анализа корреляционной зависимости между значениями ИКД и индексом Ki-67: *а* – для глиом G = I-II ($r = -0,43$, $p = 0,006$); *б* – для глиом G = III-IV ($r = -0,66$, $p = 0,004$)

Средние значения ИКД глиом низкой степени достоверно выше ИКД

глиальных опухолей высокой степени злокачественности. Более того, для всех типов глиом головного мозга характерно наличие статистически значимой корреляционной зависимости между значениями ИКД и индексом пролиферативной активности Ki-67. Полученные данные позволяют предположить, что ИКД косвенно отражает патоморфологические изменения в глиомах головного мозга.

3.1.1 Влияние показателей измеряемого коэффициента диффузии на выживаемость у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности

Глиомы высокой степени злокачественности (ГВЗ) представляют собой наиболее агрессивную группу первичных опухолей головного мозга. Несмотря на значительные успехи современной микронейрохирургии, химио-, радиотерапии, а также молекулярной таргетной терапии, прогноз для данной группы пациентов по-прежнему остается неблагоприятным.

Клинический пример пациента с ГВЗ представлен на рисунке 6.

На сегодняшний день доказано, что степень резекции опухоли с минимальным повреждением прилежащей мозговой ткани – это важнейший интраоперационный фактор, влияющий на исходы хирургического лечения пациентов с ГВЗ. По этой причине, одним из основных научных поисков современной нейроонкологии является разработка оперативных доступов, методик интраоперационной навигации и различных микронейрохирургических приемов, позволяющих достигнуть максимальной степени резекции опухолевой ткани.

Оценка степени резекции опухоли в основном основывается на данных МРТ с контрастным усилением. В качестве дополнения в специализированных учреждениях проводится МРТ-трактография с целью исключения моторных зон из планируемого объема оперативного вмешательства. ДВ-МРТ позволяет не только дифференцировать образование и зоны его роста, но и являться прогностическим фактором.

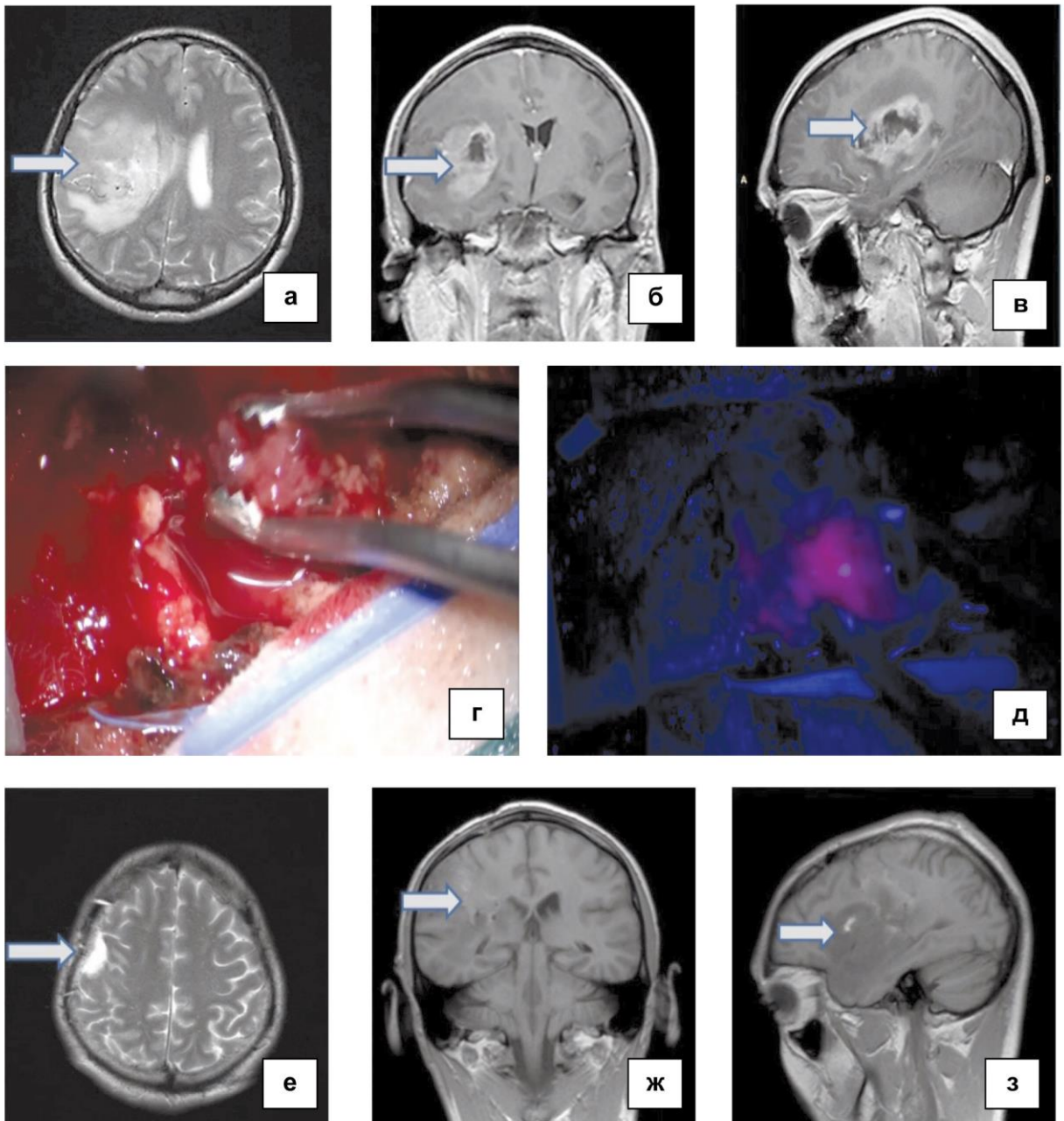


Рисунок 6 – Пациент Ч., 43 лет. Диагноз: ГВЗ правой височной и теменной долей головного мозга. По данным гистологического исследования и ИГХ: глиобластома (IV степень злокачественности по ВОЗ), индекс пролиферативной активности Ki67 – 87 %. Примечание: *а, б, в* – предоперационная МРТ (Т1-ВИ с контрастным усилением) головного мозга с внутривенным контрастированием; *г, д* – интраоперационные фотографии опухолевой ткани в обычном световом режиме и в режиме Blue-400; *е, ж, з* – послеоперационная МРТ (Т2-ВИ, Т1-ВИ с внутривенным контрастированием)

Нами было проведено исследование влияния показателей ИКД на выживаемость у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности.

В исследование включены 22 пациента (15 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 40 до 70 лет, прооперированных по поводу впервые диагностированных ГВЗ головного мозга.

При гистологическом исследовании у 15 пациентов верифицированы глиобластомы (IV степень злокачественности по классификации ВОЗ) и у 7 – глиомы III степени злокачественности по классификации ВОЗ (анапластические астроцитомы).

При визуализации опухолевой ткани в режиме Blue-400, во всех случаях отмечалась отчетливая флуоресценция в виде ярко розового или фиолетового свечения (рисунок 7).

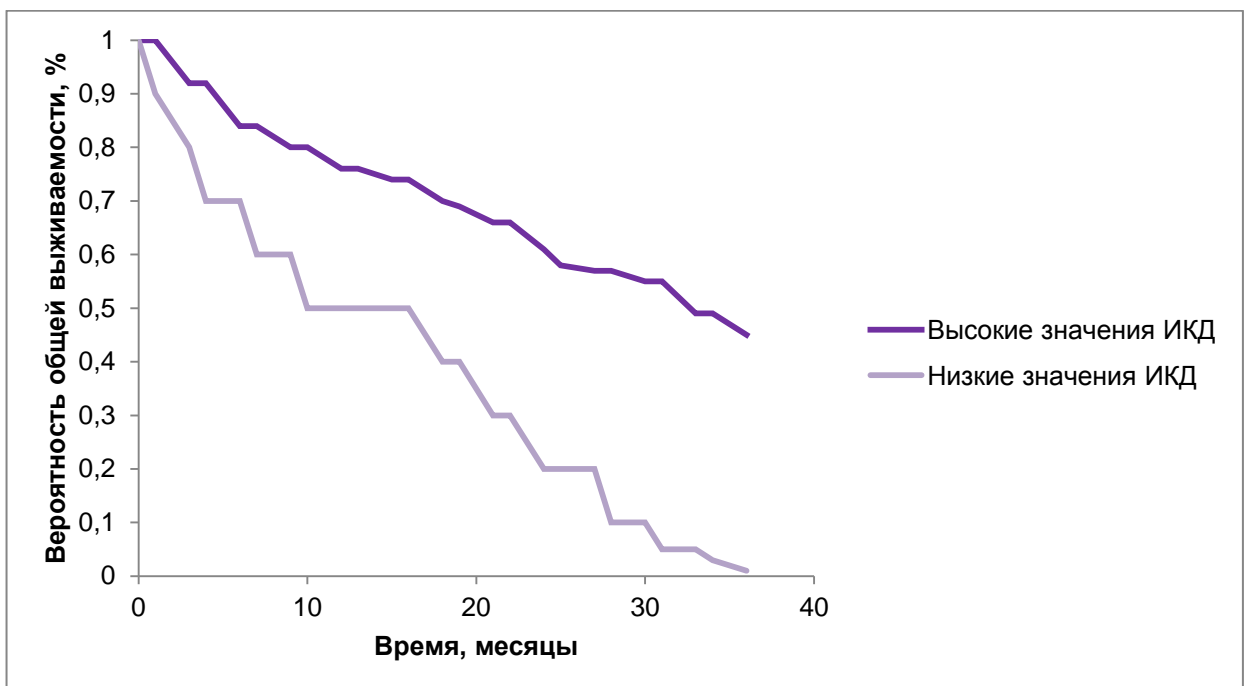


Рисунок 7 – Продолжительность жизни у больных с ГВЗ головного мозга в зависимости от значений ИКД

Всем пациентам в предоперационном периоде выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с внутривенным

контрастированием в различных режимах (стандартные T1- и T2- и диффузионно-взвешенные изображения с измерением ИКД различных зон опухолевой ткани). За 2–4 часа до начала оперативного вмешательства, все пациенты перорально принимали препарат Аласенс® (НИОПИК, Россия), содержащий соль 5-АЛК в дозе 20 мг/кг. Все операции выполнялись с помощью операционного микроскопа OPMI Pentero 900 (Carl Zeiss, Германия), оснащенного режимом флуоресцентной навигации Blue-400. Во всех случаях микронеурохирургическое удаление ГВЗ осуществлялось одной хирургической бригадой и под контролем интраоперационной нейронавигации CURVE (Brainlab, Германия). После выполнения основного этапа операции, ложе опухоли повторно осматривалось в режиме Blue-400 на предмет остаточной опухолевой ткани. Микронеурохирургическая резекция опухоли прекращалась при отсутствии визуализации последней в обычном световом режиме и при контрольном осмотре ложа опухоли в режиме флуоресцентной навигации, или при расположении опухоли в функционально значимой зоне головного мозга по данным интраоперационной нейронавигации. В послеоперационном периоде всем пациентам повторно выполнялась МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием в различных режимах, с целью оценки объема выполненной резекции опухоли.

Адьювантная химиолучевая терапия ГВЗ проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации нейрохирургов России. У части пациентов с глиобластомой применялся таргетный антиангиогенный препарат бевацизумаб.

Общая выживаемость пациентов оценивалась от момента включения пациента в исследование и до смерти от любой причины.

Оценка влияния значений ИКД на общую выживаемость пациентов показала: при значении ИКД ГВЗ головного мозга более $978 \text{ мм}^2/\text{с}$ общая выживаемость пациентов составила в среднем 15,7 мес (95 % ДИ 9,4–17,8), при значении ИКД менее $978 \text{ мм}^2/\text{с}$ общая выживаемость данной группы пациентов достоверно ниже и в среднем составила 9,4 мес (95 % ДИ 5,8–12,6; $p = 0,045$).

Полученные данные позволяют предположить, что при значениях ИКД менее $950 \text{ мм}^2/\text{с}$, глиальная опухоль имеет злокачественную природу и высокий пролиферативный потенциал. В связи с этим, определение степени злокачественности и пролиферативного потенциала глиомы в предоперационном периоде играет одно из первостепенных значений.

3.2 Сравнительный анализ зависимости значений измеряемого коэффициента диффузии и степени злокачественности менингиом

В наше исследование включены МР-томограммы с ДВИ 37 прооперированных пациентов с менингиомами головного мозга. Среди пациентов было 26 женщин и 9 мужчин, средний возраст составил $(53,2 \pm 11,4)$ лет. Локализация: парасагиттальная – 18, конвекситальная – 17, основание черепа – 2. При анализе степени злокачественности менингиом, в большинстве случаев выявлялись менингиомы I степени (типические, МI) и II степени злокачественности (атипические, МII) – у 37,8 % и 56,7 % пациентов соответственно. Злокачественные формы менингиом (анапластические, МIII) верифицированы у 5,5 % пациентов.

Степень хирургической резекции определяли по оперативным записям и послеоперационной магнитно-резонансной томографии (МРТ). Степень хирургической резекции оценивали по шкале Симпсона от 1 до 4-х. Так, субтотальная резекция была выполнена 2-м пациентам с атипичными менингиомами и 2-м пациентам с анапластическими менингиомами. В отсроченном послеоперационном периоде данным пациентам проводилась дистанционная лучевая терапия.

Клинический пример пациента с менингиомой представлен на рисунке 8.

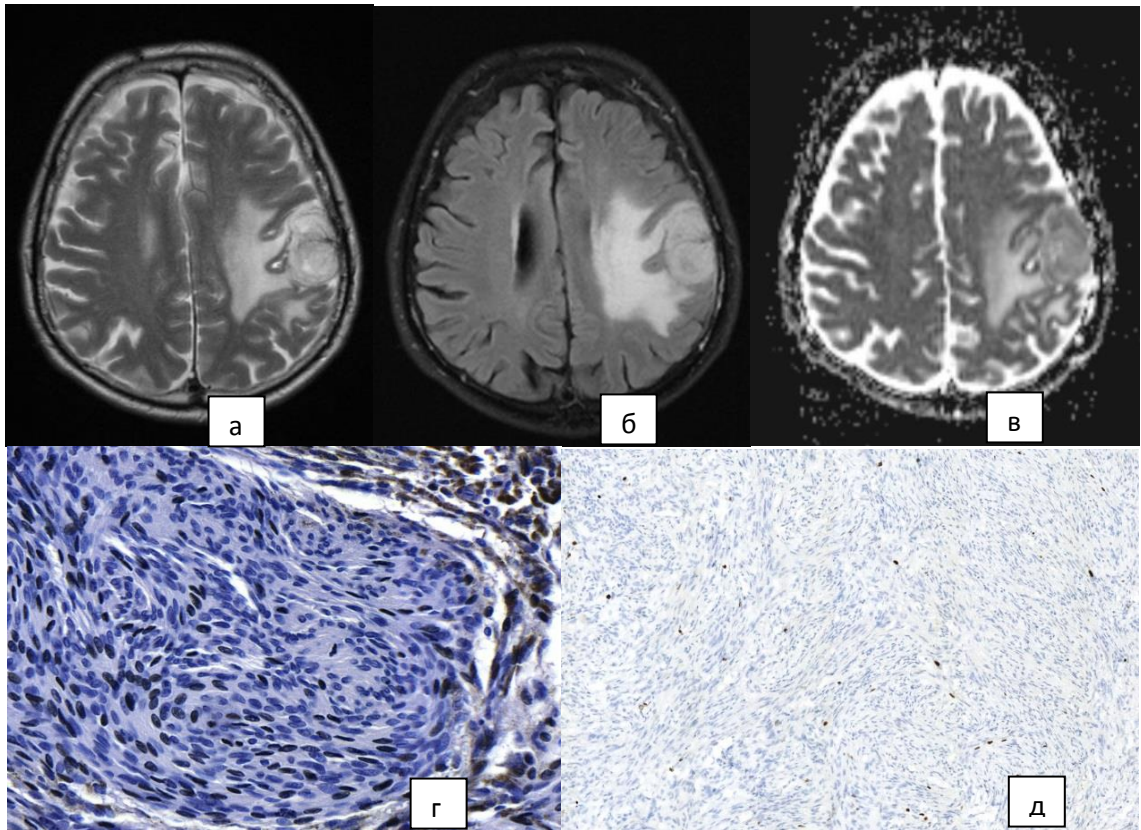
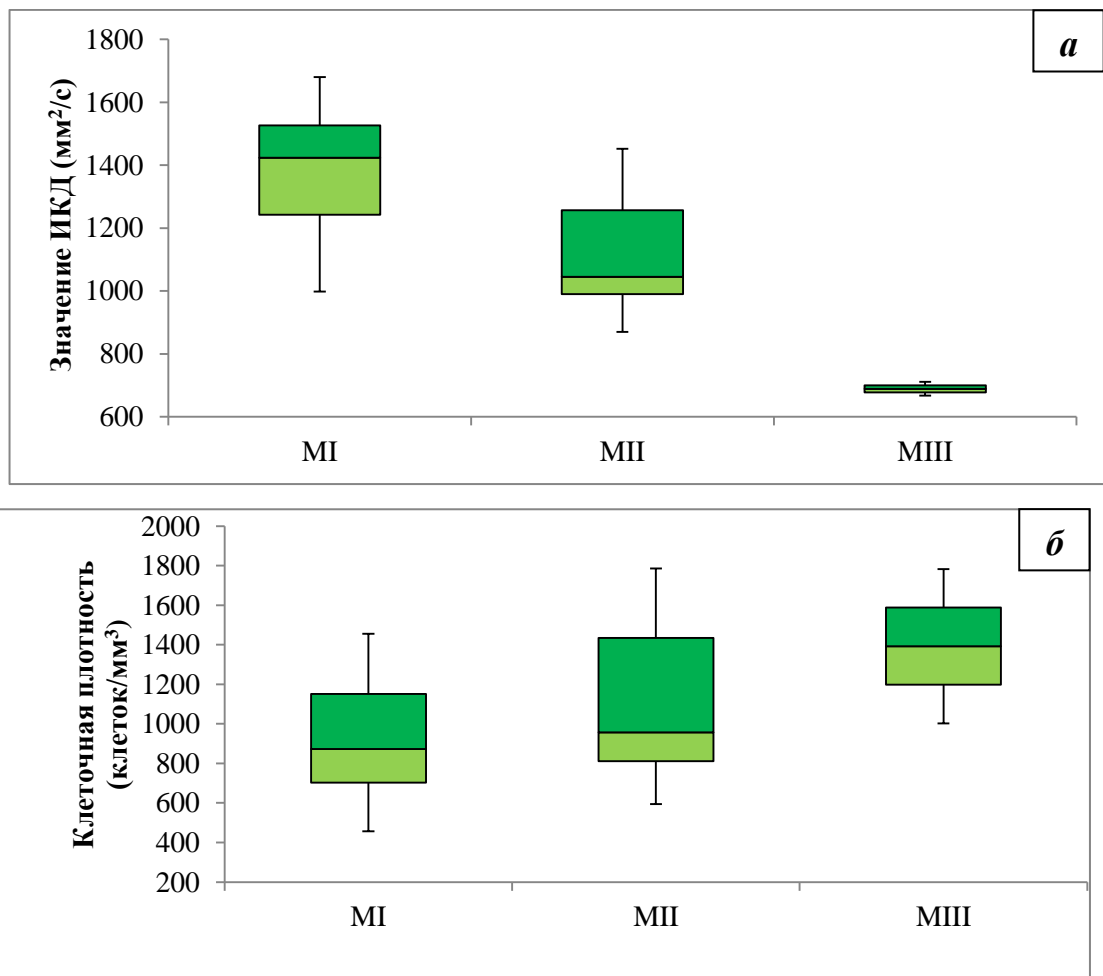


Рисунок 8 – МР-томограммы и патоморфологическая картина конвекситальной менингиомы левой теменной доли: *а* – T2-ВИ; *б* – T2-FLAIR; *в* – ДВИ с ИКД, равным $1\,271\text{ мм}^2/\text{сек}$; *г* – световая микроскопия, менинготелиоматозная менингиома I степени злокачественности, клеточная плотность – $1\,399\text{ клеток}/\text{мм}^3$, окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; *д* – окраска моноклональными антителами MIB-1, индекс пролиферативной активности Ki67 – 3 %, $\times 200$

Среднее значение ИКД для менингиом M I составило $(1\,375 \pm 197)\text{ мм}^2/\text{с}$. ИКД для менингиом M II и M III составили $(1\,113 \pm 180)\text{ мм}^2/\text{сек}$ и $(689 \pm 31)\text{ мм}^2/\text{с}$ соответственно. При сравнении средних значений ИКД между менингиомами различных степеней злокачественности получены следующие результаты. Достоверных различий между значениями ИКД менингиом M I и M II получено не было ($p = 0,633$). Тем не менее, статистически значимые различия между средними значениями ИКД получены при сравнении менингиом M I и M III ($p = 0,008$) и менингиом M II и M III ($p = 0,012$) (рисунок 9 а).

Клеточная плотность менингиом различных степеней злокачественности варьировала в широких пределах (от 457 до 1 785 клеток/мм³, среднее значение составило $(1\ 052 \pm 358)$ клеток/мм³). Достоверных различий между клеточной плотностью менингиом выявлено не было ($p = 0,834$, $p = 0,684$, $p = 0,766$ соответственно для МI/МII, МII/МIII и МI/МIII) (рисунок 9 б).

Индекс пролиферативной активности менингиом Ki-67 также варьировал в широких пределах (от 1 до 17 %, среднее значение составило $(4,2 \pm 3,4)$ %). Статистически значимые различия между значениями индекса Ki-67 обнаружены при сравнении групп менингиом МI и МIII ($p = 0,002$) а также МII и МIII ($p = 0,007$) (рисунок 9 в).



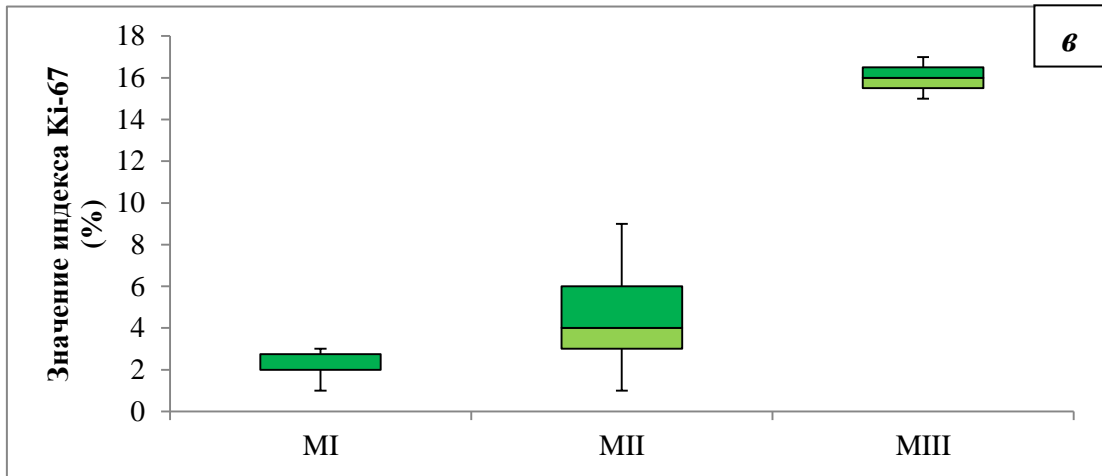


Рисунок 9 – Значения ИКД, Ki-67, клеточной плотности для менингиом разной степени градации

Анализ корреляционной зависимости между значениями ИКД и клеточной плотностью всех групп менингиом показал отсутствие статистически значимой зависимости ($r = -0,09$, $p = 0,244$) (рисунок 10 а). При оценке корреляции между ИКД и значениями индекса пролиферативной активности Ki-67 отмечена выраженная корреляционная зависимость ($r = -0,699$, $p = 0,001$) (рисунок 10 б).

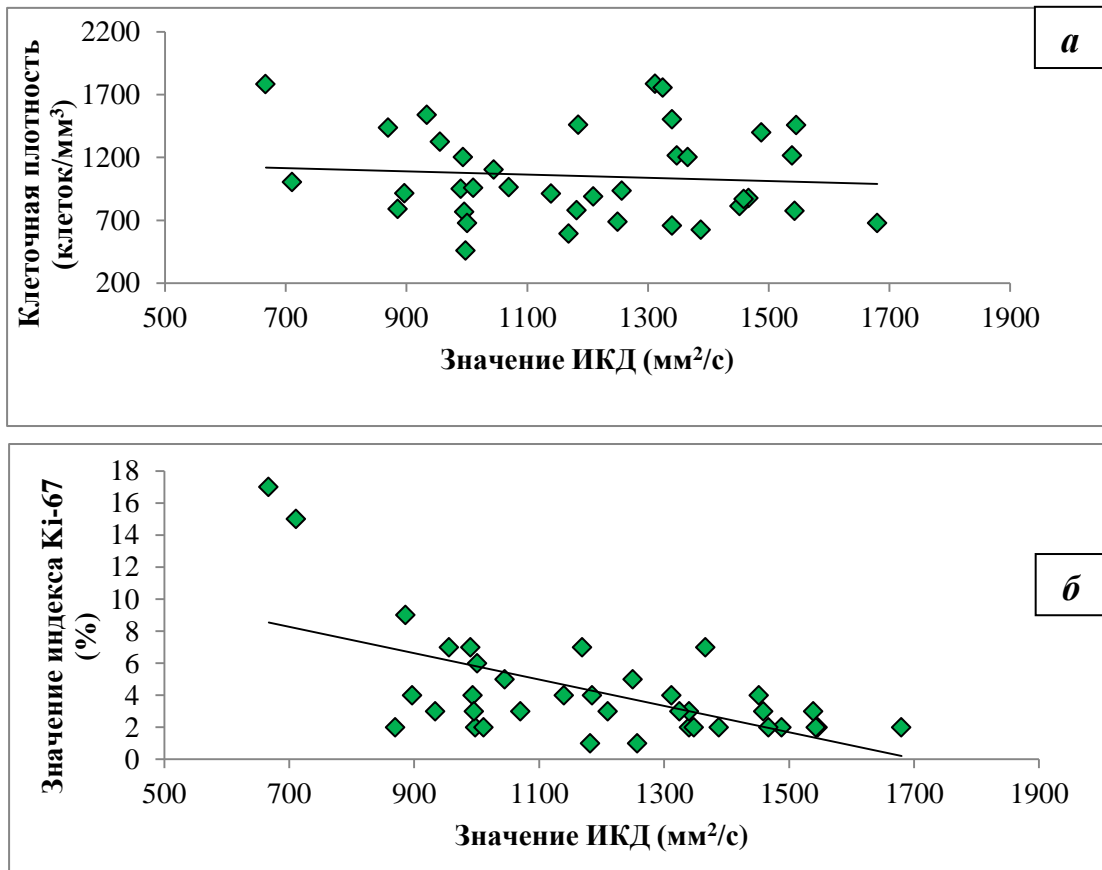


Рисунок 10 – Анализ корреляционной зависимости между значениями ИКД и морфологическими характеристиками опухоли (клеточной плотности, Ki-67)

Данные анализа корреляционной зависимости между указанными параметрами для каждой группы менингиом представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Внутригрупповой анализ корреляционной зависимости между значениями ИКД, клеточной плотностью и Ki-67

Менингиомы МI		
Параметр	Клеточная плотность	Индекс Ki-67
ИКД	$r = 0,361, p = 0,617$	$r = -0,02, p = 0,003$
Менингиомы МII		
ИКД	$r = -0,177, p = 0,743$	$r = -0,14, p = 0,0015$
Менингиомы МIII		
ИКД	$r = 0,217, p = 0,554$	$r = -0,35, p = 0,077$

В целом, полученные результаты исследования согласуются с данными мировой литературы. Средние значения ИКД и индекс пролиферативной активности Ki-67 менингиом М I и МIII, а также МII и МIII имеют достоверные различия. Также отмечается статистически значимая корреляционная зависимость между значениями ИКД и индексом Ki-67. Данная зависимость позволяет предположить, что ИКД косвенно отражает патоморфологические изменения в ткани менингиомы.

Исходя из полученных результатов, можно предположить, что значение ИКД менее $750 \text{ мм}^2/\text{с}$ позволяет отличать типические и атипические формы менингиом от анапластических. В исследовании Tang с соавт., в качестве порогового значения ИКД для дифференциальной диагностики менингиом МI и МII от МIII, получили число равное $850 \text{ мм}^2/\text{с}$.

3.2.1 Влияние показателей измеряемого коэффициента диффузии на вероятность рецидива у пациентов с менингиомами

По сравнению с относительно хорошим прогнозом для доброкачественных менингиом, атипичные менингиомы более агрессивны и прогрессируют быстрее. Различие между доброкачественной и атипичной или злокачественной менингиомой представляет важную информацию для хирурга, поскольку планирование лечения, а также прогноз будут зависеть от патологического типа менингиом. Общепринятым стандартом лечения доброкачественных менингиом является их тотальное хирургическое удаление. Несмотря на радикальную хирургию атипичных менингиом, в том числе с последующей лучевой терапией, часто встречаются местные рецидивы, и оптимального лечения атипичных менингиом еще не установлено. Предполагаемыми прогностическими факторами рецидива менингиом высокой степени градации и выживаемости данных пациентов являются: возраст пациента, объем резекции, локализация, гистологический класс опухоли с индексом пролиферативной активности.

Было изучено влияние показателей ИКД на вероятность рецидива у

пациентов с менингиомами. В исследование включены все 37 пациентов с менингиомами (таблица 3).

Таблица 3 – Оцениваемые параметры у пациентов с менингиомами. В таблице выделены случаи рецидива опухоли

№	ст.	Воз- раст	Локализация	Степень резекции	ИКД	Ki-67	Клеточная плотность	ЛГ	Рециди в (мес.)
1	1	43	парасагиттальная	—	1 680	2	678	—	—
2	2	68	парасагиттальная	—	1 140	4	911	—	—
3	1	70	парасагиттальная	—	1 546	2	1 456	—	—
4	3	54	основание	субтотал.	667	17	1 783	+	12
5	1	68	парасагиттальная	—	1 340	2	657	—	—
6	1	37	парасагиттальная	—	1 210	3	889	—	—
7	1	45	парасагиттальная	—	1 070	3	963	—	—
8	1	39	конвекситальная	—	998	2	457	—	—
9	2	43	конвекситальная	—	1 312	4	1 785	—	18
10	2	44	конвекситальная	—	870	2	1 435	—	—
11	2	40	конвекситальная	—	994	4	1 201	—	—
12	2	38	конвекситальная	—	1 045	5	1 103	—	12
13	2	75	конвекситальная	—	1 169	7	594	—	24
14	1	57	конвекситальная	—	1 543	2	774	—	—
15	1	49	парасагиттальная	—	1 348	2	1 214	—	—
16	1	39	парасагиттальная	—	1 182	1	779	—	—
17	1	51	парасагиттальная	—	1 539	3	1 214	—	—
18	3	72	основание	субтотал.	711	15	1 003	+	—
19	2	56	парасагиттальная	субтотал.	897	4	914	+	—
20	2	65	парасагиттальная	—	990	7	950	—	12
21	2	61	парасагиттальная	субтотал.	1 250	5	688	+	—
22	2	43	парасагиттальная	—	1 340	3	1 502	—	—
23	1	72	парасагиттальная	—	1 488	2	1 399	—	—
24	1	47	парасагиттальная	—	1 467	2	875	—	—
25	1	45	парасагиттальная	—	1 388	2	623	—	—
26	2	51	парасагиттальная	—	1 325	3	1 755	—	—

Продолжение таблицы 3

№	ст.	Воз- раст	Локализация	Степень резекции	ИКД	Ki-67	Клеточная плотность	ЛГ	Рециди в (мес.)
27	2	53	парасагиттальная	—	996	3	766	—	—
28	2	46	конвекситальная	—	1 185	4	1 459	—	24
29	2	66	конвекситальная	—	956	7	1 324	—	—
30	2	64	конвекситальная	—	886	9	789	—	6
31	2	44	конвекситальная	—	1 452	4	811	—	12
32	2	45	конвекситальная	—	1 257	1	934	—	—
33	2	53	конвекситальная	—	1 011	2	957	—	—
34	2	52	конвекситальная	—	934	3	1 537	—	—
35	2	65	конвекситальная	—	1 366	7	1 203	—	18
36	2	67	парасагиттальная	—	1 001	6	677	—	12
37	1	44	парасагиттальная	—	1 459	3	869	—	—

Рецидив опухоли выявлялся по данным нейровизуализации в виде появления опухоли при тотальной резекции или увеличения объема остаточной опухоли при субтотальной резекции (рисунок 11). Медиана периода наблюдения составила 3 года. Рецидивов роста опухоли у пациентов с удаленной менингиомой I степени злокачественности выявлено не было. Прогрессирование заболевания или рецидива рассчитывали со дня операции. Все прооперированные пациенты дожили до конца периода наблюдения. Данные были собраны из клинических записей и нейрорадиологических исследований. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

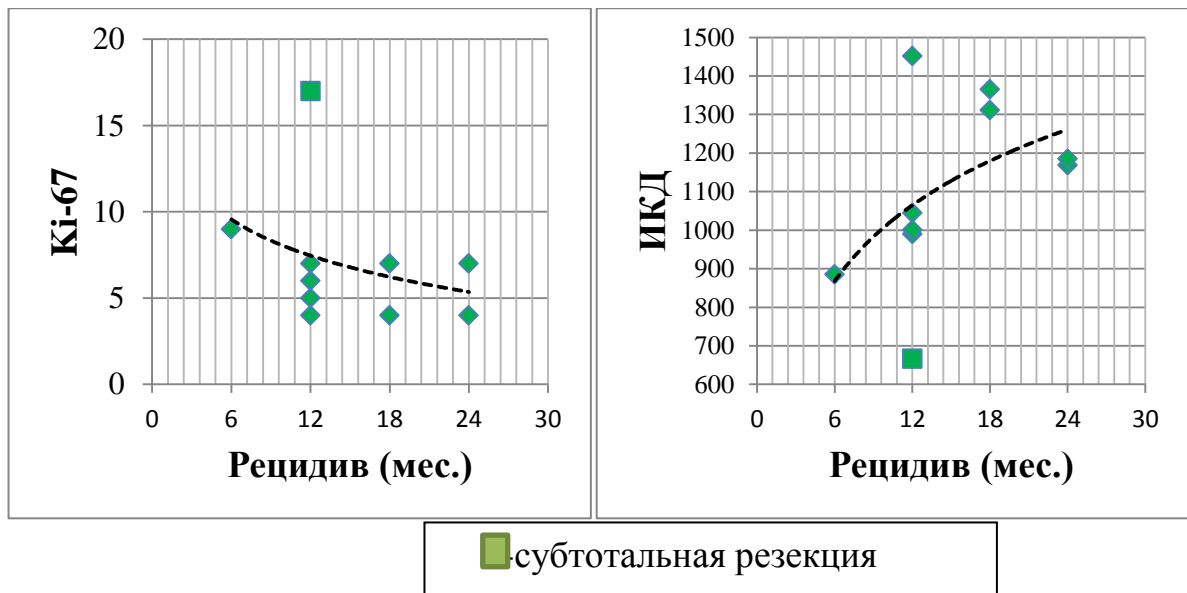


Рисунок 11 – Оценка рецидивирования у пациентов с менингиомами в зависимости от ИКД и Ki-67

Рецидив характерен для менингиом с низкими значениями ИКД и высоким уровнем пролиферативной активности, порой, несмотря на радикальность резекции опухоли, а лучевая терапия менингиом с высоким уровнем пролиферативной активности уменьшает вероятность появления рецидивов.

3.3 Сравнительный анализ зависимости значений измеряемого коэффициента диффузии и степени злокачественности метастазов

В исследование включены МР-томограммы с ДВИ 23 прооперированных пациентов с одиночными метастазами головного мозга. Среди пациентов было 12 женщин и 11 мужчин, возраст которых варьировал от 29 до 74 лет (средний возраст составил $(54,7 \pm 11,3)$ года). Гистологические типы опухолей представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Гистологические типы метастазов в головной мозг

Гистологический тип	Число случаев, <i>n</i>	Источник метастазирования
Мелкоклеточный рак	3	легкое
Папиллярная аденокарцинома	2	легкое
Перстневидноклеточный рак	1	легкое
Немелкоклеточный рак	6	легкое
Тубулярная аденокарцинома	1	молочная железа
Плоскоклеточный рак	2	молочная железа
Веретенкоклеточная меланома	1	кожа
Эпителиоидная меланома	1	кожа
Почечно-клеточный рак	2	почка
Светлоклеточная аденокарцинома	1	почка
Муцинозная аденокарцинома	2	ободочная кишка
Стромальная саркома	1	Яичник

Показатели ИКД и Ki-67 метастазов в головной мозг представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Показатели ИКД и Ki-67 метастазов в головной мозг

Опухоль	ИКД мм ² /с	Ki-67 %
Мелкоклеточный рак (легкое)	895,4	37
Мелкоклеточный рак (легкое)	964	46
Мелкоклеточный рак (легкое)	947,2	29
Папиллярная аденокарцинома (легкое)	754,8	45
Папиллярная аденокарцинома (легкое)	761,7	44
Перстневидноклеточный рак (легкое)	1 097,3	36
Немелкоклеточный рак (легкое)	861	55
Немелкоклеточный рак (легкое)	722,4	49
Немелкоклеточный рак (легкое)	714	61
Немелкоклеточный рак (легкое)	1 114,7	13
Немелкоклеточный рак (легкое)	1 087,6	31
Немелкоклеточный рак (легкое)	1 013,8	21
Тубулярная аденокарцинома (молочная железа)	886,3	39

Продолжение таблицы 5

Опухоль	ИКД мм ² /с	Ki-67 %
Плоскоклеточный рак (молочная железа)	1 143	13
Плоскоклеточный рак (молочная железа)	967	21
Веретенклеточная меланома (кожа)	885	24
Эпителиоидная меланома (кожа)	1 054	14
Почечно-клеточный рак (почка)	976,5	22
Почечно-клеточный рак (почка)	1 135	14
Светлоклеточная аденокарцинома (почка)	842	28
Муцинозная аденокарцинома (восходящая ободочная кишка)	1 078	14
Муцинозная аденокарцинома (восходящая ободочная кишка)	889	21
Стромальная саркома (яичник)	1 024	15

Клинический пример пациента с метастазом в головном мозге представлен на рисунке 12.

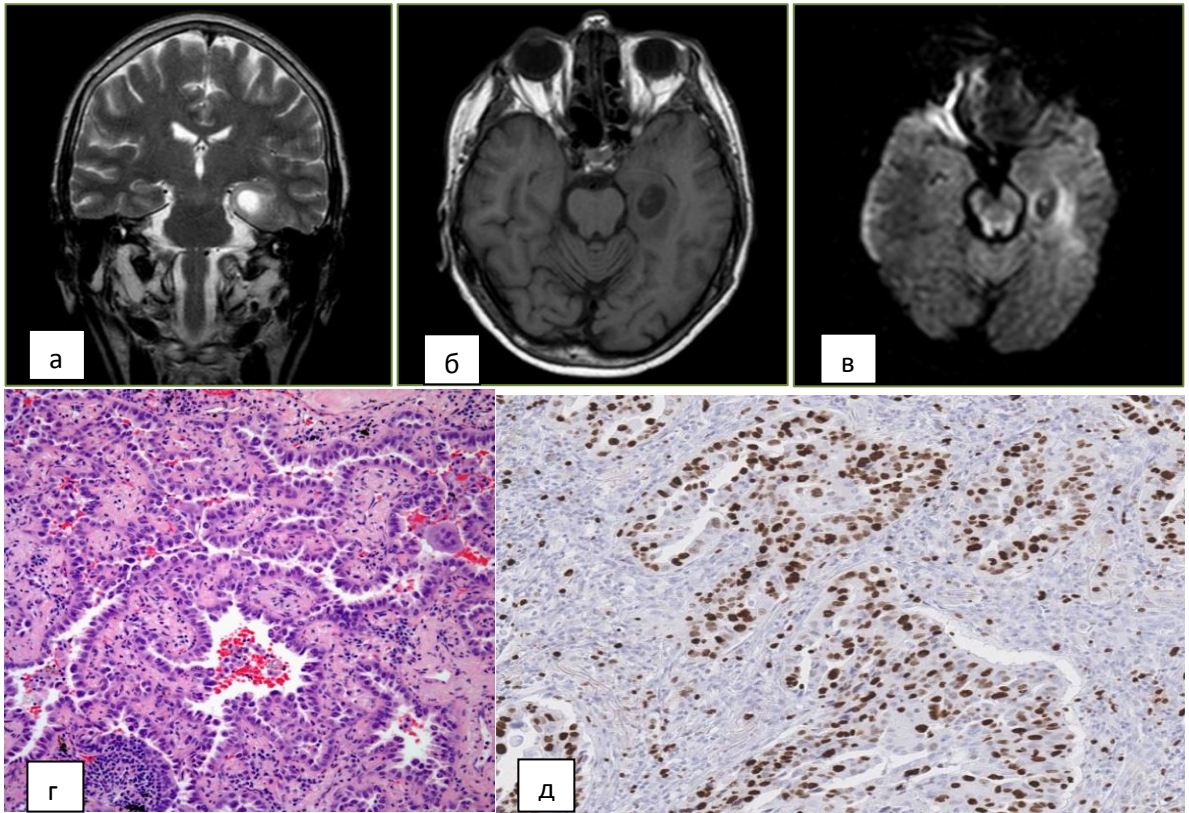


Рисунок 12 – МРТ и патоморфологическая картина метастаза аденокарциномы легкого в медиобазальную область левой височной доли. *а* – T2-ВИ, *б* – T1-ВИ; *в* – ДВИ, измеряемый коэффициент диффузии равен $864 \text{ мм}^2/\text{с}$; *г* – световая микроскопия, окраска гематоксилином-эозином, картина метастаза папиллярной аденокарциномы, клеточная плотность – $1\,239 \text{ кл./мм}^3$; *д* – окраска моноклональными антителами МІВ-1, индекс пролиферативной активности Ki-67 – 37 %

При сравнении средних значений ИКД различных типов метастатических опухолей отмечено достоверное различие ($p < 0,01$). При этом наибольшее среднее значение ИКД имели метастазы аденокарциномы молочной железы, почки и восходящей ободочной кишки ($1\,097 \pm 88$), ($1\,087 \pm 105$) и ($1\,013 \pm 119$) $\text{мм}^2/\text{с}$ соответственно). Наименьшие средние значения ИКД отмечены в случаях метастазов в головной мозг меланомы кожи и немелкоклеточного рака легкого (714 ± 103) и (895 ± 117) $\text{мм}^2/\text{с}$ соответственно) – рисунок 13.

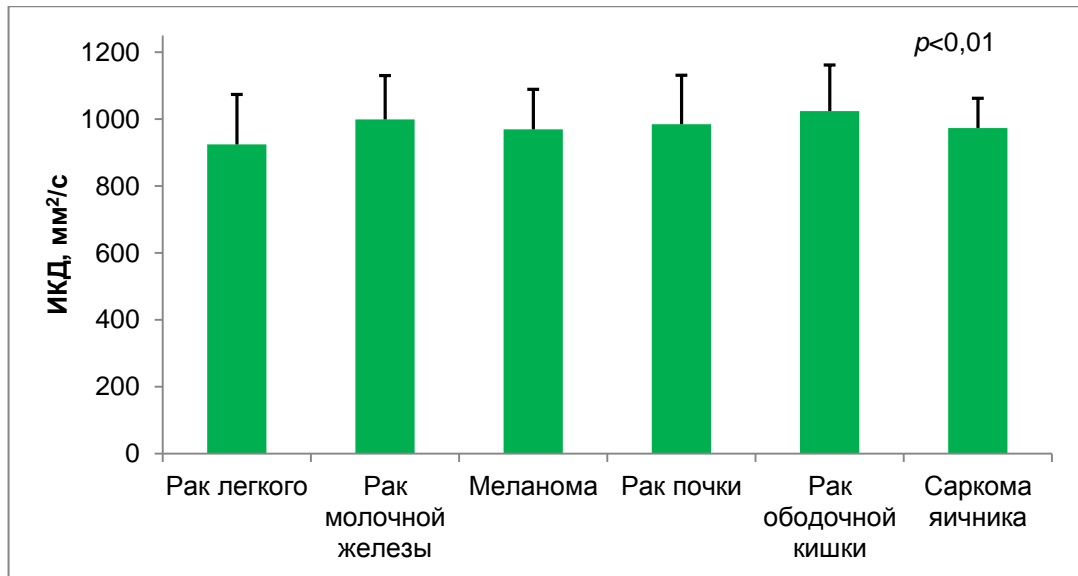


Рисунок 13 – Средние значения ИКД различных типов метастатических опухолей
ГОЛОВНОГО МОЗГА

Средние значения клеточной плотности метастатических опухолей головного мозга различных гистологических типов составили для метастазов злокачественных опухолей легкого ($1\,156 \pm 396$) кл./мм³, молочной железы – (961 ± 64) кл./мм³, меланом кожи – ($1\,319 \pm 158$) кл./мм³, метастазов рака почки – ($1\,185 \pm 398$) кл./мм³, аденокарциномы ободочной кишки – $1\,217$ кл./мм³, саркомы яичника – 977 кл./мм³) (рисунок 14). При сравнении средних значений клеточной плотности различных типов метастатических опухолей головного мозга статистически значимых различий не отмечено ($p > 0,05$).

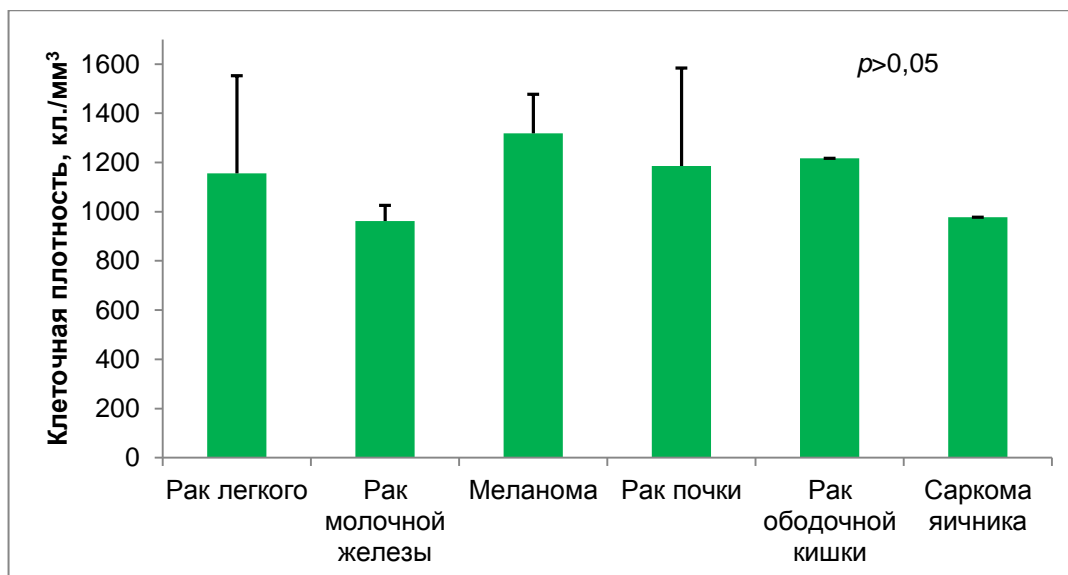


Рисунок 14 – Средние значения клеточной плотности в различных типах метастатических опухолей головного мозга

Средние значения индекса пролиферативной активности Ki-67 для различных типов метастатических опухолей варьировали в широких пределах: для метастазов злокачественных опухолей легкого – $(39,2 \pm 7,9) \%$, молочной железы – $(45,5 \pm 13,4) \%$, меланом кожи – $(55 \pm 8,4) \%$, метастазов рака почки – $(23 \pm 11,3) \text{ кл./мм}^3$, аденокарциномы ободочной кишки – 27% , саркомы яичника – 39% (рисунок 15). Сравнение средних значений индекса пролиферативной активности различных типов метастазов в головной мозг также не показало достоверных различий ($p > 0,05$).

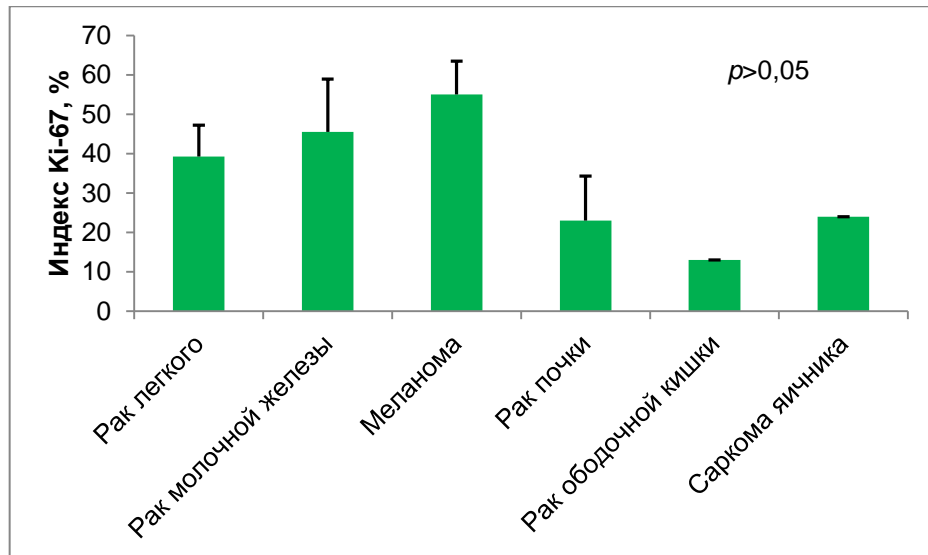


Рисунок 15 – Средние значения индекса пролиферативной активности Ki-67 различных типов метастатических опухолей головного мозга

При оценке корреляции между ИКД и значениями индекса пролиферативной активности Ki-67 отмечена достоверная обратная зависимость ($r = -0,774$; $p = 0,014$) (рисунок 16).

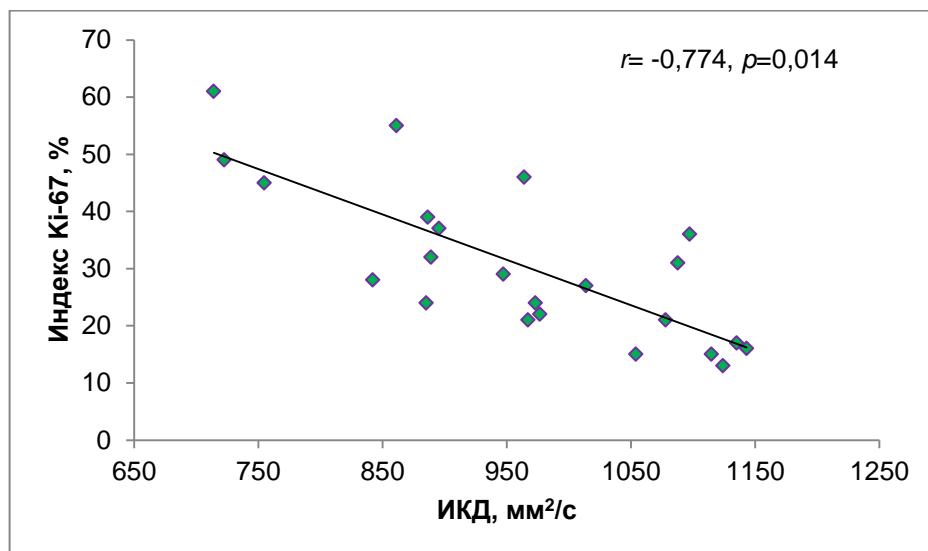


Рисунок 16 – Анализ корреляционной зависимости между значениями ИКД и индексом пролиферативной активности Ki-67 метастатических опухолей головного мозга: кривая корреляции между ИКД и значениями индекса пролиферативной активности Ki-67 показывает достоверную обратную зависимость

3.3.1 Влияние показателей измеряемого коэффициента диффузии на выживаемость пациентов с метастазами

Оценка влияния значений ИКД на общую выживаемость пациентов показала: при значении ИКД метастатических опухолей головного мозга более $947 \text{ мм}^2/\text{с}$ общая выживаемость пациентов составила в среднем 9,8 мес. (95 % ДИ 8,6–11,3), при значении ИКД менее $947 \text{ мм}^2/\text{с}$ общая выживаемость данной группы пациентов достоверно ниже и в среднем составила 6,4 мес. (95 % ДИ 3,7–9,1; $p = 0,019$). Общая выживаемость пациентов в зависимости от значения ИКД метастатических опухолей представлена на рисунке 17.

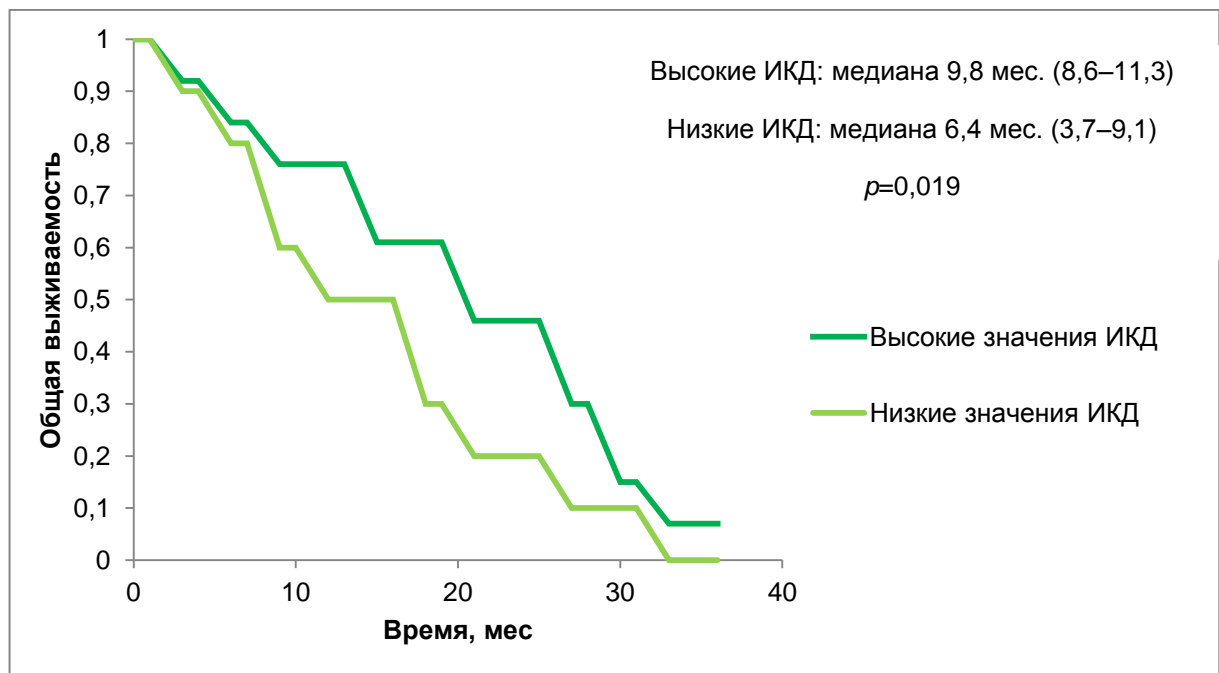


Рисунок 17 – Кривые Каплана – Мейера для низких и высоких значений ИКД показывают общую выживаемость пациентов с метастатическими опухолями головного мозга

Пример 1: Пациенту П. проведена МРТ с помощью аппарата «Siemens Magnetom Essenza 1,5 Т» (Германия) в комплексе с импульсной последовательностью DWI. На рабочей станции с помощью программного

обеспечения Siemens создана ИКД-карта (рисунок 18). Проведено измерение ИКД патологического образования путем его выделения инструментами ROI с подсчетом ИКД с помощью DICOM-просмотрщика. ИКД составил 842 мм²/сек.

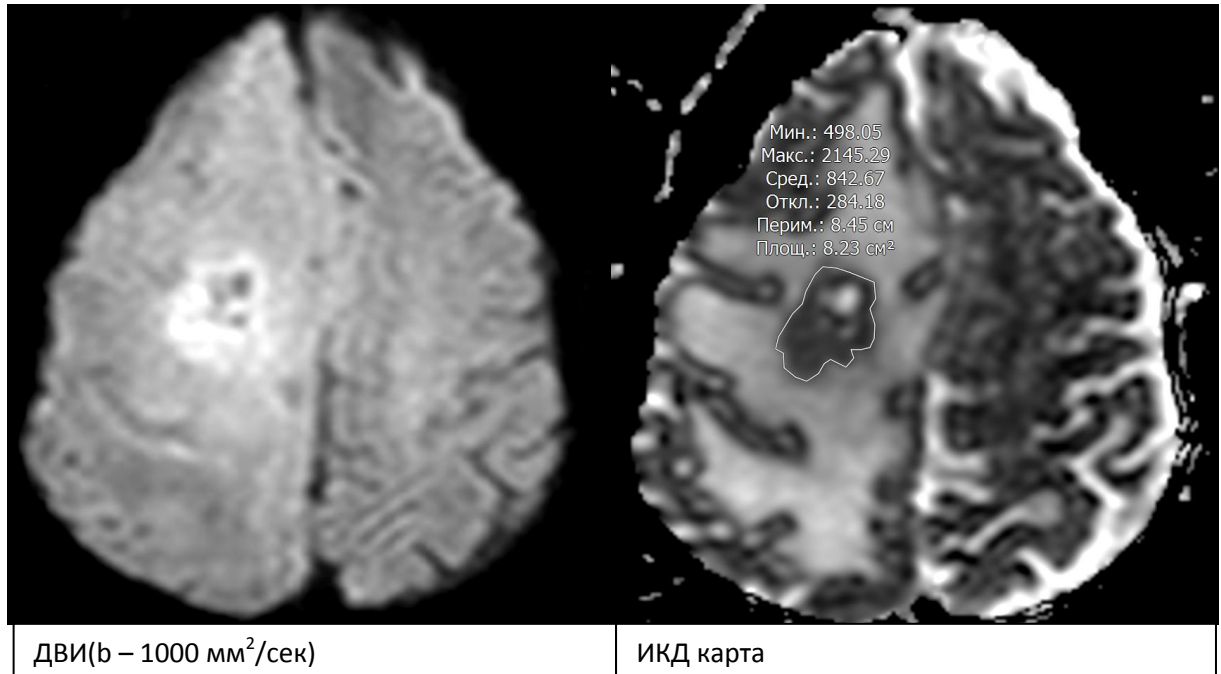


Рисунок 18 – Выделение области интереса при подсчете ИКД

Вывод 1: С помощью анализа кривой корреляции между ИКД и значениями индекса пролиферативной активности Ki-67 (рисунок 15), прогнозируемый индекс пролиферативной активности для значения ИКД 842 мм²/сек составляет 40 %, соответственно опухоль считается высоко агрессивной. Высокий индекс пролиферативной активности Ki-67 опухоли свидетельствует о высокой агрессивности, является показателем того, что опухоль с более высокой вероятностью ответит на химиотерапевтическое лечение.

Вывод 2: С помощью анализа кривой Каплана – Мейера (рисунок 17), предполагаемая медиана выживаемости пациента составляет 6,4 мес. Вероятность выживаемости 10 мес. – 60 %, 20 мес. – 20 %, 30 мес. – 10 % соответственно.

По полученным значениям спрогнозировано течение заболевания у данного пациента с метастазами в головной мозг: быстрый рост опухоли, низкую

продолжительность жизни и высокую вероятность неблагоприятного исхода. Учитывая прогнозируемую высокую скорость развития заболевания и низкую выживаемость, назначение соответствующей терапии необходимо проводить незамедлительно.

Пример 2: Пациенту Н. проведена МРТ с помощью аппарата «Siemens Magnetom Essenza 1,5 Т» (Германия) в комплексе с импульсной последовательностью DWI. На рабочей станции с помощью программного обеспечения Siemens создана ИКД-карта (рисунок 19). Проведено измерение ИКД патологического образования путем его выделения инструментами ROI с подсчетом ИКД, с помощью DICOM-просмотрщика. ИКД составил 1 174 мм²/сек.

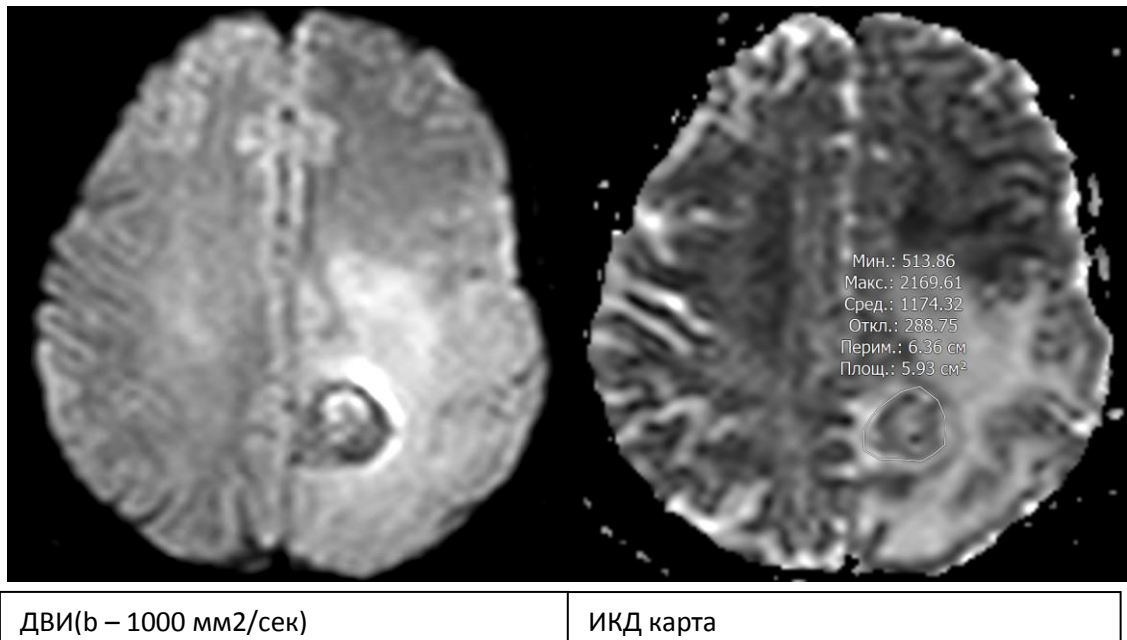


Рисунок 19 – Выделение области интереса при подсчете ИКД

Вывод 1: С помощью анализа кривой корреляции между ИКД и значениями индекса пролиферативной активности Ki-67, прогнозируемый индекс пролиферативной активности для значения ИКД 1 174 мм²/сек составляет 13 %, соответственно опухоль считается менее агрессивной. Не высокий индекс пролиферативной активности опухоли является показателем того, что опухоль, при определённых условиях, в большей мере отреагирует на гормонотерапию.

Вывод 2: С помощью анализа кривой Каплана – Мейера, предполагаемая медиана выживаемости пациента составит 9,8 мес. Вероятность выживаемости 10 мес. – 75 %, 20 мес. – 50 %, 30 мес. – 15 % соответственно.

По полученным значениям спрогнозировано течение заболевания у данного пациента с метастазами в головной мозг: относительно медленный рост опухоли, относительно большую продолжительность жизни и высокую вероятность благоприятного исхода. Учитывая прогнозируемую низкую скорость развития заболевания и ожидаемую большую выживаемость, может быть проведено плановое комплексное лечение.

Данный способ оценки прогноза может быть широко использован в дооперационной дифференциальной диагностике злокачественных образований головного мозга, определении тактики ведения и выбора оптимального вида лечения, а также в прогнозировании выживаемости пациентов с метастазами в головной мозг.

ГЛАВА 4 ОЦЕНКА ПРОЛИФЕРАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА И СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ ОПУХОЛЕЙ ПОЗВОНОЧНОГО КАНАЛА

В исследование включены МР-томограммы с ДВИ 36 прооперированных пациентов с опухолями позвоночного канала. Среди пациентов было 19 женщин и 17 мужчин, средний возраст составил $(52,8 \pm 11,4)$ лет.

Исходя из анатомического принципа, опухоли позвоночного канала были представлены следующими типами: экстрадуральные ($n = 9$), интрадуральные экстремедуллярные ($n = 22$) и интрадуральные интрамедуллярные опухоли ($n = 5$).

Гистологические варианты опухолей представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Гистологические варианты опухолей позвоночного канала

Тип опухоли	Степень злокачественности опухоли по классификации ВОЗ			
	G = I	G = II	G = III	G = IV
Экстрадуральные ($n = 9$)	Кавернозная гемангиома ($n = 2$) Капиллярная гемангиома ($n = 1$) Ангиомиолипома ($n = 1$)	Миксоидная липосаркома ($n = 1$)	Мезенхимальная хондросаркома ($n = 1$)	Метастазы аденокарциномы легких ($n = 1$), папиллярного рака щитовидной железы ($n = 1$) и плоскоклеточного рака предстательной железы ($n = 1$)
Интрадуральные экстремедуллярные ($n = 22$)	Гемангиобластома ($n = 3$) Невринома ($n = 7$) Менинготелиоматозная менингиома ($n = 2$) Фиброзная менингиома ($n = 1$) Смешанная менингиома ($n = 3$)	Светлоклеточная менингиома ($n = 1$)	Папиллярная менингиома ($n = 3$) Рабдоидная менингиома ($n = 2$)	—

Продолжение таблицы 6

Тип опухоли	Степень злокачественности опухоли по классификации ВОЗ			
	G = I	G = II	G = III	G = IV
Интрамедуллярные (n = 5)	Миксопапиллярная эпендимома (n = 1), Пилоцитарная астроцитомы (n = 1)	Протоплазматическая астроцитомы (n = 1)	Плазмноклеточная миелома (n = 1) Анапластическая эпендимома (n = 1)	—

Клинический пример пациента с опухолью позвоночного канала представлен на рисунке 20.

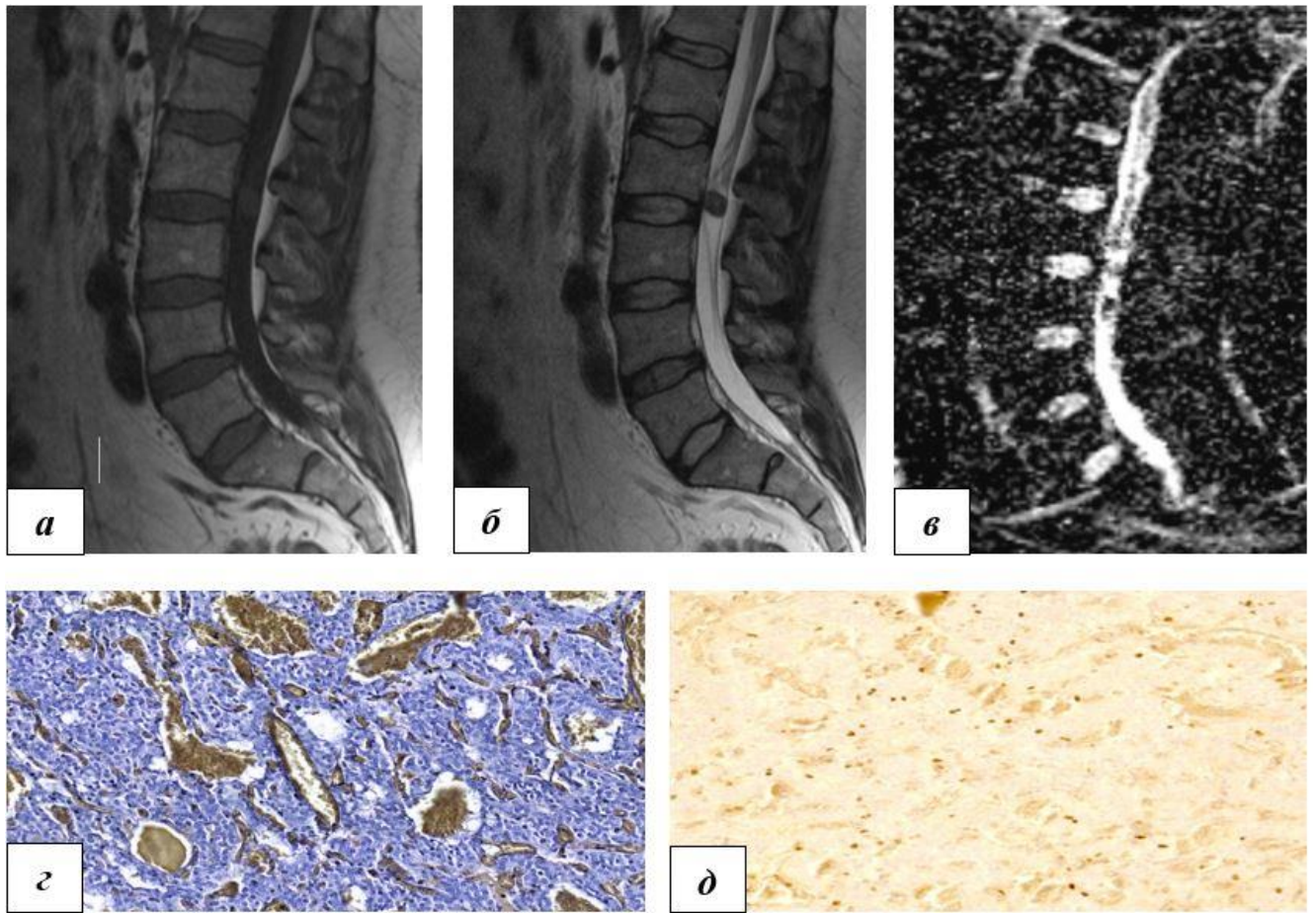


Рисунок 20 – МР-томограммы и патоморфологическая картина интрадурального экстрamedулярного объемного образования на уровне тела L_{II} позвонка *а* – T1-ВИ; *б* – T2-ВИ; *в* – ДВИ с ИКД равным 978 мм²/с; *г* – световая микроскопия, окраска гематоксилин-эозином, картина гемангиобластомы (G = I), клеточная плотность составила 1 372 клеток\мм³; *д* – окраска моноклональными антителами МВ-1, индекс пролиферативной активности Ki-67 = 3 %

В группе экстрадуральных объемных образований средние значения ИКД для опухолей низкой степени (G = I-II) и высокой степени злокачественности (G = III-IV) составили, соответственно, (1 390 ± 94) мм²/с и (821 ± 111) мм²/с. При сравнении средних значений ИКД нами получено достоверное различие между опухолями G = I-II и G = III-IV (p = 0,008) (рисунок 21 а). Однако следует учитывать малое количество случаев (9) для выборки экстрадуральных объемных образований. Для группы интрадуральных экстрamedулярных новообразований опухоли G = I-II имели среднее значение ИКД равное (1 328 ± 172) мм²/с,

а опухоли G = III – (957 ± 50) мм²/с. При сравнении средних значений ИКД между экстрамедуллярными опухолями различной степени злокачественности нами также получено достоверное различие ($p = 0,003$) (рисунок 21 б). Группа интрамедуллярных опухолей G = I-II имела среднее значение ИКД равное $(1\ 604 \pm 28)$ мм²/с, а опухоли G = III – $(1\ 066 \pm 74)$ мм²/с. Сравнение средних значений ИКД для указанных групп опухолей не показало достоверных различий ($p = 0,817$) (рисунок 21 в).

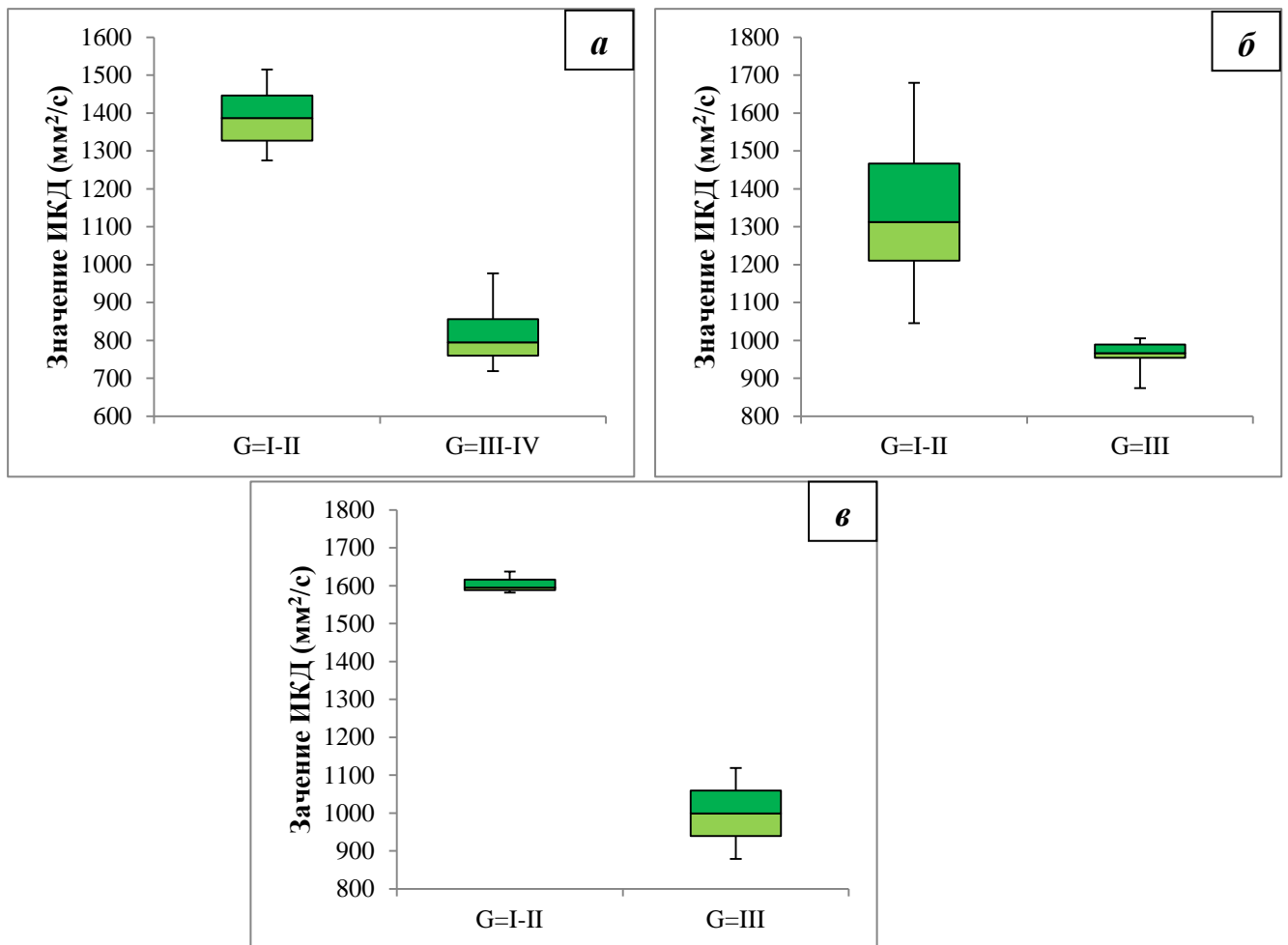


Рисунок 21 – Сравнение средних значений ($M \pm SD$) ИКД в опухолях различной степени злокачественности: а – сравнение ИКД между экстрадуральными опухолями G = I-II/G = III-IV ($p = 0,008$); б – сравнение ИКД между интрадуральными экстрамедуллярными опухолями G = I-II/G = III ($p = 0,003$); в – сравнение ИКД между интрамедуллярными опухолями G = I-II/G = III ($p = 0,817$)

Клеточная плотность опухолей различной степени злокачественности варьировала в широких пределах: для группы экстрадуральных новообразований от 895 до 1 772 клеток/мм³ (среднее значение $(1\ 144 \pm 353)$ клеток/мм³), для интрадуральных экстрамедуллярных – от 862 до 1 616 клеток/мм³ (среднее значение $(1\ 354 \pm 186)$ клеток/мм³) и для интрадуральных интрамедуллярных объемных образований – от 862 до 1 616 клеток/мм³ (среднее значение $(1\ 254 \pm 247)$ клеток/мм³). Во всех группах опухолей достоверных различий между клеточной плотностью опухолей различной степени злокачественности выявлено не было ($p = 0,623$, $p = 0,471$, $p = 0,533$ соответственно для экстрадуральных, интрадуральных экстрамедуллярных и интрамедуллярных объемных образований).

Индекс пролиферативной активности в различных группах опухолей также варьировал в широких пределах. Так, для группы экстрадуральных опухолей G = I-II индекс Ki-67 варьировал от 2 до 4 % (среднее значение $(2,8 \pm 0,83)$ %), а для опухолей G = III-IV – от 12 до 27 % (среднее значение $(19,75 \pm 6,6)$ %); в группе интрадуральных экстрамедуллярных опухолей G = I-II – от 1 до 5 % (среднее значение $(2,9 \pm 1,5)$ %), для опухолей G = III – от 7 до 11 % (среднее значение $(9 \pm 2,8)$ %); для интрадуральных интрамедуллярных опухолей G = I-II – от 2 до 6 % (среднее значение $(2,3 \pm 0,57)$ %) и для G = III опухолей индекс Ki-67 – от 7 до 19 % (среднее значение $(7,8 \pm 7,35)$ %). При сравнении средних значений индекса Ki-67 между опухолями различной степени злокачественности были получены достоверные различия (рисунок 22 а, б, в).

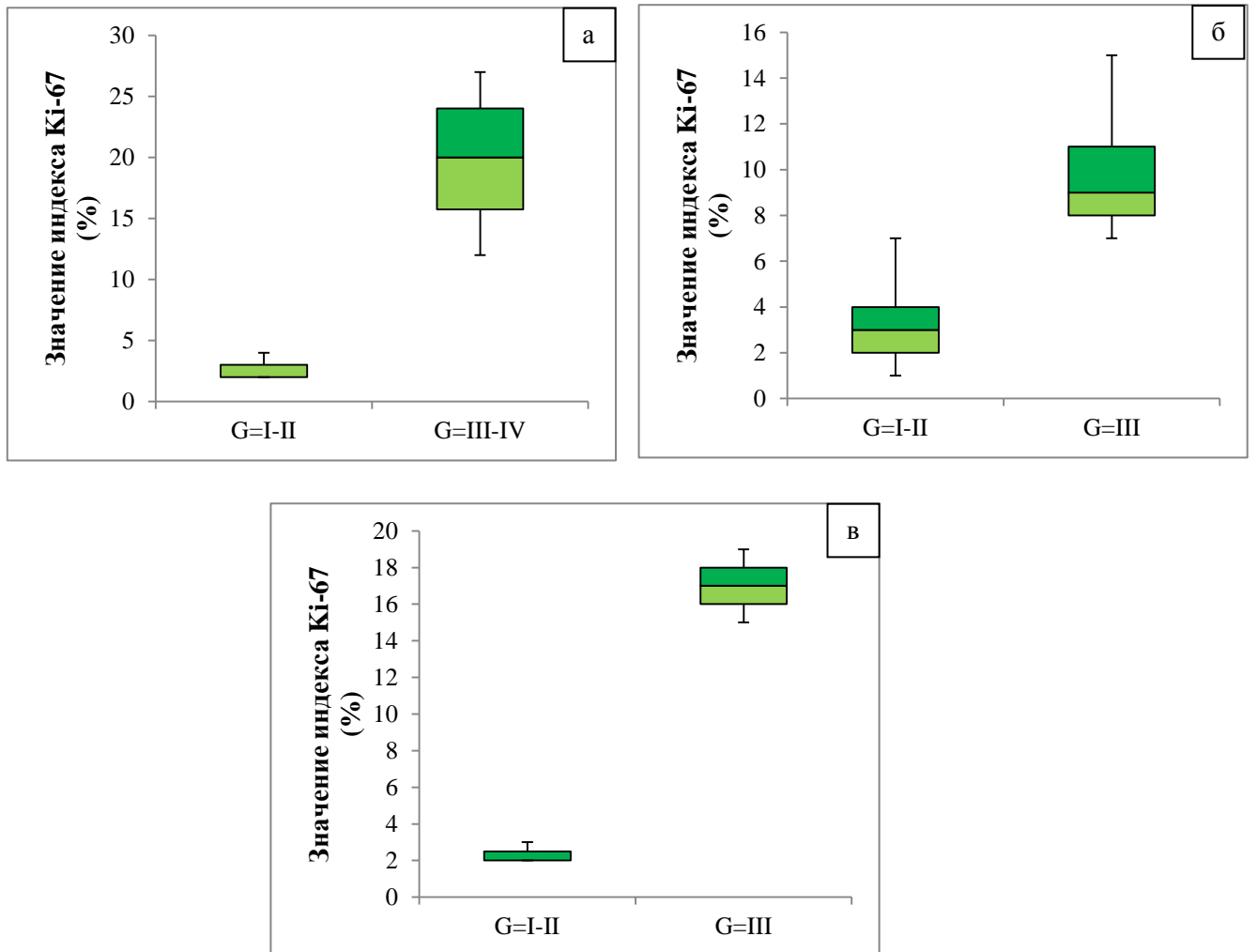


Рисунок22 – Сравнение средних значений ($M \pm SD$) индекса Ki-67 в опухолях различной степени злокачественности: *a* – сравнение Ki-67 между экстрадуральными опухолями $G = I-II/G = III-IV$ ($p = 0,007$); *б* – сравнение Ki-67 между интрадуральными экстрамедуллярными опухолями $G = I-II/G = III$ ($p = 0,002$); *в* – сравнение Ki-67 между интрамедуллярными опухолями $G = I-II/G = III$ ($p = 0,633$)

Анализ корреляционной зависимости между значениями ИКД и клеточной плотностью в различных группах опухолей показал отсутствие статистически значимой зависимости. При оценке корреляции между ИКД и значениями индекса пролиферативной активности Ki-67 отмечена выраженная обратная корреляционная зависимость в группах экстрадуральных ($r = -0,88$, $p = 0,004$) и интрадуральных экстрамедуллярных опухолей ($r = -0,699$, $p = 0,0057$)

(рисунок 23 а, б, в).

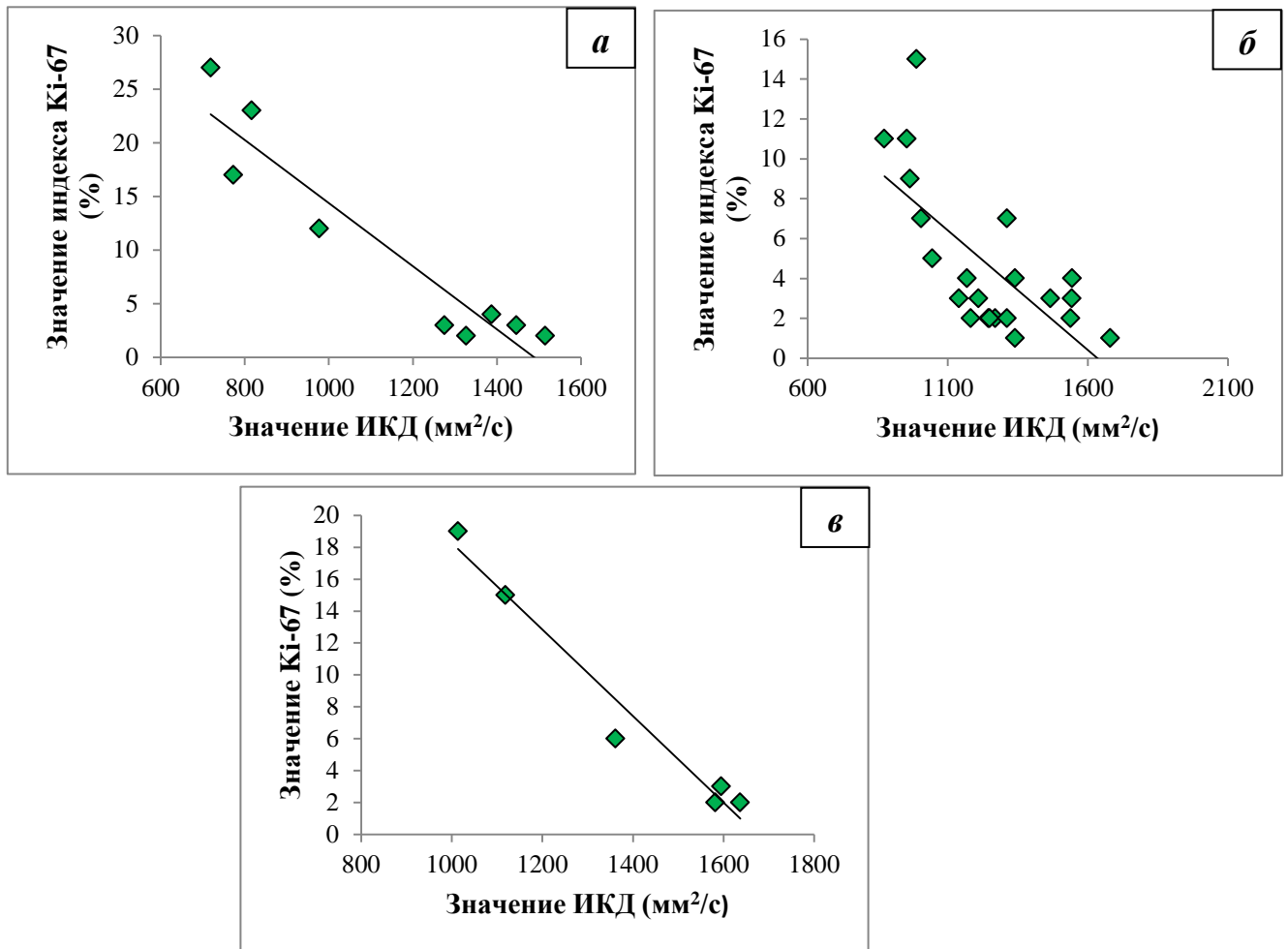


Рисунок 23 – Результаты анализа корреляционной зависимости между значениями ИКД и индексом Ki-67: *а* – для экстрадуральных опухолей ($r = -0,88$, $p = 0,004$); *б* – для интрадуральных экстрамедуллярных опухолей ($r = -0,699$, $p = 0,0057$); *в* – для интрамедуллярных опухолей ($r = -0,77$, $p = 0,648$)

Средние значения ИКД опухолей низкой степени злокачественности достоверно выше ИКД опухолей высокой степени злокачественности, в частности, в группах экстрадуральных и интрадуральных экстрамедуллярных объемных образований. Более того, для данных групп опухолей позвоночного канала характерно наличие статистически значимой корреляционной зависимости между значениями ИКД и индексом пролиферативной активности Ki-67. Полученные данные позволяют предположить, что ИКД косвенно отражает

патоморфологические изменения в ткани опухоли.

Полученные данные позволяют предположить, что при значениях ИКД менее $900 \text{ мм}^2/\text{с}$ и менее $1\,000 \text{ мм}^2/\text{с}$ для экстрадуральных и интрадуральных экстрамедуллярных опухолей, соответственно, последние обладают высоким пролиферативным потенциалом. Как известно, пролиферативный потенциал – это необходимый фактор для роста опухоли, ее прогрессии, агрессивного поведения и метастазирования. В связи с этим, определение пролиферативного потенциала опухоли в предоперационном периоде играет одно из первостепенных значений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пролиферативный потенциал – это необходимый фактор для роста опухоли, ее прогрессии, агрессивного поведения и метастазирования. В связи с этим, определение пролиферативного потенциала опухоли в предоперационном периоде играет одно из первостепенных значений.

Проведенное исследование наглядно показало, что значения ИКД и индекс пролиферативной активности Ki-67 глиальных опухолей низкой и высокой степени злокачественности имеют достоверные различия, что согласуется с опубликованными исследованиями ряда авторов [50, 144, 151, 152, 153]. Также имеет место обратная корреляционная зависимость между значениями ИКД и индексом Ki-67 для глиом всех степеней злокачественности. Для глиом высокой степени градации характерны низкие значения ИКД, для глиом низкой степени градации высокие значения ИКД. Полученные данные могут быть использованы в комплексном планировании степени резекции опухоли (СРО). СРО является доказанным прогностическим фактором выживаемости пациентов с ГВЗ. Ряд авторов установили достоверную корреляционную зависимость между объемом СРО и общей выживаемостью пациентов с ГВЗ. Так, в клинической серии Lacroix et al. [27] наглядно продемонстрировано, что значения общей выживаемости пациентов с ГВЗ при 95–100 % и при < 98 % СРО составили в среднем 13 и 8,8 месяцев соответственно. В исследовании Sanai et al. [136] установлено, что у пациентов с впервые диагностированными ГВЗ, выполненная ≥ 78 % СРО позволяет достоверно увеличить общую выживаемость пациентов. Улучшить результаты хирургического лечения может использование 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) [1], которую можно наблюдать с помощью операционного микроскопа, имеющего специальный сине-фиолетовый режим освещения с длиной волны 400–440 нм, а также с помощью эндоскопической техники в режиме фотодинамической диагностики. Важно отметить, что при интраоперационной визуализации опухолевой ткани в режиме флуоресценции, принято выделять три основные зоны: (1) зона некроза, не имеющая участков

флуоресценции (или имеющая слабый красный оттенок флуоресценции); (2) зона собственно опухолевой ткани, характеризующаяся ярко розовым и/или фиолетовым оттенком флуоресценции; и (3) зона инфильтрированного опухолью прилежащего мозгового вещества с «неопределенной» флуоресценцией. Idoate et al. [123] пришли к заключению, что интенсивность флуоресценции напрямую зависит от значения клеточной плотности опухоли. Более того, ряд авторов утверждает, что применение ФН-5-АЛК при микронейрохирургической резекции ГВЗ позволяет увеличить не только СРО, но и общую выживаемость пациентов. Как известно, очаги высокой клеточной плотности ГВЗ, как правило, являются источниками рецидива последних, а согласно результатам некоторых исследований, очаги высокой клеточной плотности ряда злокачественных эпителиальных опухолей коррелируют с низкими значениями ИКД [3, 50, 78, 125, 144, 151, 152, 153]. Анализ корреляционной зависимости между значениями ИКД и клеточной плотностью в различных группах глиом в данном исследовании показал отсутствие статистически значимой зависимости. Полученные низкие значения ИКД для некоторых опухолей, по-видимому, связаны с особенностями их биологии и микроструктурного строения. Богатая коллагеновыми и ретикулиновыми волокнами опухолевая строма значительно ограничивает диффузию свободных молекул воды, что в конечном итоге находит свое отражение в низких значениях ИКД. Этому же мнению придерживаются некоторые исследователи [111, 148]. Комплексная оценка катамнеза пациентов с глиальными опухолями в данном исследовании, продемонстрировала, что ИКД является статистически значимым прогностическим фактором общей выживаемости пациентов с глиомами головного мозга.

В данном исследовании значения ИКД и индекс пролиферативной активности Ki-67 для некоторых форм менингиом имеют достоверные различия. Кроме того, имеет место обратная корреляционная зависимость между значениями ИКД и индексом Ki-67. Для анапластических менингиом характерны низкие значения ИКД, для доброкачественных менингиом высокие значения ИКД. Что касается исследований, посвященных применению ДВ МРТ в

дифференциальной диагностике менингиом головного мозга, то некоторые результаты исследований трактуются неоднозначно [44, 51, 63, 103, 143]. Неоднозначность результатов, полученных авторами указанных исследований, можно объяснить различными подходами к методике подсчета ИКД по данным ДВИ, а также отсутствие градации по степеням злокачественности менингиом в некоторых наблюдениях. Анализ данных катамнеза пациентов с менингиомами головного мозга показал, что менингиомы I степени градации связаны с относительно хорошим исходом и, как правило, такие опухоли не рецидивируют. Рецидивы возникают при атипичной форме менингиомы (II степень, от 5 % до 15 %), и анапластической форме менингиомы (III степень – 12 %). Рецидив характерен для менингиом с низкими значениями ИКД и высоким уровнем пролиферативной активности, порой, несмотря на радикальность резекции опухоли, а лучевая терапия менингиом с высоким уровнем пролиферативной активности уменьшает вероятность появления рецидивов.

В проведенном исследовании выявлена статистически значимая корреляционная зависимость между значениями ИКД и индексом пролиферативной активности метастазов в головном мозге. Исследование также подтвердило, что ИКД, является статистически значимым прогностическим фактором для общей выживаемости пациентов с метастазами в головной мозг, что согласуется с рядом работ, посвященных изучению зависимости между значениями ИКД злокачественных опухолей и общей выживаемостью пациентов. Так, в клинической серии L. Curvo-Semedo с соавт. [67] показано, что низкие значения ИКД при колоректальном раке ассоциированы с высокой степенью агрессивности опухоли, плохим ответом пациентов на проводимую терапию и низкой общей выживаемостью. Аналогичные результаты получены при исследовании данных параметров у пациентов с диагнозом рака легкого [68] и молочной железы [148]. В случае ряда опухолей головного мозга (лимфомы и макроаденомы гипофиза) полученные высокие значения ИКД являются неблагоприятными прогностическими факторами для выживаемости данной группы пациентов [62, 126]. В исследовании R. Zakaria с соавт. [65] наглядно

продемонстрировано, что при значении ИКД метастатических опухолей головного мозга более $919 \text{ мм}^2/\text{с}$ отмечается достоверное увеличение общей выживаемости пациентов – 9,7 мес. (95 % ДИ 8,5–11,0) против 6,2 мес. (95 % ДИ 3,7–8,8; $p = 0,049$). С.-С. Lee с соавт. в своей клинической серии из 42 пациентов с метастазами в головной мозг не получили достоверных различий в общей выживаемости пациентов с различными значениями ИКД после проведенных курсов радиохирургии [36].

Исследование опухолей позвоночного канала наглядно показало, что значения ИКД и индекс пролиферативной активности Ki-67 у экстрадуральных и интрадуральных экстрамедуллярных опухолей имеют достоверные различия. Также имеет место корреляционная зависимость между значениями ИКД и индексом Ki-67 для данных групп опухолей.

Методика ДВ МРТ с подсчетом ИКД позволяет нейрохирургу уже на этапе предоперационной подготовки предположить природу опухолевого поражения, определить тактику ведения пациента (вид и объем оперативного вмешательства, степень хирургической агрессии, применение различных методов нейронавигации, в том числе применение флуоресцентной навигации с 5-аминолевулиновой кислотой, необходимость применения интраоперационного нейромониторинга, химио- и лучевой терапии и т. д.), а также спрогнозировать выживаемость и возможность рецидива опухоли. Заблаговременное использование всех возможностей современной нейроонкологии, позволяет достигнуть максимально возможной степени резекции опухоли и, как следствие, добиться увеличения длительности безрецидивного периода, увеличить общую выживаемость у данной группы пациентов.

Использование МРТ с ДВИ и построением ИКД-карт в комплексной диагностике опухолей ЦНС позволяет предположить природу образования, а также его пролиферативный потенциал до проведения гистологического и иммуногистохимического исследований.

Полученные на дооперационном этапе данные о пролиферативном потенциале опухоли позволяют подобрать наиболее рациональную тактику

ведения пациентов с опухолями головного мозга, вид и объем оперативного вмешательства, необходимость проведения химиотерапии и лучевой терапии.

Структурированные данные о характере значений ИКД и выживаемости пациентов позволяют использовать этот метод в комплексной оценке прогнозирования течения заболевания у пациентов с опухолями ЦНС.

ВЫВОДЫ

1. Характеристики полученных карт измеряемого коэффициента диффузии различных опухолей центральной нервной системы имеют достоверные различия:

- для глиом высокой степени градации характерны низкие значения карт измеряемого коэффициента диффузии ($864,6 \pm 154$) мм²/сек), для глиом низкой степени градации высокие значения ($1\ 260 \pm 127$) мм²/сек);

- значения для атипичных менингиом составили ($1\ 113,1 \pm 180$) мм²/сек, для анапластических ($689 \pm 31,1$) мм²/сек;

- для экстрадуральных опухолей позвоночного канала низкой степени градации ($1\ 390 \pm 94,8$) мм²/сек, высокой степени градации ($821,25 \pm 111,1$) мм²/сек, для группы интрадуральных экстрамедуллярных опухолей низкой степени градации ($1\ 328,7 \pm 172,06$) мм²/сек, для высокой степени градации ($957,6 \pm 50,7$) мм²/сек.

2. Определяется достоверная обратная корреляционная зависимость полученных значений измеряемого коэффициента диффузии глиальных опухолей, менингиом, метастатических опухолей центральной нервной системы и опухолей позвоночного канала от индекса пролиферативной активности Ki-67.

3. Полученные данные позволяют предположить, что при значениях измеряемого коэффициента диффузии менее 950 мм²/сек, глиальная опухоль имеет злокачественную природу и высокий пролиферативный потенциал, а значение измеряемого коэффициента диффузии менее 750 мм²/сек позволяет отличать типические и атипические формы менингиом от анапластических.

4. Метод определения значений измеряемого коэффициента диффузии может быть использован в прогнозировании выживаемости пациентов со злокачественными опухолями центральной нервной системы. В частности значения измеряемого коэффициента диффузии глиом менее 978,2 мм²/сек как правило характеризуются низкой выживаемостью данной группы пациентов, аналогично значениям измеряемого коэффициента диффузии метастазов в головном мозге менее 947,2 мм²/сек.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенту с подозрением на опухолевое поражение головного мозга, необходимо проводить магнитно-резонансную томографию головного мозга с дополнительной импульсной последовательностью диффузионно-взвешенных изображений, толщиной среза 1 мм для возможности сопоставления изображений (fusion) на нейронавигационной станции при b-факторе не ниже $800 \text{ мм}^2/\text{с}$, с созданием параметрической карты измеряемого коэффициента диффузии.

2. При наличии у пациента патологического очага в головном мозге рентгенологом проводится расчёт измеряемого коэффициента диффузии в области интереса (локализации опухоли) путем её выделения инструментами (ROI) в программе-просмотрщике DICOM снимков. Измеряемый коэффициент диффузии вычисляется на нескольких срезах с наибольшими диаметрами образования. В область интереса не включаются кистозные и некротические зоны опухоли. Полученные значения измеряемого коэффициента диффузии вносятся в описательную часть протокола исследования.

3. Полученные значения измеряемого коэффициента диффузии в опухоли могут быть сопоставлены нейрохирургом с табличными значениями измеряемого коэффициента диффузии глиом, менингиом, метастазов, опухолей позвоночного канала, представленных в данном исследовании, а также с кривыми Каплана – Мейера, представленных в данном исследовании в рамках комплексной оценки прогноза течения заболевания.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГВЗ	глиомы низкой степени злокачественности
ГНЗ	глиомы низкой степени злокачественности
ГЭБ	гематоэнцефалический барьер
ДАП	диффузное аксональное повреждение
ДВ МРТ	диффузионной-взвешенная магнитно-резонансная томография
ДВИ	диффузионно-взвешенные изображения
ИКД	измеряемый коэффициент диффузии
КТ	компьютерная томография
ЛТ	лучевая терапия
МРТ	магнитно-резонансная томография
МСКТ	мультиспиральная компьютерная томография
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
СРО	степень резекции опухоли
T1-ВИ	MP-изображения, взвешенные по T1
T2-ВИ	MP-изображения, взвешенные по T2
ЦНС	центральная нервная система
DWI (diffusion weighted imaging)	диффузионно-взвешенное изображение
FLAIR	изображения с подавлением сигнала от свободного ликвора
FOV (field of view)	полеобзора
G (grade)	степень градации
M (mean)	среднее
ROI (region of interest)	регионинтереса
SD (standard deviation)	стандартное отклонение
SE (spinecho)	импульсная последовательность спиновое эхо

TE (Time Echo)

время эхо

TR (Time Repetition)

время повторения

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бывальцев, В. А. Применение флуоресцентной навигации с 5-аминолевулиновой кислотой в хирургии глиобластомы: метаанализ / В. А. Бывальцев, И. А. Степанов // Сибирский онкологический журнал. – 2017. – № 4. – С. 54–64.
2. Возможности позитронно-эмиссионной томографии в диагностике злокачественных опухолей головного мозга (обзор литературы) / И. М. Иващенко, П. Г. Шнякин, А. А. Катаева [и др.] // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2018. – № 4. – С. 72–87.
3. Диффузионно-взвешенная МРТ в диагностике новообразований задней черепной ямки / С. В. Серков, И. Н. Пронин, Л. М. Фадеева [и др.] // Медицинская визуализация. – 2004. – № 2. – С. 66–75.
4. Диффузно-взвешенные изображения в исследовании опухолей головного мозга и перитуморального отёка / И. Н. Пронин, В. Н. Корниенко, Л. М. Фадеева [и др.] // Вопросы нейрохирургии. – 2002. – № 1. – С. 7–11.
5. Жукова, Т. Клинико-морфологические особенности роста нейроэпителиальных опухолей / Т. Жукова, А. Смянович, М. Недзьведь // Litres. – 2017. – С. 148.
6. Журавлева, М. А. Возможности перфузионной КТ в выявлении и оценке случаев псевдопрогрессирования после комбинированного лечения супратенториальных глиом / М. А. Журавлева, Т. Н. Трофимова, А. С. Шершевер // Лучевая диагностика и терапия. – 2015. – № 3. – С. 15–23.
7. Зубова, С. Г. TOR-центрическая концепция регуляции митогенных, метаболических и энергетических сигнальных путей в клетке / С. Г. Зубова, Ж. В. Шитикова, Т. В. Поспелова // Цитология. – 2012. – № 8. – С. 589–602.
8. Колотов, К. А. Иммуногистохимические особенности глиальных опухолей головного мозга / К. А. Колотов, О. В. Машковцев, Б. Н. Бейн // Онкология, Медицинский альманах. – 2012. – № 4. – С. 66–69.
9. Корниенко, В. Н. Диагностическая нейрорадиология : в 3 т. Т. 2 /

В. Н. Корниенко, И. Н. Пронин – Москва : Медицина, 2008. – 463 с.

10. Нейрорентгенологическая диагностика воспалительной псевдотуморозной демиелинизации / С. В. Серков, И. Н. Пронин, А. В. Голанов [и др.] // Нейроиммунология. – 2004. – № 2. – С. 91–92.

11. Никитин, К. В. Локальные повреждения и некрозы ткани головного мозга после лучевой терапии и стереотаксической радиохирургии интракраниальных объемных образований / К. В. Никитин // Вопросы нейрохирургии. – 2010. – № 2. – С. 55–63.

12. Олигодендроглиальные опухоли: иммуногистохимические особенности и химиотерапия (краткий обзор литературы) / Ван Юньпэн, В. Е. Олюшин, А. А. Скоромец [и др.] // Неврологический вестник. – 2008. – № 1. – С. 77–80.

13. Опыт применения интраоперационного конусно-лучевого компьютерного томографа и современной системы навигации в хирургическом лечении заболеваний позвоночника и спинного мозга / И. Н. Шевелев, Н. А. Коновалов, В. М. Старченко [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. – 2014. – № 3. – С. 21–29.

14. Перфузионная компьютерная томография в динамической оценке эффективности лучевой терапии при вторичном опухолевом поражении головного мозга / М. Б. Долгушин, И. Н. Пронин, В. Н. Корниенко [и др.] // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2008. – № 4. – С. 36–47.

15. Пронин, И. Н. Диагностика новообразований спинного мозга и позвоночника. / И. Н. Пронин // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2004. – № 15. – Р. 31–37.

16. ПЭТ – диагностика внутричерепных менингиом / З. Л. Бродская, Т. Ю. Скворцова, З. О. Малахова [и др.] // Медицинская визуализация. – 2012. – № 2. – С. 18–29.

17. Редкий случай интравентрикулярного рецидива метастаза меланомы, удаленного с использованием эндоскопической ассистенции / В. А. Бывальцев, В. А. Сорокиков, С. Ю. Панасенков [и др.] // Вопросы нейрохирургии им.

Н. Н. Бурденко. – 2010. – № 2. – С. 29–33.

18. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / под ред. С. В. Петрова, Н. Т. Райхлина. – Казань, 2000. – 288 с.

19. Серков, С. В. Диффузионно-взвешенная МРТ в диагностике опухолей головного мозга : специальность 14.00.28 «Нейрохирургия», 14.00.19 «Лучевая диагностика, лучевая терапия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Серков Сергей Владимирович ; Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко. – Москва, 2005. – 193 с. – Библиогр.: с. 178–193. – Текст : непосредственный.

20. Скворцова, Т. Ю. Диагностика ранних метаболических признаков прогрессии церебральной глиомы при помощи ПЭТ с [11С] метионином / Т. Ю. Скворцова, З. Л. Бродская, А. Ф. Гурчин // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. – 2012. – № 1. – С. 41–47.

21. Сравнительное изучение особенностей визуализации глиальных опухолей при ПЭТ с различными туморотропными радиофармпрепаратами / Н. А. Костеников, Н. П. Фадеев, Л. А. Тютин [и др.] // Медицинская визуализация. – 2013. – № 2. – С. 83–90.

22. Тоноян, А. С. Диффузионно-куртозисная МРТ в диагностике злокачественности глиом головного мозга / А. С. Тоноян, И. Н. Пронин, Д. И. Пицхелаури [и др.] // Медицинская визуализация. – 2015. – № 1. – Р. 7–18.

23. Факторы, влияющие на исход хирургического лечения экстрamedуллярных опухолей спинного мозга: мультицентровое исследование / В. А. Бывальцев, В. А. Сороковиков, Б. Б. Дамдинов [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. – 2014. – № 6. – Р. 15–23.

24. Цитко, Е. Л. Сравнительный анализ диагностической ценности современных методов нейровизуализации при объемных образованиях головного мозга / Е. Л. Цитко, А. Ф. Смеянович // Новости хирургии. – 2012. – № 3. – С. 65–73.

25. Цыбульская, Ю. А. Перфузионная компьютерная томография в диагностике интракраниальных образований / Ю. А. Цыбульская // Медицинская

визуализация. – 2014. – № 3. – С. 40–50.

26. A hierarchy of self-renewing tumor-initiating cell types in glioblastoma / R. Chen, M. C. Nishimura, S. M. Bumbaca [et al.] // *Cancer Cell*. – 2010. – № 17. – P. 362–375. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.12.049.

27. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival / M. Lacroix, D. Abi-Said, D. R. Fournay [et al.] // *J Neurosurg*. – 2001. – № 2. – P. 190–198. DOI: 10.3171/jns.2001.95.2.0190.

28. A rare cause of spinal mass: primary intramedullary spinal cord lymphoma / M. Sivri, H. Erdoğan, I. Allahverdiyev [et al.] // *Spine J*. – 2015. – № 10. – P. 43–44. DOI: 10.1016/j.spinee.2015.06.003.

29. ADC measurements in diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma: a DWI and cellularity study / X. Wu, H. Pertovaara, P. Dastidar [et al.] // *Eur J Radiol*. – 2013. – № 4. – P. 158–164. DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.11.021.

30. Advanced Magnetic Resonance Imaging of the Physical Processes in Human Glioblastoma / J. Kalpathy-Cramer, E. R. Gerstner, K. E. Emblem [et al.] // *Cancer research*. – 2014. – № 74 (17). – P. 4622–4637. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0383.

31. Alterations of the Tumor Suppressor Genes CDKN2A (p16INK4a), p14ARF, CDKN2B (p15INK4b), and CDKN2C (p18INK4c) in Atypical and Anaplastic Meningiomas / J. Boström, B. Meyer-Puttlitz, M. Wolter [et al.] // *Am J Pathol*. – 2001. – № 2. – P. 661–669. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)61737-3.

32. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme / D. Parsons, S. Jones, X. Zhang [et al.] // *Science*. – 2008. – № 321. – P. 1807–1812. DOI: 10.1126/science.1164382.

33. Analysis of HIC-1 methylation and transcription in human ependymomas / A. Waha, A. Koch, W. Hartmann [et al.] // *Int J Cancer*. – 2004. – № 110. – P. 542–549. DOI: 10.1002/ijc.20165.

34. Andre, J. B. Advanced Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging Techniques of the Human Spinal Cord / J. B. Andre, R. Bammer // *Top Magn. Reson. Imaging*. – 2010. – № 6. – P. 367–378. DOI: 10.1097/RMR.0b013e31823e65a1.

35. Apparent diffusion coefficient for differentiation of cerebellar tumors in children / Z. Rumboldt, D. L. Camacho, D. Lake [et al.] // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 2006. – № 27. – P. 1362–1369. PMID: 16775298.
36. Application of diffusion-weighted magnetic resonance imaging to predict the intracranial metastatic tumor response to gamma knife radiosurgery / C-C. Lee, M. Wintermark, Z. Xu [et al.] // *J Neuro-Oncology.* – 2014. – № 2. – P. 351–361. DOI: 10.1007/s11060-014-1439-9.
37. Associations among q-space MRI, diffusion-weighted MRI and histopathological parameters in meningiomas / Z. Fatima, U. Motosugi, A. B. Waqar [et al.] // *EurRadiol.* – 2013. – № 8. – P. 2258–2263. DOI: 10.1007/s00330-013-2823-0.
38. Balériaux, D. L. F. Spinal cord tumors / D. L. F. Balériaux // *Eur Radiol.* – 1999. – № 7. – P. 1252–1258. DOI: 10.1007/s003300050831.
39. Begemann, M. Genetic Modeling of Glioma Formation in Mice / M. Begemann, G. N. Fuller, E. C. Holland // *Brain Pathol.* – 2002. – № 12. – P. 117–132. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2002.tb00428.x.
40. Bergers, G. Tumorigenesis and the angiogenic switch / G. Bergers, L. E. Benjamin // *Nat Rev Cancer.* – 2010. – № 3. – P. 401–410. DOI: 10.1038/nrc1093.
41. Carmeliet, P. Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases / P. Carmeliet, R. K Jain // *Nat Rev Drug Discov.* – 2011. – № 10. – P. 417–427. DOI: 10.1038/nrd3455.
42. Cerebellopontine angle ganglioglioma / J. W. Kwon, I. O. Kim, J. E. Cheon [et al.] // *MR findings. AJNR Am J Neuroradiol.* – 2001. – № 7. – P. 1377–1379. PMID: 11498430.
43. Cervical ganglioglioma / J. J. Shin, S. H. Oh, D. H. Yoon, T. S. Kim // *J Korean Neurosurg Soc.* – 2001. – № 30. – P. 239–243.
44. Characteristics of typical and atypical meningiomas on ADC maps with respect to schwannomas / G. Pavlisa, M. Rados, L. Pazanin [et al.] // *Clin Imaging.* – 2008. – № 1. – P. 22–27. DOI: 10.1016/j.clinimag.2007.07.007.
45. Chi, J. H. Genetics and molecular biology of intramedullary spinal cord tumors / J. H. Chi, K. Cachola, A. T. Parsa // *Neurosurgery Clinics.* – 2006. – № 1. –

P. 1–5. DOI: 10.1016/j.nec.2005.10.002.

46. Clinical aspects of DWI / M. Mosley, K. Butts, M. Yenary [et al.] // *NMR Biomed.* – 1995. – № 8. – P. 387–396. DOI: 10.1002/nbm.1940080712.

47. Clinical evaluation of reduced field-of-view diffusion-weighted imaging of the cervical and thoracic spine and spinal cord / J. B. Andre, G. Zaharchuk, E. Saritas [et al.] // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 2012. – № 10. – P. 1860–1866. DOI: 10.3174/ajnr.A3134.

48. Clinical experience with diffusion-weighted MR imaging in patients with acute stroke / K-O. Lovblad, H. Laubach, A. Baird [et al.] // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 1998. – № 19. – P. 1061–1066. PMID: 9672012.

49. Clinicopathological and Prognostic Value of Ki-67 Expression in Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Tian, Z. Ma, Z. Chen [et al.] // *PLoS ONE.* – 2016. – № 7. – P. E0158891. DOI: 10.1371/journal.pone.0158891.

50. Comparison between ultra-high and conventional mono b-value DWI for preoperative glioma grading / Y. C. Hu, L. F. Yan, Q. Sun [et al.] // *Oncotarget* – 2017. – № 8 (23). – P. 37884–37895. DOI: 10.18632/oncotarget.14180.

51. Correlation of apparent diffusion coefficient with Ki67 proliferation index in grading meningioma / Y. Tang, S. K. Dundamadappa, S. Thangasamy [et al.] // *AJR Am J Roentgenol.* – 2014. – № 6. – P. 1303–1308. DOI: 10.2214/AJR.13.11637.

52. Correlation of diffusion and perfusion MRI with Ki-67 in high-grade meningiomas / D. T. Ginat, R. Mangla, G. Yeane, H. Z. Wang // *AJR Am J Roentgenol.* – 2010. – № 6. – P. 1391–1395. DOI: 10.2214/AJR.10.4531.

53. Differentiating Hemangioblastomas from Brain Metastases Using Diffusion-Weighted Imaging and Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced Perfusion-Weighted MR Imaging / D. She, X. Yang, Z. Xing, D. Cao // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 2016. – № 37. – P. 1844–1850. DOI: 10.3174/ajnr.A4809.

54. Differentiation between glioma and radiation necrosis using molecular magnetic resonance imaging of endogenous proteins and peptides / J. Zhou, E. Tryggstad, Z. Wen [et al.] // *Nature medicine.* – 2011. – № 1. – P. 130–134. DOI: 10.1038/nm.2268.

55. Differentiation between pediatric spinal arachnoid and epidermoid-dermoid cysts: is diffusion-weighted MRI useful? / K. Kukreja, G. Manzano, J. Ragheb, L. Santiago Medina // *Pediatr. Radiol.* – 2007. – № 37. – P. 556–560. DOI: 10.1007/s00247-007-0463-8.
56. Diffuse Astrocytoma. In *Pathology and Genetics of Tumors of the Nervous System* / P. Kleihues, R. L. Davis, H. Ohgaki [et al.] // World Health Organization Classification of Tumors, 2008. – P. 22–26.
57. Diffusion Tensor Tractography in the Presurgical Assessment of Cerebral Gliomas / Z. Farshidfar, F. Faeghi, M. Mohseni [et al.] // *The neuroradiology journal.* – 2014. – № 1. – P. 75–84. DOI: 10.15274/NRJ-2014-10008.
58. Diffusion-weighted imaging of an atypical teratoid/rhabdoid tumor of the cervical spine / T. Niwa, N. Aida, M. Tanaka [et al.] // *Magn. Reson. Med. Sci.* – 2009. – № 3. – P. 135–138. DOI: 10.2463/mrms.8.135.
59. Diffusion weighted imaging of spinal tumors with reduced field of view EPI / S. J. Holdsworth, R. O'Halloran, K. Yeom [et al.] // *Proceedings of the 19th Annual Meeting of the ISMRM.* – Montreal, Canada, 2011. – P. 4291.
60. Diffusion-weighted imaging of metastatic brain tumors: comparison with histologic type and tumor cellularity / Y. Hayashida, T. Hirai, S. Morishita [et al.] // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2006. – № 27. – P. 1419–1425. PMID: 16908550.
61. Diffusion-weighted MR imaging (DWI) in the evaluation of epidural spinal lesions / C. Plank, A. Koller, C. Mueller-Man [et al.] // *Neuroradiology.* – 2007. – № 49. – P. 977–985. DOI: 10.1007/s00234-007-0275-4.
62. Diffusion-weighted MR imaging derived apparent diffusion coefficient is predictive of clinical outcome in primary central nervous system lymphoma / R. F. Jr Barajas, J. L. Rubenstein, J. S. Chang [et al.] // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2010. – № 31. – P. 60–66. DOI: 10.3174/ajnr.A1750.
63. Diffusion-weighted MR imaging: diagnosing atypical or malignant meningiomas and detecting tumor dedifferentiation / V. A. Nagar, J. R. Ye, W. H. Ng [et al.] // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2008. – № 6. – P. 1147–1152.

DOI: 10.3174/ajnr.A0996.

64. Diffusion-weighted MR of acute cerebral infarction: comparison of data processing methods / J. Chong, L. Dongfeng, F. Aragao [et al.] // *AJNR*. – 1998. – № 19. – P. 1733–1739. PMID: 9802498.

65. Diffusion-weighted MRI characteristics of the cerebral metastasis to brain boundary predicts patient outcomes / R. Zakaria, K. Das, M. Radon [et al.] // *BMC Medical Imaging*. – 2014. – № 14. – P. 26. DOI: 10.1186/1471-2342-14-26.

66. Diffusion-weighted MRI in acute spinal cord ischaemia / T. J. Loher, C. L. Bassetti, K. O. Lövblad [et al.] // *Neuroradiology*. – 2003. – №. 45. – P. 557–561. DOI: 10.1007/s00234-003-1023-z.

67. Diffusion-weighted MRI in rectal cancer: apparent diffusion coefficient as a potential noninvasive marker of tumor aggressiveness / L. Curvo-Semedo, D. M. Lambregts, M. Maas [et al.] // *J MagnReson Imaging*. – 2012. – № 35. – P. 1365–1371. DOI: 10.1002/jmri.23589.

68. Diffusion-weighted MRI versus 18F-FDG PET/CT: performance as predictors of tumor treatment response and patient survival in patients with non-small cell lung cancer receiving chemoradiotherapy / Y. Ohno, H. Koyama, T. Yoshikawa [et al.] // *AJR Am J Roentgenol*. – 2012. – № 198. – P. 75–82. DOI: 10.2214/AJR.11.6525.

69. Drop metastases to the pediatric spine revealed with diffusion-weighted MR imaging / L. L. Hayes, R. A. Jones, S. Palasis [et al.] // *Pediatr. Radiol*. – 2012. – № 42. – P. 1009–1013. DOI: 10.1007/s00247-011-2295-9.

70. DWI findings in a iatrogenic lumbar epidermoid cyst / G. Manzo, A. Gennaro, A. Cozzolino [et al.] // *Neuroradiol. J*. – 2013. – № 26. – P. 469–475. DOI: 10.1177/197140091302600412.

71. Eng, C. Cowden Syndrome / C. Eng, R. Parsons // *In The Genetic Basis of Cancer*. – 1997. – Vol. 6, Iss. 2. – P. 181–192. DOI: 10.1023/A:1025664119494.

72. Factors associated with progression-free survival and long-term neurological outcome after resection of intramedullary spinal cord tumors: analysis of 101 consecutive cases / L. Giannina Garcés-Ambrossi, J. Matthew McGirt, A. Vivek Mehta [et al.] // *Journal of Neurosurgery: Spine*. – 2009. – № 5. – P. 591–599.

DOI: 10.3171/2009.4.SPINE08159.

73. First-line treatment and outcome of elderly patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL)-a systematic review and individual patient data meta-analysis / B. Kasenda, A. J. Ferreri, E. Marturano [et al.] // *Ann Oncol.* – 2015. – № 7. – P. 1305–1313. DOI: 10.1093/annonc/mdv076.

74. Ganglioglioma of the brainstem : report of three cases and review of the literature / A. Lagares, P. A. Gómez, R. D. Lobato [et al.] // *Surg Neurol.* – 2001. – № 56. – P. 315–322. DOI: 10.1016/s0090-3019(01)00618-8.

75. Ganglioneurocytoma of the spinal cord / J. Baehring, E. Ogle, G. Sze [et al.] // *J Neurooncol.* – 2005. – № 71. – P. 149. DOI: 10.1007/s11060-004-5966-7.

76. Giese, A. Glioma invasion in the central nervous system / A. Giese, M. Westphal // *Neurosurgery.* – 2013. – № 39. – P. 235–252. DOI: 10.1097/00006123-199608000-00001.

77. Gilbert, M. R. Ependymomas in adults / M. R. Gilbert, R. Ruda, R. Soffietti // *Curr Neurol Neurosci Rep.* – 2010. – № 10. – P. 240–247. DOI: 10.1007/s11910-010-0109-3.

78. Glioma grading: sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of diffusion and perfusion imaging / H. R. Arvinda, C. Kesavadas, P. S. Sarma [et al.] // *J Neurooncol.* – 2009. – № 94. – P. 87–96. DOI: 10.1007/s11060-009-9807-6.

79. Greenberg, M. S. Handbook of Neurosurgery 6 Edition / M. S. Greenberg. – L. : Thieme, 2005. – 1000 p.

80. Grimm., S. Adult primary spinal cord tumors / S. Grimm, M. C. Chamberlain // *Expert Rev Neurother.* – 2009. – № 10. – P. 1487–1495. DOI: 10.1586/ern.09.101.

81. Guha, A. Advances in the Biology of Astrocytomas / A. Guha, J. Mukherjee // *Curr. Opin. Neurol.* – 2009. – № 17. – P. 655–662. DOI: 10.1097/00019052-200412000-00004.

82. Gutmann, D. H. Neurofibromatosis Type 1 / D. H. Gutmann, F. S. Collins // *In The Genetic Basis of Cancer.* – 2008. – P. 423–442.

83. Harter, P. N. Classification of meningiomas-advances and controversies /

P. N. Harter, Y. Braun, K. H. Plate // *Chin Clin Oncol.* – 2017. – Suppl. 1. – P. S2.
DOI: 10.21037/cco.2017.05.02.

84. Hesselager, G. Using Mice to Decipher the Molecular Genetics of Brain Tumors / G. Hesselager, E. C. Holland // *Neurosurgery.* – 2003. – № 53. – P. 685–694.
DOI: 10.1227/01.neu.0000081304.57547.b5.

85. High-definition fiber tractography for the evaluation of perilesional white matter tracts in high-grade glioma surgery / K. Abhinav, F-C. Yeh, A. Mansouri [et al.] // *Neuro-Oncology.* – 2015. – № 9. – P. 1199–1209. DOI: 10.1093/neuonc/nov113.

86. Holland, E. C. Gliomagenesis: Genetic Alterations and Mouse Models / E. C. Holland // *Nat. Rev. Genet.* – 2009. – № 2. – P. 120–129. DOI: 10.1038/35052535.

87. Hu, X. Applications of Mouse Glioma Models in Preclinical Trials / X. Hu, E. C. Holland // *Mutat Res.* – 2012. – № 576. – P. 54–65. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2004.08.023.

88. Human ependymomas reveal frequent deletions on chromosomes 6 and 9 / B. Huang, P. Starostik, H. Schraut [et al.] // *Acta Neuropathol (Berl).* – 2003. – № 106. – P. 357–362. DOI: 10.1007/s00401-003-0739-5.

89. IDH1 and IDH2 mutations in tumorigenesis: mechanistic insights and clinical perspectives / H. Yang, D. Ye, K. Guan, Y. Xiong // *Clin Cancer Res.* – 2012. – № 20. – P. 5562–5571. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1773.

90. IL-6 is Required for Glioma Development in a Mouse Model / J. Weissenberger, S. Loeffler, A. Kappeler [et al.] // *Oncogene.* – 2012. – № 23. – P. 3308–3316. DOI: 10.1038/sj.onc.1207455.

91. Impact of tumor histology on resectability and neurological outcome in primary intramedullary spinal cord tumors: a single-center experience with 102 patients / I. O. Karikari, S. M. Nimjee, T. R. Hodges [et al.] // *Neurosurgery.* – 2011. – № 68. – P. 188–197. DOI: 10.1227/NEU.0b013e3181fe3794.

92. Innovative Therapeutic Strategies in the Treatment of Brain Metastases / M. Caffo, V. Barresi, G. Caruso [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2013. – № 1. – P. 2135–2174. DOI: 10.3390/ijms14012135.

93. Integration of 2-hydroxyglutarate-proton magnetic resonance spectroscopy into clinical practice for disease monitoring in isocitrate dehydrogenase-mutant glioma / M. I. De la Fuente, R. J. Young, J. Rubel [et al.] // *Neuro-Oncology*. – 2016. – № 2. – P. 283–290. DOI: 10.1093/neuonc/nov307.
94. Intracerebral metastasis showing restricted diffusion: correlation with histopathologic findings / G. Duygulu, G. Y. Ovali, C. Calli [et al.] // *Eur J Radiol*. – 2010. – № 74. – P. 117–120. DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.03.004.
95. Intramedullary abscess of the cervical spinal cord in an otherwise healthy man / B. Hood, S. Q. Wolfe, R. A. Trivedi [et al.] // *World Neurosurg*. – 2011. – № 3-4. – P. 15–19. DOI: 10.1016/j.wneu.2010.01.013.
96. Intramedullary gangliogliomas : clinical features, surgical outcomes, and neuropathic scoliosis / C. Yang, G. Li, J. Fang [et al.] // *J Neurooncol*. – 2014. – № 116. – P. 135–143. DOI: 10.1007/s11060-013-1267-3.
97. Intramedullary spinal cord gangliocytoma : case report and a review of the literature / J. T. Jacob, A. A. Cohen-Gadol, B. W. Scheithauer, W. E. Krauss // *Neurosurg Rev*. – 2005. – № 28. – P. 326–329. DOI: 10.1007/s10143-005-0383-8.
98. Intramedullary spinal cord tumors: molecular insights and surgical innovation / A. T. Parsa, J. H. Chi, F. L. Acosta Jr [et al.] // *Clinical neurosurgery*. – 2005. – № 52. – P. 76. PMID: 16626057.
99. Intramedullary Spinal Cord Tumors: Part I-Epidemiology, Pathophysiology, and Diagnosis / D. Samartzis, C. C. Gillis, P. Shih [et al.] // *Global Spine J*. – 2015. – № 5. – P. 425–435. DOI: 10.1055/s-0035-1549029.
100. Intramedullary spinal cord tumours presenting as scoliosis / N. Citron, M. A. Edgar, J. Sheehy, D. G. T. Thomas // *J Bone Joint Surg Br*. – 1984. – № 4. – P. 513–517. DOI: 10.1302/0301-620X.66B4.6746684.
101. Intraspinal epidermoid cyst: diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology* / M. Teksam, S. O. Casey, E. Michel [et al.] // *Neuroradiology*. – 2001. – № 7. – P. 572–574. DOI: 10.1007/s002340000526.
102. Intraspinal hemangioblastomas: analysis of 92 cases in a single institution / X. Deng, K. Wang, L. Wu [et al.] // *Journal of Neurosurgery: Spine*. – 2014. – № 2. –

P. 260–269. DOI: 10.3171/2014.1.SPINE13866.

103. Is diffusion-weighted imaging useful in grading and differentiating histopathological subtypes of meningiomas? / S. E. Sanverdi, B. Ozgen, K. K. Oguz [et al.] // *Eur J Radiol.* – 2012. – № 9. – P. 2389–2395. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.06.031.

104. John, H. Genetics and Molecular Biology of Intramedullary Spinal Cord Tumors / H. John, K. Cachola, A. T. Parsa // *Neurosurgery Clinics of North America.* – 2006. – № 1. – P. 1–5. DOI: 10.1016/j.nec.2005.10.002.

105. Kastrup, O. Neuroimaging of Infections / O. Kastrup, I. Wanke, M. Maschke // *NeuroRx.* – 2005. – № 2. – P. 324–332. DOI: 10.1602/neurorx.2.2.324.

106. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry / E. C. Inwald, M. Klinkhammer-Schalke, F. Hofstädter [et al.] // *Breast Cancer Research and Treatment.* – 2013. – № 2. – P. 539–552. DOI: 10.1007/s10549-013-2560-8.

107. Kim, W. Y. Role of VHL gene mutation in human cancer / W. Y. Kim, G. K. William // *Journal of clinical oncology.* – 2004. – № 24. – P. 4991–5004. DOI: 10.1200/JCO.2004.05.061.

108. Kley, N. Neurofibromatosis type 2 and von Hippel-Lindau disease: From gene cloning to function / N. Kley, W. Jean, R. S. Bernd // *Glia.* – 1995. – № 3. – P. 297–307. DOI: 10.1002/glia.440150310.

109. Koh, D. M. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology / D. M. Koh, D. J. Collins // *AJR. American journal of roentgenology.* – 2007. – № 6. – P. 1622–1635. DOI: 10.2214/AJR.06.1403.

110. Kornienko, V. N. Spine and Spinal Cord Disorders / V. N. Kornienko, I. N. Pronin // *Diagnostic Neuroradiology.* – 2009. – № 15. – P. 1093–1284. DOI: org/10.1007/978-3-540-75653-8_15

111. Langley, R. R. The seed and soil hypothesis revisited – the role of tumor-stroma interactions in metastasis to different organs / R. R. Langley, I. J. Fidler // *Int J Cancer.* – 2011. – № 128. – P. 2527–2535. DOI: 10.1002/ijc.26031.

112. Long-term follow-up of intramedullary spinal cord tumors: a series of 202 cases / A. Raco, V. Esposito, J. Lenzi // *Neurosurgery.* – 2005. – № 56. – P. 972–981.

PMID: 15854245.

113. Machine learning methods for the classification of gliomas: Initial results using features extracted from MR spectroscopy / G. Ranjith, R. Parvathy, V. Vikas [et al.] // *The Neuroradiology Journal*. – 2015. – № 2. – P. 106–111. DOI: 10.1177/1971400915576637.

114. Malignant Glioma: Genetics and Biology of a Grave Matter / E. A. Maher, F. B. Furnari, R. M. Bachoo [et al.] // *Genes Dev*. – 2011. – № 15. – P. 1311–1333. DOI: 10.1101/gad.891601.

115. Mean displacement map of spine and spinal cord disorders using high b-value q-space imaging-feasibility study / M. Hori, U. Motosug, Z. Fatima [et al.] // *ActaRadiol*. – 2011. – № 52. – P. 1155–1158. DOI: 10.1258/ar.2011.110226.

116. Mechtler, L. L. Spinal cord tumors: new views and future directions / L. L. Mechtler, K. Nandigam // *Neurologic clinics*. – 2013. – № 1. – P. 241–268. DOI: 10.1016/j.ncl.2012.09.011.

117. Milligan, B. D. Ganglioglioma in the cerebellopontine angle in a child. Case report and review of the literature / B. D. Milligan, C. Giannini, M. J. Link // *J Neurosurg*. – 2007. – № 107. – P. 292–296. DOI: 10.3171/PED-07/10/292.

118. Molecular Biology of Oligodendroglial Tumors / F. Laigle-Donadey, A. Benouaich-Amiel, K. Hoang-Xuan, M. Sanson // *Neurochirurgie*. – 2005. – № 51. – P. 260–268. DOI: 10.1016/s0028-3770(05)83487-3.

119. Mork, S. J. Ependymomas: a follow-up study of 101 cases / S. J. Mork, A. C. Loken // *Cancer*. – 1977. – № 40. – P. 907–915. DOI: 10.1002/1097-0142(197708)40:2<907::aid-cnrcr2820400247>3.0.co;2-2.

120. Multivoxel magnetic resonance spectroscopy identifies enriched foci of cancer stem-like cells in high-grade gliomas / T. He, T. Qiu, X. Wang [et al.] // *OncoTargets and therapy*. – 2017. – № 10. – P. 195–203. DOI: 10.2147/OTT.S118834.

121. Operative management of spinal hemangioblastoma / C. E. Mandigo, A. T. Ogden, P. D. Angevine, P. C. McCormick // *Neurosurgery*. – 2009. – № 6. – P. 1166–1177. DOI: 10.1227/01.NEU.0000359306.74674.C4.

122. Palasis, S. Acquired pathology of the pediatric spine and spinal cord /

S. Palasis, L. L. Hayes // *PediatrRadiol.* – 2015. – № 45. – P. 420–432. DOI: 10.1007/s00247-015-3328-6.

123. Pathological characterization of the glioblastoma border as shown during surgery using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence / M. A. Idoate, V. R. Díez, J. Echeveste, S. Tejada // *Neuropathology.* – 2011. – № 6. – P. 575–582. DOI: 10.1111/j.1440-1789.2011.01202.x.

124. Patterns of relapse and prognosis after bevacizumab failure in recurrent glioblastoma / F. M. Iwamoto, L. E. Abrey, K. Beal [et al.] // *Neurology.* – 2009. – № 73. – P. 1200–1206. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181bc0184.

125. Potential Role of Preoperative Conventional MRI Including Diffusion Measurements in Assessing Epidermal Growth Factor Receptor Gene Amplification Status in Patients with Glioblastoma / R. J. Young, A. Gupta, A. D. Shah [et al.] // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2013. – № 12. – P. 2271–2277. DOI: 10.3174/ajnr.A3604.

126. Preoperative MRI evaluation of pituitary macroadenoma: imaging features predictive of successful transsphenoidal surgery / J. L. Boxerman, J. M. Rogg, J. E. Donahue [et al.] // *AJR Am J Roentgenol.* – 2010. – № 195. – P. 720–728. DOI: 10.2214/AJR.09.4128.

127. Primary intramedullary melanocytoma in the cervical spinal cord: Case report and literature review / F. Wagner, S. Berezowska, R. Wiest [et al.] // *Radiology Case Reports.* – 2015. – № 1. – P. 1010. DOI: 10.2484/rcr.v10i1.1010.

128. Primary spinal cord glioma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database study / M. T. Milano, M. D. Johnson, J. Sul [et al.] // *Journal of neuro-oncology.* – 2010. – № 1 – P. 83–92. DOI: 10.1007/s11060-009-0054-7.

129. Pyogenic and non-pyogenic spinal infections: emphasis on diffusion-weighted imaging for the detection of abscesses and pus collections / T. Moritani, J. Kim, A. A. Capizzano [et al.] // *Br. J. Radiol.* – 2014. – № 87. – P. 20140011. DOI: 10.1259/bjr.20140011.

130. Qayyum, A. Diffusion-weighted imaging in the abdomen and pelvis: concepts and applications / A. Qayyum // *Radiographics.* – 2009. – № 6. – P. 1797–810. DOI: 10.1148/rg.296095521.

131. Quality of life after surgical treatment of primary intramedullary spinal cord tumors in children / C. Schneider, E. T. Hidalgo, T. Schmitt-Mechelke, K. F. Kothbauer // *J NeurosurgPediatr.* – 2014. – № 13. – P. 170–177. DOI: 10.3171/2013.11.PEDS13346.

132. Quantitative assessment of gliomas by proton magnetic resonance spectroscopy / S. Oshiro, H. Tsugu, F. Komatsu [et al.] // *Anticancer Res.* – 2007. – № 6A. – P. 3757–3763. PMID: 17970039.

133. Regional variation in histopathologic features of tumor specimens from treatment-naive glioblastoma correlates with anatomic and physiologic MR Imaging / F. B. Ramon, J. Joanna, P. R. Parvataneni [et al.] // *Neuro-Oncology.* – 2012. – № 7. – P. 942–954. DOI: 10.1093/neuonc/nos128.

134. Rosenblum, M. K. Central nervous system / M. K. Rosenblum ; eds J. Rosai // *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology.* – ed 9. – Edinburgh : Mosby, 2004. – P. 2461–2622.

135. Rudà, R. Ependymomas of the adult: molecular biology and treatment / R. Rudà, M. Gilbert, R. Soffietti // *Curr Opin Neurol.* – 2008. – № 21. – P. 754–761. DOI: 10.1097/WCO.0b013e328317efe8.

136. Sanai, N. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome / N. Sanai, M. S. Berger // *Neurosurgery.* – 2008. – № 4. – P. 753–764. DOI: 10.1227/01.neu.0000318159.21731.cf.

137. Spinal cord astrocytomas: a modern 20-year experience at a single institution / R. Babu, I. O. Karikari, T. R. Owens, C. A. Bagley // *Spine.* – 2014. – № 39. – P. 533–540. DOI: 10.1097/BRS.0000000000000190.

138. Spinal cord malignant astrocytomas / S. Mariarita M. Hernando, W. Kondi [et al.] // *Cancer.* – 2003. – № 3. – P. 554–561. DOI: 10.1002/cncr.11514.

139. Spinal tanycyticependymoma with diffusion restriction on MRI / O. Tosun, O. F. Turkoglu, E. K. Ozmen [et al.] // *Acta Neurol. Belg.* – 2012. – № 112. – P. 77–80. DOI: 10.1007/s13760-012-0028-y.

140. Subependymoma of the cerebellopontine angle and prepontine cistern in a 15-year-old adolescent boy / K. Koral, R. M. Kedzierski, B. Gimi [et al.] // *AJNR Am.*

J. Neuroradiol. – 2008. – № 1. – P. 190–191. DOI: 10.3174/ajnr.A0821.

141. Surgical treatment of intramedullary ependymomas / M. Prokopienko, P. Kunert, A. Podgórska, A. Marchel // *NeurolNeurochir Pol.* – 2017. – № 51 (6). – P. 439–445. DOI: 10.1016/j.pjnns.2017.06.008.

142. The 2016 WHO classification of primary central nervous system tumors: a clinician's view / G. L. Kobayakov, O. V. Absalyamova, A. A. Poddubskiy [et al.] // *ZhVoprNeirokhirIm N NBurdenko.* – 2018. – № 3. – P. 88–96. DOI: 10.17116/neiro201882388.

143. The contribution of diffusion-weighted MR imaging to distinguishing typical from atypical meningiomas / B. Hakyemez, N. Yildirim, G. Gokalp [et al.] // *Neuroradiology.* – 2006. – № 8. – P. 513–520. DOI: 10.1007/s00234-006-0094-z.

144. The correlation between MR diffusion-weighted imaging and pathological grades on glioma / S. D. Chen, P. F Hou, L. Lou [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2014. – № 18. – P. 1904–1909. PMID: 25010621.

145. The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review / Q. T. Ostrom, L. Bauchet, F. G. Davis [et al.] // *Neuro-Oncology.* – 2014. – № 7. – P. 896–913. DOI: 10.1093/neuonc/nou087.

146. The genetic basis of intradural spinal tumors and its impact on clinical treatment / M. Karsy, J. Guan, W. Sivakumar [et al.] // *Neurosurgical focus.* – 2015. – № 2. – P. E3. DOI: 10.3171/2015.5.FOCUS15143.

147. The Molecular Basis of Turcot's Syndrome / S. R. Hamilton, B. Liu, R. E. Parsons [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 1995. – № 332. – P. 839–847. DOI: 10.1056/NEJM199503303321302.

148. The prognostic value of tumour-stroma ratio in triple-negative breast cancer / A. M. Moorman, R. Vink, H. J. Heijmans [et al.] // *Eur J SurgOncol.* – 2012. – № 38. – P. 307–313. DOI: 10.1016/j.ejso.2012.01.002.

149. Thurnher, M. M. Diffusion-weighted MR imaging (DWI) in two intradural spinal epidermoid cysts / M. M. Thurnher // *Neuroradiology.* – 2012. – № 54. – P. 1235–1236. DOI: 10.1007/s00234-012-1032-x.

150. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response

assessment in neuro-oncology working group / P. Y. Wen et al. // *J Clin Oncol.* – 2010. – № 11. – P. 1963–1972. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.3541.

151. Usefulness of diffusion/perfusion-weighted MRI in patients with non-enhancing supratentorial brain gliomas: a valuable tool to predict tumour grading? / G. G. Fan, Q. L. Deng, Z. H. Wu [et al.] // *Br J Radiol.* – 2006. – № 79. – P. 652–658. DOI: 10.1259/bjr/25349497.

152. Usefulness of diffusion/perfusion-weighted MRI in rat gliomas: correlation with histopathology / G. Fan, P. Zang, F. Jing [et al.] // *AcadRadiol.* – 2005. – № 79. – P. 640–651. DOI: 10.1016/j.acra.2005.01.024.

153. Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas / T. Sugahara, Y. Korogi, M. Kochi [et al.] // *J MagnReson Imaging.* – 1999. – № 9. – P. 53–60. DOI: 10.1002/(sici)1522-2586(199901)9:1<53::aid-jmri7>3.0.co;2-2.

154. Westwick, H. J. Incidence and prognosis of spinal hemangioblastoma: a surveillance epidemiology and end results study / H. J. Westwick, G. Jean-François, F. S. Mohammed // *Neuroepidemiology.* – 2016. – № 1. – P. 14–23. DOI: 10.1159/000441147.

155. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, Revised / D. N. Louis, H. Ohgaki, O. D. Wiestler, W. K. Cavenee. – 4th Ed. – IARC (Lyon), 2016. – P. 408.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Схема дизайна исследования первого этапа исследования – изучение зависимости показателей ИКД и индекса пролиферативной активности Ki-67. С. 47
2. Рисунок 2 – Схема дизайна исследования второго этапа исследования – изучение влияния показателей ИКД на возможность прогнозирования течения заболевания. С. 48
3. Рисунок 3 – МР-томограммы и патоморфологическая картина глиобластомы правой теменной доли: *а* – T2-ВИ; *б* – T2-FLAIR; *в* – ДВИ с ИКД равным 867 мм²/с; *г* – внешний вид опухоли при осмотре через операционный микроскоп в режиме «Blue-400»; *д* – световая микроскопия, окраска гематоксилин-эозином, картина глиобластомы (IV степень злокачественности), клеточная плотность составила 1 658 клеток/мм³; *е* – окраска моноклональными антителами MIB-1, индекс пролиферативной активности Ki-67 = 87 %. С. 52
4. Рисунок 4 – Сравнение средних значений ($M \pm SD$) ИКД, клеточной плотности и индекса пролиферативной активности Ki-67 в глиомах различной степени злокачественности: *а* – сравнение ИКД между глиомами G = I-II/G = III-IV ($p = 0,007$); *б* – сравнение клеточной плотности между глиомами G = I-II/G = III-IV ($p = 0,831$); *в* – сравнение индекса Ki-67 между глиомами G = I-II/G = III-IV ($p = 0,003$). С. 53
5. Рисунок 5 – Результаты анализа корреляционной зависимости между значениями ИКД и индексом Ki-67: *а* – для глиом G = I-II ($r = -0,43$, $p = 0,006$); *б* – для глиом G = III-IV ($r = -0,66$, $p = 0,004$). С. 55
6. Рисунок 6 – Пациент Ч., 43 лет. Диагноз: ГВЗ правой височной и теменной долей головного мозга. По данным гистологического исследования и ИГХ: глиобластома (IV степень злокачественности

- по ВОЗ), индекс пролиферативной активности Ki67 – 87 %.
- Примечание: *а, б, в* – предоперационная МРТ (Т1-ВИ с контрастным усилением) головного мозга с внутривенным контрастированием; *г, д* – интраоперационные фотографии опухолевой ткани в обычном световом режиме и в режиме Blue-400; *е, ж, з* – послеоперационная МРТ (Т2-ВИ, Т1-ВИ с внутривенным контрастированием). С. 57
7. Рисунок 7 – Продолжительность жизни у больных с ГВЗ головного мозга в зависимости от значений ИКД. С. 58
8. Рисунок 8 – МР-томограммы и патоморфологическая картина конвекситальной менингиомы левой теменной доли: *а* – Т2-ВИ; *б* – Т2-FLAIR; *в* – ДВИ с ИКД, равным 1 271 мм²/сек; *г* – световая микро- скопия, менинготелиоматозная менингиома I степени злокачественности, клеточная плотность –1 399 клеток/мм³, окраска гематоксилином и эозином, × 400; *д* – окраска моноклональными антителами МIВ-1, индекс пролиферативной активности Ki67 – 3 %, × 200. С. 61
9. Рисунок 9 – Значения ИКД, Ki-67, клеточной плотности для менингиом разной степени градации. С. 62
10. Рисунок 10 – Анализ корреляционной зависимости между значениями ИКД и морфологическими характеристиками опухоли (клеточной плотности, Ki-67). С. 64
11. Рисунок 11 – Оценка рецидивирования у пациентов с менингиомами в зависимости от ИКД и Ki-67. С. 68
12. Рисунок 12 – МРТ и патоморфологическая картина метастаза аденокарциномы легкого в медиобазальную область левой височной доли. *а* – Т2-ВИ, *б* – Т1-ВИ; *в* – ДВИ, измеряемый коэффициент диффузии равен 864 мм²/с; *г* – световая микроскопия, окраска гематоксилином-эозином, картина метастаза папиллярной аденокарциномы, клеточная плотность – 1 239 кл./мм³; *д* – окраска

- моноклональными антителами МІВ-1, индекс пролиферативной активности Ki-67 – 37 %..... С. 71
13. Рисунок 13 – Средние значения ИКД различных типов метастатических опухолей головного мозга. С. 72
14. Рисунок 14 – Средние значения клеточной плотности в различных типах метастатических опухолей головного мозга. С. 73
15. Рисунок 15 – Средние значения индекса пролиферативной активности Ki-67 различных типов метастатических опухолей головного мозга. С. 74
16. Рисунок 16 – Анализ корреляционной зависимости между значениями ИКД и индексом пролиферативной активности Ki-67 метастатических опухолей головного мозга: кривая корреляции между ИКД и значениями индекса пролиферативной активности Ki-67 показывает достоверную обратную зависимость. С. 74
17. Рисунок 17 – Кривые Каплана – Мейера для низких и высоких значений ИКД показывают общую выживаемость пациентов с метастатическими опухолями головного мозга. С. 75
18. Рисунок 18 – Выделение области интереса при подсчете ИКД. С. 76
19. Рисунок 19 – Выделение области интереса при подсчете ИКД. С. 77
20. Рисунок 20 – МР-томограммы и патоморфологическая картина интрадурального экстрамедуллярного объемного образования на уровне тела L_{II} позвонка *a* – T1-ВИ; *б* – T2-ВИ; *в* – ДВИ с ИКД равным 978 мм²/с; *г* – световая микроскопия, окраска гематоксилин-эозином, картина гемангиобластомы (G = I), клеточная плотность составила 1 372 клеток\мм³; *д* – окраска моноклональными антителами МІВ-1, индекс пролиферативной активности Ki-67 = 3 %..... С. 81
21. Рисунок 21 – Сравнение средних значений (M ± SD) ИКД в опухолях различной степени злокачественности: *a* – сравнение ИКД между экстрадуральными опухолями G = I-II/G = III-IV

- ($p = 0,008$); *б* – сравнение ИКД между интрадуральными экстрамедуллярными опухолями $G = I-II/G = III$ ($p = 0,003$); *в* – сравнение ИКД между интрамедуллярными опухолями $G = I-II/G = III$ ($p = 0,817$). С. 82
22. Рисунок 22 – Сравнение средних значений ($M \pm SD$) индекса Ki-67 в опухолях различной степени злокачественности: *а* – сравнение Ki-67 между экстрадуральными опухолями $G = I-II/G = III-IV$ ($p = 0,007$); *б* – сравнение Ki-67 между интрадуральными экстрамедуллярными опухолями $G = I-II/G = III$ ($p = 0,002$); *в* – сравнение Ki-67 между интрамедуллярными опухолями $G = I-II/G = III$ ($p = 0,633$). С. 84
23. Рисунок 23 – Результаты анализа корреляционной зависимости между значениями ИКД и индексом Ki-67: *а* – для экстрадуральных опухолей ($r = -0,88$, $p = 0,004$); *б* – для интрадуральных экстрамедуллярных опухолей ($r = -0,699$, $p = 0,0057$); *в* – для интрамедуллярных опухолей ($r = -0,77$, $p = 0,648$). С. 85
24. Таблица 1 – Гистологические варианты глиом головного мозга. С. 51
25. Таблица 2 – Внутригрупповой анализ корреляционной зависимости между значениями ИКД, клеточной плотностью и Ki67. С. 64
26. Таблица 3 – Оцениваемые параметры у пациентов с менингиомами. В таблице выделены случаи рецидива опухоли. С. 66
27. Таблица 4 – Гистологические типы метастазов в головной мозг. С. 69
28. Таблица 5 – Показатели ИКД и Ki-67 метастазов в головной мозг. С. 69
29. Таблица 6 – Гистологические варианты опухолей позвоночного канала. С. 79