

На правах рукописи

КОСЫРЬКОВА
АЛЕКСАНДРА ВЯЧЕСЛАВОВНА

Предоперационное планирование и интраоперационная идентификация
пирамидных трактов в хирургии супратенториальных
опухолей головного мозга

3.1.10. – нейрохирургия

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук

Горайнов Сергей Алексеевич

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор РАН

Захарова Наталья Евгеньевна

Официальные оппоненты:

Бекяшев Али Хасьянович
«НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, нейрохирургическое отделение, заведующий отделением

доктор медицинских наук, ФГБУ

Мартынов Борис Владимирович
ВО «Военно-медицинская академии имени С. М. Кирова» МО РФ, кафедра нейрохирургии, доцент кафедры

доктор медицинских наук, ФГБВОУ
МО РФ, кафедра

Ведущая организация: ГБУЗ «Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Защита состоится «___» _____ 2021 г. в 13.00 час на заседании диссертационного совета 21.1.031.01, созданного на базе ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская, д.16).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России и на сайте Центра <http://www.nsi.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
21.1.031.01
доктор медицинских наук

Яковлев Сергей Борисович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Глиальные опухоли являются самыми распространенными и составляют до 40-50% среди всех первичных опухолей головного мозга. При этом у взрослых до 90% глиом располагаются супратенториально (Жуков В.Ю., 2010). На сегодняшний день хорошо известно, что прогноз данного заболевания в равной степени зависит как от объема резекции на первом этапе лечения (Sanai N. et al., 2008), так и от появления или углубления уже имеющегося неврологического дефицита в послеоперационном периоде (Rahman M. et al., 2017).

Особенную сложность в плане лечения представляют глиомы, расположенные вблизи функционально значимых зон головного мозга, таких как моторная кора и кортикоспинальный тракт (КСТ), где сложно соблюдать онкофункциональный баланс (Мартынов Б.В., 2012). Результаты хирургии опухолей данной локализации характеризуются высокой частотой послеоперационного моторного дефицита и неудовлетворительными показателями объема резекции.

При удалении опухолей, расположенных вблизи моторных центров головного мозга, транзиторный моторный дефицит может достигать 96% (Rossi M. et al., 2019), а стойкий – 47% (González-Darder JM. et al., 2010). Объем резекции опухолей у пациентов с данной локализацией процесса также неудовлетворительный. В ряде публикаций количество тотального удаления глиом не превышает 56-64% (Ren XH. et al., 2018; Shiban E. et al., 2015). Кроме того, большинство авторов указывают объем резекции только контрастируемой части опухоли, в то время как объем удаления контрастнегативной зоны отека/инфильтрации, где показатели радикальности особенно низки, также имеет прогностическое значение (Yan J-L. et al., 2017).

Неудовлетворительные результаты лечения можно объяснить сочетанием биологических особенностей глиом и отсутствием чётких анатомических

ориентиров КСТ, вариабельностью расположения моторных центров коры (Lüders H. et al., 1987; Uematsu S. et al., 1990), изменением нормальной анатомии при наличии патологического процесса, а также низкой пластичностью КСТ в случае его повреждения (Robles SG. et al., 2008).

Сегодня нейрохирурги обладают целым рядом методик, которые помогают улучшить результаты оперативного лечения, но идентифицировать волокна КСТ можно только с помощью МР-трактографии (периоперационно) и с помощью прямой субкортикальной стимуляции (интраоперационно). Войдя в клиническую практику, каждая из данных методик значительно улучшила функциональные и онкологические исходы операций. Так с помощью прямой электрической стимуляции удалось снизить частоту стойкого тяжелого послеоперационного неврологического дефицита с 8,2% до 3,4% и увеличить радикальность удаления с 58% до 75% (De Witt Hamer P.C. et al., 2012). Диффузионно-тензорная трактография (ДТ-трактография) позволила уменьшить частоту нарастания пареза в послеоперационном периоде с 32,8% до 15,3% (Wu J-S. et al., 2007). При этом наилучших результатов удается достичь при сочетании методик, что сокращает время операции и позволяет уменьшить риск осложнений, таких как интраоперационные эпилептические приступы (Bello L. et al., 2010).

Однако, на сегодняшний день сохраняется много нерешенных вопросов относительно применения каждого из этих методов. Что касается прямой электрической субкортикальной стимуляции, то среди нейрохирургов нет единого мнения, какой вид стимуляции лучше: моно- или биполярная (Gomez-Tames J. et al., 2018), высоко- или низкочастотная (Szelényi A. et al., 2011), картирование в состоянии наркозного сна или в условиях пробуждения, анодальная или катодальная стимуляция (Rossi M. et al., 2019; Shiban E. et al., 2015). Кроме того, различаются представления о минимальной силе тока, при которой необходимо остановить резекцию во избежание нарастания мышечной слабости после операции. Она варьирует от 2 до 10 мА (Duffau H. et al., 2003; 2000; Moiyadi A. et al., 2018).

ДТ-трактография вызывает не меньше вопросов. Многие авторы отмечают субъективность данной методики, зависимость от выбранного алгоритма и порога фракционной анизотропии (ФА), низкую точность, особенно в сложных анатомических областях и при наличии патологического процесса (Тоноян А.С. с соавт., 2016). Также, как и в отношении пороговой силы тока при прямой стимуляции, для трактографии не установлено минимально допустимое расстояние до интересующего тракта, на котором необходимо прекратить удаление.

Отдельный вопрос – прогнозирование нарастания моторного дефицита после операции на основании предоперационных данных, что является важным аспектом планирования оперативного лечения, информирования пациента и его родственников. Для решения этой задачи активно используются методы простого статистического анализа (Raso A. et al., 2017; 2018). Однако на сегодняшний день отсутствует объективный метод, позволяющий прогнозировать риск нарастания моторного дефицита индивидуально для каждого пациента.

Степень разработанности темы

Несмотря на то, что вопросы, связанные с хирургией глиальных опухолей, достаточно широко освещены в литературе, сохраняется много противоречий в отношении применения основных диагностических методик, а результаты операций не всегда удовлетворительны. Особенно это актуально для глиом, расположенных вблизи функционально значимых зон головного мозга, таких как КСТ и моторная кора.

Объективное прогнозирование риска нарастания моторного дефицита и объема резекции опухоли на дооперационном этапе, а также адекватное применение дополнительных диагностических методик может улучшить результаты хирургического лечения в группе пациентов с глиомами вблизи КСТ, что и стало целью настоящего исследования.

Цель исследования

Обосновать тактику предоперационного планирования и хирургического лечения пациентов с глиомами, расположенными вблизи моторных зон головного мозга, с учетом МР-трактографии и интраоперационного нейрофизиологического мониторинга.

Задачи исследования

1. Выявить периоперационные факторы, влияющие на динамику пирамидной симптоматики в раннем и отдаленном послеоперационных периодах у пациентов с глиомами, расположенными не далее 2-х см от моторных центров головного мозга, включая данные неврологического статуса, МРТ в структурных режимах, диффузионно-тензорную трактографию, нейрофизиологический мониторинг.

2. Уточнить типы взаимоотношений кортикоспинального тракта и опухоли по данным МР-трактографии, сравнить показатели фракционной анизотропии и условного количества волокон в зависимости от функционального состояния тракта.

3. Сравнить монополярную и биполярную субкортикальную стимуляцию путем поточного сравнения этих двух методик по таким параметрам, как пороговая сила тока, частота моторных ответов и количество мышц, вовлекаемых в моторный ответ.

4. Оценить результаты хирургического лечения супратенториальных глиальных опухолей, расположенных не далее 2-х см от кортикоспинального тракта и моторной коры, в отношении неврологических исходов (транзиторный/стойкий моторный дефицит), объема резекции (контрастируемой и контрастнегативной частей опухоли), общей и безрецидивной выживаемости (для глиом Grade III-IV).

5. Создать объективный метод прогнозирования нарастания моторного дефицита в послеоперационном периоде на основании данных предоперационной МРТ с помощью методов машинного обучения.

Научная новизна

Изучены факторы, влияющие на развитие транзиторного и стойкого моторного дефицита, у пациентов с глиомами вблизи кортикоспинального тракта и моторной коры.

Произведена оценка объема резекции глиом, расположенных вблизи кортикоспинального тракта и моторной коры, в режимах T2-FLAIR и T1 с внутривенным контрастированием, анализ факторов, влияющих на радикальность операции.

Оценена общая и безрецидивная выживаемость у пациентов с глиомами вышеуказанной локализации с анализом факторов, влияющих на продолжительность общего и безрецидивного периодов жизни.

Проведена детальная оценка данных диффузионно-тензорной трактографии (типа взаимоотношения опухоли и кортикоспинального тракта на основании данных его 3D-реконструкции и количественных параметров, включающих фракционную анизотропию, измеряемый коэффициент диффузии (ИКД), условное количество волокон) во взаимосвязи с неврологическим статусом, интраоперационными данными нейрофизиологического мониторинга, радикальностью хирургии и динамикой моторного статуса в послеоперационном периоде.

Впервые проведен анализ сравнительной поточечной моно- и биполярной прямой субкортикальной электрической стимуляции при удалении объемных образований вблизи моторной коры и кортикоспинального тракта.

Впервые создана сверточная нейронная сеть, способная прогнозировать риск нарастания моторного дефицита в послеоперационном периоде, основываясь на данных дооперационной МРТ.

Практическая значимость

1. Уточнены показания к применению предоперационной диффузионно-тензорной трактографии, а также предложены способы интерпретации данных этого исследования для прогнозирования объема

резекции, риска нарастания моторного дефицита и планирования оперативного вмешательства.

2. Детализированы показания к использованию прямой электрической стимуляции. Разработана методика использования непрерывной монополярной субкортикальной стимуляции у пациентов с глиальными опухолями вблизи моторной коры и кортикоспинального тракта.

3. Создана нейронная сеть, способная прогнозировать риск развития моторного дефицита после операции у пациентов с супратенториальными глиомами на основании данных предоперационной МРТ.

Методология и методы исследования

Для решения поставленных задач решено сформировать 3 разные группы пациентов:

- для анализа возможностей ДТ-трактографии, радикальности операций, общей и безрецидивной выживаемости сформирована группа из 108 пациентов старше 18 лет с впервые выявленными глиальными опухолями, располагающимися не далее 2-х см от КСТ. Данная группа включает как ретроспективную, так и проспективную части. В этой группе проведена детальная оценка моторного статуса, его динамики после операции, качественный и количественный анализ данных МРТ в структурных режимах и ДТ-трактографии, рассчитаны объемы резекции в режимах T2-FLAIR и T1+C. Детально собран катамнез относительно моторного статуса, времени возникновения рецидива и общей выживаемости.

- для проведения сравнительного анализа моно- и биполярной прямой субкортикальной стимуляции сформирована небольшая группа из 30 пациентов. В данной группе пациентов, старше 18 лет с глиомами в области моторной коры и КСТ, дважды (при первом появлении моторного ответа во время резекции опухоли, то есть на отдалении от КСТ, и в ложе удаленной опухоли) проведена тщательная стимуляция с маркированием точек, в которых получен моторный ответ и сравнением данных моно- и биполярной стимуляции в этих точках.

Данная группа имеет только проспективную часть.

- для обучения НС требуется большой объем данных. Наша НС решает задачу прогнозирования нарастания моторного дефицита в послеоперационном периоде по данным предоперационной МРТ. Для этой части работы были необходимы МР-исследования в формате DICOM, сопоставленные с данными о моторном статусе в послеоперационном периоде. Для осуществления этой задачи из архива отделения рентгенологии НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко (Центр) вручную было отобрано 527 пациентов старше 18 лет с впервые выявленными супратенториальными глиомами, которым была проведена микрохирургическая резекция опухоли в Центре. Данные о послеоперационном моторном статусе были получены из электронных медицинских записей с помощью полуавтоматического алгоритма анализа текста на естественном языке, разработанного ранее в лаборатории биомедицинской информатики и искусственного интеллекта НМИЦ нейрохирургии Г.В. Даниловым и соавторами, с последующей экспертной оценкой.

Данные МРТ были дополнительно аугментированы и соотнесены с данными о динамике неврологического статуса в послеоперационном периоде. Эта информация использована для обучения НС со специально разработанной архитектурой.

При выполнении исследования были использованы такие основные методы как эмпирический (при сборе информации), теоретический (при анализе полученной информации) и количественный.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Показатели фракционной анизотропии и условное количество волокон тракта отражают его функциональное состояние, а не анатомическую целостность. Существует пять типов взаимоотношения опухоли и кортикоспинального тракта по данным диффузионно-тензорной трактографии: интактный, смещенный, инфильтрированный, смещенный и

инфильтрованный, расщепленный; и 8 вариантов расположения тракта относительно опухоли: переднее, заднее, медиальное, латеральное, передне-медиальное, передне-латеральное, задне-медиальное, задне-латеральное.

2. Монополярная стимуляция позволяет заблаговременно идентифицировать положение кортикоспинального тракта, при этом не уступает биполярной в точности и является надежным и удобным методом субкортикальной стимуляции при близком расположении кортикоспинального тракта, позволяя обеспечить динамическое непрерывное картирование волокон пирамидного тракта в ходе удаления опухоли.

3. Результаты хирургического лечения пациентов с глиомами, расположенными вблизи кортикоспинального тракта и моторной коры, характеризуются низким объемом радикальности в режиме T2-FLAIR, малой продолжительностью общей и безрецидивной выживаемости и высоким процентом послеоперационного нарастания моторного дефицита, риск которого может быть спрогнозирован на основании данных диффузионно-тензорной трактографии и интраоперационного мониторинга.

4. Методы машинного обучения позволяют на дооперационном этапе, основываясь на данных МРТ головного мозга, с относительно высокой точностью прогнозировать нарастание пирамидной симптоматики у пациентов с супратенториальными глиомами головного мозга.

Степень достоверности результатов работы

Результаты диссертации и основанные на них выводы являются достоверными и обоснованными в соответствии с принципами доказательной медицины, что обеспечено наличием репрезентативной выборки, отвечающей цели и задачам исследования, использованием актуальных методов статистического анализа. Авторские данные сравнены с литературными данными, полученными ранее по рассматриваемой тематике.

Внедрение в практику

Полученные в рамках исследования результаты внедрены в практическую работу 9 нейрохирургического отделения (черепно-мозговая травма) ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор сформулировал цель и основные задачи исследования, провел анализ мировой и отечественной литературы по данной тематике, осуществил сбор информации по ретро- и проспективным пациентам (работа с записями в электронной истории болезни, неврологические осмотры, катamnестические данные). Автором при помощи опытного рентгенолога была произведена реконструкция кортикоспинальных трактов у всех пациентов до операции и у 65 – после операции, определены показатели фракционной анизотропии и ИКД для всех интересующих уровней.

Автор принимал непосредственное участие в качестве ассистента в 79 (65%) операциях, а также в подготовке публикаций результатов исследования, написании текста диссертации и автореферата. Основной статистический анализ собранного материала был проведен при непосредственном участии автора.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, которые полностью отражают основные положения, результаты и выводы диссертационного исследования. Из них 2 статьи - в научных рецензируемых журналах, входящих в Перечень ВАК Минобрнауки РФ, 6 - в виде тезисов в сборниках отечественных (2) и международных (4) конференций, съездов и конгрессов.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 192 страницах машинописного текста. Состоит из введения, трёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Работа иллюстрирована 84 рисунками и 7

таблицами. Библиографический указатель содержит 157 источников (31 отечественный и 126 зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Проведено одноцентровое нерандомизированное ретро- и проспективное исследование, включившее 665 пациентов, оперированных в Центре с января 2013 по июль 2021 гг.

Согласно задачам исследования, пациенты были разделены на 3 группы.

Первую группу составили 108 пациентов (60 ретроспективных и 48 проспективных). В рамках данной группы были изучены ДТ-трактография и исходы хирургического лечения у пациентов с глиомами, расположенными вблизи КСТ.

Во вторую группу (проспективная) вошли 30 пациентов. В данной группе выполнен сравнительный поточечный анализ моно- и биполярной прямой субкортикальной стимуляции на отдалении от КСТ и вблизи.

Третья группа (ретроспективная) включала 527 пациентов. В данной группе выполнялось обучение сверточной нейронной сети, прогнозирующей риск нарастания моторного дефицита в раннем послеоперационном периоде.

В исследование были включены пациенты старше 18 лет, с впервые выявленной супратенториальной глиальной опухолью, наличием МР-исследования до операции, которым проведено микрохирургическое удаление образования в Центре (Таблица 1).

Пациенты, включенные в первую и вторую группы, имели объемные образования, расположенные не далее 2-х см от КСТ. А также им была выполнена ДТ-трактография.

Для всех пациентов получены данные о наличии пареза до операции, в раннем (для всех) и отдаленном, через 3 месяца (для пациентов из первой группы), послеоперационном периодах.

В рамках анализа данных МР-исследований в первой группе для 59

пациентов выполнена волюметрия, для 108 пациентов реконструированы КСТ до операции и для 65 пациентов после операции.

Таблица 1 - Общие характеристики пациентов, включенных в группы исследования

	Первая группа	Вторая группа	Третья группа
Количество пациентов	108	30	527
Мужчины / женщины	49/59	12/18	266 / 261
Средний возраст, лет	46,9	50,5	39,8
Гистологический диагноз LGG/HGG	21/87	7/23	131 / 396
Сторона поражения: справа / слева / билатерально	56/52/0	14/11/5	Не анализировалась
Количество пациентов с различной локализацией опухолей	Лобная доля – 40; височная доля – 13; более одной – 31	Лобная доля – 10; теменная доля – 9; более одной доли – 11	Лобная доля - 161 теменная - 92, височная - 79, затылочная - 71, более одной доли - 123

Определены показатели ФА на уровне моста, ножки мозга, заднего бедра внутренней капсулы, суммарно для тракта в целом, а также показатели ИКД на тех же уровнях (исключая суммарный показатель). Таким образом, в анализ включены 1512 значений. Также посчитано условное количество волокон КСТ в интактном и пораженном полушариях. Для пациентов из третьей группы из общего количества импульсных последовательностей выделен режим T2-FLAIR, вручную отобраны срезы, на которых имеются признаки объемного образования. Каждому из отобранных срезов присвоены данные о наличии/отсутствии нарастания пареза в раннем послеоперационном периоде.

Нейрофизиологический мониторинг был основным фокусом исследования во второй группе пациентов и был проведен всем больным в объеме

транскраниальных моторных вызванных потенциалов (ТК МВП), прямая кортикальная и субкортикальная моно- и биполярная стимуляция. При этом при первом появлении моторного ответа при субкортикальной стимуляции (на отдалении от КСТ) и в конце удаления проводилась тщательная стимуляция ложа опухоли с помощью вакуумного аспиратора с фиксированным на нем кольцевидным монополярным стимулятором. Точки, в которых получен моторный ответ, маркировались с помощью стерильной цифры. Затем в этих точках проводилась повторная стимуляция, но уже с помощью биполярного зонда (расстояние между электродами 5 мм). В данных точках фиксировался факт наличия моторного ответа, пороговая сила тока и мышечные группы, вовлекаемые в ответ.

В первой группе ТК МВП проанализированы для 88 пациентов, прямая кортикальная и субкортикальная стимуляция – для 23 и 52 пациентов соответственно. При этом КСТ удалось идентифицировать в 27 случаях. В первой группе данные нейрофизиологического мониторинга сопоставлялись с данными ДТ-трактографии и исходами хирургического лечения.

Статистический анализ данных проводился с использованием коэффициента корреляции Пирсона, коэффициента V Крамера, критерия Стьюдента, критерия хи-квадрат, Q-Q графика, критерия Шапиро-Уилка, критерия Манна-Уитни, перестановочного критерия, линейной и логистической регрессии, а также использовались светрочные нейронные сети для пациентов из третьей группы. Катамнез отслежен для 90% пациентов из первой группы. Оценены общая и безрецидивная выживаемость. Максимальная глубина катамнеза составила 4,5 года.

Результаты исследования и их обсуждение

ДТ-трактография

На основании 3D-реконструкции КСТ была предложена классификация взаимоотношений между опухолью и КСТ, которая включает 5 типов: интактный, смещенный, смещенный и инфильтрированный,

инфильтрированный, расщепленный (Рисунок 1).

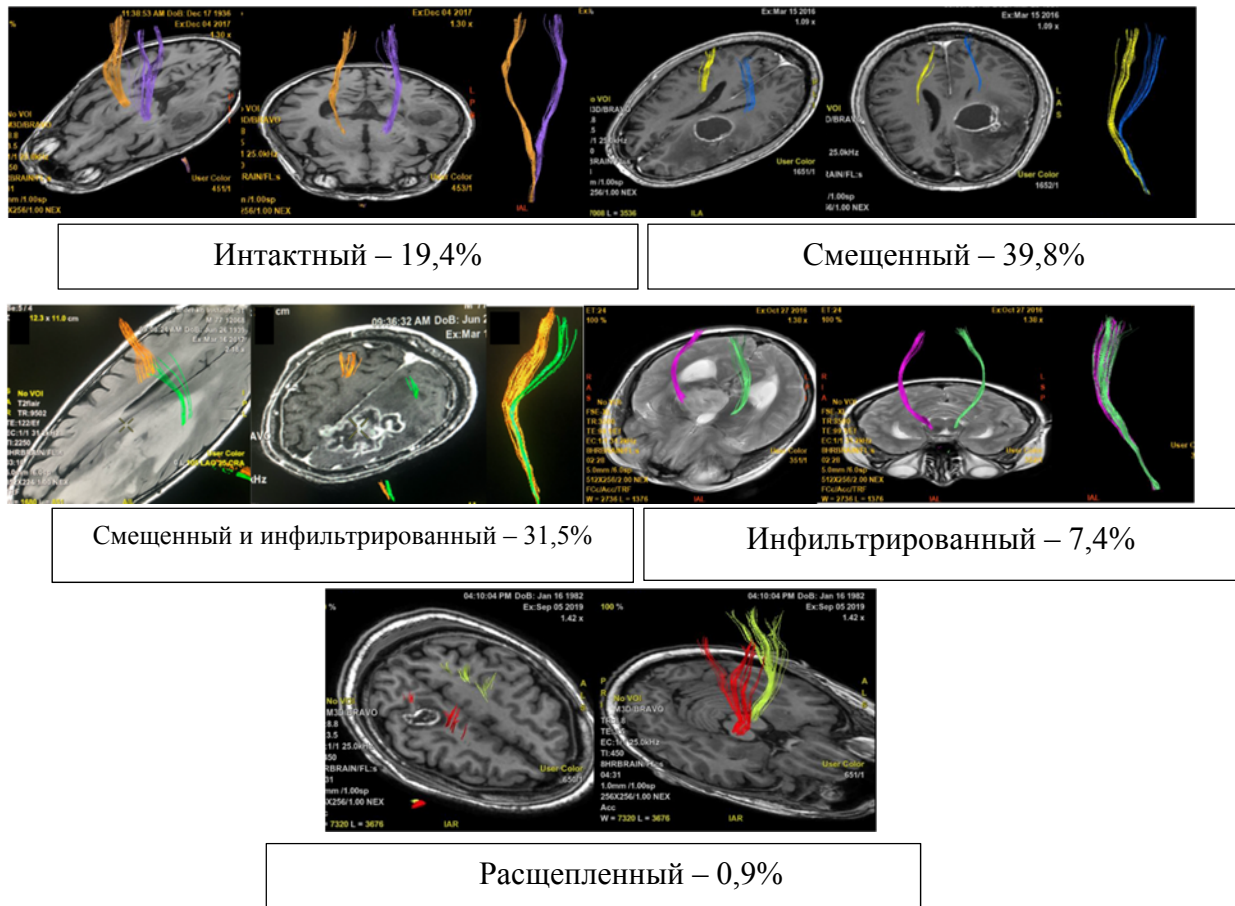


Рисунок 1 – Типы взаимоотношений КСТ и опухолей

Также было выделено 8 типов взаимного расположения между опухолью и КСТ: заднее (38%), медиальное (28%), переднее (14%), передне-медиальное (6,5%), задне-медиальное (4,6%), латеральное (3,7%), задне-латеральное (2,8%), передне-латеральное (0,9%).

Среднее расстояние от КСТ до зоны отека/инфильтрации для пациентов со смещенным или интактным трактом составило 5,9 мм (max – 32,7 мм, min – 0 мм). Из них только у трех расстояние было более 20 мм. Среднее расстояние от КСТ до зоны накопления контрастного препарата (77 пациентов) – 13,8 мм (max – 40,3 мм, min – 0 мм). В двух случаях тракт был инфильтрирован контрастируемой частью опухоли. Расстояние от края полости резекции до КСТ – 16,7 мм (min – 0 мм, max – 47,8 мм).

Количество условных волокон на стороне поражения было в среднем

ниже: 62,4 (min – 4, max – 212), против 88,4 в интактном полушарии (min – 10, max – 224). Если рассматривать отдельно количество волокон на стороне поражения у пациентов с наличием и отсутствием пареза до операции, то оно составило 61,8 (min – 4, max – 212) и 62,8 (min – 4, max – 160) соответственно. Среднее количество условных волокон КСТ на стороне поражения после операции составило 64,34, в интактном полушарии – 93,5.

В целом показатели ФА на стороне поражения и у пациентов с наличием пареза были ниже, чем на интактной стороне и у пациентов без неврологической симптоматики. Разницы в показателях ИКД выявлено не было.

Характеристика нейрофизиологического мониторинга во второй группе

ТК МВП оставались стабильными у 54 пациентов, транзиторное снижение наблюдалось у 10 больных, стойкое – у 15, полная редукция – у 3, положительная динамика – у 2 больных. В 4 случаях не удалось получить ответы из-за особенностей расположения кожного разреза.

КСТ был идентифицирован при прямой субкортикальной стимуляции в 27 случаях. Средняя пороговая сила тока составила 12 мА.

Статистический анализ выявил следующие достоверные взаимосвязи между частотой положительных моторных ответов и:

- 1) инфильтрацией КСТ в режиме T2-FLAIR ($p=0,000005$).
- 2) расстоянием между зоной накопления контраста и КСТ. При положительном моторном ответе данное расстояние составило 5,6 мм, а при негативной стимуляции – 13,3 мм ($p=0,01$), при этом расстояние до зоны отека/инфильтрации не показало влияния на наличие положительного моторного ответа ($p=0,5$).
- 3) расстоянием от КСТ до края полости резекции по данным послеоперационной МР-трактографии. Среди пациентов, у которых КСТ был идентифицирован во время операции, среднее расстояние от КСТ до опухоли составило 5,5 мм, а у пациентов с отсутствием моторных ответов – 15,2 мм

($p=0,003$).

Характеристика моторного статуса в первой группе до операции

У 42 (39%) пациентов уже на дооперационном этапе был моторный дефицит разной степени выраженности: у 9 пациентов наблюдалась легкая мышечная слабость, выявляемая в пробе Барре, у 4 мышечная сила была снижена до 4,5 баллов, у 16 – до 4 баллов, у оставшихся 10 наблюдался выраженный неврологический дефицит, вплоть до гемиплегии в одном случае. У 3 больных данные о выраженности гемипареза получить не удалось.

Проведенный статистический анализ выявил, что наличие пареза до операции статистически значимо связано с:

1) объемом опухоли как в режиме T1+C, так и в режиме T2-FLAIR: у пациентов с объемом опухоли $>55,2$ см³ по данным T1+C и $>139,5$ см³ по данным T2-FLAIR достоверно чаще наблюдалась мышечная слабость, в то время как при объеме $<25,3$ см³ по данным T1+C и $<105,3$ см³ по данным T2-FLAIR парез наблюдался достоверно реже ($p = 0,001$, $p = 0,02$ соответственно).

2) локализацией процесса в височной, лобно-теменной области и распространенных процессах с вовлечением височной, теменной и затылочной долей ($p=0,046$).

3) расстоянием от КСТ до зоны отека/инфильтрации ($p=0,02$). У пациентов с моторным дефицитом до операции среднее расстояние от КСТ до зоны отека/инфильтрации составило 3,2 мм, а без дефицита – 6,9 мм. Взаимосвязи с расстоянием до контрастируемой части опухоли выявлено не было ($p=0,09$).

4) инфильтрацией КСТ в режиме T2-FLAIR ($p=0,004$).

5) положением реконструированного тракта относительно объемного образования (при переднем и медиальном расположении КСТ парез наблюдался чаще ($p=0,05$).

6) более низкими показателями ФА для тракта в целом, на уровне внутренней капсулы и на уровне моста и составили соответственно 0,51, 0,67 и 0,61 ($p=0,01$, $p=0,03$, $p=0,007$). Для пациентов без пареза и в интактном

полушарии показатели ФА на данных уровнях – 0,53-0,54, 0,7-0,71, 0,64-0,66.

Исходы хирургического лечения в первой группе пациентов

Динамика неврологического дефицита в послеоперационном периоде

Нарастание пареза в раннем послеоперационном периоде отмечалось у 19 пациентов (17,6%), стойкий неврологический дефицит развился у 6 пациентов (5,6%). В 10 наблюдениях была зафиксирована положительная динамика имеющегося до операции снижения мышечной силы, в том числе у пациентов с инвалидизирующим дефицитом.

Нарастание пареза в послеоперационном периоде статистически значимо связано с:

1) наличием инфильтрации КСТ по данным режима T2-FLAIR ($p=0,008$).

2) расстоянием между КСТ и зоной накопления контраста. У пациентов с средней величиной данного расстояния 5,4 мм моторный дефицит наблюдался чаще, чем у пациентов с расстоянием 15,9 мм ($p=0,0002$).

3) расстоянием от КСТ до края полости резекции по данным послеоперационной МР-трактографии. Среднее расстояние у пациентов с нарастанием моторного дефицита составило 5,5 мм, а у пациентов без ухудшения – 15,2 мм ($p=0,003$).

4) наличием моторного ответа при проведении прямой субкортикальной электрической стимуляции ($p=0,04$). Однако, пороговая сила тока ($p=0,3$) не имела прогностического значения в отношении аггравации пирамидной симптоматики.

5) со стойким снижением и полной редукцией моторных ответов при ТК МВП (p много меньше 0,05).

Характеристика радикальности операций

Средний объем удаления контрастируемой части глиом составил 91,2%. Объем удаления 100% был у 23 (51%) пациентов, 95-99% – у 6 (13%), 90-94% –

у 6 (13%), меньше 90% - у остальных.

Средний объем удаления опухолей, накапливающих контрастный препарат, в режиме T2-FLAIR составил 53,8%.

Средний объем удаления неконтрастирующихся глиом составил 52,3%. Объем удаления 90-94% был у 1 (7,7%) пациента, 80-84% – у 2 (15,4%), 70-74% – у 1 (7,7%), 60-64% – у 2 (15,4%), 50-54% – у 1 (7,7%), 45-49% – у 2 (15,4%), 40-44% – у 3 (23,1%), 35-39% – у 1 (7,7%).

Проведенный статистический анализ позволил выявить следующие закономерности объема резекции с:

1) наличием пареза до операции ($p=0,004$ и $p=0,009$, в режиме T1+C и T2-FLAIR соответственно).

2) гистологическим диагнозом ($p=0,01$ в режиме T1+C). Средний объем удаления контрастируемой части глиом (45 пациентов), что и определяло радикальность удаления в этом случае, составил 91,2%. Накопление контраста в данной выборке отмечалось в злокачественных опухолях, а средний объем резекции для глиом, не накапливающих контрастный препарат – 52,3%.

3) наличием положительной мутации IDH1 ($p=0,013$ в режиме T1+C).

4) Из модифицируемых факторов, способных повлиять на объем удаления в режиме T2-FLAIR, можно отметить пороговую силу тока при субкортикальной стимуляции ($p=0,05$).

5) Наличие инфильтрации КСТ уменьшает объем удаления по данным режима T2-FLAIR (в случае если тракт был инфильтрирован, средний объем резекции составил 44%, а если нет – 63%, однако статистической значимости выявлено не было $p=0,07$).

Общая и безрецидивная выживаемость

Максимальная глубина катамнеза была 4,5 года. Медиана безрецидивной выживаемости для глиом Grade III составила 26,4 месяца, для глиом Grade IV – 13,9 месяца. Шестимесячная и 12-ти месячная безрецидивная выживаемость составила для глиом Grade III – 97% и 77%; для глиом Grade IV – 78% и 53%.

Медиана общей выживаемости у пациентов с глиомами Grade IV составила 15,6 месяцев, а 6-ти и 12-ти месячная общая выживаемость – соответственно 84% и 65%.

Единственным фактором, влияющим на общую выживаемость, согласно данным статистического анализа, явился объем контрастируемой части опухоли в режиме T1+C ($p=0,04$).

Анализ данных сравнительной поточечной моно- и биполярной стимуляции у пациентов второй группы

При проведении сравнительной поточечной моно- и биполярной стимуляции у всех 30 пациентов выявлены 206 точек с положительным моторным ответом (56 при первом появлении моторного ответа и 150 в ложе удаленной опухоли). В начале операции число таких точек у каждого пациента варьировало от 1 до 3, при стимуляции в ложе удаленной опухоли – от 2 до 8 (в среднем 5 точек).

В 18 точках моторные ответы были получены как при монополярной, так и при биполярной стимуляции, в оставшихся 38 - только при монополярной стимуляции при первом появлении моторного ответа.

При стимуляции в ложе удаленной опухоли в 139 точках моторные ответы зарегистрированы как при монополярной, так и при биполярной стимуляции, в оставшихся 11 - только при монополярной.

Сила тока при монополярной стимуляции была в пределах 3-15 мА (в среднем 7,37 мА), при биполярной – 2,5-25 мА (в среднем 8,88 мА) для стимуляции в ложе и 13-20 мА (в среднем 15 мА), при биполярной – 20-25 мА (в среднем 22 мА).

При проведении статистического анализа было показано, что в ходе резекции (т.е. на отдалении от КСТ (предположительно среднее расстояние более 1 см) моторные ответы достоверно чаще были получены с помощью метода монополярной стимуляции ($p<0,05$).

При сравнении двух типов электростимуляции нами не было выявлено

статистически значимой разницы ни в пороговой силе тока (7,37 мА для монополярной стимуляции и 8,88 мА для биполярной; $p=0,12$), ни по частоте положительных моторных ответов (64 против 57; $p=0,1$). Также не было выявлено статистически значимой разницы по числу вовлекаемых в моторный ответ мышечных групп ($p=0,73$).

При этом была выявлена достоверно значимая связь между пороговой силой тока и количеством точек с положительными моторными ответами - чем ниже пороговый ток, тем больше точек с положительным моторным ответом в ложе удаленной опухоли ($p = 0,01$).

Создание нейронной сети, способной прогнозировать риск нарастания моторного дефицита в послеоперационном периоде: группа из 527 наблюдений

Моторный дефицит был выявлен до операции у 121 (23%) из 527 пациентов, при этом его нарастание в раннем послеоперационном периоде отмечалось у 75 (14,3%) от всех пациентов группы.

Для всех пациентов были отобраны дооперационные изображения в режиме T2-FLAIR, на которых визуализируется опухоль. Всего из 15 810 срезов в режиме T2-FLAIR было отобрано 7 378 срезов с наличием опухоли. Размеченные срезы были конвертированы из формата DICOM в формат png.

Каждому изображению были присвоены данные о наличии или отсутствии нарастания пирамидной симптоматики в раннем послеоперационном периоде.

Подготовленный набор данных был разбит на 3 части. 70% от общего количества срезов было включено в тренировочный набор, 20% - в валидационный и 10% - в тестовый.

В ходе работы над проектом была разработана собственная архитектура искусственной нейронной сети (ИНС) Shallow, а также были проведены эксперименты с использованием популярных, предобученных на наборе данных ImageNet ИНС, таких как VGG16, VGG19, Inception v3 с последующим их

дообучением на данных МРТ.

Получившиеся наборы данных сбалансированы по отношению к классовой принадлежности. После обучения была проведена оценка качества модели в автоматическом режиме на тестовых данных.

Разработанная в ходе эксперимента модель Shallow на тестовой выборке показала точность – 91%, чувствительность – 93%, специфичность – 89%, ROC AUC 91% и F1 91% в прогнозировании нарастания гемипарезов в раннем послеоперационном периоде у пациентов с супратенториальными глиомами головного мозга.

В результате проведенного исследования нами разработан алгоритм лечения пациентов с опухолями, расположенными вблизи моторных центров головного мозга (Рисунок 2).

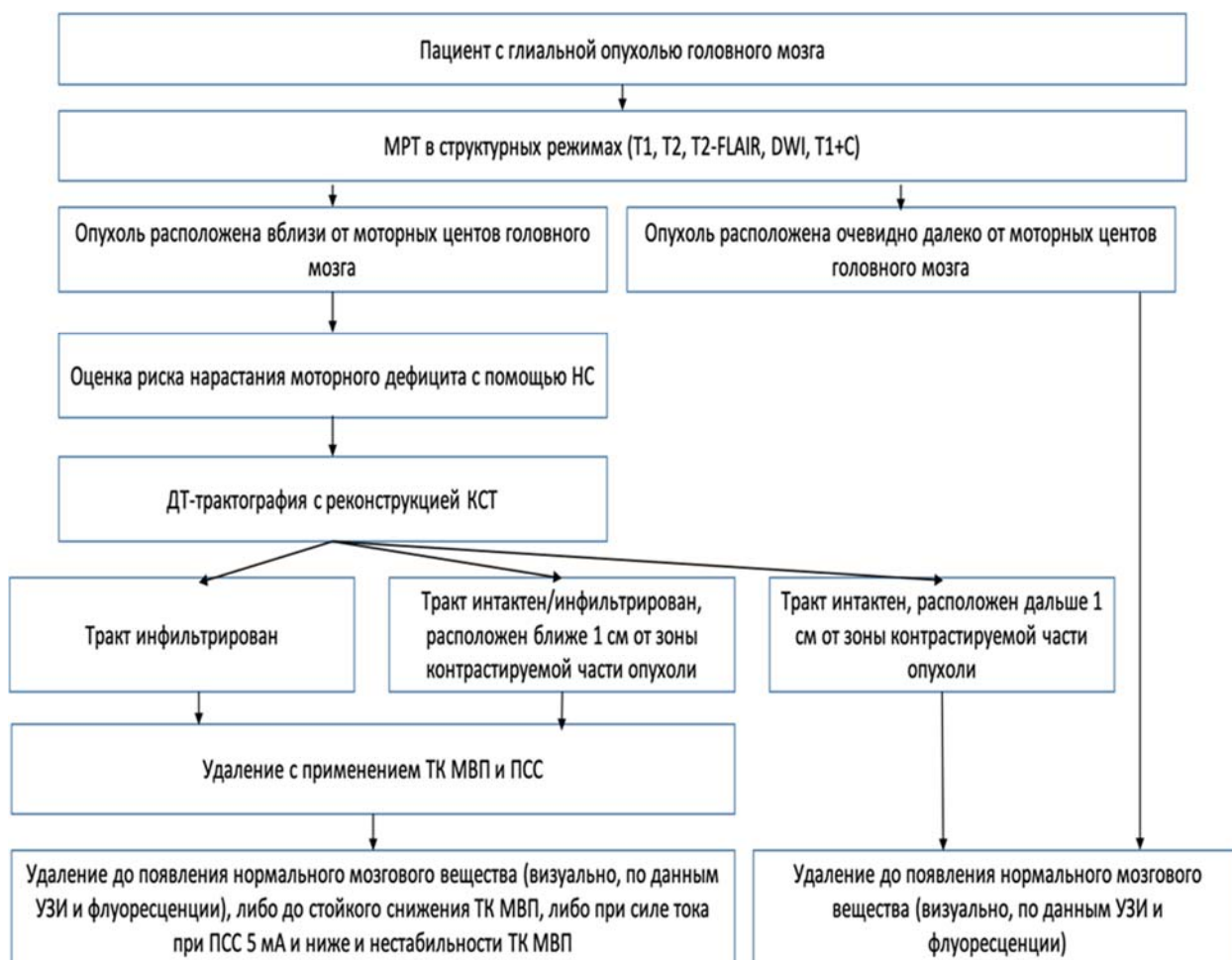


Рисунок 2 – Графически представлен алгоритм лечения пациентов с опухолями, расположенными вблизи моторных центров головного мозга

ВЫВОДЫ

1. Нарастание моторного дефицита в послеоперационном периоде у пациентов с глиомами, расположенными не далее 2-х см от моторной коры и кортикоспинального тракта, достоверно связано с такими данными ДТ-трактографии, как наличие инфильтрации кортикоспинального тракта в режиме T2-FLAIR, расстояние между контрастируемой частью опухоли и кортикоспинальным трактом, по данным дооперационной МРТ, менее 5,5 мм, расстояние между краем полости резекции и кортикоспинальным трактом, по данным послеоперационной МРТ, менее 5,5 мм. Послеоперационные парезы наблюдались достоверно чаще в группе пациентов с наличием моторного ответа при прямой субкортикальной стимуляции, снижением или полной редукцией транскраниальных моторных вызванных потенциалов в ходе операции.

2. У пациентов с наличием пареза до операции показатели фракционной анизотропии для тракта в целом, на уровне внутренней капсулы и на уровне моста были достоверно ниже, чем в группе пациентов без пареза и в интактном полушарии. Выделено пять типов взаимоотношения опухоли и кортикоспинального тракта по данным ДТ-трактографии: интактный, смещенный, инфильтрированный, смещенный и инфильтрированный, расщепленный; и восемь типов положения кортикоспинального тракта относительно опухоли: заднее, медиальное, переднее, передне-медиальное, задне-медиальное, латеральное, задне-латеральное, передне-латеральное.

3. Монополярная стимуляция достоверно не отличается от биполярной при стимуляции вблизи от кортикоспинального тракта по пороговой силе тока, частоте моторных ответов и количеству вовлекаемых в ответ групп мышц при проведении поточечной сравнительной стимуляции.

4. В группе пациентов с глиальными опухолями, расположенными не далее 2-х см от моторной коры и кортикоспинального тракта, после операции наблюдались следующие исходы: транзиторный моторный дефицит в 17%, стойкий - 5,6%. Средний объем удаления контрастируемой части опухоли составил 91,2%, контрастнегативной части - 53,8%. Радикальность удаления

была достоверно связана с наличием пареза до операции, мутации IDH1 (для контрастируемой части) и силой тока (для контрастнегативной части); медиана безрецидивной выживаемости для глиом grade III составила 26,4 месяца, grade IV - 13,9 месяца, медиана общей выживаемости в группе с grade IV - 15,6 месяцев.

5. Методы машинного обучения позволяют на дооперационном этапе, основываясь на данных МРТ головного мозга, с относительно высокой точностью прогнозировать нарастание пирамидной симптоматики у пациентов с супратенториальными глиомами головного мозга (точность 91%, чувствительность 93%, специфичность 89%, ROC AUC 91% и F1 91%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На этапе планирования оперативного вмешательства пациентам с объемными образованиями, расположенными вблизи моторных центров головного мозга (согласно анатомическим ориентирам по данным МРТ в базовых режимах), рекомендовано выполнить ДТ-трактографию с реконструкцией КСТ.

2. По данным ДТ-трактографии необходимо определить тип взаимоотношения между опухолью и трактом, а также расстояние между контрастируемой / неконтрастируемой частями опухоли и КСТ. На основании полученной в ходе исследования информации необходимо выделить группу повышенного риска нарастания моторного дефицита, а именно при наличии инфильтрации волокон КСТ опухолью и расстоянии между КСТ и опухолью менее 5,5 мм. Кроме этого, на основании ДТ-трактографии необходимо определить возможность радикального удаления опухоли (во избежание нарастания моторного дефицита необходимо планировать границу резекции опухоли не ближе 6 мм к реконструированным волокнам КСТ).

3. При расстоянии между контрастируемой частью опухоли и КСТ менее 10 мм или при инфильтрации волокон тракта, обязательно использование прямой монополярной субкортикальной электрической стимуляции во время

резекции. Также у всех пациентов необходимо использовать ТК МВП для оценки целостности КСТ в ходе операции.

4. Предпочтительно использовать высокочастотную непрерывную монополярную стимуляцию с помощью кольцевидного электрода, фиксированного на корпусе вакуумного аспиратора. При пороговой силе тока в 5 мА возрастает риск развития моторного дефицита в послеоперационном периоде. Однако при стабильных ТК МВП пороговая сила тока может быть уменьшена до 3 мА (в группе пациентов, у которых тотальное или субтотальное удаление опухоли достижимо).

5. Минимальный порог тока, при котором хирург должен остановить резекцию, индивидуален и зависит от данных МРТ, ДТ-трактографии, тактики хирурга и пожелания пациента.

6. В случае повышенного риска нарастания моторного дефицита желательно использовать нейронную сеть для объективной оценки вероятности нарастания пареза и информирования пациента и его родственников.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕТАЦИИ

1. Косырькова А.В., Горяйнов С.А., Огурцова А.А., Охлопков В.А., Кравчук А.Д., Баталов А.И., Афандиев Р.М., Баев А.А., Погосбемян Э.Л., Пронин И.Н., Захарова Н.Е., Данилов Г.В., Струнина Ю.В., Потапов А.А. / Сравнительный анализ поточечного моно- и биполярного картирования пирамидного тракта у пациентов с супратенториальными опухолями, прилежащими к моторным зонам головного мозга: сравнение данных в 64 точках стимуляции // **Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко**, 2020. том 84, № 5, с. 29-40 DOI: 10.17116/neiro20208405129

2. Баталов А.И., Захарова Н.Е., Пронин И.Н., Погосбемян Э.Л., Фадеева Л.М., Горяйнов С.А., Косырькова А.В., Потапов А.А. / BOLD фМРТ картирование функционально значимых зон коры у пациентов с опухолями головного мозга с применением дополнительных физиологических параметров // **Лучевая диагностика и терапия**, том 11, № 3, с. 25-37 DOI: 10.22328/2079-

5343-2020-11-3-25-37

3. Batalov Artem I., Goryaynov Sergey A., Zakharova Natalya E., Solozhentseva Kristina D., Kosyrkova Alexandra V., Potapov Alexander A., Pronin Igor N. / Prediction of Intraoperative Fluorescence of Brain Gliomas: Correlation between Tumor Blood Flow and the Fluorescence // **Journal of clinical medicine**, 2021. том 10, № 11, с. 1-10, DOI: 10.3390/jcm10112387

4. Потапов А.А., Чобулов С.А., Никитин П.В., Охлопков В.А., Горайнов С.А., Косырькова А.В., Маряхин А.Д., Чёлушкин Д.М., Рыжова М.В., Захарова Н.Е., Баталов А.И., Пронин И.Н., Данилов Г.В., Савельева Т.А., Лощенов В.Б., Яшин К.С., Чехонин В.П. / Интраоперационная флуоресценция сосудов в структуре глиобластом головного мозга и их гистологическая характеристика // **Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко**, 2019. том 83, № 6, с. 21-34, DOI: 10.17116/neiro20198306121

5. Danilov Gleb, Shifrin Michael, Strunina Yuliya, Kotik Konstantin, Tsukanova Tatyana, Pronkina Tatiana, Ishakulov Timur, Makashova Elizaveta, Kosyrkova Alexandra, Potapov Alexander / Detection of muscle weakness in medical texts using natural language processing // **Health informatics vision: from data via information to knowledge**, 2020, с. 163-167

6. Косырькова А.В., Семин К.С., Афандиев Р.М., Баталов А.И., Котик К.В., Охлопков В.А., Царукаев Б.А., Данилов Г.В., Захарова Н.Е., Пронин И.Н., Огурцова А.А., Кравчук А.Д., Потапов А.А., Горайнов С.А. / Анализ радикальности удаления глиом, расположенных вблизи моторных центров головного мозга, и влияющих на нее факторов // IX Всероссийский съезд нейрохирургов, Москва, Россия, 15-18 июня 2021

7. Косырькова А.В., Саада Д.Ф., Малоян Н.Г., Афандиев Р.М., Погосбемян Э.Л., Ильюшин Е.А., Охлопков В.А., Данилов Г.В., Баталов А.И., Захарова Н.Е., Пронин И.Н., Огурцова А.А., Кравчук А.Д., Пицхелаури Д.И., Потапов А.А., Горайнов С.А. / Подходы к улучшению прогнозирования нарастания пирамидной симптоматики в послеоперационном периоде у пациентов с глиальными опухолями головного мозга при помощи методов

машинного обучения // IX Всероссийский съезд нейрохирургов, Москва, 15-18 июня 2021

8. Kosyrkova A.V., Goryaynov S.A., Afandiev R.M., Ilyushin E.A., Baev A.A., Pogosbekyan E.L., Okhlopkov V.A., Danilov G.V., Batalov A.I., Pronin I.N., Ogurtsova A.A., Belskii D.B., Kravchuck A.D., Pitskhelauri D.I., Potapov A.A. / Using machine learning for predicting postoperative motor worsening in patients with supratentorial gliomas / eEANS2020 Beyond Borders Virtual Congress, Белград, Сербия, 19-21 октября 2020

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

НС – нейронная сеть

КСТ – кортикоспинальный тракт

МРТ – магнитно-резонансная томография

ДТ-трактография – диффузионно-тензорная трактография

T1+C – последовательность МРТ T1 с внутривенным введением контрастного препарата

ФА – фракционная анизотропия

ИКД - измеряемый коэффициент диффузии

ТК МВП – транскраниальные моторные вызванные потенциалы

LGG – low-grade glioma (WHO Grade I-II)

HGG – high-grade glioma (WHO Grade III-IV)