

Журавлева М.А.¹, Шершевер А.С.¹, Трофимова Т.Н.²

Возможности перфузионной КТ в оценке результатов комбинированного и комплексного лечения глиом головного мозга

1 -ГБУЗ СО Свердловский областной онкологический диспансер. Екатеринбург, 2 – Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН. Санкт-Петербург.

Zhuravleva M.A., Shershever A.S., Trofimova T.N.

CT- perfusion possibilities in evaluation brain gliomas combined and complex treatment results

Резюме

Нейроперфузия является одной из активно развиваемых и исследуемых методик как в приложении к МРТ, так и к компьютерной томографии. Если целесообразность ее использования для оценки ишемических изменения головного мозга не вызывает сомнения, то применение этой методики в нейроонкологии еще находится в стадии изучения. Для многих клиницистов необходимость использования перфузионной КТ в диагностических алгоритмах остается спорной и сомнительной. В статье представлен наш опыт использования перфузионной КТ в мониторинге результатов комбинированного лечения глиальных опухолей головного мозга.

Ключевые слова: перфузионная компьютерная томография, КТ-перфузия, нейроперфузия, опухоли головного мозга, глиома.

Summary

Today, neuroperfusion is one of the actively developed and researched techniques in the annex to the MRI, and to the CT examination. If the advisability of its use for the assessment of ischemic changes in the brain has no one in doubt, the application of this technique in neurooncology still under investigation. For many clinicians necessity of use this method in diagnostic algorithms remains controversial and questionable. In this article we want to share our experiences in use of CT-perfusion during monitoring the results of combined treatment of glial brain tumors.

Key words: computed tomographic perfusion imaging, CT-perfusion, neuroperfusion, brain tumors, glioma.

Введение

На сегодня по-прежнему сохраняется высокая социальная значимость проблемы глиальных опухолей головного мозга. Это связано с тем, что частота первичных опухолей центральной нервной системы составляет от 7,42 до 13,9 на 100 000 населения в год, глиальные, опухоли поражают преимущественно лиц трудоспособного возраста и составляют 40-65% от всех опухолей центральной нервной системы [1]. Наибольший удельный вес среди глиальных опухолей (50-65%) составляют злокачественные глиомы с признаками анаплазии. Глиобластомы являются наиболее частой причиной смерти при опухолях ЦНС [2]. Остается неудовлетворительной выживаемость больных злокачественными формами глиом - средний срок жизни больных анапластическими астроцитомы составляет 24 месяца, с глиобластомами, для лиц старше 65 лет - около 3,5 месяцев, а младше – около 10-12 месяцев [3]. Среди проблем нейровизуализации глиальных опухолей выделяют сложность определения

истинных границ опухоли при использовании рутинных методик КТ и МРТ - участки тканей, трактуемые как отек белого вещества головного мозга, зачастую представляют собой зону инфильтрации опухолевыми клетками [4]. Другой проблемой является оценка радикальности операции - в сроке от 3 суток до 3-х месяцев после операции отмечают «доброкачественное», обратимое контрастное усиление краев операционной раны и высокий МР - сигнал от метгемоглобина, растворенного в ликворе ложа опухоли, которые не позволяют достоверно определить радикальность операции и объем остаточной опухоли [5]. Поэтому, в послеоперационном периоде между 3-ми сутками и первыми 3 месяцами использование рутинной КТ и МРТ с целью определения остатков опухоли может привести к неправильной оценке объема оставшейся опухоли и, следовательно, не позволяет применять эти методы в качестве объективных тестов для определения или сопоставления эффективности различных методов послеоперационной терапии и для выработки обще-

го прогноза [6]. Постоянное техническое совершенствование методов диагностики, которые изучают патофизиологические и биологические особенности тканей вызывают большой интерес. Одной из них является перфузионная КТ. Оценка мозгового кровотока методом динамической КТ с контрастным усилением широко используется для ранней диагностики ишемических изменений и активно развивается и внедряется в нейроонкологию [7]. Результаты исследований в этой области показали, что перфузионная КТ предоставляет данные отличающиеся от таких методик как ПЭТ и ПЭТ-КТ. Перфузия опухоли отражает в первую очередь область неоваскуляризации [8], тогда как ПЭТ дает информацию о метаболической активности опухоли. В частности, в ряде исследований по оценке эффективности противоопухолевой терапии выяснилось, что неангиогенез и метаболизм опухоли могут изменяться независимо друг от друга [9]. Из этого может быть обоснованным использование обоих методик для получения дополняющей друг друга информации, поскольку одни терапевтические средства могут в большей степени влиять на неангиогенез, а другие – на метаболизм опухоли [10]. Использование КТ-перфузии совместно с ПЭТ может в будущем позволить лучше подбирать соответствующую и наиболее эффективную терапию.

Исследование перфузии опухолей головного мозга дает информацию о собственной капиллярной сети опухоли, об особенностях ее гемодинамики. Применение лучевой терапии и химиотерапии в лечении глиальных опухолей головного мозга направлено в первую очередь на подавление опухолевого неовасогенеза. Для оценки прогноза заболевания и дальнейшей тактики лечения врачу важно в возможно ранние сроки получить информацию об ответе опухоли на проводимое лечение. Рутинные программы КТ и МРТ, даже с применением контрастирования, дают преимущественно анатомо-морфологическую информацию об опухоли, и могут не годиться для наблюдения за эффектом терапии, направленной на подавление неангиогенеза [11]. В связи с довольно большой распространенностью мультиспиральных компьютерных томографов, метод КТ-перфузии является потенциально более доступным в сравнении с методами радионуклидных исследований (ПЭТ, ОФЭКТ), перфузионной МРТ.

В работе представлен наш опыт использования перфузионной КТ в мониторинге результатов комбинированного лечения глиальных опухолей головного мозга.

Цель работы - анализ результатов комбинированного лечения пациентов с глиомами головного мозга на основании данных рутинной МРТ и КТ, перфузионной КТ по качественной оценке состояния головного мозга и измерение характеризующих его количественных показателей.

Материалы и методы

В настоящий момент в группу наблюдения включены 37 пациента в возрасте от 17 лет до 70 лет, средний возраст – 49 лет, мужчин – 16(43%), женщин – 21(57%), максимальный срок наблюдения составляет 28 месяцев.

По объему оперативного вмешательства разделены на 3 группы: I - субтотальное удаление опухоли – 71%, II - частичное (парциальное) удаление – 21%, III - биопсия опухоли – 8%.

Распределение по гистологической структуре опухолей следующее: группа А-глиомы I-II степени злокачественности (по ВОЗ) – 37%, группа Б- глиомы III-IV степени злокачественности (по ВОЗ) – 63%. Все пациенты прошли курс лучевой терапии.

Пациенты со злокачественными формами глиом (III-IV степень по ВОЗ) получали химиотерапию Темодалом или Ломустинном – 32% пациентов получали Ломустин, 18% - Темозоломид.

Обследования производились на МСКТ Siemens sensation open и МР-томографе Philips Gyroscan с напряженностью магнитного поля 0,5 Т. Расчет объема интересующей области данных МРТ производился в компьютерной программе на рабочей станции Philips Easy Vision. В параметры качественной оценки состояния головного мозга включены распространенность опухоли и зоны перифокального отека, выраженность масс-эффекта, характер контрастирования ткани опухоли, состояние желудочковой системы и ликворных пространств. Количественно оцениваются объем собственно опухоли, объем опухоли вместе с перифокальными отеком, соотношение этих двух показателей, значения параметров нейрперфузии. Построение перфузионных карт по 11 параметрам (стандартный набор, включающий проекцию максимальных интенсивностей (MIP), объем мозгового кровотока (CBV), скорость мозгового кровотока (CBF) и время до пика (Tpeak); дополнительные показатели - средняя перфузия (Pmean), пик усиления (PeakEnh), время до старта (Tstart), проницаемость (PS = permeability-surface area product), Patlak Rsquare (PatRsqr), Patlak Residual Perfusion (остаточная перфузия) (PatRes)) и объем кровотока по Patlak (PBV)) производили на рабочей станции Syngo (Siemens), в специализированном приложении Neuro Perfusion CT. Контроль за результатами комбинированного лечения глиальных опухолей, имеет следующие этапы: до операции проводится стандартная КТ и МРТ с внутривенным контрастированием. В 1-е сутки после операции выявляются ранние послеоперационные осложнения и объем локальных изменений ткани мозга. Через 20-30 дней, одновременно с КТ-топометрической подготовкой больного для лучевой терапии проводится перфузионная КТ с болюсным введением неонного контрастного вещества в объеме 50 мл, оценивается объем формирующихся глиозно-кистозных изменений, наличие неудаленных частей опухоли и локального отека. Те же параметры по данным структурной МРТ с контрастированием и КТ с нейрперфузией оцениваются через 1 месяц после курса лучевой и химиотерапии и далее 1 раз в 3 месяца в 1-й год наблюдения. При отсутствии рецидива для группы А (глиомы grade I-II) во 2-й год наблюдения исследования проводятся 1 раз в 6 месяцев, далее 1 раз в год. Для группы Б (глиомы grade III-IV) контрольные исследования во 2-й год наблюдения проводятся также 1 раз в 3 месяца, далее – 1 раз в 6 месяцев.

Таблица 1. Распределение пациентов при оценке динамики показателей мозгового кровотока и сосудистой проницаемости в опухоли по данным перфузионной КТ

№ п.п.	Описание группы	Количество
1	Показатели перфузионной КТ без существенной динамики	10%
2	Изменение показателей кровотока и повышенной проницаемости в опухоли не более чем на 25%, без изменения размеров опухоли	13%
3	Изменение показателей кровотока и повышенной проницаемости в опухоли не более чем на 50%, без изменения размеров опухоли	41%
4	Одновременное изменение показателей кровотока и повышенной проницаемости в опухоли любой степени с изменением размеров опухоли	26%
5	Отсутствие динамики показателей кровотока и повышенной проницаемости в опухоли при изменении размеров опухоли	10%

Результаты и обсуждение

Все анапластические глиомы (grade III-IV) накапливали контраст, имели высокие значения показателей мозгового кровотока и повышенную сосудистую проницаемость. 100% высокодифференцированных глиом (grade I-II) контраст не накапливали, но 67% из них демонстрировали умеренное повышение мозгового кровотока без нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера.

Макроскопические изменения ткани мозга в ответ на оперативное и лучевое лечение оценены по МРТ и КТ следующим образом:

Группа А (grade I-II, 37%):

- Размеры остаточного объема опухоли без динамики - 1 (2.5%).
- Уменьшение размеров остаточного объема опухоли - 2 (5%).
- Продолженный рост остаточной опухоли - 2 (5%).
- Рецидив опухоли (после радикального удаления) - 1 (2.5%).
- Кистозно-глиозные изменения без признаков продолженного роста опухоли - 8 (22%).

Группа Б (grade III-IV, 63%):

- Размеры остаточного объема опухоли без динамики - 1 (2.5%).
- Уменьшение размеров остаточного объема опухоли - 5 (13.5%).
- Продолженный рост остаточной опухоли - 11 (31%).
- Рецидив опухоли (после радикального удаления) - 3 (8%).
- Кистозно-глиозные изменения без признаков продолженного роста опухоли - 3 (8%).

Радикальным считалось удаление, если в 1-й месяц после операции по данным МРТ с контрастированием и перфузионной КТ не было выявлено признаков остаточной опухоли.

Таким образом, проведенное комбинированное лечение при нерадикальном удалении опухоли было эффективно в 11 (28%) случаях.

Прогрессирование заболевания выявлено в 17 (45%) случаях. Из них в 1 случае увеличение размеров опухоли было отмечено уже сразу по окончании курса лучевой терапии, в 2 - прогрессирование заболевания выявлено на этапе предлучевой топометрической подготовки, у остальных прогрессирование отмечено в сроки от 6 до 10 месяцев наблюдения.

Таким образом, в 54% случаев изменение показателей перфузии опухоли предшествует изменению ее размеров.

У 12 (32%) пациентов, с продолженным ростом или рецидивом опухоли, величина перифокального отека до операции составляла более 50% от всего объема измененной ткани в зоне расположения опухоли.

В 97% наблюдений остаточная либо рецидивная опухоль накапливала контрастное вещество и демонстрировала повышение объема и скорости мозгового кровотока, показателей сосудистой проницаемости (Permeability perfusion, Patlak RSquare perfusion). Лишь в 1 случае остаточная протоплазматическая астроцитома в мозолистом теле не накапливала контраст при МРТ, но демонстрировала умеренное повышение CBV, CBF, остаточной перфузии, без повышения показателей проницаемости.

По нашим данным в выявлении остаточной или рецидивной опухоли КТ перфузия показала чувствительность 92,9% (в сравнении с результатами МРТ с контрастированием). 2 - ложнонегативных результата были обусловлены в одном случае - ограниченным уровнем исследования перфузии мозга, в другом - малым размером очага накопления контраста при МРТ (5 мм). Специфичность методики - 90%, точность - 94,6%.

У всех пациентов в срок через 3 месяца после окончания курса лучевой терапии в зоне неизменного вещества мозга, ограниченной 80% изодозной кривой отмечалось умеренное снижение значений объема (CBV) и скорости (CBF) мозгового кровотока, повышение времени до пика (рис. 4 - смотрите на цветной вкладке журнала).

Отмечена высокая корреляция по форме и размерам между зоной патологического накопления контраста в опухоли или зоне свежих послеоперационных изменений при МРТ и областью повышенной сосудистой проницаемости на параметрических картах Permeability perfusion и Patlak RSquare (рис. 5 - смотрите на цветной вкладке журнала).

Также отмечается длительное (до 6 месяцев) сохранение повышенных значений проницаемости в прилежащих к зоне оперативного вмешательства оболочках мозга, которые постепенно снижаются и уменьшаются в объеме. При обычных КТ и МРТ с контрастированием данные изменения проявляются накоплением контраста и иногда ошибочно трактуются как опухолевое поражение оболочек мозга (рис. 3 - смотрите на цветной вкладке журнала).

Выводы

Метод перфузионной КТ может давать дополнительную информацию к данным рутинной КТ и МРТ об ответе опухоли на проводимое лечение и прогнозе заболевания, обнаруживать биологические эффекты проводимого лечения, как в самой опухоли, так и в окружающих тканях мозга.

Перфузионная КТ в более ранние сроки в сравнении с рутинными МРТ и КТ дает информацию об ответе опухоли на проводимое лечение.

Простота, воспроизводимость и доступность перфузионной КТ (в сравнении с некоторыми другими мето-

дами нейровизуализации) позволяют применять данный метод в диагностическом алгоритме послеоперационного мониторинга глиальных опухолей головного мозга и оценке эффективности схем лучевой и химиотерапии. ■

Журавлева М.А., ГБУЗ СО Свердловский областной онкологический диспансер. Екатеринбург; Шершевер А.С., ГБУЗ СО Свердловский областной онкологический диспансер. Екатеринбург; Трофимова Т.Н., Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН. Санкт-Петербург.

Литература:

1. Олюшин В.Е. Глиальные опухоли головного мозга: краткий обзор литературы и протокол лечения больных. *Нейрохирургия* 2005; 4: 41 – 47.
2. Олюшин В.Е., Филатов М.В., Острейко О.В. Комплексная терапия больных с глиомами полушарий большого мозга: итоги последнего десятилетия и перспективы. Материалы Российской конф. «Комбинированное лечение опухолей головного мозга». Екатеринбург, 2004: 72—74.
3. Марченко С.В. Комплексное лечение злокачественных глиом полушарий большого мозга: автореф.дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.28. Российский науч.-исслед. нейрохирургический инс-т. СПб. 1997.
4. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Диагностическая нейрорадиология т.П. М. 2009.
5. Оноприенко А.В., Завадовская В.Д., Чашин М.В., Величко О.Б., Бородин О.Ю., Григорьев В.П., Жестиков В.В., Усов В.Ю. Ранняя диагностика рецидивных глиом с использованием автоматизированной обработки изображений МРТ с контрастным усилением. *Медицинская визуализация* 2005; 2: 39-48.
6. Miles K.A. Functional computed tomography in oncology. *Eur J Cancer* 2002; 38:2079–2084.
7. Di Nallo A. M., Vidiri A., Marzi S., Mirri A., Fabi A., Carapella C. M., Pace A., Crecco M. Quantitative analysis of CT-perfusion parameters in the evaluation of brain gliomas and metastases. *J Exp Clin Cancer Res* 2009; 28(1):38.
8. Mullani N. , Herbst R., Abbruzzese J., Charnsangavej C., Kim E., Tran H., et al. Antiangiogenic treatment with endostatin results in uncoupling of blood flow and glucose metabolism in human tumors. *Clin. Positron Imaging* 2000; 3: 151.
9. Miles K.A., Griffiths M.R., Comber L., Keith C.J., Fuentes M. Functional imaging of cancer: combining perfusion CT with FDG-PET. *Cancer Imaging* 2002; 3: 17–18.
10. Li W.W. Tumor angiogenesis: molecular pathology, therapeutic targeting, and imaging. *Acad. Radiol* 2000; 7: 800–811.
11. Miles K.A., Charnsangavej C., Lee F., Fishman E., Horton K., Lee T.-Y. Application of CT in the investigation of angiogenesis in oncology. *Acad. Radiol.* 2000; 7: 840–850.