

Баландина Анна Валерьевна

**ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРФУЗИИ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ
ДИАГНОСТИКИ ЛУЧЕВОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА
И ПРОДОЛЖЕННОГО РОСТА ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ**

14.01.13 — Лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Обнинск
2021

Капишников Александр Викторович – доктор медицинских наук, доцент

Козлов Сергей Васильевич – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

- **Фокин Владимир Александрович** – доктор медицинских наук, профессор; федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделом лучевой диагностики, профессор кафедры лучевой диагностики Института медицинского образования.

- Железняк Игорь Сергеевич – доктор медицинских наук, доцент; федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, начальник кафедры рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Защита состоится «25» января 2022 года в 11 часов на заседании диссертационного совета Д 208.047.03 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, д.4.) и на сайте <https://nmicr.ru>

Автореферат разослан « » 2021г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук

Гуменецкая Юлия Васильевна

Актуальность темы исследования

Показатели преваленса и инцидента первичных опухолей центральной нервной системы составляют соответственно 47,6 и 22,6 на 100 000 населения (Ostrom, Q.T et al., 2017). Основной причиной смерти в данной группе пациентов являются злокачественные глиобластомы (Grade IV), доля которых приближается к 50% от всех глиом (Грачев Ю.Н. и соавт., 2019). Данная проблема остается чрезвычайно актуальной несмотря на постоянное совершенствование диагностических и лечебных мероприятий (Яковленко Ю.Г., 2019).

Прогноз и принципы лечения различных церебральных опухолей зависят от их гистологической принадлежности и стадии развития патологического процесса. Задачи лучевой диагностики в нейроонкологии нацелены на распознавание локализации, распространенности и формулировку предположения о гистологическом характере новообразования (Гайдар Б.В. и соавт., 2006; Байбаков С., 2015).

Глиомы составляют существенную долю интракраниальных опухолей и в значительной степени влияют на всю структуру новообразований головного мозга. Церебральные глиомы различного уровня дифференцировки, в особенности астроцитарные, существенно отличаются между собой по совокупности результатов гистологического и иммуногистохимического исследований, характеру течения заболевания, клиническим проявлениям и динамике неврологического статуса, а также по нейровизуализационной картине (Корниенко В.Н., Пронин И.Н., 2009; Грачев Ю.Н. и соавт., 2019).

Злокачественные глиомы и анапластические астроцитомы встречаются наиболее часто среди первичных опухолей головного мозга у взрослого населения (Алешин В.А. и соавт., 2005; Коновалов А.Н. и соавт., 2011).

В различных исследованиях показано, что МРТ с контрастным усилением после оперативного лечения является информативным методом для оценки радикальности удаления церебральных опухолей. Применение

MPT позволяет с высокой вероятностью случаев диагностировать остаточную ткань опухоли после операции. В то же время, для комбинированного лечения церебральных опухолей алгоритм до конца не выработан (Грибанова Т.Г. и соавт., 2016; Бунак М.С. и соавт., 2018; Fonti R. et al., 2019).

Томографическая визуализация перфузии стала неотъемлемым компонентом диагностического ряда, позволяющим получить уникальную информацию при различных нозологических формах поражения головного мозга. Важным направлением клинического применения перфузионных методик является патология кровообращения головного мозга (Kudo K. et al., 2010; Семенов С.Е. и соавт., 2016; Фокин В.А., Алдатов Р.Х., 2017)

Большая, нередко решающая роль гемодинамических факторов и микроциркуляции в развитии опухоли определила новый клинический акцент перфузионной лучевой визуализации – применение в нейроонкологии (Книпенберг Н.В. и соавт., 2008; Долгушин М.Б. и соавт., 2012; Huang A.P. et al., 2014; Бородин О.Ю., Усов, В.Ю., 2018).

Степень разработанности темы исследования

На постоперационном и постлучевом этапе при опухолях головного мозга возможности перфузионных методик активно изучаются и применяются в различных сроках, модификациях и сочетаниях (Скворцова Т.Ю. и соавт., 2014; Журавлева М.А., 2015; Савинцева Ж.И. и соавт., 2015; Трофимова Т.Н. и соавт., 2020). В то же время, в рекомендациях Североамериканской ассоциации онкологов (NCCN Central nervous system cancer, ver. 3.2020) нет четкого алгоритма применения различных методов визуализации: после лучевой терапии предполагается использование КТ, МРТ, МР-спектроскопии, ПМРТ и ПЭТ/КТ (Nabors L.B. et al., 2020) Перфузионная КТ в данном руководстве не упоминается. В критериях RANO, используемых для оценки ответа опухоли на лечение, перфузионные методики и вовсе не фигурируют (Wen P.Y. et al., 2010; Leao D.J. et al., 2020).

В настоящее время имеется ряд нерешенных вопросов дифференциальной диагностики ЛПГМ и продолженного роста церебральных опухолей, эффективности использования ПКТ и ПМРТ на разных сроках после лучевой терапии, оценки информативности различных перфузионных характеристик, алгоритма применения методов нейровизуализации.

Кроме того, для расширения доступности оценки перфузионных исследований существует потребность в универсальных программных инструментах, которые не зависят от производителя и возможностей рабочей станции оборудования, на котором проведено диагностическое исследование.

В связи с изложенным, оценка диагностической значимости и ограничений параметров ПКТ и ПМРТ в дифференциальной диагностике продолженного роста церебральных опухолей и лучевого повреждения головного мозга является актуальной задачей.

Цель исследования — усовершенствовать дифференциальную диагностику продолженного роста и лучевого повреждения головного мозга у пациентов с глиобластомами и иными новообразованиями головного мозга на основе оптимизации диагностического применения ПКТ и ПМРТ.

Задачи исследования

1. Оценить МР-семиотику продолженного роста церебральных опухолей головного мозга, оценить возможности метода в дифференциальной диагностике с лучевыми повреждениями головного мозга.

2. Определить информативность ПКТ и ПМРТ в дифференциальной диагностике продолженного роста опухолей и лучевого повреждения головного мозга у пациентов на разных сроках после окончания комбинированного лечения. Оценить динамику изменения перфузионных показателей при лучевом повреждении и продолженном росте церебральных опухолей на разных сроках после окончания комбинированного лечения, выявить наиболее эффективные показатели для разграничения двух

процессов.

3. Разработать инструмент для постпроцессинговой оценки перфузионных исследований головного мозга, независимый от производителя оборудования, сравнить его эффективность с сертифицированными средствами для анализа изображений.

4. С помощью дискриминантного анализа стратифицировать пациентов на группы продолженный рост — лучевое повреждение при глиобластомах и других глиальных опухолях с помощью сочетания ПКТ и ПМРТ.

5. Модифицировать существующий алгоритм этапного использования различных методов нейровизуализации у пациентов после комбинированного лечения.

Научная новизна

Впервые показано, что перфузионная компьютерная томография в отличие от перфузионной магнитно-резонансной томографии на этапе 48 часов после завершеного комбинированного лечения обладает большей информативностью, однако операционные характеристики ПКТ не позволяют рекомендовать её использование на ранних сроках.

Доказано, что продолженный рост злокачественного новообразования при ПКТ и ПМРТ показывает более высокие значения скорости и объема кровотока, сосудистой проницаемости по сравнению с ЛПГМ на этапах 3 и 6 месяцев после окончания лечения.

Впервые оценена динамика перфузионных показателей ПКТ и ПМРТ у пациентов с верифицированными продолженным ростом и лучевым повреждением. Показано, что показатели кровотока изменяются незначительно при продолженном росте, а при постлучевых изменениях происходит резкое снижение перфузии через 6 месяцев, что свидетельствует о том, что истинный лучевой некроз развивается именно на данном этапе.

Впервые в отечественной литературе создана дискриминантная модель, интегрирующая параметры ПКТ и ПМРТ для диагностического применения у больных с церебральными опухолями. Использование предложенных

дискриминантных формул позволяет дифференцировать пациентов в зависимости от числовых значений показателей перфузии.

Разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм для рационального использования методик нейровизуализации у больных с церебральными опухолями.

Теоретическая и практическая значимость

Комплексное динамическое исследование параметров перфузионной компьютерной томографии в сравнении с перфузионной магнитно-резонансной томографией при дифференциальной диагностике продолженного роста и лучевого повреждения у пациентов с глиобластомами и у пациентов с иными глиальными новообразованиями головного мозга позволило выявить умеренные преимущества использования перфузионной компьютерной томографии на ранних сроках. Разработанная программа по оценке перфузионных показателей (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ RU № 2017619549 от 25.08.2017 г.¹) внедрена в практику и позволяет анализировать данные, полученные на томографах, даже без специализированного приложения в рабочей станции. Полученные данные позволят уточнить показания и ограничения для использования перфузионных методик на постоперационном и постлучевом этапах лечения церебральных опухолей.

Методология и методы исследования

Объект исследования – пациенты, имеющие глиому высокой степени злокачественности (Grade IV) и другие гистологические варианты глиальных опухолей головного мозга. Предмет исследования – оценка изменений в ткани головного мозга и параметров его перфузии методами лучевой визуализации при динамическом наблюдении после завершения хирургического и лучевого лечения для распознавания продолженного роста

¹ Текст документа в свободном доступе на сайте справочно-информационного ресурса «Открытые реестры»: https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=EVM&DocNumber=2017619549&TypeFile=html (дата обращения: 05.08.2021 г.).

опухоли и его дифференцировки от ЛПГМ. Исследование имело ретроспективный дизайн с использованием референтного теста.

Общенаучные теоретические методы применялись, в частности, на этапе анализа и обобщения массива литературных сведений по изучаемой проблеме. Логический метод использован на завершающем этапе работы при формулировке рационального диагностического алгоритма. Специальные методы представлены в работе комплексом диагностических технологий: КТ и МРТ с применением контрастных веществ, картирование параметров перфузии и расчет объективных показателей мозгового кровотока, гистологические и иммуногистохимические методы верификации опухолей. Статистическая обработка результатов проведена с помощью методов дескриптивной статистики, расчета непараметрических критериев достоверности, дискриминантного анализа, расчета операционных характеристик тестов и ROC-анализа.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Стандартное МР-исследование с контрастированием после окончания комбинированного лечения не позволяет дифференцировать лучевое повреждение головного мозга от продолженного роста как в группе глиобластомы, так и в группе иных церебральных опухолей. Однако оценка числовых характеристик перфузии/проницаемости, полученных в результате ПКТ и/или ПМРТ на этапе не ранее, чем через 3 месяца после комбинированного лечения, позволяет с большой надежностью диагностировать продолженный рост опухоли.

2. Скорость, объем кровотока и проницаемость сосудистой стенки в зоне интереса являются показателями, наиболее подверженными изменениям у пациентов с продолженным ростом опухолей головного мозга. При этом вариабельность их в зависимости от давности лечения незначительна. Для пациентов с верифицированным лучевым повреждением головного мозга при динамическом наблюдении характерна стадийность изменения показателей перфузии, которая отражает морфологические изменения в зоне некроза.

3. Разработанный программный продукт в виде плагина к системе «Автоплан» позволяет достоверно оценивать скоростные и объемные характеристики ПКТ независимо от рабочей станции томографа, на котором было выполнено исследование.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования обеспечивается достаточным объемом обследованных групп пациентов, а также использованием в качестве референтных тестов высокоинформативных гистологических и гистохимических методов. Нейровизуализация, включая перфузионные исследования, осуществлялась на современном оборудовании для магнитно-резонансной и рентгеновской компьютерной томографии. В работе использованы актуальные международные классификации и критерии мониторинга эффективности лечения опухолей. Доказательность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций основана на адекватном комплексе статистических методов и подтверждена расчетом характеристик диагностической информативности тестов.

Результаты работы представлены, доложены и обсуждены на конференциях, организованных в ГБУЗ СОКОД в 2014–20 гг., конференциях «Аспирантские чтения» (Самара, 2016–19 гг.), Европейском конгрессе радиологов (ECR 2015), Съезде врачей-рентгенологов Приволжского федерального округа (Самара, 2019 г.) и Всероссийском национальном конгрессе «Радиология-2021».

Апробация диссертационной работы проведена на межкафедральном заседании кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом медицинской информатики и кафедры онкологии ФГБОУ ВО СамГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 10 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования

России для опубликования основных результатов диссертационных исследований, получено свидетельство о регистрации программы для ЭВМ.

Внедрение в практику

Предложенный алгоритм нейровизуализации и модифицированный протокол обследования внедрены в практическую деятельность клинических и диагностических отделений ГБУЗ СОКОД. Материалы исследования используются в образовательной деятельности Самарского государственного медицинского университета на кафедре лучевой диагностики и лучевой терапии, кафедре онкологии при обучении студентов и постдипломной подготовке. Разработанная программа применяется в работе врачей-рентгенологов Клиник Самарского государственного медицинского университета и ГБУЗ СОКОД.

Личный вклад автора

Участие автора диссертации было основным на всех этапах: автором проведен подбор и анализ публикаций по тематике диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи, подобраны объем и методы исследований, выполнены клиническое обследование пациентов, включенных в исследование, анализ полученных результатов, выполнена статистическая обработка данных, сформулированы выводы и практические рекомендации. Автором лично проведены КТ и МРТ 102 пациентов, включенных в исследование.

Структура и объем диссертации

Диссертация представлена на 125 страницах текста, включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов, результатов собственных исследований, заключение, выводы, список литературы, состоящий из 262 наименования, в том числе 156 отечественных и 106 зарубежных источников. Работа проиллюстрирована 33 таблицами, 27 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** представлена общая характеристика работы, отражены актуальность исследования и его научная новизна; определены цель и задачи работы; сформулированы положения, выносимые на защиту; раскрыта теоретическая и практическая значимость диссертации.

В **главе 1 «Обзор литературы. Церебральные опухоли: лучевая оценка эффективности комбинированного лечения»** дается обзор существующих методик лучевого исследования пациентов со злокачественными опухолями головного мозга после комбинированного лечения.

В **главе 2 «Материал и методы исследования»** дается общая характеристика обследованных больных, а также методов исследования пациентов.

Общая характеристика обследованных больных

Работа основана на ретроспективном анализе данных 102 больных (50 мужчин и 52 женщины) в возрастном интервале от 24 до 75 лет с установленными первичными церебральными опухолями, проходивших лечение в ГБУЗ СОКОД в период с 2013 по 2017 гг.

По данным гистологической верификации пациенты распределились следующим образом: пациенты, имеющие глиому высокой степени злокачественности G4 (53 человека) и лица, имеющие различные другие гистологические варианты глиальных опухолей мозга (49 пациентов).

Для статистической обработки обследованный контингент был дополнительно распределен на основе данных гистологического исследования с учетом наличия ПРО или ЛПГМ на следующие четыре группы: *группа 1* – продолженный рост глиомы G4 (29 пациентов; 28,4%); *группа 2* – ЛПГМ при глиоме G4 (24 пациента; 23,5%); *группа 3* – продолженный рост других глиальных опухолей ГМ (29 пациентов; 28,4%); *группа 4* – ЛПГМ при других глиальных опухолях ГМ (20 пациентов; 20%).

Критерии включения пациентов в исследуемые группы:

1) диагноз опухоли головного мозга, установленный посредством клинико-неврологического обследования, методов нейровизуализации и результатов гистологического исследования материала, полученного при операции и/или биопсии; 2) завершённое комбинированное лечение; 3) подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании; 4) постконтрастное усиление сигнала в режиме T1 в области удалённой опухоли по данным МРТ в первые 48 часов после завершения комбинированного лечения.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1) отсутствие гистологической верификации; 2) наличие метастатических опухолей головного мозга; 3) отказ от участия в исследовании; 4) аллергические (аллергоподобные) реакции тяжёлого типа на контрастные вещества для КТ или МРТ в анамнезе.

Инструментальные методы исследования

Всем пациентам до проведения лечебных процедур была проведена МРТ с контрастным усилением, а после лечения МРТ с КУ и троекратно ПКТ и ПМРТ. Компьютерная томография выполнялась на 256-срезовом рентгеновском томографе Discovery CT750 HD (General Electric). Построение перфузионных карт и их количественный анализ проводились в рабочей станции в приложении CT Perfusion 4D Neuro. Для проведения МРТ и ПМРТ в исследовании использовался томограф Signa 1,5 T (General Electric). Анализ перфузионных данных МРТ проводился в режиме постпроцессинговой обработки на рабочей станции syngo.via с использованием приложения Inline Perfusion (Siemens).

Референтные гистологические и гистохимические методы исследования

Гистоморфологические методы были использованы у всех пациентов в качестве референтных тестов при исследовании биоптатов ткани опухоли, забранной во время оперативного вмешательства и в послеоперационном периоде.

Методы статистического анализа данных

В работе использованы следующие статистические инструменты: 1) дескриптивная статистика с определением среднего значения по выборке, стандартного отклонения и доверительного интервала 95 % выборки; 2) оценка достоверности различий в независимых группах проводилась непараметрическими методами (критерий Манна-Уитни; критерий Вальда-Волфовица); 3) оценка достоверности различий в зависимых группах проводилась непараметрическими методами (критерий Вилкоксона; тест знаков); 4) дискриминантный анализ; 5) вычисление критериев диагностической информативности и ROC-анализ.

Глава 3 «Результаты собственных исследований» представляет описание хода исследования и анализ полученных результатов.

В исследовании подробно изучены два диагностических метода — ПКТ и ПМРТ. Вследствие того, что процесс обработки ПКТ является зависимым от поставщика оборудования и оснащения рабочей станции, была разработана программа для анализа данных КТ-перфузии, полученных на сканере любого производителя, на основе метода деконволюции. На продукт получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ RU № 2017619549 от 25.08.2017 г.

Были выявлены три варианта изменения очага постконтрастного усиления: 1) уменьшение и полное исчезновение с формированием зоны кистозно-глиозных изменений вещества головного мозга; 2) стабилизация очага: размер и характер усиления сигнала оставались без изменений при повторном исследовании; 3) постепенное увеличение очага с повышением

усиления сигнала на T1-ВИ. Пациенты с подобными изменениями направлялись на ПКТ и ПМРТ. Согласно дизайну исследования, при стабилизации процесса или уменьшении постконтрастного усиления на МРТ пациенты исключались из исследования, так как у них больше не стоял вопрос о дифференцировке продолженного роста и ЛПГМ. На дальнейший этап исследования (3 или 6 месяцев после окончания лечения) переходили пациенты, у которых стандартное МРТ с КУ не позволяло однозначно исключить прогрессию. Важным отличием от предыдущих исследований стал более высокий уровень референтного подтверждения: при подозрении на продолженный рост опухоли проводилось гистологическое исследование.

Для оценки эффективности применения ПКТ и ПМРТ мы использовали одинаковую последовательность действий для анализа данных: 1) изучение достоверности разницы значений перфузионных параметров в группах продолженного роста опухоли и ЛПГМ для каждого временного периода (48 часов, 3 и 6 месяцев); 2) изучение динамики показателей перфузии в разных группах; 3) проведение ROC-анализа для оценки информативности тестов на разных сроках; 4) выполнение многофакторного дискриминантного анализа, результаты которого позволяют определить прогностическую группу, к которой можно отнести пациента в зависимости от сроков обследования с учетом данных как ПКТ, так и ПМРТ.

*Результаты магнитно-резонансной томографии с контрастным
усилением после комбинированного лечения*

При анализе стандартного МРТ с КУ после окончания комбинированного лечения не было найдено достоверных различий в сигнальных характеристиках и паттернах контрастного усиления в группах ПРО и ЛПГМ как у пациентов с глиобластомой, так и при иных опухолях головного мозга.

Установлено, что для дифференциальной диагностики контрастно-позитивного очага у пациентов с подозрением на ПРО требуется использование дополнительных методик нейровизуализации. В связи с

невозможностью выполнения ПЭТ, всем пациентам были проведены ПКТ и ПМРТ в режиме оценки T2*-перфузии.

Анализ результатов ПКТ у пациентов исследуемых групп на разных сроках после окончания лечения

В исследовании представлены результаты дескриптивной статистики показателей ПКТ у больных с постлучевым некрозом и продолженным ростом различных гистологических типов опухоли головного мозга через 48 часов, 3 и 6 месяцев после окончания комбинированного лечения.

Показатели перфузии меняются со временем, в большинстве случаев увеличиваются при продолженном росте преимущественно в группе глиобластом и в меньшей степени при других глиальных опухолях головного мозга. При лучевых повреждениях наблюдается тенденция умеренного снижения показателей перфузии в период до 3 месяцев после окончания комбинированного лечения и выраженное снижение в период 3–6 месяцев, что обусловлено морфологическими изменениями области лучевого повреждения.

Так, в частности, при сравнении показателей ПКТ в динамике в группе больных с лучевым повреждением головного мозга при глиобластоме отмечается достоверное по статистическим тестам уменьшение показателей CBF, CBV и PS через 3 месяца по сравнению с 48 часами после окончания лечения (CBV снижалось на 18 %, CBV на 13 %, PS на 55 %), а также достоверное по двум тестам снижение показателей CBF, CBV, TTP и PS через 6 месяцев по отношению к 3 месяцам после окончания комбинированного лечения опухоли головного мозга (CBF снижалось на 65 %, CBV на 49 %, TTP на 10 %, PS на 50 %). Такие изменения соответствуют патогенетическому механизму развития лучевого повреждения головного мозга: на раннем этапе преобладают явления альтерации, для которых характерен отек и повышение проницаемости сосудов, а на поздних стадиях, через 3 и преимущественно 6 месяцев, когда

развивается лучевой некроз, наблюдается выраженное снижение кровотока с понижением проницаемости сосудов (рис. 1).

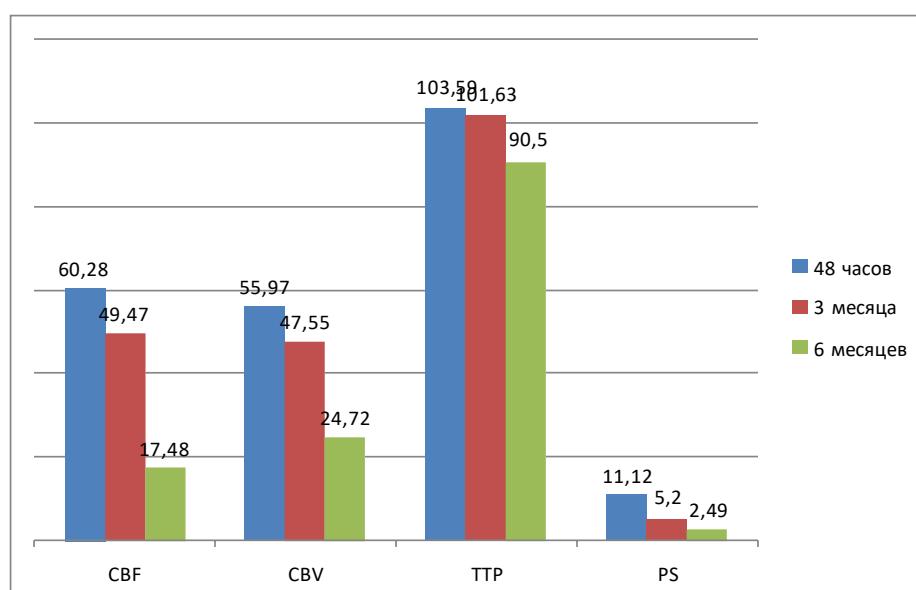


Рисунок 1. Гистограмма изменения показателей перфузии в группе лучевого повреждения головного мозга при глиобластоме

Среди исследуемых показателей возрастающее со временем высокое качество продемонстрировали CBV и CBF. Описанные тенденции позволяют рекомендовать использование методики ПКТ не ранее, чем через 3 месяца после лучевой терапии, а для эффективного применения в обязательном порядке учитывать время после лечения, так как пороговые значения изменяются в зависимости от этапа (табл. 1–4).

Таблица 1

Средние значения показателей ПКТ с 95 % доверительным интервалом у больных с продолженным ростом глиомы G4 головного мозга через 48 часов, 3 и 6 месяцев после комбинированного лечения (группа 1)

Показатели	48 часов	3 месяца	6 месяцев
	X (95 % ДИ)	X (95 % ДИ)	X (95 % ДИ)
CBF, мл/100 мл/мин	89,30 (78,36–90,25)	91,57 (80,71–92,43)	93,10 (82,35–93,86)
CBV, мл/1000 мл	80,69 (79,88–81,49)	83,63 (80,89–85,37)	85,39 (84,61–87,16)
TTP, 0,1 с	115,52 (114,77–116,26)	117,94 (117,06–118,83)	112,38 (111,52–113,24)
PS, 0,5 мл/100 мл/мин	30,94 (28,24–33,63)	33,01 (28,36–36,65)	34,55 (31,09–37,00)

Таблица 2

Средние значения показателей ПКТ с 95 % ДИ у больных с лучевыми повреждениями головного мозга в группе больных с глиобластомой головного мозга через 48 часов, 3 и 6 месяцев после комбинированного лечения (группа 2)

Показатели	48 часов	3 месяца	6 месяцев
	Х (95 % ДИ)	Х (95 % ДИ)	Х (95 % ДИ)
CBF, мл/100 мл/мин	60,28 (52,36–66,21)	49,47 (39,18–56,75)	17,48 (16,84–24,13)
CBV, мл/1000 мл	55,97 (51,20–60,74)	47,55 (43,10–50,99)	24,72 (18,04–37,39)
ТТР, 0,1 с	103,59 (102,24–104,94)	101,63 (100,73–102,52)	90,50 (89,78–91,22)
PS, 0,5 мл/100 мл/мин	11,12 (10,64–11,60)	5,20 (4,84–5,57)	2,49 (2,38–2,59)

Таблица 3

Средние значения показателей ПКТ с 95 % ДИ у больных с продолженным ростом глиальной опухоли головного мозга через 48 часов, 3 и 6 месяцев после комбинированного лечения (группа 3)

Показатели	48 часов	3 месяца	6 месяцев
	Х (95 % ДИ)	Х (95 % ДИ)	Х (95 % ДИ)
CBF, мл/100 мл/мин	85,21 (82,59–87,82)	88,24 (87,48–89,01)	89,98 (82,33–93,63)
CBV, мл/1000 мл	78,56 (77,87–79,26)	80,73 (70,01–86,44)	84,42 (73,74–89,11)
ТТР, 0,1 с	104,06 (103,28–104,83)	108,59 (100,73–112,45)	111,59 (103,84–115,33)
PS, 0,5 мл/100 мл/мин	28,86 (28,25–29,46)	30,42 (28,13–35,71)	30,38 (27,80–37,96)

Таблица 4

Средние значения показателей ПКТ с 95 % ДИ у больных с лучевым повреждением глиальной опухоли головного мозга через 48 часов, 3 и 6 месяцев после комбинированного лечения (группа 4)

Показатели	48 часов	3 месяца	6 месяцев
	Х (95 % ДИ)	Х (95 % ДИ)	Х (95 % ДИ)
CBF, мл/100 мл/мин	61,18 (51,33–64,32)	47,77 (39,88–53,15)	17,11 (14,14–22,03)
CBV, мл/1000 мл	54,97 (50,20–60,66)	47,33 (43,11–50,81)	14,02 (7,14–26,19)
ТТР, 0,1 с	101,43 (101,24–105,04)	103,61 (101,13–105,12)	100,10 (89,31–102,21)
PS, 0,5 мл/100 мл/мин	11,21 (10,33–12,30)	5,55 (4,41–5,87)	2,41 (2,12–2,68)

Следующим этапом работы стало проведение анализа диагностической эффективности показателей перфузионной КТ в распознавании продолженного роста опухолей головного мозга. Данный анализ проводился путем расчета операционных характеристик и построения ROC-кривых. Проведена диагностика продолженного роста в объединенной группе опухолей головного мозга (группы 1 и 3). Методикой для референтной оценки продолженного роста явилось гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптата головного мозга через 48 часов, 3 месяца и 6 месяцев после окончания комбинированного лечения опухоли головного мозга.

На рисунке 2 представлены изображения ROC-кривых некоторых показателей перфузионных КТ на этапе 48 часов после окончания комбинированного лечения опухолей головного мозга.

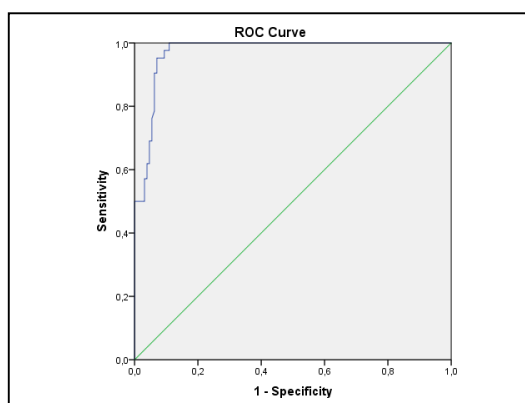


Рисунок 2. ROC-кривая информативности CBF при диагностике продолженного роста опухоли головного мозга через 6 месяцев после окончания лечения

Через 48 часов после окончания комбинированного лечения наибольшие показатели информативности были выявлены у CBF и CBV. Для показателей, полученных через 3 месяца после окончания комбинированного лечения, было характерно большее качество информативности: увеличились показатели и чувствительности, и специфичности, и площади под кривой. При этом качество информативности CBF, CBV и PS оценивается как отличное, а TTP — как хорошее. Результаты ROC-анализа диагностики продолженного роста опухоли головного мозга с помощью показателей ПКТ

через 6 месяцев после окончания комбинированного лечения представлены в таблице 5. Для показателей CBF, CBV и PS наблюдается аналогичная тенденция по дальнейшему увеличению показателей информативности.

Таблица 5

Результаты ROC-анализа диагностики продолженного роста опухолей головного мозга с помощью показателей ПКТ через 6 месяцев после окончания комбинированной терапии

Показатели	Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь под ROC	Пороговое значение
CBF КТ	98,5	94,5	0,985	60,1
CBV КТ	95,0	93,4	0,965	55,0
TTP КТ	73,5	70,5	0,753	88,0
PS КТ	95,5	93,5	0,977	11,6

Разработка программы для оценки ПКТ

Для расширения сферы использования и доступности методики ПКТ нами было принято решение о разработке информационной технологии для оценки перфузии головного мозга. При создании программы анализа КТ-перфузии использован язык C++ и программное обеспечение библиотеки Medical Imaging Interaction Toolkit (Nolden M. et al., 2013). Разработанный алгоритм построен на основе алгоритма обратной свертки, обеспечивающего интерактивное получение перфузионных показателей мозгового кровотока. Главным преимуществом программы является ее способность выполнять обработку изображений, включая 3D-реконструкции, на стандартном персональном компьютере, используя формат DICOM (рис.3 и 4). Сопоставление числовых перфузионных параметров, полученных с помощью разработанной информационной технологии и приложения Perfusion 4D Neuro рабочей станции GE AW Server, показало отсутствие значимых различий в показателях, полученных с помощью двух систем.

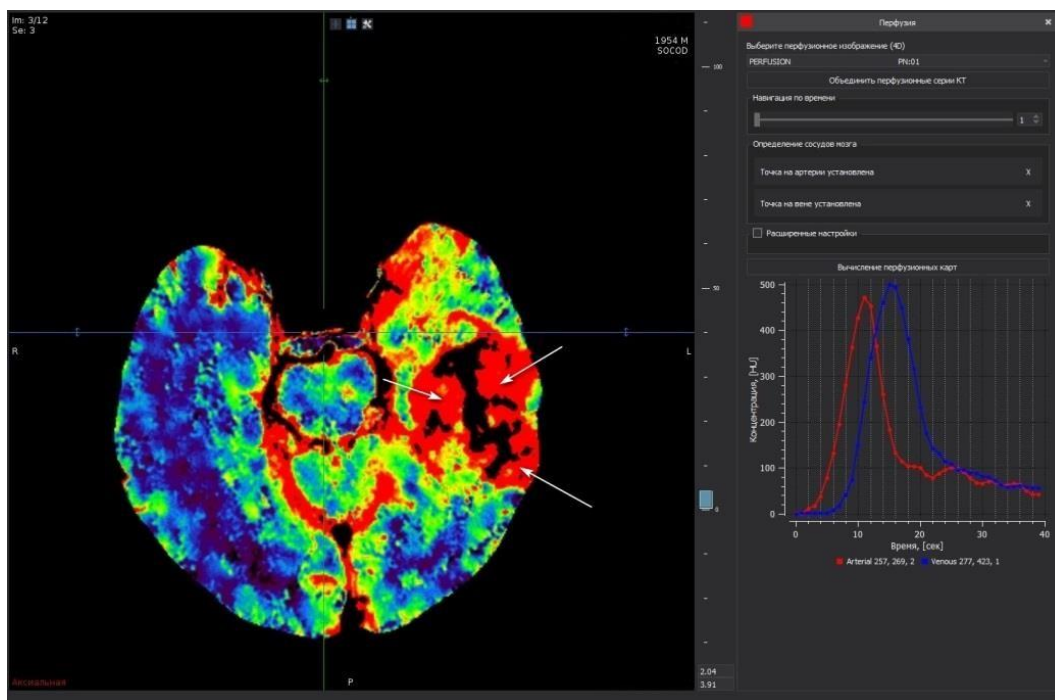


Рисунок 3. Графический интерфейс разработанной программы анализа КТ-перфузии. Представлены данные пациента с верифицированным продолженным ростом глиобластомы. На перфузионной карте (слева) в левой височной доле определяется зона значительного повышения уровня CBV (стрелки)

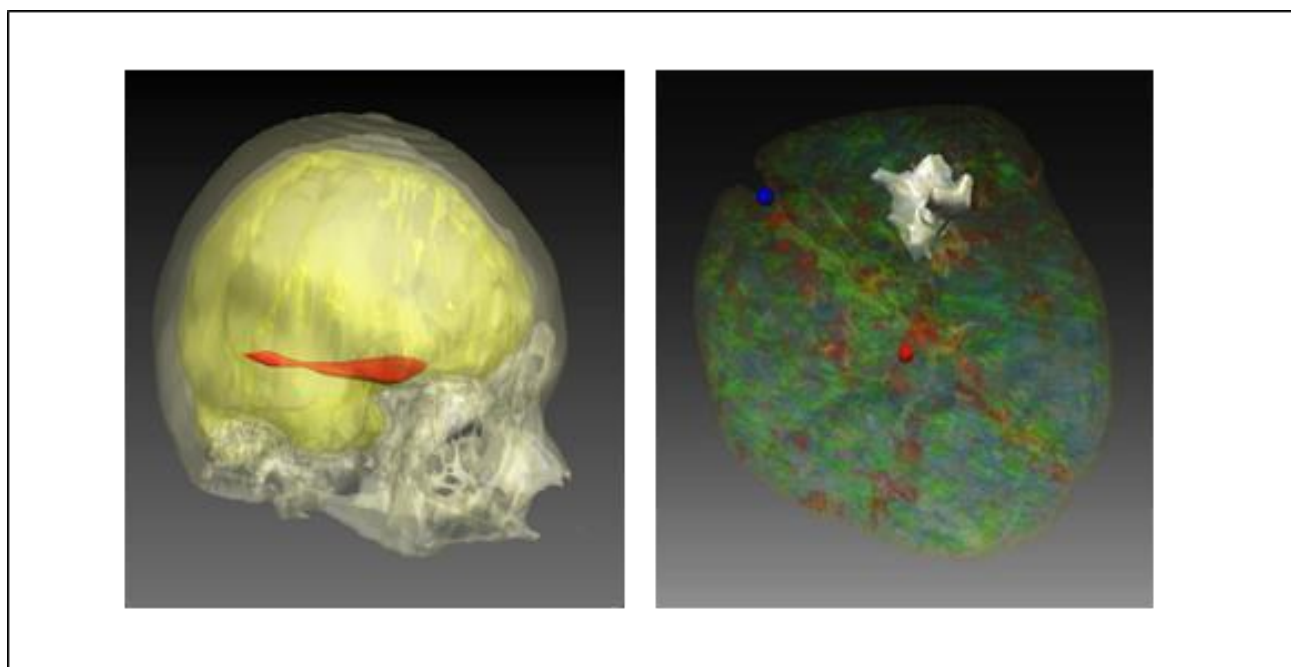


Рисунок 4. Сегментация и 3D моделирование очаговых изменений по данным КТ-перфузии системе «Автоплан»: слева – очаг продолженного роста глиобластомы (красный цвет); справа – область постлучевого некроза некроз (серый цвет). Наблюдения выполнены у пациентов через 6 месяцев после завершения комбинированного лечения глиобластом

*Анализ результатов ПМРТ у пациентов исследуемых групп на разных
сроках после окончания лечения*

Методика анализа результатов ПМРТ была аналогична по последовательности действий ранее описанному анализу данных ПКТ.

На этапе 48 часов после окончания комбинированного лечения чувствительность и специфичность ПМРТ ниже, чем у ПКТ, при этом на более поздних сроках методы показывают практически равную эффективность. Для данных ПМРТ также справедливо утверждение о незначительном изменении перфузии со временем при продолженном росте опухоли и умеренное снижение перфузии в период до 3 месяцев с выраженным снижением в период 3–6 месяцев в группах с ЛПГМ (табл. 6, 7).

Таблица 6

Результаты ROC-анализа диагностики продолженного роста опухолей
головного мозга с помощью показателей ПМРТ через 3 месяца после
окончания комбинированной терапии

Показатели	Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь под кривой	Пороговое значение
CBF КТ	95,3	95,0	0,952	62,9
CBV КТ	93,8	91,0	0,942	60,4
TTP КТ	73,1	71,2	0,724	107,3
PS КТ	91,0	92,1	0,935	12,1

Таблица 7

Результаты ROC-анализа диагностики продолженного роста опухолей
головного мозга с помощью показателей ПМРТ через 6 месяцев после
окончания комбинированной терапии

Показатели	Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь под кривой	Пороговое значение
CBF КТ	97,1	95,5	0,978	64,2
CBV КТ	97,0	94,4	0,970	57,0
TTP КТ	77,5	74,5	0,783	105,2
PS КТ	95,5	93,5	0,977	8,6

*Результаты многомерного дискриминантного анализа в диагностике
исходов комбинированного лечения опухоли головного мозга*

Для создания математических моделей перфузионных типов исходов опухолей головного мозга после проведенного комбинированного лечения нами были выбраны показатели перфузионной компьютерной и магнитно-резонансной томограмм CBV, CBF, TTP и PS. Математические дискриминантные модели создавались в трех временных интервалах — через 48 часов, 3 месяца и 6 месяцев после окончания комбинированного лечения.

С помощью дискриминантных функций вычислены классификационные метки перфузионных типов исходов лечения опухолей головного мозга. Разделение пациентов на группы на основе дискриминантной модели представлено на рисунке 5.

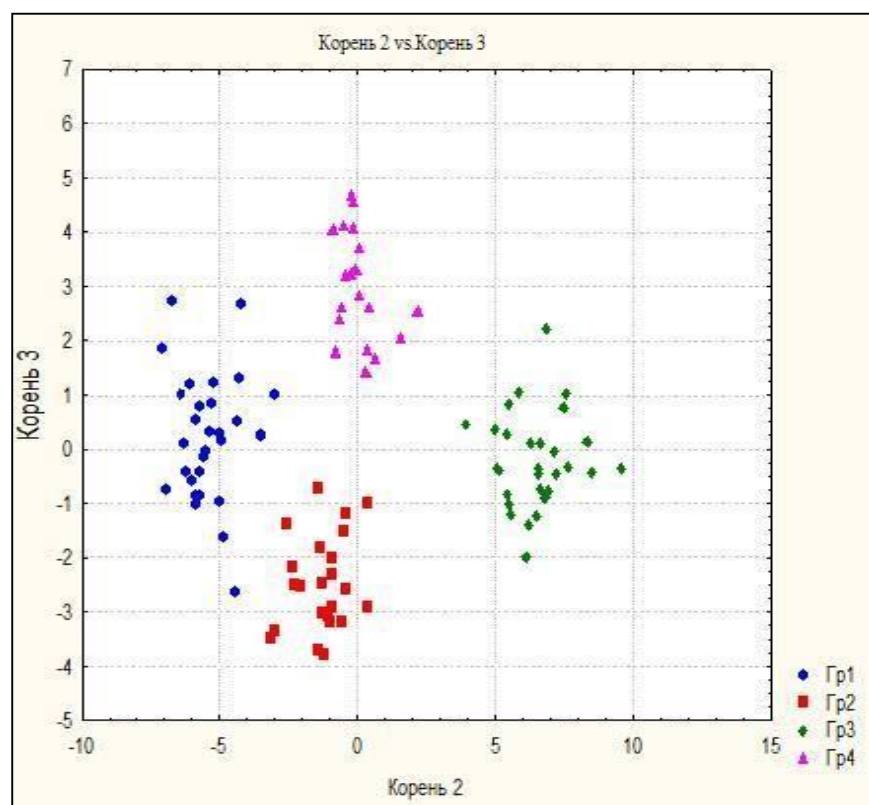


Рисунок 5. Диаграмма рассеяния канонических значений на основе дискриминантной модели на этапе 3 месяца после окончания комбинированного лечения.

Условные обозначения: Гр1 — продолженный рост глиобластомы; Гр2 — ЛПГМ у пациентов с глиобластомой; Гр3 — продолженный рост других глиальных опухолей; Гр4 — ЛПГМ у пациентов с другими глиальными опухолями

В работе приведены полученные модели, с помощью которых по итогам анализа дискриминантных функций можно вычислить классификационные метки перфузионных типов исходов лечения опухолей головного мозга через 48 часов, 3 или 6 месяцев после его окончания.

В главе 4 «Заключение (Обсуждение результатов исследования)» обобщены результаты исследования, а также предложен диагностический алгоритм для эффективного применения различных методов нейровизуализации в послеоперационном периоде лечения церебральных опухолей (рис. 6).

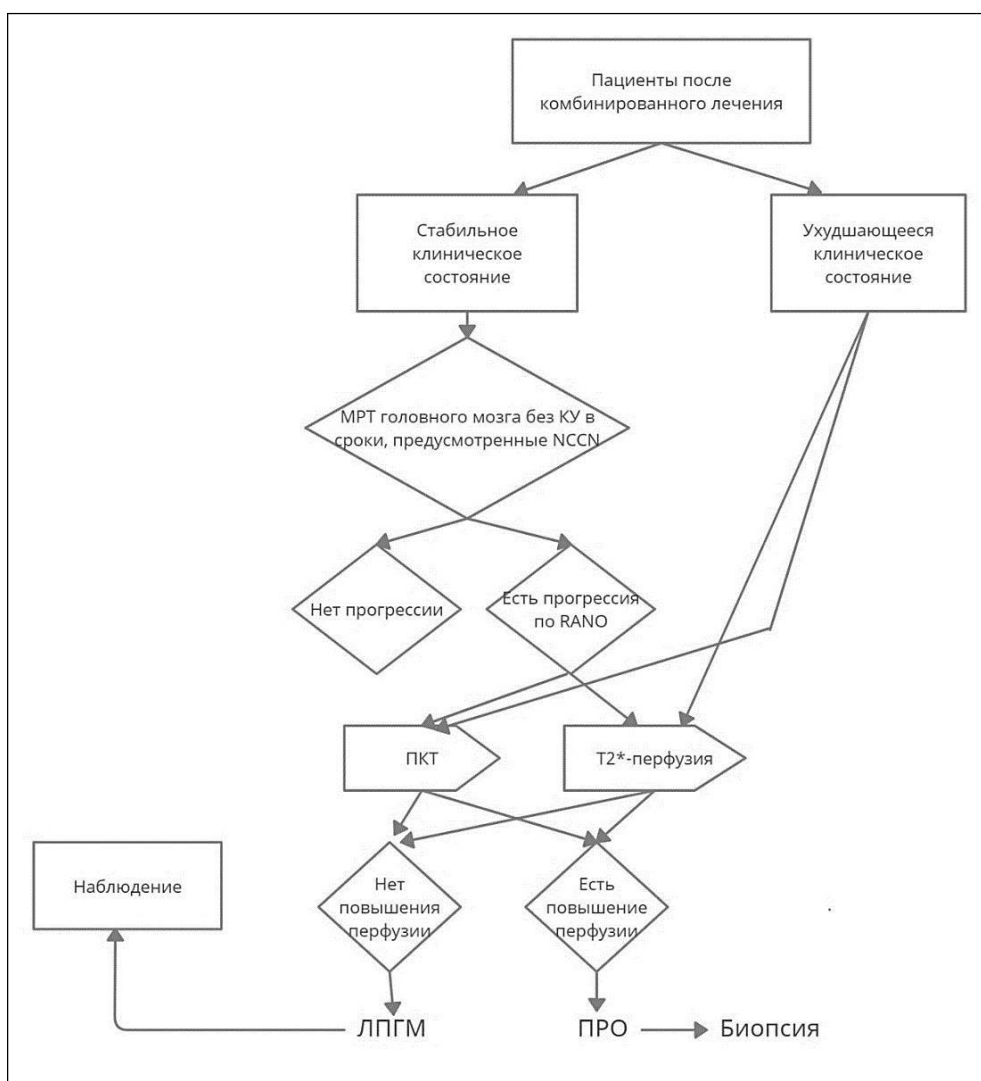


Рисунок 6. Диагностический алгоритм для эффективного применения различных методов нейровизуализации после завершения комбинированного лечения церебральных опухолей. Принцип использования алгоритма представлен в п. 2 раздела «Практические рекомендации»

ВЫВОДЫ

1. Стандартная МРТ головного мозга с контрастным усилением у пациентов после комбинированного лечения церебральных опухолей как при глиобластомах, так и при других глиальных опухолях, обладает недостаточной диагностической эффективностью для дифференциальной диагностики продолженного роста опухоли и лучевого повреждения головного мозга.

2. Использование перфузионной компьютерной томографии и перфузионной магнитно-резонансной томографии позволяет на сроках 3 и 6 месяцев после окончания лечения дифференцировать продолженный рост опухоли и лучевое повреждение. При этом наибольшей информативностью обладают показатели CBF при ПКТ (iAUC 0,955 через 3 месяца и 0,985 через 6 месяцев) и CBF при ПМРТ (iAUC 0,952 через 3 месяца и 0,978 через 6 месяцев). Перфузионная КТ и в особенности ПМРТ обладают меньшей информативностью в срок 48 часов после окончания терапии, что не позволяет рекомендовать их для эффективной дифференцировки указанных состояний.

3. Предложенная дискриминантная модель интегрирует комплекс параметров ПКТ и ПМРТ на различных сроках после завершения лечения, обладает минимальным значением λ -Уилкса и позволяет дифференцировать продолженный рост и лучевое повреждение головного мозга при глиобластомах и других глиальных опухолях.

4. Использование предложенного алгоритма позволяет рационально применять различные методы нейровизуализации для оценки эффективности терапии опухолей головного мозга. Применение перфузионных методик целесообразно при подозрении на прогрессию по критериям RANO в сроки не ранее трех месяцев после завершения лечения, а при отсутствии указанных признаков целесообразно ограничиться контрастной МРТ головного мозга.

5. Разработанная информационная технология и компьютерная программа для оценки данных ПКТ является универсальным инструментом, который позволяет анализировать перфузионную картину головного мозга независимо от производителя томографического оборудования и расширяет сферу применения ценного диагностического метода в нейроонкологии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано использовать перфузионные методики для дифференциальной диагностики продолженного роста и лучевых повреждений головного мозга на сроках не ранее 3 месяцев после окончания комбинированного лечения.

2. В группе стабильных пациентов при наличии прогрессии опухоли по МР-критериям RANO рекомендовано первоочередное выполнение T2* МР-перфузии или ПКТ до выполнения контрастного исследования. У пациентов с нестабильной клинической картиной целесообразно расширить стандартный МР-протокол контрастного исследования дополнительной оценкой T2* МР-перфузии, а при невозможности выполнения данного метода — ПКТ. При превышении пороговых значений CBV, CBF и PS пациенту устанавливается лучевая картина продолженного роста, и он направляется на гистологическую верификацию. При получении числовых характеристик перфузии ниже пороговых врачу следует ориентироваться на начало предложенного алгоритма и повторять исследования после завершения комбинированного лечения согласно установкам NCCN, т. е. через 2–8 недель, далее через 3 месяца в период до 3 лет и через 6 месяцев после 3 лет.

3. Рекомендовано использовать предложенные дискриминантную модель и разработанную программу для эффективной дифференцировки ПРО и ЛПГМ в зависимости от значений показателей ПКТ и ПМРТ на разных сроках после окончания лечения.

СПИСОК НАУЧНЫХ ТРУДОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Капишников, А.В, Баландина, А.В. Возможности перфузионной компьютерной томографии в дифференциальной диагностике продолженного роста и постлучевого некроза глиобластом головного мозга / А.В. Капишников, А.В. Баландина // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. — 2014. — Т. 16. — № 5–4. — С. 1277–1281.

2. Баландина, А.В., Капишников, А.В., Козлов, С.В., Королев, Д.Г. Применение перфузионной компьютерной томографии при первичных злокачественных опухолях головного мозга / А.В. Баландина, А.В. Капишников, С.В. Козлов, Д.Г. Королев // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. — 2015. — Т. 17. — № 2–3. — С. 487–494.

3. Баландина, А.В., Капишников, А.В., Козлов, С.В. Возможности магнитно-резонансной и перфузионной компьютерной томографии в диагностике глиальных опухолей головного мозга / А.В. Баландина, А.В. Капишников, С.В. Козлов // Казанский медицинский журнал. — 2015. — Т. 96. — № 6. — С. 949–952. — DOI 10.17750/KMJ2015-949.

4. Kapishnikov, A, Balandina, A. CT perfusion in the differential diagnosis of post-radiation necrosis and continued growth of brain tumors / A. Kapishnikov, A. Balandina // European Congress of Radiology EPOS. – 2015. Electronic resource. – DOI 10.1594/ecr2015/C-2535.

5. Баландина А.В., Капишников А.В., Козлов С.В. Применение перфузионной КТ для дифференциальной диагностики глиобластом / А.В. Баландина, А.В. Капишников, С.В. Козлов // Сборник тезисов международной научно-практической конференции «Съезд радиологов и онкологов». Уфа. 16–18 июня 2016 г. — Уфа, 2016. — С. 26–29.

6. Баландина, А.В. Применение перфузионной компьютерной томографии при первичных злокачественных опухолях головного мозга /

А.В. Баландина, Т.Г. Золотарева, С.В. Козлов // Новые технологии в онкологии: Сборник материалов ежегодной научно-практической конференции, Самара, 06–07 декабря 2017 года. — Самара: Самарский государственный медицинский университет, 2017. — С. 10–12.

7. Баландина А.В., Золотарева Т.Г., Козлов С.В., Капишников А.В. Применение перфузионной КТ для дифференциальной диагностики постлучевого некроза и продолженного роста опухоли головного мозга / А.В. Баландина, Т.Г. Золотарева, С.В. Козлов, А.В. Капишников // Сборник тезисов международной научно-практической конференции «10 Съезд онкологов и радиологов». Санкт-Петербург, 22–25 апреля 2017 г. — СПб., 2017. — С. 68–71.

8. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017619549 Российская Федерация. Программа для анализа КТ-перфузии головного мозга: № 2017616535: заявл. 05.07.2017: опубл. 25.08.2017 / А.В. Колсанов, А.В. Баландина, П.М. Зельтер [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

9. Баландина, А.В., Зельтер, П.М., Капишников, А.В., Козлов, С.В., Колсанов А. В., Чаплыгин С. С. Информационная технология анализа КТ-перфузии в оценке эффективности лечения глиобластом / А.В. Баландина, П.М. Зельтер, А.В. Капишников [и др.] // Исследования и практика в медицине. — 2020. — Т. 7. — № 3. — С. 83–90. — DOI 10.17709/2409-2231-2020-7-3-8.

10. Баландина, А.В., Козлов, С.В., Каганов, О.И. Методика анализа КТ-перфузии в оценке эффективности лечения глиобластом / А.В. Баландина, С.В. Козлов, О.И. Каганов // Новые технологии в онкологии: Сборник материалов ежегодной научно-практической конференции, Самара, 03–04

декабря 2020 года. — Самара: Самарский государственный медицинский университет, 2020. — С. 24–27.

11. Баландина, А.В., Капишников, А.В., Зельтер, П.М., Козлов, С.В., Колсанов А. В., Чаплыгин С. С. Дифференциальная диагностика продолженного роста и постлучевого некроза глиобластом на основе цифрового анализа КТ-перфузии головного мозга / А.В.Баландина, А.В.Капишников, П.М.Зельтер [и др.] // Материалы XV Юбилейного Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2021». 25-27 июня 2021 г. – М., 2021. – С.137.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал

ГБУЗ СОКОД — Государственное Бюджетное Учреждение «Самарский областной онкологический диспансер»;

ГМ — головной мозг;

КВ — контрастное вещество;

КТ — компьютерная томография;

ЛПГМ — лучевое повреждение головного мозга;

МР-спектроскопия — магнитно-резонансная спектроскопия;

МРТ — магнитно-резонансная томография;

ПКТ — перфузионная компьютерная томография;

ПМРТ — перфузионная магнитно-резонансная томография;

ПРО — продолженный рост опухоли;

ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография;

T1-ВИ — взвешенные изображения времени продольной релаксации;

T2-ВИ — взвешенные изображения времени поперечной релаксации;

CBF — объемная скорость кровотока (cerebral blood flow);

CBV — объем мозгового кровотока (cerebral blood volume);

DICOM — стандарт цифровых медицинских изображений и документов пациентов (Digital Imaging and Communications in Medicine);

NCCN — Североамериканская ассоциация онкологов (National Comprehensive Cancer Network);

PS — проницаемость при оценке перфузии;

RANO — критерии оценки ответа опухоли на лечение в нейроонкологии (The Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria);

ROC-анализ — анализ классификаций с применением ROC-кривых (receiver operating characteristic, рабочая характеристика приемника);

TTP — время достижения пика контрастного усиления (time to peak).