

## ДИФФУЗИОННО-ВЗВЕШЕННАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Бывальцев В.А.<sup>1,2,3</sup>, Дергилев А.П.<sup>4</sup>, Кичигин А.И.<sup>1,5</sup>, Каныгин В.В.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», Иркутск, e-mail: byval75vadim@yandex.ru;

<sup>2</sup> НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский», Иркутск;

<sup>3</sup> ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования», Иркутск;

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», Новосибирск;

<sup>5</sup> ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск

Дифференциальная диагностика объемных образований головного мозга на дооперационном этапе имеет большое значение в связи с необходимостью определения рациональной тактики ведения пациента. Использование дополнительных возможностей магнитно-резонансной томографии (МРТ), в частности получение диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) с измерением коэффициента диффузии (ИКД), позволяет уточнить характер выявленного образования. Целью исследования было изучение характеристик ДВИ и патоморфологических характеристик опухолей головного мозга на примере нейроэпителиальных и менингеальных. Определена зависимость между полученными значениями ИКД в опухоли, её клеточной плотностью, пролиферативным потенциалом. Показано, что индекс пролиферативной активности опухолей (Ki-67) достоверно обратно коррелирует со значениями ИКД. В данном исследовании не было выявлено достоверной зависимости ИКД от клеточной плотности опухоли. Исследование показало, что при низких значениях ИКД нейроэпителиальная опухоль имеет злокачественную природу и высокий пролиферативный потенциал, что характерно для опухолей высокой степени градации (Grade III, IV), так же как и низкие значения измеряемого коэффициента диффузии были характерны для анапластического типа менигиом (Grade III). Полученные данные предлагается использовать на диагностическом этапе для дифференциальной диагностики характера выявленного образования в головном мозге, прогнозирования степени его злокачественности и пролиферативного потенциала.

Ключевые слова: МРТ, ДВИ, ИКД, глиома, менигиома, опухоли головного мозга.

## DIFFUSION-WEIGHTED MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF BENIGN AND MALIGNANT TUMORS OF THE BRAIN

Byvaltsev V.A.<sup>1,2,3</sup>, Dergilev A.P.<sup>4</sup>, Kichigin A.I.<sup>1,5</sup>, Kanygin V.V.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical University, Irkutsk, e-mail: byval75vadim@yandex.ru;

<sup>2</sup> Irkutsk Railway Clinical Hospital, Irkutsk;

<sup>3</sup> Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk;

<sup>4</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk;

<sup>5</sup> Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk

Differential diagnosis of volumetric formations of the brain at the preoperative stage is of great importance in connection with the need to determine the rational tactics of patient management. Using the additional capabilities of magnetic resonance imaging (MRI), in particular, obtaining diffusion-weighted images (DWI) with apparent diffusion coefficient (ADC), allows us to clarify the nature of the detected formation. The aim of the research was to study the characteristics of DWI and the pathomorphological characteristics of neuroepithelial and meningeal tumors of the central nervous system. The relationship between the obtained ADC values in the tumor, its cell density, and proliferative potential is determined. It was shown that the proliferative activity index of tumors (Ki-67) reliably inversely correlates with ADC values. In this study, there was no significant dependence of ADC on the tumor cell density. The study showed that at low ADC values, the neuroepithelial tumor has a malignant nature and high proliferative potential, which is typical for high-grade tumors (Grade III, IV), as well as low values of the measured diffusion coefficient were characteristic for the anaplastic type of meningiomas (Grade III). It is proposed to use the data obtained at the diagnostic stage for differential diagnosis of the nature of the detected formation in the brain, predicting the degree of its malignancy and proliferative potential.

Keywords: MRI, DWI, ADC, glioma, meningioma, brain tumors.

Несмотря на все современные технические возможности в нейрохирургической практике и лучевой диагностике, существуют сложности в дифференцировке образований головного мозга со схожими сигнальными характеристиками [1]. Также зачастую сложно достоверно визуально оценить границы распространения опухоли на дооперационном этапе, чтобы спланировать объем резекции, и в дальнейшем улучшить отдаленные результаты лечения, уменьшить риски рецидива.

Перспективным подходом в визуализации опухолевой инфильтрации является методика диффузионно-взвешенной магниторезонансной томографии (ДВ МРТ) [2]. Данная методика может дифференцировать области быстрого и замедленного движения протонов. Области, где протоны свободно и быстро двигаются, имеют более высокое значение измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) [2]. В клиническом применении интересны зоны структурных изменений, в которых диффузия уменьшена по отношению к окружающей области, что может быть связано с пролиферацией клеток и их высокой плотностью, характерной для неопластического процесса [3-5]. Вычисление ИКД в ряде случаев позволяет определить характер опухоли, зоны ее активного роста, границы со здоровой мозговой тканью и областью перитуморального отека. Так, зоны опухолевого узла с высокой пролиферативной активностью отличаются высокой клеточной плотностью при морфологическом обследовании и соответственно ограничением диффузии, что объясняется малым количеством ядерного компонента клетки и большим количеством цитоплазмы. Это является фактором прогноза появления пролиферирующих сосудов и опухолевой прогрессии [6; 7]. Степень злокачественности опухолевой ткани определяется иммуногистохимическим исследованием на основании индекса пролиферативной активности Ki-67, и эти данные имеют большое значение в прогнозе и тактике ведения таких больных [8; 9]. Значения индекса пролиферативной активности Ki-67 менее 5% характерны для доброкачественных опухолей. Значения выше 5%, как правило, сопровождаются наличием анаплазии клеток. Сопоставление полученных ИКД опухолевой ткани со степенью их злокачественности, клеточной плотностью и индексом пролиферативной активности является актуальным и перспективным направлением нейрорадиологии [10; 11]. Комплексная оценка опухолей центральной нервной системы позволит врачу-рентгенологу предположить характер образования, а врачу-нейрохирургу выбрать рациональную тактику ведения пациента, не дожидаясь заключения патоморфолога. Также изменения на ИКД после химио- и лучевой терапии смогут служить предикторами ответа на лечение.

**Цель исследования:** изучение возможностей методики ДВ МРТ с построением ИКД-карт в диагностике опухолей головного мозга для определения их пролиферативного потенциала и степени злокачественности.

#### **Материалы и методы исследования**

В исследование включены данные 76 пациентов, которым проводилось оперативное лечение в центре нейрохирургии на базе ЧУЗ «КБ "РЖД-Медицина" г. Иркутск».

В диагностическом комплексе на дооперационном этапе всем пациентам проводили МРТ головного мозга. Стандартные T1, T2 взвешенные изображения в трех проекциях и ДВИ в аксиальной проекции выполнены на 1.5 Т томографе Siemens Magnetom Essenza (Германия) при b-факторе 800 с/мм<sup>2</sup> с последующим аппаратным построением ИКД-карт, на которых вычислялись значения ИКД в опухоли с использованием инструмента ROI. В зону измерения не входили кисты и некрозы в структуре опухоли. ИКД рассчитывали в приложении RadiAnt DICOM Viewer.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование проводилось в послеоперационном периоде опытным патоморфологом. Клеточную плотность в опухоли считали в виде клеток/мм<sup>3</sup> в приложении Image J на увеличении микроскопа x 400. Для измерения индекса пролиферативной активности (Ki-67) использовались моноклональные антитела MIB-1 (Dako Cytomation, Дания).

Ретроспективно пациенты были подразделены на подгруппы согласно гистологическим характеристикам опухолей по критериям классификации ВОЗ от 2016 года. В исследование включены безрецидивные случаи опухолей головного мозга – глиомы (39 пациентов), менингиомы (37 пациентов). Глиомы подразделены на соответствующие степени градации: GI - в структуре опухоли нет ядерного атипизма, митозов, пролиферации эндотелия сосудов, некрозов; GII - наличие атипичии ядер или единичных митозов; GIII наличие большого количества митотических фигур; GIV - выраженная пролиферация эндотелия сосудов, наличие некрозов. Менингиомы подразделялись по степеням градации: GI – доброкачественные, с равномерным расположением клеток и умеренным полиморфизмом ядер, без наличия очагов некроза и митотической активности; GII – атипичные, с определяющимися очагами некроза и фигурами митоза, с полиморфизмом клеток и ядер; GIII – анапластические, с плотным расположением клеток, множественными фигурами митозов и очагов некроза.

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

Анализ полученных значений оценивали с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2010 с использованием методов описательной статистики (абсолютных и

относительных величин). Корреляция значений ИКД, клеточной плотности, Ki-67 оценивалась с порогом значимости коэффициента Спирмена  $p = 0,05$ .

### Результаты

Для глиом низкой степени злокачественности средние значения ИКД составили 1260  $\text{мм}^2/\text{с}$ . Глиомы высокой степени злокачественности отличались низкими средними значениями ИКД - 864  $\text{мм}^2/\text{с}$ .

Сравнение средних значений индекса пролиферативной активности Ki-67 между глиомами низкой и высокой степени злокачественности показало наличие статистически значимых различий. У глиом низкой степени злокачественности Ki-67 варьировал от 2 до 12% (среднее значение 5%), у глиом высокой степени злокачественности – от 12 до 97% (среднее значение 58%).

Для доброкачественных менингиом были характерны высокие показатели ИКД (сред. 1375  $\text{мм}^2/\text{с}$ ). Атипичные менингиомы показали промежуточные значения ИКД (сред. 1113  $\text{мм}^2/\text{с}$ ). Анапластические менингиомы характеризовались низкими показателями ИКД (сред. 689  $\text{мм}^2/\text{с}$ ). Анализ данных значений ИКД не показал существенной разницы в интенсивности сигнала в структуре доброкачественных и анапластических менингиом. Тогда как интенсивность сигнала на ИКД-картах доброкачественных менингиом существенно отличалась от таковой у анапластических менингиом.

Значения индекса пролиферативной активности Ki-67 у менингеальных опухолей составили от 1 до 17% (средн. 4%). Анализ данных показал статистически значимые различия между всеми группами менингеальных опухолей.

Нами были получены данные об обратной корреляции ИКД со значениями индекса пролиферативной активности Ki-67 как у глиальных опухолей, так и у менингиом (рис. 1).

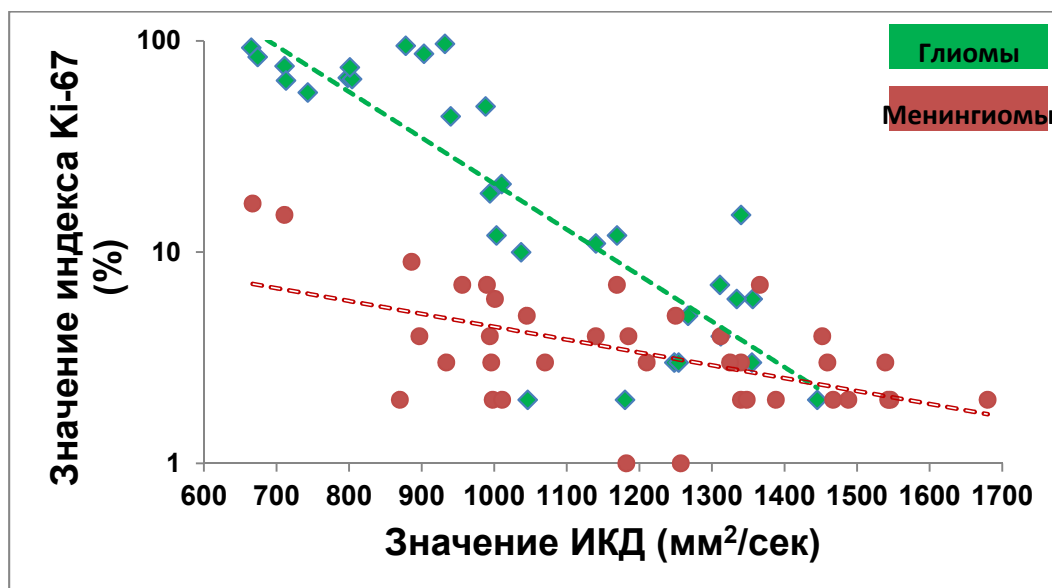


Рис. 1. Корреляция ИКД и Ki-67 у глиальных и менингеальных опухолей различной степени злокачественности

Подсчет клеточной плотности в глиальных опухолях показал переменные значения без признаков достоверных различий (низкая степень злокачественности от 594 до 1785 клеток/мм<sup>3</sup>, высокая степень злокачественности – от 657 до 1783 кл./мм<sup>3</sup>).

Плотность клеток в опухолевой ткани менингиом (от 457 до 1785 кл./мм<sup>3</sup>) также варьировала для каждой группы в широких пределах и не показала достоверной корреляции со степенью их злокачественности.

Полученные данные ИКД и клеточной плотности у глиальных и менингеальных опухолей представлены на рисунке 2.

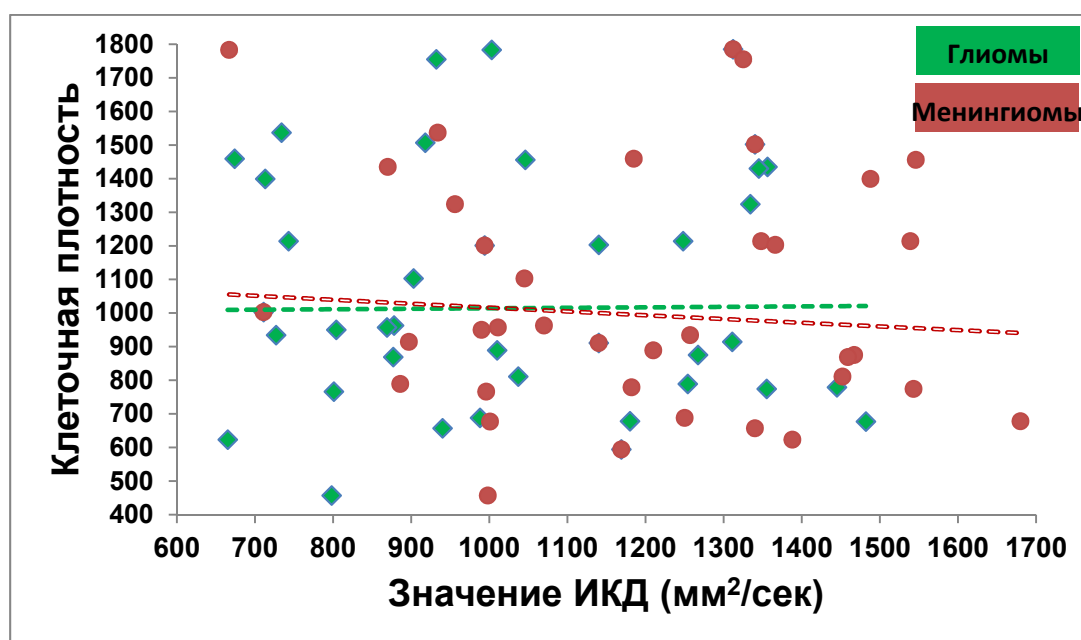


Рис. 2. ИКД и клеточная плотность у глиальных и менингеальных опухолей

По результатам проведенного исследования ИКД у глиом высокой степени злокачественности достоверно ниже, чем у глиом низкой степени злокачественности. Таким образом, значения ИКД и индекса пролиферативной активности Ki-67 нейроэпителиальных опухолей имеют корреляционную зависимость статистически достоверно. Это свидетельствует о том, что ИКД отражает патоморфологическую картину глиальной опухоли.

Полученные данные согласуются с публикациями других авторов. Так, в работе Chen и соавт. показаны результаты разных значений ИКД для глиом низкой и высокой степени злокачественности с признаками обратной зависимости [3]. Эти данные согласуются с

исследованием Ну и соавт. [4]. В исследовании Серкова и соавт. [7] средние значения ИКД для астроцитом низкой степени злокачественности составляют 1520 мм<sup>2</sup>/с, что авторы связывают с низкой клеточной плотностью. Средние значения ИКД для анапластических астроцитом составляют 1180-1230 мм<sup>2</sup>/с [7]. Однако в этих исследованиях отмечается зависимость значений ИКД от клеточной плотности, что не подтверждается результатами наших данных. В нашем исследовании глиомы высокой степени злокачественности обладали значениями ИКД менее 1340 мм<sup>2</sup>/с. Консолидация известных ранее и полученных нами данных позволяет предположить, что низкие значения ИКД характерны для глиом злокачественной природы с высоким пролиферативным потенциалом.

Наше исследование продемонстрировало, что значения ИКД и индекс пролиферативной активности Ki-67 менингиом имеют статистически значимую обратную корреляционную зависимость, соответственно, можно сделать вывод, что ИКД отражает патоморфологическую картину менингеальной опухоли.

Полученные данные согласуются с результатами других исследователей, где также показана корреляция значений ИКД и пролиферативного потенциала менингиом [10-13]. В исследовании Tang с соавт. [11], как пороговое значение ИКД в дифференциальной диагностике менингиом GI и GII от GIII, получили число равное 850 мм<sup>2</sup>/с. В нашем исследовании анапластические менингиомы обладали значениями ИКД менее 711 мм<sup>2</sup>/с. Соответственно этот диапазон значений позволяет предположить анапластическую природу менингиомы. Но не все исследователи получают похожие данные, в некоторых публикациях достоверных различий между ИКД менингиом различных типов отмечено не было [14].

Разница в полученных данных может быть объяснена отличающимися методиками проводимых исследований. Несмотря на некоторые различия в полученных данных, результаты нашего исследования во многом согласуются с другими авторами. Данное исследование, учитывая ретроспективный анализ данных и низкую репрезентативность выборки, не лишено недостатков и требует проведения исследований на большем количестве пациентов, с комплексным анализом данных для опухолей головного мозга всех гистологических типов.

### **Заключение**

Проведенное исследование наглядно показало, что интенсивность сигнала на ИКД-картах и показатели пролиферативного потенциала опухоли (Ki-67) как для нейроэпителиальных опухолей низкой и высокой степени злокачественности, так и для менингеальных опухолей имеют достоверные различия. Опухоль с высоким пролиферативным потенциалом характеризуется низкой интенсивностью сигнала на ИКД-карте, опухоль с низкой пролиферацией - высоким сигналом на ИКД-карте.

Соответственно, использование МРТ с ДВИ и построением ИКД-карт в комплексной диагностике опухолей головного мозга позволяет на диагностическом этапе спрогнозировать характер выявленного образования, предположить степень его злокачественности, пролиферативный потенциал, а также предположить 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.

### Список литературы

1. Фонин В.В., Грибачёва И.А., Дергилев А.П. Дифференциальная диагностика множественного очагового поражения белого вещества и объемного процесса головного мозга на ранних стадиях заболевания // Бюллетень сибирской медицины. 2010. № 4. С. 165-167.
2. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Диагностическая нейрорадиология. Том №2. М.: Медицина. 2009. 463 с.
3. Chen S.D., Hou P.F., Lou L., et al. The correlation between MR diffusion-weighted imaging and pathological grades on glioma. *Eur. Rev. Med. Pharmacol Sci.* 2014. № 18. P. 1904–1909.
4. Hu Y.C., Yan L.F., Sun Q., et al. Comparison between ultra-high and conventional mono b-value DWI for preoperative glioma grading. *Oncotarget.* 2017. №23. DOI: 10.18632/oncotarget.14180.
5. Young R.J., Gupta A., Shah A.D., et al. Potential Role of Preoperative Conventional MRI Including Diffusion Measurements in Assessing Epidermal Growth Factor Receptor Gene Amplification Status in Patients with Glioblastoma. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2013. №12. P. 2271–2277.
6. Пронин И.Н., Корниенко В.Н., Фадеева Л.М. с соавт. Диффузно-взвешенные изображения в исследовании опухолей головного мозга и перитуморального отёка // Вопросы нейрохирургии. 2002. № 1. С. 7-11.
7. Серков С.В., Пронин И.Н., Фадеева Л.М., Голанов А.В., Родионов П.В., Корниенко В.Н. и другие. Диффузионно-взвешенная МРТ в диагностике новообразований задней черепной ямки // Медицинская визуализация. 2004. № 2. С. 66-75.
8. Бывальцев В.А., Степанов И.А., Кичигин А.И. Значение диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии в предоперационной оценке степени злокачественности

глиом головного мозга // Вестник рентгенологии и радиологии. 2019. № 2. С. 102-110. DOI: 10.20862/0042-4676-2019-100-2-102-110.

9. Бывальцев В.А., Степанов И.А., Кичигин А.И., Каньгин В.В., Ступак В.В. Роль диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии в дифференциальной диагностике и прогнозировании выживаемости пациентов с метастазами в головной мозг // Вестник РАМН. 2017. № 6. С. 442–449. DOI: 10.15690/vramn890.

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

11. Tang Y., Dundamadappa S.K., Thangasamy S., Flood T., Moser R., Smith T., Cauley T., Takhtani D. Correlation of apparent diffusion coefficient with Ki67 proliferation index in grading meningioma. AJR Am. J. Roentgenol. 2014. № 6. P. 1303–1308. DOI: 10.2214/AJR.13.11637.

12. Gühr G.A., Horvath-Rizea D., Garnov N., Kohlhof-Meinecke P., Ganslandt O., Henkes H., Meyer H., Hoffmann K., Surov A., Schob S. Diffusion Profiling via a Histogram Approach Distinguishes Low-grade From High-grade Meningiomas, Can Reflect the Respective Proliferative Potential and Progesterone Receptor Status. Mol. Imaging Biol. 2018. № 4. P. 632-640. DOI: 10.1007/s11307-018-1166-2.

13. Lin L., Bhawana R., Xue Y., Duan Q., Jiang R., Chen H., Chen X., Sun B., Lin H.. Comparative Analysis of Diffusional Kurtosis Imaging, Diffusion Tensor Imaging, and Diffusion-Weighted Imaging in Grading and Assessing Cellular Proliferation of Meningiomas. AJNR Am. J. Neuroradiol. 2018. № 6. P. 1032-1038. DOI: 10.3174/ajnr.A5662.

14. Sanverdi S.E., Ozgen B., Oguz K.K., Mut M., Dolgun A., Soylemezoglu F., Cila A. Is diffusion-weighted imaging useful in grading and differentiating histopathological subtypes of meningiomas? Eur. J. Radiol. 2012. № 9. P. 2389–2395. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.06.031.