

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ РЕЛАКСОМЕТРИЯ И ДИФФУЗИОННО-ВЗВЕШЕННАЯ МРТ В ОЦЕНКЕ СТЕПЕНЕЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ И IDH1-СТАТУСА ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Чехонин И.В., Погосбемян Э.А., Никитин П.В., Баталов А.И., Быканов А.Е.,
Маряшев С.А., Пицхелаури Д.И., Захарова Н.Е., Пронин И.Н.

ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.
г. Москва, Россия.

Цель исследования. Изучить возможности магнитно-резонансной (МР) релаксометрии по методу компиляции магнитно-резонансных изображений (MAGiC) и диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) в дифференцировании степеней злокачественности (grade) и IDH1-статуса глиом головного мозга.

Материалы и методы. В исследование включены 72 пациента с диффузными глиальными опухолями головного мозга (18 – grade 2; 23 – grade 3; 31 – grade 4), из которых у 61 было проведено исследование IDH1-статуса (29 – IDH1-мутантные, 32 – дикого типа). Протокол исследования включал структурные изображения, МР-релаксометрическое исследование (MAGiC) и ДВИ. Сегментировали следующие области интереса: контрастируемую зону опухоли (1); кистозный или некротический компонент (2); T2-FLAIR-гиперинтенсивную зону опухоли, не накапливающую контрастный препарат (3). Для каждой области интереса сравнивали значения релаксометрических показателей (время T1 и T2), протонной плотности, измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) между глиомами разных grade и IDH1-статуса.

Результаты. Статистически значимые отличия изученных показателей между глиомами разных grade и IDH1-статуса были выявлены только в неконтрастируемой зоне глиом. Значения T1, T2, протонной плотности и ИКД были выше в глиомах grade 3 по сравнению с grade 4. Показатели протонной плотности также были выше в глиомах grade 2 по сравнению с grade 4. Значения T1, T2, протонной плотности и ИКД были выше в IDH1-мутантных опухолях по сравнению с опухолями дикого типа. При помощи ROC-анализа были получены пороговые значения показателей, для которых были продемонстрированы значимые различия между группами сравнения.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о диагностических возможностях показателей релаксации T1 и T2, протонной плотности, ИКД в дифференцировании IDH1-мутантных глиом и глиом дикого типа, а также глиом различных grade. Не исключен взаимно пересекающийся вклад морфологических факторов в выявленные рентгенологические различия.

Ключевые слова: глиома, глиома высокой степени злокачественности, глиобластома, IDH1-мутация, магнитно-резонансная релаксометрия, диффузионно-взвешенная МРТ, измеряемый коэффициент диффузии.

Контактный автор: Чехонин И.В., e-mail: Ivan-Chekhonin@yandex.ru, ichekhonin@nsi.ru

Для цитирования: Чехонин И.В., Погосбемян Э.А., Никитин П.В., Баталов А.И., Быканов А.Е., Маряшев С.А., Пицхелаури Д.И., Захарова Н.Е., Пронин И.Н. Магнитно-резонансная релаксометрия и диффузионно-взвешенная МРТ в оценке степеней злокачественности и IDH1-статуса глиальных опухолей головного мозга. REJR 2022; 12(1):21-31. DOI: 10.21569/2222-7415-2022-12-1-21-31.

Статья получена: 22.12.21

Статья принята: 02.02.22

MAGNETIC RESONANCE RELAXOMETRY AND DIFFUSION-WEIGHTED IMAGING IN GLIOMA GRADING AND IDH1 MUTATIONAL STATUS ASSESSMENT

Chekhonin I.V., Pogosbekyan E.L., Nikitin P.V., Batalov A.I., Bykanov A.E., Maryashev S.A., Pitskhelauri D.I., Zakharova N.E., Pronin I.N.

N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery. Moscow, Russia

Purpose. To study possibilities of MR relaxometry (MAGiC) and diffusion-weighted imaging (DWI) in differentiating glioma grade and IDH1 status.

Material and methods. The study enrolled 72 patients with diffuse glial brain tumors (18 – grade 2, 23 – grade 3, 31 – grade 4). In 61 cases, IDH1 mutational status was assessed (29 mutant, 32 wild-type). MRI protocol included structural imaging, MR relaxometry (MAGiC) and diffusion-weighted imaging (DWI). The following ROIs were segmented: contrast-enhancing tumor part (1); cystic and necrotic component (2); non-enhancing T2-FLAIR hyperintense zone (3). For every ROI we compared T1, T2, proton density and apparent diffusion coefficient (ADC) values between gliomas of different grade and IDH1 status.

Results. Grade differentiation was possible only in non-enhancing glioma zone. T1, T2, proton density and ADC were higher in grade 3 gliomas in comparison to grade 4 gliomas. Proton density values were also higher in grade 2 gliomas than in grade 4 group. All studied parameters (T1, T2, proton density, ADC) allowed to discriminate IDH1-mutant and wild-type gliomas with higher values in IDH1-mutant tumors. Cutoff values were counted (ROC-analysis).

Conclusion. The results of our study show diagnostic potential of T1- and T2-relaxometry, proton density and ADC mapping in glioma grade and IDH1 mutational status assessment, albeit there may be potential crosstalk between these two neuropathological factors.

Keywords: glioma, high-grade glioma, glioblastoma, IDH1-mutation, magnetic resonance relaxometry, diffusion-weighted MRI, apparent diffusion coefficient.

Corresponding author: Chekhonin I.V., e-mail: Ivan-Chekhonin@yandex.ru, ichekhonin@nsi.ru

For citation: Chekhonin I.V., Pogosbekyan E.L., Nikitin P.V., Batalov A.I., Bykanov A.E., Maryashev S.A., Pitskhelauri D.I., Zakharova N.E., Pronin I.N. Magnetic resonance relaxometry and diffusion-weighted imaging in Glioma grading and IDH1 mutational status assessment. REJR 2022; 12(1):21-31. DOI: 10.21569/2222-7415-2022-12-1-21-31.

Received: 22.12.21

Accepted: 02.02.22

Морфологическое исследование глиом является ключевым этапом их диагностики, позволяющим прогнозировать течение опухолевого процесса. Понятие степени злокачественности, или grade, прошло длительный путь от визуальной оценки митотической активности, плотноклеточности, клеточного и ядерного полиморфизма, некротического компонента, микроваскулярной пролиферации [1] до комбинации вышеописанного подхода с различными методами молекулярно-генетической диагностики, что позволяет добиваться большего понимания биологического поведения опухолей [2]. Роль молекулярно-генетического метода закреплена

в классификациях опухолей ЦНС ВОЗ 2016 и 2021 годов [3, 4]. Среди диффузных глиом одним из основных классифицирующих маркеров является мутация в гене изоцитратдегидрогеназы 1 (IDH1). Согласно последней классификации к IDH1-мутантным глиомам относят астроцитомы grade 2, 3, 4 и олигодендроглиомы grade 2, 3. Как глиобластому классифицируют глиальную опухоль grade 4 дикого типа по IDH1 (по классификации 2016 года выделяли также и IDH1-мутантные глиобластомы) [3, 4]. Имеются данные о большей выживаемости пациентов с впервые выявленными IDH-мутантными глиомами grade 4 [5], однако выживаемость после рецидива IDH1-мутантных grade 4

глиом не отличалась от глиом дикого типа по данным Tabei et al. [6].

Важной задачей современной нейрорентгенологии является поиск предикторов степеней злокачественности, молекулярно-генетического статуса глиом, а также прогностических визуализационных маркеров. В настоящее время методы машинного обучения на основе стандартной анатомической МР-визуализации позволяют дифференцировать глиомы низкой и высокой степеней злокачественности [7], а также grade 3 и 4 [8]. Кроме того, дифференцировать глиомы низкой и высокой степеней злокачественности позволяют протонная МР-спектроскопия и перфузионная МРТ (в том числе бесконтрастная ASL-перфузия) [9, 10], а также позитронно-эмиссионная томография [11]. Диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ), получение которых входит в базовый протокол МР-исследования, позволяют различать глиомы из групп высокой и низкой степеней злокачественности на основании измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). В группах low-grade глиом регистрировались более высокие значения ИКД [12 - 14], однако отмечалось и взаимное пересечение значений [15]. Результаты современных исследований свидетельствуют также о способности перфузионных МР-изображений и МР-спектроскопии различать IDH1-мутантные глиомы и глиомы дикого типа [16, 17]. Вместе с тем, среди перфузионных показателей Wang et al. показали дифференцирующую роль только относительного церебрального кровотока, но не абсолютных значений [16]. Кроме того, данные МР-спектроскопии по 2-гидроксиглутарату дают ложноположительный результат в 21% случаев глиобластом дикого типа по IDH1 [18].

Таким образом, целесообразно исследование дополнительных методик, которые смогут повысить эффективность неинвазивного дифференцирования глиом по степеням злокачественности и молекулярно-генетическому статусу. МР-релаксометрия является методикой измерения показателей магнитной релаксации тканей – времени и скорости релаксации, которые являются взаимно обратными величинами. С появлением быстрых методик картирования показателей релаксации, например компиляции МР-изображений (Magnetic Resonance Image Compilation, MAGiC), стала возможной интеграция релаксометрии в клинический протокол сканирования. Кроме того, при помощи MAGiC возможно картирование протонной плотности тканей. В качестве референсной методики были выбраны ДВИ, так же ассо-

цированные с изучением тканевой гидратации.

Цель исследования.

Изучить возможности МР-релаксометрии и ДВИ/ИКД в дифференцировании степеней злокачественности (grade) глиом, а также IDH1-мутантных глиом и глиом дикого типа.

Материалы и методы.

Пациенты.

В исследование были включены 72 пациента с глиальными опухолями головного мозга (27 лет – 74 года, медиана 46 лет), которым выполнялись вмешательства в объеме максимально возможного удаления опухоли или открытой биопсии. Нейропатоморфологический диагноз устанавливался в соответствии с классификацией ВОЗ опухолей центральной нервной системы 2016 года (для определенности нумерация grade осуществлена арабскими цифрами в соответствии с классификацией 2021 года) [3]. Выявление мутации R132H в гене IDH1 осуществлялось у 61 пациента (27-72 года, медиана 46 лет) методами ПЦР, секвенирования по Сэнгеру, или иммуногистохимическим методом при помощи моноклональных антител.

Протокол МР-исследования.

Исследование было выполнено на МР-томографах Optima MR450w с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл (General Electric) и Signa HDxt с напряженностью магнитного поля 3,0 Тл (General Electric).

МР-исследование включало в себя получение стандартных структурных изображений, МР-релаксометрическое исследование по технологии MAGiC (General Electric), диффузионно-взвешенные МР-изображения (diffusion-weighted imaging, DWI).

Протокол стандартных структурных МР-изображений (3,0 Тл) включал получение T1, T2-взвешенных изображений (ВИ), T2-FLAIR-изображений (аксиальные срезы толщиной 5,0 мм с интервалом 1,0 мм), а также постконтрастные T1-ВИ с вышеописанными характеристиками и FSPGR BRAVO (fast spoiled gradient echo brain volume) с изотропным вокселем, толщиной среза 1,0 мм и интервалом 0 мм.

Протокол получения релаксометрических карт (1,5 Тл) включал выполнение нативных аксиальных срезов толщиной 4,0 и 5,0 мм с межсрезовым интервалом 1,0 мм, FOV (field-of-view) 240 мм, размер вокселя – 0,8×1,1×5 мм, ETL (echo train length) 12, полоса частот 20,83 Гц, TR 4000-15000 мс, TE (echo time) минимальное 10,6-74,3 мс, TE максимальное 63,6-128 мс, eff TE 84,9 мс, TI (inversion time) 170, 670, 1840, 3840 мс. На

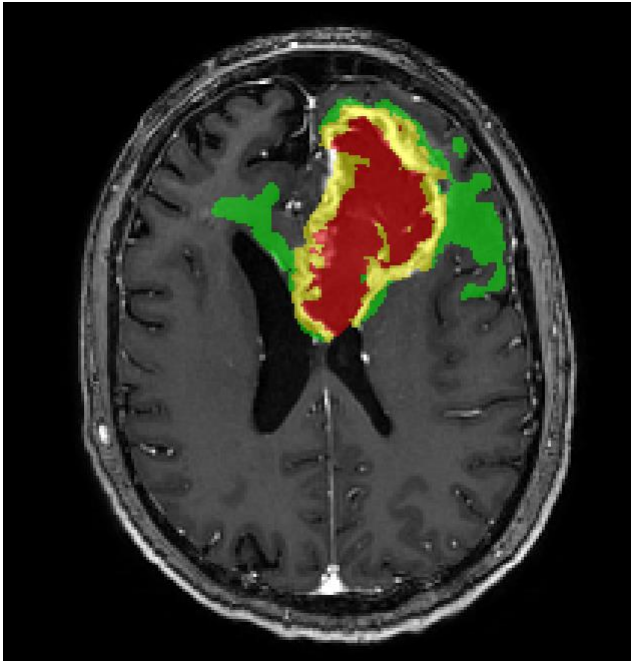


Рис. 1 а (Fig. 1 а)

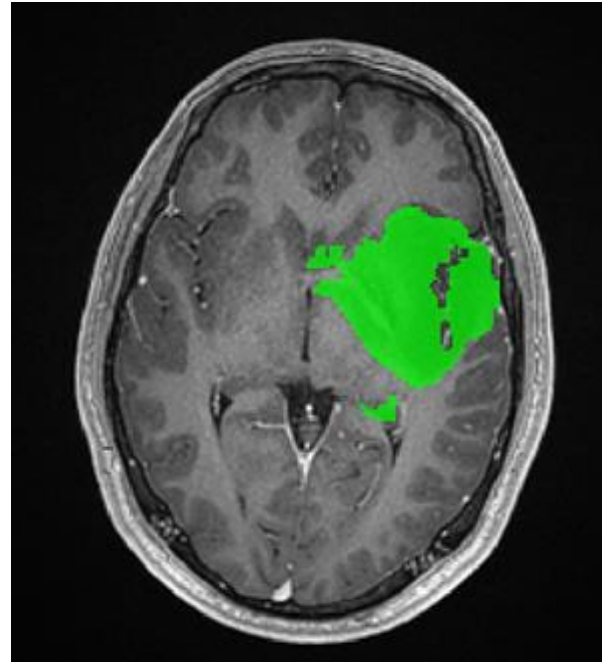


Рис. 1 б (Fig. 1 б)

Рис. 1. МРТ головного мозга, режим FSPGR BRAVO после контрастного усиления.

Пример сегментации областей интереса в опухоли: а – глиальная опухоль grade 4 (глиобластома), б – глиальная опухоль grade 2. Желтым цветом выделена контрастируемая часть опухоли. Красным цветом выделена зона некроза. Зеленым цветом выделена неконтрастируемая часть опухоли (в пределах T2-FLAIR-гиперинтенсивной зоны).

Fig. 1. Contrast enhanced brain MRI, FSPGR BRAVO.

Example of tumor ROI segmentation: a – grade 4 glial tumor (glioblastoma), b – grade 2 glial tumor. Enhancing tumor zone is highlighted in yellow. Necrotic part is highlighted in red. Non-enhancing (T2-FLAIR hyperintense) tumor zone is highlighted in green.

основании полученных данных с помощью технологии MAGiC (General Electric) выполнялось автоматическое построение карт времени T1, времени T2 и протонной плотности.

Протокол ДВИ (МРТ 1,5 и 3,0 Тл) включал выполнение нативных аксиальных срезов толщиной 5,0 мм, межсрезовым интервалом 1,0 мм, FOV 239 мм, матрицей 128 x 128, TR 8000 мс, TE 73,1 мс. ДВИ были выполнены у 71 пациента с глиальными опухолями головного мозга, включенных в исследование.

Постпроцессинг данных МР-исследования.

На основании полученных данных осуществляли сегментацию областей интереса в опухолях с использованием системы Cancer Imaging Phenomics Toolkit (CaPTk), обученной на основе набора данных BRATS (Brain Tumor Image Segmentation Benchmark). В качестве изображений для сегментации использовали стандартные T1-взвешенные изображения, T2-взвешенные изображения,

изображения T2-FLAIR, постконтрастные T1-взвешенные изображения или изображения FSPGR BRAVO. Выделяли следующие области интереса: контрастируемая зона опухоли (1); кистозный или некротический компонент (2); T2-FLAIR-гиперинтенсивная зона опухоли, не накапливающая контрастный препарат (3). При отсутствии накопления контрастного препарата и некротической зоны опухоль сегментировали как единую зону. Производили визуальный контроль результатов сегментации опухоли и, при необходимости, ручную правку при помощи программы ИТК-SNAP [19]. Пример сегментации опухолей приведен на рисунке 1.

Статистический анализ данных.

Статистические расчеты производились в программах Statistica, IBM SPSS. Различия между глиомами различных grade выявляли при помощи критерия Крускала-Уоллиса, при наличии которых проводили множественные апостериорные сравнения (с помощью соответствующего непараметриче-

Таблица №1. Результаты исследования IDH1-статуса в глиомах различных степеней злокачественности.

IDH1-статус глиомы	Grade 2	Grade 3 – AA	Grade 3 – AO	Grade 4
IDH1-мутация	10	9	8	2
Дикий тип	4	2	2	24

*AA – анапластическая астроцитомы; AO – анапластическая олигодендроглиома.
Количественные показатели в глиомах различных grade*

Таблица №2. Значения показателей ROC-анализа, полученные при сравнении значений T1, T2, протонной плотности, ИКД в неконтрастируемых областях между глиомами grade 3 и grade 4.

Параметр	T1	T2	Протонная плотность	ИКД
Пороговое значение	1189,59 мс	133,02 мс	80,4%	1227,71 x 10 ⁻⁶ мм ² /с
Чувствительность	0,739	0,783	0,826	0,773
Специфичность	0,839	0,742	0,613	0,742
AUC (area under ROC curve)	0,844	0,808	0,825	0,790

Таблица №3. Значения показателей ROC-анализа, полученные при сравнении значений протонной плотности в неконтрастируемых областях между глиомами grade 2 и grade 4.

Параметр	Протонная плотность
Пороговое значение	81,82%
Чувствительность	0,778
Специфичность	0,871
AUC (area under ROC curve)	0,826

ского критерия в IBM SPSS). Сравнение показателей между глиомами различного IDH1-статуса проводили помощью критерия Манна-Уитни. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для определения чувствительности и специфичности проводился ROC-анализ.

Результаты и обсуждение.

Морфологическая и молекулярно-генетическая характеристика опухолей.

В ходе морфологического исследования у 18 пациентов были выявлены диффузные глиомы grade 2, у 23 пациентов – глиомы grade 3, у 31 пациента – глиомы grade 4. Среди пациентов, у которых был изучен IDH1-статус, у 14 пациентов были выявлены диффузные глиомы grade 2, у 21 пациента – глиомы grade 3, у 26 пациентов – глиомы grade 4. Результаты исследования IDH1-статуса приведены в таблице №1.

Глиомы разных grade не отличались по значениям изученных показателей в контрастируемой и кистозно-некротической зонах. Для области, не накапливавшей контрастный препарат, были показаны значимые различия между grade по T1, T2 ($p < 0,01$), протонной плотности ($p < 0,01$), ИКД ($p = 0,012$) по данным критерия Крускала-Уоллиса. При

проведении множественных апостериорных сравнений показатели T1 и T2 различались только между grade 3 и grade 4 ($p < 0,01$, большие значения отмечались в глиомах grade 3). Показатели протонной плотности различались не только между grade 3 и grade 4 ($p < 0,01$) но также и между grade 2 и grade 4 ($p < 0,01$), меньшие значения отмечались в глиомах grade 4. ИКД значимо различался между глиомами grade 3 и grade 4 ($p < 0,01$), большие значения отмечались в глиомах grade 3. Значимые различия глиом grade 2 и 3 по измеренным показателям выявлены не были.

Был проведен ROC-анализ для выявления пороговых значений, позволяющих дифференцировать глиомы разных grade на основании различий неконтрастируемых зон. Значения показателей ROC-анализа приведены в таблицах №2, №3.

Глиомы разного IDH1-статуса не отличались по значениям изученных показателей в контрастируемой и кистозно-некротической зонах. Для области, не накапливавшей контрастный препарат, были выявлены значимые различия всех релаксометрических показателей между группами IDH1-мутантных опухолей и опухолей дикого ти-

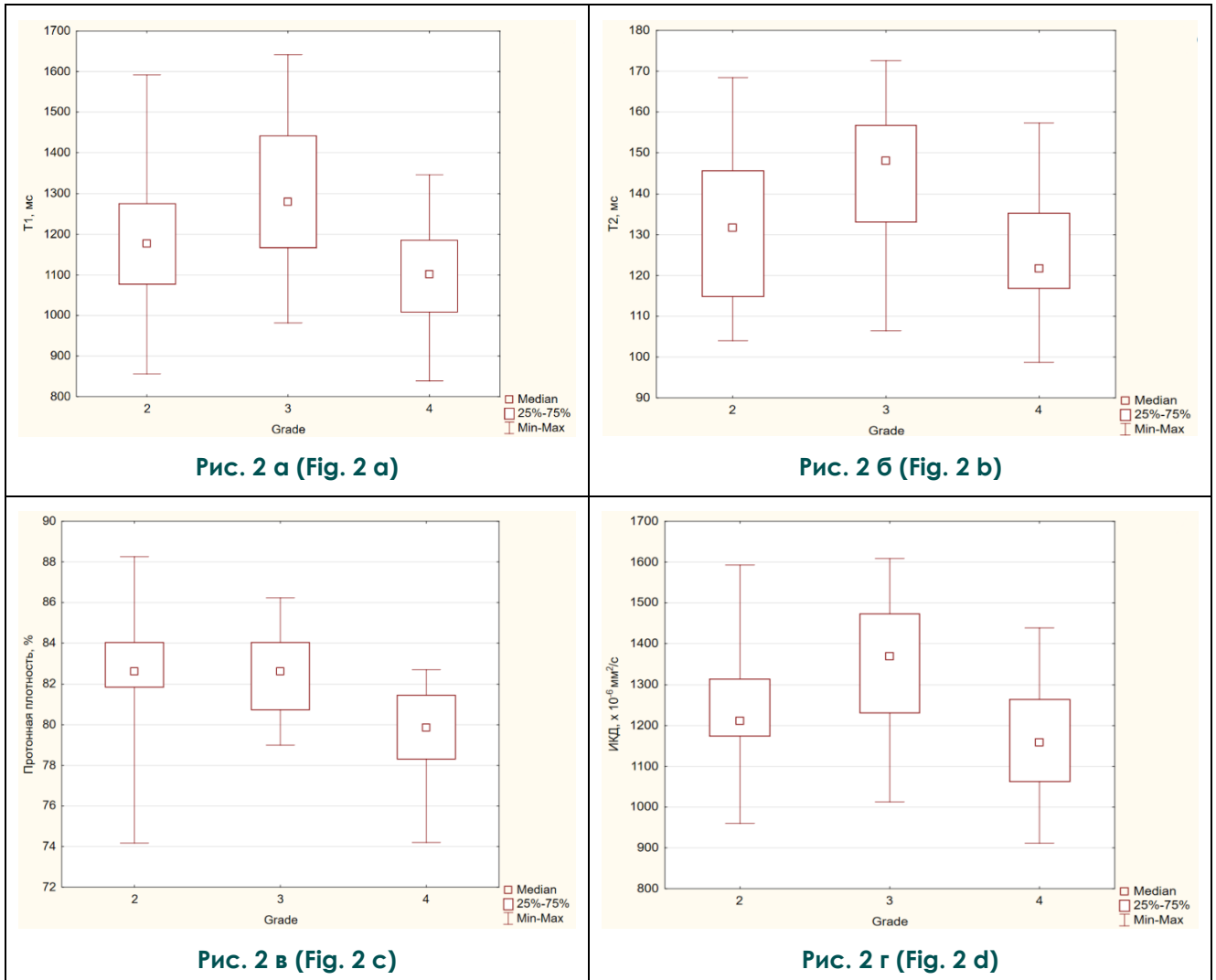


Рис. 2. Диаграммы.

Значения времени релаксации T1 (а), времени релаксации T2 (б), протонной плотности (в), ИКД (г) в областях глиом grade 2, grade 3, grade 4, не накапливающих контрастный препарат. Значения T1, T2, протонной плотности, ИКД были значимо выше в группе глиом grade 3 по сравнению с grade 4. Значения протонной плотности были значимо выше в группе глиом grade 2 по сравнению с grade 4.

Fig. 2. Diagrams.

Box and whisker plots. Values of T1 (a) and T2 (b) relaxation times, proton density (c), ADC (d) in non-enhancing zones of grade 2, grade 3, and grade 4 gliomas. T1, T2, proton density, ADC values were significantly higher in grade 3 glioma group compared to grade 4 group. Proton density values were significantly higher in grade 2 glioma group compared to grade 4 group.

па: T1 ($p < 0,01$); T2 ($p < 0,01$); протонной плотности ($p < 0,01$). Также различались и показатели ИКД ($p < 0,01$). Большие значения указанных показателей отмечались в IDH1-мутантных опухолях (рис. 3).

Также был проведен ROC-анализ для выявления пороговых значений, позволяющих дифференцировать IDH-1-мутантные глиомы и глиомы дикого типа. Значения показателей ROC-анализа приведены в таблице №4.

Обсуждение.

Первые попытки дифференцировать глиомы различных степеней злокачественности при помощи МР-релаксометрии относятся к 80-м годам XX века. Литературные данные, свидетельствующие о применимости данной методики, остаются неоднозначными, в том числе в силу пересекающихся границ интервалов измеряемых показателей. Как правило, в ранних работах были показаны меньшие значения показателей времени

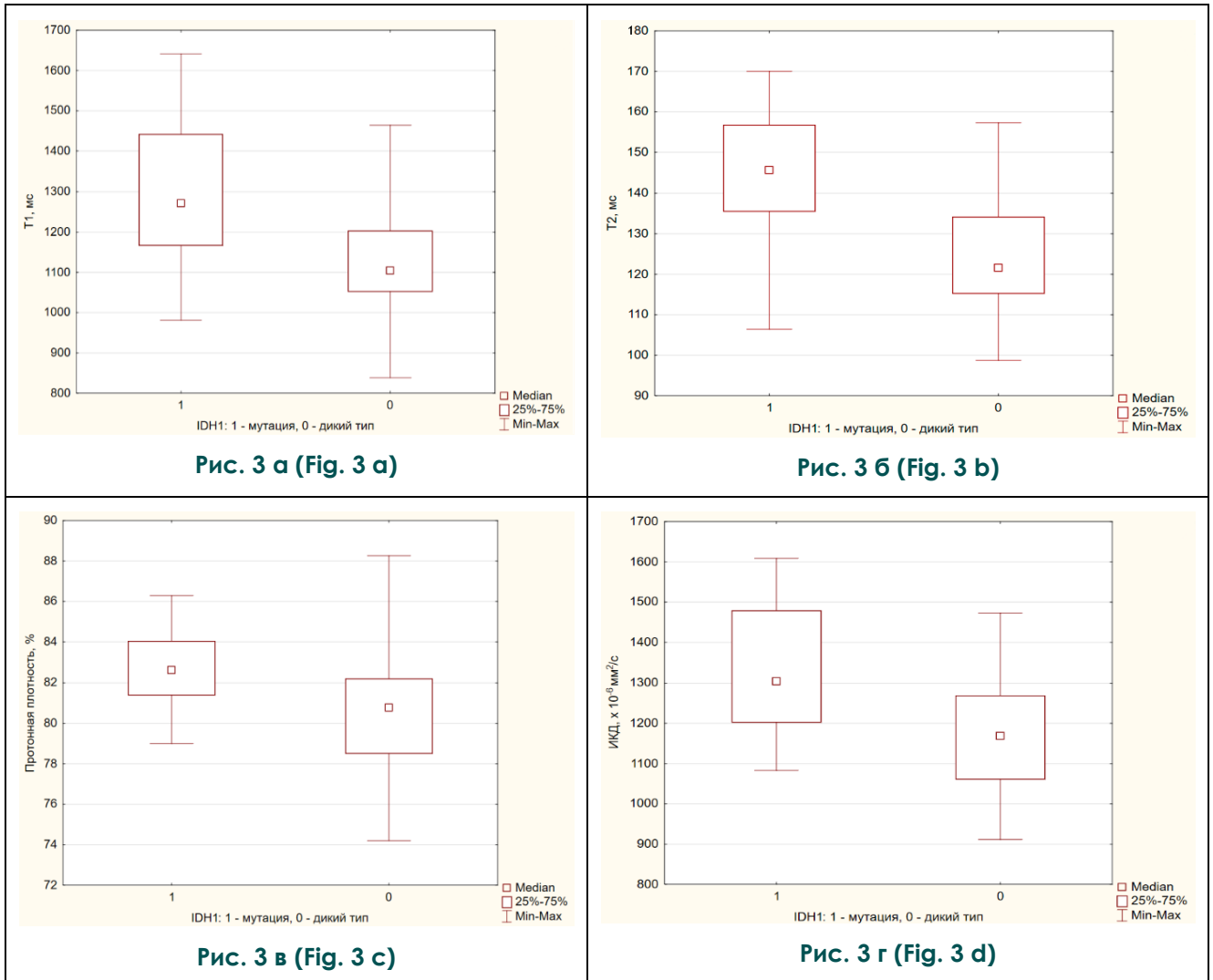


Рис. 3. Диаграммы.

Значения времени релаксации T1 (а), времени релаксации T2 (б), протонной плотности (в), ИКД (г) в областях IDH1-мутантных глиом и глиом дикого типа, не накапливающих контрастный препарат. Указанные показатели в IDH1-мутантных глиомах были выше по сравнению с глиомами дикого типа.

Fig. 3. Diagrams.

Box and whisker plots. T1 (a) and T2 (b) relaxation times, proton density (c), ADC (d) in non-enhancing zones of IDH1-mutant and wild-type gliomas. The above-mentioned values were higher in IDH1-mutant gliomas compared to wild-type tumors.

релаксации T1 и T2 в глиомах grade 1 по сравнению с более высокими grade (по данным современных классификаций диффузные глиомы взрослых относятся к grade 2-4) [20, 21]. Вместе с тем, в основополагающих исследованиях не осуществлялось измерение в нескольких областях интереса (так, Newman et al. исключали из зоны опухоли кистозный, некротический, геморрагический компонент). Подход к сегментации опухолей в современных работах может различаться, что, в свою очередь, может сказываться на результатах исследования. Badve et al. счита-

ли «солидной частью» опухоли контрастируемую зону глиом высокой степени злокачественности и FLAIR-гиперинтенсивную зону глиом низкой степени злокачественности, а перифокальную зону определяли как контур солидной части опухоли [22]. При таком подходе перифокальная зона глиобластомы может быть представлена более гидратированной T2-FLAIR-гиперинтенсивной зоной, а в случае глиомы grade 2 – визуально интактным белым веществом, что возможно дифференцировать и визуально. В настоящей работе мы применили иной подход к сегмен-

Таблица №4. Значения показателей ROC-анализа, полученные при сравнении значений T1, T2, протонной плотности, ИКД между IDH1-мутантными опухолями и опухолями дикого типа (область опухоли, не накапливающая контрастный препарат).

Параметр	T1	T2	Протонная плотность	ИКД
Пороговое значение	1185,83 мс	132 мс	81,81%	1226,09 x 10 ⁻⁶ мм ² /с
Чувствительность	0,724	0,793	0,724	0,679
Специфичность	0,687	0,719	0,719	0,687
AUC (area under ROC curve)	0,79	0,827	0,774	0,762

тации областей интереса на основе наличия визуально различимого контрастирования, притом T2-FLAIR-гиперинтенсивная зона относится к опухоли в случае глиом как высокой степени злокачественности, так и низкой степени злокачественности. Указанная методика является оправданной в силу присутствия инфильтрации в пределах FLAIR-гиперинтенсивной зоны high-grade глиом (зона отёка-инфильтрации) [23]. В нашей работе глиобластомы имели меньшие значения протонной плотности, чем глиомы grade 2, что может быть признаком меньшей гидратации и большей плотноклеточности неконтрастируемой зоны глиобластом. Кроме того, при анализе областей интереса нами были получены меньшие значения релаксометрических показателей и протонной плотности в неконтрастируемой зоне глиом grade 4 по сравнению с глиомами grade 3, что также может быть обусловлено большей плотноклеточностью перифокальной области глиобластом. Аналогичным образом, данная область в глиобластомах имеет ИКД меньший, чем не накапливающая контрастный препарат зона в глиомах grade 3.

В ходе исследования были выявлены более высокие значения времени релаксации T1, T2, протонной плотности, а также ИКД для IDH1-мутантных опухолей. В нашей выборке среди глиом дикого типа по IDH-1 преобладают глиобластомы, в то время как IDH1-мутантные глиомы представлены преимущественно grade 3 и grade 2. Возможен вклад IDH-1-статуса в вышеописанные различия между grade глиом. Патологическая основа для более высоких показателей релаксации и диффузии при наличии IDH1-мутации остается не до конца исследованной. Высказывалось предположение о меньшей плотноклеточности в IDH1-мутантных опухолях, что может быть ассоциировано с более высокими значениями ИКД [24]. Более высокие значения ИКД в IDH1-мутантных глиомах были выявлены в работах Wu et al. и

Thust et al. [24, 25], притом в работе первого коллектива было также обращено внимание на группу IDH1-мутантных глиом с низкими значениями ИКД, в которой отмечались меньшие показатели выживаемости, сходные с таковыми в глиомах дикого типа.

Молекулярно-генетические факторы вносят вклад в рентгенологическую картину IDH1-мутантных глиом на стандартных анатомических изображениях, например, интенсивность МР-сигнала, структуру и локализацию опухоли [26]. МР-релаксометрия позволяет исследовать физическую основу влияния тканевой структуры на интенсивность МР-сигнала. Наиболее известным симптомом астроцитом с мутацией по IDH1 без 1p/19q ко-делеции является признак «несоответствия T2-FLAIR» («T2-FLAIR mismatch»), который отражает высокий МР-сигнал на T2-ВИ и низкий МР-сигнал на T2-FLAIR-изображениях (за исключением контура). Несмотря на фактически абсолютную специфичность (100%), данный симптом имеет невысокую чувствительность (51%, или 42% по данным мета-анализа) [27, 28]. Kinoshita et al. показали ассоциацию данного симптома с высокими показателями времени T1 и T2 [29]. В нашем исследовании IDH1-мутантные глиомы также имели высокие значения T1, T2. Кроме того, по данным литературы в IDH1-мутантных глиомах с признаком «несоответствия T2-FLAIR» сочетаются более высокие значения ИКД [30]; разница в ИКД между мутантными глиомами и опухолями дикого типа была продемонстрирована и в нашей работе.

Заключение.

В исследовании была показана способность картирования показателей релаксации, протонной плотности и ИКД в дифференцировании глиом grade 3 и 4, IDH1-мутантных глиом и глиом дикого типа; протонной плотности – в дифференцировании глиом grade 2 и 4 на основании зоны опухоли, не накапливающей контрастный препара-

рат. Возможен взаимно пересекающийся вклад факторов степени злокачественности опухоли и молекулярно-генетического статуса в вышеперечисленные различия. Были рассчитаны пороговые значения исследованных показателей, что создает потенциал для практического использования результатов исследования. Неинвазивное предсказание наличия или отсутствия IDH1-мутации в опухолевой ткани может быть важным диагностическим шагом, с учетом имеющихся

данных о прогностической ценности молекулярно-генетического профиля глиом [5].

Источник финансирования и конфликт интересов.

Настоящая работа была выполнена при поддержке гранта РФФИ №18-29-01018. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список литературы:

1. Perry A., Wesseling P. *Histologic classification of gliomas. Handb Clin Neurol.* 2016; 134: 71-95. DOI: 10.1016/b978-0-12-802997-8.00005-0.
2. Kros J.M. *Grading of gliomas: the road from eminence to evidence. J Neuropathol Exp Neurol.* 2011; 70 (2): 101-109. DOI: 10.1097/NEN.0b013e31820681aa.
3. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K. et al. *The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol.* 2016; 131 (6): 803-820. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.
4. Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D. et al. *The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro-oncology.* 2021; 23 (8): 1231-1251. DOI: 10.1093/neuonc/noab106.
5. Yan H., Parsons D.W., Jin G., McLendon R., Rasheed B.A., Yuan W. et al. *IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. N Engl J Med.* 2009; 360 (8): 765-773. DOI: 10.1056/NEJMoa0808710.
6. Tabei Y., Kobayashi K., Saito K., Shimizu S., Suzuki K., Sasaki N. et al. *Survival in patients with glioblastoma at a first progression does not correlate with isocitrate dehydrogenase (IDH)1 gene mutation status. Jpn J Clin Oncol.* 2021; 51 (1): 45-53. DOI: 10.1093/jjco/hyaa162.
7. Cho H.H., Lee S.H., Kim J., Park H. *Classification of the glioma grading using radiomics analysis. PeerJ.* 2018; 6: e5982. DOI: 10.7717/peerj.5982.
8. Nakamoto T., Takahashi W., Haga A., Takahashi S., Kiryu S., Nawa K. et al. *Prediction of malignant glioma grades using contrast-enhanced T1-weighted and T2-weighted magnetic resonance images based on a radiomic analysis. Scientific reports.* 2019; 9 (1): 19411. DOI: 10.1038/s41598-019-55922-0.
9. Law M., Yang S., Wang H., Babb J.S., Johnson G., Cha S. et al. *Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. AJNR American journal of neuroradiology.* 2003; 24 (10): 1989-1998.
10. Баталов А.И., Захарова Н.Е., Погосбекян Э.А., Фадеева Л.М., Горяйнов С.А., Баев А.А. и др. *Бесконтрастная ASL-перфузия в предоперационной диагностике супратенториальных глиом. Журнал «Вопросы нейрохирургии» им Н.Н. Бурденко.* 2018; (6): 15-22. DOI: 10.17116/neuro20188206115.
11. Takahashi M., Soma T., Mukasa A., Tanaka S., Yanagisawa S., Momose T. *Pattern of FDG and MET Distribution in High- and Low-Grade Gliomas on PET Images. Clin Nucl Med.* 2019; 44 (4): 265-271. DOI: 10.1097/rlu.0000000000002460.
12. Xu J., Xu H., Zhang W., Zheng J. *Contribution of susceptibility- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for grading gliomas. Exp Ther Med.* 2018; 15 (6): 5113-5118. DOI: 10.3892/etm.2018.6017.
13. Wang Q.P., Lei D.Q., Yuan Y., Xiong N.X. *Accuracy of ADC derived from DWI for differentiating high-grade from low-grade gliomas: Systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore).* 2020; 99 (8): e19254. DOI: 10.1097/md.0000000000019254.
14. Бывальцев В.А., Степанов И.А., Кичигин А.И. *Значение диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии в предоперационной оценке степени злокачественности глиом головного мозга. Вестник рентгенологии и радиологии.* 2019; 100 (2): 102-110. DOI: 10.20862/0042-4676-2019-100-2-102-110.
15. Kono K., Inoue Y., Nakayama K., Shakudo M., Morino M., Ohata K. et al. *The role of diffusion-weighted imaging in patients with brain tumors. AJNR American journal of neuro-radiology.* 2001; 22 (6): 1081-1088.
16. Wang N., Xie S.Y., Liu H.M., Chen G.Q., Zhang W.D. *Arterial Spin Labeling for Glioma Grade Discrimination: Correlations with IDH1 Genotype and 1p/19q Status. Translational oncology.* 2019; 12 (5): 749-756. DOI: 10.1016/j.tranon.2019.02.013.
17. Suh C.H., Kim H.S., Jung S.C., Choi C.G., Kim S.J. *2-Hydroxyglutarate MR spectroscopy for prediction of isocitrate dehydrogenase mutant glioma: a systemic review and meta-analysis using individual patient data. Neuro-oncology.* 2018; 20 (12): 1573-1583. DOI: 10.1093/neuonc/noy113.
18. Suh C.H., Kim H.S., Paik W., Choi C., Ryu K.H., Kim D. et al. *False-Positive Measurement at 2-Hydroxyglutarate MR Spectroscopy in Isocitrate Dehydrogenase Wild-Type Glioblastoma: A Multifactorial Analysis. Radiology.* 2019; 291 (3): 752-762. DOI: 10.1148/radiol.2019182200.
19. Yushkevich P.A., Piven J., Hazlett H.C., Smith R.G., Ho S., Gee J.C. et al. *User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. NeuroImage.* 2006; 31 (3): 1116-1128. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.015.
20. Araki T., Inouye T., Suzuki H., Machida T., Iio M. *Magnetic resonance imaging of brain tumors: measurement of T1.*

Work in progress. *Radiology*. 1984; 150 (1): 95-98. DOI: 10.1148/radiology.150.1.6689793.

21. Newman S., Haughton V.M., Yetkin Z., Breger R., Czervonke L.F., Williams A.L. et al. T1, T2 and proton density measurements in the grading of cerebral gliomas. *European Radiology*. 1993; 3 (1): 49-52.

22. Badve C., Yu A., Dastmalchian S., Rogers M., Ma D., Jiang Y. et al. MR Fingerprinting of Adult Brain Tumors: Initial Experience. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2017; 38 (3): 492-499. DOI: 10.3174/ajnr.A5035.

23. Rathore S., Akbari H., Doshi J., Shukla G., Rozycki M., Bilello M. et al. Radiomic signature of infiltration in peritumoral edema predicts subsequent recurrence in glioblastoma: implications for personalized radiotherapy planning. *J Med Imaging (Bellingham)*. 2018; 5 (2): 021219. DOI: 10.1117/1.Jmi.5.2.021219.

24. Wu C.C., Jain R., Radmanesh A., Poisson L.M., Guo W.Y., Zagzag D. et al. Predicting Genotype and Survival in Glioma Using Standard Clinical MR Imaging Apparent Diffusion Coefficient Images: A Pilot Study from The Cancer Genome Atlas. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2018; 39 (10): 1814-1820. DOI: 10.3174/ajnr.A5794.

25. Thust S.C., Hassanein S., Bisdas S., Rees J.H., Hyare H., Maynard J.A. et al. Apparent diffusion coefficient for molecular subtyping of non-gadolinium-enhancing WHO grade II/III glioma: volumetric segmentation versus two-dimensional region of interest analysis. *European radiology*. 2018; 28 (9):

3779-3788. DOI: 10.1007/s00330-018-5351-0.

26. Lasocki A., Anjari M., Örs Kokurcan S., Thust S.C. Conventional MRI features of adult diffuse glioma molecular subtypes: a systematic review. *Neuroradiology*. 2021; 63 (3): 353-362. DOI: 10.1007/s00234-020-02532-7.

27. Broen M.P.G., Smits M., Wijnenga M.M.J., Dubbink H.J., Anten M., Schijns O. et al. The T2-FLAIR mismatch sign as an imaging marker for non-enhancing IDH-mutant, 1p/19q-intact lower-grade glioma: a validation study. *Neuro-oncology*. 2018; 20 (10): 1393-1399. DOI: 10.1093/neuonc/nyy048.

28. Park S.I., Suh C.H., Guenette J.P., Huang R.Y., Kim H.S. The T2-FLAIR mismatch sign as a predictor of IDH-mutant, 1p/19q-noncodeleted lower-grade gliomas: a systematic review and diagnostic meta-analysis. *European radiology*. 2021; 31 (7): 5289-5299. DOI: 10.1007/s00330-020-07467-4.

29. Kinoshita M., Uchikoshi M., Sakai M., Kanemura Y., Kishima H., Nakanishi K. T(2)-FLAIR Mismatch Sign Is Caused by Long T(1) and T(2) of IDH-mutant, 1p19q Non-codeleted Astrocytoma. *Magn Reson Med Sci*. 2021; 20 (1): 119-123. DOI: 10.2463/mrms.bc.2019-0196.

30. Foltyn M., Nieto Taborda K.N., Neuberger U., Brugnara G., Reinhardt A., Stichel D. et al. T2/FLAIR-mismatch sign for noninvasive detection of IDH-mutant 1p/19q non-codeleted gliomas: validity and pathophysiology. *Neurooncol Adv*. 2020; 2 (1): vdaa004. DOI: 10.1093/naajnl/vdaa004.

References:

1. Perry A., Wesseling P. Histologic classification of gliomas. *Handb Clin Neurol*. 2016; 134: 71-95. DOI: 10.1016/b978-0-12-802997-8.00005-0.

2. Kros J.M. Grading of gliomas: the road from eminence to evidence. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2011; 70 (2): 101-109. DOI: 10.1097/NEN.0b013e31820681aa.

3. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K. et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016; 131 (6): 803-820. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.

4. Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D. et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-oncology*. 2021; 23 (8): 1231-1251. DOI: 10.1093/neuonc/noab106.

5. Yan H., Parsons D.W., Jin G., McLendon R., Rasheed B.A., Yuan W. et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med*. 2009; 360 (8): 765-773. DOI: 10.1056/NEJMoa0808710.

6. Tabei Y., Kobayashi K., Saito K., Shimizu S., Suzuki K., Sasaki N. et al. Survival in patients with glioblastoma at a first progression does not correlate with isocitrate dehydrogenase (IDH)1 gene mutation status. *Jpn J Clin Oncol*. 2021; 51 (1): 45-53. DOI: 10.1093/jjco/hyaa162.

7. Cho H.H., Lee S.H., Kim J., Park H. Classification of the glioma grading using radiomics analysis. *PeerJ*. 2018; 6: e5982. DOI: 10.7717/peerj.5982.

8. Nakamoto T., Takahashi W., Haga A., Takahashi S., Kiryu S., Nawa K. et al. Prediction of malignant glioma grades us-

ing contrast-enhanced T1-weighted and T2-weighted magnetic resonance images based on a radiomic analysis. *Scientific reports*. 2019; 9 (1): 19411. DOI: 10.1038/s41598-019-55922-0.

9. Law M., Yang S., Wang H., Babb J.S., Johnson G., Cha S. et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2003; 24 (10): 1989-1998.

10. Batalov A.I., Zakharova N.E., Pogosbekyan E.L., Fadeeva L.M., Goriainov S.A., Baev A.A. et al. Non-contrast ASL perfusion in preoperative diagnosis of supratentorial gliomas. *Zhurnal Voprosy Neirokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2018; 82 (6): 15-22. DOI: 10.17116/neiro20188206115 (in Russian).

11. Takahashi M., Soma T., Mukasa A., Tanaka S., Yanagisawa S., Momose T. Pattern of FDG and MET Distribution in High- and Low-Grade Gliomas on PET Images. *Clin Nucl Med*. 2019; 44 (4): 265-271. DOI: 10.1097/rlu.0000000000002460.

12. Xu J., Xu H., Zhang W., Zheng J. Contribution of susceptibility- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for grading gliomas. *Exp Ther Med*. 2018; 15 (6): 5113-5118. DOI: 10.3892/etm.2018.6017.

13. Wang Q.P., Lei D.Q., Yuan Y., Xiong N.X. Accuracy of AD derived from DWI for differentiating high-grade from low-grade gliomas: Systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99 (8): e19254. DOI: 10.1097/md.00000000000019254.

14. Byvaltsev V.A., Stepanov I.A., Kichigin A.I. The Value of Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging in the Pre-operative Evaluation of the Grade of Brain Gliomas. *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2019; 100(2): 102-110. DOI: 10.20862/0042-4676-2019-100-2-102-110 (in Russian).
15. Kono K., Inoue Y., Nakayama K., Shakudo M., Morino M., Ohata K. et al. The role of diffusion-weighted imaging in patients with brain tumors. *AJNR American journal of neuro-radiology*. 2001; 22 (6): 1081-1088.
16. Wang N., Xie S.Y., Liu H.M., Chen G.Q., Zhang W.D. Arterial Spin Labeling for Glioma Grade Discrimination: Correlations with IDH1 Genotype and 1p/19q Status. *Translational oncology*. 2019; 12 (5): 749-756. DOI: 10.1016/j.tranon.2019.02.013.
17. Suh C.H., Kim H.S., Jung S.C., Choi C.G., Kim S.J. 2-Hydroxyglutarate MR spectroscopy for prediction of isocitrate dehydrogenase mutant glioma: a systemic review and meta-analysis using individual patient data. *Neuro-oncology*. 2018; 20 (12): 1573-1583. DOI: 10.1093/neuonc/now113.
18. Suh C.H., Kim H.S., Paik W., Choi C., Ryu K.H., Kim D. et al. False-Positive Measurement at 2-Hydroxyglutarate MR Spectroscopy in Isocitrate Dehydrogenase Wild-Type Glioblastoma: A Multifactorial Analysis. *Radiology*. 2019; 291 (3): 752-762. DOI: 10.1148/radiol.2019182200.
19. Yushkevich P.A., Piven J., Hazlett H.C., Smith R.G., Ho S., Gee J.C. et al. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. *NeuroImage*. 2006; 31 (3): 1116-1128. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.015.
20. Araki T., Inouye T., Suzuki H., Machida T., Iio M. Magnetic resonance imaging of brain tumors: measurement of T1. Work in progress. *Radiology*. 1984; 150 (1): 95-98. DOI: 10.1148/radiology.150.1.6689793.
21. Newman S., Haughton V.M., Yetkin Z., Breger R., Czervonke L.F., Williams A.L. et al. T1, T2 and proton density measurements in the grading of cerebral gliomas. *European Radiology*. 1993; 3 (1): 49-52.
22. Badve C., Yu A., Dastmalchian S., Rogers M., Ma D., Jiang Y. et al. MR Fingerprinting of Adult Brain Tumors: Initial Experience. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2017; 38 (3): 492-499. DOI: 10.3174/ajnr.A5035.
23. Rathore S., Akbari H., Doshi J., Shukla G., Rozycki M., Bilello M. et al. Radiomic signature of infiltration in peritumoral edema predicts subsequent recurrence in glioblastoma: implications for personalized radiotherapy planning. *J Med Imaging (Bellingham)*. 2018; 5 (2): 021219. DOI: 10.1117/1.Jmi.5.2.021219.
24. Wu C.C., Jain R., Radmanesh A., Poisson L.M., Guo W.Y., Zagzag D. et al. Predicting Genotype and Survival in Glioma Using Standard Clinical MR Imaging Apparent Diffusion Coefficient Images: A Pilot Study from The Cancer Genome Atlas. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2018; 39 (10): 1814-1820. DOI: 10.3174/ajnr.A5794.
25. Thust S.C., Hassanein S., Bisdas S., Rees J.H., Hyare H., Maynard J.A. et al. Apparent diffusion coefficient for molecular subtyping of non-gadolinium-enhancing WHO grade II/III glioma: volumetric segmentation versus two-dimensional region of interest analysis. *European radiology*. 2018; 28 (9): 3779-3788. DOI: 10.1007/s00330-018-5351-0.
26. Lasocki A., Anjari M., Örs Kokurcan S., Thust S.C. Conventional MRI features of adult diffuse glioma molecular subtypes: a systematic review. *Neuroradiology*. 2021; 63 (3): 353-362. DOI: 10.1007/s00234-020-02532-7.
27. Broen M.P.G., Smits M., Wijnenga M.M.J., Dubbink H.J., Anten M., Schijns O. et al. The T2-FLAIR mismatch sign as an imaging marker for non-enhancing IDH-mutant, 1p/19q-intact lower-grade glioma: a validation study. *Neuro-oncology*. 2018; 20 (10): 1393-1399. DOI: 10.1093/neuonc/now048.
28. Park S.I., Suh C.H., Guenette J.P., Huang R.Y., Kim H.S. The T2-FLAIR mismatch sign as a predictor of IDH-mutant, 1p/19q-noncodeleted lower-grade gliomas: a systematic review and diagnostic meta-analysis. *European radiology*. 2021; 31 (7): 5289-5299. DOI: 10.1007/s00330-020-07467-4.
29. Kinoshita M., Uchikoshi M., Sakai M., Kanemura Y., Kishima H., Nakanishi K. T(2)-FLAIR Mismatch Sign Is Caused by Long T(1) and T(2) of IDH-mutant, 1p19q Non-codeleted Astrocytoma. *Magn Reson Med Sci*. 2021; 20 (1): 119-123. DOI: 10.2463/mrms.bc.2019-0196.
30. Foltyn M., Nieto Taborda K.N., Neuberger U., Brugnara G., Reinhardt A., Stichel D. et al. T2/FLAIR-mismatch sign for noninvasive detection of IDH-mutant 1p/19q non-codeleted gliomas: validity and pathophysiology. *Neurooncol Adv*. 2020; 2 (1): vdaa004. DOI: 10.1093/oaajnl/vdaa004.