

Возможности магнитно-резонансной томографии в режиме SWI в дифференциальной диагностике глиом (G_3 – G_4) и первичных лимфом головного мозга

Д.В. Сашин, М.Б. Долгушин, Е.А. Кобякова, А.Х. Бекашев, А.С. Субботин,
Э.А. Нечипай, Д.С. Романов, Н.А. Козлов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Денис Вячеславович Сашин denchevs70@gmail.com

Цель исследования — оценка возможностей магнитно-резонансной томографии (МРТ) в режиме SWI (susceptibility weighted imaging, изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости) в дифференциальной диагностике глиом и первичных лимфом головного мозга.

Материалы и методы. Обследованы 54 пациента (27 (50 %) мужчин, 27 (50 %) женщин, средний возраст 57,9 года) с объемными образованиями головного мозга. При гистологическом исследовании операционного материала верифицированы опухоли глиальной природы у 41 пациента (глиобластомы — у 26, анапластические астроцитомы — у 15) и первичные лимфомы головного мозга у 13 пациентов. МРТ головного мозга проводили на томографах с индукцией магнитного поля 3 и 1,5 Тл. Проведена полуколичественная оценка данных МРТ в режиме SWI на основе наличия ITSS (intratumoral susceptibility signals, внутриопухолевые сигналы восприимчивости), отражающих выраженность нарушений внутритканевой сосудистой архитектоники и наличие микрокровоизлияний.

Результаты. Изменения, соответствующие ITSS 3, в глиобластомах (G_4) выявлены во всех 26 (100 %) случаях, в структуре глиом (G_3) в 3 (20 %) наблюдениях выявлены изменения, соответствующие ITSS 3, в остальных 12 (80 %) случаях — ITSS 2. В структуре лимфом головного мозга изменения, соответствующие ITSS 1, обнаружены в 4 (30,7 %) случаях, ITSS 0 — в 9 (69,3 %).

Заключение. МРТ в режиме SWI представляет перспективным методом количественной оценки патологических изменений опухолевой сосудистой архитектоники и интратуморальных кровоизлияний благодаря высокой специфичности в дифференциальной диагностике злокачественных глиом и лимфом головного мозга, активно накапливающих контрастное вещество.

Ключевые слова: глиомы, первичные лимфомы головного мозга, магнитно-резонансная томография, SWI, неопластический ангиогенез

Для цитирования: Сашин Д.В., Долгушин М.Б., Кобякова Е.А. и др. Возможности магнитно-резонансной томографии в режиме SWI в дифференциальной диагностике глиом (G_3 – G_4) и первичных лимфом головного мозга. Опухоли головы и шеи 2020; 10(2): 38–45.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-2-38-45



Possibilities of magnetic resonance imaging in SWI mode in differential diagnosis of brain gliomas (G_3 – G_4) and primary lymphomas

D.V. Sashin, M.B. Dolgushin, E.A. Kobyakova, A.Kh. Bekyashev, A.S. Subbotin, E.A. Nechipay, D.S. Romanov, N.A. Kozlov

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

The study objective is to assess the possibilities of magnetic resonance imaging (MRI) in SWI (susceptibility weighted imaging) in the differential diagnosis of glial brain tumors and primary brain lymphomas.

Materials and methods. Fifty-four patients with brain tumors were studied (men — 27 (50 %), women — 27 (50 %)). Average age 57.9 years. Histological examination of the surgical material revealed the glial nature of tumors in 41 patients (26 of them with glioblastoma, anaplastic astrocytomas — 15), primary brain lymphomas — in 13 patients. Brain MRI was performed using tomographs with a magnetic field of 3 and 1.5 T. A semi-quantitative assessment of the data obtained in the SWI mode based on the classification of ITSS (intratumoral susceptibility signals), reflecting the severity of interstitial vascular architectonics and microbleeding.

Results. The degree of ITSS was 3 in glioblastomas (G_4) in 26 (100 %) cases, in the structure of gliomas (G_3) the ITSS values were 3 in 3 (20 %) cases, in the remaining 12 (80 %) cases — ITSS 2. In the group of primary brain lymphomas, the ITSS 1 was in 4 (30.7 %) cases, ITSS 0 was in 9 (69.3 %) cases.

Conclusion. MRI in SWI mode is a promising technique that allows one to quantify the degree of pathological changes in tumor vascular architectonics and intratumoral hemorrhages and has shown high specificity in the differential diagnosis of malignant gliomas and lymphomas of the brain, accompanied by active accumulation of contrast medium.

Key words: brain glioma, primary brain lymphoma, magnetic resonance imaging, SWI, neoangiogenesis

For citation: Sashin D.V., Dolgushin M.B., Kobyakova E. A et al. Possibilities of magnetic resonance imaging in SWI mode in differential diagnosis of brain gliomas (G_3 – G_4) and primary lymphomas. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2020;10(2):38–45. (In Russ.).

Введение

Наиболее часто встречающимися новообразованиями головного мозга являются глиомы: глиобластомы, диффузные астроцитомы, анапластические астроцитомы, на долю которых приходится 45,6 % всех случаев первичных опухолей головного мозга [1]. Первичные лимфомы центральной нервной системы (ЦНС) — чаще форма неходжкинских лимфом, которые поражают головной и спинной мозг, их оболочки, заднюю камеру глаза [2]. Они составляют около 5 % от общего числа случаев первичных опухолей ЦНС и 12 % всех экстракраниальных лимфом [3].

Известно, что глиобластомы обладают крайне высокой способностью продуцировать по мере своего роста ангиогенные факторы и стимулировать рост патологических сосудов в своей структуре, обеспечивая себя кислородом, питательными веществами, выводя метаболиты [4]. В исследованиях первичных лимфом головного мозга, напротив, не наблюдалось усиленной продукции фактора VEGF (а если наблюдалось, то лишь в небольшом числе случаев), ответственного за патологический неоангиогенез, поэтому плотность микрососудистой сети была низкой [5–8].

Актуальную проблему современной нейрорадиологии и нейрохирургии представляет собой неинвазивная дооперационная дифференциальная диагностика этих нозологий, так как именно правильно поставленный диагноз играет ключевую роль в выборе тактики лечения. В случае глиальной природы новообразования чаще выбирают хирургическую тактику, а при первичных лимфомах ЦНС — стереотаксическую биопсию с дальнейшей лекарственной терапией. «Золотым стандартом» диагностики этих опухолей считается магнитно-резонансная томография (МРТ), но поскольку МРТ в стандартных режимах (T1, T2, FLAIR и т.д.), даже с внутривенным контрастированием, далеко не всегда дает возможность провести точную дифференциальную диагностику, большую важность приобретает поиск других режимов, способных ее обеспечить.

Режим SWI (susceptibility weighted imaging, изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости) основан на последовательности «градиентное эхо» (gradient echo, GRE, он же T2*), но при этом обладает более высокой чувствительностью и восприимчивостью по сравнению с обычными T2*-взвешенными последовательностями за счет более длинного TE, скомпенсированными по потокам, и содержит информацию о фазовой составляющей изображения в каждом вокселе [9–12]. SWI объединяет магнитное T2*-изображение с филь-

трованным фазовым изображением, полученным с помощью последовательности «градиентное эхо» [13]. В многочисленных исследованиях было доказано, что режим SWI гораздо более чувствителен в визуализации мелких сосудов (артериол, венул) (рис. 1), продуктов распада гемоглобина, наличие или отсутствие которых в структуре новообразований головного мозга может коррелировать с гистологической картиной [14–18].

Цель данного исследования — оценка возможностей МРТ в режиме SWI в дифференциальной диагностике глиом и первичных лимфом головного мозга.

Материалы и методы

В исследование включены 54 пациента (27 (50 %) мужчин, 27 (50 %) женщин, средний возраст 57,9 года) с объемными новообразованиями головного мозга. При гистологическом исследовании операционного материала или материала, полученного при стереотаксической биопсии, верифицированы опухоли глиальной природы у 41 пациента (глиобластомы — у 26, анапластические астроцитомы — у 15) и первичные лимфомы ЦНС у 13 пациентов. МРТ головного мозга проводили на томографе с индукцией магнитного поля 3 Тл (Skyra, Siemens AG, Германия) и 1,5 Тл (Avanto, Siemens, Германия). Использовали стандартные последовательности

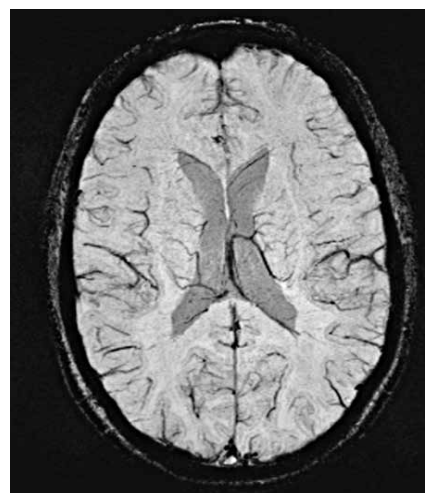


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга в режиме SWI, аксиальная проекция. Норма. Визуализируются множественные вены в виде гипointенсивных изогнутых линий, затылочная порция верхнего сагиттального синуса головного мозга. Желудочки головного мозга дают умеренно гипointенсивный сигнал

Fig. 1. Axial SWI magnetic resonance image. Normal. Multiple veins (hypointense curved lines) are visualized; occipital portion of the superior sagittal sinus of the brain. The ventricles show moderate hypointense signals

до внутривенного введения контрастного вещества: T1-SE (TR/TE 6600/100), T2-SE (2000/9), T2-FLAIR (9000/81), DWI (7700/98, b-values 50 и 1000) — для томографа с индукцией поля 3 Тл, T1-SE (162/5,0), T2-SE (4500/100), T2-FLAIR (9000/92), DWI (3400/102, b-values 50 и 1000) для томографа с индукцией поля 1,5 Тл, SWI (TR/TE 49,0/40,0) — для томографов с индукцией поля 3 и 1,5 Тл, T1-VIBE после внутривенного введения контрастного вещества с последующей трехмерной реконструкцией — для томографов с индукцией поля 3 и 1,5 Тл, а также SWI после введения контрастного вещества (TR/TE 49,0/40,0) — для томографов с индукцией поля 3 и 1,5 Тл. Внутривенное контрастирование осуществляли путем болюсного введения в кубитальную вену контрастного вещества (Gd-DTPA-BMA; Omniscan, GE Healthcare, Норвегия) в количестве 0,1 ммоль/кг массы тела.

Полуколичественная оценка поражения вещества головного мозга основана на выявлении в режиме SWI

гипоинтенсивных структур в структуре опухолевой ткани — внутриопухолевых сигналов восприимчивости (intratumoral susceptibility signals, ITSS), которые не визуализировались при рутинных последовательностях МРТ. ITSS представляют собой точечные и/или линейные структуры [19]. Точечный участок в нашем исследовании расценивался как микрогеморрагия, а линейный — как внутриопухолевый кровеносный сосуд. S. M. Park и соавт. в 2009 г. предложили классификацию поражений вещества головного мозга на основе выявления ITSS: отсутствие изменений — ITSS 0; 1–5 точечных и/или линейных участков гипоинтенсивного сигнала — ITSS 1; 6–10 точечных и/или линейных участков — ITSS 2; 11 и более точечных и/или линейных участков на срезе с максимальными изменениями данного показателя — ITSS 3 (рис. 2) [12, 19].

Изображения в режиме SWI оценивали два рентгенолога независимо друг от друга, после сравнения данных доля расхождений в оценке ITSS составила 1 %.

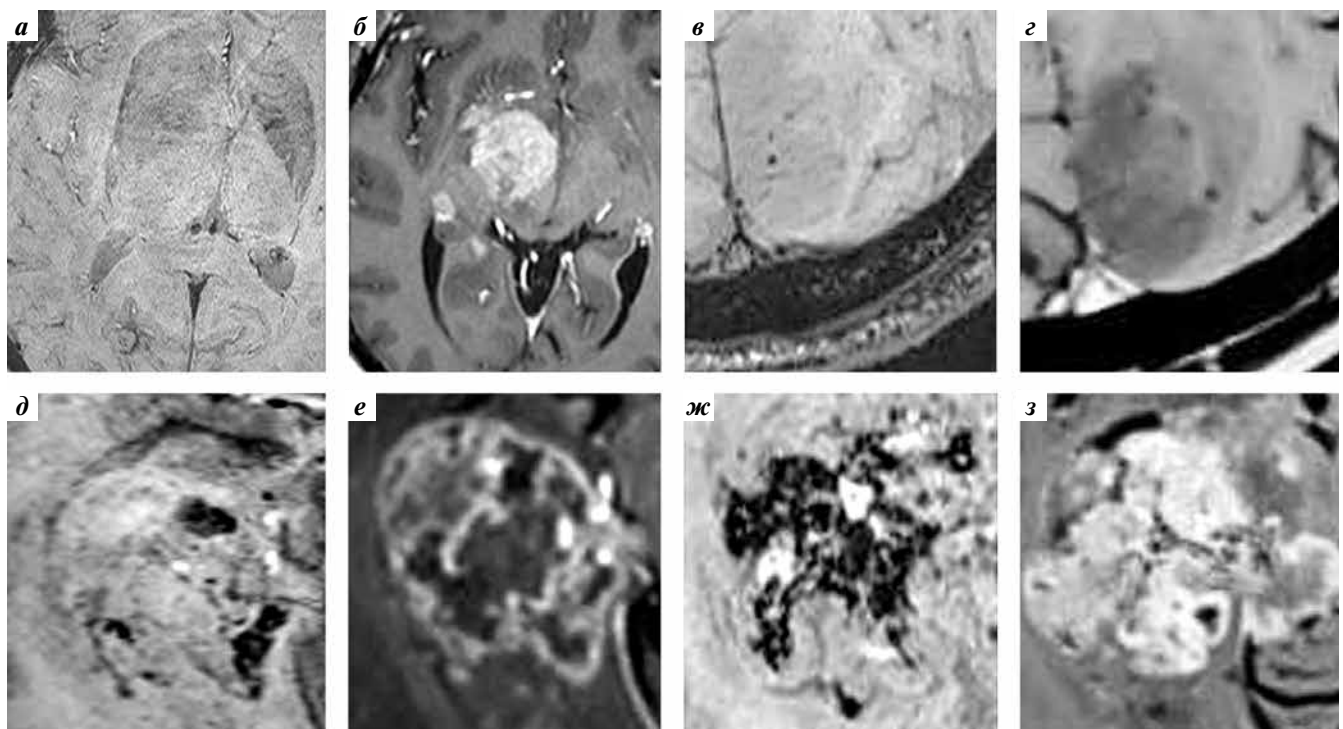


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга в режимах SWI (а, в, д, ж) и T1 (б, г, е, з) с контрастным усилением, аксиальные проекции. Сравнение опухолей с разной степенью микрососудистой пролиферации и степенью злокачественности по наличию гипоинтенсивных включений в белом веществе мозга (intratumoral susceptibility signals, ITSS): а, б — первичная лимфома, ITSS 0; в, г — доброкачественная внутри-мозговая опухоль, единичные точечные гипоинтенсивные включения (ITSS 1); д, е — анапластическая астроцитома, активно и неравномерно накапливающая контрастный препарат, с элементами некроза и гипоинтенсивными включениями — внутриопухолевыми микрососудами и микро-крововизлияниями (ITSS 2); ж, з — глиобластома, множественные сливающиеся участки пониженного сигнала в режиме SWI (ITSS 3). После введения контрастного препарата вся площадь новообразования дает гиперинтенсивный сигнал

Fig. 2. Axial susceptibility weighted images (a, в, д, ж) and contrast-enhanced T1-weighted magnetic resonance images (б, г, е, з) of the brain. Comparison of tumors with different grades and degrees of microvascular proliferation by the presence of intratumoral susceptibility signals (ITSS): а, б — primary lymphoma, ITSS 0; в, г — benign intracerebral tumor, rare point hypointense areas (ITSS 1); д, е — anaplastic astrocytoma demonstrating intensive heterogeneous accumulation of contrast agent with elements of necrosis and hypointense areas — intratumoral microvessels and micro-hemorrhages (ITSS 2); ж, з — glioblastoma with multiple confluent hypointense areas on susceptibility weighted images (ITSS 3). After contrast agent injection, the entire area of the tumor shows a hyperintense signal

Результаты

В нашем исследовании картина поражения ткани мозга при всех злокачественных глиомах соответствовала ITSS 2 и 3: при глиобластомах — ITSS 3 во всех 26 (100 %) случаях, при анапластических глиомах — ITSS 3 в 3 (20 %) случаях, ITSS 2 — в остальных 12 (80 %). При первичных лимфомах ЦНС картина поражения ткани мозга соответствовала ITSS 1 в 4 (30,7 %) случаях, ITSS 0 — в 9 (69,3 %) (рис. 3).

При построении 95 % доверительного интервала на основании биномиального распределения установлено, что чувствительность и специфичность применения SWI с оценкой градации ITSS при пороговом значении >2 составили 100 % (доверительный интервал 93,3–100,0 %). Следовательно, с 95 % достоверностью результаты SWI в аналогичной выборке пациентов позволяют дифференцировать глиальные новообразования и лимфомы головного мозга в 93,3–100,0 % случаев.

Таким образом, во всех случаях в структуре глиальных опухолей высокой злокачественности (III–IV) выявлены микрокровоизлияния или разрастание микрососудистой сети, что обусловлено высокой агрессивностью этих новообразований и их быстрым ростом (рис. 4). Это подтверждено данными гистологического исследования операционного материала (рис. 5, 6).

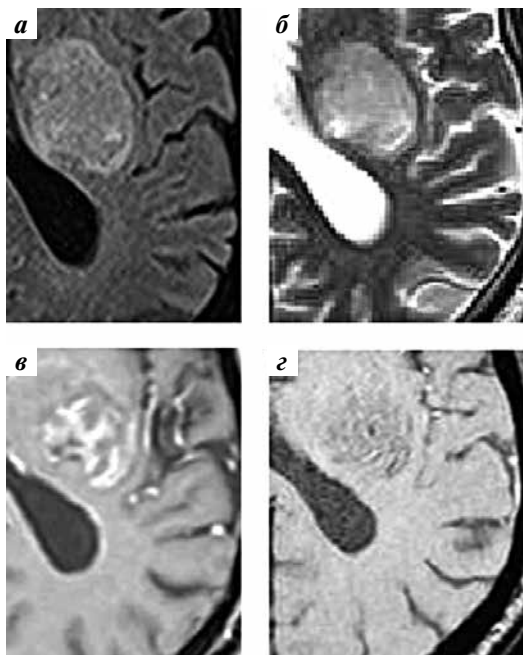


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография головного мозга. Первичная лимфома. Режимы: а — T2 FLAIR; б — T2; в — T1 с внутривенным контрастированием; г — SWI. Интенсивное накопление контрастного вещества при единичном гипоинтенсивном участке на SWI-взвешенных изображениях (ITSS 1)

Fig. 3. Magnetic resonance images of the brain. Primary lymphoma. а — T2-weighted FLAIR image; б — T2-weighted image; в — contrast-enhanced T1-weighted image; г — SWI. Intensive accumulation of contrast agent in a single hypointense area on susceptibility weighted images (ITSS 1)

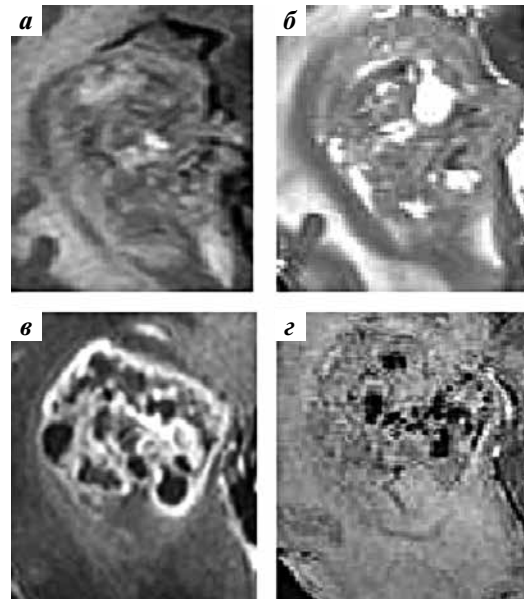


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография головного мозга. Глиобластома. Режимы: а — T2 FLAIR; б — T2; в — T1 с внутривенным контрастированием; г — SWI. Интенсивное неоднородное накопление контрастного вещества. Множественные сливающиеся гипоинтенсивные включения — микрокровоизлияния и новообразованные сосуды в матриксе опухоли (ITSS3)

Fig. 4. Magnetic resonance images of the brain. Glioblastoma. а — T2-weighted FLAIR image; б — T2-weighted image; в — contrast-enhanced T1-weighted image; г — SWI. Intensive heterogeneous accumulation of contrast agent. Multiple confluent hypointense areas — micro-hemorrhages and newly formed vessels in the tumor matrix (ITSS3)

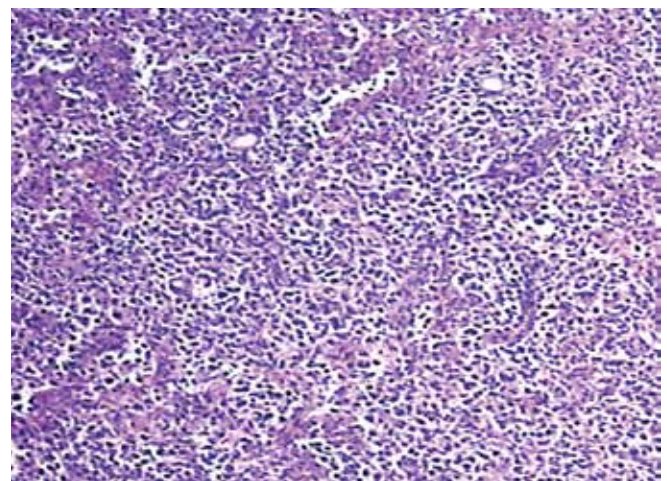


Рис. 5. Микропрепарат В-клеточной лимфомы. Диффузное разрастание лимфоидной ткани с диффузным мелко- и крупноклеточным инфильтратом с периваскулярной акцентуацией. $\times 10$

Fig. 5. Histological section of B-cell lymphoma. Diffuse growth of lymphoid tissue with diffuse small-cell and large-cell infiltration with perivascular accentuation. $\times 10$

Следует отметить, что в анапластических глиомах III степени злокачественности структура выявленных изменений соответствовала ITSS 2 в 80 % наблюдений, что может указывать на меньшую степень анаплазии

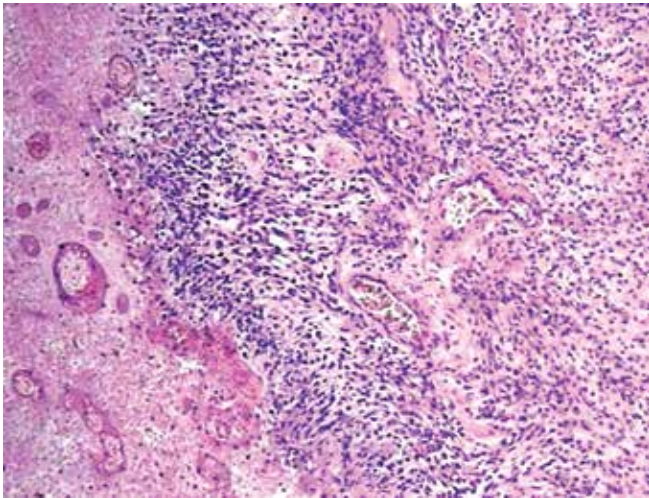


Рис. 6. Микропрепарат глиобластомы. Диффузное разрастание злокачественной полиморфноклеточной опухоли с высокой митотической активностью и высокой клеточностью, фибриллярным матриксом, микрососудистой пролиферацией, крупными очагами некроза. $\times 10$

Fig. 6. Histological section of glioblastoma. Diffuse growth of a malignant polymorphic-cell tumor with high mitotic activity and high cellularity, fibrillar matrix, microvascular proliferation, and large foci of necrosis. $\times 10$

и менее активный рост данной группы опухолей, что впоследствии может послужить дополнительным дифференциально-диагностическим признаком для различения глиобластом и анапластических астроцитом. Это важно ввиду ввиду схожести других критериев диагностики этих опухолей, например паттерна накопления контрастного вещества или интенсивности сигнала при рутинных протоколах (T1, T2, T2-FLAIR) (рис. 7, 8).

Обсуждение

В таблице представлены результаты зарубежных исследований, в которых сравнивались данные полуколичественного анализа SWI-изображений при злокачественных глиомах и лимфомах головного мозга. Все исследователи получили схожие результаты: при первичных лимфомах ЦНС МРТ-картина соответствует в подавляющем большинстве случаев ITSS 0, т.е. неоангиогенез в структуре опухоли отсутствует, что доказано в ходе морфологического исследования биопсийного материала. При злокачественных глиомах, напротив, МРТ-картина соответствует ITSS 2 и 3, что позволило, как и в нашем исследовании, провести дифференциальную диагностику злокачественных глиом и первичным лимфом ЦНС. Таким образом, с помощью МРТ в режиме SWI был правильно поставлен диагноз, а следовательно, верно определена тактика лечения.

Неоангиогенез — формирование новых микрососудов на основе уже существующей в ткани пораженного органа сети сосудов. Это необходимое условие для прогрессирования и роста злокачественных глиом головного мозга [23]. Неоангиогенез индуцируют

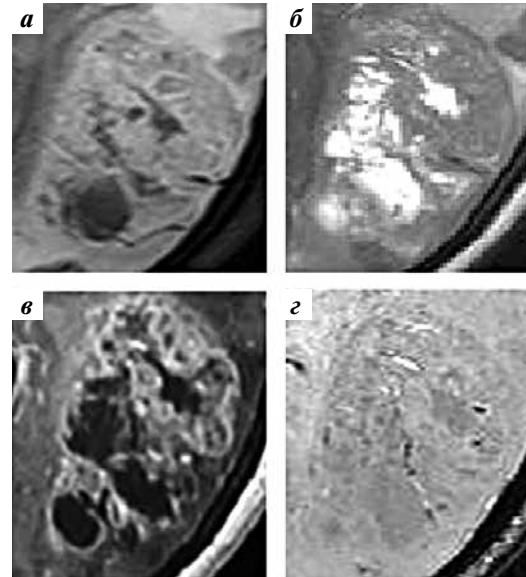


Рис. 7. Магнитно-резонансная томография головного мозга. Анапластическая глиома, III степень злокачественности. Режимы: а — T2 FLAIR; б — T2; в — T1 с внутривенным контрастированием; г — SWI. Паттерн контрастирования схож с таковым при глиобластоме, но в данном случае имеются немногочисленные гипointенсивные включения — микрососуды в матриксе опухоли (ITSS 2)

Fig. 7. Magnetic resonance images of the brain. Grade III anaplastic glioma: а — T2-weighted FLAIR image; б — T2-weighted image; в — contrast-enhanced T1-weighted image; г — SWI. The pattern of contrast agent accumulation is similar to that in glioblastoma except for few hypointense areas — microvessels in the tumor matrix (ITSS 2)

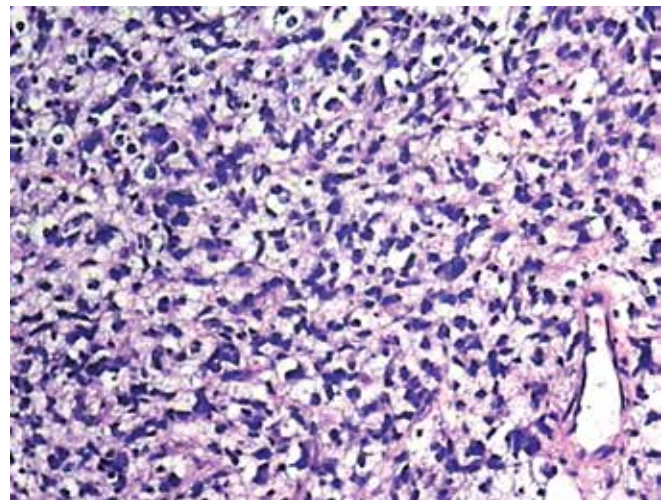


Рис. 8. Микропрепарат анапластической глиомы. Фрагменты ткани головного мозга с диффузными разрастаниями глиальной опухоли с бифазной морфологией: преобладающие по объему элементы со светополучательными признаками астроцитарной дифференцировки и минорные зоны с олигодендроглиальными элементами, расположенными среди сети тонкостенных сосудов, с мелкими очажками микрососудистой пролиферации

Fig. 8. Histological section of anaplastic glioma. Fragments of brain tissue with diffuse growth of the glial tumor with biphasic morphology: prevalence of elements with optical signs of astrocytic differentiation and minor areas with oligodendroglial elements located among thin-walled vessels, with small foci of microvascular proliferation

Сравнение глиом и первичных лимфом головного мозга по количеству гипоинтенсивных включений в белом веществе мозга (intratumoral susceptibility signals, ITSS), выявленных в ходе магнитно-резонансной томографии в режиме SWI (по данным научной литературы)

Comparison of gliomas and primary brain lymphomas by the number of intratumoral susceptibility signals (ITSS) detected by susceptibility weighted imaging (literature data)

Авторы, год публикации Authors, year of publication	Число случаев, абс. (%) Number of cases, abs. (%)					
	Глиомы (G ₃ –G ₄) Gliomas (G ₃ –G ₄)			Первичные лимфомы головного мозга Primary brain lymphomas		
	ITSS 0–1	ITSS 2	ITSS 3	ITSS 0	ITSS 1	ITSS 2–3
A. Radbruch (2013) [20]	0	8 (6,8)	109 (93,2)	13 (92,9)	1 (7,1)	0
О. Aydin и соавт. (2017) [21] O. Aydin et al. (2017) [21]	0	1 (5,5)	17 (94,5)	—	—	—
S. Peters и соавт. (2012) [7] S. Peters et al. (2012) [7]	0	0	11 (100,0)	4 (100,0)	0	0
P. Kickingreder и соавт. (2014) [22] P. Kickingreder et al. (2014) [22]	0	5 (17,8)	23 (82,2)	18 (94,7)	1 (5,3)	0

преимущественно изменения, происходящие непосредственно в опухоли: изменение структуры микроциркуляторного русла опухолевой ткани, усиление гипоксии, адаптация опухолевых клеток и активный синтез ангиогенных факторов клеточного роста. Аномальное расположение кровеносных сосудов в опухоли обуславливает неадекватное кровоснабжение опухолевой ткани, что приводит к выраженной гипоксии — ключевому индуцирующему фактору в процессе ангиогенеза [24]. В таких условиях в опухоли синтезируются индуцируемые гипоксией факторы (hypoxia inducible factors, HIF-1 и HIF-2) [25]. Связывание HIF с энхансерной последовательностью гена *VEGF* активирует экспрессию эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF). VEGF является ключевым элементом, стимулирующим рост сосудов и регулирующим миграцию, пролиферацию и выживание эндотелиальных клеток [26].

МикроРНК подвергается альтернативному сплайсингу для получения нескольких зрелых изоформ VEGF, из которых в большинстве опухолей человека преобладает VEGF165. Семейство VEGF включает 6 гликопротеинов: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, плацентарный фактор роста (placental growth factor, PLGF). Обычно под наименованием VEGF скрывается VEGF-A. VEGF реализует свою функцию через 3 родственных VEGF-рецепторных тирозинкиназы (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3) и 2 нейрוליпиновых рецептора (NRP-1 NRP-2). Рецепторы VEGF первично синтезируются на эндотелии опухоли и отсутствуют в нормальных окружающих тканях. Активация сигнального пути VEGF/VEGFR приводит к увеличению сосудистой проницаемости, а также активирует пролиферацию, дифференцировку, выживаемость и миграцию эндотелиальных клеток в зависимости от типа рецептора [27]. В ЦНС, помимо активации неоангиогенеза,

VEGF выполняет нейротрофическую и нейропротекторную функции [28]. Кроме того, некоторые исследования доказали, что именно «стволовые клетки глиом» играют главенствующую роль в прогрессировании опухоли путем активации неоангиогенеза через эффекты VEGF/HIF-1 [29, 30].

Ангиопоэтины (Ang-1 и Ang-2) являются важными факторами роста эндотелия, передающими сигнал через Tie2-рецептор, экспрессируемый на эндотелиальных клетках, и задействованы в ангиогенезе глиом. Активация Tie2 посредством Ang-1 требуется для стабилизации, ремоделирования и созревания кровеносных сосудов [27].

Множество других факторов влияют на неоваскуляризацию при глиобластомах. Фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF), тромбоцитарный фактор роста (platelet derived growth factor, PDGF), фактор роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor, HGF), фактор некроза опухолей α (tumor necrosis factor α , TNF- α). FGF, подразделяемый на кислый и основной (aFGF и bFGF), отвечает за резистентность эндотелиальных клеток к апоптозу. Влияние PDGF на ангиогенез частично опосредовано через VEGF. При глиомах экспрессия HGF, называемого также фактором рассеивания (scatter factor), коррелирует с плотностью формирования микрососудов [27]. Вазорин активно синтезируется под воздействием HIF-1, способствует прогрессированию глиом, ингибирует апоптоз в условиях гипоксии, а также является регулятором синтеза других ангиогенных факторов [31]. В результате воздействия стимуляторов ангиогенеза формирующиеся в опухоли сосуды имеют значительно больший диаметр и тонкую базальную мембрану по сравнению с неопухолевыми сосудами, а следовательно, низкую эластичность и прочность, что объясняет наличие множественных гипоинтенсивных

(точечных и/или линейных) включений в новообразованиях, выявляемых при МРТ в режиме SWI [32].

Активное изучение неоангиогенеза и микрокровоизлияний в первичных лимфомах ЦНС началось сравнительно недавно, поскольку ранее считалось, что клетки лимфом редко синтезируют ангиогенные факторы, способные стимулировать формирование собственной сосудистой сети, и растут периваскулярно, используя нормальную сосудистую сеть пораженного органа [6, 7, 33]. Однако в работе Н. Takeuchi и соавт. (2007) были обнаружены признаки микроваскулярной пролиферации различной степени выраженности у 9 из 19 пациентов с гистологически подтвержденными первичными лимфомами ЦНС. При этом у пациентов с положительной экспрессией VEGF, выявленной при иммуногистохимическом исследовании биопсийного материала, имелись фенестрации в эндотелии новообразованных микрососудов и признаки нарушения гематоэнцефалического барьера, что отличало интактные сосуды от патологических [8]. В дальнейших исследованиях

было показано, что ангиогенез при лимфомах регулируется опосредованно через рецепторы VEGFR-3 и лимфотоксина β (ключевая роль отводится рецептору лимфотоксина β) [34]. В нашем исследовании только 30 % первичных лимфом ЦНС характеризовалось наличием единичных микрокровоизлияний, что может быть связано с высокой пролиферативной активностью данных опухолей и положительной экспрессией VEGF. Очевидно, что данный вопрос требует дальнейшего изучения на более крупной выборке пациентов.

Заключение

Магнитно-резонансная томография в режиме SWI — перспективный метод полуколичественной оценки патологических изменений опухолевой сосудистой архитектоники и наличия интратуморальных кровоизлияний, что обуславливает его высокую специфичность в дифференциальной диагностике злокачественных глиом и лимфом головного мозга, активно накапливающих контрастное вещество.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Никифоров Б.М., Мацко Д.Е. Опухоли головного мозга. СПб.: Питер, 2013. 320 с. [Nikiforov B.M., Matsko D.E. Brain tumors. Saint Petersburg: Piter, 2013. 320 p. (In Russ.)].
2. Волошин С.В., Криволапов Ю.А., Шуваяев В.А. и др. Первичная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома центральной нервной системы: современные представления о патогенезе, диагностике и принципах лечения. Вестник гематологии 2011;7(3):22–34. [Voloshin S.V., Krivolapov Yu.A., Shuvaev V.A. et al. Primary B-cell lymphoma of the central nervous system (PCLCS): modern concepts about pathogenesis, diagnostic and treatment. Vestnik gematologii = Messenger of hematology 2011;7(3):22–34. (In Russ.)].
3. Ding Y., Xing Z., Liu B. et al. Differentiation of primary central nervous system lymphoma from high-grade glioma and brain metastases using susceptibility-weighted imaging. Brain Behav 2014;4(6):841–9. DOI: 10.1002/brb3.288.
4. Dulak J., Józkowicz A. Anti-angiogenic and anti-inflammatory effects of statins: relevance to anti-cancer therapy. Curr Cancer Drug Targets 2005;5(8):579–94. DOI: 10.2174/156800905774932824.
5. Salven P., Teerenhovi L., Joensuu H. A high pretreatment serum vascular endothelial growth factor concentration is associated with poor outcome in non-Hodgkin's lymphoma. Blood 1997;90(8):3167–72.
6. Rubenstein J., Fischbein N., Aldape K. et al. Hemorrhage and VEGF expression in a case of primary CNS lymphoma. J Neurooncol 2002;58(1):53–6. DOI: 10.1023/a:1015887312455.
7. Peters S., Knöß N., Wodarg F. et al. Glioblastomas vs. lymphomas: More diagnostic certainty by using susceptibility-weighted imaging (SWI). Rofo 2012;184:713–8. DOI: 10.1055/s-0032-1312862.
8. Takeuchi H., Matsuda K., Kitai R. et al. Angiogenesis in primary central nervous system lymphoma. J Neurooncol 2007;84(2):141–5. DOI: 10.1007/s11060-007-9363-x.
9. Gasparotti R., Pinelli L., Liserre R. New MR sequences in daily practice: susceptibility weighted imaging. A pictorial essay. Insights Imaging 2011;2(3):335–47. DOI: 10.1007/s13244-011-0086-3.
10. Heymans S., Luttun A., Nuyens D. et al. Inhibition of plasminogen activators or matrix metalloproteinases prevents cardiac rupture but impairs therapeutic angiogenesis and causes cardiac failure. Nat Med 1999;5(10):1135–42. DOI: 10.1038/13459.
11. Mittal S., Wu Z., Neelavalli J., Haacke E.M. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 2. AJNR Am J Neuroradiol 2009;30(2):232–52. DOI: 10.3174/ajnr.A1461.
12. Park S.M., Kim H.S., Jahng G.H. et al. Combination of high-resolution susceptibility-weighted imaging and the apparent diffusion coefficient: Added value to brain tumour imaging and clinical feasibility of non-contrast MRI at 3 T. Br J Radiol 2010;83(990):466–75. DOI: 10.1259/bjr/34304111.
13. Lee B.C., Vo K.D., Kido D.K. et al. MR high-resolution blood oxygenation level-dependent venography of occult (low-flow) vascular lesions. AJNR Am J Neuroradiol 1999;20(7):1239–42.
14. Akter M., Hirai T., Hiai Y. et al. Detection of hemorrhagic hypointense foci in the brain on susceptibility-weighted imaging clinical and phantom studies. Acad Radiol 2007;14(9):1011–9. DOI: 10.1016/j.acra.2007.05.013.
15. Goos J.D.C., van der Flier W.M., Knol D.L. et al. Clinical relevance of improved microbleed detection by susceptibility-weighted magnetic resonance imaging. Stroke J Cereb Circ 2011;42(7):1894–900. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.599837.
16. Guo L.F., Wang G., Zhu X.Y. et al. Comparison of ESWAN, SWI-SPGR, and 2D T2*-weighted GRE sequence or depicting cerebral microbleeds. Clin Neuroradiol 2013;23(2):121–7. DOI: 10.1007/s00062-012-0185-7.
17. Cheng A.L., Batool S., McCreary C.R. et al. Susceptibility-weighted imaging is more reliable than T2*-weighted gradient-recalled echo MRI for detecting microbleeds. Stroke J Cereb Circ 2013;44(10): 2782–6. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.002267.
18. Shams S., Martola J., Cavallin L. et al. SWI or T2*: which MRI sequence to use in the detection of cerebral microbleeds? AJNR Am J Neuroradiol 2015;36(6): 1089–95. DOI: 10.3174/ajnr.A4248.

19. Park M.J., Kim H.S., Jahng G.H. et al. Semiquantitative assessment of intratumoral susceptibility signals using non-contrast-enhanced high-field high-resolution susceptibility-weighted imaging in patients with gliomas: comparison with MR perfusion imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30(7):1402–8. DOI: 10.3174/ajnr.A1593.
20. Radbruch A. Differentiation of glioblastoma and primary CNS lymphomas using susceptibility weighted imaging. *Eur J Radiol* 2013;82:552–6. DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.11.002.
21. Aydin O., Buyukkaya R., Hakyemez B. Susceptibility imaging in glial tumor grading; using 3 Tesla magnetic resonance(MR) system and 32 channel head coil. *Pol J Radiol* 2017;1(82):179–87. DOI: 10.12659/PJR.900374.
22. Kickingereder 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. *Neuroradiol* 2014;272(3):843–50. DOI: 10.1148/radiol.14132740.
23. Folkman J. Tumour angiogenesis. In: *Cancer Medicine*. Ontario: Decker, 2000. Pp. 132–152. DOI: 10.3322/canjclin.22.4.226.
24. Бывальцев В.А., Степанов И.А., Белых Е.Г., Яруллина А.И. Молекулярные аспекты ангиогенеза в глиобластомах головного мозга. *Вопросы онкологии* 2017;63(1):19–27. [Byvaltsev V.A., Stepanov I.A., Belykh E.G., Yarulina A.I. Molecular aspects of angiogenesis in glioblastomas of the brain. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2017;63(1):19–27. (In Russ.)].
25. Eiken H.M., Adams R.M. Dynamics of endothelial cell behaviour in sprouting angiogenesis. *Curr Opin Cell Biol* 2010;22(5):617–25. DOI: 10.1016/j.ceb.2010.08.010.
26. Feige J.J. Tumour angiogenesis: recent progress and remaining challenges. *Bull Cancer* 2010;97(11):1305–10. DOI: 10.1684/bdc.2010.1208.
27. Fischer I., Gagner J.-P., Law M. et al. Angiogenesis in gliomas. *Biol Mol Pathophys Brain Pathol* 2005;15:297–310. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2005.tb00115.x.
28. Storkebaum E., Lambrechts D., Carmeliet P. VEGF: once regarded as a specific angiogenic factor, now implicated in neuroprotection. *BioEssays* 2004; 26:943–54. DOI: 10.1002/bies.20092.
29. Jin K., Zhu Y., Sun Y. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis *in vitro* and *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(18):1946–50. DOI: 10.1073/pnas.182296499.
30. Li C., Ai B., Li Y. et al. Susceptibility-weighted imaging in grading brain astrocytomas. *Eur J Radiol* 2010;75(1):81–5. DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.08.003.
31. Weiye L., Baoyin G., Jiecheng Y. Vascularin stimulates malignant progression and angiogenesis in glioma. *Cancer Sci* 2019;110(8):2558–72. DOI: 10.1111/cas.14103.
32. Jain R.K., di Tomaso E., Dan G.D. et al. Angiogenesis in brain tumours. *Nat Rev Neurosci* 2007;(8):610–22. DOI: 10.1038/nrn2175.
33. Paulus W. Classification, pathogenesis and molecular pathology of primary CNS lymphomas. *J Neurooncol* 1999;43(3):203–8. DOI: 10.1023/a:1006242116122.
34. Gloger M., Menzel L., Grau M. et al. Lymphoma angiogenesis is orchestrated by noncanonical signaling pathways. *Canc Res* 2020;80(6):1316–29. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-1493.

Вклад авторов

Д.В. Сашин: разработка дизайна исследования, проведение диагностических исследований, написание текста статьи;
 М.Б. Долгушин, Д.С. Романов, Н.А. Козлов: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи;
 Е.А. Кобякова: анализ полученных данных;
 А.Х. Бекяшев: научное редактирование статьи;
 А.С. Субботин: написание текста статьи, научное редактирование статьи;
 Э.А. Нечипай: анализ полученных данных, проведение диагностических исследований.

Authors' contributions

D.V. Sashin: developing the research design, conducting magnetic resonance imaging, article writing;
 M.B. Dolgushin, D.S. Romanov, N.A. Kozlov: developing the research design, scientific editing of the article;
 E.A. Kobyakova: analysis of the obtained data;
 A.Kh. Bekyashev: scientific editing of the article;
 A.S. Subbotin: article writing, scientific editing of the article;
 E.A. Nechipay: analysis of the obtained data, conducting magnetic resonance imaging.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.В. Сашин / D.V. Sashin: <https://orcid.org/0000-0003-0431-2610>
 М.Б. Долгушин / M.B. Dolgushin: <https://orcid.org/0000-0003-3930-5998>
 Е.А. Кобякова / E.A. Kobyakova: <https://orcid.org/0000-0001-8347-1243>
 А.Х. Бекяшев / A.Kh. Bekyashev: <https://orcid.org/0000-0002-4160-9598>
 А.С. Субботин / A.S. Subbotin: <https://orcid.org/0000-0002-4648-2362>
 Э.А. Нечипай / E.A. Nechipay: <https://orcid.org/0000-0002-3785-7070>
 Д.С. Романов / D.S. Romanov: <https://orcid.org/0000-0003-3942-4102>
 Н.А. Козлов / N.A. Kozlov: <https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 02.05.2020. Принята к публикации: 18.06.2020.

Article submitted: 02.05.2020. Accepted for publication: 18.06.2020.