

ДИФФУЗИОННО-КУРТОЗИСНАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ МЕТАСТАЗОВ ОПУХОЛЕЙ РАЗЛИЧНОЙ ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Н.В. Гаранина¹, М.Б. Долгушин², Л.М. Фадеева³, Э.Л. Погобескян³, Д.В. Сашин¹,
Э.А. Нечипай¹, А.В. Дворянчиков²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Федеральный центр мозга и нанотехнологий» ФМБА, Москва, Российская Федерация

³ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Метастатическое поражение головного мозга приводит к наиболее неблагоприятному прогнозу течения онкологического заболевания. Чаще всего метастазы в головной мозг возникают из таких первичных опухолей, как рак лёгкого, рак молочной железы и меланомы. Особый интерес представляют группы вторичных интракраниальных опухолей без выявленного первичного очага. Методы неинвазивной дифференциальной диагностики по возможной гистологической принадлежности, в том числе диффузионно-куртозисная магнитно-резонансная томография, могут улучшить диагностический поиск первичной опухоли. **Цель исследования** — повысить качество дифференциальной диагностики метастазов в веществе головного мозга в результате распространения клеток опухолей первичной локализации благодаря внедрению в протокол магнитно-резонансного сканирования методики диффузионно-куртозисной магнитно-резонансной томографии. **Методы.** В работу включены 60 пациентов с первичной опухолью различной локализации, проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России с октября 2019 по март 2022 года, у которых по данным магнитно-резонансной томографии были выявлены метастатические образования в головном мозге. У равного числа пациентов были подтверждены рак лёгкого (20; 33,3%), рак молочной железы (20; 33,3%) и меланомы (20; 33,3%). Были проанализированы размеры опухоли, параметры диффузии и куртозиса, такие как средний куртозис, аксиальный куртозис, радиальный куртозис, куртозисная анизотропия, радиальная диффузия, фракционная анизотропия, относительная анизотропия, аксиальная диффузия экстрааксональной жидкости, радиальная диффузия экстрааксональной жидкости, фракция аксональной жидкости и извилистость траектории диффузии. **Результаты.** При сравнительной оценке показателей в структуре меланомы и рака лёгкого были выявлены статистически значимо ($p < 0,05$) различающиеся параметры диффузии и куртозиса, а именно: аксиальная диффузия, фракционная анизотропия, относительная анизотропия, радиальный куртозис и извилистость траектории диффузии; в структуре меланомы и рака молочной железы — аксиальная диффузия, фракция аксональной жидкости, фракционная анизотропия, аксиальная диффузия экстрааксональной жидкости, средний куртозис, относительная анизотропия, радиальный куртозис и извилистость траектории диффузии. **Заключение.** Диффузионно-куртозисная магнитно-резонансная томография, являясь многообещающей методикой, позволяет получить дополнительную дифференциальную информацию при метастатическом поражении вещества головного мозга, особенно из невыявленного первичного очага.

Ключевые слова: диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография; диффузионно-куртозисная магнитно-резонансная томография; метастаз в веществе головного мозга.

Для цитирования:

Гаранина Н.В., Долгушин М.Б., Фадеева Л.М., Погобескян Э.Л., Сашин Д.В., Нечипай Э.А., Дворянчиков А.В. Диффузионно-куртозисная магнитно-резонансная томография головного мозга в дифференциальной диагностике метастазов опухолей различной первичной локализации. *Клиническая практика*. 2023;14(4):In Press. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract454763>

Поступила ???.?.2023

Принята ???.?.2023

Опубликована ???.?.2023

DIFFUSION-KURTOSIS MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF THE BRAIN IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF METASTASES OF TUMORS OF VARIOUS PRIMARY LOCALIZATION

N.V. Garanina¹, M.B. Dolgushin², L.M. Fadeeva³, E.L. Pogosbekyan³, D.V. Sashin¹, E.A. Nechipay¹, A.V. Dvoryanchikov²

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

² Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russian Federation

³ N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background: Metastatic brain lesions lead to the most unfavorable prognosis for the course of an oncological disease. Most often, brain metastases arise from primary tumors such as lung cancer, breast cancer, and melanoma. Of particular interest are groups of secondary intracranial tumors without an identified primary focus. Methods of non-invasive differential diagnosis based on a possible histological affiliation, including diffusion-kurtosis magnetic resonance imaging, can improve the diagnostic search for the primary tumor.

Aim: The aim of this study is to improve the quality of differential diagnosis for brain metastases of tumors of different primary localization by introducing the diffusion-kurtosis magnetic resonance imaging technique into the magnetic resonance scanning protocol. **Methods:** Our work included studies of 60 patients who underwent examination and treatment at the N.N. Blokhin National Research Medical Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia from October 2019 to March 2022. According to magnetic resonance imaging, metastatic formations were detected in the brain of the patients, with different localizations of the primary tumor. 20 patients were diagnosed with lung cancer (33.3%), 20 patients with breast cancer (33.3%) and 20 patients with melanomas (33.3%). We evaluated the tumor size, diffusion and kurtosis parameters, such as the mean kurtosis, axial kurtosis, radial kurtosis, kurtosis anisotropy, radial diffusion, and fractional anisotropy, and relative anisotropy, axial diffusion of the extra-axonal fluid, radial diffusion of the extra-axonal fluid, axonal fluid fraction, and tortuosity of the diffusion trajectory. **Results:** Statistically significantly ($p < 0.05$) differing parameters of diffusion and kurtosis in the comparative evaluation of the above indicators were identified in the structure associated with melanoma and lung cancer axial diffusion, fractional anisotropy, relative anisotropy, radial kurtosis and tortuosity of the diffusion trajectory, as well as in the structure of melanoma and breast cancer — axial diffusion, axonal fluid fraction, fractional anisotropy, axial diffusion of extra-axonal fluid, mean kurtosis, relative anisotropy, radial kurtosis and tortuosity of the diffusion trajectory. **Conclusion:** Diffusion-kurtosis magnetic resonance imaging is a promising technique that allows obtaining additional differential information in the case of metastatic lesions of the brain matter, especially those from an undetected primary focus.

Keywords: brain metastases; magnetic resonance imaging; diffusion.

For citation:

Garanina NV, Dolgushin MB, Fadeeva LM, Pogosbekyan EL, Sashin DV, Nechipay EA, Dvoryanchikov AV. Diffusion-Kurtosis Magnetic Resonance Imaging of the Brain in Differential Diagnostics of Metastases of Tumors of Various Primary Location. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(4):In Press. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract454763>

Submitted ????.2023

Revised ????.2023

Published ????.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Метастатическое поражение головного мозга — собирательный термин, объединяющий различные по гистологической структуре, клиническому течению и результатам лечения вторичные злокачественные опухоли в веществе головного мозга, первичной локализацией которых являются опухоли

вне головного мозга (например, злокачественная опухоль лёгкого или молочной железы). Метастатическое поражение вещества головного мозга — это IV стадия опухолевого процесса по классификации TNM (tumor, nodus, metastasis) — M1 [1]. Метастатические поражения головного мозга, возникающие из отдалённых первичных солидных опухолей, та-

ких как лёгкое, молочная железа и меланома, приводят к наиболее неблагоприятному прогнозу [2]. Частота выявления метастазов в головном мозге неуклонно растёт с течением времени. Это происходит за счёт постоянного улучшения качества технологий нейровизуализации, которые помогают обнаружить небольшие метастазы в головном мозге у бессимптомных пациентов, а также вследствие улучшений в системном лечении первичных опухолевых заболеваний, которые, с одной стороны, продлевают выживаемость, с другой — увеличивают риск поражения головного мозга [3, 4].

На основании анализа статистики заболеваемости злокачественными новообразованиями в России и с учётом усреднённых данных кооперативных исследований можно получить условный показатель частоты случаев метастазирования в головной мозг — 45,8 на 100 тыс. населения [5]. Популяционное исследование США, в которое были включены 1 215 922 пациента, показало, что в совокупности у 12% пациентов с отдалённым метастатическим заболеванием, происходящим более чем из 27 различных типов первичного рака, были обнаружены метастазы в головном мозге со средней выживаемостью около 5 месяцев. Исследование также показало повышенную частоту метастазов в головном мозге у пациентов с меланомой (28%), раком лёгких (16–26%), почечно-клеточным раком (10,8%) и раком молочной железы (7,6%) [6]. Приблизительно у 37–50% пациентов метастатическое поражение вещества головного мозга проявляется единичным очагом, у 50–63% — множественными очагами. Метастатические образования локализуются в различных анатомических структурах головного мозга: в паренхиме, твёрдой или мягкой мозговой оболочках, субарахноидальном пространстве, в том числе могут прорасти в желудочки головного мозга. Наиболее часто (80–85% случаев) метастазы обнаруживаются в полушариях большого мозга, в мозжечке встречаются в 10–15%, случаи поражения ствола мозга и мозговых оболочек составляют до — 3–5% и 1–2% соответственно [7].

Диагностический поиск первичной опухоли может быть улучшен за счет дифференциальной диагностики по возможной гистологической принадлежности в группах вторичных интракраниальных опухолей без выявленного первичного очага.

Золотым стандартом диагностического обследования пациентов со злокачественными опухолями центральной нервной системы является магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга

с внутривенным контрастированием [8]. В рутинной практике выполняется МРТ головного мозга в режимах T1 без контрастирования, T2, T2 FLAIR, DWI и T1 с контрастированием — (либо в трёх проекциях, либо тонкими — толщиной 1 мм — срезами в аксиальной проекции, что предпочтительнее). С помощью данных протоколов диагностики можно получить максимальную диагностическую информацию о локализации, размерах и структуре опухоли, а также о её взаимоотношении с важными анатомическими областями головного мозга, магистральными сосудами [9]. Диффузионно-взвешенная (diffusion-weighted imaging, DWI) и диффузионно-тензорная (diffusion tensor imaging, DTI) последовательности являются наиболее используемыми методами МРТ для определения характеристик микроструктурных изменений в опухолях головного мозга, а также в перифокальной области, которые дополняют анатомическую информацию, предоставляемую стандартной МРТ [10]. Визуализация диффузионно-куртозисной МРТ является расширением DWI и DTI, которое позволяет лучше оценивать микроструктуру тканей. Диффузионно-куртозисная последовательность (diffusion kurtosis imaging, DKI), в отличие от моделирования гауссовой диффузии DTI, измеряет максимальные значения диффузии воды, которые отражают физическое присутствие биологических структур и неоднородность тканей. Другими словами, DKI обеспечивает визуализацию негауссовской диффузии и может использоваться в качестве маркера гетерогенности структуры ткани. Более высокие значения DKI можно интерпретировать как отражение наличия биологических барьеров, которые не удаётся уловить с помощью обычной DTI. DKI требует дополнительных данных диффузионной МРТ, полученных с градиентами диффузии при более высоких (не менее 2000 мм²/сек) значениях фактора диффузии *b*. Негауссовские эффекты диффузии более заметны при высоких значениях *b*, тогда как предполагается, что они незначительны при типичных значениях *b*, используемых для DTI [11]. DKI представляет особый интерес в качестве способа неинвазивной дифференциальной диагностики метастазов в веществе головного мозга опухолей различных первичных локализаций.

Цель исследования — повысить качество дифференциальной диагностики метастазов в веществе головного мозга в результате распространения опухолей различных первичных локализаций путем внедрения в протокол МР-сканирования методики диффузионно-куртозисной МРТ.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Экспериментальное неослепленное одноцентровое выборочное.

Критерии соответствия

В исследование включены пациенты, у которых по данным МРТ были выявлены единичные и множественные образования в веществе головного мозга, в том числе с признаками патологического накопления контрастного препарата.

Критерии включения: наличие у пациента метастазов в веществе головного мозга из таких первичных опухолей, как рак лёгкого, рак молочной железы, меланома. Наличие очагов накопления контрастного препарата в веществе головного мозга размерами более 10 мм.

Критерии невключения: отсутствие верифицированного диагноза первичной опухоли; наличие у пациента на момент проведения МРТ таких патологий центральной нервной системы, как острое нарушение мозгового кровообращения, признаки внутримозгового микро- и макрокровоизлияния; наличие демиелинизирующих заболеваний, внутричерепных хирургических вмешательств; противопоказания к проведению МРТ; плохое качество МР-изображения.

Критерии исключения: отказ пациента от исследования.

Условия проведения

Пациенты, включённые в исследование, проходили обследование и лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Продолжительность исследования

Набор пациентов проводился с октября 2019 по март 2022 года.

Описание медицинского вмешательства

МРТ головного мозга проводили пациентам на томографе с индукцией магнитного поля 3,0 Тл (Skyra, Siemens AG, Erlangen, Германия). Все исследования на каждом томографе до внутривенного введения контрастного вещества включали в себя стандартные — T1-SE (TR/TE=6600/100), T2-SE (2000/9), T2-FLAIR (9000/81), DWI (7700/98, b -values=50 и 1000 мм²/сек) и DWI (7700/98, b -values=0,1000 и 2000 мм²/сек), SWI (TR/TE=49,0/40,0), T1-MPRAGE — с последующей 3D-реконструкцией. Внутривенное контрастирова-

ние проводили с болюсным внутривенным введением стандартного количества контрастного вещества (Gd-DTPABMA; Omniscan, GE Healthcare, Осло, Норвегия) из расчёта 0,1 ммоль/кг массы тела.

Постобработка полученных данных диффузионно-куртозисной МРТ осуществлялась с использованием программных пакетов: MATLAB (Matrix Laboratory; MathWorks, США, <http://www.mathworks.com/>) и MITK (Medical Imaging Interaction Toolkit; v. 2018.04, Германия, <http://www.mitk.org/>). В результате обработки данных получили ряд количественных параметров диффузионного тензора и диффузионного куртозиса (часть этих параметров не имеет единиц измерения):

- 1) средний куртозис — величина куртозиса, значения которой рассчитывают из суммы значений по всем диффузионным направлениям; показывает, насколько распределение диффузии отклоняется от гауссовского;
- 2) аксиальный куртозис отражает движение молекул параллельно аксонам; относительно низкий в белом веществе, так как диффузия вдоль аксонов свободная и относительно не ограничена, что ведёт к наименьшему отклонению от гауссовского распределения;
- 3) радиальный куртозис отражает движение молекул, перпендикулярное направлению аксонов; увеличение значений наблюдается при повреждении клеточных мембран, миелиновых листов, разрыва аксонов;
- 4) куртозисная анизотропия характеризует анизотропию значений куртозиса и дополняет параметр фракционной анизотропии данными о тканевой анизотропии в области пересекающихся волокон;
- 5) радиальная диффузия (мм²/сек) характеризует диффузионное движение молекул воды внутри микропреград или микроскопических каналов в неоднородной среде (внутри аксонов); для белого вещества мозга характеризует диффузию в направлении, перпендикулярном направлению аксонов;
- 6) аксиальная диффузия (мм²/сек) отличается от радиальной только характеристикой диффузии для белого вещества мозга — вдоль аксонов;
- 7) фракционная анизотропия характеризует анизотропию диффузии, т.е. отражает степень отклонения диффузии от изотропной. Фракционная анизотропия в сравнении с относительной анизотропией более широко применяется в нейрорадиологии из-за более низкой чувствительности к шумовым артефактам, ухудшающим качество изображений;

- 8) относительная анизотропия характеризует анизотропию диффузии, т.е. отражает степень отклонения диффузии от изотропной;
- 9) фракция аксональной жидкости отражает процентное содержание интрааксональной жидкости;
- 10) аксиальная диффузия экстрааксональной жидкости ($\text{мм}^2/\text{сек}$) характеризует диффузионное движение молекул воды в промежутках между элементами микроструктуры или микропреградами; вычисляется по составляющим тензора куртозиса (в направлении максимального главного вектора);
- 11) радиальная диффузия экстрааксональной жидкости ($\text{мм}^2/\text{сек}$) характеризует диффузионное движение молекул воды в промежутках между элементами микроструктуры или микропреградами; вычисляется по составляющим тензора куртозиса (в плоскости, перпендику-

лярной направлению максимального главного вектора);

- 12) извилистость траектории диффузии оценивает выраженность извитости траектории диффузионного движения молекул воды: чем больше извилистость траектории, тем больше «микропреград» встречает молекула при диффузии.

В исследовании проведены расчёты параметров диффузии и куртозиса для солидного компонента опухоли. Зону интересующей области (region of interest, ROI) для измерения параметров диффузии и куртозиса выделяли вручную для каждого объёмного образования на картах среднего куртозиса с помощью программы MITK с учётом данных анатомических МР-томограмм (T2-WI и T1-MPRAGE). На рис. 1 показано DKI головного мозга пациента с глиальной опухолью ($b=2000 \text{ мм}^2/\text{сек}$).

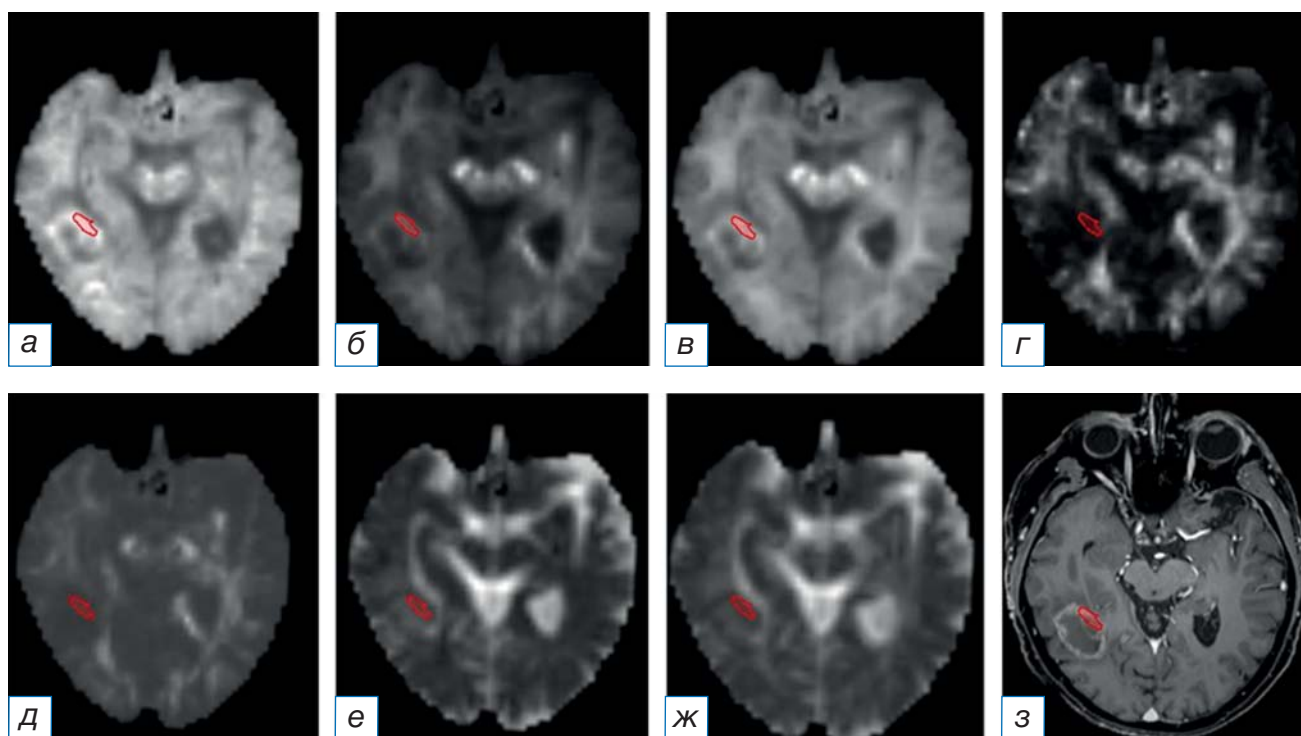


Рис. 1. Метастаз рака лёгкого в правой височной доле: а — аксиальный куртозис; б — радиальный куртозис; в — средний куртозис; г — куртозисная анизотропия; д — извилистость траектории диффузии; е — радиальная диффузия экстрааксональной жидкости; ж — аксиальная диффузия экстрааксональной жидкости; з — T1-WI после внутривенного введения контрастного вещества (визуализируется образование в правой височной доле перивентрикулярно височному рогу бокового желудочка, неравномерно накапливающее контрастный препарат, преимущественно по периферии). Зона интереса включает солидную часть опухоли с максимальными значениями среднего куртозиса, что соответствует максимальной злокачественности. Некроз и перитуморальный отёк не включены в зону интереса.

Fig. 1. Metastasis of lung cancer in the right temporal lobe: а — axial kurtosis; б — radial kurtosis; в — mean kurtosis; г — kurtosis anisotropy; д — tortuosity of the diffusion trajectory; е — radial diffusion of extraaxonal fluid; ж — axial diffusion of extraaxonal fluid; з — T1-WI post contrast: а is visualized in the right temporal lobe, periventricular to the temporal horn of the lateral ventricle, with heterogeneous mainly peripheral enhancement; the area of interest includes the solid part of the tumor with the maximum mean kurtosis, which corresponds to the maximum malignancy. Necrosis and peritumoral edema are not included in the area of interest.

Этическая экспертиза

Исследование проводилось без одобрения Локального этического комитета, при добровольном согласии пациентов, без признаков нарушения прав и интересов вовлечённых в исследование испытуемых лиц.

Статистический анализ

Выборка пациентов проводилась на основании одинакового количества испытуемых в каждой группе (рак лёгкого, рак молочной железы, меланома).

Статистический анализ полученных данных осуществляли с использованием программы StatSoft STATISTICA 10 и XLstat. Для оценки наличия различий по количественным и качественным признакам в двух группах использовались соответственно U-критерий Манна–Уитни и хи-квадрат Пирсона (χ^2) при уровне значимости $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включены 60 пациентов, у которых по данным МРТ были выявлены единичные и множественные образования в веществе головного мозга, с признаками патологического накопления контрастного препарата, из которых: 20 пациентов с метастазами рака лёгкого (33,3%), 20 пациентов с метастазами рака молочной железы (33,3%) и 20 пациентов с метастазами меланомы (33,3%).

Диагноз устанавливался на основании следующих критериев: морфологическое исследование после выполненного хирургического удаления или биопсии опухоли либо результаты получен-

ных данных анамнеза и МРТ. Хирургическое удаление опухоли с последующим гистологическим исследованием было выполнено 6 (10%) пациентам, у остальных 54 пациентов (90%) опухолевые образования были верифицированы в результате анамнестических данных и МРТ, а методы лечения таких пациентов включали лекарственную и лучевую терапии.

Всю когорту исследуемых пациентов разделили на три группы: с метастазами рака лёгкого ($n=20$), метастазами молочной железы ($n=20$) и метастазами меланомы ($n=20$).

Основные результаты исследования

В общей выборке пациентов с метастазами в веществе головного мозга преобладают множественные образования над единичными (71 против 29%).

Максимальные размеры очагов, накапливающих контрастный препарат, в аксиальной плоскости составляли от 1,1 до 2,9 см (рис. 2).

Параметры диффузии и куртозиса, измеренные в солидной части опухолевых образований у всех пациентов нашего исследования, приведены в табл. 1. Данные количественных характеристик куртозиса, нормализованных по непоражённому белому веществу головного мозга, значимо различающиеся в группах метастазов различной локализации первичного очага, представлены в табл. 2.

Не выявлено значимых отличий между метастазами в головном мозге различной локализации первичной опухоли по результатам таких значений диффузии и куртозиса, как аксиальный куртозис (рак лёгкого — 0,692, рак молочной железы — 0,682, меланома — 0,674), радиальная диффузия (рак лёгкого — 0,785, рак молочной железы — 0,811, меланома — 0,785), средняя диффузия (рак лёгкого — 1,405, рак молочной железы — 1,367, меланома — 1,455), куртозисная анизотропия (рак лёгкого — 0,117, рак молочной железы — 0,113, меланома — 0,126), в отличие от показателей фракционной анизотропии (рак лёгкого — 0,096, рак молочной железы — 0,086, меланома — 0,108), относительной анизотропии (рак лёгкого — 0,101, рак молочной железы — 0,082, меланома — 0,110), аксиальной диффузии (рак лёгкого — 0,932, рак молочной железы — 0,942, меланома — 0,949), фракции аксональной жидкости (рак лёгкого — 0,215, рак молочной железы — 0,207, меланома — 0,214), радиальной и аксиальной диффузии экстрааксональной жидкости (рак лёгкого — 1,683 и 1,91, рак молочной железы — 1,63 и 1,826,

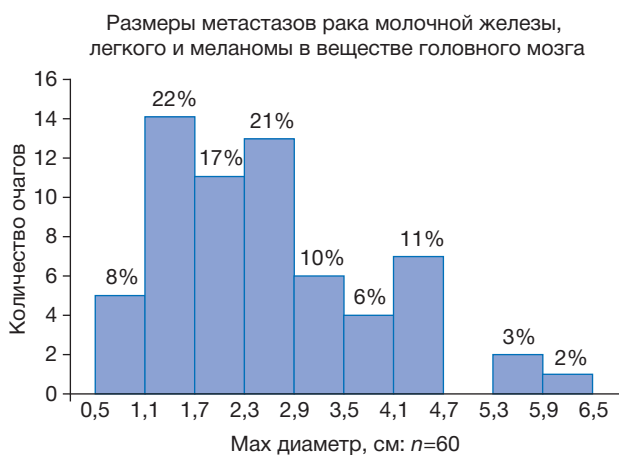


Рис. 2. Диаграмма значений диаметра очагов, накапливающих контрастный препарат.

Fig. 2. Diagram of the diameters of the foci accumulating the contrast agent.

Таблица 1 / Table 1

Параметры диффузии и куртозиса, измеренные в области опухоли /
Diffusion and kurtosis parameters measured in the tumor area

Показатели	Метастазы	Количество	Опухоль	
			Среднее	Стандартное отклонение
АД, 10 ⁻³ мм ² /сек	Лёгкое	20	0,932	0,216
	Молочная железа	20	0,942	0,213
	Меланома	20	0,949	0,161
РД, 10 ⁻³ мм ² /сек	Лёгкое	20	0,785	0,196
	Молочная железа	20	0,811	0,18
	Меланома	20	0,785	0,161
АДЭАЖ, 10 ⁻³ мм ² /сек	Лёгкое	20	1,91	0,285
	Молочная железа	20	1,826	0,286
	Меланома	20	1,97	0,258
СД, 10 ⁻³ мм ² /сек	Лёгкое	20	1,405	0,264
	Молочная железа	20	1,367	0,249
	Меланома	20	1,455	0,249
РДЭАЖ, 10 ⁻³ мм ² /сек	Лёгкое	20	1,683	0,269
	Молочная железа	20	1,63	0,249
	Меланома	20	1,724	0,261
АК	Лёгкое	20	0,692	0,144
	Молочная железа	20	0,682	0,122
	Меланома	20	0,674	0,103
ФАЖ	Лёгкое	20	0,215	0,037
	Молочная железа	20	0,207	0,026
	Меланома	20	0,214	0,030
ФА	Лёгкое	20	0,096	0,031
	Молочная железа	20	0,086	0,030
	Меланома	20	0,108	0,030
КА	Лёгкое	20	0,117	0,035
	Молочная железа	20	0,113	0,028
	Меланома	20	0,126	0,034
СК	Лёгкое	20	0,734	0,149
	Молочная железа	20	0,704	0,115
	Меланома	20	0,719	0,123
РК	Лёгкое	20	0,770	0,161
	Молочная железа	20	0,724	0,112
	Меланома	20	0,755	0,144
ОА	Лёгкое	20	0,101	0,033
	Молочная железа	20	0,082	0,035
	Меланома	20	0,110	0,035
ИТД	Лёгкое	20	1,112	0,087
	Молочная железа	20	1,110	0,062
	Меланома	20	1,149	0,053

Примечание. АД — аксиальная диффузия; РД — радиальная диффузия; АДЭАЖ — аксиальная диффузия экстрааксональной жидкости; СД — средняя диффузия; АДЭАЖ — аксиальная диффузия экстрааксональной жидкости; АК — аксиальный куртозис; ФАЖ — фракция аксональной жидкости; ФА — фракционная анизотропия; КА — куртозисная анизотропия; СК — средний куртозис; РК — радиальный куртозис; ОА — относительная анизотропия; ИТД — извилистость траектории диффузии.

Note: АД — axial diffusion; РД — radial diffusion; АДЭАЖ — axial diffusion of extra-axonal fluid; СД — medium diffusion; РДЭАЖ — radial diffusion of extra-axonal fluid; АК — axial kurtosis; ФАЖ — fraction of axonal fluid; ФА — fractional anisotropy; КА — kurtosis anisotropy; СК — medium kurtosis; РК — radial kurtosis; ОА — relative anisotropy; ИТД — tortuosity of the diffusion trajectory.

Таблица 2 / Table 2

Данные количественных характеристик куртозиса, значимо различающихся в группах метастазов в головном мозге различной локализации первичной опухоли /
Data on the quantitative characteristics of kurtosis, which differ significantly in groups of brain metastases of different localization of the primary tumor

Средние значения показателей в опухоли	Метастазы					
	Меланома	Рак лёгкого	Рак молочной железы	Рак молочной железы/ Рак лёгкого	Рак лёгкого/ Меланома	Рак молочной железы/ Меланома
АД	20	20	20	>0,10	<0,005	<0,05
ФАЖ	20	20	20	<0,10	>0,10	<0,005
АДЭАЖ	20	20	20	>0,10	<0,10	<0,001
ФА	20	20	20	>0,10	<0,005	<0,025
СК	20	20	20	>0,10	>0,10	<0,05
РДЭАЖ	20	20	20	<0,05	>0,10	<0,10
ОА	20	20	20	>0,10	<0,001	<0,005
РК	20	20	20	>0,10	<0,005	<0,005
ИТД	20	20	20	>0,10	<0,025	<0,005

Примечание. АД — аксиальная диффузия; РД — радиальная диффузия; АДЭАЖ — аксиальная диффузия экстрааксональной жидкости; СД — средняя диффузия; АДЭАЖ — аксиальная диффузия экстрааксональной жидкости; АК — аксиальный куртозис; ФАЖ — фракция аксональной жидкости; ФА — фракционная анизотропия; КА — куртозисная анизотропия; СК — средний куртозис; РК — радиальный куртозис; ОА — относительная анизотропия; ИТД — извилистость траектории диффузии.

Note: АД — axial diffusion; РД — radial diffusion; АДЭАЖ — axial diffusion of extra-axonal fluid; СД — medium diffusion; РДЭАЖ — radial diffusion of extra-axonal fluid; АК — axial kurtosis; ФАЖ — fraction of axonal fluid; ФА — fractional anisotropy; КА — kurtosis anisotropy; СК — medium kurtosis; РК — radial kurtosis; ОА — relative anisotropy; ИТД — tortuosity of the diffusion trajectory.

меланома — 1,724 и 1,97 соответственно), среднего куртозиса (рак лёгкого — 0,734, рак молочной железы — 0,704, меланома — 0,719), радиального куртозиса (рак лёгкого — 0,770, рак молочной железы — 0,724, меланома — 0,755) и извилистости траектории диффузии (рак лёгкого — 1,112, рак молочной железы — 1,110, меланома — 1,149). Наиболее вероятно, что такие результаты связаны с особенностями гистологической структуры метастатических образований в головном мозге (рак лёгкого, рак молочной железы и меланома).

В дифференциальной диагностике внутримозговых метастазов рака лёгкого и рака молочной железы выявлены существенные различия только по одному показателю — радиальной диффузии экстрааксональной жидкости (1,683 и 1,63 соответственно).

Наибольшее количество статистически значимо различающихся параметров диффузии и куртозиса получено при сравнительной оценке показателей в структуре меланомы и рака лёгкого: аксиальная диффузия (рак лёгкого — 0,932, меланома — 0,949), фракционная анизотропия (рак лёгкого — 0,096,

меланома — 0,108), относительная анизотропия (рак лёгкого — 0,101, меланома — 0,110), радиальный куртозис (рак лёгкого — 0,770, меланома — 0,755) и извилистость траектории диффузии (рак лёгкого — 1,112, меланома — 1,149); а также в структуре меланомы и рака молочной железы: аксиальная диффузия (рак молочной железы — 0,942, меланома — 0,949), фракция аксональной жидкости (рак молочной железы — 0,207, меланома — 0,214), фракционная анизотропия (рак молочной железы — 0,086, меланома — 0,108), аксиальная диффузия экстрааксональной жидкости (рак молочной железы — 1,826, меланома — 1,97), средний куртозис (рак молочной железы — 0,704, меланома — 0,719), относительная анизотропия (рак молочной железы — 0,082, меланома — 0,110), радиальный куртозис (рак молочной железы — 0,724, меланома — 0,755), извилистость траектории диффузии (рак молочной железы — 1,110, меланома — 1,149). Следует отметить, что все вышеперечисленные показатели диффузии и куртозиса имели большие значения у метастазов меланомы, чем у метастазов рака лёгкого и молочной железы (рис. 3–5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее специализированным и фундаментальным компонентом сосудистой сети головного мозга является гематоэнцефалический барьер, который включает сосудистые структуры, проникающие в паренхиматозную ткань, состоящие из определённых скоплений клеток, включая эндо-

телиальные, перициты, клетки гладкой мускулатуры сосудов и астроциты, которые в совокупности известны как нейроваскулярная единица [12]. Эндотелиальные клетки сцеплены друг с другом плотными контактами и окружены эндотелиальной базальной мембраной. Периваскулярные поддерживающие (пристеночные) клетки, такие

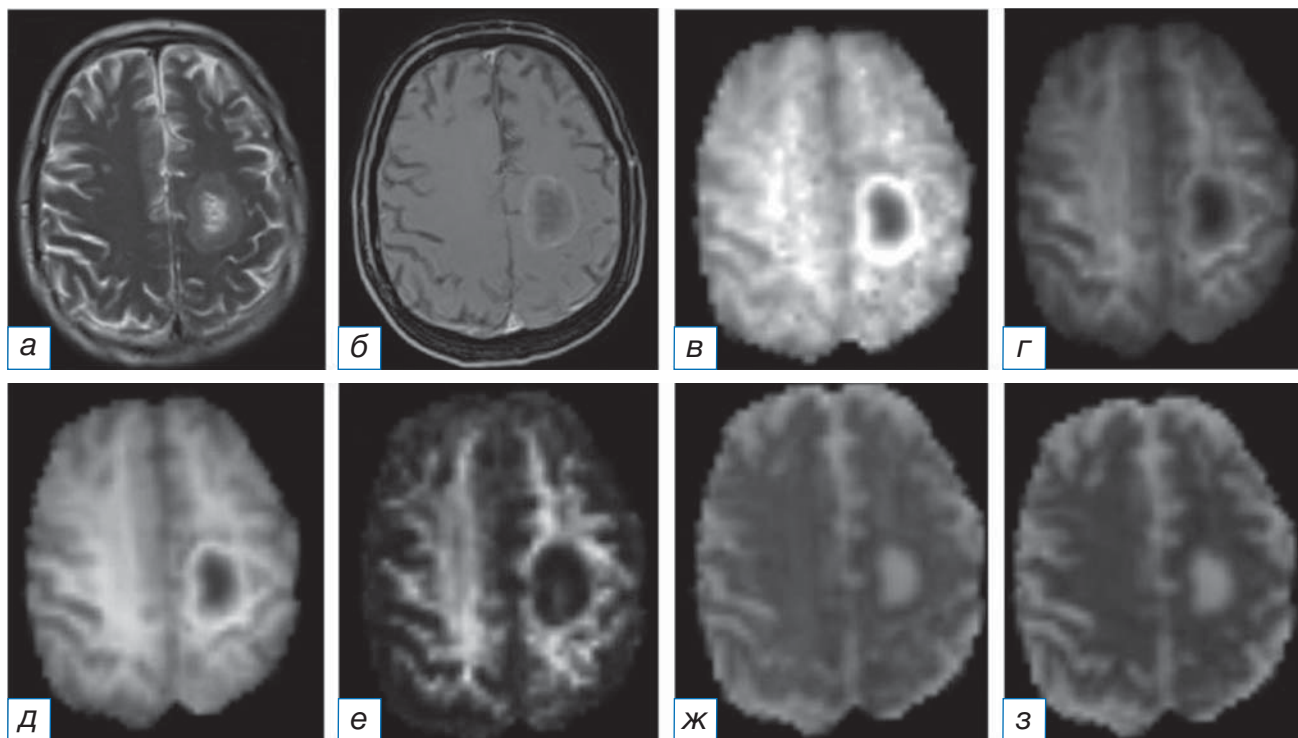


Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга: метастаз рака лёгкого в левой лобной доле: а (T2-WI) — в левой лобной доле определяется образование с центральной полостью некроза без признаков перифокального отёка; б (T1-WI после внутривенного введения контрастного вещества) — визуализируется умеренное неравномерное накопление контрастного препарата, преимущественно по контуру образования; в (аксиальный куртозис) — в левой лобной доле образование определяется в виде участка гетерогенного МР-сигнала, гипоинтенсивного в центральных отделах; г (радиальный куртозис) — в левой лобной доле образование определяется в виде участка гетерогенного МР-сигнала, гипоинтенсивного в центральных отделах, слабого гиперинтенсивного по периферии; д (средний куртозис) — в левой лобной доле образование определяется в виде участка гетерогенного МР-сигнала, гипоинтенсивного в центральных отделах; е (куртозисная анизотропия) — в левой лобной доле образование определяется в виде участка преимущественно пониженного МР-сигнала; ж (аксиальная диффузия экстрааксональной жидкости) — в левой лобной доле образование определяется в виде участка гетерогенного МР-сигнала, гиперинтенсивного в центральных отделах и слабого гипоинтенсивного по периферии; з (радиальная диффузия экстрааксональной жидкости) — в левой лобной доле образование определяется в виде участка гетерогенного МР-сигнала, гиперинтенсивного в центральных отделах и изоинтенсивного по периферии.

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of the brain: Lung metastasis in the left frontal lobe: а (T2-WI) — a lesion in the left frontal lobe with a central cavity of necrosis without perifocal edema; б (T1-WI post contrast) — heterogeneous mainly peripheral enhancement; в (axial kurtosis) — the mass in the left frontal lobe is defined as a patch of heterogeneous MR signal, hypointense in the central regions; г (radial kurtosis) — the formation in the left frontal lobe is defined as a patch of a heterogeneous MR signal, hypointense in the central regions, slightly hyperintense at the periphery; д (medium kurtosis) — the lesion in the left frontal lobe is defined as a patch of heterogeneous MR signal, hypointense in the central regions; е (kurtosis anisotropy) — the mass in the left frontal lobe is defined as an area of a predominantly reduced MR signal; ж (axial diffusion of the extraaxonal fluid) — the formation in the left frontal lobe is defined as a patch of a heterogeneous MR signal, hyperintense in the central regions and slightly hypointense along the periphery; з (radial diffusion of the extraaxonal fluid) — the formation in the left frontal lobe is defined as a section of a heterogeneous MR signal, hyperintense in the central sections and isointense along the periphery.

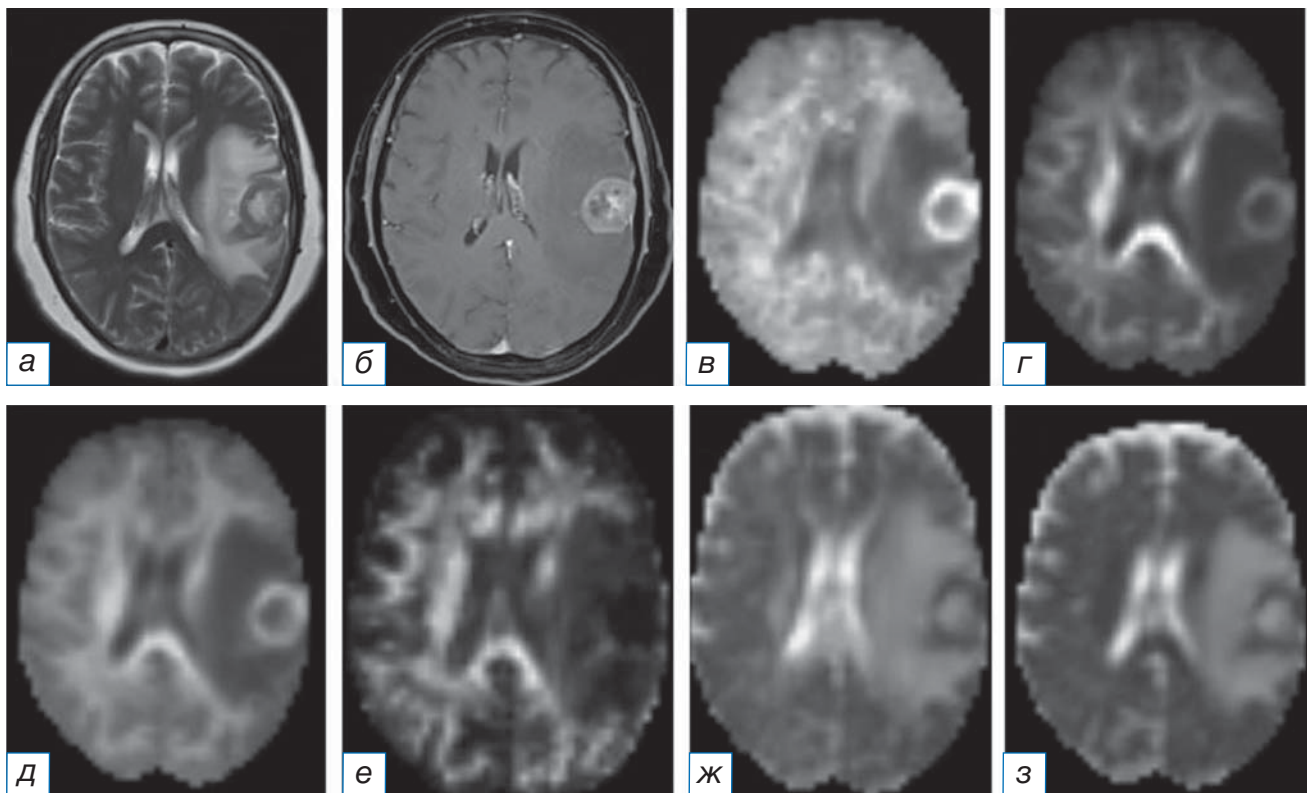


Рис. 4. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга: метастаз рака молочной железы в левой лобной доле: а (T2-WI) — в левой лобной доле определяется образование с центральной полостью некроза, окружённое выраженной зоной перифокального отёка; б (T1-WI после внутривенного введения контрастного вещества) — визуализируется интенсивное неравномерное накопление контрастного препарата, преимущественно по контуру образования; в (аксиальный куртозис) — в левой лобной доле образование определяется в виде участка гетерогенного МР-сигнала, гипоинтенсивного в центральных отделах; г (радиальный куртозис) — в левой лобной доле образование определяется в виде участка гетерогенного МР-сигнала, гипоинтенсивного в центральных отделах, слабого гиперинтенсивного по периферии; д (средний куртозис) — в левой лобной доле образование определяется в виде участка гетерогенного МР-сигнала, гипоинтенсивного в центральных отделах; е (куртозисная анизотропия) — в левой лобной доле образование определяется в виде участка преимущественно пониженного МР-сигнала; ж (аксиальная диффузия экстрааксональной жидкости) — в левой лобной доле образование определяется в виде участка гетерогенного МР-сигнала, гиперинтенсивного в центральных отделах и слабого гипоинтенсивного по периферии; з (радиальная диффузия экстрааксональной жидкости) — в левой лобной доле образование определяется в виде участка гетерогенного МР-сигнала, гиперинтенсивного в центральных отделах и гипоинтенсивного по периферии.

Fig. 4. Magnetic resonance imaging of the brain: Breast cancer metastasis in the left frontal lobe: а (T2-WI) — a formation is determined in the left frontal lobe with a central cavity of necrosis, surrounded by a pronounced zone of perifocal edema; б (T1-WI post contrast) — heterogeneous mainly peripheral enhancement; в (axial kurtosis) — the mass in the left frontal lobe is defined as a patch of heterogeneous MR signal, hypointense in the central regions; г (radial kurtosis) — the formation in the left frontal lobe is defined as a patch of a heterogeneous MR signal, hypointense in the central regions, slightly hyperintense at the periphery; д (medium kurtosis) — the lesion in the left frontal lobe is defined as a patch of heterogeneous MR signal, hypointense in the central regions; е (kurtosis anisotropy) — the mass in the left frontal lobe is defined as an area of a predominantly reduced MR signal; ж (axial diffusion of the extraaxonal fluid) — the formation in the left frontal lobe is defined as a patch of a heterogeneous MR signal, hyperintense in the central regions and slightly hypointense along the periphery; з (radial diffusion of the extraaxonal fluid) — the formation in the left frontal lobe is defined as a section of a heterogeneous MR signal, hyperintense in the central sections and hypointense along the periphery.

как перициты и клетки гладкой мускулатуры сосудов, вместе с ножками астроцитов дополнительно инкапсулируют эндотелиальные клетки, закреплённые через базальную мембрану астроцитов. Этот многослойный барьер из клеток и ба-

зальной мембраны позволяет молекулам с молекулярной массой менее 400–500 Да пассивно диффундировать в паренхиму, работая синергически, регулируя молекулярный и клеточный транспорт через сосуды головного мозга и под-

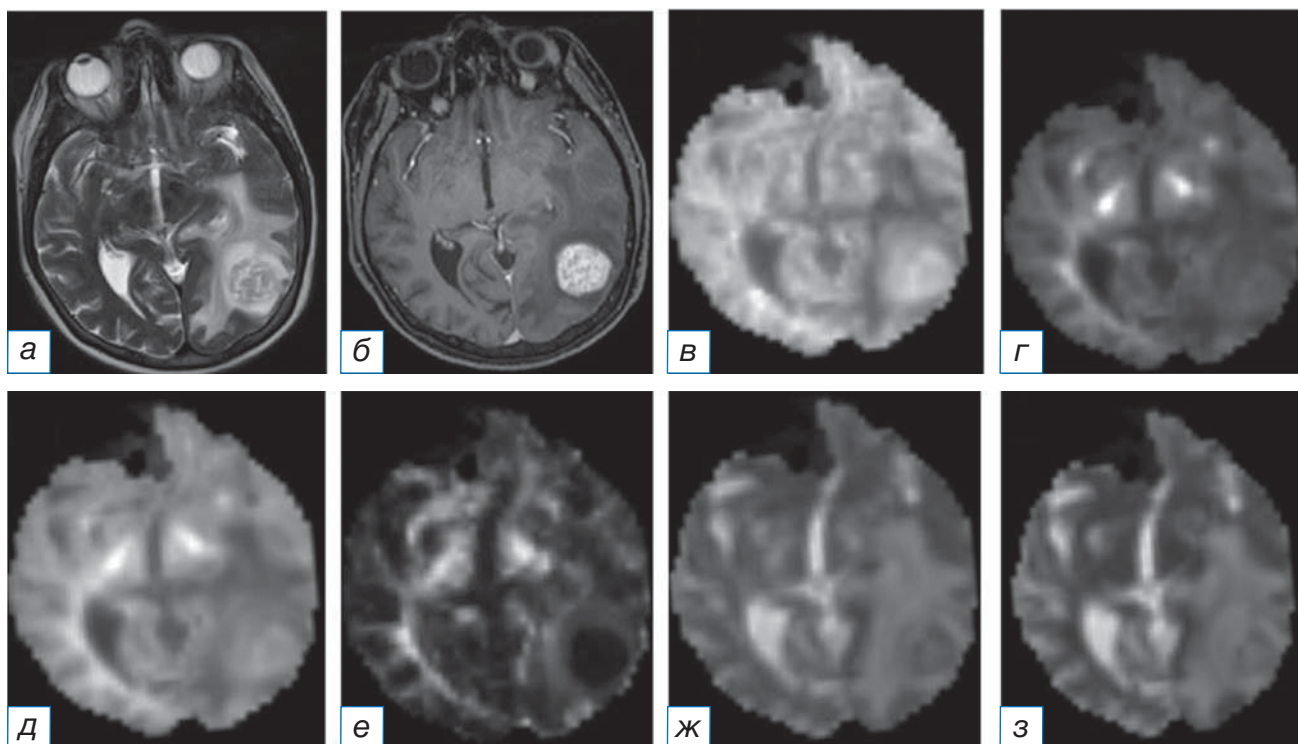


Рис. 5. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга: метастаз меланомы в левой височно-затылочной области: *а* (T2-WI) — в левой височно-затылочной области определяется образование с кистозными включениями, окружённое выраженной зоной перифокального отёка; *б* (T1-WI после внутривенного введения контрастного вещества) — визуализируется интенсивное неравномерное накопление контрастного препарата; *в* (аксиальный куртозис) — в левой височно-затылочной области образование определяется в виде участка преимущественно повышенного МР-сигнала; *г* (радиальный куртозис) — в левой височно-затылочной области образование определяется в виде участка слабо повышенного МР-сигнала; *д* (средний куртозис) — в левой височно-затылочной области образование определяется в виде участка преимущественно повышенного МР-сигнала; *е* (куртозисная анизотропия) — в левой височно-затылочной области образование определяется в виде участка пониженного МР-сигнала; *ж* (аксиальная диффузия экстрааксональной жидкости) — в левой височно-затылочной области образование определяется в виде участка гетерогенного МР-сигнала; *з* (радиальная диффузия экстрааксональной жидкости) — в левой височно-затылочной области образование определяется в виде участка гетерогенного МР-сигнала.

Fig. 5. Magnetic resonance imaging of the brain: Melanoma metastasis in the left temporo-occipital region: *a* (T2-WI) — a formation is determined in the left temporo-occipital region with cystic inclusions, surrounded by a pronounced zone of perifocal edema; *б* (T1-WI post contrast) — heterogeneous mainly peripheral enhancement; *в* (axial kurtosis) — the mass in the left temporo-occipital region is defined as a patch of predominantly increased MR signal; *г* (radial kurtosis) — the formation is determined in the left temporo-occipital region as a patch of slightly elevated MR signal; *д* (medium kurtosis) — the formation is determined in the left temporo-occipital region as a patch of slightly elevated MR signal; *е* (kurtosis anisotropy) — the mass in the left temporo-occipital region is defined as an area of a reduced MR signal; *ж* (axial diffusion of the extraaxonal fluid) — the formation in the left temporo-occipital region is defined as a patch of a heterogeneous MR signal; *з* (radial diffusion of the extraaxonal fluid) — the formation in the left temporo-occipital region is defined as a patch of a heterogeneous MR signal.

держивая, таким образом, гомеостаз центральной нервной системы [13].

Опухолевые внеклеточные везикулы, или циркулирующие факторы из отдалённых первичных опухолей, часто до колонизации опухолевыми клетками формируют микроокружение во вторичных участках, таких как головной мозг, создавая благоприятную среду для образования вторичной опухоли (преметастатическая ниша) [14, 15]. Таким

образом, клетки нейроваскулярной единицы вместе с иммунными клетками как миелоидного, так и лимфоидного происхождения могут быть захвачены путём инфильтрации опухолевых клеток, что приводит к разрушению гематоэнцефалического барьера и созданию метастатической ниши, которая поддерживает первоначальное формирование и выживание опухоли, а также её продолжающийся рост и пролиферацию [16]. Примечательно, что уни-

кальная сосудистая микроархитектура головного мозга влияет на механизмы и модели метастатической колонизации. Эти процессы играют ключевую роль в метастатическом каскаде от первичной опухоли к формированию метастатической, а наличие определённых опухолевых геномных факторов помогает объяснить более частое метастазирование некоторых опухолей (меланома, рак лёгких, почечно-клеточный рак, рак молочной железы) в головной мозг [17].

Наиболее частый способ распространения метастатических клеток — гематогенный (с током крови), но они могут распространяться также через лимфатические сосуды или целомические полости, которые тоже сообщаются с кровеносными сосудами. Некоторые опухоли могут мигрировать вдоль базальной стороны эндотелиальных клеток [18], никогда не попадая в просвет. В качестве альтернативы опухолевые клетки могут перемещаться в головной мозг по нервам и миелиновым волокнам [19].

Наиболее информативным методом диагностики при опухолевых поражениях центральной нервной системы является МРТ [20]. Данный метод позволяет определить локализацию опухолевого поражения и взаимоотношение выявленных изменений с различными анатомическими структурами, размеры и объём опухоли, её структуру, а также выявить поражение мозговых оболочек. В некоторых случаях МРТ позволяет предположить гистологическую природу опухоли [21].

Особый интерес представляют пациенты с симптоматическими и бессимптомными метастазами в головном мозге из невыявленного первичного очага. Зачастую сложно дифференцировать метастатические поражения вещества головного мозга с помощью стандартных протоколов МРТ. Использование передовых методов МРТ, таких как перфузионная МРТ, МР-спектроскопия, DWI и DTI, не всегда позволяет более точно высказаться о предполагаемой гистологической структуре опухоли.

В своих исследованиях J.A. Helpern и соавт. [22] сообщили, что параметры диффузионного куртозиса более чувствительны к изменениям микроструктуры тканей, чем параметры обычной диффузии. Диффузия молекул воды в нормальных и опухолевых тканях всегда подчиняется негауссовскому распределению. DWI отображает гауссовское распределение молекул воды и, таким образом, не может отражать реальную ситуацию с движением молекул воды в опухолевой ткани.

В то же время DKI отображает негауссову диффузию молекул воды и помогает количественно определить отклонение от гауссовой диффузии. Результаты нашего исследования показали, что именно значения показателей куртозиса (фракция аксональной жидкости, аксиальная и радиальная диффузия экстрааксональной жидкости, средний куртозис, радиальный куртозис и извилистость траектории диффузии) имели статистическую значимость ($p < 0,05$). Эти результаты свидетельствуют о том, что параметры DKI обеспечивают лучшую дифференциацию между метастазами в головном мозге различной локализации первичного очага, чем параметры DWI.

В нашей работе во внутримозговых метастазах рака лёгкого отмечались большие значения радиальной диффузии экстрааксональной жидкости (1,683), чем в метастазах рака молочной железы (радиальная диффузия экстрааксональной жидкости — 1,63), $p < 0,05$. Данные результаты могут свидетельствовать о несколько более сложной гистологической структуре метастазов рака лёгкого, чем рака молочной железы.

По результатам нашего исследования, в метастазах меланомы показатель аксиальной диффузии был выше, чем в метастазах рака лёгкого и молочной железы (рак лёгкого — 0,932, рак молочной железы — 0,942, меланома — 0,949; $p < 0,005$), что свидетельствует о большем поражении аксонов белого вещества метастазами меланомы, чем рака лёгкого и молочной железы.

Такие показатели, как фракционная и относительная анизотропия ($p < 0,005$), также были больше в метастазах меланомы, чем в метастазах рака лёгкого и молочной железы, что, говорит о большей степени отклонения диффузии от изотропной в метастазах меланомы. Такие результаты могут отражать более сложное гистологическое строение метастазов меланомы, включая повышенную плотность клеток, большую ядерную атипию, гетерогенность с некрозом или кровоизлиянием и пролиферацию эндотелия по сравнению с гистологическим строением метастазов рака лёгкого и молочной железы. Вероятно, это связано с более выраженным асимметричным делением спящих метастатических клеток меланомы, что приводит к большей степени выраженности низкой пролиферации стволовых клеток и большему количеству дедифференцированных предшественников с более высоким пролиферативным и инвазивным потенциалом.

В метастазах меланомы значения показателя радиального куртозиса ($p < 0,005$) также были выше, чем в метастазах рака лёгкого и молочной железы, что может быть обусловлено большей степенью повреждения клеточных мембран, миелиновых листков, разрыва аксонов вследствие метастатического поражения вещества головного мозга при меланоме. Ещё одним показателем, имеющим значимо более высокие показатели в метастазах меланомы по сравнению с метастазами рака лёгкого и молочной железы, был показатель извилистости траектории диффузии ($p < 0,005$). Это говорит о том, что в метастазах меланомы молекула при диффузии встречает больше «микротреград», чем в метастазах рака лёгкого и молочной железы. Данные показатели могут быть выше у метастазов меланомы, чем у рака лёгкого и молочной железы, вследствие более сложного строения метастатических ниш меланомы, состоящих из большего количества гемопозитических и стромальных клеток в постоянном перекрёстном взаимодействии, опосредованном цитокинами, экзосомами и щелевыми соединениями во внеклеточном матриксе, чем метастатические ниши рака лёгкого и молочной железы.

Такие показатели, как фракция аксональной жидкости, аксиальная диффузия экстрааксональной жидкости и средний куртозис, имели большие значения в структуре метастазов меланомы, чем у метастазов рака молочной железы. Всё это также может отражать более сложное, плотное гистологическое строение метастазов меланомы, чем метастазов рака молочной железы, вероятно, вследствие более высокого пролиферативного и инвазивного потенциала клеток меланомы.

В нашем исследовании не выявлено значимых различий между метастазами в головном мозге различной локализации первичной опухоли по результатам таких значений диффузии и куртозиса, как аксиальный куртозис, радиальная диффузия, средняя диффузия, куртозисная анизотропия ($p > 0,05$), что, вероятнее всего, связано с отсутствием в метастазах рака лёгкого, рака молочной железы и меланомы линейной структурированности, как в аксонах головного мозга.

Согласно результатам проведённого исследования, параметры DKI предоставляют ценную дополнительную информацию для дифференциальной диагностики метастазов в веществе головного мозга различной локализации первичного очага, что, в свою очередь, повышает диагностическую

эффективность при комплексном обследовании пациентов с метастатическим поражением головного мозга из невыявленного первичного очага. Из этого следует, что DKI представляет особый интерес в качестве метода неинвазивной дифференциальной диагностики метастазов в веществе головного мозга различной локализации первичного очага за счёт более точной оценки структуры образований, а именно плотности клеток, ядерной атипии, наличия некрозов или кровоизлияний и пролиферации эндотелия.

Ограничения исследования

Ограничением проведённого исследования являлось отсутствие гистологической верификации метастатических образований в веществе головного мозга у 85% пациентов, при этом гистологическая верификация первичной опухоли была проведена у 100% пациентов.

Ограничением нашего исследования был маленький (менее 10 мм) размер опухолевых образований в веществе головного мозга. При таком размере образований не представлялось возможным чётко выделить контраст-накапливающий участок в программе МТК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты диффузионно-куртозисной МРТ показали высокую информативность в оценке гетерогенности структуры метастатических образований в веществе головного мозга в зависимости от локализации первичной опухоли.

Диффузионно-куртозисная МРТ позволяет достоверно отличить метастазы меланомы от метастазов рака лёгкого и рака молочной железы, следовательно, является многообещающей методикой, позволяющей получить дополнительную дифференциальную информацию при метастатическом поражении вещества головного мозга, особенно из невыявленного первичного очага.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование и публикации статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Н.В. Гаранина — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по

теме статьи, получение данных для статистического анализа, написание текста рукописи; *М.Б. Долгушин* — утверждение концепции и дизайна исследования, корректировка рукописной части текста, утверждение окончательной версии статьи; *Л.М. Фадеева, Э.Л. Погобескян* — анализ и интерпретация полученных статистических данных; *Д.В. Сашин, Э.А. Нечипай, А.В. Дворянчиков* — научное редактирование статьи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. *N.V. Garanina* — study design, review of publications, obtaining the data for statistical analysis, writing the manuscript; *M.B. Dolgushin* — approval of the concept and design of the study, manuscript editing, final approval of the article; *L.M. Fadeeva, E.L. Pogobeskyan* — analysis and interpretation of the obtained statistical data; *D.V. Sashin, E.A. Nechipay, A.V. Dvoryanchikov* — manuscript editing. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных с метастатическими опухолями головного мозга RUSSCO, 2014. [Practical recommendations for the drug treatment of patients with metastatic brain tumors RUSSCO, 2014. (In Russ).] Режим доступа: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2014/06a.pdf?ysclid=Imdjfbl5m2230205456>. Дата обращения: 15.08.2023.
2. Lowery FJ, Yu D. Brain metastasis: Unique challenges and open opportunities. *BBA Rev Cancer*. 2017;1867:49–57. doi: 10.1016/j.bbcan.2016.12.001
3. Eichler AF, Chung E, Kodack DP, et al. The biology of brain metastases—translation to new therapies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8:344–356. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.58
4. Ostrom QT, Wright CH, Barnholtz-Sloan JS. Brain metastases: Epidemiology. *Handb Clin Neurol*. 2018;149:27–42. doi: 10.1016/B978-0-12-811161-1.00002-5
5. Первичные опухоли центральной нервной системы. Клинические рекомендации [интернет]. 2020. [Primary tumors of the central nervous system. Clinical recommendations [Internet]. 2020. (In Russ).] Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/578_1?ysclid=Imdjmxer9r61285653. Дата обращения: 15.08.2023.
6. Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: A population-based study. *Neuro-Oncol*. 2017;19:1511–1521. doi: 10.1093/neuonc/nox077
7. Насхлеташвили Д.Р., Банов С.М., Бекяшев А.Х., и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению пациентов с метастазами в головном мозге // *Злокачественные опухоли*. Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022. 2022. Т. 12, № 3s2. С. 141–154. [Naskhletashvili DR, Banov SM, Bekyashev AH, et al. Practical recommendations for the drug treatment of patients with brain metastases. *Malignant Tumors*. Practical recommendations RUSSCO #3s2; 2022. 2022;12(3s2):141–154. (In Russ).] doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-141-154
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Central Nervous System Cancers, version 2.2022 [2022 Sept. 29].
9. Lee EJ, Ahn KJ, Lee EK, et al. Potential role of advanced MRI techniques for the peritumoural region in differentiating glioblastoma multiforme and solitary metastatic lesions. *Clin Radiol*. 2013;68(12):e689–e697. doi: 10.1016/j.crad.2013.06.021
10. Svolos P, Kousi E, Kapsalaki E, et al. The role of diffusion and perfusion weighted imaging in the differential diagnosis of cerebral tumors: a review and future perspectives. *Cancer Imaging*. 2014;14(1):20. doi: 10.1186/1470-7330-14-20
11. Steven AJ, Zhuo J, Melhem ER. Diffusion kurtosis imaging: An emerging technique for evaluating the microstructural environment of the brain. *Am J Roentgenol*. 2014;202(1):W26–W33. doi: 10.2214/AJR.13.11365
12. Arvanitis CD, Ferraro GB, Jain RK. The blood-brain barrier and blood-tumour barrier in brain tumours and metastases. *Nat Rev Cancer*. 2020;20:26–41. doi: 10.1038/s41568-019-0205-x
13. Pardridge WM. The blood-brain barrier: Bottleneck in brain drug development. *NeuroRX*. 2005;2:3–14. doi: 10.1602/neurorx.2.1.3
14. Carvalho R, Paredes J, Ribeiro AS. Impact of breast cancer cells secretome on the brain metastatic niche remodeling. *Semin Cancer Biol*. 2020;60:294–301. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.10.011
15. Rodrigues G, Hoshino A, Kenific CM, et al. Tumour exosomal CEMIP protein promotes cancer cell colonization in brain metastasis. *Nat Cell Biol*. 2019;21:1403–1412. doi: 10.1038/s41556-019-0404-4
16. Quail DF, Joyce JA. The microenvironmental landscape of brain tumors. *Canc Cell*. 2017;31:326–341. doi: 10.1016/j.ccell.2017.02.009
17. Lah TT, Novak M, Breznik B. Brain malignancies: Glioblastoma and brain metastases. 2020;60:262–273 doi: 10.1016/j.semcancer.2019.10.010
18. Lugassy C, Kleinman HK, Engbring JA, et al. Pericyte-like location of GFP-tagged melanoma cells: Ex vivo and in vivo studies of extravascular migratory metastasis *Am J Pathol*. 2004;164:1191–1198. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63207-5
19. Sleeman JP, Nazarenko I, Thiele W. Do all roads lead to Rome? Routes to metastasis development. *Int J Cancer*. 2011;128:2511–2526. doi: 10.1002/ijc.26027
20. Baliyan V, Das CJ, Sharma R, Gupta AK. Diffusion weighted imaging: Technique and applications. *World J Radiol*. 2016; 8(9):785–798. doi: 10.4329/wjr.v8.i9.785
21. Kälin RE, Cai L, Li Yu, et al. TAMEP are brain tumor parenchymal cells controlling neoplastic angiogenesis and progression. *Cell Systems*. 2021;12(3):248–262.e7. doi: 10.1016/j.cels.2021.01.002
22. Helpert JA, Adisetiyo V, Falangola MF, et al. Preliminary evidence of altered gray and white matter microstructural development in the frontal lobe of adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder: A diffusional kurtosis imaging study. *J Magn Reson Imaging*. 2011;33(1):17–23. doi: 10.1002/jmri.22397

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Гаранина Наталья Валерьевна;

адрес: Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24;

ORCID: 0000-0002-3036-2753;

eLibrary SPIN: 6662-1649;

e-mail: Garanina.natalia.v@gmail.com

Соавторы:

Долгушин Михаил Борисович, д.м.н., профессор;

ORCID: 0000-0003-3930-5998;

eLibrary SPIN: 6388-9644; e-mail: mdolgushin@mail.ru

Фадеева Людмила Михайловна;

ORCID: 0000-0002-3240-5585;

e-mail: lmf@nsi.ru

Погосбекян Эдуард Леонидович;

ORCID: 0000-0002-4803-6948;

e-mail: epogosbekyan@nsi.ru

Сашин Денис Вячеславович, к.м.н.;

ORCID: 0000-0003-0431-2610;

e-mail: denchegs70@gmail.com

Нечипай Эмилия Андреевна, к.м.н.;

ORCID: 0000-0002-3785-7070;

e-mail: e.nechipay@ronc.ru

Дворянчиков Андрей Валерьевич;

ORCID: 0009-0009-0678-7821;

e-mail: dvoryanchikov.a@fccps.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Natalia V. Garanina;

address: 24 Kashirskoe shosse, 115478 Moscow, Russia;

ORCID: 0000-0002-3036-2753;

eLibrary SPIN: 6662-1649;

e-mail: Garanina.natalia.v@gmail.com

Co-authors:

Michail B. Dolgushin, MD, PhD, Professor;

ORCID: 0000-0003-3930-5998;

eLibrary SPIN: 6388-9644; e-mail: mdolgushin@mail.ru

Liudmila M. Fadeeva;

ORCID: 0000-0002-3240-5585;

e-mail: lmf@nsi.ru

Eduard L. Pogosebkyan;

ORCID: 0000-0002-4803-6948;

e-mail: epogosbekyan@nsi.ru

Denis V. Sashin, MD, PhD;

ORCID: 0000-0003-0431-2610;

e-mail: denchegs70@gmail.com

Emilia A. Nechipay, MD, PhD;

ORCID: 0000-0002-3785-7070;

e-mail: e.nechipay@ronc.ru

Andrey V. Dvoryanchikov;

ORCID: 0009-0009-0678-7821;

e-mail: dvoryanchikov.a@fccps.ru