

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

Автореферат диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Бывальцев Вадим Анатольевич

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Дергилев Александр Петрович

Официальные оппоненты:

Тулупов Андрей Александрович

доктор медицинских наук, профессор РАН, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, лаборатория МРТ Технологии, заведующий

Григорьев Евгений Геннадьевич

кандидат медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», научно-исследовательский институт онкологии, отделение лучевой диагностики, старший научный сотрудник

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Защита состоится «___» _____ 2021 года в ___:___ часов на заседании диссертационного совета Д 002.279.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г. Томск, ул. Киевская 111а Научно-исследовательский институт кардиологии

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Ворожцова
Николаевна

Ирина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 sellarной 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.) [Корниенко В. Н., 2008].

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 [Farshidfar Z., 2014].

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) [Mosley M., 1995]. Изначально ДВИ использовался в диагностике ишемического инсульта головного мозга [Lovblad K-O., 1998]. 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. [Wu X., 2013, Curvo-Semedo L., 2012, Voxerman J. L., 2010]. Наконец ДВИ, как основополагающий компонент дифференциальной диагностики, входит в современные радиологические классификации опухолевого поражения [Koh D. M., 2007, Qayyum A., 2009]. 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 противоречивых мнений в определенных аспектах [Серков С. В., 2004, Пронин И. Н., 2004, Wu X., 2013, Pavlisa G., 2008, Hu Y. C., 2017, Plank C., 2007, Sanverdi S. E., 2012, Young R. J., 2013, Chen S. D., 2014]. 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 [Hu Y. C., 2017, Young R. J., 2013, Chen S. D., 2014]. Другие авторы в своих работах данной зависимости не отмечают [Wu X., 2013, Pavlisa G., 2008, Sanverdi S. E., 2012].

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 [Barajas R. F. Jr, 2010,

Zakaria R., 2014, Curvo-Semedo L., 2012, Boxerman J. L., 2010].

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, определение 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 менигиом 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 «Multidisciplinary brain science» (Улан-Батор, 2019), всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы травматологии и ортопедии, нейрохирургии»

(Иркутск, 2019).

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, включенных 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении отражены актуальность и значимость поиска новых методов предоперационной оценки пролиферативного потенциала и степени злокачественности опухолей центральной нервной системы.

Первая глава (обзор литературы) рассматривает современное состояние и проблемы лучевой диагностики опухолей ЦНС, освещена роль патоморфологических исследований, приведены современные классификации опухолей ЦНС. Подробно описаны методика и роль ДВ МРТ в диагностике заболеваний ЦНС.

Во второй главе охарактеризованы материалы и методы, которые применяли в ходе клинического исследования.

В третьей главе проведен сравнительный анализ зависимости значений измеряемого коэффициента диффузии и степени злокачественности опухолей. Изучена корреляция данных Ki-67 и ИКД, как предикторов рецидива опухоли и возможности использования полученных данных для оценки выживаемости в послеоперационном периоде.

В четвертой главе изучена зависимость значений ИКД и пролиферативного потенциала опухолей позвоночного канала.

Материал и методы исследования. Выполнено моноцентровое проспективное когортное исследование с ретроспективным анализом данных. В исследование включены данные 135 пациентов, оперированных на базе Центра нейрохирургии НУЗ «Дорожной клинической больницы 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. Пациенты были подразделены на подгруппы согласно гистологическим характеристикам опухолей. С целью гистологической характеристики материала использовали классификацию, принятую ВОЗ в 2016 году.

Обязательный предоперационный диагностический комплекс включал анамнестическое обследование, МРТ, статистическую обработку результатов.

В послеоперационном периоде проводилось гистологическое и иммуногистохимическое исследование. У пациентов с опухолями головного мозга отслеживался катамнез до 36 мес. после оперативного лечения на основе клинических записей и нейрорадиологических исследований.

Сформированы две группы для каждой опухоли (низкий ИКД и высокий ИКД) с проверкой их однородности по ряду критериев (локализация, объем, степень резекции,

возраст). Множественные образования, проведенная ранее химиотерапия, радиотерапия, являлись критериями исключения из исследования.

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.

Результаты исследования. Зависимость показателей ИКД и индекса пролиферативной активности Ki-67 у пациентов с глиальными опухолями головного мозга

Средние значения ИКД для глиом низкой степени ($G = I-II$) и высокой степени злокачественности ($G = III-IV$) составили соответственно $(1\ 260 \pm 127,2)$ мм²/сек и $(864,6 \pm 154,1)$ мм²/сек. При сравнении средних значений ИКД получено достоверное различие между опухолями $G = I-II$ и $G = III-IV$ ($p = 0,007$).

Клеточная плотность глиальных опухолей различной степени злокачественности варьировала в широких пределах: для глиом низкой степени злокачественности от 594 до 1 785 клеток/мм³ (среднее значение $(1\ 038,1 \pm 349)$ клеток/мм³), для глиом высокой степени злокачественности – от 657 до 1 783 клеток/мм³ (среднее значение $(1\ 100,7 \pm 376)$ клеток/мм³). При сравнении значений клеточной плотности между глиальными опухолями различной степени злокачественности достоверных различий не выявлено ($p = 0,831$).

Индекс пролиферативной активности для группы глиом $G = I-II$ 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 ($p = 0,003$).

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 1 а, б).

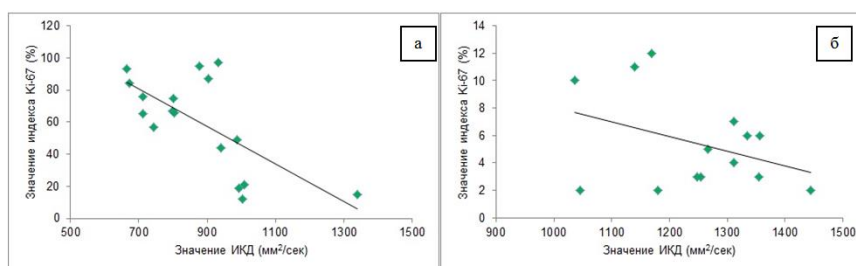


Рисунок 1 – Результаты анализа корреляционной зависимости между значениями ИКД и индексом Ki-67: а – для глиом G = I-II ($r = -0,43$, $p = 0,006$); б – для глиом G = III-IV ($r = -0,66$, $p = 0,004$)

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.

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

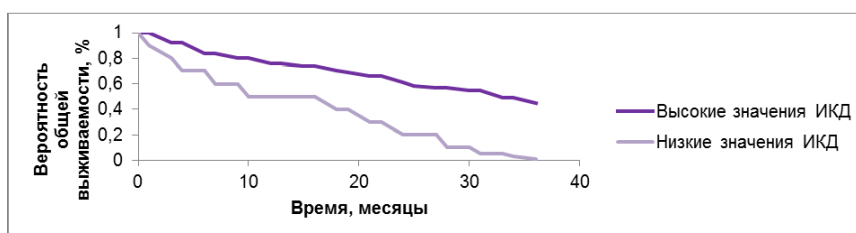


Рисунок 2 – Продолжительность жизни у больных с ГВЗ головного мозга в зависимости от значений ИКД

Полученные данные позволяют предположить, что при значениях ИКД менее $950 \text{ мм}^2/\text{сек}$, 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.

Зависимость показателей ИКД и индекса пролиферативной активности Ki-67 у пациентов с менингиомами головного мозга

Среднее значение ИКД для менингиом GI (доброкачественные) составило $(1\,375,5 \pm 197,5)$ мм²/сек. Значения ИКД для менингиом GII (атипичные) и GIII (анапластические) составили $(1\,113,1 \pm 180)$ мм²/сек и $(689 \pm 31,1)$ мм²/сек соответственно. Достоверных различий между значениями ИКД менингиом GI и GII получено не было ($p = 0,633$). Тем не менее, статистически значимые различия между средними значениями ИКД получены при сравнении менингиом GI и GIII ($p = 0,008$) и менингиом GII и GIII ($p = 0,012$).

Клеточная плотность менингиом различных степеней злокачественности варьировала в широких пределах (от 457 до 1 785 клеток/мм³, среднее значение составило $(1\,052,1 \pm 358,4)$ клеток/мм³). Достоверных различий между клеточной плотностью менингиом выявлено не было ($p = 0,834$, $p = 0,684$, $p = 0,766$ соответственно для GI/GII, GII/GIII и GI/GIII).

Индекс пролиферативной активности менингиом Ki-67, 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 GI и GIII ($p = 0,002$) а также GII и GIII ($p = 0,007$).

Анализ корреляционной зависимости между значениями ИКД и клеточной плотностью всех групп менингиом показал отсутствие статистически значимой зависимости ($r = -0,09$, $p = 0,244$). При оценке корреляции между ИКД и значениями индекса пролиферативной активности Ki-67, отмечена выраженная корреляционная зависимость ($r = -0,699$, $p = 0,001$) (рисунок 3).

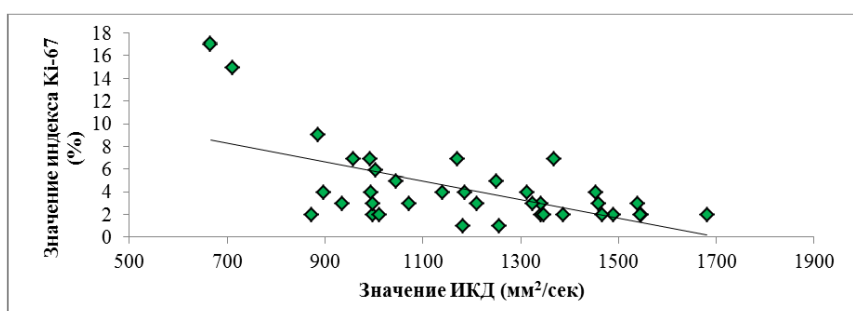


Рисунок 3 – Корреляция ИКД и Ki-67 менингиом

В данном исследовании рецидив менингиомы определялся по данным нейровизуализации при выявлении опухоли после тотальной резекции или увеличения объема остаточной опухоли при субтотальной резекции. 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 4).

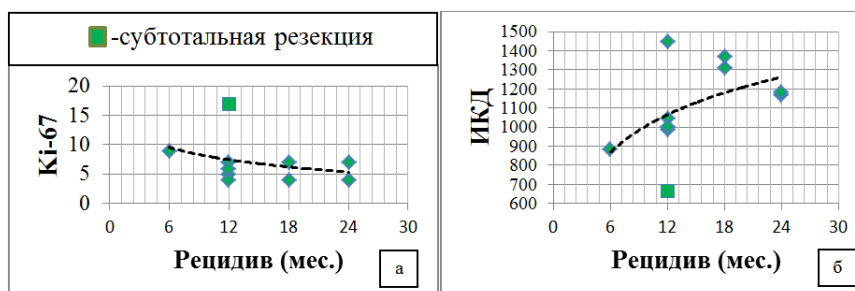


Рисунок 4 – Корреляция случаев рецидива менингиом с Ki-67 (а) и ИКД (б)

Средний срок появления рецидивов менингиом составил 15 мес. Наибольшая часть рецидивов выявлена в первые 24 месяца после лечения первичной опухоли. Рецидивы возникли у 27 % больных. У больных с тотальным удалением менингиомы без проведенной лучевой терапии рецидив выявлен у 27 %. Вероятность развития рецидивов после хирургического лечения в целом была выше, чем после объединения оперативного лечения с лучевой терапией. Критическим фактором неблагоприятного прогноза является индекс пролиферативной активности более 15.

Средние значения ИКД и индекс пролиферативной активности Ki-67 менингиом GI и GIII, а также GII и GIII 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.

Пожалуй, основным вопросом настоящего исследования является роль ДВ МРТ с вычислением ИКД, в дифференциальной диагностике степени злокачественности менингиом головного мозга. Исходя из полученных результатов, можно предположить, что значение ИКД менее $750 \text{ мм}^2/\text{сек}$ позволяет отличать типические и атипические формы менингиом от анапластических. В исследовании Tang с соавт., в качестве порогового значения ИКД, для дифференциальной диагностики менингиом GI и GII от GIII, получили число равное $850 \text{ мм}^2/\text{сек}$.

Зависимость показателей ИКД и индекса пролиферативной активности Ki-67 у пациентов с метастатическими опухолями головного мозга

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

(1 097,3 ± 88,3), (1 087,6 ± 105,8) и (1 013 ± 119,6) мм²/сек соответственно). Наименьшие средние значения ИКД отмечены в случаях метастазов в головной мозг меланомы кожи и немелкоклеточного рака легкого (714 ± 103,3) и (895,4 ± 117,6) мм²/сек соответственно.

Средние значения клеточной плотности метастатических опухолей головного мозга различных гистологических типов составили для метастазов злокачественных опухолей легкого (1 156,2 ± 396,1) кл./мм³, молочной железы – (961,5 ± 64,3) кл./мм³, меланом кожи – (1 319 ± 158,3) кл./мм³, метастазов рака почки – (1 185,5 ± 398,1) кл./мм³, аденокарциномы ободочной кишки — 1 217 кл./мм³, саркомы яичника — 977 кл./мм³. При сравнении средних значений клеточной плотности различных типов метастатических опухолей головного мозга статистически значимых различий не отмечено ($p > 0,05$).

Средние значения индекса пролиферативной активности Ki-67 для различных типов метастатических опухолей варьировали в широких пределах: для метастазов злокачественных опухолей легкого – (39,2 ± 7,9) %, молочной железы – (45,5 ± 13,4) %, меланом кожи – (55 ± 8,4) %, метастазов рака почки – (23 ± 11,3) %, аденокарциномы ободочной кишки – 27 %, саркомы яичника – 24 %. Сравнение средних значений индекса пролиферативной активности различных типов метастазов в головной мозг также не показало достоверных различий ($p > 0,05$).

Анализ корреляционной зависимости между значениями ИКД и клеточной плотностью различных типов метастатических опухолей головного мозга показал отсутствие статистически значимой зависимости ($r = 0,322$; $p = 0,251$). При оценке корреляции между ИКД и значениями индекса пролиферативной активности Ki-67 отмечена достоверная обратная зависимость ($r = -0,774$; $p = 0,014$) (рисунок 5).

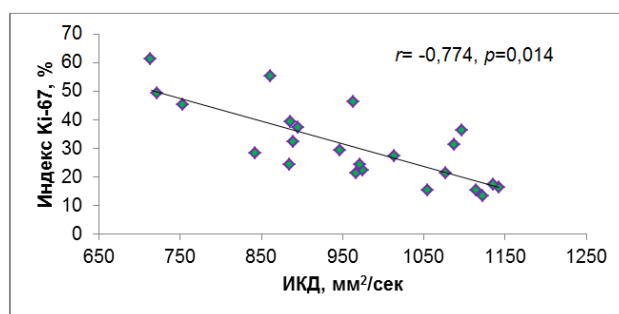


Рисунок 5 – Корреляция ИКД и Ki-67 метастатических опухолей головного мозга

Проведенное исследование продемонстрировало достоверную корреляционную зависимость между индексом пролиферативной активности Ki-67 и ИКД метастатических опухолей головного мозга.

Оценка влияния значений ИКД на общую выживаемость пациентов показала: при значении ИКД метастатических опухолей головного мозга более $947,2 \text{ мм}^2/\text{сек}$ общая выживаемость пациентов составила в среднем 9,8 мес. (95 % ДИ 8,6–11,3), при значении ИКД менее $947,2 \text{ мм}^2/\text{сек}$ 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 рисунок 6.

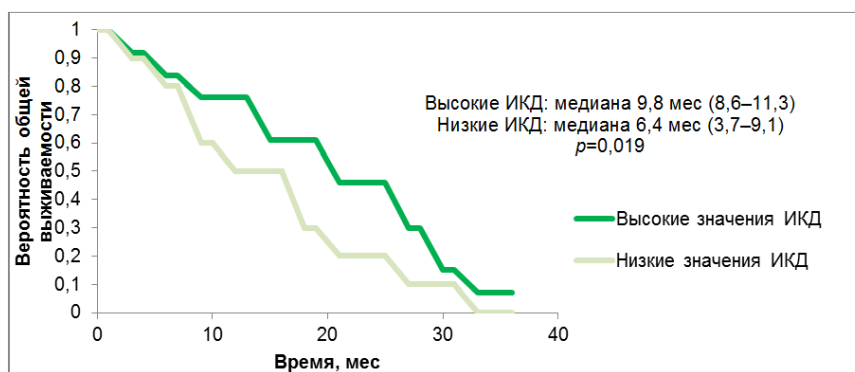


Рисунок 6 – Общая выживаемость пациентов с метастатическими опухолями
головного мозга

Зависимость показателей ИКД и индекса пролиферативной активности Ki-67 у пациентов с опухолями позвоночного канала

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

В группе экстрадуральных объемных образований, средние значения ИКД для опухолей низкой степени ($G = \text{I-II}$) и высокой степени злокачественности ($G = \text{III-IV}$) составили соответственно $(1\,390 \pm 94,8) \text{ мм}^2/\text{сек}$ и $(821,25 \pm 111,1) \text{ мм}^2/\text{сек}$. При сравнении средних значений ИКД получено достоверное различие между опухолями $G = \text{I-II}$ и $G = \text{III-IV}$ ($p = 0,008$). Для группы интрадуральных экстремедуллярных новообразований, опухоли $G = \text{I-II}$ имели среднее значение ИКД равное $(1\,328,7 \pm 172,06) \text{ мм}^2/\text{сек}$, а опухоли $G = \text{III}$ – $(957,6 \pm 50,7) \text{ мм}^2/\text{сек}$. При сравнении средних значений ИКД между экстремедуллярными опухолями различной степени злокачественности нами также получено достоверное различие ($p = 0,003$). Группа интрамедуллярных опухолей $G = \text{I-II}$ имела среднее значение ИКД равное $(1\,604,6 \pm 28,7) \text{ мм}^2/\text{сек}$, а опухоли $G = \text{III}$ – $(1\,066,5 \pm 74,2) \text{ мм}^2/\text{сек}$. Сравнение средних значений ИКД для указанных группе опухолей не показало достоверных различий ($p = 0,817$).

Клеточная плотность опухолей различной степени злокачественности варьировала в широких пределах: для группы экстрадуральных новообразований от 895 до 1 772 клеток/мм³ (среднее значение $(1\,144,7 \pm 353,1)$ клеток/мм³), для интрадуральных экстрамедуллярных – от 862 до 1 616 клеток/мм³ (среднее значение $(1\,354,8 \pm 186,01)$ клеток/мм³) и для интрадуральных интрамедуллярных объемных образований – от 862 до 1 616 клеток/мм³ (среднее значение $(1\,254,6 \pm 247,6)$ 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 для группы экстрадуральных опухолей G = I-II 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.

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 7).

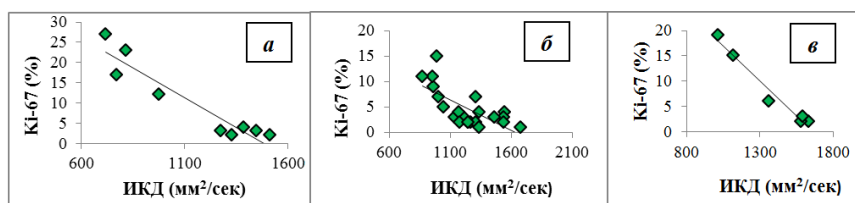


Рисунок 7 – Результаты анализа корреляционной зависимости между значениями ИКД и индексом Ki-67: а – для экстрадуральных опухолей ($r = -0,88$, $p = 0,004$);
 б – для интрадуральных экстрамедуллярных опухолей ($r = -0,699$, $p = 0,0057$);
 в – для интрамедуллярных опухолей ($r = -0,77$, $p = 0,648$)

Полученные результаты исследования во многом согласуются с данными мировой литературы. 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, и при значениях ИКД менее 900 мм²/сек и менее 1 000 мм²/сек для экстрадуральных и интрадуральных экстрамедуллярных опухолей соответственно, последние обладают высоким пролиферативным потенциалом.

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 $978,2 \text{ мм}^2/\text{сек}$ как правило характеризуются низкой выживаемостью данной группы пациентов, аналогично значениям измеряемого коэффициента диффузии метастазов в головном мозге менее $947,2 \text{ мм}^2/\text{сек}$.

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Молекулярная биология глиом высокой степени злокачественности / В. А. Бывальцев, И. А. Степанов, Е. Г. Белых, В. В. Каныгин, А. И. Кичигин // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – № 2. – С. 5–9.

2. Применение коэффициента диффузии в предоперационной оценке пролиферативного потенциала опухолей позвоночного канала / В. А. Бывальцев, В. В. Ступак, И. А. Степанов, А. И. Кичигин // Хирургия позвоночника. – 2017. – № 3. – С. 93–99.

3. Возможности диффузионно-взвешенной МРТ в дифференциальной диагностике степени злокачественности менингиом головного мозга / В. А. Бывальцев, И. А. Степанов, А. И. Кичигин, С. Л. Антипина // Сибирский онкологический журнал. – 2017. – № 3. – С. 19–26.

4. Роль диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии в дифференциальной диагностике и прогнозировании выживаемости пациентов с метастазами в головной мозг / Бывальцев В.А., Степанов И.А., Кичигин А.И., Каныгин В.В., Ступак В.В. // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2017. – № 6. – С. 442–449.
5. Бывальцев, В. А. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография в диагностике опухолей спинного мозга / В. А. Бывальцев, И. А. Степанов, А. И. Кичигин // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2018. – № 2. – С. 101–107.
6. Бывальцев, В. А. Анализ результатов применения флуоресцентной навигации с 5-аминолевулиновой кислотой в хирургии глиом высокой степени злокачественности / В. А. Бывальцев, И. А. Степанов, А. И. Кичигин // Сибирский онкологический журнал. – 2018. – № 2. – С. 18–26.
7. Бывальцев, В. А. Значение диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии в предоперационной оценке степени злокачественности глиом головного мозга / В. А. Бывальцев, А. И. Кичигин, И. А. Степанов // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2019. – № 2. – С. 102–110.
8. Byvaltsev, V. A. The role of diffusion-weighted MRI of patients with spine metastases / V. A. Byvaltsev, I. A. Stepanov, A. I. Kichigin // Coluna/Columna. – 2019. – № 4. – P. 289–293.
9. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей головного мозга / В. А. Бывальцев, А. П. Дергилев, А. И. Кичигин, В. В. Каныгин // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 3. – С. 122.
10. Кичигин, А. И. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография в комплексной оценке предоперационного планирования хирургического лечения опухолей позвоночного канала / А. И. Кичигин, И. А. Степанов, В. А. Бывальцев // Фундаментальные и прикладные аспекты поражений и повреждений позвоночника: материалы VIII съезда Межрегиональной Ассоциации хирургов-вертебрологов России с международным участием и IV съезда дорожных нейрохирургов. – Иркутск, 2017. – С. 79.
11. Кичигин, А. И. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография в комплексной оценке степени злокачественности менингиом / А. И. Кичигин, И. А. Степанов, В. А. Бывальцев // XVI всероссийская научно-практическая конференция «Поленовские чтения». – Санкт-Петербург, 2017. – С. 115–116.
12. Kichigin, A. I. Diffusion-weighted imaging in preoperative grading of intracranial gliomas / A. I. Kichigin, I. A. Stepanov, V. A. Byvaltsev // The 6th Japan Russia Neurosurgical Symposium, 20–22 мая 2018 г. – Fukui, 2018.. S-01.

13. Кичигин, А. И. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография в диагностике и определении хирургической тактики у пациентов с метастатическим поражением позвоночника / А. И. Кичигин, И. А. Степанов, В. А. Бывальцев // «Поленовские чтения»: материалы XVIII Всероссийской научно-практической конференции, 15–18 апреля 2019 г. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 21.

14. Кичигин, А. И. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике гемангиом и метастазов в позвоночнике / А. И. Кичигин, И. А. Степанов, В. А. Бывальцев; под ред. д. м. н., профессора, чл.-корр. РАН Н. А. Коновалова // Научное издание. X Съезд Ассоциации хирургов-вертебрологов (RASS) с участием Ассоциации нейрохирургов России, Всемирной Федерации Нейрохирургических Обществ (WFNS), Европейской Ассоциации Нейрохирургических Обществ (EANS), Северо-Американского Спинального Общества (NASS) и Итальянского Общества Нейрохирургов (SINCH) : материалы съезда. – Москва, 2019. – С. 62.

15. Diffusion Weighted MRI to Differentiate Vertebral Haemangiomas from Spine Metastases / V. A. Byvaltsev, S. K. Akshulakov, A. I. Kichigin, A.A.Kalinin, E.Belykh, I.A.Stepanov // Global Spine Journal. – 2019. -V. 9. – P. 365.

16. Кичигин, А. И. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография в диагностике и определении хирургической тактики у пациентов с метастатическим поражением позвоночника / А. И. Кичигин, И. А. Степанов //«Актуальные вопросы травматологии и ортопедии, нейрохирургии»: материалы всероссийской научно-практической конференции, 21–22 ноября 2019 г. – Иркутск, 2019.– С. 64–69.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ИКД – измеряемый коэффициент диффузии

МРТ – магнитно-резонансная томография

ДВ МРТ – диффузионной-взвешенная магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография