УДК- 616.831-006.6:616-079.1

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРФУЗИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ ПЕРВИЧНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

© 2015 А.В. Баландина[2], А.В. Капишников[1], С.В. Козлов[1], Д.Г. Королев[2]

[1] Самарский государственный медицинский университет
[2] Самарский областной клинический онкологический диспансер

Поступила в редакцию 26.03.2015

Результаты исследований свидетельствуют о высокой распространенности глиобластом G4 среди пациентов, достигающей до 77% от общего числа обследованных лиц. Лишь у 29% пациентов этой группы пациентов определялись заметные постлучевые изменения по данным КТ-перфузии, т.е. патологический очаг не перфузировался. Наши данные свидетельствуют, что после проведенного лечения повторное обследование методом перфузионной КТ-томографии демонстрирует истинно положительные проявления, свидетельствующие о несомненном росте опухоли, которые выявляются в 55% случаев и лишь, у 16% гистологические параметры постлучевых изменений были разной степени выраженности, т.е. имели ложноположительные результаты. Полученные результаты визуализации опухолей головного мозга путем исследования: перфузия/проницаемость, rCBV и rCBV + PS свидетельствуют о возрастающей актуальности и вносят существенный вклад в оценку первичных опухолей головного мозга на момент постановки диагноза, а также при мониторинге последующего лечения, обусловив мультимодальный подход к увеличению выживаемости пациентов указанного профиля.

Ключевые слова: *опухоль, головной мозг, глиобластома, перфузионная компьютерная томография, выживаемость, пациент*

В мировой клинической практике на сегодняшний день опухоли головного мозга являются второй по значимости причиной рака, особенно у детей. Первичные опухоли принадлежат различным гистологическим типам. Их прогноз и лечение зависят от гистологического типа и класса. Диагностический подход к ним включает в себя анализ места поражения, основанный на компьютерной томографии (КТ) и магнито-резонансной томографии (МРТ), а также с учетом возраста и клинических особенностей [8]. В диссертационном исследовании [1] достаточно убедительно продемонстрировано: глиомы занимают ведущее место в структуре новообразований центральной нервной системы (ЦНС) и по частоте встречаемости составляют 40-45% всех интракраниальных опухолей. Дифференцированные и низкодифференцированные церебральные глиомы, особенно астроцитарного происхождения, обладают отличающимся комплексом характеристик, включающим анамнез и клинико-неврологическое течение заболевания, результаты нейровизуализации (МРТ), данные гистологического и иммуногистохимического исследований операционных биоптатов. Последовательное изучение этих особенностей составляет диагностический алгоритм изучения свойств глиальной опухоли у больных.

Гистологический вариант глиомы коррелирует с возрастом пациента и топографией новообразования. Молодой возраст больного и субтенториальная локализация неоплазмы чаще связаны с дифференцированной астроцитомой или эпендимарной опухолью. Средний и пожилой возраст больного и супратенториальная локализация глиомы более ассоциированы с анапластической астроцитомой и глиобластомой. Достоверно доказано, что глиобластомы выделяются наибольшим, а эпендимомы – наименьшим средним возрастом пациентов. Дополнительным достоверным прогностическим фактором у пациентов с астроцитарными глиомами служит возраст больных. Установлено, что показатели выживаемости пациентов с астроцитарными опухолями лучше в молодом возрасте (до 35 лет включительно) по сравнению с возрастной группой старше 35 лет. Изучение влияния на выживаемость больных расположения неоплазмы показало достоверно более благоприятный прогноз при субтенториальной топографии глиомы в сравнении с супратенториальной топографией. Подтверждено, что течение глиальной опухоли с длительно существующими эпилептическими припадками в послеоперационном периоде относится к благоприятным факторам прогноза. Сочетание

Баландина Анна Валерьевна, заведующая отделением КТ и МРТ. E-mail: anya.balandina@rambler.ru
Капишников Александр Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом медицинской информатики. E-mail: a.kapishnikov@gmail.com
Козлов Сергей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии. E-mail:KozlovSV@samaraonko.ru
Королев Денис Григорьевич, кандидат медицинских наук, врач-хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения E-mail: dgkorolev@yandex.ru

благоприятных и неблагоприятных прогностических критериев обеспечивает математическое вычисление индивидуальной выживаемости пациентов после комбинированной терапии [1].

На сегодняшний день установлена достаточно высокая корреляция между параметрами перфузии, степени дифференцировки опухоли и реакции на лечение путем неинвазивных динамических измерений регионального объемного мозгового кровотока, объема, проницаемости, маркера гематоэнцефалического барьера нарушения. Кроме того, картина перфузии позволяет отличить рецидив опухоли от лучевых некрозов, а также различать типы опухолей головного мозга [11]. У больных церебральной глиомой в отдалённом послеоперационном периоде наблюдается разнородное качество жизни, зависящее от гистологической формы бластомы и степени её дифференцировки. Считается, что в настоящее время целесообразна разработка комплекса мероприятий (активный диспансерный контроль, ежегодные МРТ головного мозга в течение 5 лет после операции) для симптоматического лечения и своевременного выявления осложнений первичной неоплазмы и возможного рецидива глиальной опухоли, а гибкий индивидуализированный подход к назначению группы инвалидности может способствовать возвращению трудоспособных пациентов к активной социальной жизни [1].

Несмотря на успехи в лечении высокодифференцированных глиом, общая выживаемость остается на достаточно низком уровне, что подчеркивает важность поиска и определения прогностических биомаркеров их визуализации. Объем циркулирующей крови и проницаемость, оцениваемая с помощью РСТ, может помочь прогнозировать выживаемость пациентов с высокодифференцированными глиомами. Пациенты с высокими показателями РСТ показали худший уровень выживаемости по сравнению с пациентами с низкими показателями. Так как rCBV и rCBV+PS оставалась статистически значимой даже после поправки на класс ВОЗ, предполагается, что эти показатели могут быть лучшими предикторами выживаемости, нежели чем гистологические [7]. По данным в [3] продолжительность жизни больных с глиальными опухолями головного мозга после хирургического лечения по поводу анапластических астроцитом составляет около 24 месяцев, а у пациентов с глиобластомами редко превышает 12 месяцев [3].

В настоящее время перфузионная КТ (ПКТ) является ценным методом визуализации, который успешно применяется в клинической терапии пациентов с различной патологией головного мозга. Однако в последнее время литература и опыт авторов показали, что ПКТ имеет более широкий спектр своего применения в сфере нейрохирургии. ПКТ обеспечивает количественные и качественные данные, которые могут значимо расширить диагностическое и прогностическое значение в ряде нейрохирургических заболеваний, а также помочь с принятием адекватных клинических решений [11].

Визуализация опухолей головного мозга путем исследования: перфузия / проницаемость, в предстоящее десятилетие должна получить право перехода в рутинную клиническую практику [10] Перфузионные методы должны быть включены в оценку любой опухоли головного мозга, как на момент постановки диагноза, а также при мониторинге последующего лечения. Они входят в мультимодальный подход, необходимый для оптимального лечения этих заболеваний [5]. Комплексная оценка внутричерепных опухолей, прилегающих к крупным кровеносным сосудам, может быть достигнута с помощью техники ПКТ (WBCTP). Этот метод имеет большое значение для диагностики внутричерепных опухолей и для оценки взаимосвязи между внутричерепными опухолями, окружающими крупные кровеносные сосуды [4]. Так, дифференциация 3-го класса астроцитом от глиобластом может быть затруднена в связи со схожестью их структуры, однако это имеет важное прогностическое значение. Данные литературы свидетельствуют о возможности разрешения такого рода дилеммы путем использования измерения площади проницаемости (PS) и общего объема кровотока (CBV) для дифференцировки третьего и четвертого класса глиом. Авторы также утверждают, что степень дифференциации зависит от возраста и CBV + PS [9].

Известно, что КТ и МРТ с контрастированием в раннем послеоперационном периоде являются высокоинформативными методами оценки степени радикальности хирургического удаления опухолей головного мозга. Чувствительность КТ в определении степени радикальности выполненного хирургического вмешательства составляет 79%, а МРТ – 96%. Сочетанное применение этих методов позволяет в 96% случаев установить правильный диагноз. При выполнении КТ и/или МРТ в раннем послеоперационном периоде о наличии остаточных масс опухоли свидетельствует накопление контрастного препарата в виде глыбок или узелков, располагающихся обычно в глубинных отделах зоны оперативного вмешательства. Учитывая сроки исследований, проводимых в раннем послеоперационном периоде, информативность КТ превышает МРТ в выявлении кровоизлияний. При отеке, кровоизлиянии и ишемии объем выполненной резекции лучше оценивать на основании данных МРТ с внутривенным контрастным усилением. По результатам КТ и МРТ у 11% больных удается уточнить степень радикальности выполненного хирургического вмешательства по сравнению с интраоперационными данными [2].

Таким образом, литературные данные неоспоримо свидетельствуют, что дальнейшее углубление и расширение спектра возможностей ПКТ в диагностике продолженного роста первичных опухолей головного мозга сохраняет свою актуальность и высокую клиническую востребованность, так как дополнительно позволяет прогнозировать выживаемость пациентов.

Материал и методы. В представленной работе обобщены результаты обследования 47 пациентов с диагнозом первичных опухолей головного мозга. После оперативного лечения все пациенты подвергались лучевой терапии в дозе 60 Гр. МРТ проводилась на томографе Signa 1,5T(GE). Для контрастного усиления использовалось внутривенное введение парамагнитного препарата Магневист® в дозе 0,2 мл/кг массы тела. Получены изображения супра- и субтенториальных отделов головного мозга в аксиальной, коронарной и сагиттальной проекциях, в режимах T1-, T2-взвешенные изображения (ВИ), FLAIR, DWI, SWAN. КТ выполнена на 256-срезовом рентгеновском томографе Discovery CT750 HD (GE). Для перфузионного сканирования вводили 50 мл изоосмолярного неионного контрастного вещества (КВ) Визипак-320® внутривенно с помощью автоматического инъектора со скоростью 4-5 мл/с. Сканирование проводилось через 5 секунд после инъекции (80 кВ; 400 мА). Толщина среза 2,5 мм с последующей реконструкцией срезов по 5 мм. Эффективная доза составляла 100-110 мЗв. Референтным тестом являлось гистологическое и гистохимическое исследование.

Анализ перфузии головного мозга путем КТ базировался на динамической регистрации рентгеновской плотности в процессе трансфера рентгеноконтрастного вещества и получения математических функций для расчета перфузионных параметров. Использованы следующие перфузионные параметры: 1) CBV (cerebral blood volume) – общий объём мозгового кровообращения в заданном участке мозгового вещества, включая капилляры, артерии, артериолы, венулы и вены, измерялся в мл крови на 100 грамм мозгового вещества; 2) CBF (cerebral blood flow) – объёмная скорость мозгового кровотока, т.е. скорость прохождения определенного объема крови через фиксированный объем ткани мозга за единицу времени; измерялась в миллилитрах крови на 100 грамм мозгового вещества в минуту; 3) MTT (mean transit time) – среднее время циркуляции – время, за которое кровь проходит по сосудистому руслу выбранного участка мозговой ткани; измерялось в секундах. Локальный анализ перфузиии мозга проводился путем выбора зон интереса (ROI, region of interest). Таким образом, научная новизна исследования в том, что впервые будут проанализированы и систематизированы все перфузионные показатели у пациентов с первичными злокачественными опухолями.

Результаты собственных исследований. Было проведено обследование 47 пациентов, находящихся на стационарном лечении. Из них у 36 пациентов выявлена и подтверждена гистологически глиобластома G4, у 8 пациентов – фибриллярная астроцитома, у 3 пациентов – олигодендроглиома. В процентном выражении морфогенетический состав обследованных пациентов представлен на рис. 1. Как видно из представленных данных, среди первичных опухолей мозга наибольшая частота по распространенности принадлежит глиобластомам G4 (до 77%). Значительно меньше представлены фибриллярные астроцитомы (17%) и олигодендроглиомы (6%). Всем пациентам было проведено оперативное лечение и последующая лучевая терапия в послеоперационном периоде в дозе 60 Гр. После проведенного лечения методом КТ повторно было обследовано 38 пациентов (табл. 1). Лишь у 11 (29%) из них определялись заметные постлучевые изменения по методу КТ-перфузии (патологический очаг не перфузировался). Показатели CBF (объемная скорость кровотока),CBV (общий объем кровообращения) были низкие.

Среди всех обследованных у 27 пациентов определялся продолженный рост опухоли с высокими показателями скорости объёма и скорости кровотока, с пролонгированным временем MTT (mean trans time). Причем, среди 27 обследованных лиц выявлено: с гистологически подтвержденным продолженным ростом опухоли – 21 человек (55% от общего количества) – истинно-положительные проявления результатов и 6 пациентов (16%) – у которых гистологические параметры постлучевых изменений были разной степени выраженности (ложно-положительные результаты). Полученные данные убедительно свидетельствовали, что после проведенного лечения обследование методом ПКТ выявлялись истинно-положительные проявления, свидетельствующие о несомненном росте опухоли, обнаруживающиеся в 55% случаев.

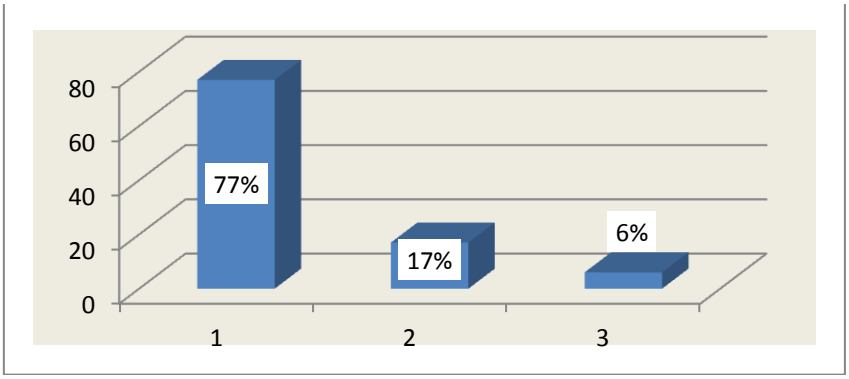


Рис. 1. Гистоморфологический состав пациентов с первичной опухолью головного мозга (в %): 1 – глиобластома G4; 2 – фибриллярная астроцитома; 3 – олигодендроглиома

Таблица 1. Результаты КТ после повторного обследования

Постоперационные результаты	Кол-во пациентов	% от общего числа
постлучевые изменения	11	29
истинноположительные проявления	21	55
ложноположительные результаты	6	16
Итого	38	100

Для более полного представления картины возможностей ПКТ в диагностике продолженного роста первичных опухолей головного мозга и/или продолжающегося опухолевого роста, мы считаем себя обязанными привести ниже несколько характерных клинических иллюстраций.

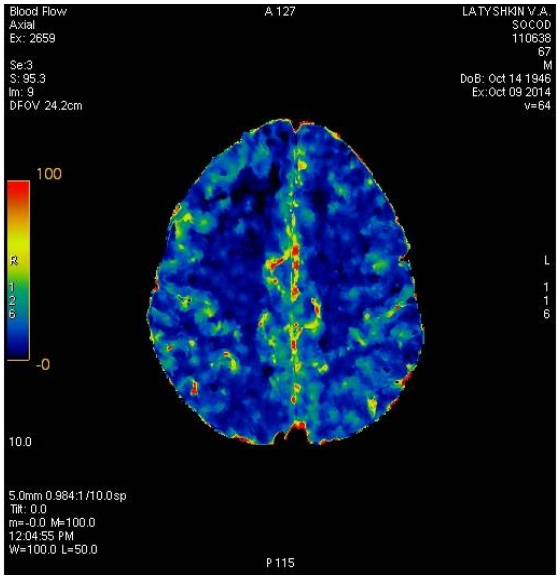
1. Пациент Л., 1946 г. рождения.

Проведено комплексное лечение по поводу протоплазматической астроцитомы правой лобной доли головного мозга (от 03.10.2014 г.) и МРТ головного мозга (рис. 2). Состояние после комбинированного лечения протоплазматической астроцитомы. Рекомендована ПКТ для исключения рецидива. 11.10.2014 г. была проведена ПКТ головного мозга. На серии перфузионных томограмм на МРТ в зоне постоперационных изменений участков патологического повышения перфузионных свойств тканей не выявлено (рис. 3). Все показатели были снижены. Таким образом, данных, отвечающих за рецидив опухоли, не выявлено.

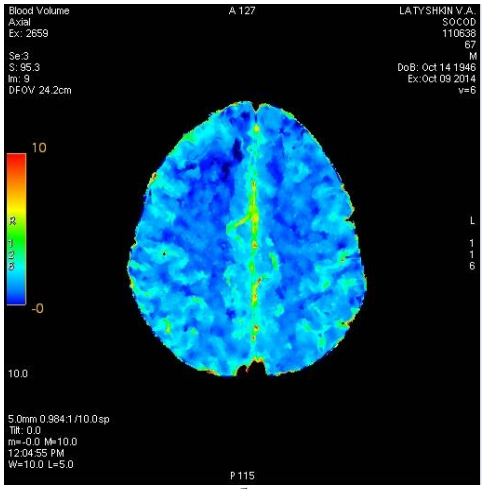
2. Пациентка Р., 1960 г. рождения.

В 2013-2014 гг. было проведено комплексное лечение злокачественной олигодендроглиомы G3 правой лобной области. По МРТ от 02.06.2014 г. данных, свидетельствующих о прогрессии опухолевого процесса, не выявлено. Впоследствии была проведена лучевая терапия в дозе 60 Гр. (рис. 4).

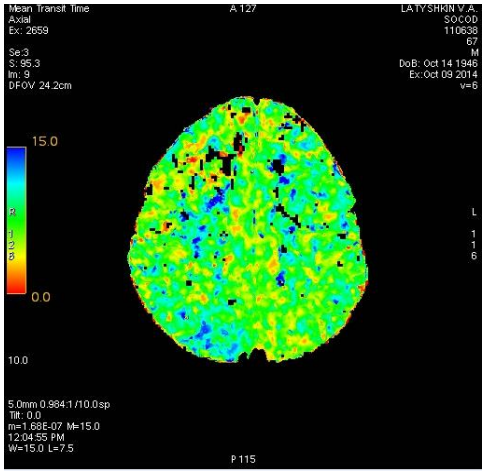
После облучения была проведена ПКТ головного мозга, где отмечалось повышение PS (поверхностной проницаемости) в 8 раз по сравнению с более ранним периодом обследования этого патологического образования. Было выявлено также повышение объёма и скорости кровотока, в сравнении с более раним описанием данного патологического образования (рис. 5). По данным ПКТ отмечается визуализированная прогрессия процесса в области оперативного лечения.



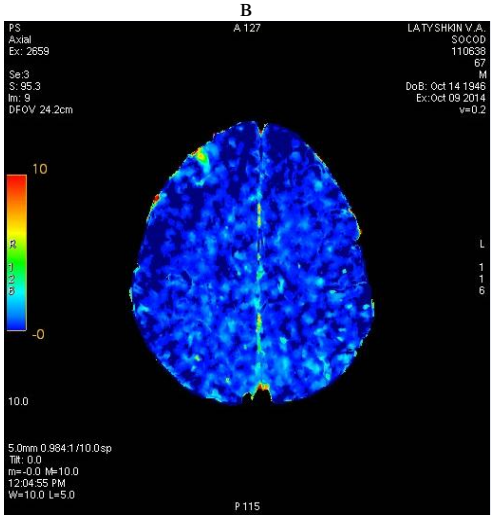
а



б



в

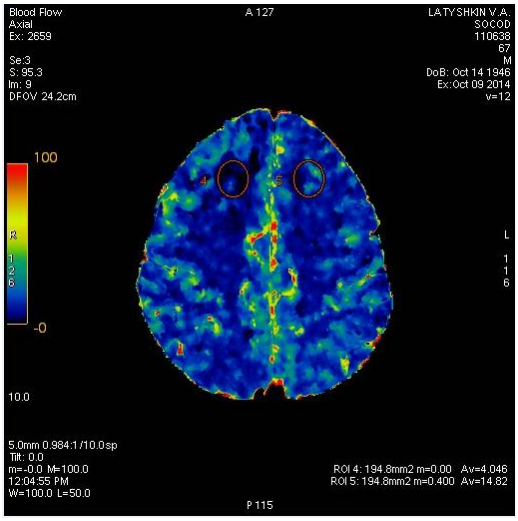


г

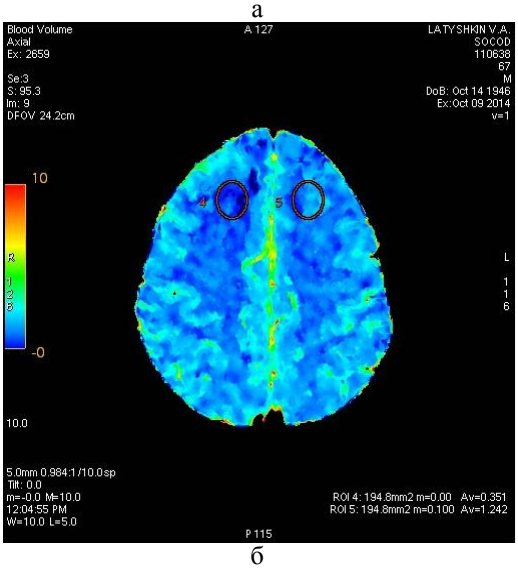
Рис. 2. ПКТ изображения: а – мозговой кровоток (CBF); б – церебральный объем крови (CBV); в – среднее время транзита (MTT); г – поверхностная проницаемость продукта (PS)

3. Пациент Ш., 1939 г. рождения.

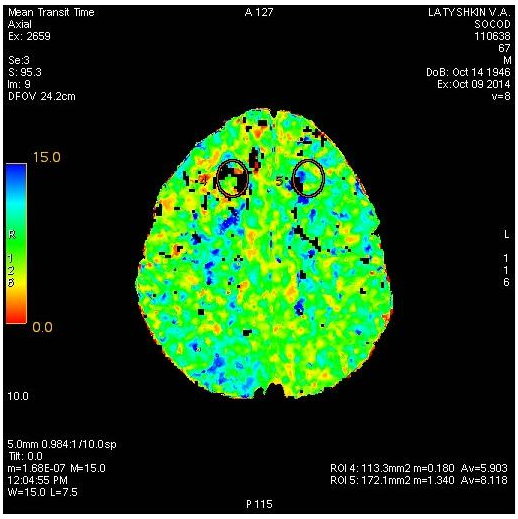
Диагноз – глиобластома G4 правой лобной доли. Пациенту после оперативного лечения и лучевой терапии в дозе 60 Гр. была проведена ПКТ (рис. 6). Результаты исследования свидетельствуют о высоких показателях скорости и объёма кровотока (рис. 7). Продолженный рост опухоли после комплексного лечения. Гистологически диагноз полностью подтверждён.



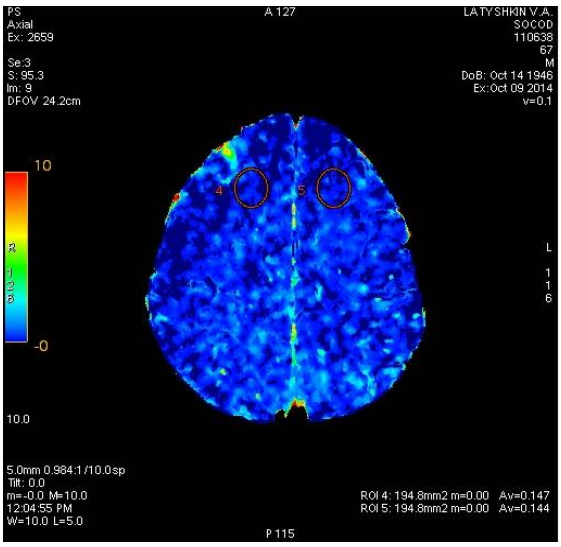
а



б

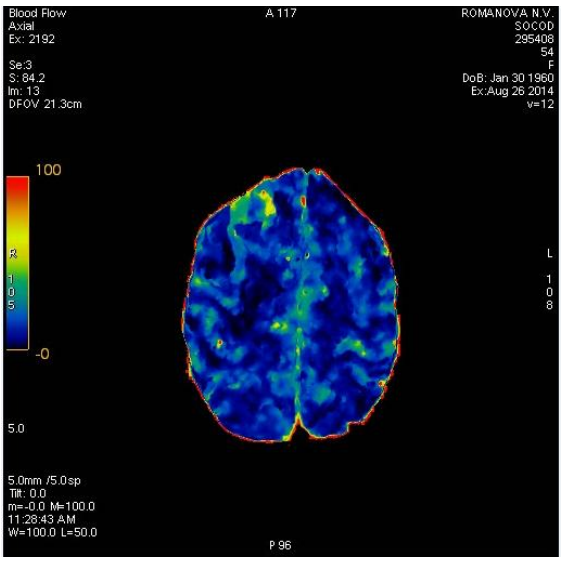


в

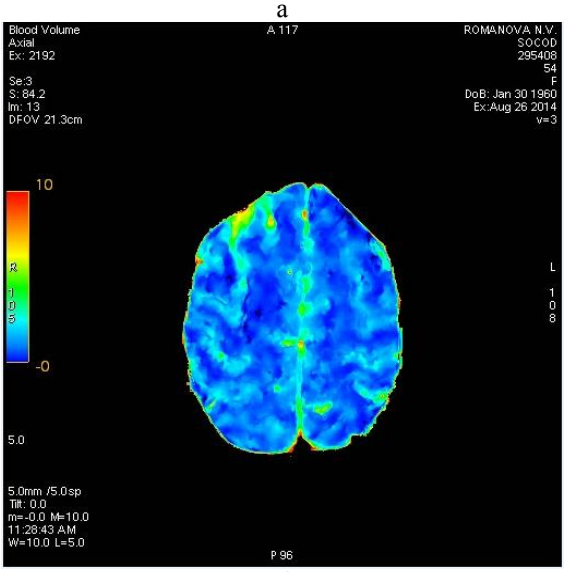


г

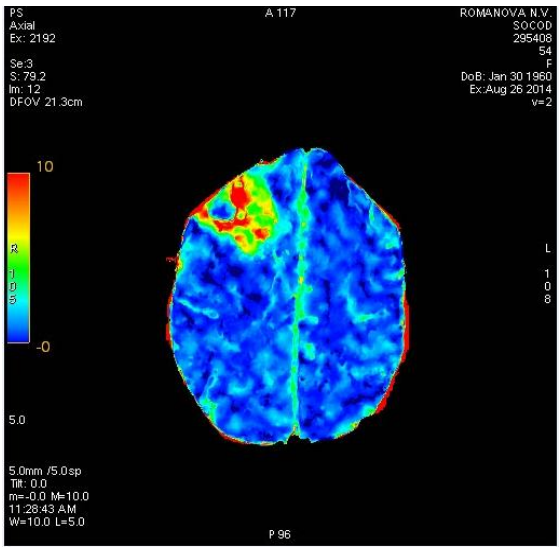
Рис. 3. ПКТ изображения: а – мозговой кровоток (CBF); б) церебральный объем крови (CBV); в) среднее время транзита (MTT); г – поверхностная проницаемость продукта (PS)



а



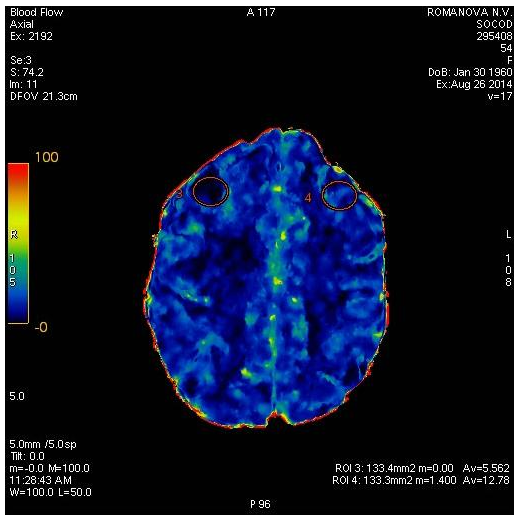
б



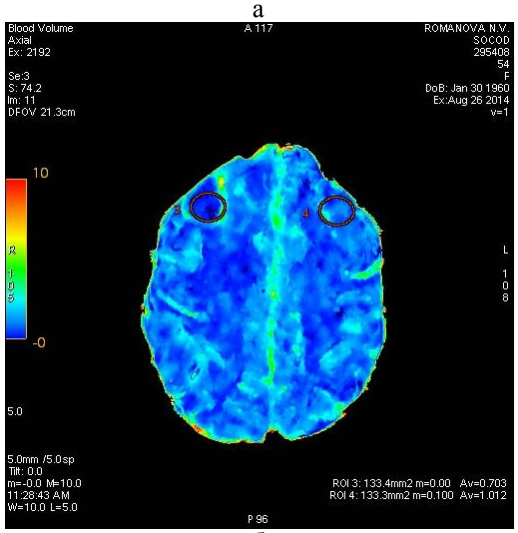
в

Рис. 4. ПКТ изображения: а – мозговой кровоток (CBF); б – церебральный объем крови (CBV); в – поверхностная проницаемость продукта (PS)

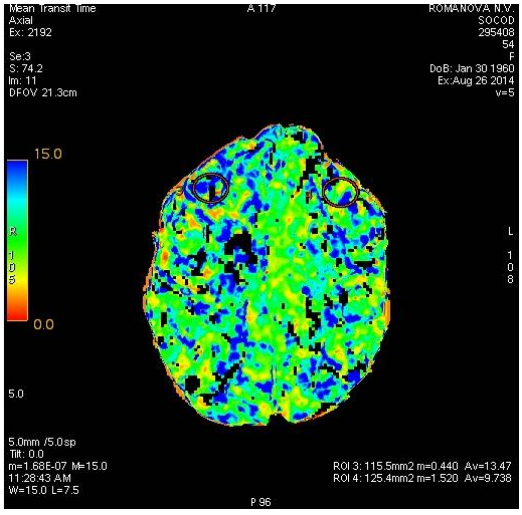
Хотя в области лечения первичных опухолей головного мозга в мировом масштабе достигнуты довольно заметные успехи, результаты лечения и прогнозы, а также общая выживаемость остается на довольно низком уровне. Результаты наших исследований подтверждают данные литературы и свидетельствуют о более высокой распространенности в популяции пациентов указанного профиля глиобластом G4 – до 77% от общего числа обследованных лиц. Обращает внимание, что лишь у 29% пациентов этой когорты определялись заметные постлучевые изменения по данным ПКТ, т.е. патологический очаг не перфузировался. Полученные нами данные свидетельствуют, что после проведенного лечения повторное обследование методом ПКТ демонстрирует истинно-положительные проявления, свидетельствующие о несомненном росте опухоли, которые выявляются в 55% случаев и лишь, у 16% гистологические параметры постлучевых изменений были разной степени выраженности, то есть имели ложно-положительные результаты. Визуализация опухолей головного мозга путем исследования: перфузия / проницаемость, rCBV и rCBV + PS в ближайшем будущем, очевидно, перейдут в разряд рутинных и внесут существенный вклад в оценку первичных опухолей головного мозга на момент постановки диагноза, а также при мониторинге последующего лечения, обусловив мультимодальный подход к увеличению выживаемости пациентов указанного профиля.



а

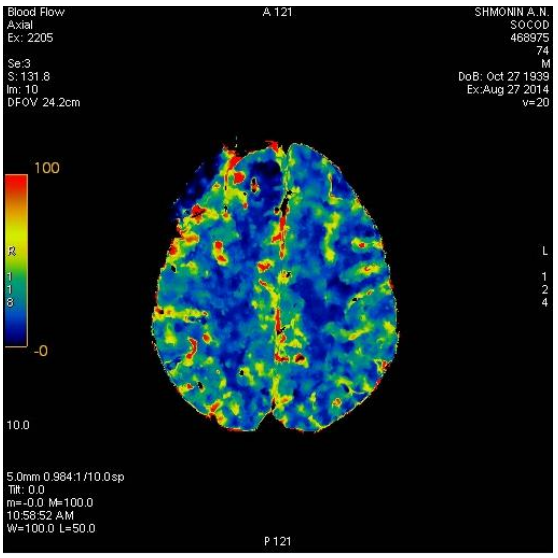


б

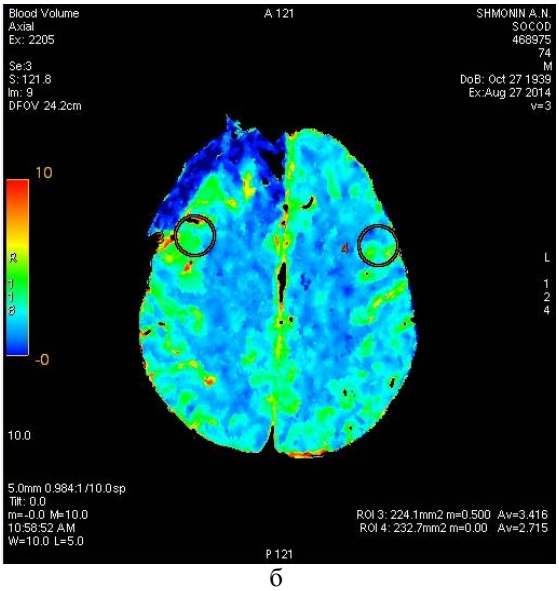


в

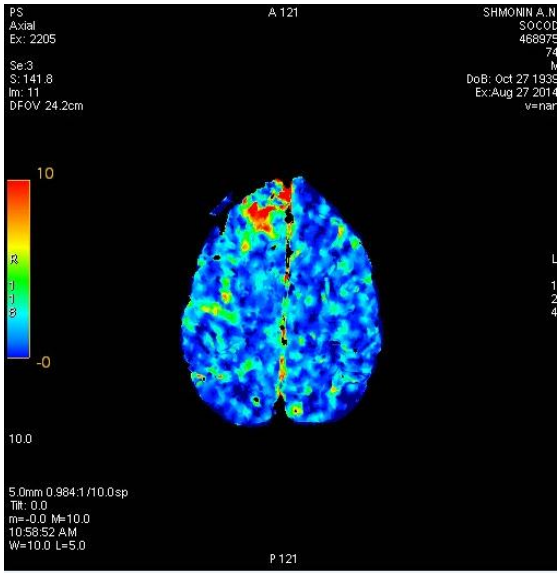
Рис. 5. ПКТ изображения: а – мозговой кровоток (CBF); б – церебральный объем крови (CBV); в – среднее время транзита (MTT)



а

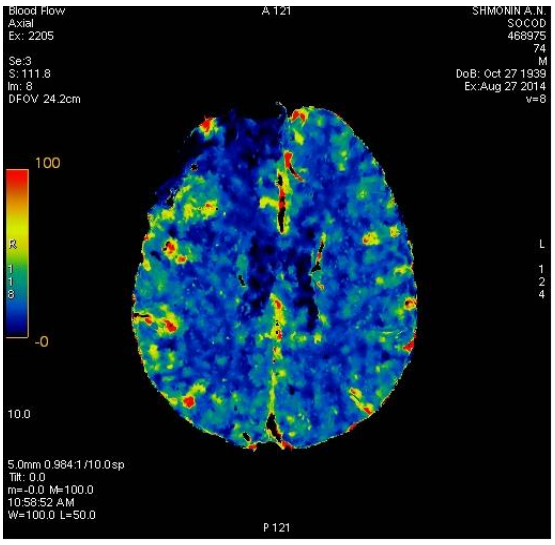


б

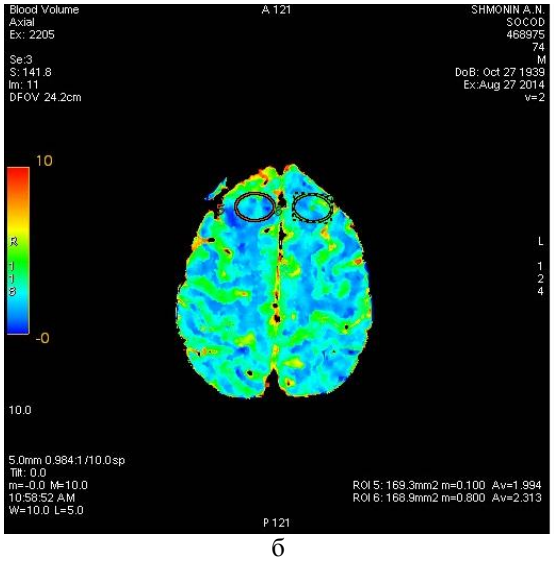


в

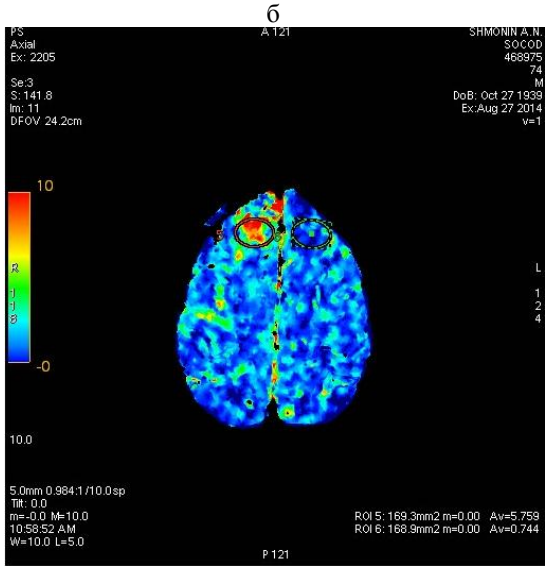
Рис. 6. ПКТ изображения: а – мозговой кровоток (CBF); б – церебральный объем крови (CBV); в – поверхностная проницаемость продукта (PS)



а



б



в

Рис. 7. ПКТ изображения: а – мозговой кровоток (CBF); б – церебральный объем крови (CBV); в – поверхностная проницаемость продукта (PS)

Выводы: результаты наших исследований подтверждают литературные данные и свидетельствуют о более высокой распространённости в популяции пациентов указанного профиля

глиобластом G4- до 77% от общего числа обследованных лиц. Обращает внимание, что лишь у 29% пациентов этой когорты определялись заметные постлучевые изменения по данным КТ-перфузии, т.е. патологический очаг не перфузировался. Визуализация опухолей головного мозга путём исследования: перфузия/проницаемость ,rCBV и rCBV+PS в ближайшем будущем, очевидно, перейдут в разряд рутинных и внесут существенный вклад в оценку первичных опухолей головного мозга на момент постановки диагноза, а также при мониторинге последующего лечения, обусловив мультимодальный подход к увеличению выживаемости пациентов указанного профиля.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. *Колотов, К.А.* Клинико-морфологическая характеристика церебральных глиом и прогноз выживания больных после комбинированной терапии / Дисс… канд. мед. наук. – Пермь, 2012. 193 с.
2. *Осиповская, А.С.* применение компьютерной и магнитно-резонансной томографии в раннем послеоперационном периоде у больных с опухолями головного мозга // Дисс… канд. мед. наук. – М., 2009. 88 с.
3. *Сидоренко, Ю.С.* Способ прогнозирования выживаемости больных злокачественными глиальными опухолями головного мозга / *Ю.С. Сидоренко, Е.М. Франциянц, С.В. Громов* и др. // Неврология и нейрохирургия в Беларуси. 2010. № 3. С. 106-112.
4. *Chen, T.* Preliminary study of whole-brain CT perfusion imaging in patients with intracranial tumours adjacent to large blood vessels / *T. Chen, D. Guo, Z. Fang* et al. // Clin. Radiol. 2014. V.69(1). P. 25-32.
5. *Grand, S.* Perfusion imaging in brain disease / *S. Grand, F. Tahon, A. Attye* et al. // Diagn. Interv. Imaging. 2013. V.94(12). P. 1241-1257.
6. *Huang, A.P.* Clinical application of perfusion computed tomography in neurosurgery / *A.P. Huang, J.C. Tsai, L.T. Kuo* et al. // J. Neurosurg. 2014. V. 120(2). P. 473-488.
7. *Jain, R.* Prognostic vascular imaging biomarkers in high-grade gliomas: tumor permeability as an adjunct to blood volume estimates / *R. Jain, J. Narang, B. Griffith* et al. // Acad. Radiol. 2013. V. 20(4). P.478-485.
8. *Koob, M.* Cerebral tumors: specific features in children / *M. Koob, N. Girard* // Diagn. Interv. Imaging. 2014. V. 95(10). P. 965-983.
9. *Shankar, J.J.* Evaluation of perfusion CT in grading and prognostication of high-grade gliomas at diagnosis: a pilot study / *J.J. Shankar, J. Woulfe, V.D. Silva, T.B. Nguyen* // AJR Am. J. Roentgenol. 2013. V. 200(5). P. W504-509.
10. *Thompson, G.* Imaging of brain tumors: perfusion/permeability / *G. Thompson, S.J. Mills, S.M. Stivaros, A. Jackson* // Neuroimaging Clin. N. Am. 2010. V. 20(3). P. 337-353.
11. *Xyda, A.* Brain volume perfusion CT performed with 128-detector row CT system in patients with cerebral gliomas: A feasibility study / *A. Xyda, U. Haberland, E. Klotz* et al. // Eur. Radiol. 2011. V. 21(9). P. 1811-1819.
12. *Xyda, A.* Diagnostic performance of whole brain volume perfusion CT in intra-axial brain tumors: preoperative classification accuracy and histopathologic correlation / *A. Xyda, U. Haberland, E. Klotz* et al. // Eur. J. Radiol. 2012. V. 81(12). P. 4105-4111.

USING THE PERFUSION COMPUTER TOMOGRAPHY AT PRIMARY MALIGNANT BRAIN TUMOURS

© 2015 A.V. Balandina[2], A.V. Kapishnikov[1], S.V. Kozlov[1], D.G. Korolev[2]

[1] Samara State Medical University
[2] Samara Regional Clinical Oncology Center

Results of researches testify the high prevalence of glioblastomas G4 among patients reaching to 77% of total number of the examined persons. Only at 29% of patients of this group of patients noticeable post-beam changes according to KT-perfusion were defined, i.e. the pathological center didn't perfused. Our data testify that after the carried-out treatment repeated inspection by method of perfusion KT-tomography shows truly positive manifestations testifying to the undoubted growth of tumor which come to light in 55% of cases and only 16% had histological parameters of post-beam changes of different degree of expressiveness, i.e. had false positive results. The received results of brain tumors visualization by research: perfusion/permeability, rCBV and rCBV + PS testify to the increasing relevance and make an essential contribution to assessment the primary brain tumors at the time of diagnosis statement, and also when monitoring the subsequent treatment, having caused multimodal approach to increase in survival of specified profile patients.

Key words: *tumor, brain, glioblastomas, perfusion computer tomography, survival, patient*

Anna Balandina, Head of the KT and MRT Department. E-mail: anya.balandina@rambler.ru; Alexander Kapishnikov, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Rradiodiagnosis, Radiation Therapy with Course of Medical Informatics Department. E-mail: a.kapishnikov@gmail.com; Sergey Kozlov, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Oncology Department. E-mail: KozlovSV@samaraonko.ru; Denis Korolev, Candidate of Medicine, Surgeon at the Department of X-ray Surgical Methods in Diagnostics and Treatments Department. E-mail: dgkorolev@yandex.ru