

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РЕНТГЕНРАДИОЛОГИИ»  
МИНИСТРИСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

РЕБРИКОВА ВЕРА АЛЕКСАНДРОВНА

**ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ  
С ПЕРФУЗИОННОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИЕЙ В ПЛАНИРОВАНИИ  
ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И ОЦЕНКЕ ЕЁ ЭФФЕКТИВНОСТИ  
У БОЛЬНЫХ С ГЛИОБЛАСТОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия

14.01.12 - онкология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научные руководители:  
академик РАН, профессор  
Солодкий Владимир Алексеевич,  
доктор медицинских наук  
Сергеев Николай Иванович

**Москва - 2022**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	8
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ ГЛИОБЛАСТОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	12
1.1. Эпидемиология, классификация и клинико-морфологические особенности первичных глиобластом головного мозга .....	12
1.2. Диагностика первичных глиобластом головного мозга .....	15
1.3. Лечение первичных глиобластом и оценка его эффективности .....	26
2. ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1. Характеристика больных.....	40
2.2. План лечения больных.....	42
2.3. Методология выполнения МРТ с T2* перфузией .....	45
2.3.а. Методика проведения МРТ с T2* перфузией.....	45
2.3.б. Методика анализа технологии T2* перфузии.....	47
2.3.в. Формулы расчётов.....	49
2.4. Календарь наблюдения.....	51
2.5. Статистический анализ материала.....	51
3. ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ ГЛИОБЛАСТОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПО ДАННЫМ МРТ С T2* ПЕРФУЗИЕЙ.....	53
3.1. Магнитно-резонансная томография с T2* перфузией на этапе планирования радиотерапевтического лечения больных с первичными глиобластомами головного мозга.....	53
3.2. Возможности магнитно–резонансной томографии с T2* перфузией в оценке эффективности комплексного лечения больных с глиобластомами головного мозга .....	57

3.2.1. Результаты МРТ с T2* перфузией при положительной динамике в исследуемых группах больных через 1–1,5 месяца после ЛТ.....	57
3.2.2. Результаты МРТ с T2* перфузией при положительной динамике в исследуемых группах больных через 4–5 месяцев после ЛТ.....	64
3.2.3. Результаты МРТ с T2* перфузией при положительной динамике в исследуемых группах больных через 7–8 месяцев после ЛТ.....	70
3.3. Магнитно-резонансная томография с T2* перфузией при лучевых повреждениях в головном мозге больных исследуемых групп.....	74
3.4. Магнитно-резонансная томография с T2* перфузией при отрицательной динамике в исследуемых группах.....	79
3.4.1. Результаты МРТ с T2* перфузией при отрицательной динамике в исследуемых группах больных через 1–1,5 месяца после ЛТ.....	79
3.4.2. Результаты МРТ с T2* перфузией при отрицательной динамике в исследуемых группах больных через 4–5 месяцев после ЛТ.....	84
3.4.3. Результаты МРТ с T2* перфузией при отрицательной динамике в исследуемых группах больных через 7–8 месяцев после ЛТ.....	90
3.5. Анализ показателей T2* перфузии в остаточной ткани глиобластом и перифокальном отёке в исследуемых группах больных.....	97
3.5.1. Анализ показателей перфузии остаточной ткани глиобластом исследуемых групп больных.....	97
3.5.2. Анализ показателей перфузии в перифокальном отёке исследуемых групп больных.....	102
3.6. Сопоставление данных T2* перфузии в структуре первичной опухоли с показателями общей и беспрогрессивной выживаемости больных с глиобластомами головного мозга.....	107
3.6.1. Общая выживаемость больных с глиобластомой в зависимости от показателей T2* перфузии в структуре первичной опухоли.....	107

3.6.2. Беспрогрессивная выживаемость больных с глиобластомой в зависимости от показателей T2* перфузии в структуре первичной опухоли.....	112
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	118
ВЫВОДЫ .....	131
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	132
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	133

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БПВ – беспрогрессивная выживаемость

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

Гр – Грей, единица поглощенной дозы

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения

ДИ – доверительный интервал

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

ДТ-МРТ - диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография

КИ – контрольное исследование

КТ – компьютерная томография

ЛН – лучевой некроз

МРС - магнитно-резонансной спектроскопии

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОВ – общая выживаемость

ОФЭКТ - однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПВИ – перфузионная МРТ с применением технологии болус-трекинга в T2\* режиме

ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

РОД – разовая очаговая доза

СОД – суммарная очаговая доза

ФГБУ РНЦРР МЗ РФ – Федеральное Государственное бюджетное

учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава  
России

ХТ – химиотерапия

ЦНС – центральная нервная система

ASL - Arterial Spin Labeling, бесконтрастный метод спиновой маркировки артериальной крови

BRAF - серин/треониновая протеинкиназа участвует в формировании внутриклеточных сигналов, направленных на клеточный рост

CBTRUS - Central Brain Tumor Registry of the United States, Регистр опухолей центральной нервной системы США

CBV – объем мозгового кровотока

CBF – скорость мозгового кровотока

CTV – клинический объем облучения

DCE - Dynamics contrast enhancement, технология МР-перфузии с динамическим контрастным усилением - МРТ «проницаемости»

DSC - Dynamics susceptibility contrast, визуализация МР-перфузии, взвешенной по магнитной восприимчивости с динамическим контрастным усилением – T2\* перфузия

EORTC - Европейская организация по исследованию и лечению рака

Gd – контрастный препарат, содержащий редкоземельный металл гадолиний

GTV – объем видимой опухоли

IDH - фермента изоцитратдегидрогеназа

IMRT - радиотерапия с модуляцией интенсивности

Me [Q1; Q3] – медиана, первый и третий квартили распределения

MGMT - O-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза, фермент репарации ДНК

$M \pm SD$  – среднее значение и стандартное отклонение

MTT – среднее время прохождения контрастного вещества через заданный регион мозга

NCIC - Национальный институт рака Канады

PTV – планируемый объем облучения

RANO – Response Assessment in Neurooncology criteria, критерии оценки ответа в нейроонкологии

RANO-HGG - модифицированные критерии оценки эффективности лечения (Response Assessment in NeuroOncology, 2017) для глиом высокой степени злокачественности

rCBV – относительный показатель объема церебрального кровотока

rCBF – относительный показатель скорости церебрального кровотока

rMTT – относительный показатель времени прохождения контрастного вещества через заданный регион мозга

ROI – регион интереса

T2-FLAIR – T2- взвешенные изображения с ослаблением сигнала от свободной жидкости

TMZ – Темозоломид, цитотоксический противоопухолевый химиотерапевтический препарат с алкилирующим типом действия

WHO - World Health Organization, Всемирная организация здравоохранения

## ВВЕДЕНИЕ

Глиомы различной степени злокачественности составляют около 80% всех злокачественных опухолей головного мозга, при этом наиболее распространённой среди астроглиальных супратенториальных новообразований является глиобластома, на которую по последним данным CBTRUS приходится 47,7 % [1, 127]. Для глиобластом характерен экспансивный инфильтративный рост, раннее метастазирование и высокая частота рецидивирования. В основном заболевание встречается у лиц старше 50 лет, редкие случаи манифестации в возрасте до 30 лет, при этом отмечается преобладание мужской популяции и евразийской расы. Частота возникновения глиобластом увеличивается с возрастом с 0,15 на 100 000 детей и достигает пика 15,03 на 100 000 взрослых пациентов в возрасте 75–84 лет. Выживаемость обратно пропорциональна возрасту: всего лишь 5% больных с этим диагнозом удаётся достигнуть пятилетней выживаемости, и этот показатель уменьшается до 2% среди больных в возрасте 65 лет и старше [28, 182].

Общепризнанный мировой стандарт лечения первичных глиобластом головного мозга включает хирургическое, радиотерапевтическое лечение и химиотерапию. Вопреки фатальному прогнозу данного заболевания, каждый из вышеприведённых способов лечения может стабилизировать и, возможно, улучшить качество жизни больных с этим диагнозом [85,125,134].

На сегодняшний день магнитно-резонансная томография является стандартным неинвазивным диагностическим методом для оценки результатов комплексного лечения глиобластом [178]. Однако, возможности обычной структурной МРТ в дифференциации продолженного роста опухоли от возможных эффектов, вызванных лечением весьма ограничены, поскольку эти состояния сопровождаются повреждением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), на этом фоне большим накоплением контрастного вещества,



воспалительными процессами, формированием очагов некрозов в остаточной опухоли [106,120].

Использование дополнительных возможностей нейровизуализации, в частности T2 перфузии, может помочь в уточнении категории ответа опухоли на лечение, выявлении возможных изменений вещества головного мозга, обусловленных радиотерапевтическим воздействием [35], что имеет важное значение для принятия обоснованных решений о дальнейшем лечении.

Анализ литературного материала говорит о том, что до настоящего времени нет единого мнения и общеустановленного алгоритма обследования, способного решить указанную задачу, ввиду разнообразия диагностических методов, каждый из которых имеют свои преимущества и недостатки [114, 152, 186], что и предопределило выполнение данной работы.

**Цель исследования:** изучить возможности использования магнитно-резонансной томографии с перфузионной визуализацией для оптимизации планирования лучевой терапии и оценки эффективности химиолучевого лечения пациентов с первичными глиобластомами головного мозга.

**Задачи исследования:**

1. Изучить возможности магнитно-резонансной томографии, дополненной T2\* перфузией (ПВИ) в определении границ остаточной опухоли у пациентов с первичными глиобластомами головного мозга после хирургического вмешательства перед проведением ЛТ.
2. Оценить результаты лечения после лучевой терапии в группах больных с первичными глиобластомами головного мозга, пролеченных по классической схеме и с применением технологии «буст» по данным МРТ с T2\* перфузией.
3. Уточнить семиотику и определить дифференциально-диагностические признаки радионекроза и продолженного роста/рецидива глиобластом по МРТ с T2\* перфузией в отсроченный период.

## **Научная новизна**

Впервые по данным контрастной МРТ с T2\* перфузией определены и проанализированы особенности диагностических паттернов в оценке эффективности радиотерапевтического лечения с классическим режимом фракционирования и с применением методики последовательного буста у пациентов с глиобластомами головного мозга Grade IV.

Выявлена корреляция между объёмом остаточной опухоли и гемодинамическими показателями перфузии в ранний и отсроченный период после ДЛТ.

По данным МР-перфузии в режиме T2\* выявлены дифференциально-диагностические признаки лучевого патоморфоза, некроза, продолженного роста (рецидива) глиобластом.

Определены сроки наибольшей эффективности перфузионного исследования в мониторинге результатов лечения глиобластом головного мозга.

## **Практическая значимость**

В работе определены возможности использования МРТ с T2\* перфузией в уточняющей диагностике остаточной ткани глиобластом в постоперационном отсроченном периоде. Получаемая при этом информация позволяет с высокой точностью определить объём и оптимальную методику облучения.

При дальнейшем наблюдении МРТ с T2\* перфузией в ряде случаев позволяет дифференцировать изменения, обусловленные лечением, от продолженного роста глиобластом, исключая при этом необходимость проведения дублирующих исследований, ПЭТ.

## **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Использование T2\* перфузии при оценке результатов комплексного лечения глиобластом головного мозга с учётом положительной корреляции основных показателей перфузии (rCBV, rCBF) с объёмом остаточной опухоли через 1–1,5 месяца (81,6%) и через 7–8 месяцев после ЛТ (65,5%)

позволяет достоверно оценить эффект радиотерапии в раннем и отсроченном постлучевом периоде.

2. Применении методики T2\* перфузии у больных с глиобластомой головного мозга даёт возможность выявить признаки радионекроза и продолженного роста на основании изменения показателей rCBV, rCBF.

### **Публикации**

По теме работы опубликовано 5 статей в ведущих научных журналах, рекомендованных ВАК.

### **Апробация диссертации**

Основные положения диссертационной работы были представлены в докладах на конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов «РОРР 2019» (Москва, 6-8 ноября 2019), на XIV Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2020» (Москва, 16–18 сентября 2020 года), на XV Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2021» (Москва, 25–27 мая 2021 года), на конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов «РОРР 2021» в онлайн-формате (Москва, 8-10 ноября 2021), на научно-практической конференции ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (Москва, 22 ноября 2021 года).

Апробация диссертации состоялась 31 января 2022 года на совместном заседании научно-практической конференции и совета по обсуждению кандидатских диссертаций ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертация состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Текст изложен на 154 страницах, содержит 19 рисунков и 32 таблицы. Указатель литературы содержит ссылки на 41 отечественный и 148 зарубежных источников.

# **ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ ГЛИОБЛАСТОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1. Эпидемиология, классификация и клинико-морфологические особенности глиобластом головного мозга**

Глиобластома является наиболее распространенной опухолью головного мозга среди астроглиальных супратенториальных новообразований, которая характеризуется быстрыми темпами роста, инвазивностью, склонностью к раннему метастазированию, высокой частотой рецидивирования, в целом неблагоприятным прогнозом. Частота возникновения глиобластом увеличивается с возрастом с 0,15 на 100 000 детей и достигает пика 15,03 на 100 000 взрослых пациентов в возрасте 75–84 лет [28]. Достигнуть пятилетней выживаемости удаётся только 5% больных, а в возрастной группе старше 65 лет отмечено снижение этого показателя до 2% [182].

Экзогенным фактором риска развития глиобластом признано ионизирующее облучение [48, 55, 128]. При этом доза облучения, полученная во время диагностических исследований, не является доказательной непосредственной причиной болезни [50, 116].

Агрессивность течения глиобластом обусловлена разнообразным клеточным составом и присутствием стволовых клеток [47]. В отличие от нормальных процессов, при которых стволовые клетки обеспечивают рост тканей и их восстановление после повреждения, при опухолевом процессе они стимулируют его прогрессирующий рост и рецидив после удаления [97].

Классификация опухолей в нейроонкологии базируется на особенностях микроскопической картины исследуемого препарата, так признаки ядерного атипизма, митозов могут отмечаться в опухолях Grade II, III, для глиобластом Grade IV характерна выраженная пролиферация эндотелия сосудов и наличие некрозов [12, 42]. Согласно классификации ВОЗ опухолей ЦНС от 2016г. [103] среди глиобластомы выделены:

- глиобластома IDH-wt (wildtype), по-другому названа как «первичная глиобластома» (de novo glioblastoma), которая в большинстве случаев диагностируется у лиц в возрасте от 55 лет и старше и составляет около 90% от общего числа впервые выявленных глиобластом;
- глиобластома IDH-mut, известна как «вторичная глиобластома», которая составляет около 10% всех впервые выявленных глиобластом, наибольшему риску возникновения данной опухоли в головном мозге подвержены пациенты, в анамнезе которых имеются диффузные астроцитомы Grade II-III, лица молодого и среднего возраста, у детей младше 15 лет случаи возникновения встречаются редко;
- глиобластома с аббревиатурой NOS (not otherwise specified) - ставится в том случае, когда молекулярно-генетические исследования не проводились, либо выполнены не в полном объеме и результат неизвестен.

Также одним из дополнений к последней классификации ВОЗ был выделен новый вариант глиобластомы — «эпителиоидная глиобластома». Она является IDH-wt (de novo). Встречается преимущественно у лиц молодого возраста и детей, наиболее частыми локализациями отмечены конвекситальные отделы больших полушарий и диэнцефальная область [52, 91].

Глиобластомы отличаются выраженной неоднородностью макроструктуры, за счёт наличия участков некролизации, пролиферации и инвазии, которые характеризуются различным типами метаболической активности и сигнальных путей, обеспечивающих взаимодействием между микроглией и стволовыми клетками опухоли [13]. Длительность от момента возникновения заболевания до верификации диагноза, по некоторым данным, может составить не менее 6 месяцев [39]. К первым проявлениям болезни в головном мозге относятся: головная боль (33,4%), судорожные припадки (19,4%), афатические нарушения (7,2%), парезы конечностей (5,2%) [46].

Отличием клинической картины глиобластом по сравнению с другими глиомами может являться её быстрое развитие с меньшей частотой

возникновения судорожных приступов в анамнезе. Изменения личности и расстройства настроения обычно возникают у пациентов с лобными опухолями, они могут расцениваться как психогенные расстройства или часть процесса физиологического старения, ошибочно исключив при этом своевременную диагностику. Сенсомоторный дефицит является симптомом у приблизительно 20% всех пациентов с глиобластомой и приблизительно у 5% пациентов, страдающих афазией из-за опухолей, возникающих в речевом доминантном полушарии и преимущественно слева [184].

Эпилепсия может имитировать афазию или сенсомоторный дефицит в результате разрушения тканей, чаще встречается при глиобластомах, которые поражают височную долю [59], может встречаться у больных на начальных этапах в 24–68% случаев, либо развивается позже в течение болезни в 19–38% [88, 180]. Другие признаки повышенного внутричерепного давления, такие как тошнота, рвота, головокружение, усталость и нейрокогнитивное расстройство, как правило, развиваются в большей или в меньшей степени выраженности при дальнейшем развитии заболевания. Относительно стабильное и неврологически бессимптомное состояние встречается лишь в единичных случаях наблюдений пациентов с глиобластомами, со временем у большинства происходят выраженные изменения, которые приводят к резкому ухудшению качества жизни [87, 139, 164].

Несмотря на новые технологии и совершенствование лучевых методов исследования, позволяющих со стопроцентной точностью визуализировать объемные образования головного мозга и другие патологические изменения, ранняя диагностика опухолевого поражения остается серьезной проблемой [16, 25].

Для злокачественных быстро растущих глиом, особенно для глиобластом, характерен диффузный или инфильтративный рост опухоли. По результатам патологоанатомических исследований распространение глиобластомы за пределы одной доли встречается в 45% случаев, поражение одного

полушария отмечается в 25% случаев и оставшиеся 25% имеют признаки опухолевого поражения в контралатеральном полушарии мозга [43]. По данным исследований США, в большинстве случаев, наиболее частой локализацией глиобластомы была отмечена лобная доля - 25,8%; поражение височной доли встречалось в 19,7%; теменной доли в 12,2%; затылочной у 3,2%; редкие случаи поражения мозжечка у 2,9% больных. Локализация глиобластом в проекции ствола и спинного мозга у взрослых встречается редко (4,2%, 4,3%), однако, составляет подавляющее большинство педиатрических глиобластом [129].

Диссеминация клеток глиобластом может происходить по волокнам проводящих путей головного мозга, ликворной системе, а также по гематогенным и контактными путям. Метастазы глиобластом представляют собой образования генетически сходные с первичной опухолью, но расположенные вне зоны её первичной локализации. Могут определяться как в одном, так и в разных полушариях, быть экстра- и интракраниальными, первые встречаются значительно реже [3]. Лептоменингеальное распространение клеток глиобластомы может происходить на поздних стадиях заболевания [78].

В случаях экстракраниального метастазирования глиобластом происходит повторное возникновение очага вне структур головного мозга. При этом рост экстракраниального метастатического очага глиобластомы может сопровождаться прорастанием твердой мозговой оболочки, особенно в областях прилегания к естественным отверстиям черепа и синусам. В некоторых исследованиях были описаны редкие клинические случаи метастазирования глиобластом в отдаленные органы: легкие, плевру, лимфатические узлы, кости скелета и печень [143].

## **1.2. Диагностика первичных глиобластом головного мозга**

При подозрении на внутримозговое образование обследование, обратившегося за медицинской помощью пациента, в большинстве случаев начинается с выполнения компьютерной томографии и/или магнитно-

резонансной томографии с контрастным усилением, которая на сегодняшний день является одним из наиболее эффективных методов диагностики доброкачественных и злокачественных процессов в головном мозге [29, 62].

### **Компьютерная томография**

Рентгеновская компьютерная томография (КТ) является доступным и быстрым скрининговым методом диагностики, позволяющим выявить различные структурные изменения при опухолевых процессах в головном мозге, установить показания и противопоказания к хирургическому лечению больных [20]. Применение рентгеноконтрастных препаратов при выполнении КТ-исследований способно существенно повысить диагностическую ценность метода в оценке структуры новообразований, получить информацию о характере их васкуляризации и распространенности в головном мозге [17].

КТ-картина глиобластом характеризуется резко выраженной неоднородностью структуры, в которой до 95% случаев может определяться зона сниженной плотности, соответствующая центральному некрозу. Также могут встречаться различные по срокам возникновения и степени выраженности участки кровоизлияний. Случаи петрификации для глиобластом нехарактерны. Опухолевый процесс, независимо от размеров, в большинстве случаев сопровождается перифокальным отёком. При КТ-исследовании с применением рентгеноконтрастных веществ может происходить неравномерное контрастирование глиобластом, преимущественно, периферических её отделов. Однако, возможности метода ограничены в случаях, когда первичная опухоль не имеет единого узла, характеризуется распространённым инфильтративным ростом в различные анатомические структуры мозга, и может сочетать в структуре своей контрастнегативные фрагменты [14, 15].

### **Магнитно-резонансная томография**

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга является стандартным высокоинформативным методом на этапе первичного



выявления и предоперационного планирования при глиобластомах. На МР-томограммах глиобластома может визуализироваться в виде неоднородных масс, участки некротической трансформации в центральных отделах опухоли имеют повышенную интенсивность сигнала в T2-взвешенных изображениях, перифокальная гиперинтенсивность в T2-взвешенном и ослабленном флюидном восстановлении инверсии (FLAIR) изображениях отражает наличие отёка и возможные неконтрастируемые фрагменты опухоли. В режиме T1 глиобластома может иметь смешанный изо-гипоинтенсивный сигнал и не иметь чётких контуров с окружающим веществом мозга [28].

Наличие «масс-эффекта» и отека (перифокального или полушарного), не имеющего с опухолью чётких границ, наблюдается не только при крупных новообразованиях, но и относительно небольшие по размерам глиобластомах [34]. Возникновение отёка обусловлено несколькими причинами, одна из основных объясняется компрессионным воздействием опухоли на здоровую паренхиму мозга, что приводит к нарушению проницаемости ГЭБ и затруднению венозного оттока [187]. Повреждение ГЭБ, с одной стороны, возникает в результате гиперсекреции вазоактивных частиц и их взаимодействия с эндотелиальным слоем сосудов, которые располагаются в строме опухоли и в мозговом веществе. С другой стороны, перифокальный отёк может возникнуть в результате повреждённого ГЭБ только в сосудах опухоли, возникших в процессе неоангиогенеза [58]. Изучение особенностей патогенеза перифокального отёка при первичных глиобластомах головного мозга, привело авторов к единому мнению, что размер очага не оказывает влияния на степень выраженности перифокального отёка. Так в одной из работ [8] верифицированные очаги глиобластомы в головном мозге, размеры которых варьировали от 1 до 2 см, были окружены зоной перифокального отёка в 3–4 раза превышающей размеры опухолевого очага. По результатам другой исследовательской работы [36] резко выраженный отёк у больных с глиобластомами, значительно превышающий величину опухоли, был определён в 40% случаев, а примерно равное количество оставшихся

больных имели признаки отёка меньшего или сопоставимого с величиной опухоли. Таким образом, полученные данные указывали на то, что развитие отека вокруг глиобластом скорее обусловлено не компрессионным её воздействием на мозговые структуры, а происходит вследствие нарушения проницаемости ГЭБ, развитию которого способствует гиперсекреция глиобластомами вазоактивных биологически активных частиц.

Гиперфиксация парамагнетика в опухолевой структуре глиобластом определяется примерно в 80% случаев, при этом, контрастное усиление способно демонстрировать лишь рентгенологически видимую макроскопическую часть опухоли, а не истинную распространённость инвазии глиобластомы [34], которая, как известно может определяться за пределами видимой зоны контрастирования и точное определение границ её имеет принципиально важное значение для планирования лечения, при этом возможности структурной МРТ в определении истинных границ опухоли весьма ограничены [7]. Этим обусловлена необходимость использования дополнительных усовершенствованных диагностических методов, к числу которых относятся МР-перфузионные технологии, МР-спектроскопия, диффузионно-взвешенная визуализация, которые дают возможность максимально достоверно дифференцировать глиобластому от других опухолей и неопухолевых процессов, включая абсцессы, первичные лимфомы центральной нервной системы и метастазы [89, 105, 142].

Применение магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) в нейроонкологической практике даёт возможность проводить уточняющую диагностику степени злокачественности диффузных глиом и, как отмечено выше, дифференциальную диагностику опухолевой и неопухолевой патологии в головном мозге [80]. Протонная МРС (1H-МРС) в дифференциации внутримозговых образований увеличивает диагностическую точность МРТ с 55% до 71% [119], при этом высокого пространственного разрешения и чувствительности МРС можно достигнуть

только на томографах с напряженностью магнитного поля не менее 3 Тесла [138].

Диффузионная МРТ обладает способностью определять подвижность протонов воды в тканях и может использоваться для дифференциального диагноза различных патологических процессов. Опухолевая ткань содержит участки с высокой плотностью клеток в структуре и имеет значения коэффициента диффузии ниже, чем в неизменной ткани вещества мозга [76]. Диффузионно-взвешенная МРТ (ДВ-МРТ) и диффузионно-тензорная МРТ (ДТ-МРТ) позволяют уточнить степень злокачественности опухоли в головном мозге на этапе первичного обследования [167]. Однако, чувствительность и специфичность их в выявлении клеточных изменений, связанных с процессом малигнизации, противоречивы [137, 171, 188]. На этапе предоперационного планирования методика ДТ-МРТ позволяет оценить топографическое соотношение опухоли и основных проводящих путей, а в постоперационном периоде позволяет дифференцировать послеоперационное васкулярное повреждение и остаточную ткань опухоли [99, 151].

Перфузионная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография в диагностике злокачественных опухолей головного мозга позволяют неинвазивным способом исследовать церебральную перфузию, определить гемодинамические показатели в структуре опухоли на этапе первичного обследования и в дальнейшем оценивать эффект проводимого лечения [2, 19, 120]. Для исследования кровотока при опухолях применяется модель Джонсона и Вилсона [86]. Значимыми перфузионными параметрами являются: CBF (cerebral blood flow) – скорость мозгового кровотока, CBV (cerebral blood volume) – объём мозгового кровотока, МТТ (mean transit time) - среднее время прохождения контрастного вещества через заданный регион мозга, ТТР (time to peak) – время, когда достигается максимальная концентрация фармпрепарата в кровеносном русле. В основе всех методов оценки тканевой перфузии лежит принцип «центрального объёма», согласно

которому  $CBV$  (объём мозгового кровотока) =  $CBF$  (скорость мозгового кровотока)  $\times$   $MTT$  (среднее время прохождения контрастного вещества через заданный регион мозга) [6, 34].

Преимуществами метода КТ-перфузии выделены минимальная инвазивность, высокая чувствительность в оценке тканевой микроциркуляции, высокая разрешающая способность, относительно быстрое время исследования и высокая воспроизводимость результатов [27].

В зависимости методики выполнения МР-перфузионные исследования разделены на контраст зависимые технологии и бесконтрастный метод. Среди контраст зависимых технологий МР-перфузии известны: 1)  $T2^*$  перфузия – это визуализация МР-перфузии, взвешенной по магнитной восприимчивости с динамическим контрастным усилением (в зарубежной литературе - Dynamics susceptibility contrast (DSC)), при которой оценивают способность фармпрепарата оказывать влияние на  $T2^*$ -эхо-сигнал; 2)  $T1$ -перфузия - технология МР-перфузии с динамическим контрастным усилением, также известная как МРТ «проницаемости» (в зарубежной литературе – Dynamics contrast enhancement (DCE)), при которой во время МР-исследования оценивают изменение  $T1$ -эхо-сигнала от времени после введения контрастного препарата [29, 34]. Бесконтрастный метод спиновой маркировки артериальной крови, Arterial Spin Labeling (ASL) отличается своей неинвазивностью и безопасностью, но при этом имеет технически сложную организацию получения достоверных результатов, однако, совершенствование оборудования и программного обеспечения расширяет возможности применения ASL в рутинной клинической практике [132]. Методика ASL подобна принципу изотопных исследований с использованием меченых атомов и молекул, но для её выполнения не требуется введение радиоактивных агентов, что оказывает преимущество для повторных исследований, проведения неврологических или сосудистых тестов [26]. В зависимости от методики выполнения ASL подразделяется на импульсную (Pulsed ASL, PASL) – как наиболее распространенную, при

которой используют короткие импульсы, для воспроизведения которых могут быть использованы стандартные тельные МР-катушки, и непрерывную ASL (Continuous, CASL), в техническом плане более сложную и по этой причине не столь распространенную в диагностической практике [49, 69].

Важно отметить, что ASL перфузия имеет и ряд недостатков, так наиболее распространенными считаются артефакты, возникновение которых обусловлено движением пациента во время исследования, наличием в теле различных металлических имплантов, кальцинатов, воздуха, которые способны привести к искажению изображений, что существенным образом отразится на достоверной интерпретации полученных результатов [63, 135, 175].

Важное значение при выполнении МРТ с исследованием церебральной перфузии у нейроонкологических больных имеет применение экзогенных контрастных препаратов, которые, находясь в кровеносном русле мозга, способны вызывать неоднородность магнитного поля в области церебральных капилляров, при этом может использоваться способность фармпрепарата оказывать влияние либо на T2\*-эхо-сигнал, либо оценивают изменение T1-эхо-сигнала от времени после его введения во время МР-исследования [29, 41, 106].

Контраст зависимые перфузионные исследования считаются малоинвазивными, для выполнения которых требуется введение относительно малого количества фармпрепарата за короткий промежуток времени, при этом его небольшое количество в кровеносном русле способно вызвать изменения интенсивности МР-сигнала на 15–50 % больше по сравнению с неинвазивным перфузионным методом - ASL [5]. В основе перфузионной динамической T1 МРТ, так называемой МРТ «проницаемости» (DCE), лежит двухкомпонентная модель Р. Tofts & А. Kermode, при которой исследуется распределение контрастного вещества в интра- и экстравакулярном пространстве и кинетика его перехода между ними, для дальнейшего вычисления перфузионных параметров:  $K^{trans}$  -

константы диффузии контрастного вещества между плазмой крови и внеклеточным внесосудистым пространством,  $V_e$  - объемной доли интерстициального межклеточного пространства,  $K_{ep}$  - константы рефлюкса из внеклеточного внесосудистого пространства в плазму крови [6, 34]. При постпроцессинговой обработке результатов для исследования перфузионных параметров опухоли следует выбирать солидные наиболее высоко васкуляризированные участки в её структуре. Зоны некротических, геморрагических изменений, кистозные и сосудистые фрагменты опухолей рекомендуется исключать из зоны интереса [166, 176]. К существенным недостаткам рассматриваемой перфузионной методики ДКУ можно отнести: необходимость построения фармакокинетической модели, не столь широкая распространённость данной методики, также могут возникать трудности из-за отсутствия относительно простого в применении программного обеспечения для постпроцессингового анализа данных [29, 67].

Визуализация МР-перфузии, взвешенной по магнитной восприимчивости с динамическим контрастным усилением (DSC, Dynamics susceptibility contrast), является методикой, в ходе которой прохождение болюса контрастного вещества в головном мозге исследуется с помощью серии T2\*-взвешенных изображений [166]. График изменения интенсивности МР-сигнала при прохождении болюса фармпрепарата определяет зависимость «интенсивность сигнала – время» в каждом пикселе среза. Форма этой кривой отражает движение парамагнетика в артериальном и венозном руслах, с помощью которых анализируют гемодинамические тканевые параметры (CBV, CBF, MTT, TTP). При постпроцессинговой обработке результатов можно получить изображения перфузионных карт для каждого гемодинамического тканевого параметра, которые, для комфортной оценки имеют различные цветовые гаммы - зоны гипер- и гипоперфузии, которые обозначаются различными цветами, что особенно важно для диагностики опухолевых заболеваний и дифференциации их с другими процессами, таким образом это позволяет выделить интересующую зону (region of interest, ROI)

и практически одновременно, в автоматическом режиме, построить соответствующий график [34, 74, 84]. При визуальной оценке перфузионных цветовых карт на наличие патологических изменений указывают асимметричные области пониженной или повышенной перфузии в головном мозге, тогда как в норме, при прохождении болюса контрастного вещества, подобных асимметричных аномальных участков быть не должно. Важно отметить, что при обработке данных перфузионной МРТ в режиме DSC, в отличие от перфузионной КТ, значения скорости и объема мозгового кровотока представлены в относительных единицах ( $r\text{ CBV}$ ,  $r\text{ CBF}$ ) [149].

С помощью МР-перфузии в режиме  $T2^*$  появляется возможность *in vivo* определить характер кровоснабжения опухоли, что позволяет получить важную дополнительную информацию, которая повышает диагностическую ценность МРТ по сравнению со стандартным протоколом обследования. Данная методика является относительно простой и быстрой, для выполнения которой могут быть использованы различные контрастные препараты на основе гадолиния, обладающие способностью контрастного усиления тканей ЦНС при МРТ. В клинической практике  $T2^*$  перфузия может применяться в дифференциальной диагностике первичных глиальных опухолей и метастатических новообразований, в дифференциации глиом высокой и низкой степени злокачественности перед хирургическим вмешательством, что имеет принципиально важное значение для лечебной тактики [44]. Доказанная корреляция высоких показателей ПВИ с увеличением биологической агрессивности опухоли, позволяет использовать данную методику в качестве неинвазивного маркера, а также указывает возможность и необходимость использования показателей перфузии для мониторинга химиолучевого лечения глиом высокой степени злокачественности [81, 112, 173].

С учётом вышеизложенного методика  $T2^*$  перфузии обладает большим потенциалом, но, к сожалению, имеются и определенные ограничения,

связанные с отсутствием стандартизации техники постобработки и клинической интерпретации полученных результатов [45].

Одним из недостатков T2\*перфузии является полуколичественный способ анализа, который объясняется тем, что данная методика не позволяет определить достоверные количественные характеристики параметров кровотока, но даёт возможность получить относительные их значения. В случаях расположения зон интереса вблизи основания головного мозга и наличия у больных металлических имплантов после костно-пластических трепанаций черепа, методика T2\* перфузии может быть подвержена возникновению артефактов [32, 41].

### **Технологии ядерной медицины**

Однофотонная эмиссионная компьютерной томографии (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), обладают способностью проводить дифференциальную диагностику различных патологических процессов, с высокой точностью определять локализацию и уточнять биологическую природу опухоли, выявлять зоны продолженного роста, и давать оценку эффективности лечения [82, 83, 109]. При этом следует учитывать, что возможности ОФЭКТ ограничены относительно невысокой разрешающей способностью [107]. При исследовании злокачественных опухолей головного мозга методом ОФЭКТ применяется неспецифический туморотропный радиофармпрепарат (РФП)  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрил ( $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ), который обладает способностью аккумулироваться в злокачественных и гиперваскулярных доброкачественных новообразованиях, что делает возможным диагностировать их в виде очагов патологического накопления [82]. При ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ индексы накопления (ИН) в мультиформных глиобластомах способны достигать высоких значений, что даёт возможность максимально точно дифференцировать эти опухоли от других новообразований. Чувствительность ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ в выявлении мультиформной глиобластомы и некоторых других



новообразований приближается к 100 %. Тем не менее, некоторыми авторами замечено, что ИН для  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ в большинстве новообразований головного мозга способны колебаться в довольно широких пределах [18, 54, 148].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) при опухолях головного мозга позволяет прижизненно исследовать патофизиологических и биохимических изменений в опухолевой ткани. Данная информация о функциональных особенностях детализирует структурные изменения мозга, выявленные при МРТ, что способствует определению точного генеза поражения [35]. ПЭТ всё чаще стала проводиться до биопсии с целью определения наиболее метаболически активных участков в опухоли [70]. Тем не менее, данный метод не является частью стандартного первичного обследования рассматриваемой категории онкологических больных.

При изучении возможностей ПЭТ с  $^{11}\text{C}$  метионином в определении границ глиальных опухолей в головном мозге немалое число несовпадений с, вызывает некоторую настороженность, например, в некоторых исследованиях это составило половину случаев [122, 174]. А данным К. Miwa и соавт. [118], в глиобластомах только в 58,6% случаев очаги позитивной фиксации  $^{11}\text{C}$  метионина совпадали с зоной накопления по МРТ, а общее распространение этих очагов в большинстве случаев могло частично превышать область гиперсигнала в T2, FLAIR.

В настоящее время в нейроонкологии оптимизированный диагностический алгоритм включает использование возможностей мультипараметрической МРТ и методов ядерной медицины, прежде всего, ПЭТ-КТ с мечеными аминокислотами [79, 96]. Комбинированное использование усовершенствованных технологий позволяет расширить возможности для раннего выявления и дифференциальной диагностики опухолевой патологии, может иметь прогностическую ценность, дать своевременную оценку эффективности лечения. При этом следует отметить преимущества МР-перфузионной визуализации перед методами ядерной медицины, к которым

относится отсутствие лучевой нагрузки на больных, более широкая распространенность магнитно-резонансных томографов в лечебных учреждениях и меньшая стоимость исследования, а возможность совмещенного выполнения МР-перфузии со стандартными импульсными последовательностями, с диффузионной магнитно-резонансной томографией и МР-спектроскопией, повышает точность и специфичность диагностики у нейроонкологических больных [5, 18].

### **1.3. Лечение первичных глиобластом и оценка его эффективности**

Общепризнанным мировым стандартом лечения глиобластом является комплексный подход, который предусматривает хирургическое, радиотерапевтическое лечение и химиотерапию, и, несмотря на неблагоприятный прогноз заболевания, каждый из указанных стандартных вариантов лечения, позволяет добиться определённого улучшения качества жизни и/или стабилизации состояния, в том числе и у пожилых пациентов [30, 85, 125, 134].

#### **Хирургического лечение**

Хирургическое вмешательство при глиобластоме выполняется с целью максимально возможного удаления опухоли, получения фрагмента опухоли для постановки точного гистологического диагноза, компенсации состояния больного [94, 159]. Проведенная операция помогает улучшить качество и увеличить продолжительность жизни у некоторых пациентов с глиобластомами [53, 133]. Кроме это, в ряде случаев развившиеся из-за болезни неврологические нарушения могут быть менее выражены, а также замедлится развитие новых. Есть мнение, что удаление опухоли способно изменить кинетику неопластических клеток и это в результате повысит их чувствительность к химиотерапии [90, 153].

Основными принципами хирургического лечения являются: знание точного топографо-анатомического диагноза, который может быть определён по результатам дооперационных КТ и/или МРТ; проведение костно-пластической трепанации с рациональным доступом к опухоли вне проекции

функционально важных зон мозга; использование современной микрохирургической техники, усовершенствованные возможности которой позволяют сохранить прилежащие анатомические структуры [21, 68].

После операции в большинстве случаев у пациентов может почти полностью исчезнуть головная боль, тошнота, рвота и общее недомогание [77, 165]. Уменьшение степени локальной компрессии или полное её исчезновение значительно меняет функциональный статус больных с глиобластомами, также отмечается улучшение на фоне приёма стероидов после обширной хирургической резекции [117].

Попытка радикального удаления опухоли рассматривается нейрохирургами в тех ситуациях, когда нет явного риска развития тяжелых неврологических осложнений [155, 162]. В большинстве случаев нейрохирурги склоняются к парциальному удалению, учитывая непосредственную близость опухоли к функционально значимым структурам. У соматически ослабленных больных с глубинно расположенными опухолями единственным доступным вариантом хирургического вмешательства может быть стереотаксическая биопсия [95, 170].

Проводить оценку степени удаления опухоли следует в процентах от её объема [121]. При этом мнение хирургов по поводу объема хирургического вмешательства может быть субъективным, поэтому более точно послеоперационную картину следует оценивать по данным нейровизуализации, в частности выполнение магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением не позднее 48 часов с момента окончания операции [37, 144].

Известно, что операция не является абсолютно эффективным методом лечения глиобластом, по причине её инфильтративного характера роста, а развитие рецидива в большинстве случаев развивается близко к границе резекции [93, 181], что можно объяснить повышенной плотностью опухолевых клеток вдоль этой границы и последующим её резким уменьшением после удаления новообразования. Учитывая этот факт есть

мнение, что более широкая краевая резекция в сочетании с адьювантной терапией способны отсрочить рецидив и увеличить продолжительность жизни больных [66].

Совершенствование методов нейровизуализации, нейронавигации, малоинвазивной техники дают возможность выполнять более щадящие операции даже в случаях глубоко расположенных опухолей в мозге, тем самым расширяя показания к хирургическому лечению у пациентов с опухолевой патологией в головном мозге [141].

### **Лучевая терапия**

Следующий этап комплексного лечения больных с глиобластомами - лучевая терапия, основным принципом реализации которой является подведение дозы к опухоли, достаточной для подавления ее роста, при максимальной защите окружающих тканей [75, 179].

На этапе планирования лучевой терапии в настоящее время применяются специализированные системы, технические возможности которых позволяют совмещать данные (image fusion) различных диагностических методов (КТ, МРТ, ПЭТ-КТ) и цифровой ангиографии. С целью обеспечения высокой точности облучения пациентов при лучевой терапии применяются специальные метки и фиксирующие приспособления [22, 30].

Стандартный курс лучевой терапии у больных с первичными глиобластомами головного мозга представляет собой режим фракционирования с использованием разовой очаговой дозы (РОД) 2 Гр с подведением суммарной очаговой дозы (СОД) 60 Гр на область послеоперационной кисты и остаток опухоли. Продолжительность подобного лечения составляет около 6 недель [64, 157, 163]. Оптимальными сроками начала лучевого лечения являются 12–15 день после операции [145]. Кроме того, на сегодняшний день известны и широко применяются методики гипо- и гиперфракционирования. Данные некоторых рандомизированных исследований демонстрируют примерно одинаковые результаты лечения при применении как относительно низких доз облучения (45 Гр и 50,4 Гр) -

гипофракционирования, так и более высоких (60,4 Гр и 64,8 Гр) доз облучения - гиперфракционирования (РОД 1,0–1,5 Гр, 2 и более раз в день) [146]. При этом неблагоприятными прогностическими факторами отмечены: возраст больных старше 40 лет, размеры опухоли превышающие 6 см, пересечение опухолью средней линии, а также наличие неврологического дефицита [30, 147, 184].

Авторами зарубежных исследований активно изучается возможность и безопасность применения одновременной интегрированной радиотерапии с модуляцией интенсивности (Intensity-modulated radiotherapy IMRT), которая была предложена для лечения высокозлокачественных глиом (Grade III, IV) [60, 123, 160]. Стало известно, что повышение дозы облучения коррелирует с увеличением времени до развития рецидива в головном мозге и общей выживаемости в группе пациентов с глиобластомами [189].

В одном из клинических испытаний, группой зарубежных учёных, была предпринята попытка оценить максимальную переносимую дозу лучевой терапии с одновременной интеграцией и усилением интенсивности у пациентов с глиобластомами в головном мозге. Лечение проводилось с темозоломидом в соответствии со стандартным протоколом. В ходе исследования до последнего уровня дозы 80 Гр ни один пациент не проявлял токсичности, ограничивающей дозу. Что позволило исследователям сделать вывод об относительно хорошей переносимости предложенного метода и его возможном дальнейшем применении [168]. Однако, учитывая небольшое число случаев в этом исследовании (9 больных) и отсутствие данных об отдалённых результатах подобного лечения, из-за непродолжительного периода наблюдения за их состоянием, чётких доказательств о возможной пользе или негативных последствиях от применения данной нестандартной методики до настоящего времени не получены.

Лечение глиобластом у пожилых и ослабленных пациентов требует несколько другой, более щадящий подход, который может быть обеспечен гипофракционированием, при этом в руководствах по лечению говорится о

том, что суммарная очаговая доза может быть уменьшена до 40 Гр, а количество фракций до 15 - 13. Кроме того, есть мнение, что «буст» превосходит стандартное фракционированием по показателям выживаемости [177]. Поиск оптимального паллиативного лечения больных с глиобластомой старше 60 лет являлся целью масштабного рандомизированного исследования (n=291), выполненного группой скандинавских учёных, где сравнивались результаты лечения больных получавших темозоломид (n=93), гипофракционированную лучевую терапию (n=98) и стандартную лучевую терапию (n=100). При этом важным недостатком последней являлись случаи ухудшения состояния больных, что не позволило им завершить курс лечения. В результате по итогам выполненной научной работы авторы сделали вывод о том, что гипофракционированную лучевую терапию и темозоломид следует рассматривать как стандартные варианты лечения пожилых пациентов с глиобластомой [110].

Другими исследователями, проспективно сравнивая результаты стандартной лучевой терапии (60 Гр за 30 фракций) и сокращённого курса ЛТ (40 Гр за 16 фракций) у пожилых пациентов с мультиформной глиобластомой разницы по показателю выживаемости в зависимости от выбранного варианта лечения выявлено не было. При этом схожие показатели функционального статуса Карновского у больных пролеченных по сокращённому курсу ЛТ, снижение потребности в кортикостероидной терапии и сокращение времени лечения, позволило авторам прийти к выводу о целесообразности применения данного лечения у пожилых пациентов с глиобластомой [139].

Важными преимуществами в лечении глиобластом обладает методика гипофракционированной ускоренной лучевой терапии, так как позволяет сократить общее время лечения, что важно для комфорта пациента, и а возможность увеличить при этом биологически эффективную дозу, что улучшает исход лечения – к такому выводу в своей работе пришли Mallick S. et al. [111].

Защитить критические органы от излишнего радиационного воздействия - одна из важных задач лучевой терапии. Попытка уменьшить объём облучения с целью излишнего радиационного воздействия на близлежащие анатомические структуры и при этом оценить возможный негативный эффект подобного лечения у больных с глиобластомой продемонстрирована в работе McDonald M.W. et al. [115]. Авторами были проанализированы данные 62 пациентов, суммарная очаговая доза у всех больных составляла 60 Гр, а курс ЛТ осуществлялся с одновременным применением темозоломида. Начальный клинический целевой объём (CTV) объединял зону послеоперационных изменений, с измененными участками, выявленными на МРТ в T2 режиме с краевым отступом 0,7см, в T1 режиме - увеличение целевого объёма за счёт контрастируемой остаточной опухоли и полости резекции с отступом примерно 0,5см. Планируемый целевой объём (PTV) имел дополнительный отступ 0,3–0,5см. В процессе лечения на первом этапе подводилась доза до 46–54 Гр, вторым этапом осуществлялось её увеличение до 60 Гр. Общий краевой отступ при «PTV boost» составил не более 1см. В процессе мониторинга результатов 41 больного из общего числа пролеченных (n=62), локализация рецидива в облучаемом объёме была выявлена у 38 (93%), рецидив в краевой зоне облучения диагностирован у 2 (5%), отдалённый очаг глиобластомы был выявлен у 1 больного (2%). Продемонстрированные авторами данные не выявили увеличения риска развития рецидивов в краевой зоне облучения и отдалённых участках мозга. Применение методик с последовательным уменьшением границ облучения в сочетании с химиотерапией сопряжено с умеренной токсичностью для рассматриваемой категории онкологических больных, может уменьшить развитие нейрокогнитивных постлучевых реакций [40]. На сегодняшний день в научной литературе нет сведений, касающихся сравнительной оценки отдалённых последствий подобного нестандартного лучевого лечения и обычной радиотерапии первичных глиобластом. Несомненно, для уточнения

целесообразности нестандартного радиотерапевтического лечения требуется проведение дальнейших исследований.

### **Химиотерапия**

Для пациентов с глиобластомами важным компонентом комплексного лечения является применение препаратов темозоломида [185]. Европейская организация по исследованию и лечению рака (EORTC) и Национальный институт рака Канады (NCIC) по результатам рандомизированных исследований установили значимое повышение выживаемости больных с мультиформной глиобластомой, при комбинации лучевой терапии с Темозоломидом, в сравнении с больными, получавшими в постоперационном периоде только радиотерапию [156]. На основании полученных результатов данный протокол был утвержден и включен в стандарты лечения первичных опухолей головного мозга в США и странах Европы, его также начали использовать во многих исследованиях в качестве протокола сравнения [30, 71, 157].

### **Оценка эффективности лечения первичных глиобластом головного мозга**

После завершения курса лучевой терапии пациентам с глиобластомами рекомендуется проведение контрольной МРТ через 1–1,5 месяца, затем с периодичностью 1 раз в 3 месяца. Динамику размеров опухоли принято оценивать по данным МРТ в режиме T1ВИ с контрастным усилением, зоны гиперинтенсивного сигнала в режимах T2 и FLAIR [11, 30, 38].

Оценку результатов МР-исследований необходимо проводить в соответствии с модифицированными критериями эффективности лечения (Response Assessment in NeuroOncology, 2017) для глиом высокой степени злокачественности RANO-HGG [9, 124, 178]. Согласно которым: размеры контрастируемых очагов представлены суммами двух наибольших перпендикулярно спроецированных диаметров в наибольшем по площади срезе опухоли; при оценке учитывается клинический статус, нарастание



неврологической симптоматики является критерием прогрессирования; учитывается использование кортикостероидной терапии; при оценке результатов МРТ важно оценивать не только контрастный режим T1, но и изображения в T2 FLAIR; введено понятие псевдопрогрессирования, которое проявляется как феномен временного увеличения размеров контрастируемой части опухоли в первые 1–2 месяца после проведения химиолучевой терапии. Следует отметить, что данные изменения со временем регрессируют, тогда как прогрессирование заболевания приводит к нарастанию патологических признаков по МРТ, при этом до настоящего момента не найдено достоверных методик визуализации, которые бы однозначно провели грань между прогрессированием и псевдопрогрессированием [10, 24].

Известно, что ответ опухоли на лечение подразумевает не только эволюцию опухолевой массы, но и её метаболической активности. Однако, критерии RANO ограничены возможностями традиционной МРТ с использованием контрастного вещества, в связи с этим точное установление генеза измененного сигнала представляет объективную трудность вследствие схожих сигнальных характеристик при опухолевой патологии и процессах другой этиологии [30]. Использование дополнительных возможностей нейровизуализации, в частности МР-перфузионных методик, а также позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) позволяет добиться большей информативности в уточнении эффективности лечения [35].

Довольно распространенной проблемой при оценке результатов лечения глиобластом является эффект псевдопрогрессирования, способный развиваться на фоне химиолучевого лечения в 20–30% случаев, требующий использования дополнительных нейровизуализационных методик [183]. Так в исследовании Brandsma et al., 2008, при первом контрольном МР-исследовании после лучевой терапии выявили признаки псевдопрогрессии у 9 пациентов (31%) с глиобластомами и анапластическими глиомами [51]. Визуально на МРТ при возникновении данного процесса может происходить увеличение ранее определявшихся и появление новых участков накопления

контрастного вещества в областях, подвергшихся лучевому воздействию. Подобная картина после окончания лечения на МРТ может сохраняться в период до трёх месяцев наблюдения. С точки зрения патофизиологии сущность эффекта псевдопрогрессирования заключается в повреждении гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) воздействием лучевой терапии, в результате повреждённый эндотелий сосудов влечёт за собой повышенное контрастирование тканей, которое довольно трудно отличить от проявлений продолженного роста при выполнении стандартной МРТ [30, 57, 72, 172]. Но, следует отметить, что эти процессы имеют различную метаболическую активность и потребность кровоснабжения. [65, 102]. Так группой учёных Kong et al., используя перфузионную визуализацию при МРТ, было выявлено, что при прогрессировании опухоли отмечается высокий подъём значений CBV, по сравнению с развитием псевдопрогрессия, результаты подтверждались радиологическими и клиническими данными (чувствительность и специфичность составила 81,5% и 77,8% соответственно) [92].

Дифференциальный диагноз между псевдопрогрессированием и продолженным ростом опухоли имеет принципиально важное значение для планирования дальнейшего лечения. Тем не менее, по данным научной литературы до настоящего времени нет единой точки зрения и общепринятого алгоритма обследования для решения указанной задачи, ввиду широко спектра диагностических методов, каждый из которых имеют свои преимущества и недостатки [30, 114, 152, 186].

Кроме того, имитация прогрессирования опухоли может возникнуть при использовании новых цитотоксических препаратов и блокаторов ангиогенеза, которые позволяют добиться увеличения продолжительности жизни больных с внутримозговыми новообразованиями, но при этом, помимо терапевтического воздействия непосредственно на саму опухоль, могут развиваться токсические реакции в прилежащих участках изначально неизменной ткани головного мозга [108].

Сосудистая пролиферация, указывающая на продолженный рост опухоли в головном мозге, резко отличается от подвергшихся ионизирующему излучению ишемических областей, обозначаемых термином - лучевое повреждение [22]. В зависимости от сроков возникновения лучевых повреждений выделяют: острые реакции, возникшие в процессе или сразу после курса лучевого лечения; ранние отсроченные лучевые реакции - возникшие в течение первых 4 месяцев; в остальных случаях речь может идти о поздних отсроченных лучевых повреждениях. По разным данным частота встречаемости лучевых повреждений может составлять от 3 до 24%, обусловлена режимом фракционирования, индивидуальной чувствительностью пациента и некоторыми другими факторами [101, 140, 169].

Среди лучевых повреждений выделены: лучевая лейкоэнцефалопатия; очаговые изменения, определяемые в виде контрастопозитивных очагов в белом веществе, в более тяжелой форме речь идет о лучевом некрозе (ЛН); известны также случаи возникновения вторичных радиоиндуцированных опухолей в мозге [136]. Очаговые лучевые повреждения представляют наибольшую сложность в диагностике при МРТ с контрастированием, причина – идентичная картина с продолженным ростом, когда может определяться интенсивное контрастное усиление и эффект объемного воздействия [23, 73]. Кроме этого, прогрессия опухоли может развиваться в различные сроки, совпадающие с развитием лучевых повреждений. Этим объясняется необходимость использования дополнительных методов лучевой диагностики для дифференциации этих двух состояний [30, 56, 61].

Возможность применения МР-перфузии для разграничения лучевого повреждения и продолженного роста при опухолевых процессах в мозге является предметом изучения многих отечественных и зарубежных исследователей. В частности, в работе Савинцевой Ж. И., Трофимовой Т. Н. и соавт. в ретроспективный анализ были включены данные 33 больных с опухолевой патологией в головном мозге, которым при МР-исследовании

выполнялся перфузионный режим с болюсным контрастированием, а постпроцессинговая обработка данных включала анализ показателей CBV, CBF в очагах опухоли. Достоверность перфузионных результатов у некоторых больных подтверждалась морфологическими заключениями, в остальных случаях длительным периодом наблюдения за больными 6 и более месяцев. В результате перфузионный метод позволил выявить участки повышенного церебрального кровотока, соответствующие опухолевой прогрессии, и участки пониженного кровотока, указывающие на лучевое повреждение, что явилось определяющим дифференциальным критерием [33].

На основании оценки изменений перфузионных параметров Т. Г. Грибановой и соавт. удалось выявить морфологическую васкуляризацию ткани и отличить ее от аваскулярного некроза. По результатам своей работы авторы сделали заключение о том, что МР-перфузия обладает высокой эффективностью в дифференциальной диагностике рецидива глиальных опухолей и лучевого некроза, а наиболее информативными показателями исследователями были выделены CBV и CBF, значения которых, при наличии васкуляризованной ткани демонстрировали увеличение от 132 до 230% и от 121 до 158% соответственно, а при наличии некроза значения снижались с 92 до 81% и от 92 до 67% [4].

В работе Patel et. al. [131] также отмечается способность МР-перфузии с высокой точностью дифференцировать опухолевую ткань от участков лучевых повреждений. При это авторы указывают на необходимость проведения дополнительных исследований и создания некой стандартизации подобных между разными клиническими центрами по причине вариабельности пороговых значений.

Достоверная интерпретация МР-томограмм у пациентов в процессе и после химиолучевого лечения вызывает много сложностей, по причине наличия зон некротической трансформации, резидуальной опухолевой ткани, паренхиматозного глиоза и «неактивного» новообразования [113]. Хотя

гиперперфузия, как известно, обусловлена процессом неоангиогенеза, в недавних исследованиях [126, 150] говорится о том, что повышенная перфузия может указывать на появление высококровоснабжаемых участков, указывающих на регенерацию сосудов микроциркуляторного русла, благодаря которым снижается выраженность гипоксических явлений и улучшается доставка лекарственных веществ к опухолям [158]. По мнению Park J.E. et al. перфузионный статус стенок послеоперационных полостей на МРТ после химиолучевого лечения может служить предиктором время-прогрессирования у больных с высокозлокачественными новообразованиями в головном мозге. Проведённое авторами исследование позволило сделать заключение о том, что данные МР-перфузии могут быть использованы в качестве прогностического биомаркера с целью идентификации больных, способных с большим эффектом реагировать на применение химиотерапии. Гиперперфузионные участки, возможно, указывают на увеличенную доставку химиопрепарата, тогда как уменьшенная перфузия не обеспечит адекватное поступление терапевтических агентов и снизит эффективность химиотерапии [130].

Есть мнение, что одним из перспективных направлений является изучение возможности использования МР-перфузии в качестве предиктора выживаемости [100, 104]. В ряде работ показано, что увеличение значений церебрального кровотока с использованием нормализованного показателя скорости nBF (normalized blood flow), при сравнении в динамике, являлось прогностическим фактором более раннего прогрессирования ( $P=0,01$ ), чем диаметр опухоли ( $p=0,049$ ) [173]. В Mangla et al., проводя исследование больным через месяц после окончания лучевой терапии, выявили, что увеличение нормализованного показателя объёма кровотока nBV явилось предиктором меньшей годовой общей выживаемости (чувствительность 90% и специфичность 69%), а размеры опухоли были прогностически незначимы [112]. Однако, эти результаты оказались спорными, так как другими авторами на основании собственных исследований выявлено, что

прогностически значимую роль в оценке выживаемости имели размеры опухоли, измеренные в T1- и T2ВИ, а не перфузионные показатели в её структуре [100]. При изучении результатов лечения пациентов с рецидивирующими глиобластомами Sorensen et al. показали, что 25% пациентов, в лечении которых применялся сепираниб, демонстрируют повышенную перфузию и имеют более высокую безрецидивную и общую выживаемость, чем больные с признаками снижения перфузии или относительно стабильными её показателями [154]. Результаты подтверждались и у пациентов с недавно выявленными глиобластомами, лечение которых состояло из лучевой терапии, темозоломида и сепираниба. Более продолжительная медиана общей выживаемости отмечалась у больных с повышенной перфузией, чем в случаях с уменьшенной перфузией (общая выживаемость 504 против 321 дней,  $p < 0,05$ ) [161]. Результаты можно объяснить взаимосвязью повышенной перфузии с оксигенацией опухоли, увеличенной доставкой темозоломида и большей чувствительностью клеток опухоли к радиотерапии.

Возможности МР-перфузии были использованы с целью исследования изменений аномалий сосудистой сети у больных с рецидивирующими злокачественными глиомами до и после лечения бевацизумабом, который, как известно, применяется для таргетного лечения рецидивирующих глиобластом, а также известны случаи успешного его использования в терапии лучевого некроза [108]. В результате было выявлено, что уменьшение аномальной сосудистой сети связано с более длительной общей выживаемостью, в то время как изменения объёма опухоли и показателя pBV не имели прогностической роли [98]. В совокупности, полученные результаты демонстрируют, что перфузионная визуализация может быть использована в качестве инструмента способного идентифицировать больных для антиангиогенной терапии [29, 30].

Анализ литературных данных показывает, что высокий интерес к изучению глиобластом за последнее время дает возможность яснее понять развитие

заболевания у пациентов с данной нейроонкологической патологией. Несмотря на современные лечебно-диагностические достижения, проблема остается крайне актуальной. Совершенствование методик лучевого лечения и химиотерапии позволяет продлить время общей и безрецидивной выживаемости больных с глиобластомами в головном мозге. При этом отдельными принципиально важными задачами следует выделить оптимизацию плана лучевой терапии и дальнейшую оценку эффективности лечения этих пациентов. Добиться при этом высокой точности достоверности результатов возможно при условии использования дополнительных методик нейровизуализации, в частности МР-перфузии и ПЭТ, однако, учитывая ограниченную распространенность и высокую стоимость последней, перфузионный метод, обладая способностью охарактеризовать особенности кровотока интересующих зон, обладает существенным преимуществом в дифференциации процессов, имеющих различный патогенез [30, 35].

Остается неясным частота возникновения и сроки развития лучевых реакций при различных методиках облучения, возможно, есть необходимость в принятии профилактических мер лучевых повреждений в клинической практике у данной категории онкологических больных. Нет единой точки зрения и общепринятого алгоритма обследования пациентов с глиобластомами для раннего выявления продолженного роста, дифференциации его с лучевым некрозом, ввиду широкого спектра диагностических методов, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки [30]. Таким образом, существует необходимость в дальнейшем усовершенствовании подходов к лечению и диагностике глиобластом.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Характеристика больных

Общее количество обследованных больных с диагнозом глиобластома WHO Grade IV на МРТ с T2\* перфузией в РНЦРР период с 2019 по 2021г. составило 65 пациентов, из них 49 были прослежены в динамике - обозначенное количество пациентов явилось объектом нашего исследования. Пол и возраст обследованных: 28 (57,1%) женщин в возрасте от 29–82 лет, 21 (42,9%) мужчина в возрасте 26–89 лет. Наиболее распространенной локализацией первичной опухоли у обследованных больных (n=49) являлась лобная доля, что составило 18 случаев (37%), поражение теменной доли определялось 8 больных (16%), локализация опухолевого очага в височной доле отмечалась у 16 больных (33%), поражение затылочной доли отмечалось у 5 больных (10%), в единичных случаях опухолевое поражение определялось в мозжечке (2%) и в пинеальной области (2%).

#### Группы больных

В зависимости от методики лучевой терапии пациенты были разделены на две группы:

I группа - 29 больных, в лечении которых применялась 3D-конформная лучевая терапия по стандартному протоколу, с облучением зоны клинического и субклинического распространения опухоли с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 60 Гр с применением стандартного отступа на CTV + 2см.

II группа - 20 пациентов, которым проводилась радиотерапия по методике «буст»: на первом этапе лечения суммарная очаговая доза при облучении зон клинического и субклинического распространения опухоли была уменьшена до 46 Гр, вторым этапом происходило последовательное доведение дозы до 60 Гр с РОД 2 Гр с краевым отступом 0,5 – 0,7 см (Рисунок 1).

#### Критерии включения больных в исследование

Показанием к включению больных в запланированное исследование служил гистологически подтверждённый диагноз глиобластомы Grade IV, отсутствие



противопоказаний к проведению лучевой терапии, состояние по шкале Карновского не менее 60 %.

### Критерии исключения больных из исследования

Противопоказанием являлось тяжёлое состояние больного - 50% и менее по шкале Карновского, сердечно-сосудистая патологии (абсолютное противопоказание – искусственный водитель ритма, кардиостимулятор), диагностированные на до лучевом этапе состояния угрожающие жизни больного, требующие срочного нейрохирургического вмешательства.

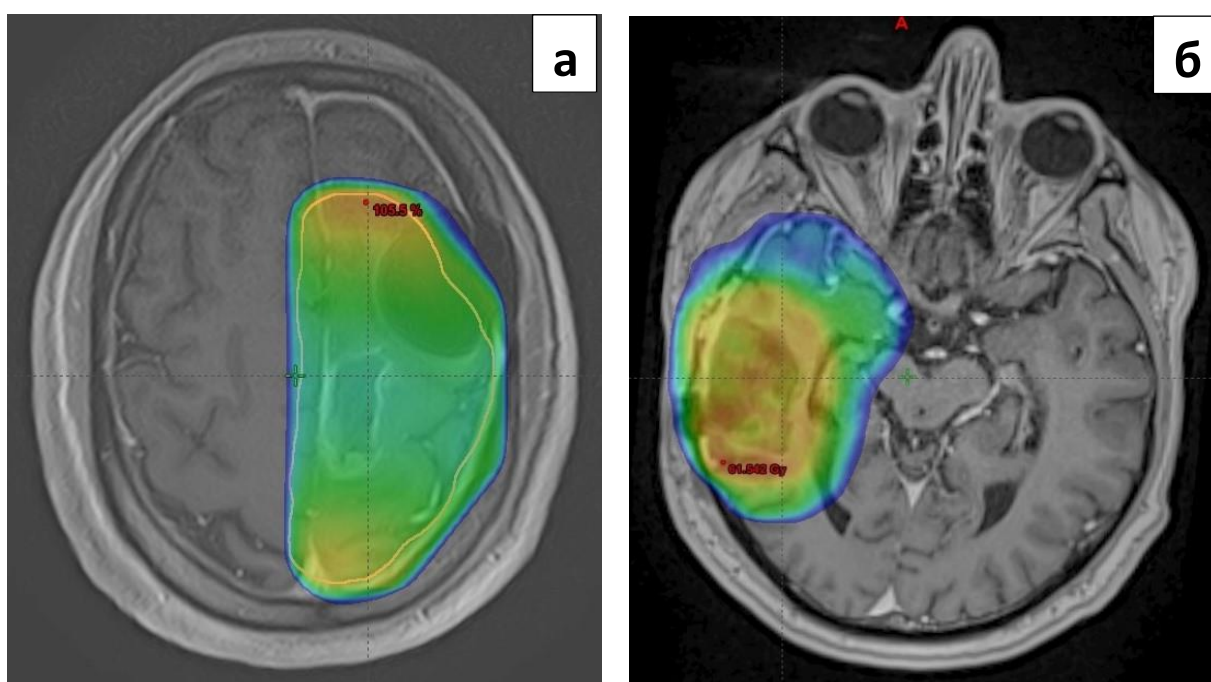


Рисунок 1. Пример дозиметрического планирования у пациентов первой и второй группы исследования.

Рисунок 2а – изображение головного мозга в режиме T1 с контрастированием с дозным распределением при стандартном режиме лучевой терапии с РОД 2Гр до СОД 60Гр глиобластомы левой теменной доли у пациента I группы.

Рисунок 2б - изображение головного мозга в режиме в T1 с контрастированием с дозным распределением при лечении глиобластомы правой височной доли у пациента II группы с применением методики последовательного буста - уменьшением суммарной очаговой дозы до 46Гр при облучении зон клинического и субклинического распространения опухоли, затем последовательное доведение дозы до 60 Гр с РОД 2 Гр, локально облучая ложе удалённой опухоли и остаток глиобластомы.

После первого этапа лечения по результатам магнитно-резонансной томографии с T2\* перфузией признаки остаточной ткани глиобластомы в головном мозге были выявлены у 47 (95,9%), признаки тотального удаления опухоли отмечались у 2-х (4,1%). Остаточная ткань глиобластомы в виде одиночного очага, накапливающего контрастное вещество, выявлена у 20 (40,8%). Резидуальные фрагменты глиобластомы в виде двух и более узловых опухолевых компонентов были определены у 16 (32,7%), у 4 из этого числа больных отмечалось увеличение остаточных участков глиобластом при сравнении с ранее выполненным результатом МРТ в других ЛПУ в ранний постоперационный период. По данным структурной МРТ в остаточной ткани содержались солидные высоко васкуляризированные участки, а также кистозные компоненты с периферическим типом усиления, которые, предположительно, могли сформироваться в результате лизиса некротизированных тканей. Фрагментарные участки по краям постоперационных кист, составляющие менее 10–15% от исходной опухоли, были определены в 11 случаях (22,4%). У 2 пациентов (4,1%) визуальная картина указывала на тотальное удаление опухоли.

## **2.2. План лечения больных**

По общепринятым мировым стандартам (NCCN, EORTC, AOP) вторым обязательным этапом лечения пациентов с глиобластомами в головном мозге, независимо от радикальности выполненного хирургического вмешательства, является радиотерапия. В объём облучения следует включать первичную или остаточную опухоль, образовавшуюся в ложе удалённой опухоли послеоперационную кисту (Gross Tumor Volume - GTV) и зону субклинического распространения (GTV + 2 см) с обязательным включением перифокального отека, выявленного по МРТ в режиме T2 FLAIR. Определение объёма облучения происходило после совмещения серии МР-изображений в режимах (T2-, FLAIR) с серией КТ головного мозга.

План лучевого лечения всех больных включал в себя: 1) МСКТ – топометрию с применением фиксирующих устройств, 2) оконтуривание объёмов облучения и критических органов, 3) дозиметрическое планирование лучевой терапии, 3) радиотерапия по классическому режиму фракционирования и с применением методики последовательного буста после 46 Гр.

На этапе предлучевой подготовки для каждого пациента было изготовлено индивидуальное фиксирующее устройство – термопластическая маска, после чего всем пациентам выполнялась мультиспиральная компьютерная топометрия (МСКТ-топометрия). Полученные в результате КТ загрузкились в базу данных планирующей системы («Eclipse» (Varian)). На этом же этапе, с целью оценки визуальной картины и определения количественных показателей гемодинамики, всем пациентам выполнялась МРТ с T2\* перфузией с применением гадолиний содержащих контрастных веществ, с последующей постпроцессинговой обработкой полученных результатов. Изображения головного мозга больных после КТ-топометрии, совмещались с результатами МРТ, затем врач радиотерапевт на рабочей станции проводил оконтуривание мишени облучения и критических зон. Область патологического МР-сигнала определялась в режимах T2 и/или в режиме FLAIR.

К важным составляющим объёма облучения относятся ложе удалённой опухоли с видимым остатком, при его наличии (Gross Tumor Volume – GTV); клинический объём опухоли (Clinical Target Volume – CTV), который следует определять по формуле  $CTV = GTV + 1,5 - 2 \text{ см}$ ; а также планируемый объём облучения (Planning Target Volume – PTV), рассчитанный с учётом допустимых погрешностей во время укладки больных перед очередным сеансом радиотерапевтического лечения, определяется по формуле  $PTV = CTV + 2-3\text{мм}$ .

Особенностью методики лучевой терапии пациентов из второй группы, было сокращение объёма облучения после подведения СОД 46 Гр и достижением

общей (суммарной очаговой) дозы в 60 Гр (CTV 46 и CTV 60). Оконтуривание объёма облучения проводилось по МР-изображениям в последовательностях T2- FLAIR и T1 с контрастированием в аксиальной плоскости среза. Зона измененного сигнала на режимах T2- FLAIR определялась как начальный общий объем опухоли GTV46. Для создания начального клинического целевого объёма (CTV46) использовался общий объем опухоли (GTV46) с симметричным отступом 0,5–0,7 см. В дальнейшем CTV46 обрабатывался врачом радиотерапевтом, в целях максимального соотношения с анатомическими барьерами зоны опухолевого поражения. Следует отметить, что CTV46 не распространялся на желудочковую систему, костные структуры, область ствола мозга, противоположное полушарие, за исключением мозолистого тела и ножек мозга, через которые может происходить распространение опухоли в противоположные отделы головного мозга. Для формирования общего целевого объёма планирования PTV46 лечащим врачом добавлялся геометрический запас 0,3см, необходимость использования которого была определена исходя из расчетов возможных погрешностей во время укладки больного перед каждым сеансом. По данным контрастной МРТ определяли послеоперационную кисту и остаточную опухоль зона указанных изменений обозначалась как “бустерная” GTV60. Следующим этапом формировался клинический целевой объем CTV60, при этом проводился симметричный отступ на 0,5-0,7см от GTV60, важно было соблюсти аналогичные анатомические ограничения как и при CTV46. Проведение дистанционной лучевой терапии осуществлялось по классическому режиму фракционирования с РОД 2 Гр до СОД 46 Гр (на объем CTV 46), на втором этапе подводился последовательный буст на объем CTV60 при этом ритм и величина разовой очаговой дозы не менялись.

Всем больным, по общепринятым стандартам, в течение всего курса радиотерапии (30 фракций по 2 Гр) проводилось лечение темозоломидом в дозе 75 мг/м<sup>2</sup>, после окончания ЛТ приём препарата в дозировке 150 – 200

мг/м<sup>2</sup>, каждый курс продолжительностью 5 дней, интервал между курсами 23 дня. Во время лучевого лечения в качестве сопроводительной терапии всем больным назначалась глюкокортикостероидная терапия, дозировка подбиралась с учётом эксплицированности симптоматики, так суточная доза могла составлять от 4 до 12 мг. В процессе наблюдения в случаях клинического ухудшения дозы увеличивали на 4–8 мг, при положительной динамике по МРТ и регрессии неврологического дефицита дозы глюкокортикостероидной терапии постепенно уменьшались до полной отмены.

У пациентов, получивших радиотерапевтическое лечение в РНЦРР, в специализированных планирующих системах были доступны для анализа трёхмерные цифровые планы с реконструкциями структур и дозовых распределений. Развития токсических реакций в ходе лучевого лечения, что послужило бы поводом к его прекращению, ни у одного из пациентов выявлено не было.

### **2.3. Методология выполнения МРТ с T2\* перфузией**

#### **2.3.а. Методика проведения МРТ с T2\* перфузией**

На этапе планирования лучевого лечения всем больным с целью уточнения границ возможной остаточной опухоли и получения исходных перфузионных значений выполнялась МРТ головного мозга с T2\* перфузией – контрольное исследование-0 (КИ-0). Все исследования проводились на томографах с высокой напряженностью магнитного поля фирмы Canon 1,5 Тл и Siemens 1,5 Тл, при этом использовались специальные головные катушки, а все контрастные парамагнитные препараты содержали редкоземельный металл гадолиний. Стандартный протокол МР - исследования состоял из получения серии взвешенных изображений в режимах T1, T2, T2 FLAIR в аксиальных, коронарных и сагиттальных проекциях. Использование импульсной последовательности в режиме подавления сигнала от циркулирующей жидкости (FLAIR), позволяло улучшить визуализацию предполагаемых контраст негативных участков

остаточной опухоли и перифокального отёка. Кроме того, стандартный протокол перед введением контрастного вещества включал в себя получение диффузионно-взвешенных изображений в аксиальной плоскости [31].

Следующим этапом был перфузионный T2\* режим - Ax T2\* Perfusion, в момент начала которого гадолиний содержащее контрастное вещество болюсно вводилось в локтевую вену в количестве 20 мл с 20-ю мл физиологического раствора со скоростью 4–5 мл/с. В процессе прохождения контрастного вещества по кровеносному руслу одновременно происходило сверхбыстрое сканирование с получением серий перфузионных изображений в аксиальных проекциях в режиме T2\* общим количеством 1100 сканов.

Таблица 1. Протокол МРТ исследований

T2 аксиальная проекция	03:04 мин. Матрица 320x448, Slice 25, Thick 3мм, TR 5244
T2 FLAIR аксиальная проекция	03:00 мин. Матрица 192x272, Slice 25, Thick 3мм, TR 10000
3DT1 аксиальная проекция	04:55 мин. Матрица 256x256, slice 97, Thick 1.5,
T2 сагиттальная проекция	02:16 мин. Матрица 288x320, Slice 28, Thick 3мм, TR 10000
T2*аксиальная проекция	02:15 мин. Матрица 256x320, Slice 24, Thick 5мм, TR 696
DWI	01:19 мин. TR 6511, Slise 24
Ax T2* Perfusion	01:30 мин. Slice 20, Thick 3мм, TR 1960. В/в 20 мл МРКС (Gd) + 20 мл физ.р-ра, скорость 4-5 мл/с (1100 сканов).
Постконтрастная 3DT1	04:55 мин. Матрица 256x256, slice 97, Thick 1.5,
Общее время исследования (стандартное)	25-30 минут

На завершающем этапе исследования выполнялась 3DT1 с контрастированием с толщиной среза 1мм, полученные томограммы можно было сопоставить с идентичной локализацией на нативной серии T1 изображений, что принципиально важно для проведения адекватных сравнений контрастируемых фрагментов остаточной опухоли и иных

изменений, в частности, геморрагических участков после хирургического вмешательства, имеющих одинаково высокую интенсивность сигнала до и после контрастирования.

### 2.3.6. Методика анализа технологии T2\* перфузии

Перфузионные данные обрабатывались на отдельной рабочей станции с помощью программы VIDAR. При выполнении контрастной T2\* перфузии определялись следующие показатели кровотока: 1) объем мозгового кровотока (cerebral blood volume – CBV); 2) скорость мозгового кровотока (cerebral blood flow - CBF); 3) среднее время прохождения или задержки контрастного вещества в обозначенном регионе мозга (mean transit time – MTT) .

В ходе постпроцессинговой обработки результатов перфузионного исследования в режиме T2\* на цветовых картах перфузии в зонах интереса определялись участки с наиболее ярким сигналом по цветовой шкале - ROI#1, что являлось признаком гиперваскуляризации, и, как предполагалось, могло соответствовать остаточной ткани глиобластом (Рисунок 2).

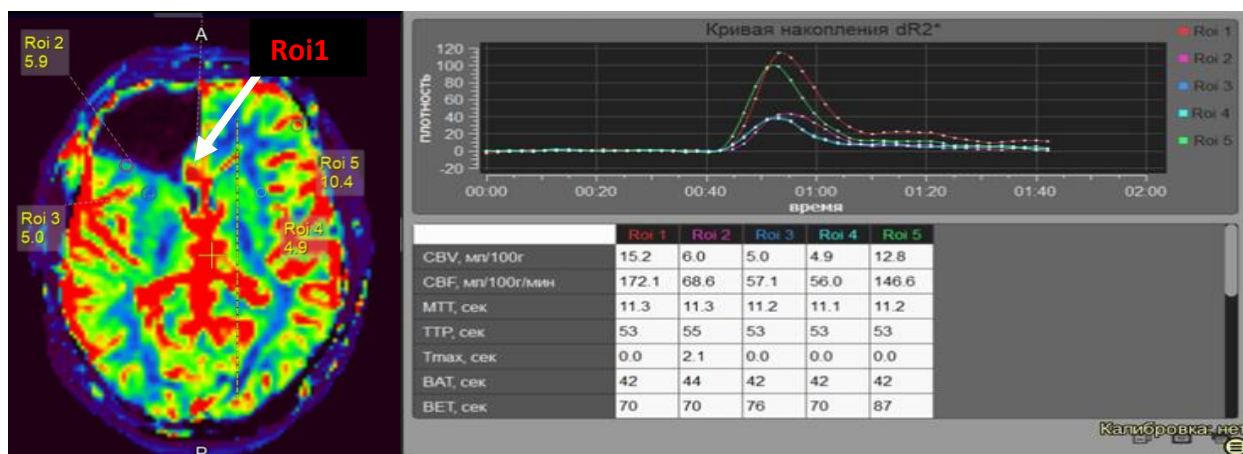


Рисунок 2. Пример постпроцессингового анализа ПВИ. Слева - цветовая карта перфузии, где ROI #1 - остаточная опухоль, ROI #2 – краевая зона послеоперационной кисты, ROI #3 – зона перифокального отёка, ROI #4 – неизмененный участок белого вещества противоположного полушария, ROI #5 – участок коры противоположного полушария. Справа для каждого ROI построен график и в таблице указаны абсолютные числовые значения перфузионных параметров.

Условно чистый край послеоперационной кисты обозначался как ROI #3. Измерение гемодинамики проводилось по краю послеоперационной кисты, при этом для точности могла использоваться так называемая «подложка», в этом случае наиболее оптимальной служила серия изображений 3DT1 с гадолинием, при этом курсором выбирался наиболее равномерный по толщине линейный участок по краю кисты, без визуализации дополнительного солидного компонента. Референтными значениями (ROI #4) были выбраны симметрично отмеченные участки неизмененного белого вещества головного мозга у каждого пациента [34].

В режиме синхронизации происходил математический расчёт с получением абсолютных значений показателей перфузии в обозначенных участках и построение соответствующих аппроксимирующих кривых. В последующем производилось вычисление относительных значений “r” (relative) основных перфузионных параметров с использованием соответствующих абсолютных значений в интересующем участке и референтном участке вещества противоположного полушария мозга, формула:  $r\ CBV_{\text{опухоли}} = \frac{CBV_{\text{опухоли}}}{CBV_{\text{белое вещество}}}$  [31].

В основе метода тканевой перфузии лежит принцип центрального объема [5], согласно которому объём мозгового кровотока, с известными значениями времени задержки контрастного вещества и соответственно скорости мозгового кровотока, рассчитывается по формуле:  $CBV = MTT \cdot CBF$ .

Для динамической оценки, с учётом методической и инструментальной погрешностей, при изменении полученных относительных гемодинамических показателей в пределах 10%, могла идти речь о стабилизации процесса, признаком положительной динамики являлось уменьшение относительных значений кровотока в опухоли не менее чем на 15%, увеличение показателей на 15% и более могло служить признаком отрицательной динамики.



### 2.3.в. Формулы расчётов

Полученные визуальные данные на структурной МРТ до и после контрастирования позволяли рассчитать объём опухоли по формуле:  $V_{\text{опухоли}} = \pi/6 \cdot (Dx \cdot Dy \cdot Dz)$ , где  $Dx$  - размер опухоли по оси абсцисс ( $x$ ),  $Dy$  - размер опухоли по оси ординат ( $y$ ),  $Dz$  - размер опухоли по оси аппликат ( $z$ ).

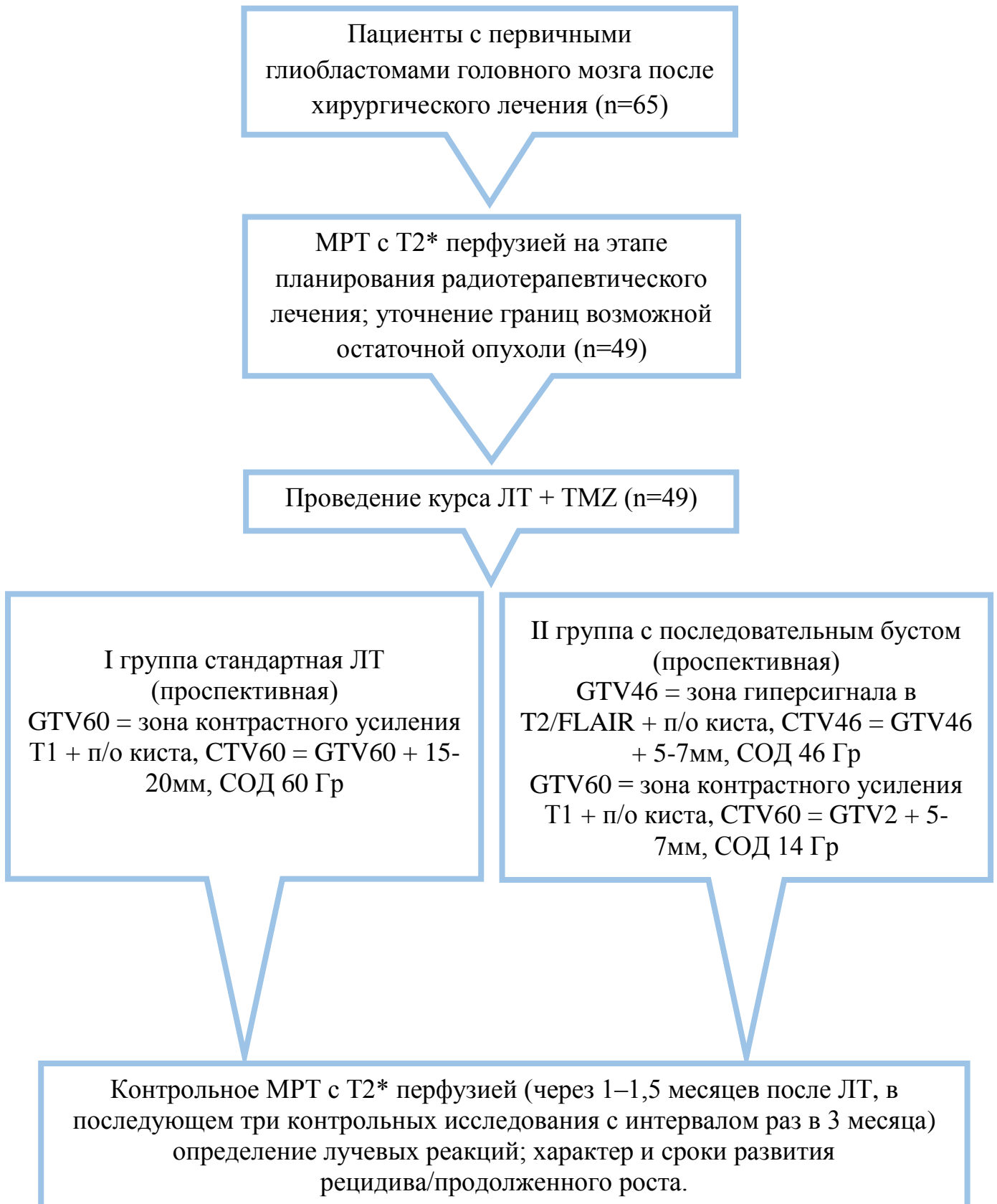
По аналогии проводился расчёт объёма послеоперационной кисты:  $V_{\text{кисты}} = \pi/6 \cdot (D1x \cdot D1y \cdot D1z)$ , где  $D1x$  - размер послеоперационной кисты по оси абсцисс ( $x$ ),  $D1y$  - размер кисты по оси ординат ( $y$ ),  $D1z$  - размер кисты по оси аппликат ( $z$ ).

Для расчёта объёма отёка первым этапом необходимо было определить объём зоны гиперинтенсивного сигнала в T2 FLAIR, формула расчёта:  $V_{\text{flair}} = \pi/6 \cdot (D2x \cdot D2y \cdot D2z)$ , где  $D2x$  - размер зоны гиперинтенсивного сигнала во FLAIR по оси абсцисс ( $x$ ),  $D2y$  - размер зоны гиперинтенсивного сигнала во FLAIR по оси ординат ( $y$ ),  $D2z$  - размер зоны гиперинтенсивного сигнала во FLAIR по оси аппликат ( $z$ ).

Полученные математическим способом значения объёмов опухоли, послеоперационной кисты, а также зоны гиперинтенсивного сигнала в T2 FLAIR, которая включает в себя кисту с остаточной опухолью и перифокальный отёк, позволяли вторым действием вычислить объём перифокального отёка, для этого из объёма зоны FLAIR следовало вычесть сумму полученных значений объёмов опухоли и послеоперационной кисты, т.е. центральную часть зоны патологических изменений, формула расчёта:  $V_{\text{отёка}} = V_{\text{flair}} - (V_{\text{опухоли}} + V_{\text{кисты}})$  [31].

В дальнейшем все полученные числовые данных объёмов опухоли, послеоперационной кисты и перифокального отёка для каждого больного фиксировались в базе данных программы Microsoft Excle.

## Дизайн исследования



## 2.4. Календарь наблюдения

Согласно клиническим рекомендациям первое контрольное МРТ всем пациентам выполнялось через 1–1,5 месяца после окончания курса лучевой терапии. Последующие контрольные этапы МР-обследования осуществлялись с интервалом 1 раз в 3 месяца в течение 1-го года наблюдения.

Таблица 2. Календарь наблюдения пациентов с глиобластомами Grade IV после окончания курса дистанционной лучевой терапии (n=49).

Через 1–1,5 месяца после ЛТ	КИ №1 n=49	1 группа n=29 пациентов
		2 группа n=20 пациентов
Через 4–5 месяцев после ЛТ	КИ №2 n=32	1 группа n=17 пациентов
		2 группа n=15 пациентов
Через 7–8 месяцев после ЛТ	КИ №3 n=29	1 группа n=14 пациентов
		2 группа n=15 пациентов

Интервалы между контрольными МР-обследованиями при изменении в самочувствии больного (выявлении неврологической симптоматики), по рекомендации лечащего врача, могли быть уменьшены, с целью возможного своевременного изменения тактики лечения. В среднем период наблюдения составил 4–7 месяцев.

## 2.5. Статистический анализ материала

В процессе исследования по мере набора материала формировалась база данных больных, которая в дальнейшем была использована для статистической обработки в программе Microsoft Excel и в статистическом пакете SPSS Statistics 27 (IBM). Для анализа результатов больных обеих групп использована описательная статистика. Результаты представлены в

виде таблиц и графиков. В ходе дескриптивной статистической обработки количественных показателей МР-перфузии были использованы средние и медианные значения, разница полученных результатов представлена в процентном соотношении. Для сравнительного анализа показателей перфузии в опухоли и некрозе был применен статистический критерий Манна – Уитни (U-test). При оценке значимости изменений показателей перфузии в остаточной ткани глиобластом и в перифокальном отеке на разных этапах диагностического контроля был применен непараметрический критерий Фридмана. Анализ выживаемости был выполнен с помощью метода Каплан-Мейера. Для оценки общей выживаемости использовался временной интервал от момента постановки диагноза до летального исхода от любой причины или окончания наблюдения. Для выживаемости без прогрессирования был использован интервал времени от момента постановки диагноза до даты выявленного прогрессирования заболевания или последнего наблюдения. Значимость различий проводилась с помощью лог-рангового критерия, статистически значимым результат мог считаться при  $p < 0,05$ .

## **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ ГЛИОБЛАСТОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПО ДАННЫМ МРТ С T2\* ПЕРФУЗИЕЙ**

### **3.1. Магнитно-резонансная томография с T2\* перфузией на этапе планирования радиотерапевтического лечения больных с первичными глиобластомами головного мозга**

Задачей исследования на этапе планирования радиотерапевтического лечения стало изучение возможностей контраст зависимой методики МР-перфузии в режиме T2\* визуализировать остаточную ткань глиобластом в поздний послеоперационный период. Как было отмечено, что основные диагностические трудности на данном этапе могут быть обусловлены наличием у пациентов различных геморрагических изменений в краевой зоне ложа удалённой опухоли, которые на МРТ до и после введения контрастного вещества сохраняют высокую интенсивность сигнала, что затрудняет достоверно визуализировать остаточную ткань опухоли. Учитывая особенности макроструктуры глиобластом, а точнее наличие в опухолевой структуре признаков гиперваскуляризации, существенным дополнением к визуальной картине МРТ может служить перфузионное исследование, которое способно определить участки измененного кровотока в головном мозге.

Перед началом лучевой терапии на амбулаторном этапе, в поздний послеоперационный период, нами были обследованы больные, у которых по данным выписок и пересмотров гистологического материала в головном мозге была верифицирована первичная глиобластома WHO Grade IV.

По результатам магнитно-резонансной томографии признаки остаточной ткани глиобластомы в головном мозге были выявлены у 47 (95,9%), признаки тотального удаления опухоли отмечались в 2 случаях (4,1%). У каждого пациента были измерены объёмы послеоперационной кисты диапазон полученных значений составил 1,7–62,7 см<sup>3</sup>. Объём остаточной ткани глиобластомы, контраст позитивной в T1+Gd (при наличии таковой),

находился в диапазоне 0,1–96,4см<sup>3</sup>. Объём перифокального отёка, который окружал послеоперационную кисту и остаточную опухоль в виде зоны гиперинтенсивного сигнала в T2 FLAIR, имел диапазон значений 4,5–153,9 см<sup>3</sup>. При постпроцессинговой обработке результатов перфузионного исследования, полученные абсолютные данные кровотока для каждой зоны интереса (ROI), использовались для расчёта относительных параметров кровотока (rCBV, rCBF, rMTT). Так условно-чистый контур послеоперационной кисты имел диапазон относительных значений объёма кровотока rCBV равный 0,6–2,9; относительные значения скорости кровотока rCBF находились в диапазоне 0,4–2,75; показатель rMTT имел диапазон значений 0,7–4,7. При этом в T1 с контрастированием мог отмечаться так называемый феномен «доброкачественного» усиления послеоперационной кисты, характер фиксации был линейный и равномерный и со временем регрессировал. Геморрагическое пропитывание различной степени выраженности отмечалось во всех наблюдениях, в некоторых случаях присутствовал гемостатический материал в просвете послеоперационной кисты, указанные постоперационные изменения существенно затрудняли визуализацию остаточной ткани глиобластомы. Значимое увеличение верхних границ полученных результатов основных показателей кровотока, вероятнее, могло быть обусловлено наличием остаточной ткани в краевой зоне.

Перифокальный отёк в различной степени выраженности определялся в головном мозге у всех больных и имел диапазон относительных значений объёма кровотока rCBV равный 0,1–1,1; относительные значения скорости кровотока rCBF были в диапазоне 0,3–1,1; показатель rMTT имел диапазон значений 0,3–1,1. Наименьшие показатели объёма rCBV и rCBF из вышеприведённых значений были выявлены у 5 пациентов (7,7%) с максимально выраженным перифокальным отёком, что сопровождалось развитием дислокационного синдрома.

Фрагменты остаточной ткани глиобластомы при анализе перфузионных данных имели диапазон относительных значений объёма кровотока  $rCBV$  равный 1,6–11,9; относительные значения скорости кровотока  $rCBF$  были в диапазоне 1,2–6,7; показатель  $rMTT$  имел диапазон значений 0,8–4,9. Результаты каждого ROI в таблице 3.

Таблица 3. Относительные показатели перфузии и значения объёмов остаточной ткани глиобластом, отёка и послеоперационной кисты у больных до ЛТ.

<b>Измеряемые показатели</b>	<b>Остаток глиобластомы, ROI#1</b>	<b>Перифокальный отёк, ROI#2</b>	<b>Послеоперационная киста, ROI#3</b>
$V$ (см <sup>3</sup> )	0,1–96,4 см <sup>3</sup>	4,5–153,9 см <sup>3</sup>	1,7–62,7 см <sup>3</sup>
$rCBV$	1,6 – 11,9	0,1 – 1,1	0,6 – 2,9
$rCBF$	1,2 – 6,7	0,3 – 1,1	0,4 – 2,75
$rMTT$	0,8 – 4,9	0,3 – 1,1	0,7 – 4,7

Следует отметить, что в позднем и отдалённом постоперационном периоде в 11 случаях из 49 обследованных больных с глиобластомами, суммарно в 22,4% в обеих группах, показатели перфузии позволили уточнить границы фрагментов остаточной опухоли по краю послеоперационной кисты, которые на фоне эффекта геморрагического пропитывания не имели однозначной трактовки паттерна контрастного усиления.

Разница медиан в видимом участке опухоли и условно чистом крае послеоперационной кисты по показателям  $rCBV$  была в 3,6 раз больше, что определено в 37 наблюдениях (57%), показатели  $rCBF$  отличались в 2,9 раз, показатели  $rMTT$  в 1,3 раза [31].

Таким образом, на основании проведённого анализа результатов 49 пациентов на до лучевом этапе, можно утверждать, что методика ПВИ позволяет достоверно диагностировать остаточную ткань глиобластомы,

дифференцировать её от зоны отёка, геморрагических изменений, что в ряде случаев даёт возможность повысить диагностическую ценность МРТ с контрастированием.

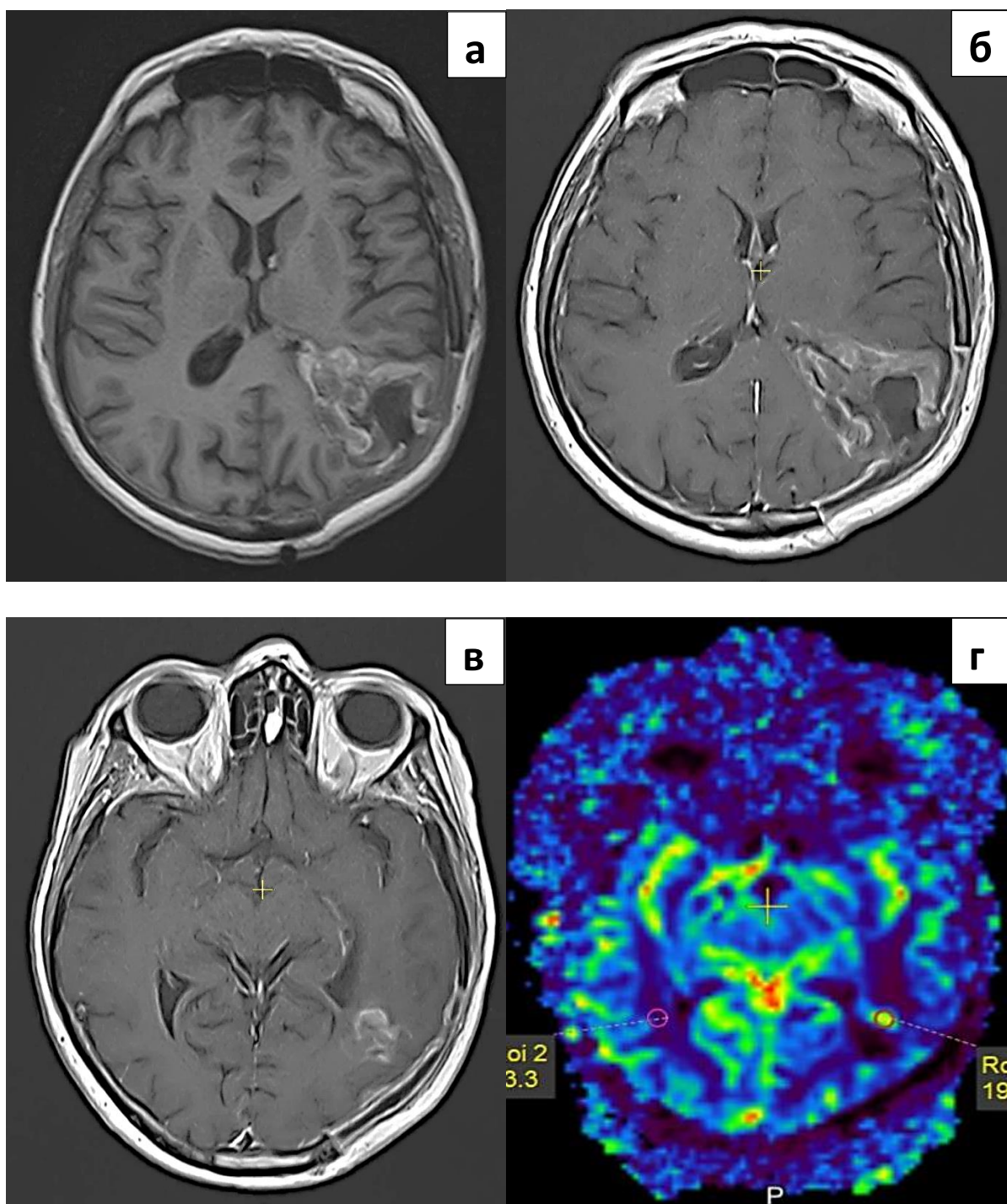


Рисунок 3. Клинический пример. Пациент Б. 64 года. Глиобластома Grade IV левой теменно-височной области. Состояние после удаления опухоли. Слева направо: изображения в T1 до и после контрастного усиления Gd (а, б) – послеоперационная киста с геморрагическим содержимым. На перфузионной карте (г) определяется гиперперфузионный участок в краевой зоне послеоперационной кисты.



### **3.2. Возможности магнитно–резонансной томографии с T2\* перфузией в оценке эффективности комплексного лечения больных с глиобластомами головного мозга**

#### **3.2.1. Результаты МРТ с T2\* перфузией при положительной динамике в исследуемых группах больных через 1–1,5 месяца после ЛТ**

##### *МРТ с T2\* перфузией при положительной динамике через 1–1,5 месяца у больных в группе стандартной ЛТ (I группа)*

После завершения курса дистанционной лучевой терапии с традиционным режимом фракционирования у пациентов из первой группы при контрольном МРТ, выполненном через 1–1,5 месяца, при оценке состояния изменений в головном мозге и сопоставлении полученных результатов с исходными данными признаки положительной динамики были выявлены у 23 больных из 29 (79,3%). Диапазон значений объёма остаточной ткани глиобластом изменился с 0,2–67,1 см<sup>3</sup>, медиана 5,25 до 0,02–53,5 см<sup>3</sup>, медиана 3,5, разница медиан полученных значений составила -33,3%. Терапевтический эффект от дистанционной лучевой терапии по данным МРТ сопровождался не только уменьшением опухоли, но и изменением характера её контрастирования на фоне постлучевой трансформации, при этом происходило снижение степени накопления в центральных отделах очага, усиление по периферии, наружный контур мог быть неровным «перистым», размытым.

В ходе анализа результатов перфузионных исследований больных с признаками лучевого патоморфоза с регрессией или стабилизацией онкопроцесса в мозге ROI#1 обозначался высоко кровоснабжаемый участок в зоне интереса, наиболее яркий на цветовой шкале, который, как предполагалось, мог соответствовать остаточной патологической ткани. Значения относительных гемодинамических показателей в ROI#1, рассчитанные по абсолютным значениям кровотока неизмененного участка белого вещества противоположного полушария, были следующими: относительные показатели объёма церебрального кровотока rCBV

находились в диапазоне 1,3–8,6, медиана 2,6, до лечения у этих же больных значения rCBV находились в диапазоне 1,8–11,5, медиана 3,6. Таким образом разница медиан значений относительных показателей объёма кровотока составила 27,8%. Скорость церебрального кровотока rCBF в остаточных фрагментах глиобластом до лечения находилась в диапазоне 1,2–6,1, медиана 2,4, после лечения диапазон значений rCBF составил 1,2–4,2, медиана 1,95. В результате разница медиан относительных значений скорости церебрального кровотока составила -18,8%. Показатель времени задержки контрастного вещества в опухолевом остатке rMTT до лечения имел диапазон значений равный 0,8–3,1, медиана 1,1, после лечения 0,6–6,7, медиана 1, при сравнении разница медиан значений не столь существенна -9,1%. Однако, отмеченный подъём верхней границы rMTT, мог указывать на повреждение кровеносных микроциркуляторных участков в структуре опухоли, в связи с этим более медленное прохождение контрастного вещества через ткани глиобластомы на фоне постлучевых изменений.

Измеренные показатели перфузии в краевой зоне послеоперационных кист имели значения: rCBV 0,1–1,04, до лечения 0,9–1,2; rCBF 0,3–0,8, до лечения 0,9–1,1; rMTT 0,3–1,3, до лечения указанных пациентов относительные значения данного показателя были равны единице. Некоторое снижение гемодинамических показателей можно объяснить уменьшением проявлений реактивных послеоперационных изменений в краевой зоне.

Некротическая трансформация крупных остаточных опухолевых очагов глиобластомы была отмечена у 4-х больных в первой группе, МР-картина при этом отличалась изменением форм и даже увеличением размеров кистозных компонентов остаточной опухоли, рост которых происходил, за счёт лизиса некротизированных солидных участков. Визуально отмечалось интенсивное накопление по капсуле опухолевой кисты, более выраженное в сравнении с ликворной кистой, образовавшейся в ложе удалённой опухоли, изменения сопровождались отёком перитуморальной зоны. На перфузионных картах в таких областях кровотока был снижен по сравнению с

неизменными участками вещества мозга, при измерении и последующем расчёте относительных гемодинамических параметров участков краевой зоны накопления опухолевой кисты были получены следующие относительные значения:  $rCBV$  имел диапазон 0,7–1,5,  $rCBF$  0,9–1,3,  $rMTT$  0,9–1,2. Несмотря на опухолевую принадлежность рассматриваемых кистозных структур, относительные значения гемодинамических параметров принадлежащие им были значимо ниже этих же значений в солидных участках глиобластом, объясняется это, вероятно, тем, что кистозные участки лишены жизнеспособной опухолевой ткани, солидная структура которой обладает отличительными гиперваскуляризованными свойствами. Таким образом, в случае кистозной трансформации глиобластом, возможности перфузионной методики могут быть ограничены.

Диапазон значений объёма перифокального отёка у пациентов после лучевой терапии по стандартному режиму фракционирования с краевым отступом 2–2,5 см изменился с 4,5–153,9 см<sup>3</sup>, медиана 45,1, до 4,3–134,5 см<sup>3</sup>, медиана 52,2. При заметном уменьшении верхних и нижних границ полученных значений медиана объёма перифокального отёка после лечения у пациентов I группы была больше исходной, что в процентном соотношении составило 11,5%, что обусловлено эффектом лучевой терапии. Показатели кровотока перифокального отёка, на перфузионных картах обозначенного как ROI#2 в пределах зоны облучения – на расстоянии 1–2 см от послеоперационной кисты и/или видимой остаточной опухоли имели значения:  $rCBV$  в диапазоне 0,09–0,9, медиана 0,45, до лечения у этих же больных значения  $rCBV$  находились в диапазоне 0,3–1,1, медиана составляла 0,6; скорость церебрального кровотока  $rCBF$  до лечения находилась в диапазоне 0,3–1,01, медиана 0,6, после лечения диапазон значений  $rCBF$  составил 0,3–1, медиана 0,5. Параметр  $rMTT$  отражающий время прохождения контрастного вещества через заданный участок мозга имел диапазон значений до лечения 0,5–1,1, медиана 1, после лечения диапазон значений составил 0,3–1,3, медиана 1,1.

МРТ с T2\* перфузией при положительной динамике через 1–1,5 месяца у больных в группе «буст» (II группа)

При первом контрольном МРТ с T2\* перфузией у пациентов второй группы, особенностью лечения которых явилось применение методики последовательного буста после 46 Гр, положительный терапевтический эффект в головном мозге определялся у 17 больных из 20 (85%). Показатели объёма остаточной ткани глиобластом после радиотерапии находились в диапазоне 0,02–57,6 см<sup>3</sup>, медиана 1,35, до лечения у этих же больных отмечались большие значения равные 0,1–96,4 см<sup>3</sup>, медиана составляла 1,8. Уменьшение размеров остатка глиобластом в среднем составило 25%, это сопровождалось изменением характера контрастирования опухолевой ткани, который как уже было отмечено, в большинстве случаев преобладал по периферии и снижался в центральной части очага, за счёт некротических процессов.

При постпроцессинговой обработке результатов перфузионного исследования у пациентов второй группы показатели объёма кровотока  $r$  CBV в остаточных фрагментах глиобластом изменились с 1,4–11,9, медиана 3,9, до 0,3–9,7, медиана 2,4. Параметр скорости кровотока  $r$  CBF в измененной структуре остаточной опухоли имел диапазон значений 0,3–3,4, медиана 1,76, до лечения 1,3–6,7, медиана 2,02. Время задержки контрастного вещества  $r$  MTT до лечения 0,8–4,9, медиана 1,3, и после лечения 0,2–4,3, медиана 1,1.

Диапазон значений объёма перифокального отёка, гиперинтенсивной зоны в T2ВИ, T2FLAIR, окружающей остаточную опухоль и послеоперационную кисту в головном мозге у пациентов второй группы после лечения составил 6,3–161,4 см<sup>3</sup>, медиана 51,09, до лечения у этих же больных 6,3–136,4 см<sup>3</sup>, медиана 46,9. Таким образом, была отмечена тенденция к нерезкому усилению степени выраженности отёка у большинства больных, при этом разница медиан составила 8,9%, причиной развития могло служить

воздействие лучевой терапии. Показатели кровотока перифокального отёка в пределах клинического объёма облучения (CTV – clinical target volume), гиперинтенсивной перитуморальной зоне на T2FLAIR, на расстоянии примерно 1 – 2 см от края послеоперационной кисты и обозначенной границы остаточной опухоли, имели следующие гемодинамические значения: показатель  $r$  CBV 0,2-1,1, медиана 0,57, до лечения этот же показатель имел диапазон значений 0,1-1, медиана 0,6, разница не столь существенна -5%, в отличие от динамики перифокального отёка у пациентов первой группы; параметр  $r$  CBF после лечения имел диапазон значений 0,2 – 1,1, медиана 0,6, до лечения 0,3 – 1,1, медиана 0,6, в данном случае отмечалась лишь небольшая разница нижних границ значений, при этом разницы медиан отмечено не было; параметр  $r$  MTT до лечения был в диапазоне 0,3-1,6 после лучевой терапии 0,6-1,5, медианы в обоих случаях были равны единице. Таким образом, параметр  $r$ CBV в ранний постлучевой период у пациентов второй группы оказался наиболее чувствительным при оценке гемодинамических изменений в перифокальной зоне, получившей меньший суммарный объём облучения в дозе 46 Гр.

Форма и размеры послеоперационных кист в головном мозге без существенных изменений сохранялись у 11 обследованных больных, регрессия послеоперационных кист в мозге отмечалась в 9 случаях, диапазон значений объёма послеоперационных кист у всех больных рассматриваемой второй группы до лечения составлял 1,7-62,7 см<sup>3</sup>, после лечения 0,97-62,7 см<sup>3</sup>. Динамика относительных показателей кровотока в краевой зоне послеоперационных кист второй группы больных была следующей:  $r$  CBV 0,5 – 2,7, до лечения 0,6 – 1,9;  $r$  CBF 0,7 – 1,5, до лечения 0,4 – 1,7;  $r$  MTT 0,2 – 2,3, до лечения 1 – 4,7. Высокая верхняя граница указанных значений нехарактерна для отмеченной послеоперационной краевой зоны, при этом по данным структурной МРТ в режимах T2ВИ, T2 FLAIR в прилежащем участке мозговой ткани отмечалось повышение интенсивности сигнала, что можно было объяснить отёком, который, как известно, является одним из

первых признаков, в том числе, лучевых изменений в головном мозге, после введения контрастного вещества в режиме 3DT1 очаговой фиксации парамагнетика в интересующих областях краевой зоны на момент исследования отмечено не было. Однако, при последующем наблюдении и ретроспективном анализе всех данных у 2-х больных второй группы, имевших высокие, резко отличавшиеся показатели кровотока краевой зоны послеоперационных кист, было выявлено, что появление гиперперфузионных признаков предшествовало последующему развитию контрастируемых узловых участков в краевой зоне, которые по визуальным и количественным параметрам в большей степени соответствовали продолженному росту глиобластомы. Сравнительный анализ результатов через 1–1,5 месяцев после окончания ЛТ у пациентов обеих группы представлен в таблицах 4, 5.

Таблица 4. Контрольное исследование №1. Изменения объема и показателей перфузии остаточной ткани глиобластом при положительной динамике через 1–1,5 месяца после ЛТ (n=40).

<b>Положительная динамика, КИ№1. ROI#1 остаток глиобластомы.</b>			
<b>Динамика объема остатка глиобластомы</b>			
	$V_{\text{Исходный}}$	$V_{\text{расчётный}}$	%
1 гр.	0,2–67,1 см <sup>3</sup> медиана 5,25	0,02–53,5 см <sup>3</sup> медиана 3,5	- 33,3%
2 гр.	0,1–96,4 см <sup>3</sup> медиана 1,8	0,02–57,6 см <sup>3</sup> медиана 1,35	- 25%
<b>Динамика показателей T2* перфузии</b>			
	r CBV исходный	r CBV расчётный	%
1 гр.	1,8–11,5 медиана 3,6	1,3–8,6 медиана 2,6	- 27,8%
2 гр.	1,4–11,9 медиана 3,9	0,3–9,7 медиана 2,4	- 38,5%
	r CBF исходный	r CBF расчётный	
1 гр.	1,2–6,1 медиана 2,4	1,2–4,2 медиана 1,95	- 18,8%
2 гр.	1,3–6,7 медиана 2,02	0,3–3,4 медиана 1,76	- 12,9%
	r MTT исходный	r MTT расчётный	
1 гр.	0,8–3,1 медиана 1,1	0,6–6,7 медиана 1	- 9,1%
2 гр.	0,8–4,9 медиана 1,3	0,2–4,3 медиана 1,1	- 15,4%

Таким образом, суммарно у 40 пациентов из 49 (81,6%) была выявлена положительная корреляция между уменьшением объема опухоли в диапазоне 25%–33% и уменьшением медиан значений основных перфузионных

параметров в солидных фрагментах остаточной ткани глиобластом, так rCBV уменьшился на 27,8–38,5%, rCBF на 12,9–18,8%, rMTT на 9,1–15,4% [31]. Данные изменения, вероятно, произошли по причине повреждения сосудов в строме опухоли под воздействием лучевой терапии и, как результат, локальный кровоток в ней снизился.

Таблица 5. Контрольное исследование №1. Изменения объёма и показателей перфузии перифокального отёка при положительной динамике через 1–1,5 месяца после ЛТ (n=40).

<b>МРТ, КИН №1. ROI#2 перифокальный отёк</b>			
<b>Динамика объема перифокального отёка</b>			
	$V_{\text{Исходный}}^3$	$V_{\text{расчётный}}^3$	%
1 гр.	4,5–153,9см <sup>3</sup> медиана 45,1	4,3–134,5см <sup>3</sup> медиана 52,2	11,5 %
2 гр.	6,3–136,4см <sup>3</sup> медиана 46,9	6,3–161,4см <sup>3</sup> медиана 51,09	8,9 %
<b>Динамика показателей T2* (отёк)</b>			
	r CBV исходный	r CBV расчётный	%
1 гр.	0,3–1,1 медиана 0,6	0,09–0,9 медиана 0,45	- 25%
2 гр.	0,1–1 медиана 0,6	0,2–1,1 медиана 0,57	- 5 %
	r CBF исходный	r CBF расчётный	
1 гр.	0,3–1,01 медиана 0,6	0,3–1 медиана 0,5	- 16,7 %
2 гр.	0,3–1,1 медиана 0,6	0,2–1,1 медиана 0,6	-
	r MTT исходный	r MTT расчётный	
1 гр.	0,5–1,1 медиана 1	0,3–1,3 медиана 1,1	10 %
2 гр.	0,3–1,6 медиана 1	0,6–1,5 медиана 1	-

Увеличение перифокального отёка после ЛТ в 1-й группе сопровождалось уменьшением rCBV до 25%, rCBF до 16,7%. Увеличение rMTT на 10%, могло указывать на некую «задержку» контрастного вещества в обозначенном участке вещества мозга, что, вероятно, могло быть обусловлено повреждающим эффектом лучевой терапии, вследствие чего могли развиваться ишемические изменения [31].

Во группе «буст» отёк был менее выражен, что сопровождалось незначительным снижением rCBV до 5%, медианы значений rCBF, rMTT сохранялись без динамики. Таким образом перфузионный метод на основании количественной оценки показателей кровотока дал возможность выявить

разницу эффекта лучевой терапии по стандартной методике и с последовательным бустом.

### **3.2.2. Результаты МРТ с T2\* перфузией при положительной динамике в исследуемых группах больных через 4–5 месяцев после ЛТ**

#### *МРТ с T2\* перфузией при положительной динамике через 4–5 месяцев у больных в группе стандартной ЛТ (I группа)*

По результатам второго контрольного МР-обследования пациентов первой группы через 4–5 месяцев с момента завершения курса дистанционной лучевой терапии с классическим режимом фракционирования признаки положительной динамики отмечались у 12 больных из 17 (70,6%). Диапазон значений объёма остаточной ткани глиобластом изменился с 0,02–53,5 см<sup>3</sup>, медиана 3,5, до 0,01–45,4 см<sup>3</sup>, медиана 2,47, разница в процентном соотношении составила 29,4%. Характер накопления контрастного вещества в остаточной ткани преобладал в периферических участках, при этом степень интенсивности усиления в некоторых участках могла снижаться, мелкие по размеру очаги глиобластом имели как кольцевидный тип накопления, так и определялись в виде точечных гомогенных узелков. В процессе обработки результатов перфузионных исследований у больных первой группы с положительной динамикой онкопроцесса в головном мозге при втором контрольном исследовании МРТ с T2\* перфузией исследованию гемодинамики подвергались оставшиеся солидные, наиболее «яркие» по цветовой шкале и, соответственно, высококровоснабжаемые метаболически активные участки опухоли. При расчёте относительных гемодинамических показателей были получены следующие результаты: показатели rCBV в остаточных фрагментах глиобластом изменились с 1,3–8,6, медиана 2,6, до 1,5–6,7, медиана 2,9; показатели скорости кровотока r CBF изменились с 1,2–4,2, медиана 1,95, до 1,4–4,4, медиана 2,2; показатели rMTT имели предыдущие результаты в диапазоне 0,6–6,7, медиана 1, при втором контрольном исследовании 0,7–2,6, медиана 0,95. В результате при втором контрольном перфузионном исследовании была отмечена тенденция к



увеличению показателей объема и скорости кровотока в остаточной ткани глиобластом, что сочеталось с уменьшением гМТТ, т. е. меньшей задержкой контрастного вещества в опухолевом остатке.

Отсутствие признаков, указывающих на рецидив глиобластом определялось у двоих больных с тотально удалёнными опухолями. При сравнении в динамике отмечалась регрессия гемостатического содержимого в просвете послеоперационных кист, регрессия остаточных геморрагических участков по краям зон хирургического вмешательства. Объем послеоперационных кист при втором контрольном исследовании пациентов первой группы имел диапазон значений 1,2–21,6 см<sup>3</sup>. Относительные перфузионные значения краевой зоны: г CBV в диапазоне 0,4–1,4; г CBF 0,5–1,4; г МТТ 0,5–1,1. В одном случае у больного кистозный дефект в головном мозге изначально имел относительно малые размеры, был расположен конвексально, повторяя ход извилин, при наблюдении в динамике, при втором контрольном исследовании, была отмечена его регрессия. Кроме всего перечисленного, касающегося изменений, обусловленных хирургическим вмешательством, в одном наблюдении была диагностирована «свежая» послеоперационная киста объёмом 41,9 см<sup>3</sup>, с относительными гемодинамическими значениями г CBV в краевой зоне 0,4, г CBF 0,4, г МТТ 0,9, образовавшаяся после повторного иссечения остаточного кистозного очага глиобластомы, который сопровождался выраженным масс-эффектом, что потребовало нейрохирургической помощи.

Перифокальный отёк, окружавший остаточную опухоль и послеоперационную кисту, при втором контрольном исследовании у пациентов первой группы имел диапазон значений объёма в пределах 4,3–76,7 см<sup>3</sup>, медиана 40,9, предыдущие результаты этих же больных 4,3–134,5 см<sup>3</sup>, медиана 52,2. В результате отмечена значимая разница по показателям верхних границ в сторону уменьшения, разница медиан первого и второго контрольных исследований составила -21,6%.

Показатели кровотока перифокального отёка в пределах объёма облучения имели следующие гемодинамические значения: показатель  $rCBV$  имел значения в диапазоне 0,2-0,9, медиана 0,5, предыдущие результаты находились в диапазоне 0,09-0,9, медиана 0,5 – отсутствие существенной динамики в данном случае; параметр  $rCBF$  в перифокальном отёке имел диапазон значений 0,2 – 1,95, медиана 0,5, предыдущий результат составил 0,3-1, медиана 0,5, при изменении верхних и нижних границ диапазона полученных результатов, значения медиан были равны; параметр  $rMTT$  имел диапазон значений 0,4-1,1, медиана 0,9, предыдущий результат составлял 0,3-1,3, медиана 1,1, в данном случае параметр  $rMTT$  в перифокальном отёке продемонстрировал наиболее существенную разницу между первой и второй контрольными точками обследования, составившую -18%. Изменение параметра  $rMTT$ , могло, вероятно, отражать репаративные процессы вещества мозга в отсроченный постлучевой период.

*MPT с T2\* перфузией при положительной динамике через 4–5 месяцев у больных в группе «буст» (II группа)*

По результатам второго контрольного MPT с T2\* перфузией во второй группе пациентов через 4–5 месяцев с момента завершения курса дистанционной лучевой терапии с классическим режимом фракционирования признаки положительной динамики отмечались у 13 больных из 15 (86,7%). Диапазон значений объёма остаточной ткани глиобластом изменился с 0,02–57,6 см<sup>3</sup>, медиана 1,35, до 0,1–40,8 см<sup>3</sup>, медиана 0,96, таким образом уменьшение в процентном соотношении составило 28,9%.

Накопление контрастного вещества в остаточной ткани, преимущественно, имело периферический характер, могло быть фрагментарным и менее интенсивным, мелкие очаги в случае регрессии определялись в виде точечных гомогенных участков накопления, не имея при этом гиперперфузионных признаков, что, вероятно, было обусловлено их малыми размерами и не столь выраженной метаболической активностью их структуры. Кроме того, в двух случаях элементами остаточной ткани

являлись участки повышенной интенсивности сигнала в T2ВИ, FLAIR, изо – гипоинтенсивные в T1 до и после введения гадолиний содержащего контрастного препарата, в динамике не изменившие своих форм и размеров. В ходе постпроцессинговой обработки результатов перфузионного исследования в отсроченный постлучевой период отмечалась дальнейшая тенденция к уменьшению скорости кровотока  $rCBV$  в остаточных фрагментах глиобластом, подвергшихся терапевтическому воздействию, с 0,3–9,7, медиана 2,4, до 0,4–4,4, медиана 2,1; показатели скорости кровотока  $rCBF$  изменились с 0,3–3,4, медиана 1,76, до 0,4–2,7, медиана 1,8, уменьшение верхних границ в динамике при этом сочеталось с несущественной разницей медиан с увеличением её на 2,3%; показатели  $rMTT$  изменились с 0,2–4,3, медиана 1,1, до 0,9–2,6, медиана 1,05, в результате уменьшение медиан показателя времени задержки контрастного вещества в опухолевом остатке имело разницу в 4,5%, схожую с разницей в первой группе, что объясняется аналогичными процессами на фоне лечения (Таблица 6).

Таблица 6. Контрольное исследование №2. Изменения объёма и показателей перфузии остаточной ткани глиобластомы при положительной динамике через 4–5 месяцев после ЛТ (n=25).

<b>КИ№2. Положительная динамика, ROI#1 остаток глиобластомы.</b>			
<b>Динамика объема остатка глиобластомы</b>			
	$V_{\text{Исходный}}$	$V_{\text{расчётный}}$	%
1 гр.	0,02–53,5 см <sup>3</sup> медиана 3,5	0,01–45,4 см <sup>3</sup> медиана 2,47	- 29,4%
2 гр.	0,02–57,6 см <sup>3</sup> медиана 1,35	0,1–40,8 см <sup>3</sup> медиана 0,96	- 28,9%
<b>Динамика показателей T2* перфузии</b>			
	$r\text{ CBV}$ исходный	$r\text{ CBV}$ расчётный	%
1 гр.	1,3–8,6 медиана 2,6	1,5–6,7 медиана 2,9	11,5%
2 гр.	0,3–9,7 медиана 2,4	0,4–4,4 медиана 2,1	-12,5%
	$r\text{ CBF}$ исходный	$r\text{ CBF}$ расчётный	
1 гр.	1,2–4,2 медиана 1,95	1,4–4,4 медиана 2,2	12,8%
2 гр.	0,3–3,4 медиана 1,76	0,4–2,7 медиана 1,8	2,3%
	$r\text{ MTT}$ исходный	$r\text{ MTT}$ расчётный	
1 гр.	0,6–6,7 медиана 1	0,7–2,6 медиана 0,95	- 5 %
2 гр.	0,2–4,3 медиана 1,1	0,9–2,6 медиана 1,05	- 4,5%

Перифокальный отёк при сравнении в динамике с первым контрольным исследованием в 85% случаев был менее выражен, это сопровождалось изменением диапазона значений объёма перифокального отёка с 6,3–161,4 см<sup>3</sup>, медиана 51,09, до 20,1–157,5 см<sup>3</sup>, медиана 48,98, разница медиан составила около -5%. Минимальный и умеренно выраженный перифокальный отёк сохранялся в мозге у 11 больных. Более выраженные проявления перифокального отёка были отмечены в двух случаях, что, вероятно, можно было объяснить отсроченным эффектом лучевой терапии, т.к. при дальнейшем наблюдении за этими больными перифокальная зона со временем подверглась частичной регрессии.

Таблица 7. Контрольное исследование №2. Изменения объёма и показателей перфузии в зоне перифокального отёка при положительной динамике через 4–5 месяцев после ЛТ (n=25).

<b>КИ№2. Положительная динамика, ROI#2 отёк</b>			
<b>Динамика объема перифокального отёка</b>			
	<b>V<sub>Исходный</sub><sup>3</sup></b>	<b>V<sub>расчётный</sub><sup>3</sup></b>	<b>%</b>
1 гр.	4,3–134,5 см <sup>3</sup> медиана 52,2	4,3–76,7 см <sup>3</sup> медиана 40,9	-21,6%
2 гр.	6,3–161,4 см <sup>3</sup> медиана 51,09	20,1–157,5 см <sup>3</sup> медиана 48,98	- 4,7%
<b>Динамика показателей T2* (отёк)</b>			
	<b>r CBV исходный</b>	<b>r CBV расчётный</b>	<b>%</b>
1 гр.	0,09–0,9 медиана 0,5	0,2–0,9 медиана 0,5	-
2 гр.	0,2–1,1 медиана 0,57	0,06–1,2 медиана 0,5	-12,3%
	<b>r CBF исходный</b>	<b>r CBF расчётный</b>	
1 гр.	0,3–1 медиана 0,5	0,2–1,95 медиана 0,5	-
2 гр.	0,2–1,1 медиана 0,6	0,2–1,1 медиана 0,5	-16,7%
	<b>r MTT исходный</b>	<b>r MTT расчётный</b>	
1 гр.	0,3–1,3 медиана 1,1	0,4–1,1 медиана 0,9	-18%
2 гр.	0,6–1,5 медиана 1	0,1–1,14 медиана 1	-

Как видно из таблицы 7 относительные значения основных гемодинамических параметров в зоне перифокального отёка с редукцией дозы до 46Г р имели следующие значения: rCBV изменился с 0,2 – 1,1, медиана 0,57, до 0,06-1,2, медиана 0,5, разница медиан -12,3% указывала на снижение объёма кровотока в этой зоне; такая же тенденция была отмечена и

по показателям медиана скорости кровотока  $rCBF$ , разница в процентном соотношении составила  $-16,7\%$ , верхняя и нижняя границы двух контрольных исследований имели прежние значения  $0,2-1,1$ ; разницы медиан показателя  $rMTT$  в данном случае отмечено не было.

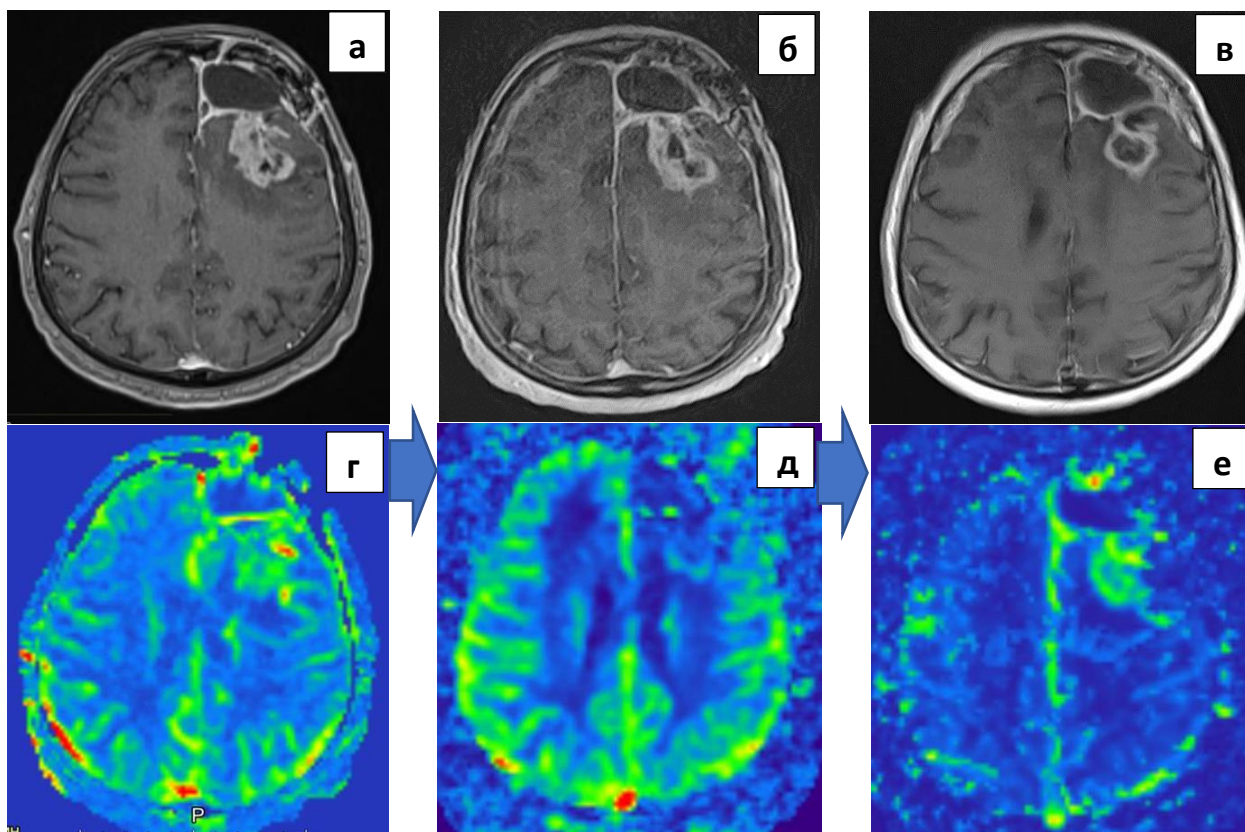


Рисунок 4. Клинический пример. Пациент X. 72 года. Глиобластома Grade IV левой лобной доли. Состояние после частичного удаления опухоли. Слева направо: изображение в T1+Gd (а) и перфузионная карта (б) до лучевой терапии и постепенное развитие лучевого повреждения в остаточной опухоли через 4 (в, г) и 7 (д, е) месяцев после ЛТ.

Обобщая вышеизложенное при втором контрольном исследовании через 4–5 месяцев после лучевой терапии при констатированной регрессии объема остаточной опухоли до  $29\%$  у 25 больных из 32, суммарно  $78,1\%$ , медианные значения показателя  $rCBF$  в исследуемых группах увеличились в диапазоне  $2,3\%–12,8\%$ . Кроме того, было отмечено увеличение показателя  $rCBV$  в группе стандартной ЛТ до  $11\%$ , уменьшение времени прохождения контрастного вещества  $rMTT$  обеих групп до  $5\%$ , что, вероятно, могло быть обусловлено пролиферативными процессами. Поэтому нельзя исключить, что

подобные изменения могли быть предикторами прогрессирования глиобластомы [31].

Что касается перифокального отёка, то через 4–5 месяцев после окончания ЛТ, несмотря на отмеченную регрессию его в пределах 4,7%–21,6%, ранее выявленные гипоперфузионные гемодинамические характеристики в этой зоне у пациентов 1-й группы, обусловленные повреждающим эффектом ЛТ, сохранялись без динамики. Во 2-й группе снижение кровотока в зоне редукции дозы до 46 Гр, имело не столь выраженный, отсроченный характер, на что указывало снижение rCBV до 12,3%, а rCBF до 16,7% от исходных неизменённых значений [31].

### **3.2.3. Результаты МРТ с T2\* перфузией при положительной динамике в исследуемых группах больных через 7–8 месяцев после ЛТ**

#### *МРТ с T2\* перфузией при положительной динамике через 7–8 месяцев у больных в группе стандартной ЛТ (I группа)*

Дальнейший МР-контроль пациентов первой группы в процессе комплексного лечения глиобластомы через три месяца от второго контрольного исследования, согласно клиническим рекомендациям, позволил диагностировать положительную динамику у 10 больных из 14 (71,4%). Диапазон значений объёма остаточной ткани изменился с 0,01–45,4 см<sup>3</sup>, медиана 2,47, до 0,08–40,1 см<sup>3</sup>, медиана 1,8, разница медиан в процентном соотношении составила -27,1%. Уменьшение остаточных фрагментов глиобластом сопровождалось снижением показателей кровотока в их структуре, в частности, показатель rCBV изменил значения с 1,5–6,7, медиана 2,9, до 0,1–6,8, медиана при этом снизилась до 2,3, составив разницу в процентах -20,7%; изменение параметра rCBF по медианным значениям составило -5%. Противоположную динамику имел параметр rMTT, диапазон значений которого изменился с 0,7–2,6 до 0,5–3,2, изменение медиан было с 0,95 до 1,2, таким образом в процентном соотношении разница составила 26,3%. Снижение показателей rCBV, rCBF и увеличение показателя rMTT объясняется авторами других исследований, посвященных изучению вопроса

гемодинамики злокачественных опухолей головного мозга, лечебным патоморфозом и сопутствующими сосудистыми постлучевыми изменениями в патологической ткани [6]. Таким образом наши данные согласуются с результатами других исследований по изучению перфузии после лечения.

Оценивая перифокальный отёк было отмечено некоторое увеличение степени выраженности его у 4 больных из 10 (40%) по сравнению со вторым контрольным исследованием, так показатели объёма изменили диапазон значений с 4,3–76,7 см<sup>3</sup> до 4,3–104 см<sup>3</sup>, изменение медиан с 40,9 до 47,2, увеличение в процентном соотношении составило 11,5%. Особенностью одного наблюдения с усилением отёка в динамике явилось развитие у одного пациента ликвородинамических нарушений в виде моноventрикулярной ипсилатеральной гидроцефалии за счёт увеличения объёма послеоперационной кисты с 10,5 см<sup>3</sup> до 23,5 см<sup>3</sup>, что привело к нарушению оттока ЦСЖ, учитывая отсутствие иных признаков прогрессирования заболевания, данные изменения в мозге, вероятно, следует расценивать как осложнения ятрогенного характера.

При МР-перфузии показатель rCBV в зоне перифокального отёка при третьем контрольном исследовании изменил диапазон значений с 0,2–0,9 до 0,2–0,7, изменение медиан с 0,5 до 0,4, что указывало на снижение скорости кровотока в обозначенных областях на 20%. Показатель rCBF также изменил диапазон значений с 0,2–1,95, медиана 0,5, до 0,2–1,2, медиана 0,4, разница медиан при этом составила также 20% в сторону уменьшения. Таким образом через 7-8 месяцев после ЛТ, уменьшение объёма и скорости rCBV, rCBF на фоне постлучевых изменений, вызвало увеличение параметра r MTT на 22,2%.

*МРТ с T2\* перфузией при положительной динамике через 7–8 месяцев у больных в группе «буст» (II группа)*

Регрессия остаточной ткани глиобластом с явлениями лечебного патоморфоза при третьем контрольном исследовании у пациентов второй

группы определялась у 9 из 15 больных (60%). Макроструктура остаточной опухоли за счёт лизиса некротизированных участков приобретала более высокий сигнал в T2-, степень фиксации контрастного вещества была менее интенсивной. Диапазон значений объёма остаточной ткани изменился с 0,1–40,8 см<sup>3</sup>, медиана 0,96, до 0,01–38,4 см<sup>3</sup>, медиана 0,9, разница медиан в процентном соотношении при этом составила -6,3%. При перфузионном исследовании отмечалось дальнейшее снижение кровотока в опухолевом остатке: изменение значений параметра rCBV с 0,4–4,4, медиана 2,1, до 0,4–3,7, медиана 1,8, таким образом разница медиан составила 14,3% в сторону уменьшения. Изменение параметра rCBF с 0,4–2,7, медиана 1,8, до 0,4–2,2, медиана 1,4, разница медиан в процентном соотношении составила -22,2%. На фоне снижения объёма и скорости кровотока, как и у пациентов из первой группы, было отмечено увеличение параметра rMTT, значения его изменились с 0,9–2,6, медиана 1,05, до 0,7–3,3, медиана 1,35, в результате разница медиан составила 28,5%. Результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8. Контрольное исследование №3. Изменения объёма и показателей перфузии остаточной ткани глиобластомы при положительной динамике через 7–8 месяцев после ЛТ (n=19).

<b>КИ№3. Положительная динамика, ROI#1 остаток глиобластомы.</b>			
<b>Динамика объема остатка глиобластомы</b>			
	<b>V<sub>Исходный</sub></b>	<b>V<sub>расчётный</sub></b>	<b>%</b>
1 гр.	0,01–45,4 см <sup>3</sup> медиана 2,47	0,08–40,1 см <sup>3</sup> медиана 1,8	-27,1%
2 гр.	0,1–40,8 см <sup>3</sup> медиана 0,96	0,01–38,4 см <sup>3</sup> медиана 0,9	-6,3%
<b>Динамика показателей T2* перфузии</b>			
	<b>r CBV исходный</b>	<b>r CBV расчётный</b>	<b>%</b>
1 гр.	1,5–6,7 медиана 2,9	0,1–6,8 медиана 2,3	-20,7%
2 гр.	0,4–4,4 медиана 2,1	0,4–3,7 медиана 1,8	-14,3%
	<b>r CBF исходный</b>	<b>r CBF расчётный</b>	
1 гр.	1,4–4,4 медиана 2,2	0,3–2,4 медиана 2,1	-5%
2 гр.	0,4–2,7 медиана 1,8	0,4–2,2 медиана 1,4	-22,2%
	<b>r MTT исходный</b>	<b>r MTT расчётный</b>	
1 гр.	0,7–2,6 медиана 0,95	0,5–3,2 медиана 1,2	26,3%
2 гр.	0,9–2,6 медиана 1,05	0,7–3,3 медиана 1,35	28,5%



Через 7-8 месяцев после окончания лучевой терапии у 19 из 29 пациентов, суммарно 65,5%, при положительной динамике была выявлена корреляция между уменьшением объема опухоли в пределах 6% - 27% и уменьшением rCBV в диапазоне 14% - 20%, а также rCBF в диапазоне 5% - 22%, а рост значений rMTT обеих групп в диапазоне 26%-29%, вероятно, мог быть обусловлен развитием постлучевой некротической трансформации [31].

Перифокальный отёк при третьем контрольном исследовании у пациентов второй группы регрессировал. Количественные показатели объёма зоны отёка при этом изменились с 20,1–157,5 см<sup>3</sup>, медиана 48,9, до 16,7-162,3 см<sup>3</sup>, медиана 47,7 (таблица 9). В результате разница медиан значений была не столь существенной и составила всего -2,5%.

Таблица 9. Контрольное исследование №3. Изменения объёма и показателей перфузии в зоне перифокального отёка при положительной динамике через 7-8 месяцев после ЛТ (n=19).

<b>КИ№3. Положительная динамика ROI#2 отёк</b>			
<b>Динамика объёма перифокального отёка</b>			
	<b>V<sub>Исходный</sub></b>	<b>V<sub>расчётный</sub></b>	<b>%</b>
1 гр.	4,3–76,7 см <sup>3</sup> медиана 40,9	4,3–104 см <sup>3</sup> медиана 47,2	11,5%
2 гр.	20,1–157,5 см <sup>3</sup> медиана 48,9	16,7–162,3 см <sup>3</sup> медиана 47,7	-2,5%
<b>Динамика показателей T2* (отёк)</b>			
	<b>r CBV исходный</b>	<b>r CBV расчётный</b>	<b>%</b>
1 гр.	0,2–0,9 медиана 0,5	0,2–0,7 медиана 0,4	-20%
2 гр.	0,06–1,2 медиана 0,5	0,2–1,4 медиана 0,6	20%
	<b>r CBF исходный</b>	<b>r CBF расчётный</b>	
1 гр.	0,2–1,95 медиана 0,5	0,2–1,2 медиана 0,4	-20%
2 гр.	0,2–1,1 медиана 0,5	0,2–0,95 медиана 0,6	20%
	<b>r MTT исходный</b>	<b>r MTT расчётный</b>	
1 гр.	0,4–1,1 медиана 0,9	0,7–5,7 медиана 1,1	22,2 %
2 гр.	0,1–1,14 медиана 1	0,97–1,6 медиана 1,1	10%

Как видно из таблицы 9 довольно интересные изменения были определены при исследовании перфузионных параметров в отёке, в частности r CBV изменил диапазон значений с 0,06–1,2 до 0,2-1,4, разница медиан составила 20%. r CBF изменил диапазон значений с 0,2-1,1, медиана 0,5, до 0,2-0,95, медиана 0,6, также разница в увеличении скорости по медиане составила

20%. показатель  $r$  МТТ имел исходный диапазон значений при втором контрольном исследовании 0,1-1,14 с медианой 1, при третьем контрольном исследовании 0,97-1,6, медиана 1,1, таким образом разница медиан составила 10% [31].

В результате удалось констатировать разнонаправленную динамику перифокального отёка по группам. Так в группе стандартной лучевой терапии увеличение объема отёка коррелировало со снижением медианных значений  $rCBV$ ,  $rCBF$  на 20% и удлинением времени ( $rMTT$ ) на 22%, что можно объяснить развитием ишемии. А в группе «буст» напротив определялся подъём медианных значений параметров  $rCBV$ ,  $rCBF$  на 20%. Увеличение параметра  $rMTT$  было меньше, чем в перво группе, и составило 10% от исходного, что, вероятно, могло быть обусловлено меньшим повреждающим воздействием лучевой терапии на эту зону.

### **3.3. Магнитно-резонансная томография с $T2^*$ перфузией при лучевых повреждениях в головном мозге исследуемых больных**

В процессе МР-мониторинга с  $T2^*$  перфузией развитие лучевых повреждений в первой группе при втором контрольном исследовании было выявлено у 7 пациентов (41,2%), во второй группе признаки лучевых повреждений были диагностированы у 4-х больных (26,7%). На перфузионных картах, при постпроцессинговой обработке результатов ПВИ, лучевому повреждению соответствовали участки резко сниженного кровотока, значения  $rCBV$  и  $rCBF$  были минимальны, что являлось значимой отличительной особенностью данных участков от жизнеспособных остаточных фрагментов глиобластом. При построении графиков интенсивности перфузионного сигнала в зависимости от времени, участки лучевого повреждения демонстрировали более низкое восстановление (рис. 7б), чем остаток опухоли, что, может быть обусловлено проникновением контрастного вещества в полость центрального некроза. При расчёте относительных значений основных гемодинамических параметров  $rCBV$  в

первой группе имел диапазон значений 0,03–0,9, во второй группе 0,03–0,4, значения rCBF в первой группе находились в пределах 0,05–0,9, во второй группе 0,05–0,5, rMTT в первой группе определялся в диапазоне 0,3–1,8, во второй группе 0,7–1 (таблица 10).

Таблица 10. Показатели T2\* перфузии при лучевых повреждениях.

КИ	Группа	r CBV		r CBF		r MTT	
		диапазон	среднее	диапазон	среднее	диапазон	среднее
№2	1 (n=7)	0,03-0,9	0,3	0,05-0,9	0,4	0,3-1,8	0,8
	2(n=4)	0,03-0,4	0,28	0,05-0,5	0,36	0,7-1	0,8
№3	1 (n=5)	0,1-0,7	0,4	0,3-0,6	0,48	0,5-1,1	0,78
	2 (n=2)	0,36-0,8	0,58	0,45-0,8	0,63	0,8-1	0,9

При третьем контрольном исследовании в первой группе лучевые повреждения определялись у 5 больных из 14 (35,7%), а во второй группе у 2 из 15 больных (13,3%). У пациентов первой группы rCBV имел диапазон значений 0,1–0,7, во второй группе 0,36–0,8, значения rCBF в первой группе находились в пределах 0,3–0,6, во второй группе 0,45–0,8, rMTT в первой группе определялся в диапазоне 0,5–1,1, во второй группе 0,8–1 [31].

**Клиническое наблюдение.** Развитие и регресс лучевого повреждения.

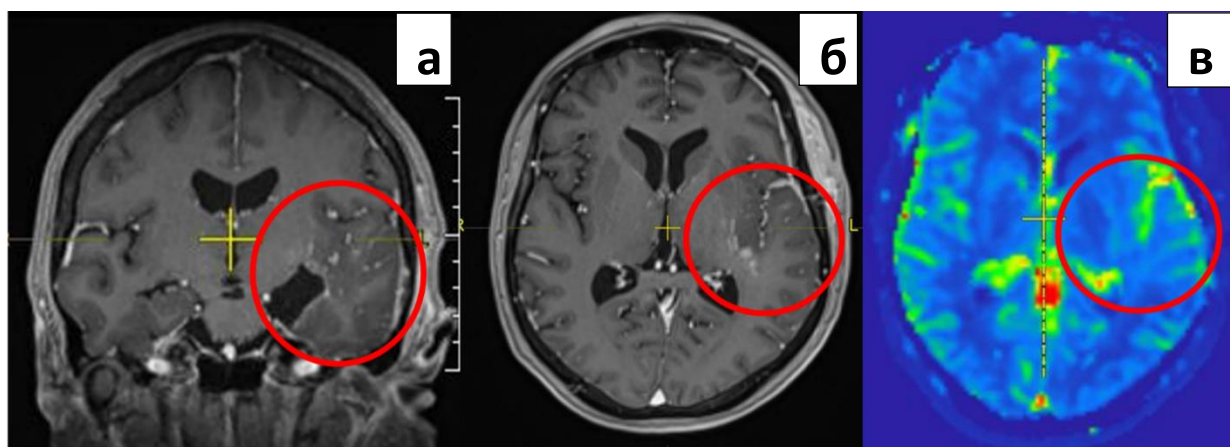


Рисунок 5. Клинический пример. Пациент X. 56 лет. Глиобластома Grade IV левой височной доли. Слева направо: изображения в T1+Gd cor, ax (а,б) через 1,5 месяца после лучевой терапии на границе островковой и височной долей слева определялись участки накопления. На перфузионной карте (в) признаки гиперперфузии в зоне интереса не выявлены.

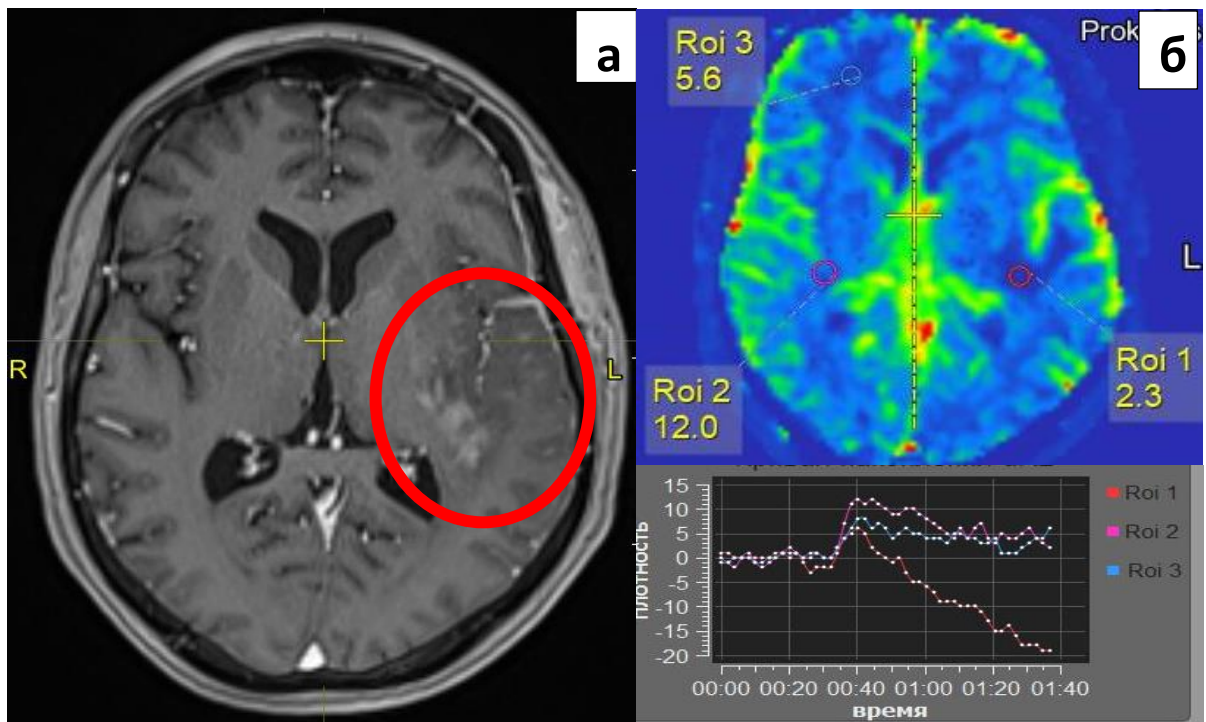


Рисунок 6. Пациент X. 56 лет с диагнозом глиобластома Grade IV левой височной доли через 4 месяца после ЛТ. Слева изображение в T1+Gd (а), справа - ПВИ с графиком (д). Через 4 месяца после ЛТ на изображении в T1+Gd (а) было отмечено увеличение ранее выявленных участков. В перфузионном режиме (б) кровотоков в их проекции снижен, при построении графиков интенсивности перфузионного сигнала в зависимости от времени, участки лучевого повреждения имели более низкое восстановление (график обозначен красным), чем белое вещество мозга.

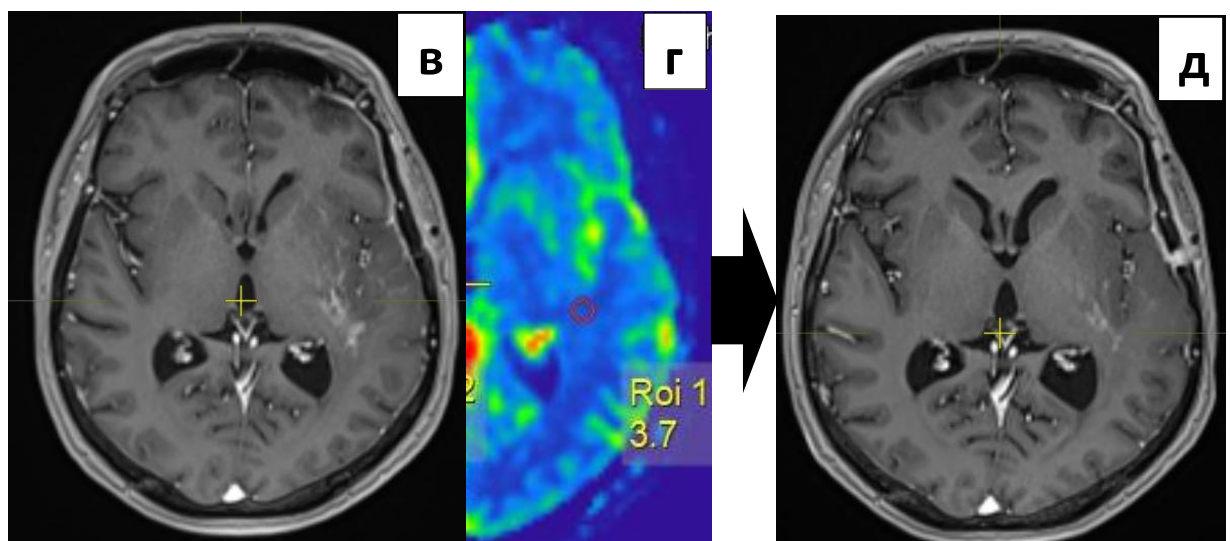


Рисунок 7. Тот же пациент X. 56 лет с глиобластомой Grade IV левой височной доли через 7 месяцев в T1+Gd (а) с ПВИ (б) и через 10 месяцев (в) с регрессией участков лучевых повреждений в правом полушарии мозга.

При визуальной оценке данных структурной МРТ возникновение и развитие различных лучевых реакций после радиотерапии интракраниальных образований с применением различных технологий лучевой терапии имеет единый характер течения. В первую очередь повреждаются эндотелий и глия, в результате чего возникает отёк, происходит нарушение микроциркуляции, развитие демиелинизации, повреждение сосудов приводит к снижению локального кровотока в зоне облучения и развитию некроза. Одним из факторов, способствующих развитию лучевых повреждений, является большой объём остаточной ткани и, соответственно, крупный объём облучаемой зоны в головном мозге.

Определяемый отек, как ранний и динамичный признак радиотерапевтического воздействия, во всех случаях был ограничен белым веществом, серое вещество интактно. Усиления предполагаемых участков, подвергшихся развитию радионекроза, демонстрировавших низкую перфузию при третьем контрольном исследовании в 3 случаях из 7 имело характер одиночного очага накопления окружённого зоной нерезко выраженного перифокального отёка, аналогичный характер изменений при втором контрольном исследовании был выявлен у такого же числа больных из 11. При наличии многоузлового остаточного фрагмента сложной конфигурации определялся многоочаговый тип накопления, так при втором контрольном исследовании указанные изменения определялись в 5 случаях из 11, а при третьем контрольном исследовании встретились у 4 из 7 больных. Смешанный характер контрастирования так называемый «пузырчатый» или по типу «швейцарского сыра» был выявлен в 3 случаях из 11 при втором контрольном исследовании. Внешние края указанных изменений были нечёткими, неровными, местами «перистыми» или казались размытыми.

Также нами проводилось сравнение показателей перфузии в опухоли и некрозе, для этого был применен статистический критерий Манна – Уитни (U-test).

Таблица 11. Сравнительный анализ показателей объема кровотока в опухоли и в радионекрозе через 4 и 7 месяцев.

Показатель rCBV	Зона интереса	Через 4 мес., n <sub>опухоль</sub> =32, n <sub>некроз</sub> =11	Через 7 мес., n <sub>опухоль</sub> =29, n <sub>некроз</sub> =7	P
M±SD*	опухоль	2,83±2,11	2,76±2,06	P<0,0001***
	некроз	0,27±0,16	0,39±0,28	
Me [Q1; Q3]**	опухоль	2,30 [1,50; 3,03]	2,30 [1,40; 3,40]	
	некроз	0,30 [0,07; 0,40]	0,36 [1,10; 0,70]	

\* Среднее значение и стандартное отклонение

\*\* Медиана и 1 и 3 квартиль распределения

\*\*\* Достоверные отличия показателей опухоли и некроза

Как видно из таблицы 11 при сравнительном анализе показателей rCBV в опухоли и некрозе через 4 и 7 месяцев после окончания ЛТ с применением статистического критерия Манна – Уитни (U-test) были получены достоверные различия (p<0,0001).

Таблица 12. Сравнительный анализ показателей скорости кровотока в опухоли и в радионекрозе через 4 и 7 месяцев.

Показатель rCBF	Зона интереса	Через 4 мес., n <sub>опухоль</sub> =32, n <sub>некроз</sub> =11	P	Через 7 мес., n <sub>опухоль</sub> =29, n <sub>некроз</sub> =7	P
M±SD*	опухоль	2,10±1,04	P<0,0001 ***	1,95±1,05	P=0,001
	некроз	0,36±0,24		0,48±0,19	
Me [Q1; Q3]**	опухоль	1,76 [1,40; 2,70]		1,90 [1,40; 2,30]	
	некроз	0,40 [0,20; 0,50]		0,50 [0,30; 0,60]	

\* Среднее значение и стандартное отклонение

\*\* Медиана и 1 и 3 квартиль распределения

\*\*\* Достоверные отличия показателей опухоли и некроза

Таблица 13. Сравнительный анализ показателей времени прохождения контрастного вещества в опухоли и в радионекрозе через 4 и 7 месяцев.

Показатель rMTT	Зона интереса	Через 4 мес., n <sub>опухоль</sub> =32, n <sub>некроз</sub> =11	Р	Через 7 мес., n <sub>опухоль</sub> =29, n <sub>некроз</sub> =7	Р
M±SD*	опухоль	1,33±0,68	P=0,001***	1,95±1,05	P=0,016
	некроз	0,80±0,42		0,48±0,19	
Me [Q1; Q3]**	опухоль	1,10 [1,00; 1,19]		1,10 [0,99; 1,60]	
	некроз	0,70 [0,40; 1,00]		0,80 [0,50; 1,00]	

\* Среднее значение и стандартное отклонение

\*\* Медиана и 1 и 3 квартиль распределения

\*\*\* Достоверные отличия показателей опухоли и некроза

При сравнительном анализе показателей rCBF в опухоли и некрозе получены достоверные различия: через 4 месяца  $p < 0,0001$ , на сроке 7 месяцев  $p = 0,001$ .

Показатель rMTT в опухоли и в некрозе также имел достоверные различия, что через 4 месяца составило  $p = 0,001$ , на сроке 7 месяцев  $p = 0,016$ .

Таким образом, доказаны статистически значимые различия между некрозом и опухолью по основным относительным показателям T2\* перфузии.

### 3.4. Магнитно-резонансная томография с T2\* перфузией при отрицательной динамике в исследуемых группах больных

#### 3.4.1. Результаты МРТ с T2\* перфузией при отрицательной динамике в исследуемых группах больных через 1–1,5 месяца после ЛТ

*МРТ с T2\* перфузией при отрицательной динамике через 1–1,5 месяца у больных в группе стандартной ЛТ (I группа)*

При первом контрольном исследовании через 1–1,5 месяца от момента завершения дистанционной лучевой терапии пациентов первой группы

признаки продолженного роста глиобластомы определялись у 6 больных из 29 (20,7%). Диапазон значений объёма глиобластом изменился с 1,03–22,8 см<sup>3</sup>, медиана 6,7, до 2,4–94,9 см<sup>3</sup>, медиана 18,3, разница медиан на фоне опухолевой прогрессии составила 173%.

В ходе анализа перфузионных исследований больных с опухолевой прогрессией на цветовых перфузионных картах, при сопоставлении их с соответствующим контраст усиленным изображением в режиме T1, исследованию гемодинамики подвергались наиболее «яркие» по цветовой шкале, соответственно, высококровоснабжаемые фрагменты опухоли. По результатам МР-перфузии параметр rCBV при визуальной картине с явными признаками опухолевой прогрессии изменил значения с 2,3–7,1, медиана 4,9, до 2–6,7, медиана 4,1, разница медиан при этом составила -16,3%. Параметр rCBF изменился с 1,7–6,9, медиана 4,3, до 1,5–4,9, медиана 2,4, что в процентном соотношении -44,2%.

Показатель времени задержки контрастного вещества в опухолевом остатке rMTT до лечения у этих больных имел диапазон значений равный 0,98–2,99, медиана 2,4, после лучевой терапии диапазон значений 1–3,2, медиана 1,1, исходя из полученных результатов время задержки контраста в опухоли сократилось на -54,2%, тогда как в случае лучевого повреждения, напротив, отмечается рост этого параметра.

Продолженный рост глиобластомы в головном мозге сопровождался резким усилением перифокального отёка, диапазон значений объёма которого у больных первой группы изменился с 7,57–99,6 см<sup>3</sup>, медиана 34,1, до 20,4–134,9 см<sup>3</sup>, медиана 73,6, таким образом отмечен резкий подъём медиан значений, что в процентном соотношении составило 116%. Визуальная картина при этом сопровождалась изменением количественных параметров кровотока: так параметр rCBV изменился с 0,5–1, медиана 0,6, до 0,3–0,9, медиана 0,5; rCBF с 0,5–1,01, медиана 0,65, до 0,3–0,8, медиана 0,5; параметр rMTT до лечения имел диапазон значений 0,7–1,1, после лучевой терапии, на фоне прогрессирующего онкопроцесса, определялось не столь существенное



изменение нижней границе в диапазоне 0,9-1,1, медиана при этом в обоих случаях составила 0,99.

*МРТ с T2\* перфузией при отрицательной динамике через 1–1,5 месяца у больных в группе «буст» (II группа)*

Признаки отрицательной у пациентов второй группы при первом контрольном исследовании через 1–1,5 месяца после окончания лучевой терапии с методикой последовательного буста были определены у 3 больных из 20 (15%). Изменения сопровождались увеличением объема опухоли в головном мозге с 0–9,5 см<sup>3</sup>, среднее 3,7, до 0,3–11,3 см<sup>3</sup>, среднее 7,6, в процентном соотношении разница по показателям средних значений составила 105,4%.

В перфузионном режиме и при постпроцессинговой обработке результатов изменение основных параметров кровотока на фоне опухолевой прогрессии в ранний постлучевой период было следующим: параметр rCBV изменил диапазон значений с 3,3–5,8, среднее 3,03, до 1,4–4,4, среднее 2,6, разница в процентном соотношении составила -14,2%. Параметр rCBF изменился с 1,4–3,9, среднее 2,7, до 1,5–2,3, среднее 1,8, разница средних значений -33,3%.

Показатель rMTT до лучевой терапии у этих больных имел диапазон значений равный 0,8–3,9, среднее 1,6, при первом контрольном перфузионном исследовании получен диапазон значений 0,9–3,4, среднее 1,7, в результате разница средних значений была 6,3%.

Один из числа этих пациентов при первом контрольном исследовании после завершения курса лучевой терапии имел явные признаки прогрессирования заболевания в головном мозге, в виде появления «новых» очагов расположенных в области удалённой опухоли, при этом резкого увеличения гемодинамических показателей на перфузионных картах в их проекции отмечено не было: r CBV 1,4, r CBF 1,5, r MTT 0,9. Возможно, это могло быть связано с малым диаметром очагов (3-5 мм), что не позволило достоверно оценить кровотоков в их структуре. Можно было также предположить развитие лучевых реакций, которые как известно, в некоторых случаях могли

сопровождать возникновением контрастируемых участков, однако, у данного пациента при последующем наблюдении через один месяц, по рекомендации лечащего врача, регрессии и стабилизации не наблюдалось, напротив произошло увеличение «старых» и появление дополнительных очагов контрастирования по краю послеоперационной полости, проведенное позднее ПЭТ с метионином подтвердило картину продолженного роста.

У всех пациентов с отрицательной динамикой происходило усиление перифокального отека, значения объема которого резко изменились с 8,1–56,1 см<sup>3</sup>, среднее 35,6, до 38,1–206,4 см<sup>3</sup>, среднее 107,6, подъем средних значения составил 202,2%. Указанные патологические изменения сопровождались изменением количественных параметров кровотока: параметр rCBV изменился с 0,4–1, среднее 0,7, до 0,3–0,4, среднее 0,37, разница средних значений -47,1%; rCBF изменился с 0,4–1,1, среднее 0,6, до 0,3–0,4, среднее 0,37, разница -38,3%; изменение значений параметра rMTT с 1–1,6, среднее 1,2, до 0,9–1, среднее 0,9, при этом разница составила -25%.

Таблица 14. Контрольное исследование №1. Результаты больных с отрицательной динамикой через 1–1,5 месяцев после ЛТ. Изменения объема и показателей перфузии глиобластомы (n=9).

<b>ROI#1 остаток глиобластомы.</b>			
<b>Динамика объема остатка глиобластомы</b>			
	<b>V<sub>Исходный</sub></b>	<b>V<sub>расчётный</sub></b>	<b>%</b>
1 гр.	1,03–22,8 см <sup>3</sup> медиана 6,7	2,4–94,9 см <sup>3</sup> медиана 18,3	173%
2 гр.	0–9,5 см <sup>3</sup> среднее 3,7	0,3–11,3 см <sup>3</sup> среднее 7,6	105,4%
<b>Динамика показателей T2* перфузии</b>			
	<b>r CBV исходный</b>	<b>r CBV расчётный</b>	<b>%</b>
1 гр.	2,3–7,1 медиана 4,9	2–6,7 медиана 4,1	-16,3%
2 гр.	3,3–5,8 среднее 3,03	1,4–4,4 среднее 2,6	-14,2%
	<b>r CBF исходный</b>	<b>r CBF расчётный</b>	
1 гр.	1,7–6,9 медиана 4,3	1,5–4,9 медиана 2,4	-44,2%
2 гр.	1,4–3,9 среднее 2,7	1,5–2,3 среднее 1,8	-33,3%
	<b>r MTT исходный</b>	<b>r MTT расчётный</b>	
1 гр.	0,98–2,99 медиана 2,4	1–3,2 медиана 1,1	-54,2%
2 гр.	0,8–3,9 среднее 1,6	0,9–3,4 среднее 1,7	6,3%

Сравнительный анализ результатов с отрицательной динамикой у пациентов группы стандартной лучевой терапии и группы «буст» при первом контрольном исследовании через 1–1,5 месяцев после ЛТ представлен в таблице 14. Прогрессирование заболевания суммарно определено в 18,4%. Картина у пациентов обеих групп сопровождалась увеличением объема опухоли в пределах 105%–173%, уменьшением медиан значений rCBV (в диапазоне 14–16%), r CBF (в диапазоне 33,3–44,2%) что, вероятно, было обусловлено эффектом лучевой терапии. Параметр rMTT имел разнонаправленную динамику.

Таблица 15. Контрольное исследование №1. Результаты больных с отрицательной динамикой через 1–1,5 месяцев после ЛТ. Изменения объема и показателей перфузии в зоне отека (n=9).

<b>КИ№1. Отрицательная динамика ROI#2 отёк</b>			
<b>Динамика объема перифокального отёка</b>			
	$V_{\text{Исходный}}$	$V_{\text{расчётный}}$	%
1 гр.	7,57–99,6 см <sup>3</sup> медиана 34,1	20,4–134,9 см <sup>3</sup> медиана 73,6	115,8%
2 гр.	8,1–56,1 см <sup>3</sup> среднее 35,6	38,1–206,4 см <sup>3</sup> среднее 107,6	202,2%
<b>Динамика показателей T2* перфузии (отёк)</b>			
	r CBV исходный	r CBV расчётный	%
1 гр.	0,5–1 медиана 0,6	0,3–0,9 медиана 0,5	-16,7%
2 гр.	0,4–1 среднее 0,7	0,3–0,4 среднее 0,37	-47,1%
	r CBF исходный	r CBF расчётный	
1 гр.	0,5–1,01 медиана 0,65	0,3–0,8 медиана 0,5	-23%
2 гр.	0,4–1,1 среднее 0,6	0,3–0,4 среднее 0,37	-38,3%
	r MTT исходный	r MTT расчётный	
1 гр.	0,7–1,1 медиана 0,99	0,9–1,1 медиана 0,99	-
2 гр.	1–1,6 среднее 1,2	0,9–1 среднее 0,9	-25%

Как видно из таблицы 15 рост опухоли и воздействие ЛТ привело к значительному увеличению отека в пределах 115%–202%, что сопровождалось уменьшением значений r CBV в пределах 16%–47% и показателей r CBF в пределах 23%–38%, медиана значений r MTT в 1-ой группе сохранялась без динамики, во 2-ой группе снизилась до 25% [31].

### **3.4.2. Результаты МРТ с T2\* перфузией при отрицательной динамике в исследуемых группах больных через 4–5 месяцев после ЛТ**

#### *МРТ с T2\* перфузией при отрицательной динамике через 4–5 месяцев у больных в группе стандартной ЛТ (I группа)*

При втором контрольном исследовании через 4–5 месяцев после окончания курса дистанционной лучевой терапии признаки продолженного роста глиобластомы были отмечены у 5 пациентов первой группы из 17 (29,4%). Прогрессирование заболевания в головном мозге сопровождалось увеличением внутримозговых образований, у 3-х больных отмечалось распространение опухоли за пределы облучаемого объёма, в том числе на мозолистое тело. Диапазон значений объёма опухоли в головном мозге изменился с 2,4–94,9 см<sup>3</sup>, медиана 18,3, до 0,6–115 см<sup>3</sup>, медиана 25,9, разница медиан на фоне опухолевой прогрессии составила 41,5%. По результатам выписок после хирургического лечения и содержащейся в них информации постоперационной КТ/МРТ из других лечебных учреждений, а также по данным МРТ с T2\* перфузией, выполненной в условиях РНЦРР на этапе планирования лучевой терапии, у всех больных с прогрессированием в ранний и отсроченный период химиолучевого лечения объем остаточной опухоли превышал 15% от исходной, т.е. одной из причин роста глиобластомы являлась нерадикальность хирургического лечения, в связи с большим объёмом первичной опухоли, вовлечением в процесс жизненно важных центров, высоким риском инвалидизации этих больных после операции.

На МРТ зоны продолженного роста в головном мозге сочетали участки стромальных опухолевых гиперваскуляризированных участков, неравномерных по толщине, неоднородных по структуре, без чётких границ с перифокальным отёком, в центральных областях определялись некротически измененные зоны, которые имели высокую интенсивность сигнала в T2ВИ, T2FLAIR и были гипоинтенсивны в T1- до и после контрастирования, выявленные зоны поражения имели смешанный характер (опухоль+некроз).

На МР-перфузии в режиме T2\* отмечалось фрагментарное увеличение кровотока в периферических отделах зон продолженного роста глиобластом. При постпроцессинговой обработке результатов с вычислением основных относительных параметров кровотока для наиболее гипervasкуляризированных участков были получены следующие результаты: параметр rCBV изменил значения с 2–6,7, медиана 4,1, до 1,1–9,1, медиана 2,5, разница медиан при этом составила -39%. Параметр rCBF изменился с 1,5–4,9, медиана 2,4, до 0,9–4, медиана 1,5, что в процентном соотношении составило -37,5%. Показатель времени задержки контрастного вещества в опухолевом остатке rMTT изменился с 1–3,2, медиана 1,1, до 1–3,8, медиана 1,2, таким образом отметилось увеличение этого параметра, что в процентном соотношении составило 9,1%. Вероятно, отрицательная корреляция объема глиобластомы и гемодинамических изменений в её структуре может объясняться сочетанием внутри опухоли различных процессов, в том числе обусловленных проводимой терапией.

Увеличение глиобластомы в головном мозге сочеталось с усилением перифокального отёка. Значения объёма у больных первой группы при втором контрольном исследовании изменились с 20,4–134,9 см<sup>3</sup>, медиана 73,6, до 106,8–280,2 см<sup>3</sup>, медиана 168,7, отмечена значительная разница в показателях верхних и нижних границ указанных диапазонов, разница медиан составила 129,2%. На перфузионных картах перифокальный отёк имел темный оттенок по цветовой шкале, что указывало на сниженное кровоснабжение в указанных областях. При расчёте относительных значений основных гемодинамических показателей была выявлена разница в исходных и полученных результатах: параметр rCBV изменился с 0,3–0,9, медиана 0,5, до 0,2–0,5, медиана 0,3, таким образом медиана кровотока снизилась на 40%; параметр rCBF изменил диапазон значений с 0,3–0,8 до 0,2–0,6, но при этом медиана в обоих случаях составляла 0,5. Аналогичная картина была определена при анализе параметра rMTT, так исходные значения у этих

больных были определены в диапазоне 0,9-1,1, а вновь полученный результат составил 0,6-1,1, медианы в обоих случаях были равны единицам.

*МРТ с T2\* перфузией при отрицательной динамике через 4–5 месяцев у больных в группе «буст» (II группа)*

Прогрессирование заболевания при втором контрольном исследовании пациентов второй группы отмечалось у 2 больных из 15 (13,3%). При этом объем предполагаемой опухоли изменился с 0,02–0,08 см<sup>3</sup>, среднее 0,1, до 0,04–0,7 см<sup>3</sup>, среднее 0,4, разница средних значений составила 300%. Один из пациентов имел признаки лептоменингеального метастазирования в области поражённого полушария, также был выявлен рост опухоли по краю постоперационной кисты, расположенной конвексимально в теменной области правого полушария головного мозга. В другом наблюдении по краю постоперационной кисты в левой лобной доле было отмечено увеличение узелкового участка, интенсивно накапливающего парамагнитное вещество с явлениями гиперперфузии в его проекции на ПВИ, позднее выполненное ПЭТ с метионином, подтвердило картину продолженного роста глиобластомы.

Относительные перфузионные показатели в очагах прогрессирования у этих больных изменили свои значения, так был отмечен резкий подъём скорости  $r_{CBV}$ , значения увеличились с 1,5–2,2, среднее 1,85, до 2,8–3,8, среднее 3,3, в результате разница средних значений составила 78,4%. Параметр  $r_{CBF}$  изменил диапазон значений с 0,5–2,3, среднее 1,4, до 1,4–2,1, среднее 1,75, в результате по показателям средних значений увеличение скорости в опухоли на 25%.  $r_{MTT}$  на фоне подъёма значений объема и скорости кровотока снизился, исходные значения составляли 0,9-3,4, среднее 1,7, а вновь полученные 1,1-1,1, среднее 1,1, в результате разница составила -35,3%.

Объём перифокального отёка в случае этих больных сохранял свои значения равные 6,3–8,1 см<sup>3</sup>, медиана 7,2. По результатам перфузионного исследования: параметр  $r_{CBV}$  изменил значения с 0,6–0,7, среднее 0,65, до 0,6-0,8, среднее 0,7, разница медиан по средним значениям составила 7,7%;

параметр rCBF изменил диапазон значений с 0,7-1, среднее 0,85, до 0,7-0,7, среднее 0,7, т.е. отметились снижение скорости на 17,6%. Параметр rMTT изменился с 0,6-1, среднее 0,8, до 0,9-1,2, среднее 1,05, таким образом на фоне снижения скорости rCBF и незначительной динамики показателя rCBV, отметились значимое различие по показателям rMTT, указывающее на замедление прохождения контрастного вещества в перитуморальной зоне на фоне растущей опухоли.

Сравнительный анализ результатов пациентов обеих групп с отрицательной динамикой при втором контрольном исследовании через 4-5 месяцев после окончания ЛТ представлен в таблицах 16, 17.

Таблица 16. Контрольное исследование №2. Результаты больных с отрицательной динамикой через 4-5 месяцев после ЛТ. Изменения объема и показателей перфузии глиобластомы (n=7).

<b>КИ№2. Отрицательная динамика. ROI#1 глиобластома.</b>			
<b>Динамика объема остатка глиобластомы</b>			
	$V_{\text{Исходный}}$	$V_{\text{расчётный}}$	%
1 гр.	2,4–94,9 см <sup>3</sup> медиана 18,3	0,6–115 см <sup>3</sup> медиана 25,9	41,5%
2 гр.	0,02–0,08 см <sup>3</sup> среднее 0,1	0,04–0,7 см <sup>3</sup> среднее 0,4	300%
<b>Динамика показателей T2* перфузии</b>			
	r CBV исходный	r CBV расчётный	%
1 гр.	2–6,7 медиана 4,1	1,1–9,1 медиана 2,5	-39%
2 гр.	1,5–2,2 среднее 1,85	2,8–3,8 среднее 3,3	78,4%
	r CBF исходный	r CBF расчётный	
1 гр.	1,5–4,9 медиана 2,4	0,9–4 медиана 1,5	-37,5%
2 гр.	0,5–2,3 среднее 1,4	1,4–2,1 среднее 1,75	25%
	r MTT исходный	r MTT расчётный	
1 гр.	1–3,2 медиана 1,1	1–3,8 медиана 1,2	9,1%
2 гр.	0,9–3,4 среднее 1,7	1,1–1,1 среднее 1,1	-35,3%

Обобщая приведенные данные, отрицательная динамика наблюдалась у 7 пациентов из 32, суммарно в 21,9% в обеих группах. Увеличение объема опухоли у пациентов 2-й группы коррелировало с резким увеличением объема кровотока r CBV на 78% и скорости кровотока rCBF на 25% с уменьшением r MTT на 35%. Рост глиобластомы у пациентов 1-й группы

сопровождился снижением показателей  $r\text{CBV}$ ,  $r\text{CBF}$  и незначительным увеличением  $r\text{MTT}$ , вероятнее, обусловленным некротической трансформацией [31].

Таблица 17. Контрольное исследование №2. Результаты больных с отрицательной динамикой через 4-5 месяцев после ЛТ. Изменения объема и показателей перфузии перифокального отека (n=7).

<b>КИ№2. Отрицательная динамика ROI#2 отёк</b>			
<b>Динамика объема перифокального отёка</b>			
	$V_{\text{Исходный}}$	$V_{\text{расчётный}}$	%
1 гр.	20,4–134,9 см <sup>3</sup> медиана 73,6	106,8–280,2 см <sup>3</sup> медиана 168,7	129,2%
2 гр.	6,3–8,1 см <sup>3</sup> среднее 7,2	6,3–8,1 см <sup>3</sup> среднее 7,2	-
<b>Динамика показателей T2* перфузии (отёк)</b>			
	$r\text{CBV}$ исходный	$r\text{CBV}$ расчётный	%
1 гр.	0,3–0,9 медиана 0,5	0,2–0,5 медиана 0,3	-40%
2 гр.	0,6–0,7 среднее 0,65	0,6–0,8 среднее 0,7	7,7%
	$r\text{CBF}$ исходный	$r\text{CBF}$ расчётный	
1 гр.	0,3–0,8 медиана 0,5	0,2–0,6 медиана 0,5	-
2 гр.	0,7–1 среднее 0,85	0,7–0,7 среднее 0,7	-17,6%
	$r\text{MTT}$ исходный	$r\text{MTT}$ расчётный	
1 гр.	0,9–1,1 медиана 1	0,6–1,1 медиана 1	-
2 гр.	0,6–1 среднее 0,8	0,9–1,2 среднее 1,05	31,3%

Рассматривая динамику перифокального отека, было отмечено, что усиление степени выраженности отека у пациентов 1-й группы коррелировало со снижением в этой зоне объема кровотока  $r\text{CBV}$  на 40%. Во второй группе сохранявшаяся визуальная картина перифокального отека сочеталась с изменением количественных показателей, в частности, снижением скорости  $r\text{CBF}$  на 18% и замедлением прохождения контрастного вещества в этой зоне на что указывало увеличение параметра  $r\text{MTT}$  на 31% [31].

В качестве клинического примера на рисунках 8 и 9 МР-изображения больного Ю. 62 лет с глиобластомой Grade IV правой лобно-теменной области. Больной был прооперирован, после чего в отделении лучевой терапии ФГБУ РНЦРР получал химиолучевое лечение.



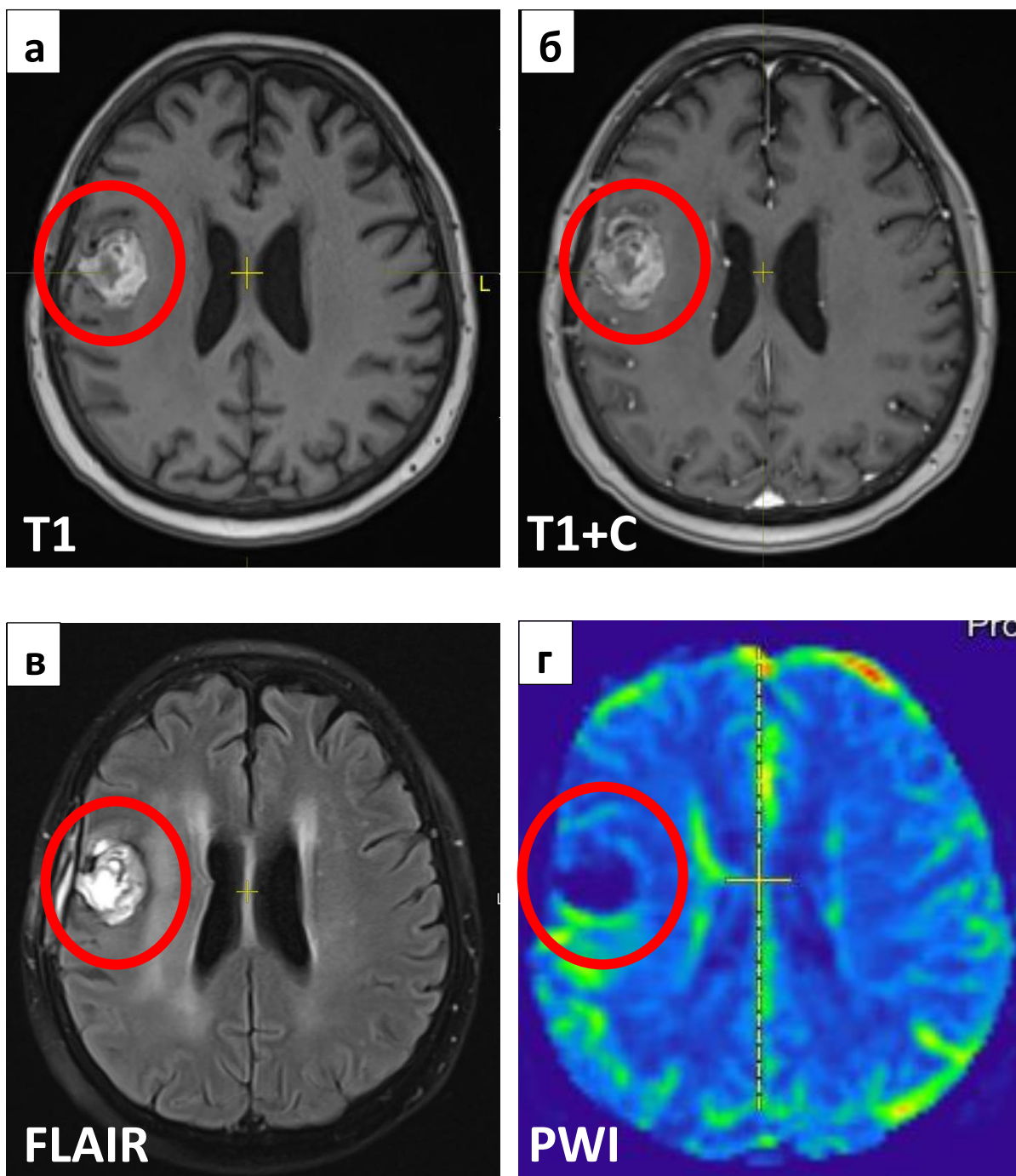


Рисунок 8. Клиническое наблюдение. Пациент Ю. 62 года. Глиобластома Grade IV правой лобно-теменной области. Состояние после удаления опухоли и через 1 месяц после окончания курса лучевой терапии. На изображениях в режимах T1 до и после контрастирования Gd (а,б) справа определяется послеоперационная киста с геморрагическим содержимым и гипоинтенсивным ободком гемосидерина в T2FLAIR (в) и нерезко гиперинтенсивной зоной перифокального отёка. Неравномерное накопление контрастного вещества (б) и фрагментарное нерезкое повышение кровотока в краевой зоне на перфузионной цветовой (г) карте может указывать на остаточную ткань.

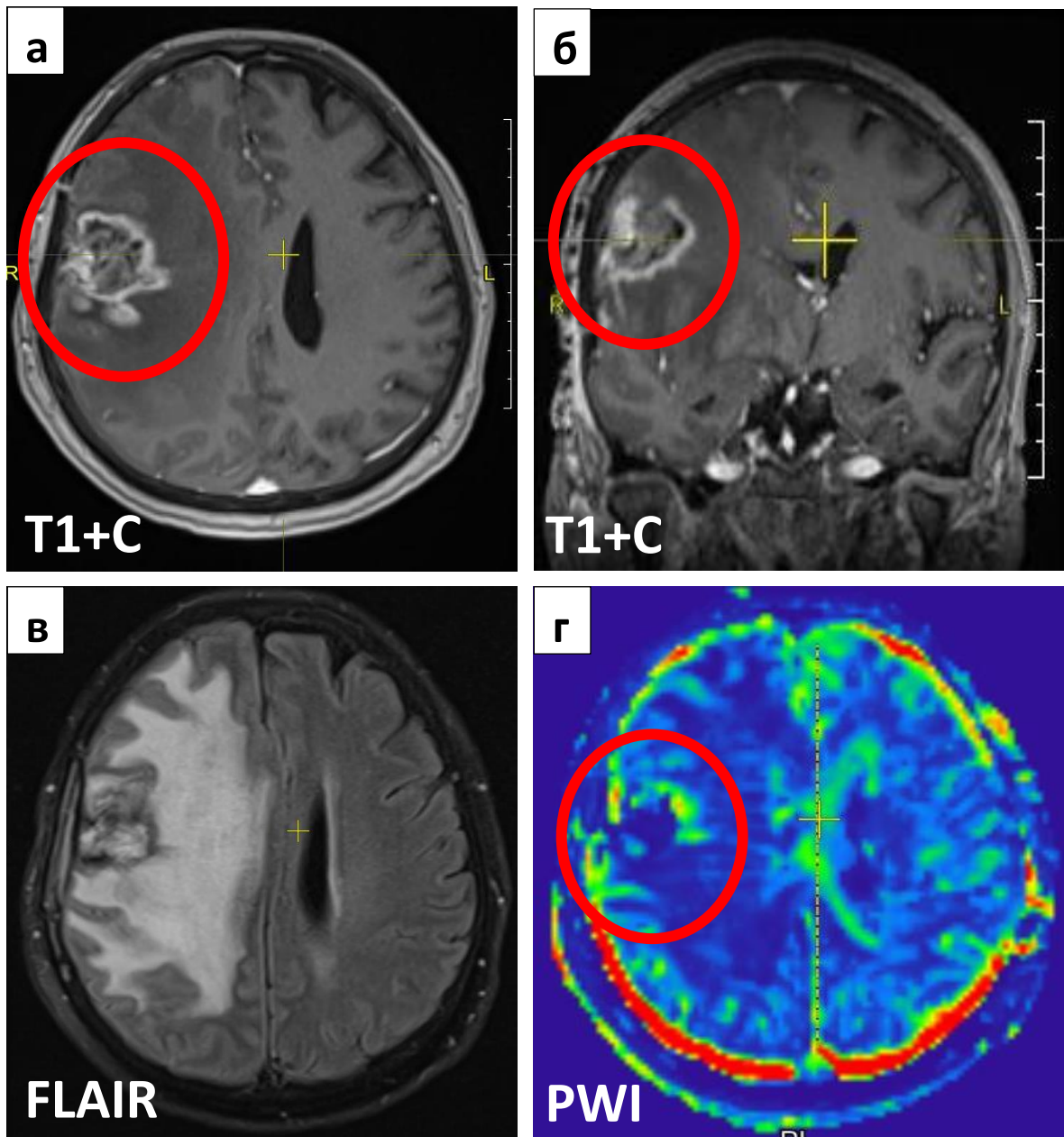


Рисунок 9. Этот же пациент через 3 месяца после КИ№1 с признаками продолженного роста глиобластомы в зоне первичной опухоли. Состояние ухудшилось. На МРТ отмечался резкий отёк и компрессия бокового желудочка справа (в). На изображениях в режимах T1 с Gd (а,б) отмечалось появление очагов интенсивного накопления в области послеоперационной кисты, гиперперфузионные участки в краевой зоне в ПВИ (г).

### 3.4.3. Результаты МРТ с T2\* перфузией при отрицательной динамике в исследуемых группах больных через 7-8 месяцев после ЛТ

*МРТ с T2\* перфузией при отрицательной динамике через 7-8 месяцев у больных в группе стандартной ЛТ (I группа)*

По результатам третьего контрольного исследования через 7–8 месяцев после лучевой терапии признаки продолженного роста глиобластомы в первой

группе выявлены у 4-х больных из 14 (28,6%). Диапазон значений объёма опухоли в головном мозге у данных пациентов изменился с 0,02–131 см<sup>3</sup>, среднее 59,4, до 7,4–218,4 см<sup>3</sup>, среднее 85,1, разница медиан на фоне опухолевой прогрессии составила 43%. В 3-х случаях процесс развивался в областях первоначальной локализации глиобластом, которые подвергались воздействию лучевой терапии. Рост опухоли вне зоны облучения был выявлен у одного пациента. Изначально первично выявленное новообразование у этого больного располагалось в левой затылочной доле, после операции по МРТ с контрастированием и в перфузионном режиме T2\* визуальный остаток составлял менее 15% от удалённой опухоли и со временем полностью регрессировал, трансформируясь в глиозно-рубцовый участок, однако, в процессе дальнейшего наблюдения был выявлен ипсилатеральный очаг глиобластомы в теменной доле с интенсивным накоплением контрастного вещества и высокими показателями кровотока в структуре. Выполненное ПЭТ исследование также указывало на рецидив. Через месяц пациент был прооперирован, по результатам гистологического заключения была подтверждена глиобластома Grade IV.

При анализе перфузионных данных у всех пациентов в очагах прогрессирования глиобластом были определены следующие значения: изменение параметра r CBV с 1,1 – 4,5, среднее 2,9 до 1,6–5,7 среднее 3,2, разница средних значений в процентном соотношении составила всего 10%; значения параметра r CBF изменились с 0,9 – 4, среднее 1,9, до 1,5-5,6, среднее 3,1; значения r MTT снизились с 1-3,8, среднее 2,1, до 1-1,1, среднее 1,1, при этом разница средних значений составила -48%.

Объём перифокального отёка у пациентов с диагностированной картиной продолженного роста глиобластомы в головном мозге изменил диапазон значений с 42,6–204,9 см<sup>3</sup>, среднее 110,6, до 32–156 см<sup>3</sup>, среднее 91,7, таким образом отметилось уменьшение объёма отёка по показателям средних значений в обозначенных диапазонах на -17%.

При T2\* перфузии в зоне отёка на фоне продолженного роста глиобластомы основные относительные параметры кровотока демонстрировали следующие изменения: исходные данные параметра rCBV были 0,3-0,9, среднее 0,6, стали 0,3-0,5, среднее 0,43, в результате объём кровотока в отёке от исходных значений к вновь определённым при отрицательной динамике снизился на - 28,3%; параметр rCBF изменился с 0,5–0,7, среднее 0,6, до 0,3–0,5, среднее 0,5, в этом случае уменьшение скорости кровотока в отёке снизилось на - 16,7%. Показатель времени прохождения контрастного вещества rMTT в отёке изменил диапазон значений с 0,6-1,1 до 0,9-1, но при этом разница средних значений не выявлена, так как в обоих случаях имела значения равные 1.

*MPT с T2\* перфузией при отрицательной динамике через 7-8 месяцев у больных в группе «буст» (II группа)*

При третьем контрольном МР-исследовании с T2\* перфузией отрицательная динамика, в виде продолженного роста глиобластомы в головном мозге, была определена у 6 больных из 15 (40%). Объём опухоли изменился с 0,04–40,8 см<sup>3</sup>, среднее 10,7, до 0,2-108,6 см<sup>3</sup>, среднее 27,9, увеличение объёма по показателям средних значений до и в момент прогрессирования составило 161%. Наиболее массивный рост опухоли с инфильтрацией мозолистого тела и метастатическими очагами в противоположном полушарии отмечался у одной больной. Один из пациентов имел признаки лептоменингеального метастазирования, в динамике был отмечен рост некоторых метастатических очагов и инфильтративных участков по краю послеоперационной кисты в конвекситальной части правой теменной доли. В остальных случаях рост глиобластомы имел очаговых характер и определялся в зонах облучения. У двоих больных, с диагностированными по МРТ с перфузией небольшими узловыми участками накопления в краевой зоне послеоперационной кисты, на ПЭТ с метионином отмечалась гиперметаболическая активности в проекции выявленных узловых участков, что указывало на рецидив.

Относительные показатели кровотока по результатам МР-перфузии T2\* в очагах прогрессирования у пациентов второй группы были следующими: показатели объёма кровотока  $rCBV$  изменились с 0,4–3,8, среднее 2,1, до 1,6–9,6, среднее 4,4, в результате выявлена существенная разница в виде подъёма объёма кровотока на 109,5%; параметр  $rCBF$  изменил диапазон значений с 0,4–3,6, среднее 1,95, до 1,6–3,7, среднее 2,3, в процентном соотношении разница по средним показателям составила 17,9%; показатель  $rMTT$  имел диапазон исходных значений равный 0,9-1,2, среднее 1,1, а при прогрессировании диапазон значений данного показателя изменился до 0,99-2,5, среднее 2, таким образом было отмечено увеличение времени задержки контрастного вещества в опухоли на 81,8%, что, вероятно, могло происходить по причине выраженной неоднородности её структуры, преобладанием некротизированных участков, развитию которых способствовал и возникший рост опухоли и агрессивный эффект лучевой терапии.

Объём перифокального отёка у пациентов второй группы при продолженном росте опухоли изменил диапазон значений с 8,1–102,9см<sup>3</sup>, среднее 60,3, до 14,8–102,5см<sup>3</sup>, среднее 64,7, в результате определялась разница в увеличении средних значений на 7,3%. По результатам перфузионного исследования: параметр  $rCBV$  в отёке имел исходные значения с 0,5–0,8, среднее 0,6, на момент третьего контрольного исследования с прогрессированием онкопроцесса в головном мозге диапазон значений его изменился до 0,2-0,9, при этом средние значения были равны 0,6. Аналогичным образом определялась картина и по показателям скорости кровотока в отёке у пациентов второй группы с продолженным ростом глиобластомы, так исходный диапазон значений  $rCBF$  был 0,4-0,8, среднее 0,6, полученные значения 0,2-0,9, среднее 0,6, в данном случае средние значения были без динамики. Изменения параметра  $rMTT$  от исходных значений в диапазоне 1–1,2, среднее 1,1, до 0,96-1, среднее 0,99, в результате определена разница в виде уменьшения  $rMTT$  по средним значениям на 10%.

Таблица 18. Контрольное исследование №3. Результаты больных с отрицательной динамикой через 7-8 месяцев после ЛТ. Изменения объёма и показателей перфузии глиобластомы (n=10).

<b>КИ№3. Отрицательная динамика. ROI#1 глиобластома.</b>			
<b>Динамика объёма остатка глиобластомы</b>			
	$V_{\text{Исходный}}$	$V_{\text{расчётный}}$	%
1 гр.	0,02–131 см <sup>3</sup> среднее 59,5	7,4–218,4 см <sup>3</sup> среднее 85,1	43%
2 гр.	0,04–40,8 см <sup>3</sup> среднее 10,7	0,2–108,6 см <sup>3</sup> среднее 27,9	161%
<b>Динамика показателей T2* перфузии</b>			
	r CBV исходный	r CBV расчётный	%
1 гр.	1,1–4,5 среднее 2,9	1,6–5,7 среднее 3,2	10%
2 гр.	0,4–3,8 среднее 2,1	1,6–9,6 среднее 4,4	109,5%
	r CBF исходный	r CBF расчётный	
1 гр.	0,9–4 среднее 1,9	1,5–5,6 среднее 3,1	63%
2 гр.	0,4–3,6 среднее 1,95	1,6–3,7 среднее 2,3	17,9
	r MTT исходный	r MTT расчётный	
1 гр.	1–3,8 среднее 2,1	1–1,1 среднее 1,1	-48%
2 гр.	0,9–1,2 среднее 1,1	0,99–2,5 среднее 2	81,8%

Обобщая результаты с отрицательной динамикой у пациентов обеих групп при третьем контрольном МРТ с T2\* перфузией, картина продолженного роста глиобластомы была определена у 10 пациентов из 29, суммарно 34,5%. В обеих группах при отрицательной динамике определялось увеличение объёма опухоли в пределах 43%–161% (таблица 18), что сопровождалось увеличением r CBV максимально до 109,5%, r CBF в пределах 17,9%–63%. Параметр r MTT имел разнонаправленную динамику, так в 1-й группе отмечалось уменьшение его на 48%, а во 2-й группе значительный рост, составивший 81,8%.

Несмотря на регрессию перифокального отёка до 17% у пациентов из 1-й группы, вероятно, на фоне кортикостероидной терапии, медиана значений r CBV снизилась на 28,3%, а r CBF на 16,7%. Во 2-й группе происходило нерезкое увеличение отёка на 7%, что сочеталось со снижением r MTT на 10% (таблица 19), по остальным показателям динамика не выявлена [31].

Таблица 19. Контрольное исследование №3. Результаты больных с отрицательной динамикой через 7-8 месяцев после ЛТ. Изменения объема и показателей перфузии в зоне перифокального отека (n=10).

<b>КИ№3. Отрицательная динамика ROI#2 отёк</b>			
<b>Динамика объема перифокального отёка</b>			
	$V_{\text{Исходный}}$	$V_{\text{расчётный}}$	%
1 гр.	42,6–204,9 см <sup>3</sup> среднее 110,6	32–156 см <sup>3</sup> среднее 91,7	-17%
2 гр.	8,1–102,9 см <sup>3</sup> среднее 60,3	14,8–102,5 см <sup>3</sup> среднее 64,7	7,3%
<b>Динамика показателей T2* перфузии (отёк)</b>			
	r CBV исходный	r CBV расчётный	%
1 гр.	0,3–0,9 среднее 0,6	0,3–0,5 среднее 0,43	-28,3
2 гр.	0,5–0,8 среднее 0,6	0,2–0,9 среднее 0,6	-
	r CBF исходный	r CBF расчётный	
1 гр.	0,5–0,7 среднее 0,6	0,3–0,5 среднее 0,5	-16,7
2 гр.	0,4–0,8 среднее 0,6	0,2–0,9 среднее 0,6	-
	r MTT исходный	r MTT расчётный	
1 гр.	0,6–1,1 среднее 1	0,9–1 среднее 1	-
2 гр.	1–1,2 среднее 1,1	0,96–1 среднее 0,99	-10%

*Клинический пример. Регрессия и прогрессирование глиобластомы.*

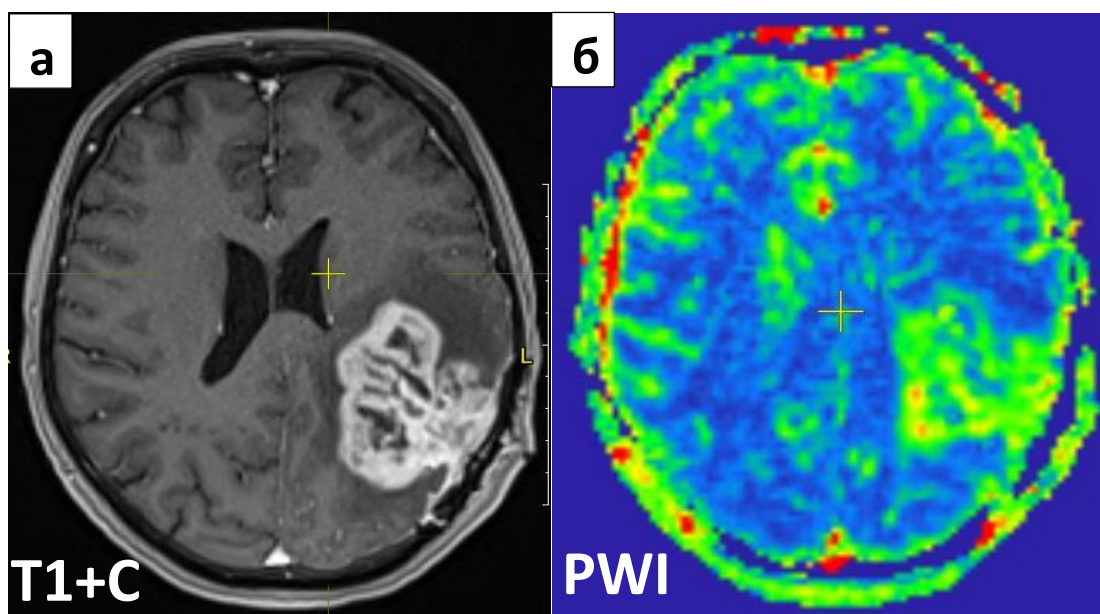


Рисунок 10. Пациент Ш. 63 года. Диагноз: Глиобластома Grade IV теменной доли слева. Состояние после субтотального удаления опухоли. По данным МРТ до начала лучевой в T1 + C (а) в теменной доле слева определялась остаточная ткань глиобластомы интенсивно, неоднородно накапливающая гадолиний содержащее контрастное вещество, с повышенным кровотоком на перфузионной карте (б), вокруг опухоли зона пониженной интенсивности в T1, без чётких контуров, соответствующая перифокальному отёку.

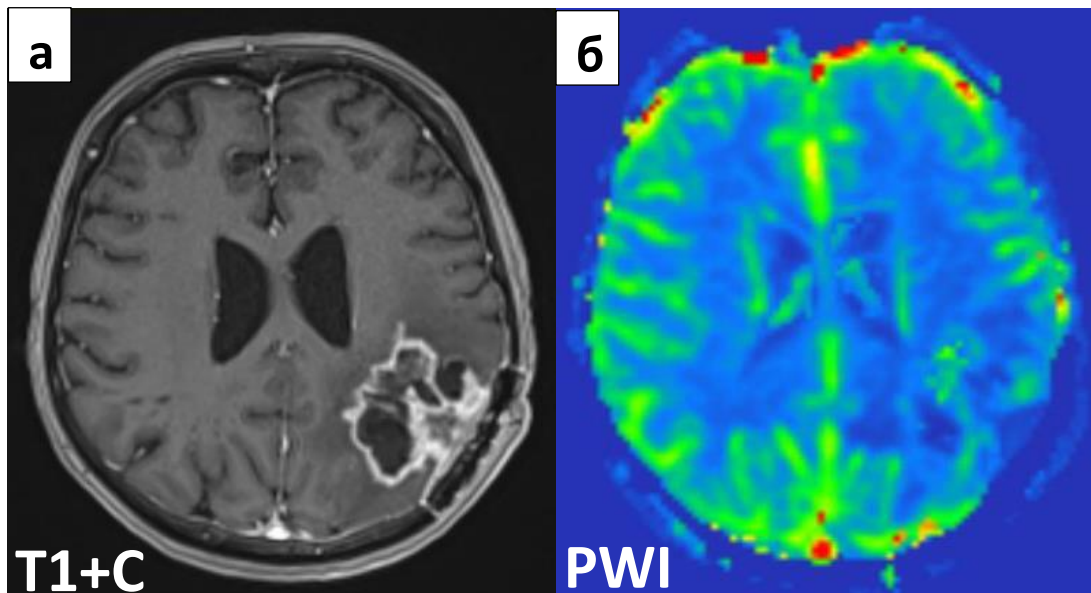


Рисунок 11. Результаты МРТ с T2\* перфузией этого же пациента через 1 месяц после окончания лучевой терапии с методикой последовательного буста после 46 Гр. На изображении в T1с контрастированием (а) глиобластома теменной доли слева с признаками лечебного патоморфоза, при этом отмечается уменьшение солидных компонентов в опухоли, менее интенсивная фиксация в структуре контрастного вещества, уменьшение зоны перифокального отёка, значительное снижение кровотока в опухоли на перфузионной карте (б).

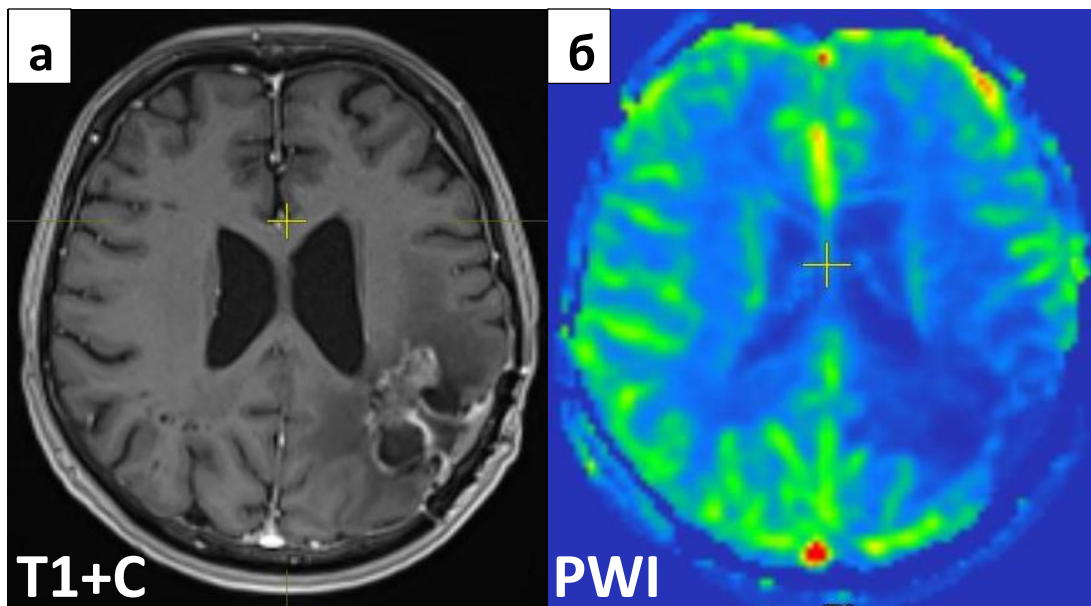


Рисунок 12. Тот же пациент Ш. с признаками положительной динамики по данным МРТ с T2\* перфузией через 4 месяца после лучевой терапии. На изображении в T1 с контрастированием (а) отмечается дальнейшая регрессия глиобластомы в теменной доле слева с уменьшением степени фиксации в её структуре гадолиний содержащего препарата, на перфузионном изображении (б) кровотока в зоне интереса снижен, гиперперфузионные участки отсутствуют.



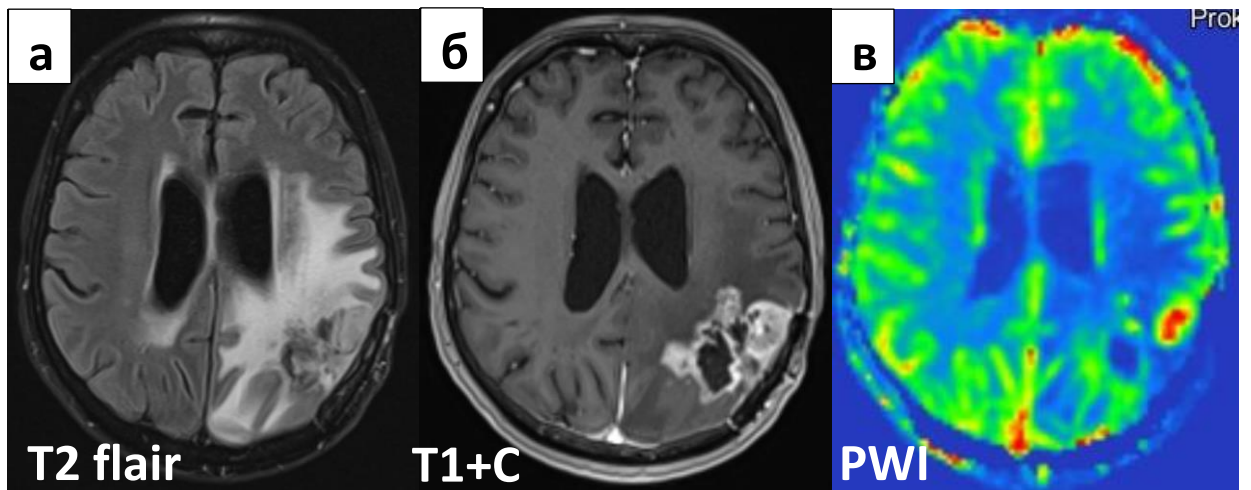


Рисунок 13. МРТ с T2\* перфузией через 7 месяцев после лучевой терапии у того же пациента Ш. с картиной прогрессирования глиобластомы.

На представленном изображении в режиме T2 FLAIR на рисунке 13 виден массивный отёк в виде протяжённой гиперинтенсивной зоны субтотально в левом полушарии головного мозга (а). На изображении в T1 с контрастированием (б) в зоне первичной опухоли выявлены узловые солидные участки, интенсивно накапливающие гадолиний содержащий препарат, резкое повышение кровотока в их проекции на картах МР-перфузии (в). По результатам исследования у больного была диагностирована картина продолженного роста глиобластомы.

### **3.5. Анализ показателей T2\* перфузии в остаточной ткани глиобластом и в перифокальном отёке в исследуемых группах больных**

#### **3.5.1. Анализ показателей перфузии в остаточной ткани глиобластом исследуемых групп больных**

При анализе показателей кровотока при каждом контрольном исследовании пациентов группы стандартной лучевой терапии и группы «буст», с учётом изменений их числа в разные временные точки на протяжении всего исследования, проводить сравнение методом описательной статистики не совсем корректно. Тем не менее, обобщая полученные данные мы решили продемонстрировать динамику по каждому показателю в остаточной опухоли и в отеке в каждой обозначенной временной точке по группам.

Таблица 20. Динамика показателей объема кровотока в опухоли

Показатель rCBV	Группа	До лечения, n <sub>1</sub> =27 и n <sub>2</sub> =20	Через 1 мес., n <sub>1</sub> =27 и n <sub>2</sub> =20	Через 4 мес., n <sub>1</sub> =16 и n <sub>2</sub> =15	Через 7 мес., n <sub>1</sub> =12 и n <sub>2</sub> =15
M±SD*	1	3,71±2,21	2,81±1,71	3,43±2,65	2,69±1,92
	2	4,35±3,29	3,17±2,48	2,19±1,10	2,81±2,24
Me [Q1; Q3]**	1	3,30 [2,10; 5,10]	2,40 [1,60; 3,00]	2,65 [1,60; 4,25]	2,40 [1,40; 3,15]
	2	2,95 [1,85; 6,80]	2,25 [1,50; 4,45]	2,10 [1,50; 2,90]	2,30 [1,40; 3,70]

\* Среднее значение и стандартное отклонение

\*\* Медиана и 1 и 3 квартиль распределения

Как видно из таблицы 20 до лечения у пациентов первой группы относительные значения показателя объёма кровотока в остаточном фрагменте глиобластом среднее значение и стандартное отклонение составили 3,71±2,21, медиана 3,30 [2,10; 5,10]. В дальнейшем было отмечено уменьшение этих показателей, так спустя месяц после окончания лучевой терапии медианные значения показателя объёма кровотока в опухоли составили 3,40 [1,60; 3,00], а через семь месяцев после лучевой терапии 2,40 [1,40; 3,15]. Следует отметить, что при втором контрольном исследовании спустя примерно 4 месяца после лучевой терапии, напротив, отмечался некоторый рост показателей объёма кровотока в остатке глиобластом что составило 2,65 [1,60; 4,25], вероятно, это могло быть обусловлено различными по характеру процессами, связанными с эффектом лучевой терапии и метаболическими изменениями опухоли, возникшими в одни и те же сроки.

Для оценки значимости изменения тенденции показателей объёма кровотока остаточной опухоли исследуемых групп, с учётом небольшой выборки в

каждой группе и вариацией этих данных, так по 27 пациентам обеих группы имели перфузионные данные за весь период наблюдения (12 человек из 1 группы и 15 человек из 2 группы), было решено применить непараметрический критерий Фридмана (таблица 21).

Таблица 21. Динамика медианных значений объема кровотока в опухоли по группам (n=27)

Группа	До лечения	Через 1 мес.	Через 4 мес.	Через 7 мес.	p-значение
1	3,60	2,15	2,80	2,4	0,067
2	2,1	2,2	2,1	2,3	0,768

По результатам представленным в таблице 21 в первой группе до начала курса лучевой терапии определялось высокое значение медианы кровотока равное 3,6, после лечения при первом контрольном исследовании отметилось существенное уменьшение до 2,15, отмеченный при втором контрольном исследовании подъём до 2,80, тем не менее был значительно ниже исходного значения до лечения, по отдалённым результатам через семь месяцев вновь отмечалось снижение медианы показателя объёма кровотока до 2,4 ( $p=0,067$ ), полученные в итоге результаты можно трактовать как тенденцию, для доказательства которой требуется больший объем выборки в группе 1. Во второй группе до начала лучевой терапии и после её окончания отмечалась некая стабилизация значений медианного объема кровотока, по этой причине нам не удалось получить значимого изменения во времени показателя медианного объема кровотока ( $p=0,768$ ).

По данным представленным в ниже приведённой таблице 22 средние показатели и стандартные отклонения показателя скорости кровотока в остаточной опухоли глиобластом у больных обеих групп до начала лучевой терапии находились примерно на одном уровне: в первой группе составили  $2,57 \pm 1,26$ , во второй  $2,38 \pm 1,31$ , при этом медианные значения в первой группе были несколько выше и составили 2,30 [1,70; 3,30], тогда как во второй группе составили 1,91 [1,60; 2,80].

Таблица 22. Динамика показателей скорости кровотока в опухоли

Показатель rCBF	Группа	До лечения, n <sub>1</sub> =27 и n <sub>2</sub> =20	Через 1 мес., n <sub>1</sub> =27 и n <sub>2</sub> =20	Через 4 мес., n <sub>1</sub> =16 и n <sub>2</sub> =15	Через 7 мес., n <sub>1</sub> =12 и n <sub>2</sub> =15
M±SD*	1	2,57±1,26	2,17±0,91	2,29±1,18	2,21±1,26
	2	2,38±1,31	1,88±0,84	1,90±0,85	1,75±0,83
Me [Q1; Q3]**	1	2,30 [1,70; 3,30]	2,00 [1,40; 2,80]	1,60 [1,45; 3,40]	2,20 [1,55; 2,50]
	2	1,91 [1,60; 2,80]	1,73 [1,40; 2,50]	1,90 [1,40; 2,50]	1,76 [1,20; 2,20]

\* Среднее значение и стандартное отклонение

\*\* Медиана и 1 и 3 квартиль распределения

При дальнейшем наблюдении у пациентов второй группы показатели кровотока снизился и был стабилен от 1 до 7 месяцев. В первой группе уменьшение средних показателей скорости кровотока не было столь существенным – значения изменились с 2,57±1,26 до 2,17±0,91, существенной разницы показателей при дальнейшем мониторинге результатов выявлено не было.

Таблица 23. Динамика медианных значений скорости кровотока по группам (n=27)

Группа	До лечения	Через 1 мес.	Через 4 мес.	Через 7 мес.	p-значение
1	2,10	1,75	1,50	2,20	0,788
2	2,02	1,70	1,90	1,76	0,130

При оценке значимости изменения тенденции показателей скорости кровотока в остаточной ткани глиобластомы способом непараметрического критерия Фридмана, представленным в таблице 23, у больных первой группы на фоне лучевой терапии отмечалось снижение медианы при контрольных исследованиях через 1 месяц и 4 месяца, отдалённый результат медианы был

близок к исходному значению, в результате значимого изменения показателя скорости кровотока выявлено не было ( $p=0,788$ ). Результаты во второй группе больных после окончания лучевой терапии демонстрировали тенденцию к уменьшению медианных значений показателя скорости кровотока ( $p=0,130$ ).

Таблица 24. Динамика показателей времени задержки контрастного вещества в опухоли

Показатель гМТТ	Группа	До лечения, $n_1=27$ и $n_2=20$	Через 1 мес., $n_1=27$ и $n_2=20$	Через 4 мес., $n_1=16$ и $n_2=15$	Через 7 мес., $n_1=12$ и $n_2=15$
M±SD*	1	1,56±0,88	1,45±1,21	1,50±0,86	1,19±0,68
	2	1,84±1,16	1,61±1,14	1,16±0,41	1,68±1,04
Me [Q1; Q3]**	1	1,10 [0,99; 2,10]	1,01 [0,98; 1,10]	1,07 [1,00; 2,15]	1,05 [0,99; 1,20]
	2	1,25 [1,01; 2,60]	1,10 [0,98; 2,25]	1,10 [1,00; 1,10]	1,10 [0,99; 2,50]

\* Среднее значение и стандартное отклонение

\*\* Медиана и 1 и 3 квартиль распределения

Анализируя динамику показателей времени задержки контрастного вещества, представленных в таблице 24, в первой группе до начала лучевой терапии и в раннем отсроченном периоде после лечения (через 1 и 4 месяца) среднее значение и стандартное отклонение в указанных временных точках находились примерно на одном уровне. Отдалённые результаты через 7 месяцев демонстрировали уменьшение среднего значения гМТТ до 1,19±0,68. В этой же группе больных существенных изменений по медианным значениям параметра гМТТ выявлено не было.

Во второй группе исходный результат среднего значения и стандартного отклонения параметра гМТТ составил 1,84±1,16, через месяц после лучевой терапии значения уменьшились до 1,61±1,14, при следующем наблюдении

также наблюдалось его уменьшение  $1,16 \pm 0,41$ , отдалённый результат, полученный через 7 месяцев демонстрировал некий подъём до  $1,68 \pm 1,04$ , но при этом полученный результат был ниже чем в остатке первичной опухоли. По медианным значениям во второй группе было отмечено уменьшение медианы показателя времени задержки контрастного вещества через 1 месяц после лучевой терапии с  $1,25 [1,01; 2,60]$  до  $1,10 [0,98; 2,25]$ , в дальнейшем отмечалась стабилизация показателей.

Таблица 25. Динамика медианных значений показателя гМТТ по группам (n=27)

Группа	До лечения	Через 1 мес.	Через 4 мес.	Через 7 мес.	р-значение
1	1,10	1,02	1,07	1,05	0,299
2	1,20	1,10	1,10	1,10	0,946

Анализируя результаты медианных значений с использованием непараметрического критерия Фридмана, изменения медианных значений были незначительны, но тем не менее определялась некая тенденция к уменьшению этих значений, статистически незначимая ( $p=0,299$ ). Во второй группе определялось уменьшение медианы показателя времени задержки контрастного вещества в глиобластоме при первом контрольном исследовании через 1 месяц, в последующем картина сохранялась без динамики, таким образом значимых изменений показателя гМТТ во второй группе не выявлено ( $p=0,768$ ).

### **3.5.2. Анализ показателей перфузии в перифокальном отёке исследуемых групп больных**

Проанализировать изменения гемодинамики с помощью методики T2\* перфузии в отёке было предпринято нами с целью изучения изменений кровотока в различные сроки после лучевой терапии и выявления различий между группами с учётом особенностей их лечения. В ниже приведённой таблице 26 результаты, отражающие изменения показателя объёма кровотока в зоне перифокального отёка, который по данным структурной МРТ в

последовательностях T2 FLAIR, характеризовался гиперинтенсивным сигналом, и у больных пролеченных по стандартной методике подведённая к нему доза была такой же как и для опухоли - СОД 60 Гр. Тогда как у больных из второй группы воздействие ионизирующего излучения на область с отёком происходило в первую фазу лечения и составило СОД 46 Гр.

Таблица 26. Динамика показателей относительных значений объема кровотока в отёке

Показатель rCBV	Группа	До лечения, n <sub>1</sub> =29 и n <sub>2</sub> =20	Через 1 мес., n <sub>1</sub> =29и n <sub>2</sub> =20	Через 4 мес., n <sub>1</sub> =17 и n <sub>2</sub> =15	Через 7 мес., n <sub>1</sub> =14 и n <sub>2</sub> =15
M±SD*	1	0,62±0,21	0,50±0,24	0,51±0,21	0,4±0,1
	2	0,57±0,26	0,56±0,24	0,56±0,26	0,6±0,3
Me [Q1; Q3]**	1	0,60 [0,50; 0,70]	0,50 [0,40; 0,70]	0,50 [0,40; 0,60]	0,4 [0,3; 0,5]
	2	0,60 [0,40; 0,70]	0,50 [0,40; 0,70]	0,60 [0,50; 0,70]	0,6 [0,4; 0,7]

\* Среднее значение и стандартное отклонение

\*\* Медиана и 1 и 3 квартиль распределения

При анализе результатов показателей объёма кровотока в перифокальном отёке по показателям средних значений в разные временные точки после окончания лучевой терапии у больных из первой группы определялось постепенное их уменьшение: исходный результат, как видно из таблицы 26, составил 0,62±0,21, в ранний постлучевой период 0,50±0,24, отдалённый результат составил 0,4±0,1. Во второй группе больных с редукцией дозы до 46 Гр, было отмечено минимальное снижение объёма кровотока в отёке в ранний и отсроченный периоды (т.е. через 1 и 4 месяца после лучевой терапии), по отдалённым результатам, в отличие от первой группы, изменения показателя объёма в сторону его незначительного увеличения, могли указывать на активацию компенсаторных регенераторных механизмов, на фоне меньшего повреждающего эффекта лучевой терапии.

Значимость изменений показателя rCBV, с учётом объёма данных за весь период у 29 больных (14 пациентов из 1 группы и 15 во 2-й группе) определялась нами с применением непараметрического критерия Фридмана (таблица 27).

Таблица 27. Динамика медианных значений объёма кровотока в отёке по группам (n=29)

Группа	До лечения	Через 1 мес.	Через 4 мес.	Через 7 мес.	p-значение
1	0,60	0,55	0,55	0,40	0,015
2	0,50	0,57	0,60	0,60	0,981

В результате по показателям rCBV в отёке у 1-й группы больных прослеживалась тенденция к уменьшению медианных значений ( $p=0,015$ ), которая, вероятно, могла быть доказана в случае большего объёма выборки. Во второй группе, как видно по медианным значениям, на фоне редукции дозы до 46 Гр, существенного снижения кровотока в отёке выявлено не было, в результате с учётом полученных значений значимого изменения показателя объёма кровотока выявлено не было ( $p=0,981$ ).

Таблица 28. Динамика показателей относительных значений скорости кровотока в отёке.

Показатель rCBF	Группа	До лечения, $n_1=29$ и $n_2=20$	Через 1 мес., $n_1=29$ и $n_2=20$	Через 4 мес., $n_1=17$ и $n_2=15$	Через 7 мес., $n_1=14$ и $n_2=15$
M±SD*	1	0,63±0,21	0,55±0,21	0,58±0,40	0,46±0,24
	2	0,63±0,23	0,57±0,26	0,57±0,23	0,54±0,23
Me [Q1; Q3]**	1	0,60 [0,50; 0,80]	0,50 [0,40; 0,70]	0,50 [0,40; 0,60]	0,40 [0,30; 0,50]
	2	0,60 [0,40; 0,70]	0,50 [0,40; 0,75]	0,50 [0,40; 0,70]	0,60 [0,40; 0,70]

\* Среднее значение и стандартное отклонение

\*\* Медиана и 1 и 3 квартиль распределения

Анализируя скорость кровотока в перифокальном отёке у больных первой



группы было отмечено постепенное уменьшение средних значений, так исходный результат до лучевой терапии составлял  $0,63 \pm 0,21$ , в дальнейшем через месяц было отмечено уменьшение скорости кровотока до  $0,55 \pm 0,21$ , при втором контрольном исследовании выявлен минимальный подъём, а полученный отдалённый результат по показателям средних значений был наименьшим из всех перечисленных, подобная картина, вероятно, объясняется постепенным развитием необратимых изменений в мозговой ткани. Во второй группе больных с редукцией дозы в отёке до 46 Гр, при первом контрольном наблюдении отметилось некоторое уменьшение средних значений показателя скорости кровотока в отёке с  $0,63 \pm 0,23$  (исходный результат) до  $0,57 \pm 0,26$ , который сохранялся на этом же уровне и при втором контрольном исследовании, в последующем отдалённый результат немного уменьшился и составил  $0,54 \pm 0,23$ , т.е. это могло указывать на некие изменения, возникшие в результате повреждающего воздействия ионизирующего излучения, не столь выраженные по сравнению с первой группой.

Таблица 29. Динамика медианных значений скорости кровотока в отёке по группам (n=29)

Группа	До лечения	Через 1 мес.	Через 4 мес.	Через 7 мес.	p-значение
1	0,60	0,50	0,50	0,40	0,094
2	0,60	0,57	0,50	0,60	0,685

Как видно из таблицы 29 по показателям скорости кровотока в обеих группах медианные значения скорости кровотока в отеке были равны и составили 0,60. Анализ показателей скорости в 1-й группе больных позволил выявить тенденцию к уменьшению медианных значений ( $p=0,094$ ). Во второй группе по медианным значениям отдалённый результат был равен исходному значению, разница промежуточных результатов не существенна и статистически не доказана ( $p=0,685$ ), таким образом методика последовательного буста с редукцией дозы после 46 Гр имела относительно

умеренное повреждающее воздействие на окружающие ткани перифокальной зоны.

Таблица 30. Динамика показателей времени задержки контрастного вещества в отёке.

Показатель гМТТ	Группа	До лечения, n <sub>1</sub> =29 и n <sub>2</sub> =20	Через 1 мес., n <sub>1</sub> =29 и n <sub>2</sub> =20	Через 4 мес., n <sub>1</sub> =17 и n <sub>2</sub> =15	Через 7 мес., n <sub>1</sub> =14 и n <sub>2</sub> =15
M±SD*	1	0,97±0,13	0,99±0,19	0,9±0,2	1,34±1,26
	2	0,92±0,29	1,00±0,16	1,0±0,3	1,68±1,04
Me [Q1; Q3]**	1	1,00 [0,96; 1,00]	1,00 [0,98; 1,10]	1,0 [0,9; 1,1]	1,00 [0,98; 1,10]
	2	1,00 [0,90; 1,00]	1,00 [0,90; 1,07]	1,0 [1,0; 1,1]	1,10 [1,00; 1,10]

\* Среднее значение и стандартное отклонение

\*\* Медиана и 1 и 3 квартиль распределения

Таблица 31. Динамика медианных значений показателя гМТТ в отёке по группам (n=29)

Группа	До лечения	Через 1 мес.	Через 4 мес.	Через 7 мес.	р-значение
1	1,00	1,00	1,01	1,00	0,846
2	1,00	1,00	1,00	1,10	0,170

При анализе динамики показателей времени задержки контрастного вещества в отёке как видно из таблицы 30 средние значения у пациентов обеих групп демонстрировали постепенное увеличение, при этом максимальный результат в отдалённые сроки после лучевой терапии по среднему значению, составивший 1,68±1,04 был выявлен во второй группе. Медианные значения в первой группе до и после лечения были равны, а во второй группе отличие в виде некоторого увеличения определялось в отдалённом периоде спустя семь месяцев от момента окончания лучевой терапии. Соответственно представленным результатам медианных значений параметра гМТТ в

таблице 31 у больных из первой группы изменений показателя времени задержки контрастного вещества в отёке не выявлено ( $p=0,846$ ). Во второй группе отмечена некая тенденция в сторону увеличения, но при этом статистически незначимая ( $p=0,170$ ).

### **3.6. Сопоставление данных T2\* перфузии в структуре первичной опухоли с показателями общей и беспрогрессивной выживаемости больных с глиобластомами головного мозга**

#### **3.6.1. Общая выживаемость больных с глиобластомой в зависимости от показателей T2\* перфузии в структуре первичной опухоли**

В анализ выживаемости вошли данные пациентов с гистологически верифицированным диагнозом первичной глиобластомы Grade IV головного мозга, расчёт при этом был произведен путём построения таблиц и представлен графически с помощью метода Каплан-Мейера. Сравнение выживаемости в зависимости от гемодинамических особенностей первичной опухоли, точнее остаточного её фрагмента, выявленного в головном мозге по МРТ с перфузией T2\* до начала лучевой терапии проводилось с помощью лог-рангового критерия у 47 больных (95,9%) из 49, т.к. двое пациентов имели признаки тотального иссечения опухоли.

#### Общая выживаемость больных с глиобластомой в зависимости от показателя объёма кровотока rCBV в остаточной ткани опухоли до лучевой терапии

В нашей работе при анализе результатов перфузионных параметров в остаточной ткани глиобластомы ( $n=47$ ) были определены группы: 1) группа пониженной перфузии, которую составили 25 больных (51%), с относительными показателями объёма кровотока rCBV в опухолевом остатке  $\leq 3,30$ , в этой группе было 14 больных (56%), в лечении которых применялась стандартная лучевая терапия - I группа, и 11 больных (44%) с последовательным бустом – II группа; 2) группа повышенной перфузии 22 пациента (44,9%) из 47 с высокими относительными значениями объёма

кровотока rCBV  $\geq 3,31$ , в неё вошли 13 больных (59,1%), со стандартной лучевой терапией - I группа, и 9 больных (40,9%) из II группы с применением методики последовательного буста.

В результате при анализе данных процент выживших больных в группе с относительно невысокими показателями объёма кровотока в остаточной опухоли до проведения лучевой терапии составил 88,0%, 3 пациента умерли. Что касается группы с более высокими значениями rCBV, то здесь выживших больных было меньше и составило 72,7%, умерли 6 больных, что в 2 раза больше, чем в группе, где показатели объёма кровотока в остаточной ткани глиобластомы не столь высоки.

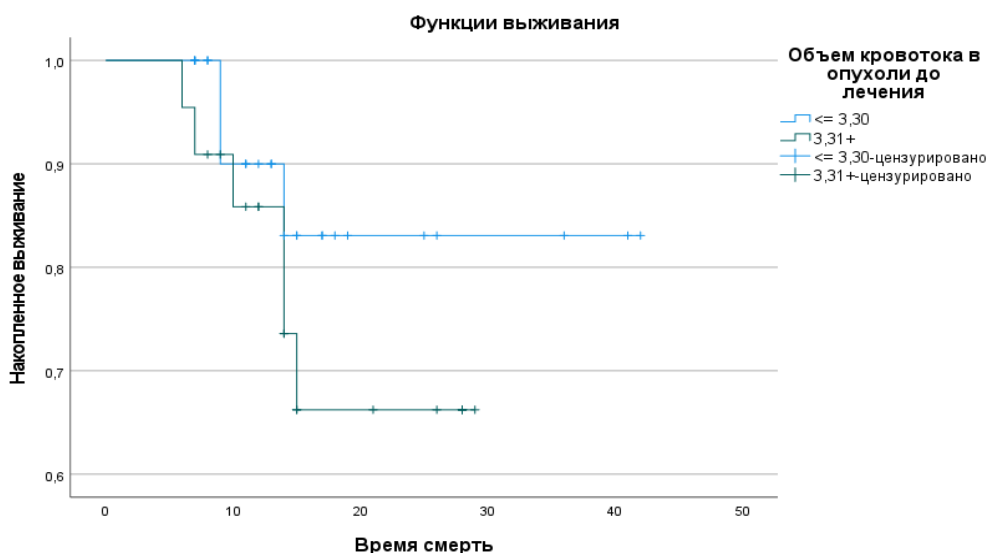


Рисунок 14. Показатель общей выживаемости пациентов с глиобластомой в зависимости от rCBV.

Средние значения для времени выживания больных в зависимости от показателей объёма кровотока в случае относительно невысоких значений, составили 36,8 месяцев (95% доверительный интервал (ДИ) составил: от 31,3 до 42,2 месяцев). Во второй группе с высокими показателями объёма кровотока в опухоли 23,1 (95% ДИ: 19,2 до 27,0 месяцев). В результате по показателю ОВ отмечены различия между рассматриваемыми группами: выявлено преимущество в выживаемости при менее высоких значениях объёма кровотока в опухолевом остатке. Медиана выживаемости не достигнута по причине неоднородности данных обеих групп, относительного

малого их числа и непродолжительного периода наблюдения.

На графике (рис. 14) видно различие выживаемости примерно после 12 месяцев наблюдения. При этом выявленные различия по показателю общей выживаемости оказались статистически незначимы ( $p=0,287$ ).

Общая выживаемость больных с глиобластомой в зависимости от показателя скорости кровотока rCBF в остаточной ткани опухоли до лучевой терапии

При анализе результатов относительных значений скорости кровотока rCBF в остаточной ткани глиобластомы также были определены две группы больных: 1) с пониженной перфузией - 24 пациента (49%) из 47, с относительными значениями скорости кровотока rCBF в опухолевом остатке  $\leq 2,02$ , в этой группе было 13 больных (54,2%), в лечении которых применялась стандартная лучевая терапия - I группа, и 11 больных (45,8%) с последовательным бустом - II группа; 2) группа повышенной перфузии - 23 пациента (46,9%) из 47 имела относительные значения скорости кровотока  $\geq 2,03$ , в неё вошли 14 больных (60,9%), со стандартной лучевой терапией - I группа, и 9 больных (39,1%) из II группы с применением методики последовательного буста.

В результате при анализе данных процент выживших больных с относительно невысокими показателями скорости кровотока в остаточной опухоли до лучевой терапии составил 87,5%, 3 пациента умерли. В группе больных с более высокими значениями rCBF процент выживших составил 73,9%, летальный исход был у 6 больных с глиобластомой, что, как и в случае с rCBV, в 2 раза превышает число умерших в группе с меньшими относительными показателями скорости кровотока. Средние значения для времени выживания больных в зависимости от показателей скорости кровотока в опухоли в случае относительно невысоких значений, определены на 31,9 месяцах (95% ДИ: 27,6 до 36,2 месяцев), а с высокими показателями

объёма кровотока в опухоли на 32,1 месяцах (95% ДИ: 25,4 до 38,8 месяцев).

Медиана выживаемости не достигнута.

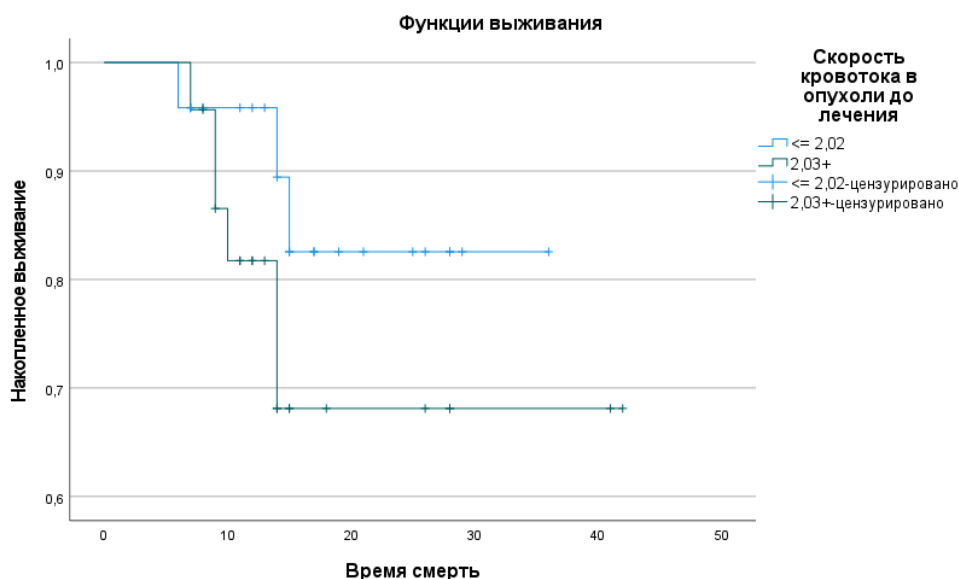


Рисунок 15. Показатель общей выживаемости пациентов с глиобластомой в зависимости от показателей rCBF.

По данным, представленным на рисунке 15, отмечается разница в графиках между группами больных в зависимости от показателей rCBF, так в первой группе, обозначенной синим цветом, при относительно невысоких показателях скорости кровотока в опухоли, выживаемость больных была выше, а число летальных исходов в 2 раза меньше чем во второй группе, в то же самое время продолжительность жизни этих больных несколько короче. В группе с высокими значениями скорости кровотока в остаточной опухоли выживаемость ниже, случаев с летальным исходом на сроке примерно год от начала заболевания больше, тем не менее, выявленные различия статистически незначимы ( $p=0,241$ ).

Общая выживаемость больных с глиобластомой в зависимости от показателя времени задержки контрастного вещества rMTT в остаточной ткани опухоли до лучевой терапии

В зависимости от относительных значений показателя rMTT в остаточной ткани глиобластомы, который показывает время задержки контрастного вещества в структуре опухоли, разделение по группам больных так же

проводилось по принципу деления на большие и меньшие значения путем статистической обработки данных. В результате были обозначены: группа пониженной перфузии - 26 больных (53,1%) из 47, с относительными значениями времени в опухолевом остатке  $\leq 1,10$ , в этой группе было 18 больных (69,2%), в лечении которых применялась стандартная лучевая терапия - I группа, и 8 больных (30,8%) с последовательным бустом – II группа; другая группа - 21 пациент (42,9%) из 47, у которых относительные значения времени задержки контрастного вещества в опухоли были  $\geq 1,11$ , в неё вошли 9 больных (42,9%), со стандартной лучевой терапией - I группа, и 12 больных (57,1%) из II группы с применением методики последовательного буста.

В результате при анализе данных процент выживших больных в группе с показателями гМТТ  $\leq 1,10$  составил 88,5%, 3 пациента умерли. В группе больных с показателями гМТТ  $\geq 1,11$  выживших было 71,4%, летальных исходов 6. Средние значения для времени выживания больных в зависимости от показателя гМТТ: в первой группе 36,9 месяцев (95% ДИ: 31,6 до 42,2 месяцев), во второй группе 23,1 месяца (95% ДИ: 19,2 до 27,1 месяцев). Медиана выживаемости не достигнута.

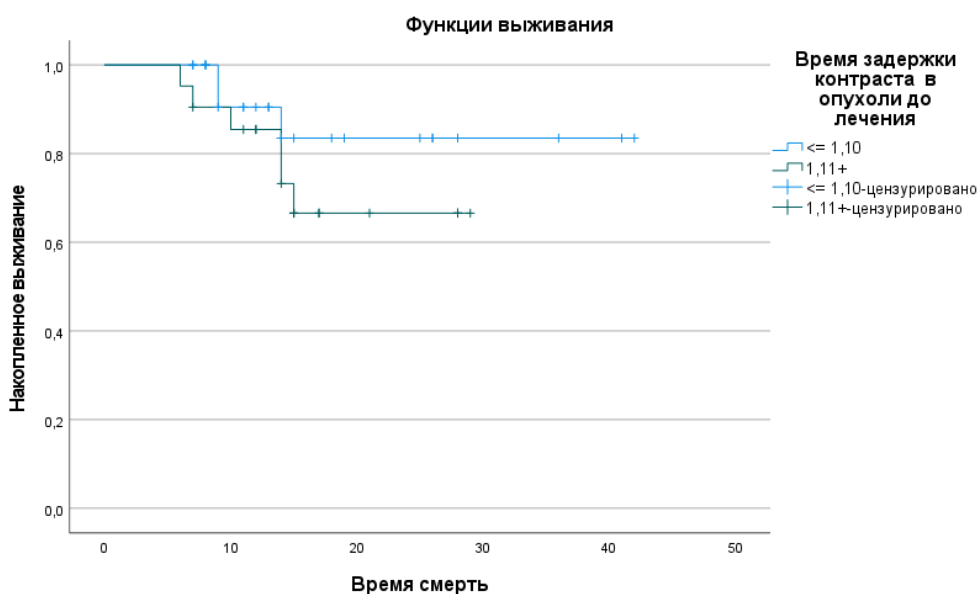


Рисунок 16. Показатель общей выживаемости пациентов с глиобластомой в зависимости от гМТТ.

Как видно на рис.16 продолжительность жизни была дольше и число летальных исходов меньше в случае пациентов, имеющих показатели rMTT в опухолевом остатке  $\leq 1,10$ . В 2 раза больше случаев с летальным исходом и меньшая продолжительность жизни, по сравнению с первой группой, у больных с показателями rMTT  $\geq 1,11$ , т. е. у пациентов второй группы.

На графике видно различие выживаемости примерно после 13–14 месяцев наблюдения, однако, выявленные различия по показателю общей выживаемости были статистически незначимы ( $p=0,272$ ).

### **3.6.2. Беспрогрессивная выживаемость больных с глиобластомой в зависимости от показателей T2\* перфузии в структуре первичной опухоли**

#### *Беспрогрессивная выживаемость больных с глиобластомой в зависимости от показателя объёма кровотока rCBV в остаточной ткани опухоли до лучевой терапии*

Исследуя БПВ больных с первичными глиобластомами головного мозга с учётом параметра rCBV выявлено, что в ранее обозначенной группе пониженной перфузии, которую составили 25 больных (51%) из 47, где значения объёма кровотока были  $\leq 3,30$ , случаев беспрогрессивной выживаемости выявлено 28%. В группе повышенной перфузии, с меньшим числом больных, значения параметра rCBV которых были  $\geq 3,31$ , беспрогрессивная выживаемость составила 40,9%. Обобщая данные больных обеих групп, разделённых в зависимости от значений показателя rCBV, случаи выживаемости без прогрессирования глиобластомы составили 34%.

При дальнейшем исследовании влияния гемодинамических характеристик глиобластомы на сроки развития прогрессирования, было отмечено, что у больных с высокими значения объёма кровотока – вторая группа, манифестация рецидива происходит во временном интервале 11,4–19,8 месяцев, средние значения БПВ 15,6 месяцев (95% ДИ: 11,4 до 19,8 месяцев),



медиана 14 месяцев (95% ДИ: 10,9 до 17,1 месяцев). В группе с  $rCBV \leq 3,30$  среднее значение БПВ 16,5 месяцев (95% ДИ: 11,7 до 21,4 месяцев), при этом медиана БПВ в первой группе достигнута на 13 месяцах (95% ДИ: 9,5 до 16,5 месяцев). Таким образом выявлено, что развитие прогрессирования заболевания у больных, с менее выраженной васкуляризацией первичной опухоли, по средним значениям происходит позднее и имеет более широкий временной интервал по сравнению с группой с высокими значениями  $rCBV$  в остаточной ткани глиобластом в головном мозге.

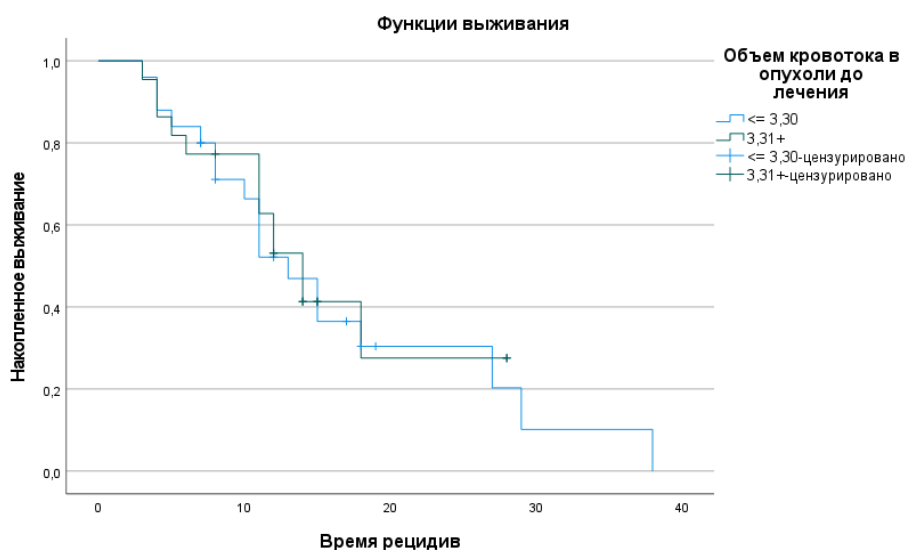


Рисунок 17. Показатель беспрогрессивной выживаемости пациентов с глиобластомой в зависимости от  $rCBV$ .

Выявленные нами отличия между обозначенными группами, как видно на графике (рис. 17) и по полученному  $p$  – значению, достоверных различий не имели ( $p=0,796$ ).

*Беспрогрессивная выживаемость больных с глиобластомой в зависимости от показателя скорости кровотока  $rCBF$  в остаточной ткани опухоли до лучевой терапии*

Анализируя БПВ больных с первичными глиобластомами головного мозга с учётом параметра  $rCBF$  выявлено, что в группе с относительно невысокими показателями скорости, состоящей из 24 больных (49%) из 47, с относительными значениями скорости кровотока  $rCBF$  в опухолевом остатке  $\leq 2,02$ , случаев беспрогрессивной выживаемости выявлено 33,3%. А в

группе с относительными значениями скорости кровотока выше  $\geq 2,03$ , где было 23 пациента (46,9%) из 47, беспрогрессивная выживаемость составила 34,9%.

В результате длительный период ремиссии, по срокам находящийся в 95%-доверительном интервале 12,5-24,7 месяцев, со средним значением 18,7 месяцев, был определён в группе с высоким rCBF, тогда как в другой группе, где показатели скорости были ниже, сроки БПВ были короче и находились в 95%-доверительном интервале 11,7-18,7 месяцев, среднее значение составило 15,2 месяца. Однако, достигнутые значения медиан в группах указывали на более длительную БПВ больных в группе пониженной перфузии, что составило 14 месяцев, а в группе с повышенной перфузией медиана была достигнута на 12 месяцев. Вероятно, столь противоречивые результаты могут быть обусловлены ограниченностью и неоднородностью данных. Таким образом, медианные значения могут быть более достоверны, тем не менее существенной разницы между группами по ним не выявлено.

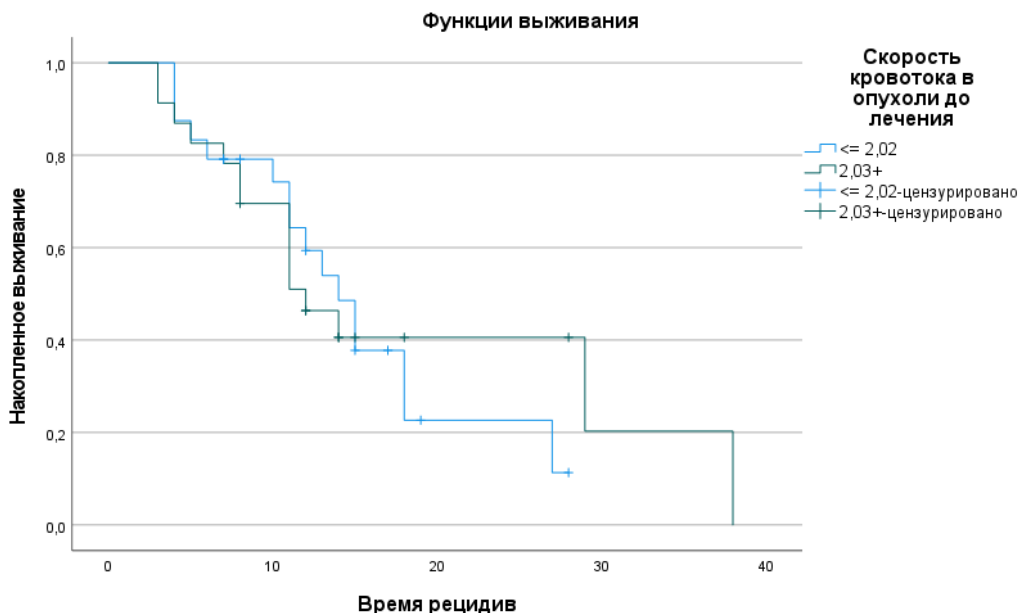


Рисунок 18. Показатель беспрогрессивной выживаемости пациентов с глиобластомой в зависимости от rCBF.

По представленным данным на рис.18 более длительный период БПВ определялся во второй группе, где rCBF имели значения  $\geq 2,03+$ , кроме этого, случаев без прогрессирования в указанной группе за время

наблюдения было меньше, чем в первой группе, где rCBF имел значения  $\leq 2,02$ , однако, медиана в первой группе составила 14 месяцев, а во второй группе достигнута на 12 месяцах. В результате при анализе БПВ по показателю скорости кровотока rCBF различия были недостоверны ( $p=0,771$ ).

Беспрогрессивная выживаемость больных с глиобластомой в зависимости от показателя rMTT в остаточной ткани опухоли до лучевой терапии

При анализе БПВ больных в зависимости от параметра rMTT в остаточной ткани глиобластомы выявлено, что группе с 26 больными (53,1%) из 47, с относительными значениями времени в опухолевом остатке  $\leq 1,10$ , то есть с относительно быстрым прохождением контрастного вещества через обозначенный опухолевый остаток, случаев без прогрессирования болезни выявлено 30,8%. Во группе, где был 21 пациент (42,9%) из 47, с относительными значениями времени прохождения контрастного вещества в опухоли выше  $\geq 1,11$ , что указывает на некоторую «задержку» замедление прохождения контрастного вещества через ткань опухоли, беспрогрессивных случаев выявлено 38,1%.

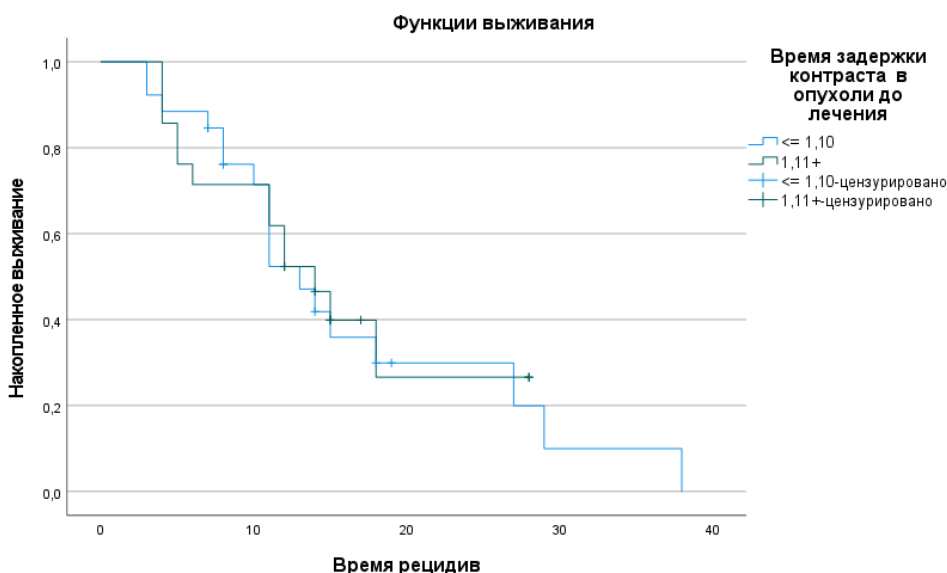


Рис.19. Показатель беспрогрессивной выживаемости пациентов с глиобластомой в зависимости от показателей rMTT.

Сроки БПВ больных с относительно невысокими показателями rMTT находились в 95% ДИ 11,8–21,5 месяцев, со средним значением 16,7 месяцев, медиана достигнута на 13 месяцах, в другой группе 95% ДИ 10,9–19,4 месяцев, средний результат 15,2 месяца, медиана достигнута на 14 месяцах. В результате при анализе БПВ больных с глиобластомой по показателю rMTT достоверных различий по медианному времени дожития выявлено не было ( $p=0,874$ ).

Таблица 32. Анализ ОБ и БПВ в зависимости от перфузионных показателей (rCBV, rCBF, rMTT) в остаточной ткани первичной опухоли.

Группы сравнения	Общая выживаемость			Беспрогрессивная выживаемость		
	Среднее (месяцы)	Медиана (месяцы)	P	Среднее (месяцы)	Медиана (месяцы)	P
rCBV $\leq$ 3,30 (n=25)	36,8 (88%)	Не достигнута	p=0,287	16,5 (28%)	13 (28%)	p=0,796
rCBV $\geq$ 3,31 (n=22)	23,1 (72,7%)	Не достигнута		15,6 (40,9%)	14 (40,9%)	
rCBF $\leq$ 2,02 (n=24)	31,9 (87,5%)	Не достигнута	p=0,241	15,2 (33,3%)	14 (33,3%)	p=0,771
rCBF $\geq$ 2,03 (n=23)	32,1 (73,9%)	Не достигнута		18,7 (34,9%)	12 (34,9%)	
rMTT $\leq$ 1,10 (n=26)	36,9 (88,5%)	Не достигнута	p=0,272	16,7 (30,8%)	13(30,8%)	p=0,874
rMTT $\geq$ 1,11 (n=21)	23,1 (71,4%)	Не достигнута		15,2 (38,1%)	14(38,1%)	

Таким образом, полученные данные по показателю общей выживаемости демонстрировали преимущество выживаемости больных при менее высоких значениях  $rCBV$ ,  $rCBF$ ,  $rMTT$  в опухолевом остатке. Тем не менее, выявленные различия по показателю общей выживаемости не доказаны ( $p > 0,05$ ). Несмотря на это, выявленная нами тенденция позволяет высказать предположение, что не столь высокие показатели перфузии в опухоли, являются относительно благоприятным признаком, что требует дальнейшего изучения. На беспрогрессивную выживаемость, по результатам нашего исследования, гемодинамические параметры первичной опухоли существенным образом не оказали влияния, достоверных различий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка эффективности лечения пациентов с глиобластомами Grade IV головного мозга является чрезвычайно важной и актуальной проблемой онкологии. В настоящее время стандартным диагностическим методом у данной категории онкологических больных является магнитно-резонансная томография, однако, возможности традиционной МРТ с использованием контрастных веществ, отражающие структурные изменения, не всегда позволяют точно дифференцировать различные процессы в головном мозге, связанные с лечением от опухолевой прогрессии. Обусловлено это тем, что функциональные изменения в тканях всегда предшествуют структурным. В этой связи возникает потребность в использовании дополнительных возможностей нейровизуализации, в частности перфузионных методик, которые позволяют судить о гемодинамических процессах, отражающих метаболические изменения в опухоли на фоне лечения, а также выявлении возможных реакций вещества головного мозга, обусловленных радиотерапевтическим воздействием, что имеет важное значение для принятия обоснованных решений о дальнейшей тактике лечения.

Анализ отечественной и зарубежной литературы указывает, что изучение МР-перфузии с использованием экзогенных контрастных веществ в нейроонкологии имеет большое научное и клиническое значение. Однако, диагностическая ценность МР-перфузионных методик изучена недостаточно, нет чётких показаний к проведению перфузионного исследования у нейроонкологических больных, точных рекомендаций по постпроцессинговой обработке результатов, оформлению протоколов с описанием количественных гемодинамических параметров.

Вышеизложенное послужило стимулом к проведению нами научно-исследовательской работы, цель которой заключалась в изучении возможности использования данных магнитно-резонансной томографии с перфузионной визуализацией для оптимизации планирования лучевой

терапии и оценки эффективности химиолучевого лечения пациентов с глиобластомами головного мозга.

В соответствии с поставленной целью были определены следующие задачи: изучить возможности магнитно-резонансной томографии дополненной T2\* перфузией (ПВИ) в определении границ остаточной опухоли у пациентов с первичными глиобластомами головного мозга после хирургического вмешательства перед проведением ЛТ; оценить результаты лучевой терапии в группах пациентов, пролеченных по классической схеме и с применением технологии последовательного буста по данным МРТ с T2\* перфузией; уточнить семиотику и определить дифференциально-диагностические признаки радионекроза и продолженного роста/рецидива глиобластом по данным МРТ с T2\* перфузией в отсроченный период.

Для решения задач нами были обследованы и проанализированы в общей сложности результаты 65 больных с гистологически подтверждённым диагнозом глиобластома WHO Grade IV. После завершения курса специализированного лечения в отделении дистанционной лучевой терапии на базе РНЦРР из указанного числа больных 49 были прослежены в динамике.

В зависимости от методики лучевой терапии пациенты были разделены на две группы. В первой группе 29 больных получали 3D-конформную лучевую терапию с облучением зоны клинического и субклинического распространения опухоли с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр, с краевым захватом 2–2,5см до суммарной очаговой дозы (СОД) 60 Гр. У 20 пациентов второй группы лучевая терапия проводилась с применением методики последовательного буста, на первом этапе лечения суммарная очаговая доза при облучении зон клинического и субклинического распространения опухоли была уменьшена до 46Гр, вторым этапом происходило последовательное доведение дозы до 60 Гр с РОД 2 Гр, локально облучая ложе удалённой опухоли и остаток глиобластомы. Таким образом, в ходе лучевого лечения с применением методики последовательного буста, отёк,

определяемый по T2 FLAIR, попадает в облучаемый объём в первую фазу радиотерапевтического лечения, а после 46 Гр - во вторую фазу лечения поля уменьшали до 0,5 см, таким образом целевой объём буста охватывал только остаточную опухоль и послеоперационную кисту, при этом ритм облучения и величина разовой и суммарной очаговых доз не менялись (по 2 Гр до СОД 60 Гр). Кроме этого, по общепринятым стандартам лечение больных включало приём темозоломида в дозе  $75 \text{ мг/м}^2$ , в течение всего курса радиотерапии.

На этапе радиотерапевтического планирования с целью уточнения границ возможной остаточной опухоли и получения исходных перфузионных значений всем пациентам выполнялась МРТ головного мозга с T2\* перфузией (КИ-0) на томографах с высокой напряженностью магнитного поля (Canon 1,5 Тл; Siemens 1,5 Тл), с использованием специальной головной катушки и применением гадолиний содержащих контрастных веществ, которые в своей основе имели редкоземельный металл гадолиний. Стандартный протокол МР - исследования состоял из получения серии взвешенных изображений в режимах T1ВИ, T2ВИ, T2 FLAIR, диффузионно-взвешенных изображений, перфузии в режиме T2\* и на завершающем этапе 3DT1 с контрастированием.

Результаты структурной МРТ до и после контрастирования использовались для определения локализации и измерения размеров остаточной опухоли, послеоперационной кисты и зоны гиперинтенсивного сигнала в T2FLAIR. Следующим этапом мы определяли объём опухоли по формуле:  $V_{\text{опухоли}} = \pi/6 \cdot (Dx \cdot Dy \cdot Dz)$ , где  $Dx$  - размер опухоли по оси абсцисс ( $x$ ),  $Dy$  - размер опухоли по оси ординат ( $y$ ),  $Dz$  - размер опухоли по оси аппликат ( $z$ ).

По аналогии проводился расчёт объёма послеоперационной кисты:  $V_{\text{кисты}} = \pi/6 \cdot (D1x \cdot D1y \cdot D1z)$ , где  $D1x$  - размер послеоперационной кисты по оси абсцисс ( $x$ ),  $D1y$  - размер кисты по оси ординат ( $y$ ),  $D1z$  - размер кисты по оси аппликат ( $z$ ).

Для расчёта объёма отёка первым этапом определяли объём зоны гиперинтенсивного сигнала в T2 FLAIR, формула расчёта:  $V_{\text{flair}} = \pi/6 \cdot$



$(D2x \cdot D2y \cdot D2z)$ , где  $D2x$  – размер зоны гиперинтенсивного сигнала во FLAIR по оси абсцисс ( $x$ ),  $D1y$  - размер зоны гиперинтенсивного сигнала во FLAIR по оси ординат ( $y$ ),  $D1z$  - размер зоны гиперинтенсивного сигнала во FLAIR по оси аппликат ( $z$ ) [31].

Полученные математическим способом значения объёмов опухоли, послеоперационной кисты, а также зоны гиперинтенсивного сигнала в T2 FLAIR, позволяли нам определить объём перифокального отёка, для этого использовалась формула:  $V_{отёка} = V_{flair} - (V_{опухоли} + V_{кисты})$  [31].

В ходе постпроцессинговой обработки результатов перфузионного исследования в режиме T2\* на цветовых картах в зонах интереса каждого больного определялись участки с наиболее ярким сигналом по цветовой шкале, соответствующие остаточной жизнеспособной ткани глиобластом - ROI#1; участок в зоне перифокального отёка отмечался как ROI#2, по цветовой шкале имел тёмные оттенки; условно чистый край послеоперационной кисты обозначался как ROI#3. Референтными значениями (ROI #4) были выбраны симметрично отмеченные участки неизмененного белого вещества головного мозга у каждого пациента [34]. Для каждого ROI в автоматическом режиме проводился расчёт абсолютных показателей кровотока: объём мозгового кровотока (cerebral blood volume – CBV), скорость мозгового кровотока (cerebral blood flow - CBF), среднее время прохождения или задержки контрастного вещества в обозначенном регионе мозга (mean transit time – MTT), табличные данные аппроксимировались кривыми на графике. После определения абсолютный показателей кровотока в обозначенных ROI проводился расчёт относительных “r” (relative) параметров мозгового кровотока с использованием соответствующих значений неизмененного белого вещества противоположного полушария, пример формулы расчёта относительного объёма кровотока в опухоли:  $r\ CBV_{опухоли} = \frac{CBV_{опухоли}}{CBV_{белое\ вещество}}$  [31].

По результатам проведённых магнитно-резонансных исследований больным с глиобластомой в поздний послеоперационный период, перед началом курса лучевой терапии (КИ-0), признаки остаточной ткани глиобластомы в головном мозге были выявлены в 95,9% случаев, признаки тотального удаления опухоли отмечались в 4,1%. Следует отметить, что при интерпретации данных структурной МРТ, нам, как вероятно, и многим другим врачам лучевой диагностики, пришлось столкнуться с определёнными трудностями, которые на данном диагностическом этапе могут быть обусловлены наличием у пациентов различных по степени выраженности геморрагических изменений в краевой зоне ложа удалённой опухоли, сохраняющихся гиперинтенсивными на МРТ до и после введения контрастного вещества, что значительно затрудняло достоверную визуализацию остаточной ткани опухоли. Однако, учитывая особенности структуры глиобластом, т. е. наличие в строме опухоли гипervasкуляризированных участков, существенным дополнением к структурной МРТ служило применяемое нами перфузионное исследование в режиме T2\*. Так, после первого этапа лечения в 22,4% случаев показатели перфузии позволили уточнить границы фрагментов остаточной опухоли по краю постоперационной кисты, которые на фоне эффекта геморрагического пропитывания не имели однозначной трактовки паттерна контрастного усиления. Разница медиан в видимом участке опухоли и условно чистом крае постоперационной кисты по показателям rCBV была в 3,6 раз больше, показатели rCBF отличались в 2,9 раз, показатели rMTT в 1,3 раза.

На основании проведённого анализа результатов 49 пациентов, в поздний постоперационный период, перед началом лучевого лечения, применение перфузионной методики в режиме T2\* позволило достоверно диагностировать остаточную ткань глиобластомы, дифференцировать её от зоны отёка, геморрагических изменений, что в результате повысило диагностическую ценность МРТ с контрастированием и позволило нам решить первую поставленную задачу в настоящем исследовании.

Дальнейшее исследование МРТ с перфузией, согласно клиническим рекомендациям, нами обозначенное как первое контрольное (КИ-1), всем пациентам выполнялось через 1–1,5 месяца после окончания курса лучевой терапии. Последующие контрольные этапы МР-обследования осуществлялись с интервалом 1 раз в 3 месяца. В среднем период наблюдения за больными с глиобластомой составил 4–7 месяцев. Следует отметить, что при изменении в самочувствии больного, выявлении неврологической симптоматики, интервалы между контрольными МР-обследованиями по согласованию с лечащим врачом могли быть уменьшены, с целью оказания своевременной специализированной медицинской помощи больному, коррекции выбранной лечебной тактики.

И так через 1–1,5 месяца признаки положительной динамики в первой группе больных, в лечении которых применялась стандартная лучевая терапия, были выявлены у 23 больных из 29 (79,3%). У пациентов второй группы, особенностью лечения которых явилось применение методики последовательного буста после 46 Гр, положительный терапевтический эффект в головном мозге определялся у 17 больных из 20 (85%). Таким образом, суммарно у 40 пациентов из 49 (81,6%) была выявлена положительная корреляция между уменьшением объема опухоли в диапазоне 25%–33% и уменьшением медиан значений основных перфузионных параметров в солидных фрагментах остаточной ткани глиобластом, так  $rCBV$  уменьшился на 27,8–38,5%,  $rCBF$  на 12,9–18,8%,  $rMTT$  на 9,1–15,4%, данные изменения, вероятно, были обусловлены повреждением сосудов в строме опухоли под воздействием лучевой терапии, что в результате привело к снижению кровотока в её структуре.

Что касается перифокального отёка, то на фоне ЛТ в 1-й группе больных, пролеченных по стандартной методике радиотерапии, степень выраженности его усилилась, кроме этого, определялось уменьшение показателей  $rCBV$  до 25%,  $rCBF$  до 16,7%. А увеличение параметра  $rMTT$  на 10%, т. е. задержкой контрастного вещества в обозначенном участке вещества мозга окружающего

опухоль, вероятно, могло быть обусловлено повреждающим эффектом лучевой терапии на эту зону, вследствие чего могли развиваться ишемические изменения.

Во 2-й группе с редукцией дозы после 46 Гр отёк был менее выражен, что сопровождалось нерезким снижением  $rCBV$  до 5%, медианы значений  $rCBF$ ,  $rMTT$  сохранялись без динамики. Таким образом, перфузионный метод на основании количественной оценки показателей кровотока дал возможность выявить разницу эффекта лучевой терапии по стандартной методике и с последовательным бустом.

При дальнейшей оценке результатов по МРТ с  $T2^*$  перфузией через 4–5 месяцев с момента завершения курса дистанционной лучевой терапии у пациентов первой группы с классическим режимом фракционирования признаки положительной динамики отмечались у 12 больных из 32 (37,5%). У пациентов второй группы положительный эффект от лучевой терапии был определён у 13 больных (40,6%). При положительной динамике была отмечена дальнейшая регрессия объема контраст позитивной части остаточной опухоли до 29% у 25 больных из 32, суммарно 78,1%, которая имела отрицательную корреляцию с показателями  $rCBF$ , медианы значений которых в обозначенных группах увеличились в диапазоне 2,3%–12,8%. Так же было выявлено увеличение  $rCBV$  в 1-й группе до 11%, что, вероятно, могло быть обусловлено пролиферативными процессами в остаточных фрагментах глиобластом. Кроме этого, было отмечено уменьшение времени прохождения контрастного вещества  $rMTT$  обеих групп до 5%. Нельзя исключить, что подобные изменения могли быть предикторами прогрессирования глиобластомы.

Что касается перифокального отёка при втором контрольном исследовании, несмотря на отмеченную регрессию его в пределах 4,7%–21,6%, ранее выявленные гипоперфузионные гемодинамические характеристики в этой зоне у пациентов 1-й группы, обусловленные повреждающим эффектом ЛТ, сохранялись без динамики. Во 2-й группе снижение кровотока в зоне

редукции дозы до 46 Гр, имело не столь выраженный, отсроченный характер, на что указывало снижение rCBV до 12,3%, а rCBF до 16,7% от исходных неизменённых значений.

Через 7–8 месяцев после лучевой терапии положительная динамика была диагностирована в первой группе у 10 больных из 14 (71,4%), во второй группе у 9 больных из 15 (60%). При визуальной оценке макроструктура остаточной опухоли за счёт лизиса некротизированных участков приобретала более высокий сигнал в T2-, степень фиксации контрастного вещества была менее интенсивной. Суммируя данные обеих групп, положительная динамика в отсроченном постлучевом периоде была определена 19 из 29 пациентов, 65,5% при положительной динамике была выявлена корреляция между уменьшением объема опухоли в пределах 6% - 27% и уменьшением rCBV в диапазоне 14% - 20%, а также rCBF в диапазоне 5% - 22%, а рост значений rMTT обеих групп в диапазоне 26-29% мог быть обусловлен развитием постлучевой некротической трансформации, что определялось у 6 пациентов, 31,6%.

По визуальному анализу и интерпретации перфузионных данных перифокальный отёк во время КИ-3 имел разнонаправленную динамику. Так, в группе стандартной лучевой терапии увеличение его объема коррелировало со снижением медиан rCBV, rCBF на 20% и увеличением rMTT на 22%, на фоне ишемии. В группе последовательного буста была противоположная динамика в виде подъёма rCBV, rCBF на 20%. Увеличение rMTT составило 10% от исходного, что в 2 раза меньше, чем в первой группе и, вероятно, могло быть обусловлено меньшим повреждающим воздействием лучевой терапии на эту зону.

При оценке результатов больных с глиобластомами интракраниальные изменения могли сочетать зоны лучевого повреждения и остаточную опухоль. Следует отметить, что развитие лучевых повреждений происходило в облучаемом объёме, а одним из факторов, способствующий их возникновению являлся большой объём остаточной ткани и, соответственно,

крупный объём облучаемой зоны в головном мозге. В процессе наблюдения развитие лучевых повреждений в облучаемом объёме при КИ-2 было выявлено суммарно в 11 случаях из 32 (34,4%). При КИ-3 суммарно у 7 больных из 29 (24,1%). Лучевые повреждения на обычной МРТ с контрастированием выглядели как очаги, накапливающие парамагнетик с отчётливой зоной перифокального отёка, в некоторых случаях отмечалось даже их некоторое увеличение, но при дальнейшем мониторинге результатов относительно небольшие по размеру участки регрессировали. На перфузионных картах, при постпроцессинговой обработке результатов ПВИ, лучевому повреждению соответствовали участки резко сниженного кровотока, значения  $rCBV$  и  $rCBF$  были минимальны, что являлось значимой отличительной особенностью данных участков от жизнеспособных остаточных фрагментов глиобластом.

При сравнении показателей перфузии в опухоли и некрозе с помощью критерий Манна – Уитни (U-test) показатели перфузии  $rCBV$ ,  $rCBF$ ,  $rMTT$  через 4 и 7 месяцев, по средним и медианным значениям имели достоверные различия ( $p < 0,05$ ).

Анализ результатов больных выявил картину продолженного роста глиобластомы при первом контрольном исследовании у 9 пациентов из 49, 18,4%. При этом увеличение объема опухоли в пределах 105%–173% сочеталось с некоторым уменьшением медиан значений  $rCBV$  в диапазоне 14–16%, что, вероятно, было обусловлено эффектом лучевой терапии. Остальные изучаемые нами показатели перфузии имели разнонаправленную динамику. В этой же контрольной точке рост опухоли и воздействие лучевой терапии привели к значительному увеличению отека в пределах 115%–202%, что сопровождалось уменьшением значений  $rCBV$  в пределах 16%–47% и показателей  $rCBF$  в пределах 23%–38%, медиана значений  $rMTT$  в 1-й группе сохранялась без динамики, во 2-й группе снизилась до 25%.

Через 4–5 месяцев отрицательная динамика наблюдалась у 7 пациентов ( $n=32$ ), суммарно в 21,9% в обеих группах. Увеличение объема опухоли у

пациентов 2-й группы коррелировало с резким увеличением объема кровотока  $rCBV$  на 78% и скорости кровотока  $rCBF$  на 25% с уменьшением  $rMTT$  на 35%. Рост глиобластомы у пациентов 1-й группы сопровождался снижением показателей  $rCBV$ ,  $rCBF$  и незначительным увеличением  $rMTT$ , вероятнее, обусловленным некротической трансформацией.

Анализируя динамику перифокального отека, было отмечено, что усиление степени выраженности отека у пациентов 1-й группы коррелировало со снижением в этой зоне объема кровотока  $rCBV$  на 40%. Во второй группе сохранявшаяся визуальная картина перифокального отека сочеталась с изменением количественных показателей, в частности, снижением скорости  $rCBF$  на 18% и замедлением прохождения контрастного вещества в этой зоне на что указывало увеличение параметра  $rMTT$  на 31%.

Через 7–8 месяцев на МРТ с  $T2^*$  перфузией, картина продолженного роста глиобластомы была определена у 10 пациентов из 29, суммарно 34,5%. В обеих группах при отрицательной динамике определялось увеличение объема опухоли в пределах 43%–161%, что сопровождалось увеличением  $rCBV$  максимально до 109,5%,  $rCBF$  в пределах 17,9%–63%. Параметр  $rMTT$  имел разнонаправленную динамику, так в 1-й группе отмечалось уменьшение его на 48%, а во 2-й группе - значительный рост, составивший 81,8%. Было отмечено, что несмотря на регрессию перифокального отека до 17% у пациентов из 1-й группы, вероятно, на фоне кортикостероидной терапии, медиана значений  $rCBV$  снизилась на 28,3%, а  $rCBF$  на 16,7%. Во 2-й группе происходило нерезкое увеличение отека на 7%, что сочеталось со снижением  $rMTT$  на 10%, по остальным показателям динамика не выявлена.

Полученные и проанализированные нами результаты продемонстрировали наибольшую эффективность перфузионной методики  $T2^*$  при первом и третьем контрольных исследованиях. Это объясняется выраженным ранним эффектом лучевой терапии, вызывающим некроз опухолевой массы, и развитием поздних постлучевых изменений в период 7–8 месяцев от начала терапии. Определяемая картина радионекроза в этот период имеет

характерные признаки в виде сниженных показателей CBV, CBF, в то время как за счет нарушения целостности ГЭБ при стандартной МРТ с контрастным усилением отмечается наличие зон патологического контрастирования, имеющих большую вариабельность. Наименьшую эффективность методика ПВИ показала при втором контрольном исследовании (на 4–5 месяц после лучевой терапии). Вероятнее всего, это обусловлено наличием нескольких одновременно развивающихся процессов, таких как повреждающее действие лучевой терапии, регенеративные процессы в виде формирования грануляций, а также фрагментами остаточной ткани опухоли, имеющими высокие показатели перфузии. В подобных ситуациях, с целью уточнения, рекомендовано выполнять ПЭТ с метионином.

Следующий этап нашей научной работы был посвящён исследованию общей выживаемости больных с глиобластомой Grade IV в зависимости от гемодинамических особенностей первичной опухоли, точнее остаточного её фрагмента, выявленного в головном мозге по МРТ с перфузией T2\* до начала лучевой терапии у 47 больных (95,9%), так как двое больных имели признаки тотального иссечения опухоли. Для оценки выживаемости применялся метода Каплан-Мейера. Обработка данных проводилась в статистическом пакете SPSS Statistics 27 (IBM).

Анализ результатов относительных значений объёма кровотока в остаточной ткани глиобластом позволил выявить две группы: 25 больных из 47 (51%) с показателями rCBV в опухолевом остатке  $\leq 3,30$ ; 22 пациента из 47 (44,9%), значения rCBV которых были  $\geq 3,31$ . В результате по показателю общей выживаемости были выявлены различия между группами: при относительно невысоких значениях объёма кровотока продолжительность жизни была дольше и число летальных исходов меньше; в 2 раза больше летальных исходов и меньшая продолжительность жизни, у больных с большими показателями rCBV. При этом выявленные различия по показателю общей выживаемости оказались статистически незначимы ( $p=0,287$ ), что можно



объяснить малой выборкой данных и непродолжительностью наблюдений в группах.

При анализе результатов относительных значений  $rCBF$  в остаточной ткани глиобластомы также были определены две группы: 24 пациента из 47 (49%), с относительными значениями скорости кровотока  $rCBF$  в опухолевом остатке  $\leq 2,02$ ; 23 пациента из 47 (46,9%), с относительными значениями  $rCBF > 2,03$ . В результате было выявлено, что при относительно невысоких значениях  $rCBF$  выживаемость больных была выше, а число летальных исходов в 2 раза меньше, чем при высоких значениях  $rCBF$ . Однако, выявленные различия по показателю общей выживаемости не доказаны из-за малого объема выборки и непродолжительности наблюдения ( $p=0,241$ ).

В зависимости от исходных значений показателя времени задержки контрастного вещества в опухоли  $rMTT$  были определены две группы: 26 больных из 47 (53,1%) с относительными значениями  $rMTT$  в опухолевом остатке  $\leq 1,10$ ; вторая группа 21 пациента из 47 (42,9%) значения  $rMTT$  которых были  $> 1,11$ . Различия выживаемости определялись примерно после 13–14 месяцев наблюдения, так продолжительность жизни была дольше и число летальных исходов меньше в случае пациентов, имеющих показатели  $rMTT$  в опухолевом остатке  $\leq 1,10$ . В 2 раза больше случаев с летальным исходом и меньшая продолжительность жизни отмечалась у больных с показателями  $rMTT > 1,11$ , высокие значения которых могли быть обусловлены некротической трансформацией во внутренней структуре опухоли. В результате выявлено преимущество в выживаемости при значениях  $rMTT \leq 1,10$ , однако, данные различия по показателю общей выживаемости оказались статистически незначимы ( $p=0,272$ ).

Нами также изучалась беспрогрессивная выживаемость больных с глиобластомой в зависимости от основных показателей перфузии в структуре её остаточной опухоли до начала лучевой терапии. С учётом значений параметра  $rCBV$  в группе, где были относительно невысокие значения  $\leq 3,30$ , т.е. менее выраженная васкуляризация первичной опухоли, развитие

рецидива по средним значениям происходило позднее и имело более широкий временной интервал по сравнению с группой с высокими значениями  $rCBV \geq 3,31$ , однако, достоверных различий при этом выявлено не было ( $p=0,796$ ).

Дальнейшее изучение влияния гемодинамических характеристик глиобластомы на развитие прогрессирования болезни с учётом параметра  $rCBF$ , выявило противоречивые результаты, что, вероятно, было обусловлено ограниченностью и неоднородностью данных. Так более длительный период без прогрессирования определялся в группе, где  $rCBF$  были  $\geq 2,03+$ , кроме этого, беспрогрессивных случаев в указанной группе за время наблюдения было меньше, чем при  $rCBF \leq 2,02$ , однако, медиана у больных с невысокими значениями скорости кровотока составила 14 месяцев, а в группе с повышенным  $rCBF$  достигнута на 12 месяцах ( $p=0,771$ ).

При анализе БПВ больных в зависимости от параметра  $rMTT$  относительно ранние сроки возникновения были определены во второй группе, где  $rMTT$  имел значения  $\geq 1,11$ , однако, при этом случаев опухолевой прогрессии в этой группе было больше, чем в группе с меньшими значениями, следует учесть разное количество больных в обозначенных группах. В результате при анализе БПВ больных с глиобластомой по показателю  $rMTT$  достоверных различий по медианному времени дожития выявлено не было ( $p=0,874$ ).

Таким образом, гемодинамические параметры первичной опухоли существенным образом не оказали влияния на БПВ, достоверных различий выявлено не было ( $p>0,05$ ).

Обобщив полученные данные по показателю ОВ, нами выявлено некое преимущество у больных при менее высоких значениях  $rCBV$ ,  $rCBF$ ,  $rMTT$  в опухолевом остатке, однако, различия не доказаны ( $p>0,05$ ). Тем не менее, выявленная нами тенденция по показателю ОВ даёт основание полагать, что не столь высокие показатели кровотока в опухоли, могут являться относительно благоприятным признаком, что требует дальнейшего изучения.

## ВЫВОДЫ

1. Данные ПВИ позволили достоверно определить границы остаточной опухоли глиобластом у пациентов после операции, в том числе скорректировать объём облучения у 22,4% больных за счёт оценки перфузионных параметров (повышения rCBV, rCBF в 2,4–2,96 раз).
2. Наибольшая информативность T2\* перфузии в исследуемых группах с достигнутым уменьшением объёма остаточной опухоли отмечается в ранний постлучевой период (1–1,5 месяца) в 81,6%, в поздний отсроченный период (7–8 месяцев) в 65,5%. Наименьшая эффективность методики отмечена в подострый период (4–5 месяцев), что обусловлено развитием разнонаправленных процессов.
3. При исследовании через 7–8 месяцев выявлена разница в показателях перфузии в зоне отека между больными с классическим вариантом ЛТ и группой «буст»: в зоне редукции дозы показатели rCBV, rCBF были в 1,5 раза выше, чем у больных получавших стандартный режим ЛТ, что обусловлено меньшим повреждением окружающих тканей в группе «буст».
4. Дифференциально-диагностическими признаками продолженного роста опухоли от радионекроза в отсроченный период (более 6 месяцев) являлось повышение показателей rCBV в 1,1–2,1 раз, rCBF в 1,2–1,6 раз. Доказаны значимые различия показателей перфузии в опухоли (rCBV  $2,76 \pm 2,06$ , rCBF  $1,95 \pm 1,05$ , rMTT  $1,95 \pm 1,05$ ) и в некрозе (rCBV  $0,39 \pm 0,28$ , rCBF  $0,48 \pm 0,19$ , rMTT  $0,48 \pm 0,19$ )  $p < 0,05$ .
5. Показатели T2\* перфузии (rCBV, rCBF, rMTT) остаточной опухоли до ЛТ у больных исследуемых групп не показали прогностической ценности при анализе БПВ, однако, отмечена определённая тенденция, в виде преимущества в общей выживаемости больных с относительно невысокими перфузионными значениями: rCBV  $\leq 3,30$ , rCBF  $\leq 2,02$ , rMTT  $\leq 1,10$ .

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Методику МР-перфузии в T2\* режиме следует рекомендовать к практическому применению у больных с подозрением на внутримозговое новообразование на дооперационном этапе, а также в целях уточняющей диагностики границ остаточной опухоли, в частности, глиобластомы, в отсроченном постоперационном периоде, что даст возможность с высокой точностью определить объём и оптимальную методику облучения.

Нативная часть в протоколе МРТ с T2\* перфузией должна включать в себя: T2ВИ, T2 FLAIR в аксиальной плоскости среза с толщиной 3мм, 3DT1 с толщиной 1мм, ДВИ в аксиальной плоскости, опционально - T2\* (чувствительной к продуктам крови). Для перфузионного исследования с болюс -трекингом в T2\* режиме требуется одновременное введение 20 мл гадолиний содержащего контрастного препарата с 20 мл физиологического раствора, со скоростью 4–5 мл/с. На завершающем этапе - 3DT1 + Gd.

Постпроцессинговый анализ результатов с использованием цветowych перфузионных карт и расчётом относительных гемодинамических параметров для максимальной точности и исключения возможных ошибок следует выполнять, используя в качестве «основы» серию интересующих изображений в 3DT1 с контрастированием в аксиальной плоскости среза. В качестве наиболее информативных параметров при оценке результатов T2\* перфузии следует рассматривать объём и скорость церебрального кровотока (rCBV, rCBF).

Для повышения диагностической точности МРТ в процессе мониторинга результатов комплексного лечения больных с глиобластомами головного мозга, T2\* перфузию следует включать в диагностический протокол у больных перед началом курса лучевой терапии и, в последующие МР-исследования, которые, согласно клиническим рекомендациям, необходимо выполнять через 1-1,5 месяца после окончания курса ЛТ, после чего - с интервалом каждые 3 месяца длительный срок (до 2 лет и более).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абсалямова О. В. Алешин В. А., Аникеева О. Ю. [и др.] Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с первичными опухолями головного мозга // Общероссийский союз общественных объединений. Ассоциация онкологов России. - М. - 2014. – С. 8.
2. Виниковецкая А. В., Котляров П. М., Шадури Е. В. [и др.] Перфузионная компьютерная томография в диагностике и оценке эффективности лечения злокачественных опухолей головного мозга // Диагностическая и интервенционная радиология. Материалы V Всероссийского конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2011». — 2011.— № 5 (2). — С. 95.
3. Горяйнов С.А., Потапов А. А., Игнатенко М. А. [и др.] Метастазы глиобластом: ретроспективный анализ серии из шести клинических наблюдений // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. – 2015. – Т 79. № 2. – С. 33–34.
4. Грибанова Т. Г., Фокин В.А., Мартынов Б. В. [и др.] Возможности магнитно-резонансной перфузии в дифференциальной диагностике рецидива глиальных опухолей головного мозга и постлучевых изменений // Вестник Российской Военно-Медицинской Академии. – 2014. № 4. – С. 54–57.
5. Демин Д. С., Василькив Л.М., Тулупов А.А. Современные возможности использования МР-перфузии при оценке церебрального кровотока // Вестник Новосибирского государственного университета. – 2015. – Т. 13, № 4. – С. 47–56.
6. Долгушин М.Б., Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Диагностическая нейрорадиология. Метастазы в головном мозге // - М. - 2017. - С. 84-87, 438–458.
7. Журавлева М.А., Шершевер А.С., Бенцион Д.Л. Использование перфузионной КТ в динамическом наблюдении за результатами

- комбинированного и комплексного лечения глиом головного мозга // Лучевая диагностика и терапия. – 2012. № 2 (3). – С. 58–64.
8. Каримов Ж. М. Особенности патогенеза перифокальной зоны при глиобластоме головного мозга // Здоровоохранение Кыргызстана. 2021. № 3. С. 47–54.
  9. Кобяков Г.Л., Абсалямова О.В., Бекашев А.Х. [и др.] Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) // . - М., 2020. – 138с.
  - 10.Кобякова Е. А., Усачев Д. Ю., Абсалямова О. В. [и др.] Критерии оценки ответа на лечение в нейроонкологии (RANO): применение в клинических исследованиях и в рутинной практике // Фарматека. - 2021. - №11.
  - 11.Кобяков Г. Л., Абсалямова О. В., Аникеева О. Ю. [и др.] Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4. – С. 55–79.
  - 12.Кобяков Г. Л., Абсалямова О. В., Поддубский А.А. [и др.] Классификация ВОЗ первичных опухолей центральной нервной системы 2016.: взгляд клинициста // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. - 2018. - Т. 82. № 3. - С. 88–96.
  - 13.Копылов А. Н., Гореликов П. Л., Алексеева А. И. Стволовые клетки глиобластом // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2018. № 4 (28). С. 61–67.
  - 14.Корниенко В. Н. Опухоли головного мозга // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2004. – Т. 15. № 1–2. – С. 23–30.
  15. Корниенко В. Н., Пронин И. Н. Диагностическая нейрорадиология //– М. – 2009. – Т. 2. – С. 33–59.
  - 16.Корниенко В. Н., Пронин И. Н., Голанов А. В. [и др.] Диффузно-взвешенные изображения в диагностике глиом головного мозга // Мед. визуализация. – 2000. - № 1. – С. 18–25.

17. Костеников Н.А., Поздняков А. В., Дубровская В. Ф. [и др.] Современные методы лучевой диагностики глиом // Лучевая диагностика и терапия. 2019. - N 2 (10). С. 15–23.
18. Костеников Н.А., Поздняков А. В., Илющенко Ю. Р. [и др.] Современные технологии ядерной медицины в диагностике опухолей головного мозга (обзор литературы) // Трансляционная медицина. – 2018. – Т. 5. – N 5. – С. 37–45.
19. Котляров П. М., Нуднов Н.В., Виниковецкая А.В. [и др.] Перфузионная компьютерная томография в диагностике и оценке эффективности лечения злокачественных опухолей головного мозга // Лучевая диагностика и терапия. - 2015. - № 2 (6). - С. 63–69.
20. Кумирова Э. В. Новые подходы в диагностике опухолей центральной нервной системы у детей // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2017. Т. 4. № 1. С. 37–45.
21. Лошаков В.А., Жуков В. Ю., Пронин И. Н. [и др.] Планирование хирургического доступа при удалении внутримозговых опухолей больших полушарий с использованием функциональной МРТ, навигационных систем и электрофизиологического мониторинга // Вопросы нейрохирургии. - 2010. - N 2. - С.9-14.
22. Никитин К. В. Локальные лучевые повреждения головного мозга после радиотерапии и радиохирургии интракраниальных объёмных образований: дис. канд. мед. наук: 14.01.18, 14.01.13 // – М., 2010. – с 10–11, 84–89.
23. Никитин К.В., Шишкина Л.В., Пронин И.Н. Лучевой некроз после стереотаксической радиохирургии Доброкачественной глиомы // Вопросы нейрохирургии. – 2009. - N 3. – С. 37–42.
24. Первичные опухоли центральной нервной системы. Клинические рекомендации. – М. – 2018г. – С. 52–53.
25. Подопригора А.Е. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия в диагностике объёмных заболеваний головного мозга: автореф. дис.

- канд. мед. наук.: 14.00.28; 14.00.19 // Подопригора Алексей Евгеньевич. – М., 2002. – 30 С.
- 26.Пронин И. Н., Фадеева Л. М., Подопригора А. Е. [и др.] Спиновое маркирование артериальной крови (ASL) — метод визуализации и оценки мозгового кровотока // Лучевая Диагностика и терапия. - 2012. - Т. 3, № 3. - С. 64—78.
- 27.Пронин И. Н., Л. М. Фадеева, Н. Е. Захарова [и др.] Перфузионная КТ: исследование мозговой гемодинамики в норме // Мед. визуализация. — 2007.— № 3.— С. 8–14.
- 28.Пронин И. Н., Корниенко В. Н. Диагностическая нейрорадиология Том 2 // - М. - 2009. – С. 33–59.
- 29.Ребрикова В. А., Сергеев Н. И., Падалко В.В., Котляров П. М., Солодкий В.А. Возможности МР-перфузии в оценке эффективности лечения злокачественных опухолей головного мозга // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. 2019. Т. 83. № 4. С. 113–120.
- 30.Ребрикова В. А., Сергеев Н. И., Котляров П. М., Егорова Е. В., Солодкий В.А. Возможности магнитно-резонансной томографии с перфузионной визуализацией в оценке эффективности лучевой терапии у пациентов с глиобластомами головного мозга (обзор литературы) // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. - 2022. Т. 22. - N 1. С.120-139.
- 31.Ребрикова В. А., Солодкий В. А., Сергеев Н. И. [и др.] Возможности T2\* перфузии в оценке результатов лечения различных методик лучевой терапии глиобластом головного мозга // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. - 2022. Т. 22. - N 1. С. 92–119.
- 32.Савинцева Ж. И., Скворцова Т. Ю., Трофимова Т. Н. [и др.] Сопоставление диагностической информативности диффузионно-взвешенной МРТ и T2\* МР-перфузии в дифференциальной диагностике продолженного роста церебральных опухолей и очаговых



- лучевых поражений головного мозга // Лучевая диагностика и терапия. 2015. N 4 (6). С. 27–34.
33. Савинцева Ж. И., Трофимова Т. Н., Скворцова Т. Ю. Применение T2\* МР-перфузии в дифференциальной диагностике продолженного роста церебральных опухолей и лучевых повреждений головного мозга // Медицинская визуализация. – 2012. – N 6. С. 9–15.
34. Сергеев Н. И., Ребрикова В. А., Котляров П. М., Солодкий В. А. Магнитно-резонансная томография с перфузионной визуализацией в диагностике глиобластом головного мозга (Обзор литературы) // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. - 2021. Т. 21. - N 1. С. 45–59.
35. Скворцова Т. Ю., Бродская З. Л., Малахова Е. С. [и др.] Дополнительные возможности позитронно-эмиссионной томографии в первичной диагностике церебральных опухолей // Лучевая диагностика и терапия. – 2010. – N 4. – С. 5–17.
36. Сташук Г. А., Балканов А. С. Сопоставление размеров глиобластомы и окружающего её отёка при МРТ головного мозга // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2006. - N 3. – С. 19–23.
37. Терновой С. К., Араблинский А. В., Евзиков Г. Ю. [и др.] Компьютерная и магнитно-резонансная томография в оценке радикальности хирургического лечения опухолей головного мозга // Мед. визуализация. - 2006. - N 6. - С. 84.
38. Трофимова Т. Н. Нейрорадиология: Оценка эффективности хирургии и комбинированной терапии глиом // Практическая онкология. – 2016. – Т. 17. – N 1. – Р. 32–40.
39. Улитин А. Ю., Олюшин В. Е., Поляков И. В. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга в Санкт-Петербурге // Вопросы нейрохирургии. – 2005. - N 1. – С. 6–12.
40. Шевченко Т. А. Результаты адьювантной конформной дистанционной лучевой терапии с применением последовательного буста в сочетании

- с гипертермической электротерапией у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. - 2021. Т. 21. N 4. С.1-14.
41. Шимановский Н. Л. Новые технологии МРТ с контрастным усилением Гадовистом для дифференциальной диагностики заболеваний центральной нервной системы. Часть I // Медицинский алфавит. - 2014. - Т. 1-2. - N 8. - С.12-18.
42. Banan R. The new WHO 2016 classification of brain tumors – what neurosurgeons need to know // Acta Neurochir. – 2017. – Vol. 159. – P. 403-418.
43. Bagley L.J., Grossman R.I., Judy K.D. [et al.] Gliomas: correlation of magnetic susceptibility artifact with histologic grade // Radiology. – 1997. Vol. 202. – N 2. - P. 511 - 516.
44. Barajas RF, Jr, Phillips JJ, Parvataneni R. [et al.] Regional variation in histopathologic features of tumor specimens from treatment-naive glioblastoma correlates with anatomic and physiologic MR imaging. Neuro Oncol. 2012. – V. 14. – N 7. – P 942–954.
45. Barajas RF Jr, Cha S. Benefits of dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MRI for glioma diagnosis and therapy. CNS Oncol. 2014 Nov;3(6). – P 407-19.
46. Bell D., Chitnavis B.P., Al-Sarraj S. [et al.] Pilocytic astrocytoma of the adult-clinical features, radiological features and management // Br. J. Neurosurg. - 2004. - Vol.18, №6. - P.613-616.
47. Binda E., Reynolds B., Vescovi A. Glioma stem cells: turpis omen in nomen? (the evil in the name?) // J Intern Med. – 2014. – Vol. 276 (1). – P. 25 - 40.
48. Bondy M.L., Scheurer M.E., Malmer B. [et al.] Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium / // Cancer. – 2008. - Vol. 113 (7). – P. 1953 – 1968.

49. Boudes E., Gilbert G., Leppert I. R. [et al.] Measurement of brain perfusion in newborns: pulsed arterial spin labeling (PASL) versus pseudocontinuous arterial spin labeling (pCASL) // *Neuroimage Clin.* - 2014. - Vol. 6. - P. 126–133.
50. Brada M., Ford D., Ashley S. [et al.] Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma // *Br Med J.* – 1992. - Vol. 304. – P.1343-1346.
51. Brandsma D., Stalpers L., Taal W. [et al.] Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas // *Lancet Oncol.* – 2008. – Vol. 9. – P. 453 – 461.
52. Broniscer A., Tatevossian R.G., Sabin N.D. [et al] Clinical, radiological, histological and molecular characteristics of paediatric epithelioid glioblastoma // *Neuropathol Appl Neurobiol.* – 2014. - Vol. 40. – P. 327-336.
53. Carrabba G., Venkatraghavan L., Bernstein M. Day surgery awake craniotomy for removing brain tumours: technical note describing a simple protocol // *Minim Invasive Neurosurg.* - 2008. - Vol. 51. –N 4. - P.208-210.
54. Cecchin D, Chondrogiannis S, Della Puppa A [et al.] Presurgical 99mTc-sestamibi brain SPET/CT versus SPET: a comparison with MRI and histological data in 33 patients with brain tumours // *Nucl Med Commun.* – 2009. – Vol. 30. – N 9. – P. 660-668.
55. Connelly J.M., Malkin M.G. Environmental risk factors for brain tumors // *Curr Neurol Neurosci Rep.* – 2007. – Vol. 7. – P. 208-214.
56. Constine L.S., Konski A., Ekholm S. [et al.] Adverse effects of brain irradiation correlated with MR and CT imaging // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1988. – Vol. 15. – P. 319—330.
57. Cha J., Kim S.T., Kim H-J. [et al.] Differentiation of tumor progression from pseudoprogression in patients with posttreatment glioblastoma using multiparametric histogram analysis // *AJN R Am J Neuroradiol.* – 2014. – Vol. 35. – P. 1309—1317.

58. Charalambous C., Hofman F.M., Chen T.C. Functional and phenotypic differences between glioblastoma multiforme-derived and normal human brain endothelial cells // *J Neurosurg.* — 2005. — Vol. 102. № 4.—P. 699–705.
59. Chaichana K.L., Parker S.L., Olivi A. [et al.] Long-term seizure outcomes in adult patients undergoing primary resection of malignant brain astrocytomas. Clinical article // *J Neurosurg.* – 2009. – Vol. 111. - P. 282 – 292.
60. Cho K.H., Kim J.Y., Lee S.H. [et al.] Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy in patients with highgrade gliomas / // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2010. – Vol. 78. – N 2. – P. 390–397.
61. Curran W.J., Hecht-Leavitt C., Schut L [et al.] Magnetic resonance imaging of cranial radiation lesions // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1987. – Vol. 13. – P. 1093—1098.
62. De Angelis L. Brain tumors // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol.344. № 5. — P. 114 — 123.
63. Deibler A.R., Pollock J.M., Kraft R.A. [et al.] Arterial Spin-Labeling in Routine Clinical Practice, Part 1: Technique and Artifacts // *Am. J. Neuroradiol.* - 2008. - Vol. 29, № 7. - P. 1228—1234.
64. Dhermain F., de Crevoisier R., Parker F. [et al.] Role of radiotherapy in recurrent gliomas // *Bull Cancer.* – 2004. – Vol. 91. – N 11. – P. 883-889.
65. Dimberg A. The glioblastoma vasculature as a target for cancer therapy // *Biochem Soc Trans.* – 2014. – Vol. 42. – P. 1647—1652.
66. Duran I., Raizer J. Low-grade gliomas: management issues // *Expert. Rev. Anticancer Ther.* - 2007. - Vol.7. – N 12. - P.S15-S21.
67. Ellingson B.M., Zaw T., Cloughesy T.F. [et al.] Comparison between intensity normalization techniques for dynamic susceptibility contrast (DSC)-MRI estimates of cerebral blood volume (CBV) in human gliomas // *J Magn Reson Imaging.* – 2012. – Vol. 35. – P. 1472-1477.

68. Feigl G.C., Ritz R., Moraes M. [et al.] Resection of malignant brain tumors in eloquent cortical areas: a new multimodal approach combining 5-aminolevulinic acid and intraoperative monitoring // *J. Neurosurg.* - 2010. - Vol.113. – N 2.- P.352-357.
69. Ferré J. C., Bannier E., Raoult H. [et al.] Arterial spin labeling (ASL) perfusion: techniques and clinical use // *Diagn. Interv. Imaging.* 2013. Vol. 94, № 12. P. 1211–1223.
70. Fougere C., Suchorska B. , Bartenstein P. [et al.] Molecular imaging of gliomas with PET: opportunities and limitations // *Neuro Oncol.* – 2011. – Vol. 13. – P. 806-819.
71. Friedman H.S., Kerby T., Calvert H. Temozolomide and treatment of malignant glioma // *Clin. Cancer Res.* - 2000. - Vol. 6. - P. 2585–2597.
72. Gahramanov S., Raslan A.M., Muldoon L.L. [et al.] Potential for differentiation of pseudoprogression from true tumor progression with dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced magnetic resonance imaging using ferumoxytol vs. Gadoteridol: a pilot study // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2011. – Vol. 79. – P. 514—523.
73. Giglio P, Gilbert M. Cerebral Radiation Necrosis // *Neurologist.* - 2003. – Vol. 9. – P. 180—188.
74. Griffith B., Jain R. Perfusion Imaging in Neuro-Oncology: Basic Techniques and Clinical Applications // *Magn Reson Imaging Clin N Am.* – 2016. – Vol. 24, № 4. – P. 765-779.
75. Grosu A.L., Kortmann R.D. Radiotherapy of brain tumors. New techniques and treatment strategies for // *Nervenarzt.* - 2010. -Vol. 81. – N 8. - P. 918, 920-924, 926-927.
76. Hein P., Eskey C, Dunn J., Hug E. Diffusion weighted imaging in the follow up of treated high-grade gliomas: Tumor recurrence versus radiation injury // *Am J Neuroradiol.* - 2004. - Vol. 25. - P. 201-209.
77. Hentschel S.J., Lang F.F. Current surgical management of glioblastoma // *Cancer J.* - 2003. - Vol.9. – N 2. - P. 113-125.

- 78.Herrlinger U., Forschler H., Kuker W. [et al.] Leptomeningeal metastasis: survival and prognostic factors in 155 patients // J Neurol Sci. – 2004. – Vol. 223. - P. 167 – 178.
- 79.Herzog H, Van Den Hoff J. Combined PET/MR systems: an overview and comparison of currently available options // Q J Nucl Med Mol Imaging. – 2012. – Vol. 56. – N 3. – P. 247-67.
- 80.Hollingworth W., Medina L., Lenkinski R. [et al.] A systematic literature review of magnetic resonance spectroscopy (MRS) for the characterization of brain tumors // AJNR. - 2006. - Vol. 27, N. 7. - P. 1404-1411.
- 81.Hu LS, Baxter LC, Smith KA [et al.] Relative cerebral blood volume values to differentiate high-grade glioma recurrence from posttreatment radiation effect: direct correlation between image-guided tissue histopathology and localized dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging measurements. AJNR Am. J. Neuroradiol. – 2009. – Vol. 30. – P. 552–558.
- 82.Inubushi M., Tatsumi M., Yamamoto Y. [et al.] European research trends in nuclear medicine // Ann Nucl Med. – 2018. – Vol. 32, № 9. – P. 579-582.
- 83.Karpuz M., Silindir-Gunay M., Ozer A.Y. Current and Future Approaches for Effective Cancer Imaging and Treatment // Cancer Biother Radiopharm. – 2018.- Vol. 33, № 2. – P. 39-51.
- 84.Jahng G.H., Li K.L., Ostergraard L. [et al.] Perfusion Magnetic Resonance Imaging: a comprehensive update on principles and techniques // Korean J Radiol. – 2014. – Vol. 15, № 5. – P. 554 – 577.
- 85.Jalali R., Dutta D. Factors influencing quality of life in adult patients with primary brain tumors // Neuro-Oncol . – 2012. – Vol. 14. – N 4. – P. 8-16.
- 86.Johnson J., Wilson T. A model for the capillary exchange // Am J Physiol. - 1966. - Vol. 210. - P. 1299-1303.
- 87.Keime-Guibert F., Chinot O., Taillandier L. [et al.] Radiotherapy for glioblastoma in the elderly // N Engl J Med. – 2007. – Vol. 356. - P. 1527 - 1535.

- 88.Kerkhof M., Dielemans J.C., M.S. van Breemen [et al.] Effect of valproic acid on seizure control and on survival in patients with glioblastoma multiforme // *Neuro Oncol.* – 2013. – Vol. 15. - P. 961-967.
- 89.Kickingeder P., Wiestler B., Sahm F. [et al.] Primary central nervous system lymphoma and atypical glioblastoma: multiparametric differentiation by using diffusion-, perfusion-, and susceptibility-weighted MR imaging // *Radiology.* – 2014. - Vol. 272. – P. 843-850.
- 90.Klein M. Health-related quality of life aspects in patients with low- grade glioma // *Adv. Tech. Stand. Neurosurg.* - 2010. - Vol.35. - P.213-235. (112)
- 91.Kleinschmidt - DeMasters B.K., Aisner D.L., Birks D.K. [et al.] Epithelioid GBMs show a high percentage of BRAF V600E mutation // *Am J Surg Pathol.* – 2013. - Vol. 37. – P. 685 – 698.
- 92.Kong D.S., Kim S.T., Kim E. H. [et al.] Diagnostic dilemma of pseudoprogression in the treatment of newly diagnosed glioblastomas: the role of assessing relative cerebral blood flow volume and oxygen-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation status // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2011. – Vol. 32. – P. 382—387.
- 93.Kostron H., Rossler K. Surgical intervention in patients with malignant glioma // *Wien Med Wochenschr.* – 2006. – Vol. 156. – P. 338-341.
- 94.Kuhnt D., Becker A., Ganslandt O. [et al.] Correlation of the extent of tumor volume resection and patient survival in surgery of glioblastoma multiforme with high-field intraoperative MRI guidance // *Neuro Oncol.* - 2011. - Vol.13. – N 12. - P.1339-1348.
- 95.Lakicevic G., Splavski B., Brekalo Z. The value of stereotactic biopsy in improving survival and quality of life for malignant brain glioma patients // *Coll Antropol.* – 2010. –Vol. 34. – N 1. – P. 93-97.
- 96.Larsson E.M., Wikstrom J. Overview of neuroradiology // *Handb Clin Neurol.* – 2017. – Vol.145. – P. 579-599.
- 97.Lathia J., Mack S., Mulkearns-Hubert E. [et al.] Cancer stem cells in glioblastoma // *Genes dev.* – 2015. - Vol. 29. - P. - 1203–1217.

98. LaViolette P.S., Cohen A.D., Prah M.A. [et al.] Vascular change measured with independent component analysis of dynamic susceptibility contrast MRI predicts bevacizumab response in high-grade glioma // *Neuro Oncol.* – 2013. – Vol. 15. – N 4. – P. 442-450.
99. Lee S.K. Diffusion tensor and perfusion imaging of brain tumors in high-field MR imaging // *Neuroimaging Clin N Am.* – 2012. – Vol. 22. – P. 123-134.
100. Leimgruber A., Ostermann S., Yeon E.J. [et al.] Perfusion and diffusion MRI of glioblastoma progression in a four-year prospective temozolomide clinical trial // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2006. – Vol. 64. – P. 869—875.
101. Levin V.A., Yung W.K.A., Bruner J. [et al.] Phase II study of accelerated fractionation radiation therapy with carboplatin followed by PCV chemotherapy for treatment of anaplastic gliomas // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2002. – Vol. 53. – P. 58—66.
102. Leon S.P., Folkerth R.D., Black P.M. Microvessel density is a prognostic indicator for patients with astroglial brain tumors // *Cancer.* – 1996. – Vol. 77. – P. 362—372.
103. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G. [et al.] The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary // *Acta Neuropathol.* – 2016. - Vol. 131. – P. 803-820.
104. Li Y., Lupo J.M., Polley M.Y. [et al.] Serial analysis of imaging parameters in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme // *Neuro Oncol.* – 2011. – Vol. 13. – P. 546—557.
105. Lin L, Xue Y, Duan Q [et al.] The role of cerebral blood flow gradient in peritumoral edema for differentiation of glioblastomas from solitary metastatic lesions // *Oncotarget.* - 2016; 7: 69051–69059.
106. Linhares P, Carvalho B, Figueiredo R, et al. Early pseudoprogression following chemoradiotherapy in glioblastoma patients: the value of RANO evaluation // *J Oncol* 2013; 2013:690585.



107. Livieratos L. Technical pitfalls and limitations of SPECT/CT // *Semin Nucl Med.* – 2015. – Vol. 45, № 6. – P. 530-40.
108. Lubelski D., Abdullah K.G., Weil R.J. [et al.] Bevacizumab for radiation necrosis following treatment of high grade glioma: a systematic review of the literature // *J. Neurooncol.* – 2013. – Vol. 115. – N 3. – P. 317—322.
109. Mabray M.C., Barajas R.F. Jr, Cha S. Modern brain tumor imaging // *Brain Tumor Res Treat.* – 2015. – Vol. 3, № 1. – P. 8-23.
110. A. Malmstrom, B.H. Gronberg, C. Marosi [et al.] Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 13. – P . 916-926.
111. Mallick S., Kunhiparambath H., Gupta S. Hypofractionated accelerated radiotherapy (HART) with concurrent and adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: a phase II randomized trial (HART-GBM trial) // *J Neurooncol.* – 2018. – Vol. 140. – N 1. – P. 75-82.
112. Mangla R, Singh G, Ziegelitz D, et al. Changes in relative cerebral blood volume 1 month after radiation-temozolomide therapy can help predict overall survival in patients with glioblastoma // *Radiology.* – 2010. – Vol. 256. - N 2. – P. 575–584.
113. Majos C., Cos M., Castafier S. [et al.] Early post-operative magnetic resonance imaging in glioblastoma: correlation among radiological findings and overall survival in 60 patients // *Eur Radiol.* – 2016. – Vol. 26. – P. 1048—1055.
114. Matsusue E., Fink R.J., Rockhill J.K. [et al.] Distinction between glioma progression and post\_radiation change by combined physiologic MR imaging // *Diagnostic Neuroradiol.* – 2010. – Vol. 52. – P. 297–306.
115. McDonald M.W., Shu H.K., Curran W.J. [et al.] Pattern of failure after limited margin radiotherapy and temozolomide for glioblastoma // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2011. –Vol. 79. – N 1. – P. 130-136.

116. Minniti G., Traish D., Ashley S. [et al.] Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update after an additional 10 years // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2005. – Vol. 90 (2). – P. 800-804.
117. Mitchell P., Ellison D.W., Mendelow A.D Surgery for malignant gliomas: mechanistic reasoning and slippery statistics // *Lancet Neurol.* - 2005. - Vol.4. – N 7. - P.413-422.
118. Miwa K., Shinoda J., Yano H. [et al.] Discrepancy between lesion distributions on methionine PET and MR images in patients with glioblastoma multiforme: insight from a PET and MR fusion image study // *J.Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 2004.— Vol. 75. – N 10.— P. 1457–1462.
119. Mouer-Hartmann W., Herminghaus S., Krings T. [et al.] Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions // *Neuroradiology.* - 2002. - Vol. 44. - P. 371-381.
120. Mullins ME, Barest GD, Schaefer PW, et al. Radiation necrosis versus glioma recurrence: conventional MR imaging clues to diagnosis // *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; Vol. 26. P. 1967–1972.
121. Nazzaro J.M., Neuwelt E.A. The role of surgery in the management of supratentorial intermediate and high-grade astrocytomas in adults // *J Neurosurg.* – 1990. – Vol. 73. – N 3. – P. 331-344.
122. Nariari T., Tanaka Y., Wakimoto H. [et al.] Usefulness of L-[methyl-11C] methionine positron-emission tomography as a biological monitoring tool in the treatment of glioma // *J.Neurosurg.*— 2005.— Vol. 103. –N 3.— P. 498–507.
123. NCCN Guidelines Version 2.2019 Central Nervous Systems Cancers. Principles of radiation therapy for brain and spinal cord.
124. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Central Nervous System Cancers. Version 3.2019

125. Nieder C., Mehta M.P. Advances in translational research provide a rationale for clinical re-evaluation of high-dose radiotherapy for glioblastoma // *Med Hypotheses*. - 2011. - Vol. 76. – N 3. - P. 410-413.
126. Noguchi T., Yoshiura T., Hiwatashi A. [et al.] Perfusion imaging of brain tumors using arterial spin-labeling: correlation with histopathologic vascular density // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 2008. – Vol. 29. – P. 688—693.
127. Ostrom Q.T., Gittleman H., Truitt G. [et al.] CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011–2015 // *Neuro-Oncology*. – 2018. - Vol. 20 (4). – P. 1 – 86.
128. Ostrom Q.T., Barnholtz-Sloan J.S. Current state of our knowledge on brain tumor epidemiology // *Curr Neurol Neurosci Rep*. – 2011. – Vol. 11 (3). – P. 329-335.
129. Ostrom Q.T., Blank P.M., Kruchko C. [et al.] Alex's Lemonade Stand Foundation infant and childhood primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007–2011 // *Neuro-Oncology*. – 2015. - Vol. 16 (10). - P. 1–36.
130. Park J.E., Ryu K.H., Kim H.S. [et al.] Perfusion of surgical cavity wall enhancement in early post-treatment MR imaging may stratify the time-to-progression in glioblastoma // *PLoS*. – 2017. – Vol. 12. – N 7. – P. 1-13.
131. Patel P., Baradaran H., Delgado D. [et al.] MR perfusion weighted imaging in the evaluation of high-grade gliomas after treatment: a systematic review and meta-analysis // *Neuro Oncol*. – 2017. – Vol. 19. – N 1. – P. 118-127.
132. Petcharunpaisan S, Ramalho J, Castillo M. Arterial spin labeling in neuroimaging // *World J. Radiol*. - 2010. - Vol. 2, № 10. - P. 384—398. (67)

133. Picht T., Kombos T., Gramm H. [et al.] Multimodal protocol for awake craniotomy in language cortex tumour surgery // *Acta Neurochir. (Wien)*. - 2006. - Vol.148. –N 2.-P.127-138.
134. Pignatti F., van den Bent M., Curran D. [et al.] Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma // *J Clin Oncol.* - 2002. - Vol. 20. – N 8. - P. 2076-2084.
135. Pizzini F., Farace P., Zanoni T. [et al.] Pulsed-arterial-spin-labeling perfusion 3T MRI following single seizure: a first case report study // *Epilepsy Res.* – 2008. Vol. 81(2-3). – P. 225-227.
136. Pruzincova L., Steno J., Srbecky M. [et al.] MR imaging of late radiation therapy and chemotherapy induced injury: a pictorial essay // *Eur. Radiol.* – 2009. – Vol. 19. – P. 2716—2727.
137. Raab P., Hattingen E., Franz K. [et al.] Cerebral gliomas: diffusional kurtosis imaging analysis of microstructural differences // *Radiology.* – 2010. – Vol. 254, № 3. – P. 876–881.
138. Rabinov J., Lee P., Barker F. [et al] In vivo 3-T MR spectroscopy in the distinction of recurrent glioma versus radiation effects: Initial experience // *Radiology.* - 2002. - Vol. 225. - P. 871-879.
139. Roa W., Brasher P.M., Bauman G. [et al] Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial // *J Clin Oncol.* – 2004. – Vol. 22. - P. 1583-1588.
140. Ruben J.D., Dally M., Bailey M. [et al.] Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy // *Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2006. – Vol. 65. – P. 499—508.
141. Russell S.M., Kelly P.J. Incidence and Clinical Evolution of Postoperative Deficits after Volumetric Stereotactic Resection of Glial Neoplasms Involving the Supplementary Motor Area // *Neurosurg.* - 2003. - Vol. 52. –N 3. - P.506 - 516.

142. Server A, Josefsen R, Kulle B [et al.] Proton magnetic resonance spectroscopy in the distinction of high-grade cerebral gliomas from single metastatic brain tumors. *Acta Radiologica*. 2010; 51: 316–325.
143. Schweitzer T., Vince G.H. , Herbold C. [et al.] Extraneural metastases of primary brain tumors // *J Neurooncol*. – 2001. - Vol. 53. - P. 107-114.
144. Shaw E.G., Berkey B., Coons S.W. [et al.] Recurrence following neurosurgeon-determined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma: results of a prospective clinical trial // *J Neurosurg*. – 2008. – Vol. 109. – N 5. – P. 835 – 841.
145. Shaw E.G. Nothing ventured, nothing gained: treatment of glioblastoma multiforme in the elderly // *J. Clin. Oncol*. - 2004. - Vol.22. – N 9. - P. 1540-1541.
146. Shaw E., Arusell R., Scheithauer B. [et al.] Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial lowgrade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group // *J. Clin. Oncol*. - 2002. - Vol.20. – N 9. - P.2267-2276.
147. Schneider T., Mawrin C, Scherlach C. [et al.] Gliomas in adults // *Dtsch Arztebl. Int*. - 2010. - Vol.107. – N 45. - P.799-807.
148. Shibata Y, Yamamoto T, Takano S [et al.] Direct comparison of thallium-201 and technetium-99m MIBI SPECT of a glioma by receiver operating characteristic analysis // *J Clin Neurosci*. – 2009. – Vol. 16. – N 2. – P. 264-269.
149. Shiroishi M., Castellazzi G., Boxerman J. [et al.] Principles of T2\* weighted dynamic susceptibility contrast MRI technique in brain tumor imaging // *J. Magn. Reson. Imaging*. – 2015. – Vol. 41. – P. 296-313.
150. Schor—Bardach R., Alsop D.C., Pedrosa I. [et al.] Does arterial spin-labeling MR imaging-measured tumor perfusion correlate with renal cell cancer response to antiangiogenic therapy in a mouse model? // *Radiology*. – 2009. – Vol. 251. – P. 731—742.

151. Shukla G., Alexander G.S., Bakas S. [et al.] Advanced magnetic resonance imaging in glioblastoma: a review // *Chin Clin Oncol.* – 2017. – Vol. 6, № 4. – P. 40.
152. Sugahara T., Korogi Y., Tomiguchi S. [et al.] Posttherapeutic intraaxial brain tumor: the value of perfusion-sensitive contrast-enhanced MR imaging for differentiating tumor recurrence from nonneoplastic contrast-enhancing tissue // *Am. J. Neuroradiol.* – 2000. – Vol. 21. – N 5. – P. 901–909.
153. Smith J.S., Chang E.F., Lamborn K.R.[ et al.] Role of extent of resection in the longterm outcome of low-grade hemispheric gliomas // *J Clin Oncol.* - 2008. - Vol. 26. - N 8. - P. 1338-1345.
154. Sorensen A.G., Batchelor T.T., Zhang W.T. A “Vascular normalization index” as potential mechanistic biomarker to predict survival after a single dose of cediranib in recurrent glioblastoma patients // *Cancer Res.* – 2009. – Vol. 69. – Vol. 5296—5300.
155. Stupp R. Malignant glioma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol.* – 2007. – Vol. 18. – N 2. P. 69-70.
156. Stupp R., Heri M.E., Mason W.P. [et al.] Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis EORTC-NCIC trial // *Lancet Oncology.* - 2009. - Vol. 10. – N 5. - P. 459-466.
157. Stupp R., Tonn J.C., Brada M. [et al.] ESMO Guidelines Working Group 2010. High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of oncology.* - 2010. Vol. 21. - P. 190-193.
158. Stylianopoulos T., Jain R.K. Combining two strategies to improve perfusion and drug delivery in solid tumors // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2013. – Vol. 110. – P.18632—18637.

159. Stummer W., Reulen H.J., Meinel T. [et al.] Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias // *Neurosurgery*. – 2008. – Vol. 62. – N 3. – P. 564-576.
160. Suzuki M., Nakamatso K., Kanamori S. [et al.] Feasibility study of the simultaneous integrated boost (SIB) method for malignant gliomas using intensity-modulated radiotherapy (IMRT) // *Jpn J Clin Oncol*. – 2003. – Vol. 33. – N 6. – P. 271–277.
161. Takano S., Kimu H., Tsuda K. [et al.] Decrease in the apparent diffusion coefficient in peritumoral edema for the assessment of recurrent glioblastoma treated by bevacizumab // *Acta Neurochir Suppl*. – 2013. – Vol. 118. – P.185—189.
162. Talacchi A., Santini B., Savazzi S. [et al.] Cognitive effects of tumour and surgical treatment in glioma patients // *J Neurooncol*. – 2011. – Vol. 103. – N 3. – P. 541 – 549.
163. Tanaka Y., Fujii M., Saito T. [et al.] Radiation therapy for brain tumors // *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*. - 2004 . – Vol. 64. – N 7. – P. 387-393.
164. Taphoorn M.J., Stupp R., Coens C. [et al.] Health-related quality of life in patients with glioblastoma: a randomised controlled trial // *Lancet Oncol*. – 2005. - Vol. 6. - P. 937 – 944.
165. Taylor M., Chambers A., Perry J. [et al.] Evidence-based review of the role of surgery for malignant glioma // *Curr. Oncol*. - 2004. - Vol.11. - P.53-62.
166. Tofts P., Brix G., Buckley D. [et al.] Estimating kinetic parameters from dynamic contrast – enhanced T (1) – weighted MRI of a diffusible tracer: standardized quantities and symbols // *Magn. Reson.imaging*. – 1999. – Vol. 10, № 3. – P. 223-232.
167. Tropine A., Vucurevic G., Delani P. [et al.] Contribution of diffusion tensor imaging to delineation of gliomas and glioblastomas // *J. Magn. Reson. Imaging*. – 2004. – Vol. 20, № 6. – P. 905–912.

168. Truc G., Bernier V., Mirjolet C. [et al.] A phase I dose escalation study using simultaneous integrated-boost IMRT with temozolomide in patients with unifocal glioblastoma // *Cancer Radiother.* – 2016. – Vol. 20. – N 3. – P. 193-198.
169. Tsien C., Galban C.J., Chenevert T.L. [et al.] Parametric response map as an imaging biomarker to distinguish progression from pseudoprogression in high-grade glioma // *J Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 2293—2299.
170. Tsitlakidis A., Foroglou N., Venetis C.A. [et al.] Biopsy versus resection in the management of malignant gliomas: a systematic review and meta-analysis // *J Neurosurg.* – 2010. – Vol. 112. – N 5. – P. 1020-1032.
171. Van Cauter S., Veraart J., Sijbers J. [et al.] Gliomas: diffusion kurtosis MR imaging in grading // *Radiology.* – 2012. – Vol. 263, № 2. – P. 492–501.
172. Verma N., Cowperthwaite M.C., Burnett M.G. [et al.] Differentiating tumor recurrence from treatment necrosis: A review of neuro-oncologic imaging strategies // *Neuro Oncol.* – 2013. – Vol. 15. – P. 515—534.
173. Voglein J1, Tuttonberg J, Weimer M. [et al.] Treatment monitoring in gliomas: comparison of dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced and spectroscopic MRI techniques for identifying treatment failure. *Invest. Radiol.* 2011;46(6):390–400.
174. Voges J., Herholz K., Holzer T. [et al.] <sup>11</sup>C-methionine and <sup>18</sup>F-2-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a tool for diagnosis of cerebral glioma and monitoring after brachytherapy with <sup>125</sup>I seeds // *Stereotact. Funct. Neurosurg.*— 1997.— Vol. 69.— P. 129–135.
175. Watts J.M., Whitlow C.T., Maldjian J.A. Clinical applications of arterial spin labeling // *NMR Biomed.* – 2013. – Vol. 26, № 8. – P. 892-900.
176. Weidner N. Tumoural vascularity as a prognostic factor in cancer patients: the evidence continues to grow // *J Pathol.* – 1998. – Vol. 184, № 2. – P. 119-122.



177. M. Weller, M. van den Bent, K. Hopkins [et al.] EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15. – P. e395-e403.
178. Wen P.Y., Chang S.M., Van den Bent M.J. [et al.] Response assessment in neuro-oncology clinical trials // *J Clin Oncol.* – 2017. – Vol.35. – N 21. – P. 2439–49.
179. Whittle I.R., Basu N., Grant R. [et al.] Management of patients aged >60 years with malignant glioma: good clinical status and radiotherapy determine outcome // *Br. J. Neurosurg.* - 2002. - Vol.16. – N 4. - P.343-347.
180. Wick W., Menn O., Meisner C. [et al.] Pharmacotherapy of epileptic seizures in glioma patients: who, when, why and how long? // *Oncologie.* – 2005. – Vol. 28. - P. 391-396.
181. Wick W., Stupp R., Beule A. [et al.] A novel tool to analyze MRI recurrence patterns in glioblastoma // *Neuro Oncol.* - 2008. - Vol.10. – N 6. - P. 1019-1024.
182. Wirsching H.G., Galanis E., Weller M. Glioblastoma // *Handb Clin Neurol.* – 2016. – Vol. 134. - P. 381-397.
183. Wit M.C., Bruin H.G., Eijkenboom W. [et al.] Immediate post-radiotherapy changes in malignant glioma can mimic tumor progression // *Neurology.* – 2004. – Vol. 63. – P. 535 – 537.
184. Yuile P. Survival of glioblastoma patients related to presenting symptoms, brain site and treatment variables / Yuile P., Dent O., Cook R. [et al.] // *J Clin Neurosci.* – 2006. – Vol. 13. - P. 747-751.
185. Yung W.K., Albright R.E., Olson J. [et al.] A phase II study of temozolomide versus procarbazine in patients with in glioblastoma multiforme at first relapse // *Br. J. Cancer.* - 2000. - Vol. 83. - P. 588–593.
186. Young R.J., Gupta A., Shah A.D. [et al.] Potential utility of conventional MRI signs in diagnosing pseudoprogression in glioblastoma // *Neurology.* – 2011. – Vol. 76. – N 22. – P. 1918—1924.

187. Zhao S., Jiang X., Xue D., Chen D. Glioma prostaglandin levels correlate with brain edema // J.Tongji Med Univ. - 1998. - Vol.18. № 2. - P.115 - 118.
188. Zonari P., Baraldi P., Crisi G. Multimodal MRI in the characterization of glial neoplasms: the combined role of single-voxel MR spectroscopy, diffusion imaging and echo-planar perfusion imaging // Neuroradiology. – 2007. – Vol. 49, № 10. – P. 795–803.
189. Zschaek S., Wust P., Graf R. [et al.] Locally dose-escalated radiotherapy may improve intracranial local control and overall survival among patients with glioblastoma // Radiat Oncol. – 2018. – Vol. 13. – N 1. – P. 251.