

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ”- ВАРНА**
КАТЕДРА „ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА И ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ”
ФАКУЛТЕТ ПО МЕДИЦИНА

Д-р Радослав Йосифов Георгиев

**Магнитно-резонансна дифузия и перфузия
за диференциране и оценка степента на
дифузните глиални мозъчни тумори при
възрастни**

АВТОРЕФЕРАТ

за присъждане на образователна и научна степен **„ДОКТОР”**
по научната специалност “Медицинска радиология и рентгенология
(вкл. използване на радиоактивни изотопи)”
Шифър на специалността: 03.01.28

Научен ръководител:
Доц. д-р Боян Балев, д.м.

Научно жури:
Проф. д-р Васил Хаджидеков, д.м.
Проф. д-р Ара Капрелян, д.м.
Доц. д-р Боян Балев, д.м.
Доц. д-р Галина Кирова, д.м.
Доц. д-р Лъчезар Петров, д.м.

**Варна
2015**

Дисертантът работи като лекар главен асистент по Образна диагностика към Медицински университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов” Варна – Катедра по образна диагностика и лъчелечение.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита на разширен Катедрен съвет на Катедрата по образна диагностика и лъчелечение към МУ – Варна в МБАЛ „Св. Марина” ЕАД - Варна.

Клиничните изследвания са извършени в Клиниката по Образна диагностика към МБАЛ „Св. Марина” ЕАД - Варна.

Дисертационният труд е представен на 106 стандартни страници, съдържа 36 фигури, 22 таблици и 353 литературни източника, от които 4 на кирилица и 349 на латиница.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на....., в.....часа в Аудитория „Владимир Иванов” на територията на МБАЛ „Св. Марина” ЕАД Варна, на открито заседание на научното жури. Материалите по защитата са на разположение в отдел „Научна дейност и кариерно развитие” в Медицински университет – Варна и на интернет страницата на университета.

Съдържание:

Списък на използваните съкращения	4
<u>I. Въведение</u>	6
<u>II. Цел и задачи.</u>	8
<u>III. Материал и методи.</u>	9
1. Апаратура, технически данни, протоколи на изследване.	9
2. Обработка на дифузионните и перфузионните образи.	11
3. Клиничен материал и методи.	12
4. Статистически анализ.	18
<u>IV. Резултати и обсъждане.</u>	19
1. Разпределение по хистология.	19
2. Разпределение по степен.	19
3. Разпределение по възраст.	20
4. Разпределение по пол.	21
5. Разпределение по локализация.	24
6. Разпределение по структура.	26
7. Разпределение по контрастно усилване.	30
8. Процент на съвпадение на зоните на извършените измервания и дали са от контраст-усилващи зони в тумора.	32
9. Статистически анализ на резултатите и обсъждане.	35
9.1. Статистически данни за показателите ADC и rCBV.	35
9.2. Статистически методи и анализ.	38
9.2.1. Сравнение на пациентите от група глиоми IIст по СЗО с групата глиоми IIIст по СЗО.	40
9.2.2. Сравнение на пациентите от група глиоми IIст по СЗО с групата глиоми IVст по СЗО.	41
9.2.3. Сравнение на пациентите от групата глиоми IIIст по СЗО с групата глиоми IVст по СЗО.	42
9.2.4. Прагови стойности на ADC, rCBV за разграничаване на ниско-II ст по СЗО, от високостепенен глиом-IIIст и IV ст по СЗО.	43
9.3. Обобщение	51
◎ Обсъждане	52
◎ Лични впечатления	54
<u>V. Изводи.</u>	56
<u>VI. Приноси.</u>	57
<u>VII. Публикации и участия във форуми, свързани с настоящия труд.</u>	57
<u>VIII. Благодарности.</u>	59

Списък на използваните съкращения

На кирилица

ДНК – дезокси-рибонуклеинова киселина
 КМБ –кръвно-мозъчна бариера
 КТ – компютърна томография
 МРТ – магнитно-резонансна томография
 ПЕТ - позитрон-емисионна томография
 РНК – рибонуклеинова киселина
 СЗО - Световна здравна организация
 ЦНС - централна нервна система

На латиница

(T)P53 – tumor protein 53 (тумор-супресорен ген)
 3D FSPGR – 3D fast spoiled gradient echo
 3DT1 - триизмерен образ, натоварен в T1
 ADC – apparent diffusion coefficient
 АКТ – protein-kinase B
 ARF – alternate reading frame product CDKN2A
 ATP – adenosine-triphosphate
 АХ-аксиален, в аксиалната равнина
 CBV-cerebral blood volume-мозъчен кръвен обем
 CDK4 - Cyclin-dependent kinase 4
 CDKN2A – cyclin-dependent-kinase inhibitor 2A
 COR – коронарен, в коронарната равнина
 СТ – computed tomography
 DSC–dynamic susceptibility contrast-динамична чувствителна контрастност
 EGF(R) - epidermal growth factor (receptor)-епидермален растежен фактор (рецептор)
 EMA - epithelial membrane antigen
 EPI - echo planar imaging
 FLAIR – fluid attenuated inversion recovery
 fMRI - функционален МР
 GFAP-gliofibrillary acid protein -глиален фибрилерен кисел протеин
 GRE – gradient-echo
 HGF/SF – hepatocyte growth factor/scatter factor
 HGG – high-grade glioma-високостепенен глиом
 IDH-1-iso-citrate-dehydrogenase ген
 ILGF – insulin-like growth factor
 INK4A - = p16, CDKN2A - cyclin-dependent kinase inhibitor 2A, multiple tumor suppressor 1
 LGG – low-grade glioma-нискостепенен глиом
 LOH – Loss of heterozygosity(загуба на хетерозиготност)
 MDM2 - Mouse double minute 2 homolog. Протеин негативен регулатор на p53
 MGMT, O6-methylguanine-DNA methyltransferase gene;
 MR DWI – дифузионно магнитно-резонансно изследване
 MR PWI – перфузионно магнитно-резонансно изследване
 MRI DTI – магнитно-резонансно изобразяване с дифузионен тензор

MRS – магнитно-резонансна спектроскопия
PAS(stain)-periodic acid-Schiff оцветяване за полизахариди и гликопротеини
PDGF(R) - platelet-derived growth factor (receptor)-тромбоцит-извлечен растежен фактор (рецептор)
PET – positron-emission-tomography
PI3K – phosphoinositid 3 kinase
PLGF – placenta growth factor
PNET – primitive neuroectodermal tumor
PTEN - phosphatase and tensin homology ген, тумор-супресорен ген
RAS – фамилия протеини, свързани с клетъчната сигнална трансдукция
Rb - retinoblastoma gene, тумор-супресорен ген
rCBV-relative cerebral blood volume-относителен мозъчен кръвен обем
ROI – region of interest, район на интерес
RTK – receptor tyrosine kinase
SAG - сагитален, в сагиталната равнина
SE – spin-echo
VEGF – vascular endothelial growth factor
WHO - Световна здравна организация

I. Въведение

Глиомите са най-честите първични неоплазми на мозъка. Те са хетерогенна група от тумори, които се характеризират с инфилтративен растеж и относителна резистентност към лъче- и химиотерапия. Представяват хетерогенна група тумори, които са разширено класифицирани от СЗО (Световна Здравна Организация) като астроцитомии, олигодендроглиомии и смесени олигоастроцитомии. Глиомите имат годишна заболеваемост от 5-10 случаи на 100000 в западните популации. Те са водещата причина за смърт сред децата и възрастните, диагностицирани с мозъчна неоплазма.

Произходът на мозъчните тумори остава нерешен, но те могат да произлизат от зрели клетки или от невро-ектодермални стволови клетки на мозъка.

Глиомите се оценяват по класификацията на СЗО чрез степени от I до IV. Степени I и II се считат за нискостепенни, докато III, IV ст са високостепенни. Въпреки, че са хистологично доброкачествени, повечето от туморите II ст ще се трансформират в злокачествените III и IV степени в интервала от 5-10 години от поставяне на диагнозата.

Хистопатологичната оценка на отстранения тумор се счита за златен стандарт при степенуването на глиомите. Оценката на степента на тумора се определя от анализа на най-малигнения регион на тумора и отчита целуларитета, брой на митозите, нуклеарна атипия, микроваскуларна пролиферация и наличие на некрози.

Тези степени са важни тъй-като определят терапевтичния подход и прогнозата при пациентите с глиомии. Глиомите I степен са т. нар специални, локализирани и добре ограничени-пилоцитни астроцитомии, характерни за детската възраст, които не се разпростират по влакната на бялата материя, не променят степента си и са с добра прогноза. Дифузните глиомии включват степените от II, III IV. Те дифузно инфилтрират мозъка по протежение на влакната на бялата материя, като е доказано, че туморна тъкан се разпростира отвъд пределите на образната патологична находка. Съответно пълна резекция и отстраняване на тези тумори често е невъзможна. Пациенти с астроцитом II степен имат средна преживяемост от приблизително 7 години, докато пациенти с анапластични астроцитомии III степен имат два пъти по-ниска преживяемост. Пациенти с глиобластом IV ст имат средна преживяемост между 9-11 месеца.

Терапевтичните подходи към мозъчните глиомии се различават значително според степента на тумора. Високостепенните глиомии се подлагат на хирургия и/или лъчетерапия и/или химиотерапия. Нискостепенните глиомии имат консервативно лечение.

При всеки пациент с мозъчен тумор се налага индивидуален терапевтичен подход, който зависи освен от хистологията и от възрастта, неврологичния статус на пациента и разположението на тумора.

Лечението на пациентите с мозъчни тумори остава голямо предизвикателство за онкологията въпреки революцията в диагностиката и хирургичните терапии.

Глиомите са предизвикателство пред съвременната образна диагностика, с оглед навлизането на нови физиологични образни методи- като –PET (позитрон-емсионна томография), MR DWI (дифузия), MR PWI (перфузия), MRS(спектроскопия), DTI(дифузия тензор), fMRI (функционален MR), MR оксигенация и др., които позволяват да се оцени молекулярната структура, патофизиологията и метаболизма, както и евентуален терапевтичен отговор на тумора към химио-и лъчетерапия.

MR образна диагностика се очертава като най-силния инструмент при диагнозата на различни нарушения на ЦНС. Конвенционалните MR образи осигуряват важна информация относно контрастно усилване, едем, далечни туморни фокуси, кръвоизлив, некроза, мас ефект и т.н., които са полезни при характеризирането на туморната агресивност и оттам туморната степен. Контрастното усилване отразча състоянието на кръвно-мозъчната бариера и не може да се бъде сигурен белег за малигненост. Има нискостепенни глиоми, които усилват (ганглиоглиоми, пилоцитни астроцитомии и др), както и високостепенни глиоми, които не усилват.

Съвременните физиологични MR техники като MR дифузия и перфузия дават информация за туморната физиология, като микроваскуларитет, ангиогенеза, и целуларитет, всички от които са също важни при определяне на туморната степен. Дифузионната MR техника оценява структурата на тумора-целуларитет, водно съдържимо, показва различния вискозитет на течностите(некроза, гной, холестерол и др). Перфузионната MR техника е маркер за капилярната плътност и неоваскуларизация.

Клетъчната плътност и микроваскуларната плътност на тумора са присъщо различни за всеки патологичен туморен тип. Високостепенните тумори имат по-висока клетъчна плътност и микроваскуларна плътност, докато тумори с ниска степен имат по-ниска клетъчна и микроваскуларна плътност.

Диагностичните цели пред магнитно-резонансната дифузия (DWI) и перфузия (PWI) са: да диференцират глиомите от други лезии-инсулти, лимфом, метастази; да оценят степента на глиомите; да открият ранната трансформация на нискостепенните глиоми към високостепенни, преди наличието на постконтрастно усилване; да оценят туморното разпространение, туморната прогресия; да

покажат идеалното място за биопсия и да оценят терапевтичния отговор.

Диагностичните проблеми, свързани с глиалните мозъчни тумори включват значителната хетерогенност на тези тумори, с наличие на по-анапластични зони, които не са биопсирани или ексцизирани.; невъзможност често при дифузните тумори за цялостна резекция и патологична ревизия на хистологичния материал от целия тумор; вариабилност в патологичната интерпретация; припокриването образно и хистологично между отделните хистологични субтипове глиоми.

Много важна е колаборацията между радиолог, неврохирург, патолог и лъчетерапевт при поставяне диагнозата, оперативния подход и лечение, евентуалното лъчелечение, евентуалното място за биопсия, за да се намалят до минимум грешните хистологични диагнози, по-доброто повлияване и изход от терапията за пациента. Радиологът има по-мощен поглед върху целия обем на тумора, може да съди за неговата структура, начин на растеж и състоянието на КМБ, хирургът за макроскопския изглед, начина на растеж, кръвоснабдяването, но патологът в крайна сметка е този който решава. Всеки един може да сбърка, важно е крайното решение да задоволява всички най-вече пациента.

Проблемите и трудностите, свързани с диагностиката, диференцирането, оценка на степента, разпространението и прогресията на глиомите, и мониторинга на терапевтичния отговор бяха най-голямата ни мотивация за настоящата научна работа. Главната ни цел е подпомагане и разработване на по-ефективно лечение на тези агресивни, високо инвазивни тумори, едни от най-смъртоносните човешки ракови заболявания.

II. Цел и задачи

Цел:

- © Да се проучи ролята и значението на дифузионните и перфузионните магнитно-резонансни техники при диагностиката, диференцирането и оценка на степента на дифузните глиални мозъчни тумори, и да се определи има ли статистически значими разлики в ADC и rCBV стойностите на различните хистопатологични типове глиоми според степента им, както и наличието на прагови стойности за разграничаване на ниско- от високостепенните глиоми.

Задачи:

- Да се изчислят \max rCBV и \min ADC стойностите на глиалните тумори, включени в проучването.
- Корелация на получените данни за ADC, rCBV с хистопатологията, степента, структурата и контрастното усилване на глиомите.
- Има ли съвпадение и в какъв процент на зоните на измервания на ADC \min и rCBV \max при туморите, в зависимост от тяхната степен.
- Да се установи има ли статистически значима разлика между стойностите на rCBV и ADC при глиомите в трите контролни групи – група IIст по СЗО, група анапластични глиоми IIIст и група глиобластоми IV ст по СЗО.
- Определяне на оптималните прагови стойности на \min ADC, \max rCBV за туморното степенуване (с най-добра комбинация от чувствителност и специфичност за диференциране на нискостепенен от високостепенен глиом).
- Да се проучи дали комбинираните стойности на ADC и rCBV могат да подобрят и усъвършенстват диагностичната точност на МР образно изследване, с цел определяне степента на глиалния тумор и разграничаване на ниско- от високостепенен глиом.

III. Материал и методи:

1. Апаратура, технически данни, протоколи на изследване:

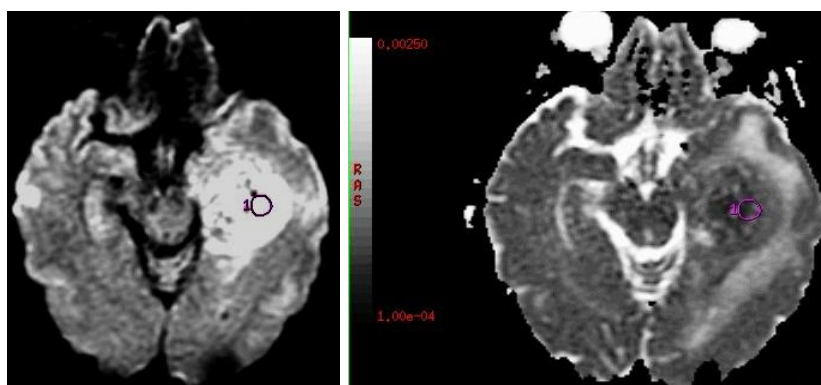
- МР АПАРАТ: GE 1,5 T HDx/t Signa, 2008 г на производство
- ❖ Софтуер: 15.0_M4A_0947.a
- ❖ Бобина - 8HRBRAIN COIL
- ❖ **Стандартни протоколи:** протоколите са оптимизирани, с подобрена разделителна способност и времетраене(след 5.2013)
- ✓ **SAG T1** Flair-нов протокол TR=2250, TE=24, TI=750, FOV=25; SLICE THK=5, SPACING=1, Echo-train length=7, bandwidth=31,25, matrix=384/224, nex=2,phase FOV=1; 22 slices,

- 1 acq, time=1:21.(стари данни TR:1818; TE:26; TI:750; FOV: 24x24; matrix 320/256; NEX: 2; 5thk/1sp)
- ✓ **AX T2, ASSET**; TR=4160, TE=100, FOV=22; slice thk=5, spacing=1, echo-train length=18, bandwidth=31,25, matrix 352x352, NEX=2, phase FOV=1, 22 slices, 1 acq, time=1:28. (стари данни FSE Propeller, TR:5500; TE:93,3; FOV: 24x24; matrix 320/320; NEX:1,5; 5thk/1sp)
 - ✓ **COR T2 FLAIR**, TR=9000, TE=135, bandwidth=25, FOV=22, slicethk=5, spacing=1, matrix=288x256, nex=1, inv time=2250, 28 slices, 2 acq, time 3:18; (стари данни TR:8002; TE:125,6; TI:2000; FOV: 22x22; matrix 256/224; NEX: 1; 5thk/1sp)
 - ✓ **AX T2 FLAIR**, TR=9000, TE=135, bandwidth=25, FOV=22, slicethk=5, spacing=1, matrix=384x224, nex=1, inv time=2250, 22 slices, 2 acq , time 3:18 (стари данни Propeller, TR: 8000; TE: 117,8; TI: 2000; FOV: 24x24; matrix 288/288; NEX: 1,5; 5thk/1sp)
 - ✓ **3D T1+C** (min 5 min след инжектиране): 3D FSPGR IR, : TR=9,9, TE=min full, prep time=450, flip angle=12, bandwidth=20,83, FOV=22; slice thk=2; matrix=288x288, nex=1, phase FOV=0,9; (стари данни TR:12,3; TE:5,2; TI:400; FOV : 26x19,5, matrix 256x256, NEX: 1; 2thk/1sp)
- ❖ **Контрастно вещество-gadovist 1,0 mmol/ml, 7,5ml.** Дозировка 0,1ml/kg. Използваме инжектомат MedRad.Скорост на инжектиране 5 мл/сек, следва промивка с физиологичен разтвор 20мл.
 - ❖ **DWI-** аксиална равнина. SE EPI AX DWI ASSET, TR=8000, TE=min, FOV=22, slice thk=5, spacing1; matrix=128x128, NEX=2, phase FOV=1, 22 slices, 1 acq, time=1:12; (стари данни SE / EPI, TR:8000; TE: 97,6; FOV: 26x20,8; matrix 128x128; NEX: 1; 5thk/0sp; b=1000 s/mm²).
 - ❖ **PWI-**аксиална равнина: SE EPI, Single shot, TR=2000, TE=60, FOV=22, slice thk=5, spacing 1,matrix=128x128, nex=1, phase FOV=1, 20 slices, 1 acq, time=1:30sec.; (стари данниSE single shot / EPI; TR: 1900; TE: 80; FOV: 30x19 ; matrix 192x128; NEX: 1; 8thk/0sp, 55 фази, 2sec интервал, 1min:46 секунди.
 - ❖ **Всички пациенти преминават стандартно МР изследване, вкл. SAG T1, AX T2, COR T2 FLAIR, AX T2 FLAIR+C, 3D T1+C, в комбинация с DWI, PWI секвенции.**
 - ❖ **При контраст-усилващите тумори се прави предварително инжектиране на 0,05 mmol/kg GADOVIST с цел корекция на leakage ефекта, 5 мин преди перфузионното изследване. Измерва се областта в патологичната зона с максимална перфузия (max rCBV). Избягват се кистичните и**

некротичните зони. Измерва се ADC стойността от най-хипоинтенсните зони в тумора (min ADC). Съпоставят се със съответните зони в интактния паренхим. Изчисляват се ADC и rCBV за всеки тумор, с помощта на работната станция чрез Functool 4.5.3 софтуер.

2. Обработка на дифузионните и перфузионните образи:

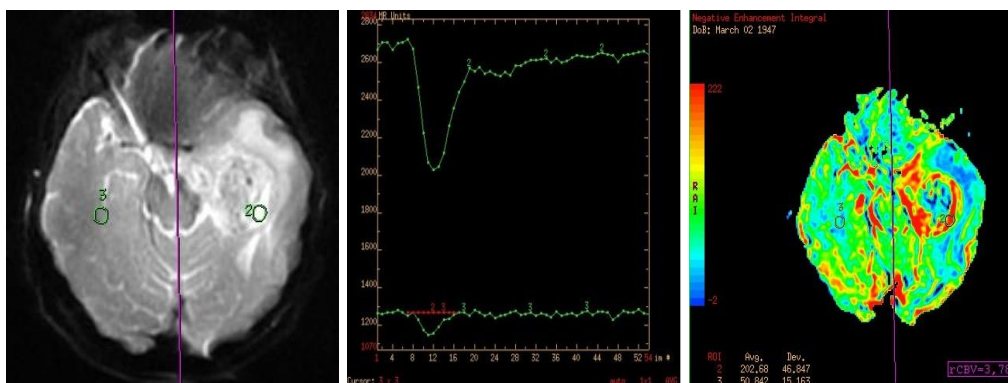
- Обработка на получените образи на работната станция AW Volume Share 2, sdc, GE Medical systems чрез Functool 4.5.3. Калкулиране на ADC за всяка лезия. Ако има кистични зони в областта на тумора, те се избягват. Избягват се също така калцификати, кръвоносни съдове, некроза, кръвоизливи. Измерват се стойностите на ADC за солидната част. ADC картите се калкулират от изотропните DWI образи, с b-value of 1000 s/mm^2 . Минималната ADC стойност на всеки тумор се определя чрез слагане на ROI, използвайки Advantage Workstation (GE Healthcare) от страна на радиолога. Всички образи на ADC картите се изследват внимателно. Когато туморът, при визуалния оглед има относително голяма област на нисък ADC, 5 или 6 овални ROI се поставят на всяка част от ADC картата. Ако областта на нисък ADC е относително малка, 2-3 ROI се поставят за да се измери ADC стойността на тумора. При всички случаи площта на всяка ROI е от 50 до 60 mm^2 , и всеки регион на интерес се позиционира внимателно с цел да се избегне контаминация от съседни тъкани. Регионът на интерес (ROI) с най-ниска стойност на ADC се избира от тези области като минимален ADC на тумора.



Фиг.6. DWI образ и ADC карта при пациент с глиобластом IV ст по СЗО вляво темпорално

- Селекция и обработка на получените образи чрез Functool 4.5.3, на работната станция AW Volume Share 2, sdc, GE Medical

systems. Обработка на получената перфузионна карта-NEI. Максималната стойност на CBV на всеки тумор се определя чрез слагане на ROI, използвайки Advantage Workstation (GE Healthcare) от страна на радиолога. Избягват се некротичните и кистичните зони (ако има такива). Всички образи на NEI (CBV) картите се изследват внимателно. Поставят се няколко ROI на местата на максимална перфузия при визуалния оглед на картата(по цветовата скала, най-силната перфузия е в червен цвят). При всички случаи площта на всяка ROI е от 50 до 60 mm², и всеки регион на интерес се позиционира внимателно с цел да се избегне контаминация от съседни тъкани. Калкулиране на rCBV, като се има предвид максималните стойности в областта на лезията, и сравнение с контралатералната зона в интактния паренхим. При контраст усилващите тумори се прави предварително контрастиране в доза 0,05-0,1ммол/кг Gadovist, с цел корекция на “leakage” ефекта.



Фиг.7. DSCPWI-перфузионен образ, времева крива и CBV карта при пациент с глиобластом IV ст по СЗО вляво темпорално

3. Клиничен материал и методи:

- Пациенти - брой, разпределение по пол, възраст, възрастов интервал, средна възраст.
- Разпределение на пациентите с глиални тумори по степен и хистология в групи-нискостепенни IIст СЗО; високостепенни-анапластични глиоми IIIст СЗО; глиобластоми IVст СЗО. Описание на отделните хистологични субтипове - астроцитомии, олигодендроглиоми, олигоастроцитомии и др. Всички тумори са хистологично верифицирани след операция или биопсия, с изкл. на 1, за който диагнозите на три болници (Св. Ана-Варна, Св. Марина-Варна, Св. Иван Рилски-София), епизодичните епилептични припадъци с малка давност, направените MRS, DWI, PWI и конвенционални MP прегледи, както и 3г, без

никаква динамика, бяха в полза на нискостепенен глиом. При един друг пациент се прие диагнозата анапластичен астроцитом, въпреки първоначалната астроцитом, поради 22 месеца преживяемост, характерни морфологични белези на малигнизация. При трети пациент- с преживяемост 10 месеца, с типичния морфологичен образ на глиобластом, въпреки липсата на хистологична верификация и операция се прие диагнозата първичен глиобластом.

- **Локализация на тумора по лобове, определяне на туморите със засягане на повече от един лоб.**
- **Описание на структурата** (дифузни, с наличие на некроза, хеморагии), **контрастното усилване** (усилващи, неусилващи, хомогенно, хетерогенно, пръстеновидно). Определяне наличието на **едем и масс ефект**.
- **Определяне на процента на съвпадение на зоните на измервания в тумора за minADC и maxrCBV , както и какъв процент от измерванията са от контраст-усилващи зони** (само при контраст-усилващите тумори).
- Разделяне на пациентите с дифузни глиални тумори в две контролни групи - **нискостепенни** глиоми (степен II - low-grade астроцитомы, олигоастроцитомы, олигодендроглиоми); и **високостепенни** глиоми (степен III , IV - high grade (анапластични, глиобластом)
- За улеснение разделихме пациентите в групи и таблици според горепосочените показатели-възраст, пол, хистология, степен, структура на тумора, контрастно усилване, ADC, rCBV стойности, наличие или не на съвпадение на зоните на измерванията и дали са от контраст-усилващи зони при контрастиращите тумори.

Таблица 4-са нискостепенни глиоми IIст,
Таблица 5-анапластичните глиоми IIIст,
Таблица 6 са глиобластомите IV ст СЗО.

- **Използвани съкращения в таблиците:**

A-астроцитом, ОДГ-олигодендроглиом, ОА-олигоастроцитом; АА-анапластичен астроцитом; АОА-анапластичен олигоастроцитом; АОДГ-анапластичен олигодендроглиом; GBM-мултиформен глиобластом; ME-масс ефект; E-едем; H-некрози; KU-контрастно усилване.; ADC-apparent diffusion coefficient mm^2/sec ; rCBV-relative cerebral blood volume.

Таблица 4. Пациенти с нискостепенни дифузни глиоми II ст СЗ

Пациент - пол, възраст	Хистология, локация (лобове)	Структура	КУ	ADC, mm ² /s	rCBV	Съвпадение	От КУ зони
Ж, 40 г	Няма, 3г без динамика, 3 болници с диагноза LGG. MPT, PWI,DWI,MRS са в полза на LGG. Десен челен лоб.	Хомогенна, лек МЕ	НЕ	0,00149 (sd 5,74X10 ⁻⁵)	0,495 (sd 0,492)	ДА	НЕ
М, 30г	А II ст СЗО Фибриларен, десен челен лоб	Хомогенна, лек МЕ	НЕ	0,00138 (sd 0,000102)	1,3 (sd 1,36)	НЕ	НЕ
М, 30г	А II ст СЗО, Грануларно-клетъчен, десен челен лоб	Хетерогенна, с псевдокапсула усилваща, МЕ	ДА Периферно	0,00103 (sd 0,000366)	2,19 (sd 0,76)	ДА	ДА
Ж, 66г	А II ст СЗО, леви темпорален и фронтален лоб	Хомогенна, лек МЕ	НЕ	0,00112 (sd 9,95X10 ⁻⁵)	1,16 (sd 0,65)	НЕ	НЕ
М, 29г	А II ст СЗО, десен челен лоб и темпорален лоб вдясно	Хомогенна, МЕ	ДА, две зони - 3мм	0,00146 (sd 0,000166)	1,55 (sd 0,78)	НЕ	НЕ
М, 30г	А II ст СЗО, гемистоцитен, десен темпорален лоб	Хомогенна, МЕ	НЕ	0,00133 (sd 4,73x10 ⁻⁵)	0,55 (sd 0,59)	НЕ	НЕ
М, 33г	ОДГ II ст СЗО, десен париетален	Хомогенна, лек МЕ	ДА, петнист	0,00104 (sd 0,000196)	2 (sd 0,88)	НЕ	НЕ
Ж, 73г	А II ст СЗО , фибриларен, десен фронтален лоб	Хомогенна, лек МЕ	НЕ	0,00195 (sd 0,000107)	0,67 (sd 1,28)	НЕ	НЕ
М, 50г	А II ст СЗО, butterfly фибриларен и протоплазматичен , двата фронтални лоба и ляв темпорален лоб, на посл.преглед нов Ту в церебелум вляво	Хетерогенна, с наличие на кистични зони и петнисти по-плътни зони, МЕ	ДА фокално петнисто - 2 зони	0,00104 (sd 7,23x10 ⁻⁵)	2,51 (sd 2,69)	ДА	ДА
М, 39г	А II ст СЗО, десен фронтален лоб	Хомогенна, МЕ	НЕ	0,00146 (sd 8,15x10 ⁻⁵)	1,03 sd 1	ДА	НЕ
М, 27г	ОА II ст СЗО, десен темпорален	Хомогенна, МЕ	НЕ	0,00146 (sd 0,000156)	2,48 sd 2,78	ДА	НЕ

Таблица 5. Пациенти с анапластични глиални тумори III ст СЗО.

Пациент пол, възраст	Хистология, локация (лобове)	Структура	КУ	ADC, mm ² /s	rCBV	Съвпадение	От КУ зони
Ж, 74г	АА IIIст СЗОляв темпорален	Хомогенна, МЕ;Е	НЕ	0,00107 (sd 7,64x10 ⁻⁵)	2,5 (sd 0,95)	НЕ	НЕ
М, 53г	АА III ст СЗОдесен темпорален	Хомогенна, МЕ	ДА, петнисто	0,00110 (sd 8,64x10 ⁻⁵)	2,65 (sd 2,55)	ДА	ДА
М, 64г	АА IIIстСЗОляв темпорален и париегален, сплендум	Хетерогенна, МЕ;Е	ДА, Хетерогенно	0,000764 (sd 8,5x10 ⁻⁵)	3,97 (sd 2,96)	НЕ	ДА
М, 57г	А Пст, Св.Ана, 22м през, две операции, биол. и обр. GBM IV, най-вер. ААIII, ляв темпорален лоб, после ця-ла хемисфера	Хетерогенна, МЕ;Е	ДА, Хетерогенно	0,000759 (sd 8,48X10 ⁻⁵)	4,12 (sd 2,15)	НЕ	ДА
Ж, 55г	АА IIIст СЗО, ляв париегален лоб	Хомогенна, МЕ;Е	ДА, Петнисто	0,000807 (sd 4,69x10 ⁻⁵)	3,56 (sd 2,1)	НЕ	ДА (ADC)
М, 53г	АА IIIст СЗО, глиоматоза, ляв фронтален, темпорален, двустр- базални ядра, париегоокц.	Хетерогенна, МЕ;Е	ДА, Петнисто	0,000596 (sd 6,53x10 ⁻⁵)	5 (sd 3,78)	НЕ	ДА (CBV)
Ж, 59г	АА IIIст СЗО ляв и десен фронтален лоб, butterfly глиом	Хетерогенна, МЕ;Е	ДА, нодуларно	0,000724 (sd 5,11x10 ⁻⁵)	4,9 (sd 0,96)	НЕ	ДА
М, 54г	АА IIIст СЗО ляв челен лоб	Хомогенна МЕ;Е	НЕ	0,00123 (sd 0,000141)	1,91 (sd 2,19)	НЕ	НЕ
Ж, 71г	АODG IIIстСЗО десен темпорален лоб	Хомогенна, МЕ;Е	ДА, една зона 4мм	0,00110 (sd 0,000107)	2,59 (sd 3,19)	НЕ	НЕ

Таблица 6. Пациенти с глиобластоми IVст СЗО

Пациент пол, възраст	Хистология, локация (лобове)	Структура	КУ	ADC, mm ² /s	rCBV	Съвпадение	От КУ зони
М, 64г	GBMIVстСЗО, ляв темпорален лоб, П	Хетерогенна, с МЕ;Е;Н	ДА, хетерогенно, пръстеновидно	0,000970 (sd 9,88x10 ⁻⁵)	5,07 (sd 1,98)	НЕ	ДА
М, 58г	GBMIVстСЗО десен фронтален лоб, П	Хетерогенна, МЕ;Е	ДА, хетерогенно	0,000883 (sd 6,54x10 ⁻⁵)	4,35 (sd 2,53)	ДА	ДА
Ж, 68г	GBMIVстСЗО butterfly, ляв идесен фронтален лоб,П	Хетерогенна, Е;МЕ;Н	ДА, хетероген-но,	0,000974 (sd 0,000121)	3,36 (sd 2)	НЕ	ДА
Ж, 40г	GBMIVстСЗО мултицентр, ляв парие-талени окципи-тален, П	Хетерогенна, Е;МЕ	ДА, хетерогенно петнисто	0,000814 (sd 0,000102)	2,9 (sd 1,87)	НЕ	ДА
Ж, 72г	Без хистология, 10м прежив., типичен вид, ляв фронтален лоб, П	Хетерогенна, Е;МЕ;Н	ДА, пръстеновидно, нехомогенно	0,000781 (sd 5x10 ⁻⁵)	6,52 (sd 5,4)	НЕ	ДА
М, 64г	GBMIVстСЗО десен парие-талени десен окципитален, спленнум, П	Хетерогенна, Е;МЕ;Н	ДА, хетерогенно	0,0007 (sd 7,03x10 ⁻⁵)	5,75 (sd 1,83)	НЕ	ДА
Ж, 66г	GBMIVстСЗО мултицентр.-ляви фронтален и парие-тален лоб, П	Хетерогенна, Е;МЕ;Н	ДА, хетерогенно	0,00109 (sd 0,000159)	3,62 (sd 1,72)	ДА	ДА
М, 66г	GBMIVстСЗО ляв темпорален лоб, П	Хетерогенна, Е;МЕ;Н	ДА, хетерогенно	0,000959 (sd 9,89x10 ⁻⁵)	3,06 (sd 0,91)	ДА	ДА
М, 52г	GBMIVстСЗО десен окципитален, П	Хетерогенна, Е;МЕ;Н	ДА, хетерогенно	0,00110 (sd 0,000130)	6,7 (sd 4,48)	НЕ	ДА
М, 51г	GBMIVстСЗО butterfly, двата фронтални десен темп лоб, П	Хетерогенна, Е;МЕ;Н	ДА, хетерогенно	0,000785 (sd 9,71x10 ⁻⁵)	5,58 (sd 1,96)	НЕ	ДА
Ж, 65г	GBMIVстСЗО мултицентричн ляви темпор., окципитален лобове П	Хетерогенна, Е;МЕ;Н	ДА, хетерогенно	0,000591 (sd 7,39x10 ⁻⁵)	7,35 (sd 3,9)	НЕ	ДА

М, 45г	GBMIVctC3O, ляв фронт. лоб, П	Хетерогенна, Е;МЕ;Н	ДА, хетерогенно	0,000713 (sd 6,89X10 ⁻⁵)	4,51 (sd 3,2)	НЕ	ДА
М, 55г	GBMIVctC3O, ляв окципитален лоб, П	Хетерогенна, Е;МЕ;Н	ДА, хетерогенно	0,000822 (sd 0,000128)	6,22 (sd 4,74)	НЕ	ДА
М, 57г	GBMIV ctC3O ляв фронт. ,butterfly, П	Хетерогенна, Е;МЕ;Н	ДА, хетерогенно	0,000631 (sd 5,72x10 ⁻⁵)	5,26 (sd 2,4)	НЕ	ДА
Ж, 38г	GBMIVctC3O десен темпорален лоб, П	Хетерогенна, Е;МЕ;Н	ДА, хетерогенно слабо	0,000701 (sd 8,34x10 ⁻⁵)	3,72 (sd 2,32)	НЕ	ДА
Ж, 55г	GBMIVctC3O ляв темпорален и окципитален лоб, П	Хетерогенна, Е;МЕ;Н	Да, Хетерогенно	0,000891 (sd 0,000118)	3,9 (sd 1,43)	ДА	ДА
М, 77г	GBMIVctC3O, ляв фронт. лоб, П	Хетерогенна, Е;МЕ;Н	Да, Хетерогенно	0,000869 (sd 0,000136)	3,93 (sd 7,45)	НЕ	ДА
М, 65г	GBMIVctC3O, десен темп. лоб, П	Хетерогенна, Е;МЕ;Н	ДА, хетерогенно	0,000909 (sd 0,000217)	3,18 (sd 2,9)	НЕ	ДА
Ж, 58г	GBMIVctC3O, ляв темпорален и ляв париетален,В	Хетерогенна, Е;МЕ;Н	Да, хетерогенно	0,000931 (sd 6,78x10 ⁻⁵)	2,41 (sd 1,84)	НЕ	ДА
М, 56г	GBMIVctC3O, десен париетален лоб, П	Хетерогенна, Е;МЕ;Н	ДА, Хетерогенно	0,000957 (sd 5,55x10 ⁻⁵)	3,35 (sd 5,16)	НЕ	ДА
М, 29г	GBMIVctC3O, инфратенториален мезенцефалон, понс, вляво. П	Хетерогенна, Е;МЕ;Н	ДА, хетерогенно, нодуларно	0,000965 (sd 0,000136)	2,15 (sd 2,19)	ДА	ДА
Ж, 34г	GBMIVctC3O, ляв темп. и фронтален, В	Хетерогенна, Е;МЕ;Н	ДА, Хетерогенно		6,35 (sd 6,65)		ДА
М, 60г	GBMIVctC3O, десен фронтален лоб, П	Хетерогенна, Е;МЕ;Н	Да, Хетерогенно	0,000840 (sd 5,65x10 ⁻⁵)			ДА
Ж, 55г	GBMIVctC3O, дясна хемисфера, П	Хетерогенна, Е;МЕ;Н	Да, Хетерогенно	0,000499 (sd 3,41x10 ⁻⁵)	5,27 (sd 7,13)	НЕ	ДА
М, 52г	GBMIVctC3O, десен париетален лоб, П	Хетерогенна, Е;МЕ;Н	Да, Хетерогенно	0,000849 (sd 5,65x10 ⁻⁵)	6,19 (sd 5,3)	ДА	ДА
М, 64г	GBMIVctC3O,Г лиосарком, десен темпорален лоб, П	Хетерогенна, Е;МЕ;Н	Да, Хетерогенно	0,000607 (sd 7,31x10 ⁻⁵)	3,54 (sd 2,28)	НЕ	ДА

4. Статистически анализ:

- За да се анализират минималните ADC стойности и максималните rCBV стойности при различните глиоми, ги разделяме в три групи: **ниско- (WHO gr II), анапластични (WHO gr III) и глиобластоми (WHO gr IV)**. За да се разбере връзката между минималните ADC стойности и максималните rCBV стойности и туморната степен, се анализират стойностите в трите групи чрез **Mann-Whitney U test**.
- Прави се **ROC (receiver operating characteristic)** анализ за определяне на оптималните прагови стойности на minADC, maxrCBV за туморното степенуване (с най-добра комбинация от чувствителност и специфичност за диференциране на нискостепенен II ст СЗО от високостепенен глиом III, IV ст СЗО) а също и за изчисляване точност, чувствителност, специфичност, позитивна и негативна предиктивни стойности за идентифициране на високостепенните глиоми.
- **Точност:** количество на правилната диагноза. **Чувствителност:** процент на лезии определени като високостепенни на MRI от всички лезии, оценени като високостепенни при хистологичното изследване. **Специфичност:** процент на лезии определени като нискостепенни на MRI от всички лезии, оценени като нискостепенни при хистологичното изследване. **PPV (положителна предиктивна стойност):** процент на лезии правилно класифицирани като високостепенни от всички високостепенни глиоми. **NPV (отрицателна прогностична стойност):** процент на лезии правилно класифицирани като нискостепенни от всички нискостепенни глиоми.
- В диагностичната част на проучването са вкл. 46 пациента. От тях са пресметнати minADC, maxrCBV при 45 (поради технически причини-един пациент с глиобластом има изчислена minADC стойност, другият, също с глиобластом има изчислена само maxrCBV стойност, затова ги комбинирахме). По групи пациентите са разпределени така: нискостепенни тумори II ст СЗО-11; високостепенни III ст СЗО-9; глиобластоми IV ст-26.

IV. Резултати и обсъждане:

Общ брой прегледани пациенти с глиоми – 46

1. Разпределение по хистология:

Астроцитомии -17 (37%,от тях 1 грануларно-клетъчен -6%);
Олигоастроцитомии -1 (2%), Олигодендроглиомии -2 (4%);
глиобластомии 26(57%, от тях един глиосарком -3,8%)



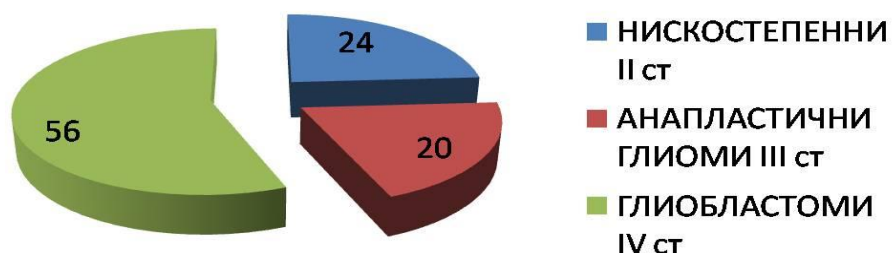
Фиг.8. Глиоми-процентно разпределение по хистология

2. Разпределение по степен:

Нискостепенни IIст-11 (24%); анапластични IIIст -9 (20%); глиобластомии IVст-26 (56%). От глиобластомите при двама от пациентите има анамнеза за предшествващ нискостепенен глиом, следователно приемаме, че се касае за вторичен глиобластом(7,7%). В останалите случаи се касае най-вероятно за първичен глиобластом(92,3%). При единият пациент първоначалната хистология е астроцитом IIст, след 16 месеца-глиобластом, след 2,5г –летален изход. При вторият пациент има операция с първоначална хистология астроцитом IIст, след 8 години-втора операция с хистология глиобластом.

ГЛИОМИ

Процентно разпределение по степени на СЗО



Фиг.9. Глиоми –процентно разпределение по степени на СЗО

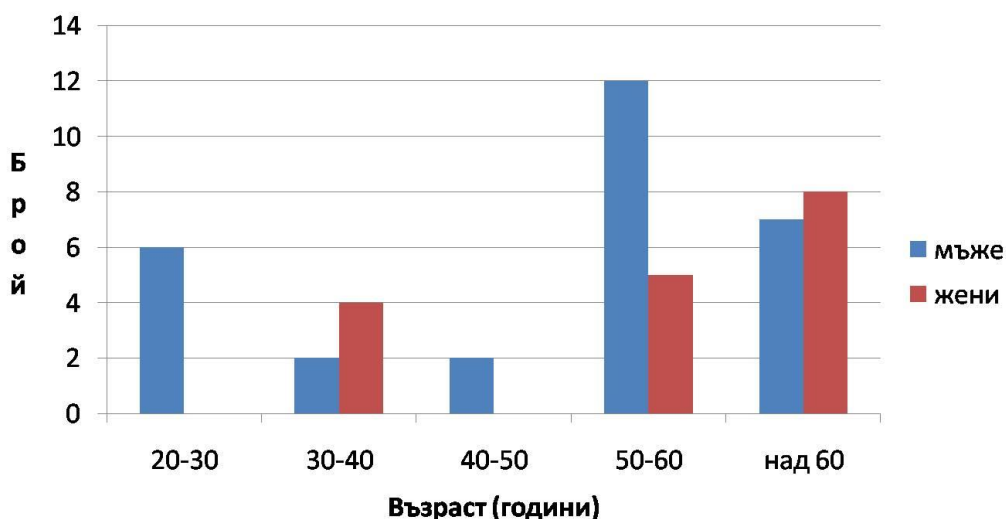
3. Разпределение по възраст:

- ✓ Пациенти с глиален тумор възрастов интервал 27-77години, средна възраст на пациент с глиом 53 години;

Таблица 7. Разпределение по пол, възраст и степен на тумора

Възраст (навършени години)	Глиоми IIст СЗО			Глиоми IIIст СЗО			Глиоми IVст СЗО		
	Мъже	Жени	Общо	Мъже	Жени	Общо	Мъже	Жени	Общо
20-30	5	0	5	0	0	0	1	0	1
30-40	2	1	3	0	0	0	0	3	3
40-50	1	0	1	0	0	0	1	0	1
50-60	0	0	0	4	2	6	8	3	11
над 60	0	2	2	1	2	3	6	4	10
Общо	8	3	11	5	4	9	16	10	26
Средна възраст	33,5	59,6	40,6	56,2	64,75	60	57,18	55,1	56
Минимална възраст	27	40	27	53	55	53	29	34	29
Максимална възраст	50	73	73	64	74	74	77	72	77

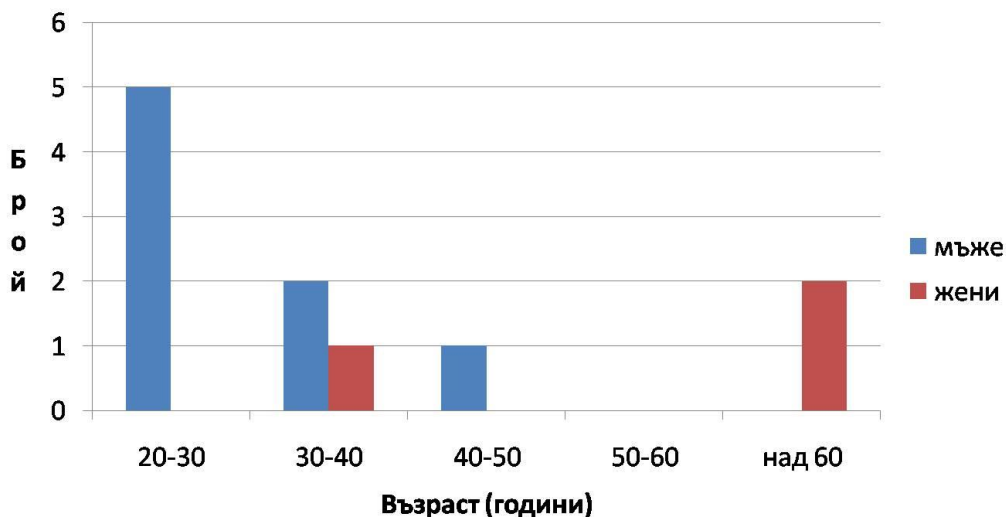
- ✓ Пациенти с нискостепенен глиален тумор II ст С30-възрастов интервал 27-73 години, средна възраст на пациент с нискостепенен глиом - 40,6 години;
- ✓ Пациенти с високостепенни тумори III, IV ст С30-възрастов интервал – 29-77години, средна възраст - 57 години.
- ✓ Пациенти с анапластичен глиом IIIст С30 – възрастов интервал - 53-74 години, средна възраст – 60 години.
- ✓ Пациенти с глиобластом IV ст С30 – възрастов интервал – 29-77 години, средна възраст – 56 години.



Фиг.10. Разпределение по върастови групи и пол на пациентите с глиоми

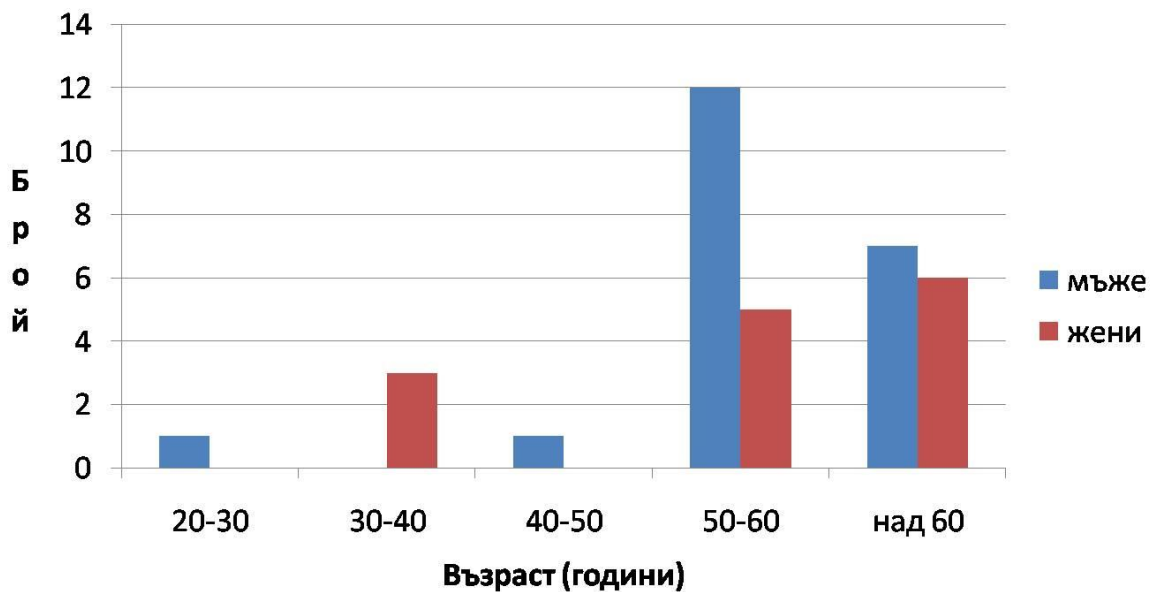
4. Разпределение по пол:

- ✓ Пациенти с глиален тумор- мъже -29(63%), жени – 17(37%), съотношение мъже:жени=1,7.
- ✓ Пациенти с нискостепенен глиален тумор - мъже- 8(73%); жени-3(27%), съотношение мъже:жени=2,6



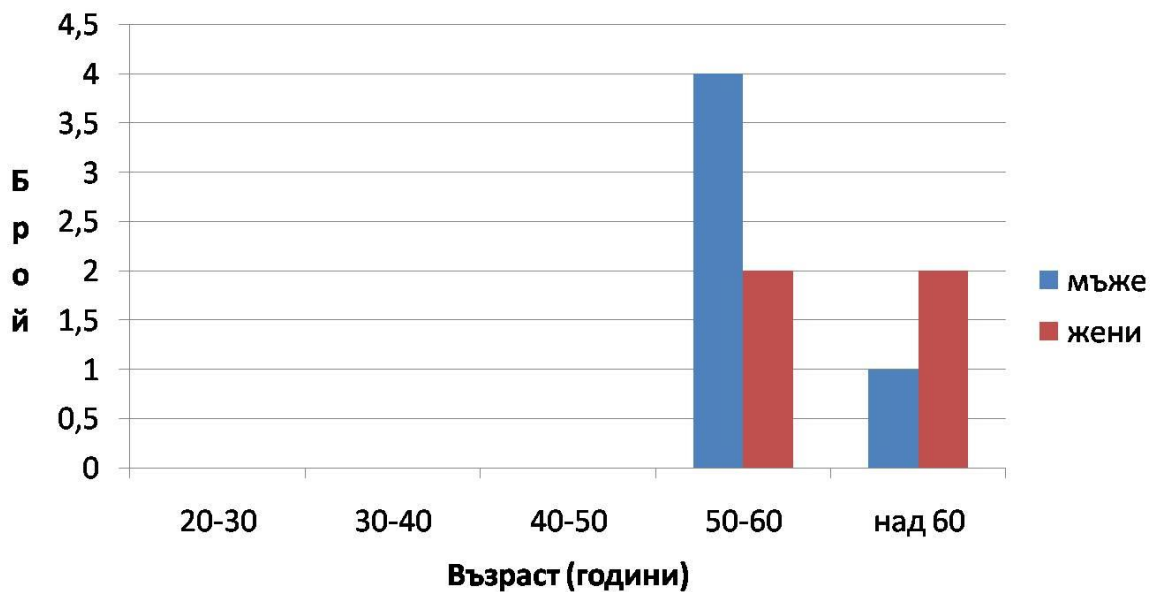
Фиг.11. Разпределение по възрастови групи и пол на пациентите с нискостепенни глиоми II ст СЗО

- ✓ Пациенти с високостепенни глиоми III, IV степен- мъже- 21(60%), жени -14(40%), съотношение мъже:жени=1,5.



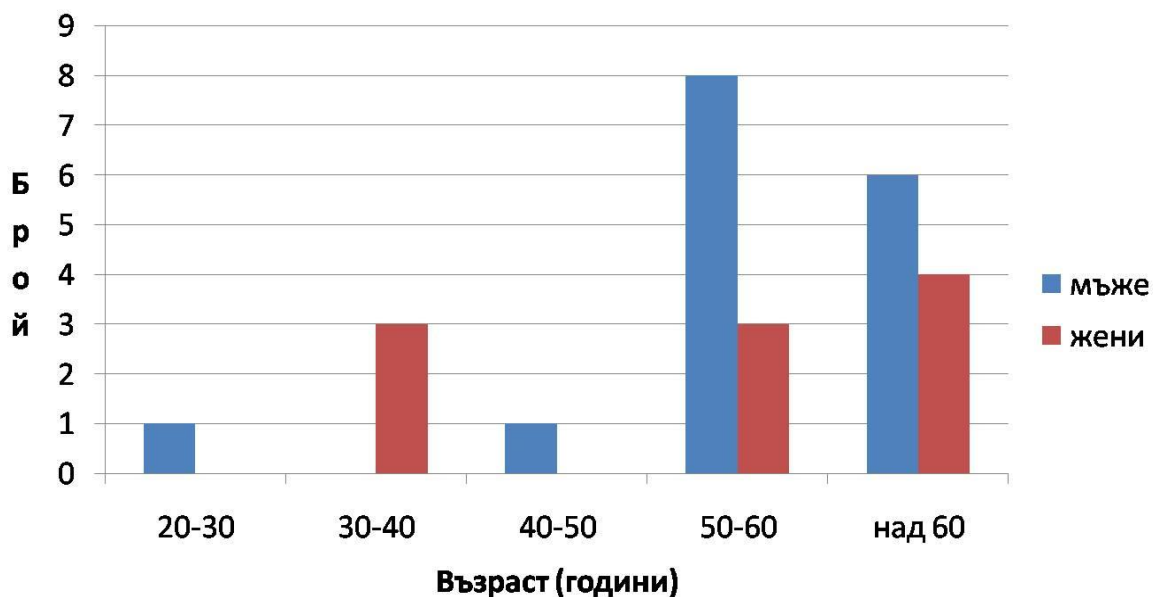
Фиг.12. Разпределение по възрастови групи и пол на пациентите с високостепенни глиоми III, IV ст СЗО

- ✓ Пациенти с анапластични глиоми-мъже – 5(56%), жени – 4(44%). Съотношение мъже:жени=1,25.



Фиг.13. Разпределение по възрастови групи и пол на пациентите с анапластични глиоми III ст СЗО

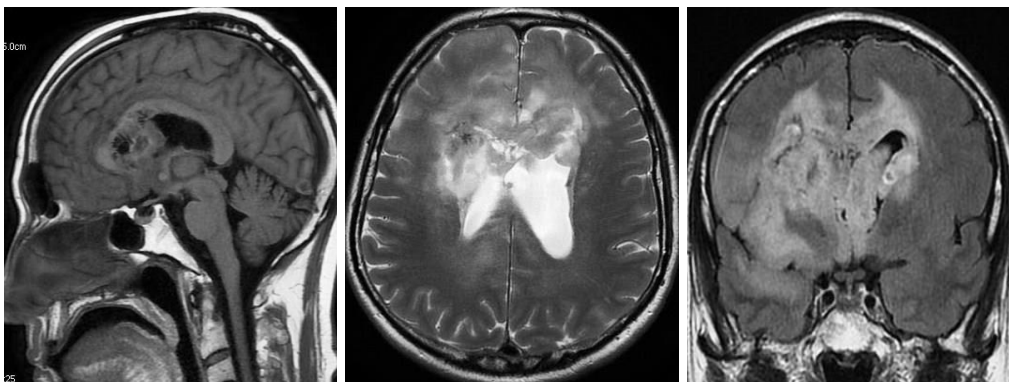
✓ Пациенти с глиобластоми-мъже – 16(62%), жени – 10(38%), съотношение мъже:жени=1,6.



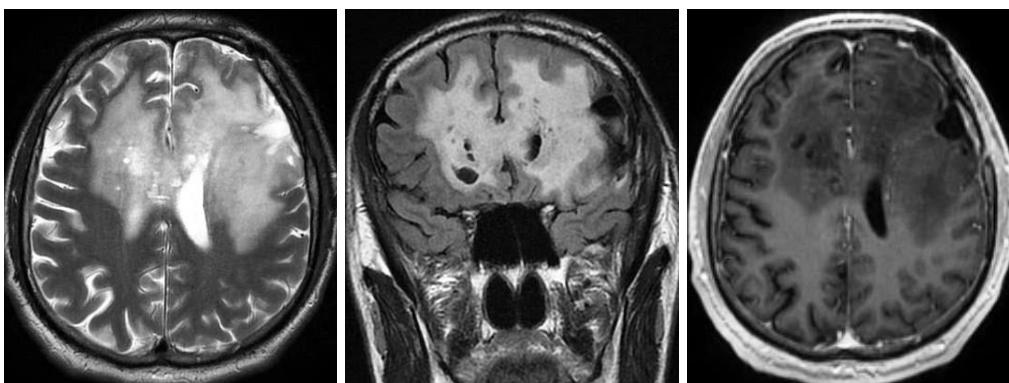
Фиг.14. Разпределение по възрастови групи и пол на пациентите с глиобластоми IV ст СЗО.

5. Разпределение по локализация:

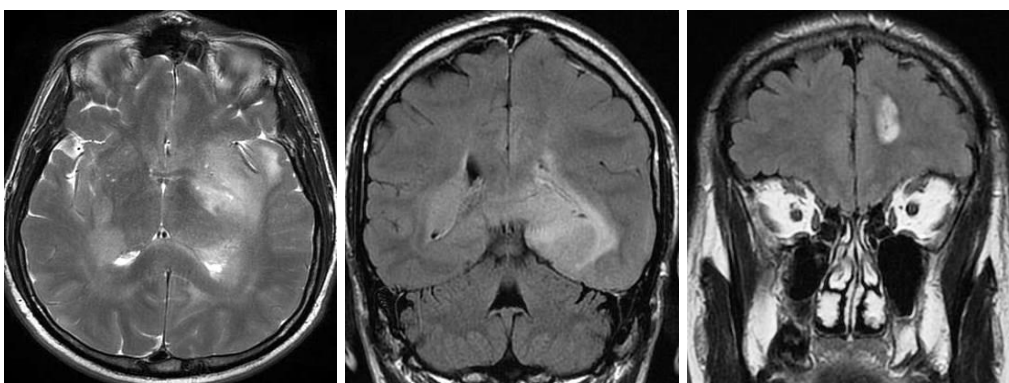
- ✓ Пациенти с глиален тумор - фронтален лоб 22 тумора(48%); темпорален лоб-22 тумора(48%); париетален лоб 11 тумора(24%); окципитален лоб -8 тумора(17%); един инфатенториален тумор в понс(2%);
 - При 16 тумора има ангажиране на повече от един лоб(35%)
 - При 5 тумора (11%) има характерният butterfly образец, с ангажиране на corpus callosum.
- ✓ Пациенти с нискостепенен глиален тумор II ст СЗО- фронтален лоб 8 тумора(73%); темпорален лоб-5 тумора(45%); париетален лоб 1 тумор(9%);
 - При 3 тумора има ангажиране на повече от един лоб(27%)
 - При един тумор има butterfly модел на ангажиране на corpus callosum и двата фронтални лоба(9%)
- ✓ Пациенти с високостепенни тумори III, IV ст СЗО - фронтален лоб 14 тумора(40%); темпорален лоб – 17 тумора(49%); париетален лоб – 10(29%); окципитален лоб – 8(23%); един инфратенториален (3%).
 - При 13 тумора има ангажиране на повече от един лоб(37%)
- ✓ Пациенти с анапластични глиоми – фронтален лоб – 3 тумора(33%); темпорален лоб -6 тумора(67%); париетален лоб – 3 тумора(33%); окципитален лоб – 1 тумор(11%);
 - При 3 тумора има ангажиране на повече от един лоб (33%).
 - При един тумор има butterfly модел, с ангажиране на corpus callosum и двата фронтални лоба(11%).
- ✓ Пациенти с глиобластоми – фронтален – 11 (42%); темпорален – 11 (42%); париетален -7 (27%); окципитален -7 (27%); 1 тумор е инфратенториално в понс(4%).
 - При 10 тумора има ангажиране на повече от един лоб(38%)
 - При 3 тумора има характерният butterfly модел, с ангажиране на corpus callosum и контралатерално(11,5%).



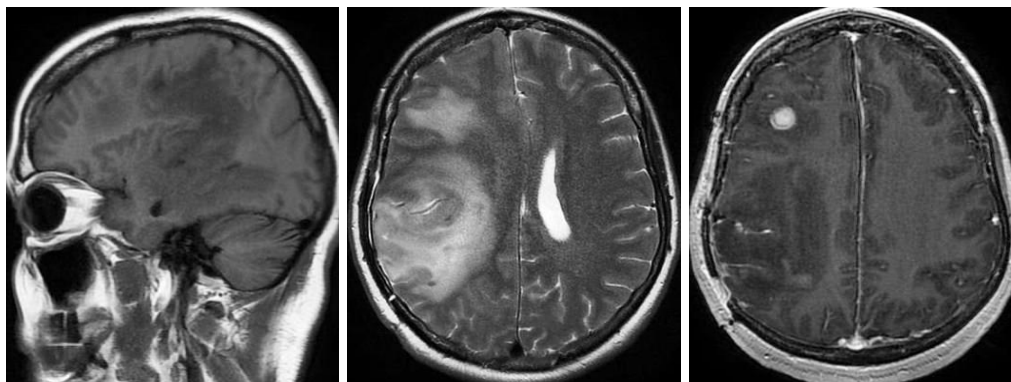
Фиг. 15. Пациент с глиобластом тип “butterfly”, с ангажиране на corpus callosum и двата фронтални лоба. SAG T1, AX T2, COR T2 FLAIR образи.



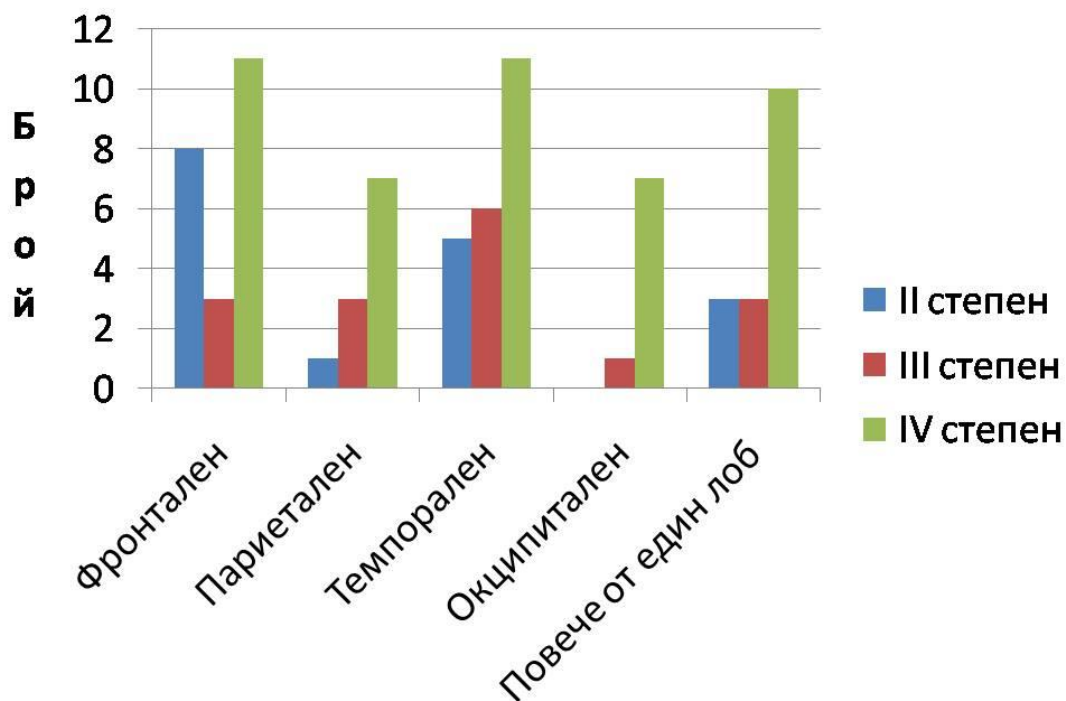
Фиг.16. Пациент с нискостепенен астроцитом IIст, тип butterfly ангажиращ повече от един лоб – двата фронтални и ляв темпорален. Нехомогенна структура, с кисти. AX T2, COR T2 FLAIR, 3D T1+C образи.



Фиг.17. Пациент с анапластичен глиом IIIст, ангажиращ повече от един лоб- двата темпорални, ляв фронтален. AX T2, COR T2 FLAIR образи.



Фиг.18. Пациент с високостепенен глиален тумор-глиобластом IV ст, ангажиращ над 1 лоб-десен фронтален, париетален и темпорален. SAG T1, AX T2, 3D T1+C образи.



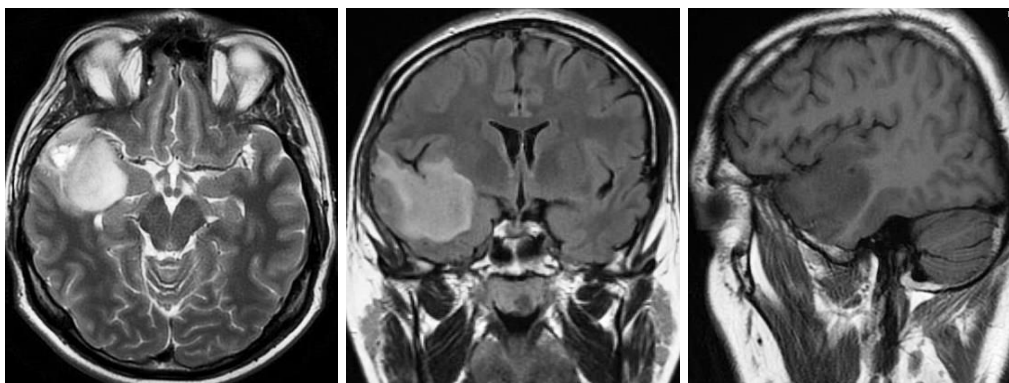
Фиг. 19. Разпределение на глиомите по локация(лобове) и степен.

6. Разпределение по структура:

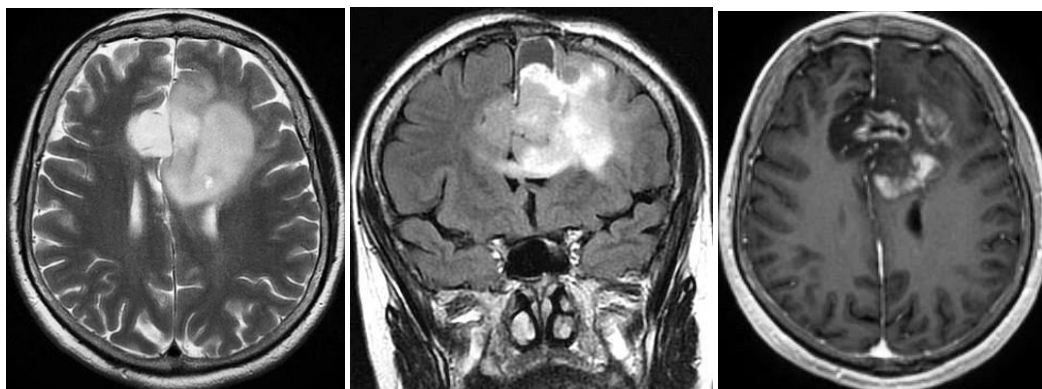
Очертанията на глиомите обикновено са нерезки към околния паренхим. Хомогенната структура се определя като еднородност на сигнала, обикновено повишен на T2 образите, понижен на T1 образите. Хетерогенна структура има обикновено при високостепенните глиоми III, IV ст, с наличие на петнисто-нодуларна структура, с некротични зони, с изразен

масс ефект и перифокален едем. При нискостепенните глиоми има понякога макрокисти, калцификати, псевдокапсула(поплътна периферна част) и др, които придават хетерогенен вид на структурата. При пациентите с IIст СЗО глиален тумор структурата е хомогенна, с почти винаги различно изразен масс ефект, обикновено без перифокален едем. При високостепенните тумори има изразен масс ефект, може компресия и дислокация по срединна линия, с различно изразен перифокален вазогенен едем в centrum semiovale, външна и вътрешна капсула. На постконтрастните образи се подчертават некротичните хипоинтенсни на T1, хиперинтенсни на T2 образите зони в тумора.

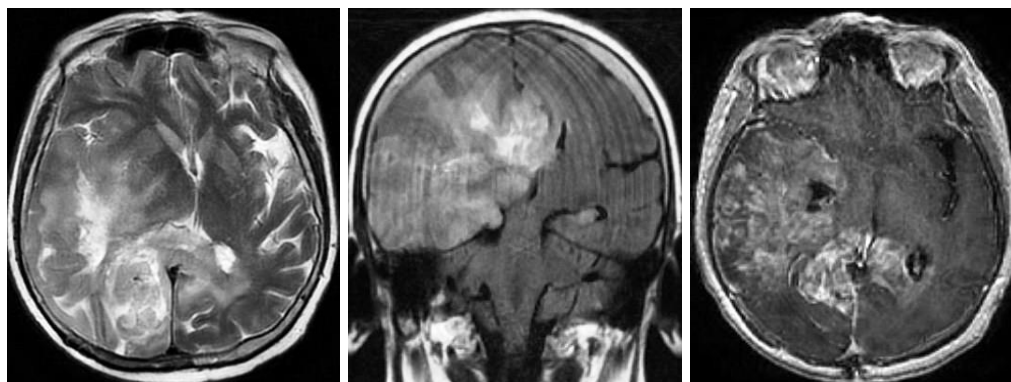
- ❖ По отношение хистологията: астроцитомите в 35% от случаите показват хетерогенна структура, в останалите 65% са хомогенни; олигодендроглиомите имат хомогенна структура при нашите пациенти(100%); олигоастроцитомите също(100%). Глиобластомите имат хетерогенна структура с некрози, едем и масс ефект в 100% от случаите.



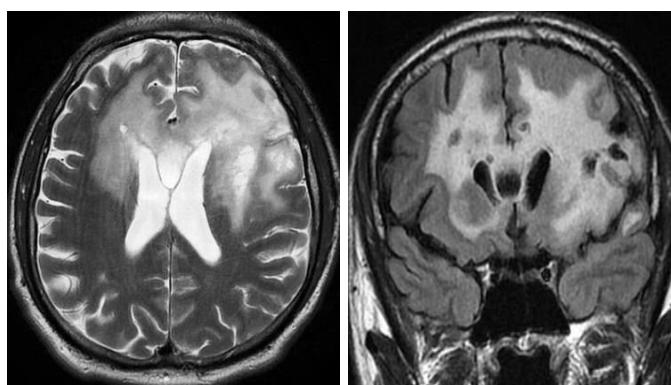
Фиг. 20. Пациент с астроцитом IIст СЗО в десен темпорален лоб. АХ T2, COR T2 FLAIR, SAG T1 аксиални образи. Хомогенна структура. Постоперативна киста периферно.



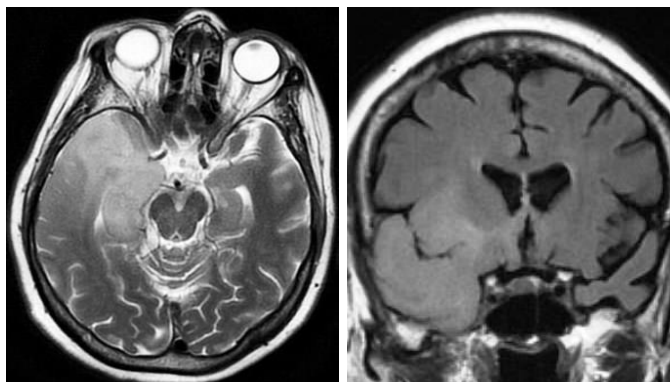
Фиг. 21. Пациент с анапластичен астроцитом III ст СЗО, butterfly образец, с ангажиране на corpus callosum и двата фронтални лоба. T2, T2 FLAIR, 3DT1+C аксиални образи. Хетерогенна структура, едем и масс ефект.



Фиг. 22. Пациент с глиобластом IV ст СЗО в дясна мозъчна хемисфера. АХТ2, COR T2 FLAIR, 3DT1+C аксиални образи. Хетерогенна структура с некрози, едем и масс ефект.

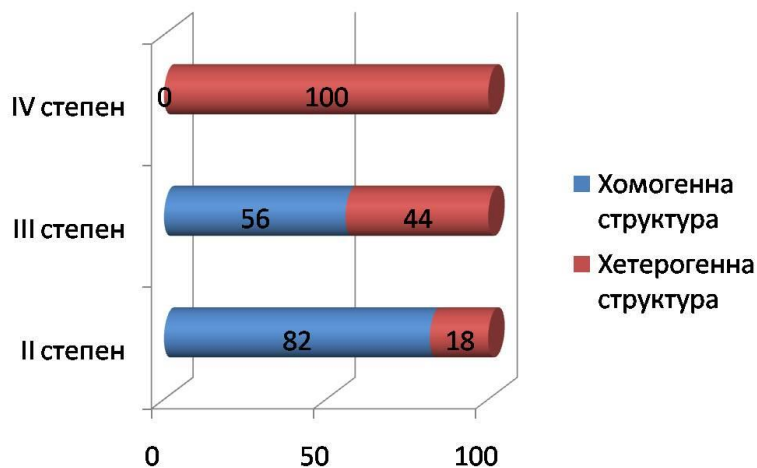


Фиг. 23. Пациент с А II ст, с хетерогенна структура: АХ Т2, COR T2 FLAIR образи.



Фиг. 24. Пациент с АОДГ IIIст, с хомогенна структура: AX T2, COR T2 FLAIR образи.

- ❖ От 46 пациента с глиални тумори, при 31 тумора структурата е нехомогенна. Разпределено по степени: нискостепенните IIст- 2 тумора с хетерогенна структура-1 с макрокисти и 1 с псевдокапсула(по-плътна периферна зона), в процентно съотношение 18%. При анапластичните тумори -4 от 9 тумора са с хетерогенна структура(44%). При глиобластомите всички 26 тумора са с подчертано хетерогенна структура (100%).



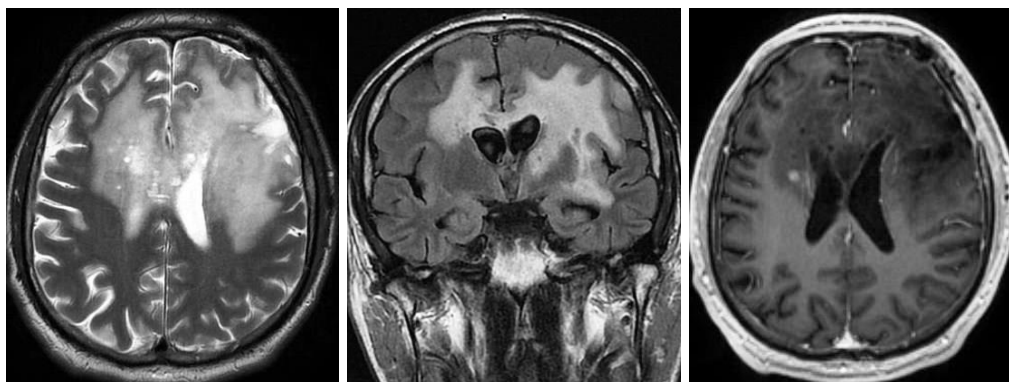
Фиг.25. Разпределение в проценти на глиомите с различна степен по структура.

- ❖ Масс ефект се визуализира при всички тумори, независимо от степента. Според наличието на вазогенен едем, разпределението е следното: при нискостепенните глиоми II ст липсва изразен вазогенен перифокален едем. При анапластичните глиоми IIIст при един пациент с глиом не се визуализира перифокален едем(в проценти 11%).

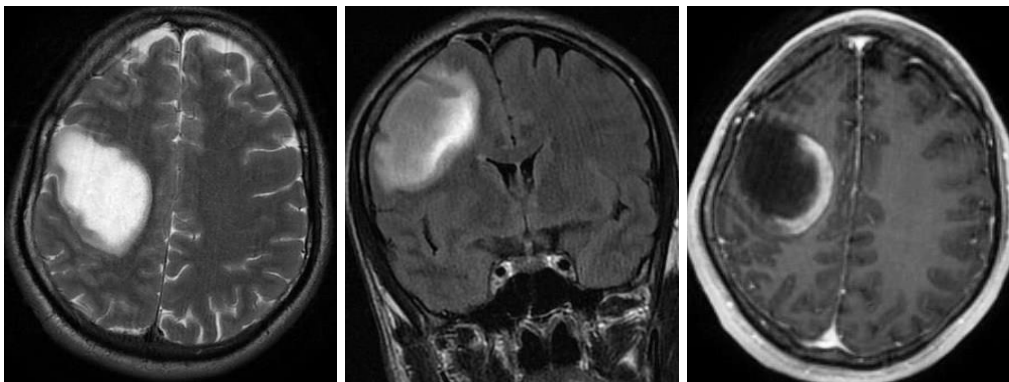
При глиобластомите IV ст при всички има изразен перифокален едем.

7. Разпределение по контрастно усилване:

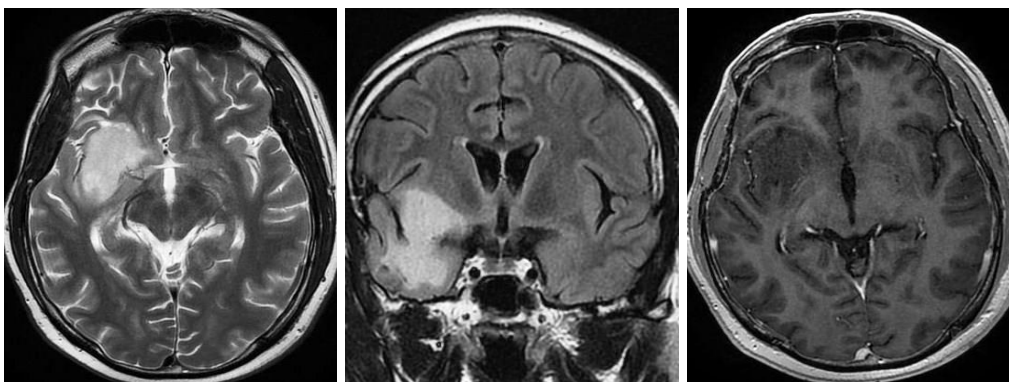
- ✓ Пациенти с глиални тумори- контраст-усилващите глиоми са 37(80%); От контраст-усилващите тумори, астроцитомите контрастират в 53%(9тумора); олигодендроглиомите контрастират в 100%(2 тумора), олигоастроцитомите не контрастират(1 тумор).
- ✓ Пациенти с нискостепенен глиален тумор II ст С3О – от тях контраст-усилващите се тумори са 4(36%); От тях три са астроцитомите(75%), един олигодендроглиом(25%). Процентно астроцитомите контрастират в 33%, олигодендроглиомите в 100%.
- ✓ Пациенти с високостепенни тумори III, IV ст С3О – от тях контраст-усилващите се тумори са 33(94%). От тях усилват 6 анапластични астроцитомите(18%),1 олигодендроглиом(3%), 26 глиобластома(79%). Анапластичните астроцитомите контрастират в 75%, анапластичните олигодендроглиоми в 100%, глиобластомите в 100%.
- ✓ Пациенти с анапластични глиоми- от тях контрастират 7 тумора(78%); Двата тумора които не контрастират са анапластични астроцитомите, т.е при астроцитомите-75% контрастно усилват, при ОДГ-100% контрастно усилване.
- ✓ Пациенти с глиобластоми - от тях контрастират всичките 26 тумора(100%).



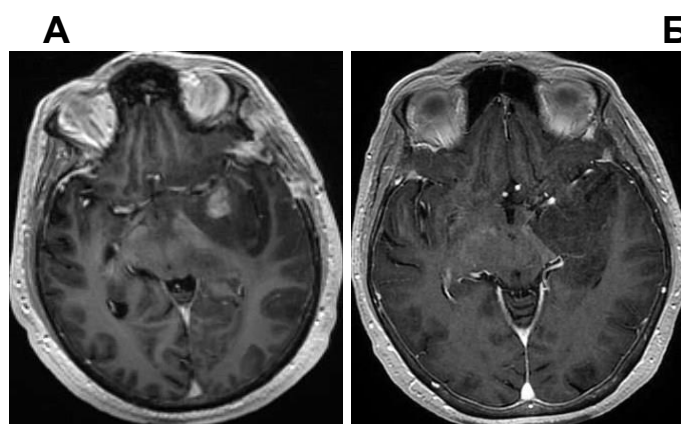
Фиг. 26. Пациент с астроцитом II ст С3О с постконтрастно усилване на 3DT1+C образите. AX T2, COR T2 FLAIR, 3D T1+C.



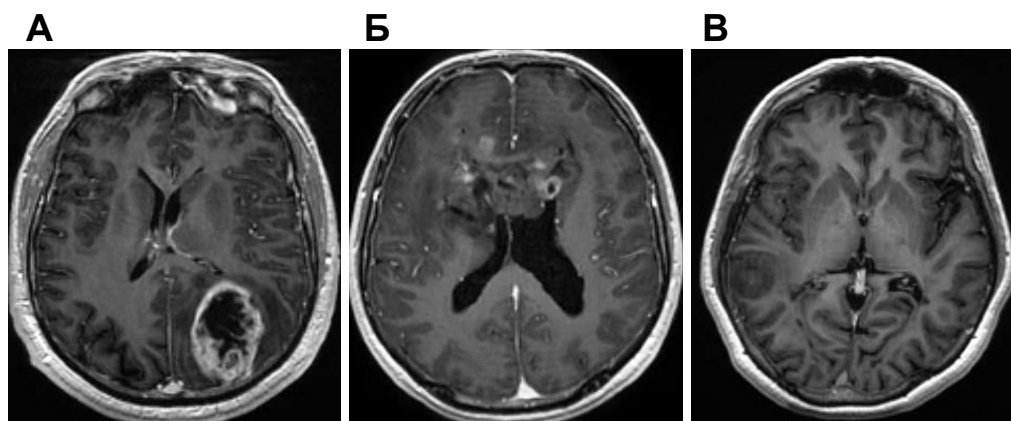
Фиг. 27. Пациент с грануларно-клетъчен астроцитом II ст С30 с постконтраст-но усилване на 3DT1+C образите. AX T2, COR T2 FLAIR, 3D T1+C.



Фиг. 28. Пациент с олигоастроцитом II ст С30 в десен темпорален лоб с липса на контрастно усилване. AX T2, COR T2 FLAIR, 3D T1+C.



Фиг. 29. Пациенти с анапластични астроцитомии III ст С30 в ляво темпорално. А - с постконтрастно усилване на 3DT1+C образите. Б - без контрастно усилване. 3DT1+C образи.



Фиг. 30. Пациенти с глиобластом IVст СЗО с постконтрастно усилване на 3DT1+C образите. А - Типично пръстеновидно усилване около некротичната зона. Б – петнисто хетерогенно усилване. В – слабо петнисто усилване.



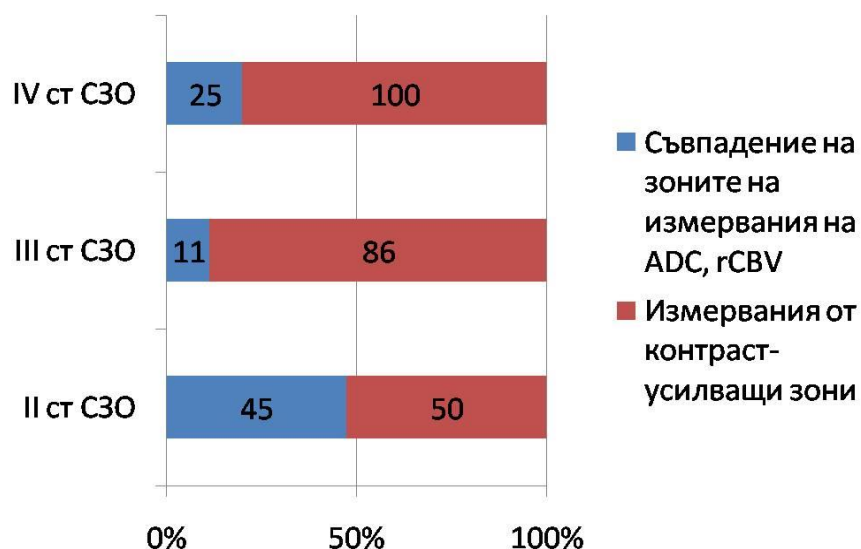
Фиг. 31. Контрастно усилване при глиомите-процентно разпределение по степени.

8. Процент на съвпадение на зоните на измервания в тумора за minADC и maxrCBV, както и какъв процент от измерванията са от контраст-усилващи зони (само при контраст-усилващите тумори) при пациенти с глиоми;

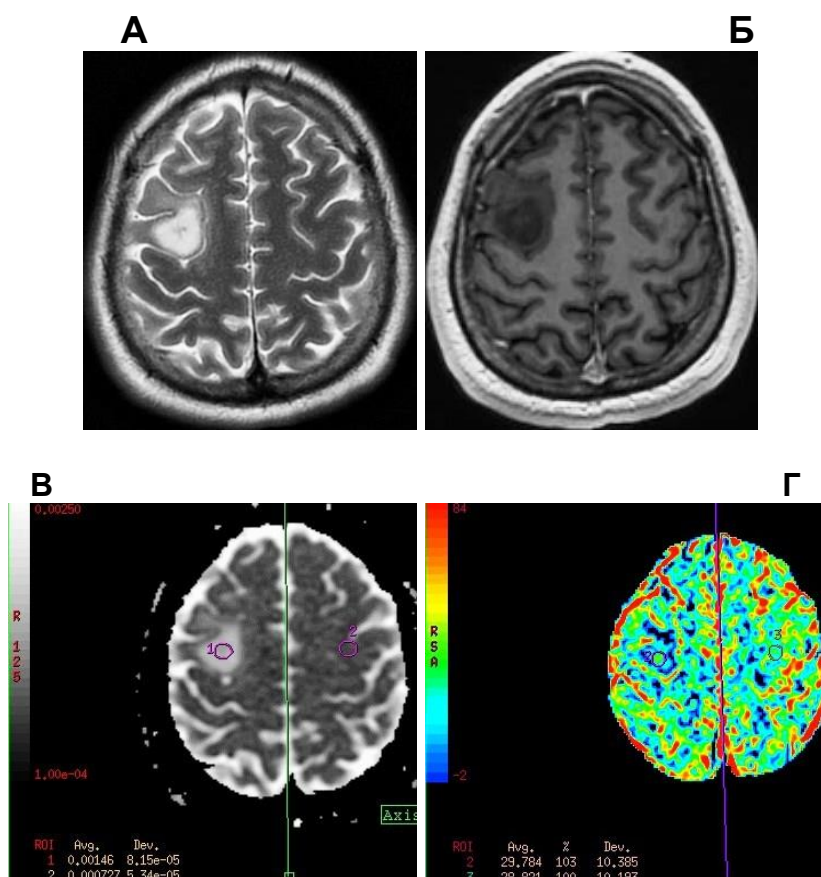
- ✓ Пациенти с глиален тумор; При 12 от 45-те измервания има съвпадение на местата на ADCmin, rCBVmax в рамките на тумора-27%. При 33 от туморите измерванията

са от контраст-усилващи зони в рамките на тумора-73%. Има разминаване при двама пациенти с анапластични астроцитомии, при които само ADC_{min} или rCBV_{max} са от контраст-усилващи зони, но не и двете. Процентно за ADC и CBV измерванията са от контраст-усилващи зони в 71%.

- ✓ Пациенти с нискостепенен глиален тумор II ст C3O; Процент на съвпадение на зоните на измерванията в тумора: при 5 тумора зоните на измерванията на ADC_{min} и rCBV_{max} съвпадат (45%). Процент на измерванията, направени от контраст-усилващи зони (само при контраст-усилващите тумори): от контрастиращите 4 тумора, при два данните са получени от контраст-усилващи зони (50%).
- ✓ Пациенти с високостепенни тумори III, IV ст C3O: Процент на съвпадение на зоните на измерванията в тумора: при 7 тумора зоните на измерванията на ADC_{min} и rCBV_{max} съвпадат (21%). От контраст-усилващи зони са измерванията при 33 тумора (91%). За ADC-88%, за CBV-88% от измерванията са от контраст-усилващи зони (поради разминаването на мерките при двама от пациентите с анапластични астроцитомии).
- ✓ Пациенти с анапластични глиоми; Процент на съвпадение на зоните на измерванията в тумора: при само 1 тумор зоните на измерванията на ADC_{min} и rCBV_{max} съвпадат (11%). Процент на измерванията, направени от контраст-усилващи зони (само при контраст-усилващите тумори): от контрастиращите 7 тумора, при 6 от тях данните са получени от контраст-усилващи зони (86%). Има разминаване между ADC и CBV измерванията. ADC-при 5 от 7 тумора (71%) минималните стойности са измерени от контраст-усилващи зони; за rCBV също при 5 от 7 тумора, максималните стойности са получени от контраст-усилващи зони (71%).
- ✓ Пациенти с глиобластоми; Процент на съвпадение на зоните на измерванията в тумора: при 6 тумора зоните на измерванията на ADC_{min} и rCBV_{max} съвпадат (25%). Процент на измерванията, направени от контраст-усилващи зони: от контрастиращите 26 тумора, при всички от тях данните са получени от контраст-усилващи зони (100%).

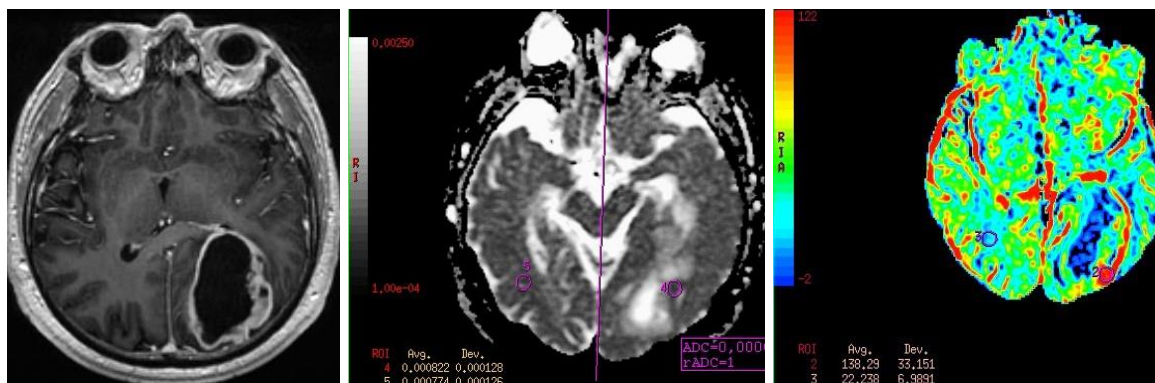


Фиг. 32. Разпределение в проценти на съпадението на зоните на ADC и rCBV измерванията, както и дали са от контраст-усилващи зони в рамките на тумора при различните степени глиоми.



Фиг. 33. Пациент с нискостепенен глиом-астроцитом IIст С30 в десен фронтален лоб, който не контрастира и при който зоните на измервания на minADC, maxrCBV съвпадат. А – АХ T2; Б-3DT1+C; В-

ADC карта с min ADC измерване; Г –CBV карта с max rCBV измерване.



Фиг.34. Пациент с високостепенен глиом-глиобластом IV ст, при който зоните на измервания на min ADC, max rCBV не съвпадат, и са от контраст-усилващи зони. 3DT1+C, ADC карта, CBV карта.

9. Статистически анализ на резултатите и обсъждане:

9.1. Статистически данни за показателите ADC и rCBV:

В диагностичната част на проучването са вкл. 46 пациента с глиални мозъчни тумори. От тях са пресметнати minADC, maxrCBV стойности при 45 (поради технически причини-един пациент с глиобластом IV ст СЗО има изчислена minADC стойност, другият, също с глиобластом IV ст СЗО има изчислена само maxrCBV стойност, затова ги комбинирахме). По групи пациентите са разпределени така: нискостепенни тумори II ст СЗО-11; високостепенни IIIст СЗО-9; глиобластоми IV ст-26.

Суровите данни за пациентите от трите групи могат да се видят в Приложение 1. Приложение 1,2,3 се намират в края на статистическата част.

- По отношение двата показателя ADC и rCBV: Изчислени са средна стойност, стандартна грешка, медиана, мода, стандартно отклонение, дисперсия на извадката, ексцес, асиметрия, обхват, минимална стойност, максимална стойност, сума. Получените данни са систематизирани в три таблици според степента на глиомите-II, III, IV ст по СЗО.
- Пациенти с нискостепенни глиоми II ст СЗО

Табл. 8 – Описателни статистики на показателите **ADC** и **rCBV** на пациентите с нискостепенни глиални тумори **II ст C3O**

ADC		rCBV	
Средна стойност	0.00134	Средна стойност	1.4486364
Стандартна грешка	8	Стандартна грешка	0.2267960
Медиана	0.00008	Медиана	1.3000000
Мода	3	Мода	#N/A
Стандартно отклонение	0.00138	Стандартно отклонение	0.7521971
Дисперсия	0	Дисперсия	0.5658005
наизвадка	0.00146	наизвадка	1.05890
Ексцес	0	Ексцес	7
Асиметрия	0.79296	Асиметрия	-1.4865263
Обхват	9	Обхват	0.2019169
Минимална стойност	0.00092	Минимална стойност	2.0150000
Максимална стойност	0	Максимална стойност	0.4950000
Сума	0.00103	Сума	2.5100000
Брой	0.00195	Брой	15.935000
	0		0
	0.01476		11

Пациентите с глиални тумори II ст C3O са 11 на брой.

- От таблицата XXX, за показателя ADC може да се направи извода, че стойностите при 11-те наблюдения са сравнително плътно групирани около средната стойност. Разпределението е по-островърхо и с по-дебели опашки от нормалното разпределение.
- По отношение на показателя rCBV, може да се направи точно обратният извод – наблюденията са по-скоро разпръснати около средната стойност, а разпределението е с тънки опашки, но с тъп връх, макар и доста симетрично. Като цяло изводът, който може да се направи е, че вероятностното разпределение и на двете величини е доста далеч от нормалното разпределение.

- Пациенти с високостепенни глиоми – анапластични III ст СЗО

Табл. 9 – Описателни статистики на показателите **ADC** и **rCBV** на пациентите с високостепенни анапластични глиални тумори III ст СЗО

ADC		rCBV	
Средна стойност	0.00091	Средна стойност	3.46667
Стандартна грешка	0.00007	Стандартна грешка	0.37058
Медиана	0.00081	Медиана	3.56000
Мода	0.00110	Мода	#N/A
Стандартно отклонение	0.00022	Стандартно отклонение	1.11173
Дисперсия на извадката	0.00000	Дисперсия на извадката	1.23595
Ексцес	-1.62157	Ексцес	-1.45452
Асиметрия	0.16124	Асиметрия	0.12434
Обхват	0.00063	Обхват	3.09000
Минимална стойност	0.00060	Минимална стойност	1.91000
Максимална стойност	0.00123	Максимална стойност	5.00000
Сума	0.00815	Сума	31.20000
Брой	9	Брой	9

Пациентите с анапластични глиални тумори III ст СЗО са 9 на брой.

- По отношение и на двата показателя ADC и rCBV, тук наблюдаваме по-малък ексцес и по-малка асиметрия, отколкото при показателите при пациентите с II ст глиоми СЗО. Вероятностните разпределения и на двете величини – ADC и rCBV – са сравнително симетрични, с тънки опашки и тъпи върхове, но далеч от нормалното разпределение.
- Пациенти с високостепенни глиоми – глиобластоми IV ст СЗО

Табл.10 – Описателни статистики на показателите **ADC** и **rCBV** на пациентите с високостепенни глиални тумори-глиобластоми **IV ст СЗО**

ADC		rCBV	
Средна стойност	0.00083	Средна стойност	4.56960
Стандартна грешка	0.00003	Стандартна грешка	0.29519
Медиана	0.00085	Медиана	4.35000
Мода	#N/A	Мода	#N/A
Стандартно отклонение	0.00015	Стандартно отклонение	1.47597
Дисперсия на извадката	0.00000	Дисперсия на извадката	2.17849
Ексцес	-0.30548	Ексцес	-1.12995
Асиметрия	-0.36312	Асиметрия	0.20731
Обхват	0.00060	Обхват	5.20000
Минимална стойност	0.00050	Минимална стойност	2.15000
Максимална стойност	0.00110	Максимална стойност	7.35000
Сума	0.02083	Сума	114.2400
Брой	25	Брой	25

Най-голяма е извадката от пациенти с глиобластоми IV ст СЗО. Те са 25 на брой.

- Таблиците и стойностите на двата показателя ADC и rCBV дават да се разбере, че наблюденията са добре групирани около средната им стойност и са сравнително симетрични, като разпределението на показателя ADC е с леко по-тъп връх от нормалното, а разпределението на показателя rCBV е с доста тъп връх и по-тънки опашки от нормалното разпределение.

9.2. Статистически методи и анализ:

- За да се анализират минималните ADC стойности и максималните rCBV стойности при различните глиоми, ги разделяме в три групи според степента на тумора: пациенти с **нискостепенни глиоми (WHO gr II по СЗО)**, **пациенти с анапластични глиоми (WHO gr III по СЗО)** и **пациенти с глиобластоми (WHO gr IV по СЗО)**. Глиомите II ст по СЗО са нискостепенни, докато анапластичните глиоми III ст по СЗО и глиобластомите IV ст по СЗО са високостепенни глиални тумори. За да се разбере връзката между минималните ADC стойности и максималните rCBV стойности и туморната степен,

се анализират стойностите в трите групи чрез **Mann-Whitney U test**.

- Прави се **ROC (receiver operating characteristic)** анализ за определяне на оптималните прагови стойности на minADC , maxrCBV за туморното степенуване (с най-добра комбинация от чувствителност и специфичност за диференциране на нискостепенен IIст СЗО от високостепенен глиом IIIст и IVст СЗО) а също и за изчисляване чувствителност, специфичност, позитивна и негативна предиктивни стойности за идентифициране на високостепенните глиоми.
- **Точност (прецизност):** количество на правилната диагноза.
Чувствителност: процент на лезии определени като високостепенни на MRI от всички лезии, оценени като високостепенни при хистологичното изследване.
Специфичност: процент на лезии определени като нискостепенни на MRI от всички лезии, оценени като нискостепенни при хистологичното изследване. **PPV (положителна предиктивна стойност):** процент на лезии правилно класифицирани като високостепенни от всички високостепенни глиоми. **NPV (отрицателна прогностична стойност):** процент на лезии правилно класифицирани като нискостепенни от всички нискостепенни глиоми.

За да отговорим на въпроса дали стойностите за ADC или за rCBV имат статистически значима разлика при пациентите с глиални тумори в различните групи според степента на глиома по СЗО, ще използваме **тест на Ман-Уитни (Mann-Whitney test)**. Неговата цел е да покаже дали медианите на двете извадки се различават значително.

Тестът на Ман-Уитни е много популярен сред изследователите в областта на естествените и хуманитарните науки, като неговото предимство е, че е лесен за прилагане и е валиден независимо от действителното вероятностно разпределение на случайните величини, които сравняваме. При него нулевата хипотеза (H_0) е, че медианите на двете извадки са еднакви, докато алтернативната хипотеза (H_a) гласи, че медианите са различни. Във всички тестове използваме ниво на доверие 95% при двустранен (two-tail) тест. Резултатите са поместени по-долу.

9.2.1. Сравнение на пациентите от група глиоми IIст по СЗО с групата глиоми IIIст по СЗО.

➤ По показател ADC

Таблица.11. Резултати от теста на Ман-Уитни за еднаквост на медианата на показателя ADC при извадките от пациенти с глиоми от IIст и IIIст по СЗО

H ₀ : медианите на показателя ADC на двете извадки са еднакви	
H _a : медианите на показателя ADC на двете извадки са различни	
Параметър	Стойност
Z	2.7351
U	13
p	0.00614
U-критична стойност при 95% ниво на доверие ($\alpha = 0,05$)	23

Извод: С ниво на доверие 95% можем да твърдим, че медианите на двете извадки, по показателя ADC, не са еднакви.

➤ По показател rCBV

Таблица.12. Резултати от теста на Ман-Уитни за еднаквост на медианата на показателя rCBV при извадките от пациенти с глиоми от IIст и IIIст по СЗО

H ₀ : медианите на показателя rCBV на двете извадки са еднакви	
H _a : медианите на показателя rCBV на двете извадки са различни	
Параметър	Стойност
Z	-3.34283
U	5
p	0.00084
U-критична стойност при 95% ниво на доверие ($\alpha = 0,05$)	23

Извод: С ниво на доверие 95% можем да твърдим, че медианите на двете извадки, по показателя rCBV, не са еднакви.

- ❖ Проведеният тест на Ман-Уитни доказва, че с ниво на достоверност 95% може да се твърди, че стойностите на показателя ADC се различават съществено при пациенти с глиоми IIст по СЗО и пациенти с глиоми IIIст по СЗО. Същото се отнася и за показателя rCBV, т.е. и по двата показателя има съществено различие в стойностите, които

един пациент с глиом от II ст СЗО показва при изследване, в сравнение със стойностите на пациент с глиом от IIIст СЗО.

9.2.2. Сравнение на пациентите от група глиоми IIст по СЗО с групата глиоми IVст по СЗО.

➤ По показател ADC

Таблица.13. Резултати от теста на Ман-Уитни за еднаквост на медианата на показателя ADC при извадките от пациенти с глиоми от IIст и IVст по СЗО

H ₀ : медианите на показателя ADC на двете извадки са еднакви	
H _a : медианите на показателя ADC на двете извадки са различни	
Параметър	Стойност
Z	-4.2731
U	6
p	0
U-критична стойност при 95% ниво на доверие ($\alpha = 0,05$)	62

Извод: С ниво на доверие 95% можем да твърдим, че медианите на двете извадки, по показателя ADC, не са еднакви.

➤ По показател rCBV

Таблица.14. Резултати от теста на Ман-Уитни за еднаквост на медианата на показателя rCBV при извадките от пациенти с глиоми от IIст и IVст по СЗО

H ₀ : медианите на показателя rCBV на двете извадки са еднакви	
H _a : медианите на показателя rCBV на двете извадки са различни	
Параметър	Стойност
Z	4.4383
U	2
p	2
U-критична стойност при 95% ниво на доверие ($\alpha = 0,05$)	62

Извод: С ниво на доверие 95% можем да твърдим, че медианите на двете извадки, по показателя rCBV, не са еднакви.

❖ Проведеният тест на Ман-Уитни доказва, че с ниво на достоверност 95% може да се твърди, че стойностите на

показателя ADC се различават съществено при пациенти с глиоми IIст по СЗО и пациенти с глиобластоми IVст по СЗО. Същото се отнася и за показателя rCBV, т.е. и по двата показателя има съществено различие в стойностите, които един пациент с IIст глиален тумор показва при изследване, в сравнение със стойностите на пациент с глиобластом IVст по СЗО.

9.2.3. Сравнение на пациентите от групата глиоми IIIст по СЗО с групата глиоми IVст по СЗО.

➤ По показател ADC

Таблица.15. Резултати от теста на Ман-Уитни за еднаквост на медианата на показателя ADC при извадките от пациенти с глиоми от IIIст и IVст по СЗО

H ₀ : медианите на показателя ADC на двете извадки са еднакви	
H _a : медианите на показателя ADC на двете извадки са различни	
Параметър	Стойност
Z	-0.4478
U	80
p	0.65272
U-критична стойност при 95% ниво на доверие ($\alpha = 0,05$)	48

Извод: При ниво на доверие 95% не можем да отхвърлим нулевата хипотеза за еднаквост на медианите на двете извадки по показателя ADC.

➤ По показател rCBV

Таблица.16. Резултати от теста на Ман-Уитни за еднаквост на медианата на показателя rCBV при извадките от пациенти с глиоми от IIст и IVст по СЗО

H ₀ : медианите на показателя rCBV на двете извадки са еднакви	
H _a : медианите на показателя rCBV на двете извадки са различни	
Параметър	Стойност
Z	1.7206
U	53
p	0.08544
U-критична стойност при 95% ниво на доверие ($\alpha = 0,05$)	48

Извод: При ниво на доверие 95% не можем да отхвърлим нулевата хипотеза за еднаквост на медианите на двете извадки по показателя ADC.

- ❖ Проведеният тест на Ман-Уитни доказва, че с ниво на достоверност 95% не може да се твърди, че стойностите на показателя ADC се различават съществено при пациенти с глиални тумори IIIст и IVст по СЗО. Същото се отнася и за показателя rCBV, т.е. и по двата показателя не може да се заключи че има съществено различие в стойностите, които един пациент с глиом IIIст по СЗО показва при изследване, в сравнение със стойностите на пациент с глиобластом IVст по СЗО.
- ❖ Направените по-горе статистически тестове показват, че показателите ADC и rCBV могат да се използват за разграничаване на нискостепенни от високостепенни тумори!

9.2.4. Прагови стойности на ADC, rCBV за разграничаване на ниско-II ст по СЗО, от високостепенен глиом-IIIст и IV ст по СЗО.

Логичен въпрос е коя е критичната стойност за всеки от тези 2 параметъра, която достатъчно достоверно отличава нискостепенните от високостепенните тумори. Ще използваме нашите извадки с пациенти с двата типа тумори, за да определим такава гранична стойност за ADC и за rCBV.

Ние използваме метода Receiver Operating Characteristic (ROC) за да определим най-подходящите гранични стойности за ADC и за rCBV. Въз основа на резултатите от предишните изследвания, както и въз основа на емпиричните данни, можем да открием няколко кандидати за гранични стойности, които сравняваме по показателите прецизност (accuracy), специфичност (specificity), чувствителност (sensitivity), грешка от първи тип (Type I error), грешка от втори тип (Type II error), положителна предсказателна стойност (Positive predictive value), отрицателна предсказателна стойност (Negative predictive value). Резултатите на всички кандидати за гранични стойности могат да се видят в Приложение 2 и Приложение 3.

- ❖ Стойностите на ADC и rCBV с най-голяма ефективност в разграничаването между нискостепенни (IIст по СЗО) и високостепенни (III и IV ст по СЗО) глиални тумори са следните:

$$\text{ADC} = 1.10 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}; \text{rCBV} = 1.60$$

Таблица.17. Най-ефективната гранична стойност на показателя ADC за разграничаване на нискостепенни от високостепенни тумори.

ADC	0.0011
ACCURACY	91.11%
SENSITIVITY (POWER OF THE TEST)	97.06%
SPECIFICITY	72.73%
TYPE I ERROR	27.27%
TYPE II ERROR	2.94%
POSITIVE PREDICTIVE VALUE	91.67%
NEGATIVE PREDICTIVE VALUE	88.89%

Таблица.18. Най-ефективната гранична стойност на показателя rCBV за разграничаване на нискостепенни от високостепенни тумори

rCBV	1.6
ACCURACY	91.11%
SENSITIVITY (POWER OF THE TEST)	100.00%
SPECIFICITY	63.64%
TYPE I ERROR	36.36%
TYPE II ERROR	0.00%
POSITIVE PREDICTIVE VALUE	89.47%
NEGATIVE PREDICTIVE VALUE	100.00%

Резултатите на всички кандидати за гранични стойности могат да се видят в Приложение 2 и Приложение 3.

✓ Приложение 1 – сурови данни за пациентите

Таблица.19. Изходни данни за пациентите с глиоми II ст С30

Пациент пореден номер	ADC	Стандартна грешка на ADC	rCBV	Стандартна грешка на rCBV
1	0.00149	0.0000574	0.495	0.492
2	0.00138	0.000102	1.3	1.36
3	0.00103	0.000366	2.19	0.76
4	0.00112	0.0000995	1.16	0.65
5	0.00146	0.000166	1.55	0.78
6	0.00133	0.0000473	0.55	0.59
7	0.00104	0.000196	2	0.88
8	0.00195	0.000107	0.67	1.28
9	0.00104	0.0000723	2.51	2.69
10	0.00146	0.0000815	1.03	1
11	0.00146	0.000156	2.48	2.78

Таблица.20. Изходни данни за пациентите с глиоми IIIст по С30

Пациент пореден номер	ADC	Стандартна грешка на ADC	rCBV	Стандартна грешка на rCBV
1	0.00107	0.0000764	2.5	0.95
2	0.0011	0.0000864	2.65	2.55
3	0.000764	0.000085	3.97	2.96
4	0.000759	0.0000848	4.12	2.15
5	0.000807	0.0000469	3.56	2.1
6	0.000596	0.0000653	5	3.78
7	0.000724	0.0000511	4.9	0.96
8	0.00123	0.000141	1.91	2.19
9	0.0011	0.000107	2.59	3.19

Таблица.21. Изходни данни за пациентите с глиобластоми IV ст по СЗО

Пациент пореден номер	ADC	Стандартна грешка на ADC	rCBV	Стандартна грешка на rCBV
1	0.00097	0.0000988	5.07	1.98
2	0.000883	0.0000654	4.35	2.53
3	0.000974	0.000121	3.36	2
4	0.000814	0.000102	2.9	1.87
5	0.000781	0.00005	6.52	5.4
6	0.0007	0.0000703	5.75	1.83
7	0.00109	0.000159	3.62	1.72
8	0.000959	0.0000989	3.06	0.91
9	0.0011	0.00013	6.7	4.48
10	0.000785	0.0000971	5.58	1.96
11	0.000591	0.0000739	7.35	3.9
12	0.000713	0.0000689	4.51	3.2
13	0.000822	0.000128	6.22	4.74
14	0.000631	0.0000572	5.26	2.4
15	0.000701	0.0000834	3.72	2.32
16	0.000891	0.000118	3.9	1.43
17	0.000869	0.000136	3.93	7.45
18	0.000909	0.000217	3.18	2.9
19	0.000931	0.0000678	2.41	1.84
20	0.000957	0.0000555	3.35	5.16
21	0.000965	0.000136	2.15	2.19
22	0.00084	0.0000565	6.35	6.65
23	0.000499	0.0000341	5.27	7.13
24	0.000849	0.0000565	6.19	5.3
25	0.000607	0.0000731	3.54	2.28

✓ Приложение 2. Резултати от ROC анализа за стойностите на ADC – кандидати за гранични стойности, разграничаващи нискостепенните от високостепенните тумори

ADC	0.95*10 ⁻³
ACCURACY	75.56%
SENSITIVITY (POWER OF THE TEST)	67.65%
SPECIFICITY	100.00%
TYPE I ERROR	0.00%
TYPE II ERROR	32.35%
POSITIVE PREDICTIVE VALUE	100.00%
NEGATIVE PREDICTIVE VALUE	50.00%

ADC	1.10*10 ⁻³
ACCURACY	91.11%
SENSITIVITY (POWER OF THE TEST)	97.06%
SPECIFICITY	72.73%
TYPE I ERROR	27.27%
TYPE II ERROR	2.94%
POSITIVE PREDICTIVE VALUE	91.67%
NEGATIVE PREDICTIVE VALUE	88.89%

ADC	1.05*10 ⁻³
ACCURACY	80.00%
SENSITIVITY (POWER OF THE TEST)	82.35%
SPECIFICITY	72.73%
TYPE I ERROR	27.27%
TYPE II ERROR	17.65%
POSITIVE PREDICTIVE VALUE	90.32%
NEGATIVE PREDICTIVE VALUE	57.14%

ADC	1.15*10 ⁻³
ACCURACY	88.89%
SENSITIVITY (POWER OF THE TEST)	97.06%
SPECIFICITY	63.64%
TYPE I ERROR	36.36%
TYPE II ERROR	2.94%
POSITIVE PREDICTIVE VALUE	89.19%
NEGATIVE PREDICTIVE VALUE	87.50%

ADC	1.20*10 ⁻³
ACCURACY	88.89%
SENSITIVITY (POWER OF THE TEST)	97.06%
SPECIFICITY	63.64%
TYPE I ERROR	36.36%
TYPE II ERROR	2.94%
POSITIVE PREDICTIVE VALUE	89.19%
NEGATIVE PREDICTIVE VALUE	87.50%

ADC	1.35*10 ⁻³
ACCURACY	88.89%
SENSITIVITY (POWER OF THE TEST)	100.00%
SPECIFICITY	54.55%
TYPE I ERROR	45.45%
TYPE II ERROR	0.00%
POSITIVE PREDICTIVE VALUE	87.18%
NEGATIVE PREDICTIVE VALUE	100.00%

- ✓ Приложение 3. Резултати от ROC анализа за стойностите на rCBV – кандидати за гранични стойности, разграничаващи нискостепенните от високостепенните тумори

rCBV	1.5
ACCURACY	88.89%
SENSITIVITY (POWER OF THE TEST)	100.00%
SPECIFICITY	54.55%
TYPE I ERROR	45.45%
TYPE II ERROR	0.00%
POSITIVE PREDICTIVE VALUE	87.18%
NEGATIVE PREDICTIVE VALUE	100.00%

rCBV	1.55
ACCURACY	88.89%
SENSITIVITY (POWER OF THE TEST)	100.00%
SPECIFICITY	54.55%
TYPE I ERROR	36.36%
TYPE II ERROR	0.00%
POSITIVE PREDICTIVE VALUE	89.47%
NEGATIVE PREDICTIVE VALUE	85.71%

rCBV	1.6
ACCURACY	91.11%
SENSITIVITY (POWER OF THE TEST)	100.00%
SPECIFICITY	63.64%
TYPE I ERROR	36.36%
TYPE II ERROR	0.00%
POSITIVE PREDICTIVE VALUE	89.47%
NEGATIVE PREDICTIVE VALUE	100.00%

rCBV	2.1
ACCURACY	91.11%
SENSITIVITY (POWER OF THE TEST)	97.06%
SPECIFICITY	72.73%
TYPE I ERROR	27.27%
TYPE II ERROR	2.94%
POSITIVE PREDICTIVE VALUE	91.67%
NEGATIVE PREDICTIVE VALUE	88.89%

rCBV	2.2
ACCURACY	91.11%
SENSITIVITY (POWER OF THE TEST)	94.12%
SPECIFICITY	81.82%
TYPE I ERROR	18.18%
TYPE II ERROR	5.88%
POSITIVE PREDICTIVE VALUE	94.12%
NEGATIVE PREDICTIVE VALUE	81.82%

rCBV	2.5
ACCURACY	88.89%
SENSITIVITY (POWER OF THE TEST)	88.24%
SPECIFICITY	90.91%
TYPE I ERROR	9.09%
TYPE II ERROR	8.82%
POSITIVE PREDICTIVE VALUE	96.77%
NEGATIVE PREDICTIVE VALUE	71.43%

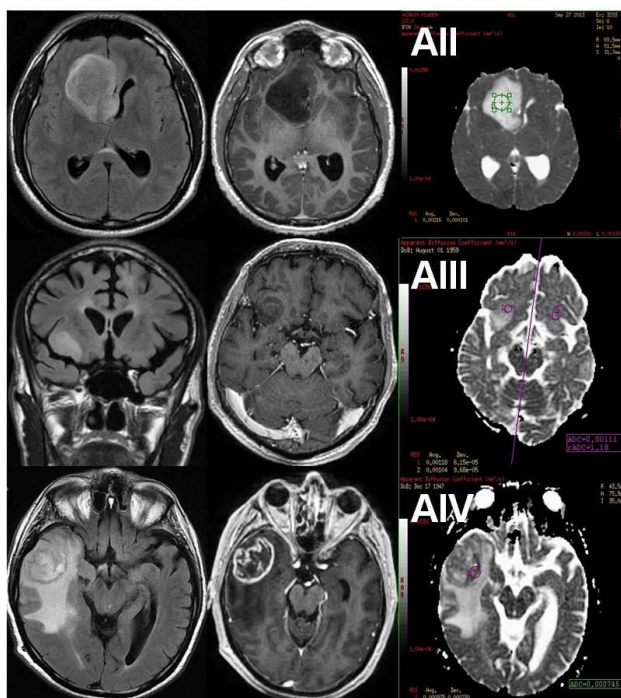
9.3. Обобщение

Таблица 22. Обобщено: Средни стойности, стандартна девиация, обхват на ADC, rCBV при глиомите с различна степен

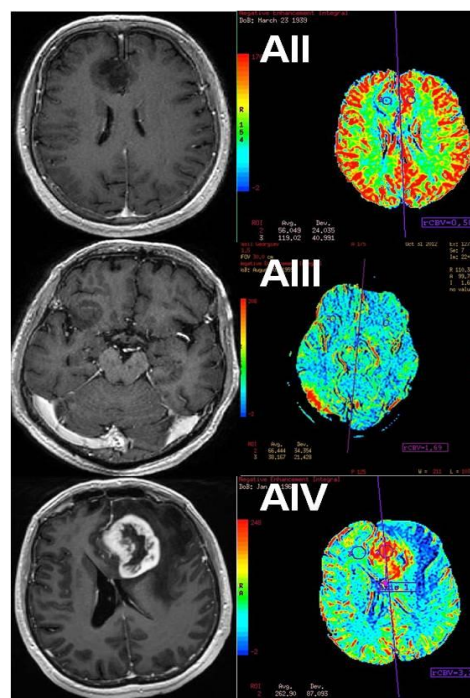
	Степен на глиома по СЗО	Нискостепенни II ст СЗО	III ст СЗО	IV ст СЗО
	Брой пациенти	11	9	25
rCBV	Средна стойност	1,4486364	3,46667	4,56960
	Стандартна девиация	0,7521971	1,11173	1,47597
	Обхват	0,4950000-2,5100000	1,91000-5,00000	2,15000-7,35000
ADC, $\times 10^{-3}$, mm^2/s	Средна стойност	0,0013418	0,00091	0,00083
	Стандартна девиация	0,0002764	0,00022	0,00015
	Обхват	0,0010300-0,0019500	0,00060-0,00123	0,00050-0,00110

1. Прагови стойности на ADC min от $1,1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, rCBV max от 1,6 за диференциране на нискостепенните от високостепенните глиоми.
2. Като цяло има някаква зависимост –обратно пропорционална между ADC минималната стойност и степента на глиомите, но тя не е линейна, има и припокриване между някои отделни тумори(фиг.33).
3. Същото важи и за максималните rCBV стойности при туморите(фиг.34). Като цяло високостепенните тумори имат по-висока перфузия спрямо нискостепенните, но има някои изключения-олигоастроцитом и олигодендроглиом, както и грануларно-клетъчният вариант на астроцитома.

Фиг.35. AX T2 FLAIR, 3D T1+C, ADC map образи, показващи намалението на ADC стойностите с покачване на туморната степен



Фиг.36. 3D T1+C, CBV map образи, показващи увеличаване на rCBV стойностите с покачване на туморната степен



◎ Обсъждане

1. Получените резултати по пол и възраст показват съвпадение със световните данни.
2. Получените данни за контрастното усилване показват също подобно разпределение спред степента на тумора, както при други проучвания. Ясно е, че контрастното усилване само по себе си не може да бъде сигурен белег за малигненост.
3. С помощта на **Mann-Whitney U test** се доказва статистически значими разлики между групите глиоми II ст и IIIст, както и IIст и IV ст глиоми, но не и между IIIст и IV ст глиоми, по двата показателя ADC и rCBV. Тези данни също потвърждават повечето направени досега изследвания.
4. По отношение праговите стойности, получените данни за прагова стойност на ADC от $1,1 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, е близо до установените в други проучвания стойност. Lee (187) калкулира прагова стойност от $1.055 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec min}$ ADC, която осигурява най-добрата комбинация от

чувствителност (87.5%) и специфичност (79%) за диференциране на туморната степен. Hilario et al.(129) изчисляват прагова стойност от $1.185 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$, а Server et al (290) представят прагова ADC стойност от $1,07 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ за разграничаване на ниско от високостепенни глиоми с чувствителност 79,7%, специфичност 60%, позитивна предсказателна стойност от 88,7% и негативна предсказателна стойност от 42,9%.

5. По отношение праговата стойност на **rCBV от 1,6**, също има близост до вече получените стойности при други изследователи. Lev, 2004г чрез SE перфузия посочва прагова стойност на rCBV за разграничаване на ниско- от високостепенен глиом от 1,5 с чувствителност 97% и специфичност 55% (193). 2003 г. Law et al, въвеждат 1,75 като прагова стойност на rCBV при диференциране на ниско-от високостепенни глиоми с чувствителност 95%, специфичност 57,5% (182). Има и други по-малко мащабни проучвания с различни стойности. Например- 1,98 с чувствителност 100%, специфичност 90,9% (111); 2,38 с чувствителност, 88.9%; специфичност, 64.7% (70); 2,91 с чувствителност, 90%; специфичност, 87,1% (15); 2,93 с чувствителност, 90,9%; специфичност, 83,3% (296), и др.
6. Получените данни зависят от много фактори-различна апаратура, протоколи, софтуер, качество на извършените дифузионни и перфузионни изследвания, размер на ROI, софтуерната обработка на дифузионните и перфузионните карти, точността и прецизността на измерванията от страна на радиолога, наличие или не на корекция на "leakage" ефекта при контраст-усилващите тумори. Значение имат и правилно поставената хистологична диагноза, хистологичният субтип на тумора, процентното съотношение на олигодендроглиоми към астроцитомии и др.
7. Получените резултати, въпреки статистическите различия между отделните групи глиоми според степента, показват известно припокриване на стойностите при отделните тумори в отделните групи. Възможно е да се касае за комплексни причини, именно погрешна хистологична диагноза, както от страна на патолога, така и от невъзможността за обхващане на целия тумор при резекцията и изготвянето на препаратите; технически причини- двигателни артефакти, феромагнитни артефакти индивидуални грешки на радиолога, лоши

периферни венозни пътища, невъзможността на spin-echo перфузията да отчита и туморните съдове с по-голям калибър, характерни за някои от глиобластомите и анапластичните глиоми.

◎ Лични впечатления:

1. Ограничения на проучването:

Това проучване има няколко ограничения. Първо пациентската популация с глиални мозъчни тумори бе относително малка -46, 11 нискостепенни IIст, 9 анапластични IIIст, 26 глиобластоми IVст. Второ това проучване включва само случаи на дифузен астроцитом, олигоастроцитом, олигодендроглиом, анапластичен глиом, глиобластом, като не съдържа други патологични типове на глиалните тумори.

2. Диагностични и технически трудности, свързани с дисертационния труд:

❖ Технически трудности:

- Технически трудности в получаването на перфузионните образи, обработката на перфузионните карти и отчитането на максималната релативна перфузия. Голяма роля на опита на лаборант и лекар и подходящ софтуер. Наличие на много рециркулационни феномени. Необходима е предварителна корекция с половин доза к.м. 5 мин предварително, особено при туморите, които имат изразено контрастно усилване.
- Значителна индивидуалност и зависимост от уменията на лекаря при получаването, обработката и интерпретацията на ADC, CBV картите и изчислението на ADCmin, rCBV max. Строго трябва да се избягват хеморагични, парамагнитни (калцификати), и зони с наличие на големи съдове. Внимателно трябва да се селектират зоните с минимална ADC стойност и максимална rCBV стойност.
- Често пъти има постоперативни промени-, кръв, феромагнитни артефакти от метални клипси, които влошават качеството на получените карти и затрудняват точните измервания.
- Масс ефектът и дислокацията на мозъчните структури, затрудняват точното релативно сравнение с контралатералната зона. Наличието на кисти, зони на глиоза, некроза или

исхемични зони също правят трудни точните измервания.

- Често пациентите не са адекватни, имат неволеви, несъзнателни движения, които правят МР изследването и получените серии образи инсуфициентни като качество и диагностична информация.
- Важното е също намирането на сигурен периферен венозен път от страна на медицинската сестра, особено за перфузионното изследване, което често е трудно при пациенти с лоши периферни венозни съдове и при пациенти на химиотерапия.

❖ Диагностични проблеми

- Изключителната хетерогенност при дифузните глиоми, особено високостепенните. Може да има припокриване между отделните степени. Има изключения, като например грануларно-клетъчният астроцитом IIст- с повишена васкуларизация и целуларитет, с по-лоша прогноза.
- Субективизъм при пато-хистологичната диагноза. Наличие на често противоречиви мнения и множество ревизи при поставяне на диагнозата. Понякога има съществени разминавания в диагнозата между различните специалисти патолози и различните клиници.
- Невъзможност често при дифузните тумори за цялостна резекция и патологична ревизия на хистологичния материал от целия тумор. Поради хетерогенността на глиомите често има по-анопластични зони, които не са биопсирани или ексцизирани.
- Трябва и много важна е колаборацията между радиолог, неврохирург, патолог и лъчетерапевт при поставяне на диагнозата, оперативния подход и лечение, евентуалното лъчелечение, евентуалното място за биопсия, за да се намалят до минимум грешните хистологични диагнози, по-доброто повлияване и изход от терапията за пациента. Радиологът има по-мощен поглед върху целия обем на тумора, може да съди за неговата структура, начин на растеж и състоянието на КМБ, хирургът за макроскопския изглед, начина на растеж, кръвоснабдяването, патологът в крайна сметка е този който решава. Всеки един може да сбърка, важно е крайното решение да задоволява всички, най-вече пациента.
- Глиалните тумори поради вероятно генетични промени и поради дифузния си пълзящ начин на растеж, са болест на целия мозък вероятно с локална изява. При няколко от нашите

случаи, има рецидив на нискостепенен астроцитом след 7 години в друг лоб; при друг пациент с първоначален супретенториален фронтален тумор, след период на 3 години без промяна – нов тумор инфратенториално в церебелум вляво; друг случай на пациент с глиобластом с рецидив контралатерално в темпорален лоб, при тумор първоначално в ляв фронтален лоб. Това се потвърждава от теорията за произхода на глиомите от невралните стоволови клетки.

V. Изводи:

- ◎ МР базираната диференциация между ниско- и високостепенните глиоми се базираше доскоро само на контраст усилените T1 образи T1CE. Контрастното усиление не може да бъде надежден показател за малигненост, тъй-като в нашата извадка 22% от анапластичните глиоми IIIст не контрастират а 36% от нискостепенните глиоми II ст контрастират.
- ◎ Има статистически значими разлики в стойностите на ADCmin и rCBVmax между глиалните тумори IIст и IIIст, IIст и IVст, но не и IIIст и IV ст СЗО.
- ◎ Праговите стойности за диференциране на ниско от високостепенен глиален тумор, съответно за ADC и rCBV са съответно: $ADC=1,1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ (с точност 91,1%; чувствителност 97,06%; специфичност 72,73%; PPV 91,67%; NPV 88,89%); $rCBV=1,6$ (с точност 91,11%; чувствителност 100%; специфичност 63,64%; PPV 89,47%; NPV 100%).
- ◎ Функционалните МР секвенции като дифузия и перфузия могат да осигурят важна допълнителна информация и подобряват оценката за степента на тумора

VI. Приноси

- ◎ За първи път в България се провежда такова диагностично проучване с цел да се изследва ролята и значението на дифузионните и перфузионни магнитно-резонансни образни техники при диагностиката, диференцирането и оценката на степента на глиалните тумори.
- ◎ Сравнение между конвенционалното магнитно-резонансно постконтрастно усилване, макроскопската структура на тумора и дифузионното, и перфузионното МР изследване при диагностиката и оценката на степента на глиомите.
- ◎ Анализ на стойностите на ADC_{min}, maxrCBV при дифузните глиоми с различна степен и доказване на статистически значими разлики между глиомите II и III , II и IV ст, и липса на такава между глиомите III и IV ст.
- ◎ Получените прагови стойности на ADC, rCBV за разграничаване на ниско- от високостепенен глиом могат да бъдат важно диагностично средство в практиката и при определяне на оптималния диагностичен и терапевтичен алгоритъм при всеки един пациент с глиален тумор.

VII. Публикации и участия във форуми свързани с настоящия труд

Публикации:

1. Георгиев Р., М. Новакова, Б. Балев. Съвременна МР диагностика на глиалните тумори в детска възраст-от морфологична към патофизиологична оценка. Advanced MR diagnostic imaging in pediatric glial cell tumors: from morphological to pathophysiological evaluation. Рентгенология и радиология. Vol. 52, ISSN 0486-400X, Suppl.2013, стр.45. INIS collection, ref. number 45037473.
2. R. Georgiev, B. Balev, M. Novakova, Y. Enchev, D. Dzhankov, E. Encheva. Magnetic Resonance Diffusion-Weighted and Perfusion-Weighted Imaging in Differentiation of Brain Lesions. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg 2014; 75 - p010 DOI: 10.1055/s-0034-1382222. ISSN 2193-6315.

3. Radoslav Georgiev, B. Balev, D. Dzhankov, M. Novakova, D. Handzhiev. The Role Of Diffusion And Perfusion Weighted Magnetic Resonance Imaging In Distinguishing Glioblastoma on The Background Of Multiple Sclerosis Lesions Case Report . Neuroradiology, vol. 56, suppl.1 ,September 2014, p.399-400. ISSN 0028-3940.
4. Георгиев Р., Б. Балева, М. Новакова, Л. Маринова, С. Андонова, Д. Дженков, Д. Ханджиев. Магнитнорезонансна дифузия и перфузия за диференциране и оценка степента на дифузните глиални мозъчни тумори. Рентгенология и радиология, ISSN 0486-400X, том LIII, книжка 3, 2014:176-186.
5. Георгиев Р., Б. Балева, А. Капрелян, М. Новакова. Магнитнорезонансна дифузия и перфузия за диференциране на нискоот високостепенен глиом. Варненски медицински форум, т. 4, 2015, брой 1, 5-11.

Участия в конгреси и научни форуми:

1. Участие на XIII Българския конгрес по радиология с доклад. Радослав Георгиев: Приложение на дифузията и перфузията при акутните исхемии. Банско, България. 1-3/10/2009.
2. Участие като лектор в XV Конгрес на БАР, София, България, с лекция на тема: Съвременна МР диагностика на глиалните тумори в детска възраст-от морфологична към патофизиологична оценка! 26-29/09/2013.
3. Участие като лектор в Международното Училище по Онкология, Настоящи тенденции в диагностиката и лечението на Мозъчните злокачествени заболявания, Правец, Риу комплекс, 25-27/ОКТ/2013, с лекция: Дифузионни и перфузионни МР техники за оценка и диференциране на глиалните неоплазми.
4. Участие с електронни постер презентации, които са индексирани и публикувани в PUBMED в 3rd Congress in the Danube-Carpathian Region "Controversies in Neurosurgery" Joint meeting with Southeast European Neurosurgical Society (SEENS) Golden Sands Resort, Hotel Melia Grand Hermitage, Varna, Bulgaria, 29-31.May. 2014. Magnetic Resonance Diffusion-Weighted and Perfusion-Weighted Imaging in Differentiation of Brain Lesions.
5. Участие в International Workshop on Neurology IWN-2014 в Ankara, Turkey, 7-8. Юни.2014. Участие като водещ автор, с начална презентация на тема " DWI (diffusion-weighted imaging)

and PWI (perfusion-weighted imaging) MR (magnetic resonance) techniques for grading and differentiation of glial neoplasms.

6. Участие в XXth Symposium Neuroradiologicum, 7-12. SEP.2014, Istanbul, Turkey с електронна постер презентация EP 156 на тема: "The role of diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging in distinguishing glioblastoma on the background of multiple sclerosis lesions-case report".
7. Участие като лектор във втората национална среща на рентгеновите лаборанти в България, Варна, КК Златни Пясъци, с доклад: " Дифузионни и перфузионни МР техники за оценка степента на дифузните глиални тумори".

VIII.Благодарности:

На майка ми - д-р Николина Славова Ферманджиева, един светъл и достоен пример за мен в личен и професионален план!

С искрена благодарност към:

1. Моят учител и ръководител Доц. Д-р Боян Балев за съветите, помощта и личния пример.
2. Екипът в ЯМР на МБАЛ "Св. Марина"- д-р М. Новакова, лаб. В. Анакиевски, лаб. Р. Вангелова, м.с. М. Добрева за помощта и съвместната работа.
3. Моето семейство-баща ми- д-р Йосиф Георгиев, на жена ми - д-р Славка Бакалска, на брат ми- д-р Ивайло Георгиев, за помощта и съдействието.
4. Специални благодарности на моите приятели Владимир Бозуков и Мохамед Елмаоглу за статистическата и техническата част от този труд.