

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА МАРКИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНЫХ СПИНОВ (ASL-ПЕРФУЗИЯ) ДЛЯ ОЦЕНКИ РЕЗИДУАЛЬНОЙ ТКАНИ ГЛИОБЛАСТОМЫ

М.С. Бунак, мл. науч. сотр.

М.В. Вишнякова, д. м. н., профессор кафедры лучевой диагностики, руководитель рентгенологического отдела

Г.А. Сташук, д. м. н., профессор кафедры лучевой диагностики, гл. науч. сотр.

Р.Г. Биктимиров, к. м. н., ст. науч. сотр.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского»,

ул. Щепкина, 61/2, корп. 1, Москва, 129110, Российская Федерация

USING THE ARTERIAL SPINS LABELING METHOD (ASL-PERFUSION) FOR EVALUATION OF GLIOBLASTOMA RESIDUAL TISSUE

M.S. Bunak, Junior Researcher; orcid.org/0000-0001-6436-0249

M.V. Vishnyakova, Dr. Med. Sc., Professor of the Chair of Radiology, Head of Radiology Department;
orcid.org/0000-0003-3838-636X

G.A. Stashuk, Dr. Med. Sc., Professor of the Chair of Radiology, Chief Researcher;
orcid.org/0000-0003-1058-0611

R.G. Biktimirov, Cand. Med. Sc., Senior Researcher; orcid.org/0000-0003-4020-158X

Moscow Regional Research and Clinical Institute,
ul. Shchepkina, 61/2, korpus 1, Moscow, 129110, Russian Federation

Цель исследования – изучить эффективность применения ASL-перфузии в качестве метода оценки гемодинамики и выявления остаточной ткани опухоли после оперативного лечения.

Материал и методы. Обследованы 56 пациентов после хирургического удаления глиобластомы (GRADE IV). Определялись средние показатели CBF в трех разных участках – в предположительной ткани опухоли (ПТО) с максимальной перфузией, в послеоперационной рубцовой ткани (ПРТ) и в белом веществе (БВ) на уровне семиовальных центров противоположного полушария. В зависимости от показателей CBF пациенты были разделены на две группы.

Результаты. В 1-ю группу включены 38 (67,9%) пациентов со средним показателем CBF в ПТО $137,6 \pm 35,2$ ($79,6 - 227,6$) мл/100 г/мин. В данном участке CBF был в 6–8 раз выше, чем в БВ, и в 5–6 раз выше показателей кровотока в ПРТ.

Группа 2 состояла из 18 (32,1%) пациентов без патологического повышения CBF на фоне ПРТ: $22,3 \pm 5,9$ ($13,9 - 37,1$) мл/100 г/мин.

Уровень CBF в ПРТ у пациентов 1-й и 2-й групп достоверно не различался ($p=0,52$). Также не выявлено статистически значимых различий между группами по уровню CBF в БВ ($p=0,96$).

Заключение. Возможностей ASL-перфузии достаточно для выявления остаточной ткани опухоли после хирургического лечения глиом высокой степени злокачественности, что является решающим фактором для выбора подходящего варианта дальнейшего лечения.

Ключевые слова: ASL-перфузия; глиобластома; магнитно-резонансная томография; резидуальная опухоль.

Для цитирования: Бунак М.С., Вишнякова М.В., Сташук Г.А., Биктимиров Р.Г. Применение метода маркирования артериальных

Objective. To evaluate the efficiency of ASL-perfusion as a method of estimating of hemodynamics and detection of residual tumor tissue after surgical treatment of glioblastoma.

Material and methods. 56 patients after brain tumor's surgical resection of glioblastoma (GRADE IV). CBF values were determined in 3 different areas – in the presumed tumor tissue with maximum perfusion, in the postoperative scar tissue and in the deep white matter of the opposite hemisphere. All patients were divided into 2 groups according to CBF value.

Results. 1st group: 38 (67.9%) patients – the average CBF in suspected tumor was 137.6 ± 35.2 ($79.6 - 227.6$) ml/100 g/min. It was 6–8 times higher than CBF in the deep white matter of the opposite hemisphere, and 5–6 times higher than in the postoperative scars.

2nd group: 18 (32.1%) patients with no pathological elevation of CBF in postoperative scar tissue. CBF there was 22.3 ± 5.9 ($13.9 - 37.1$) ml/100 g/min. CBF in white matter in the contralateral hemisphere was similar.

There was no significant differences in CBF of scar tissue ($p=0,52$) and in white matter of contralateral hemisphere ($p=0,96$) in both groups.

Conclusion. The possibilities of ASL-perfusion are enough to estimating of hemodynamics and detection of residual tumor tissue after surgical removed glioblastoma.

Index terms: ASL-perfusion; glioblastoma; magnetic resonance imaging; residual tumor tissue.

For citation: Bunak M.S., Vishnyakova M.V., Stashuk G.A., Biktimirov R.G. Using the arterial spins labeling method (ASL-perfusion) for evaluation of glioblastoma residual tissue. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2018; 99 (6): 305–9 (in Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2018-99-6-305-309

Введение

После оперативного лечения пациентов с глиобластомой МРТ-контроль является важным методом нейровизуализации, как для оценки объема проведенной операции, так и для выявления остаточной ткани опухоли. Рост глиобластомы чаще всего сопровождается нарушением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и характеризуется повышенными показателями гемодинамики (CBV, CBF), что связано с выраженным опухолевым ангиогенезом [1, 2]. Однако в области хирургического вмешательства, преимущественно в периферических отделах послеоперационного ложа, также отмечается разрушение ГЭБ. Для обоих случаев свойственно накопление контрастного препарата, что затрудняет дифференцирование остаточной ткани опухоли на фоне послеоперационных рубцово-атрофических изменений вещества мозга [3]. Одним из подходов к визуализации резидуальной ткани глиобластомы является проведение перфузионных КТ и МРТ. В нашем исследовании будет изучена эффективность применения ASL-перфузии в качестве метода оценки гемодинамики и выявления остаточной ткани опухоли после оперативного лечения.

Материал и методы

В отделении рентгенологии МОНКИ им. М.Ф. Владимирского были выполнены МРТ-исследования у 56 пациентов (32 (57,1%) мужчины и 24 (42,9%) женщины), которым было проведено хирургическое удаление опухоли головного мозга. В результате оперативного лечения, по данным гистологического исследования, у всех пациентов бы-

ла верифицирована глиобластома (GRADE IV). МРТ выполнена через 2–4 нед после хирургического вмешательства, до проведения курсов лучевой терапии. Средний возраст пациентов составил $56,9 \pm 10,9$ года (31–79 лет), достоверных различий по возрасту между обследованными мужчинами и женщинами не было ($56,1 \pm 11,2$ года у мужчин, $58,1 \pm 10,8$ года у женщин, $p=0,45$). МРТ проводилась на аппарате с индукцией магнитного поля 1,5 Т (Optima MR450w, GE Healthcare), с применением 24-канальной головной катушки. Протокол исследования включал обычные T2-ВИ, T1-ВИ, FLAIR и DWI. Все последовательности имели строго аксиальное позиционирование срезов, толщиной 4 мм, с межсрезовым интервалом 0 мм. ASL-перфузия выполнялась по типу псевдонепрерывного трехмерного маркирования артериальных спинов (pcASL) со следующими параметрами: время TR 4710 мс, время эхо TE – 11,3 мс, пространственное разрешение 512×8 , количество усреднений сигнала (NEX) – 4, поле обзора (FOV) 24 см, количество срезов 40, толщина среза 4 мм, межсрезовый интервал 0 мм, задержка метки после метки (PLD) 1,525 мс. Кроме того, были получены постконтрастные изображения в режиме T1-ВИ в аксиальной плоскости и в режиме мультипланарного T1-3D Cube с толщиной среза 1 мм. Доза контрастного агента составляла 0,2 мл/кг (Gadodiamide 0,5 ммоль). Общее время исследования – 24 мин.

Все полученные изображения были просмотрены двумя врачами-рентгенологами, которые были ознакомлены с анамнезом и медицинской документацией

пациентов. Обработка и оценка полученных данных проводилась на рабочей станции AW Volume Share 5 (GE Healthcare) с использованием пакета программного обеспечения Volume Viewer 11.3.

У всех пациентов визуализировались патологические зоны и участки накопления контрастного препарата, преимущественно в периферических и близлежащих отделах послеоперационного дефекта мозговой ткани.

Для получения сравнительных значений определялись средние показатели CBF путем выделения трех областей интереса (ROI, площадью до $0,5 \text{ см}^2$) в трех разных участках – в предположительной ткани опухоли с максимальной перфузией, в послеоперационной рубцовой ткани и в белом веществе на уровне семиовальных центров противоположного полушария.

В качестве нижнего порогового значения CBF, свидетельствующего в пользу наличия остаточной ткани опухоли, принималось верхнее пороговое значение CBF серого вещества мозга. Нормальные значения CBF для серого вещества мозга составляют от 37 до 65 мл/100 г/мин, что было доказано в других исследованиях [4, 5].

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, версия IBM SPSS Statistics 23, 2015). Для анализа данных применялись непараметрические статистические методы – U-тест Манна–Уитни, точный тест Фишера.

Статистическая значимость представлена в виде p -уровня, различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Количественные величины представлены в виде среднего \pm стандарт-

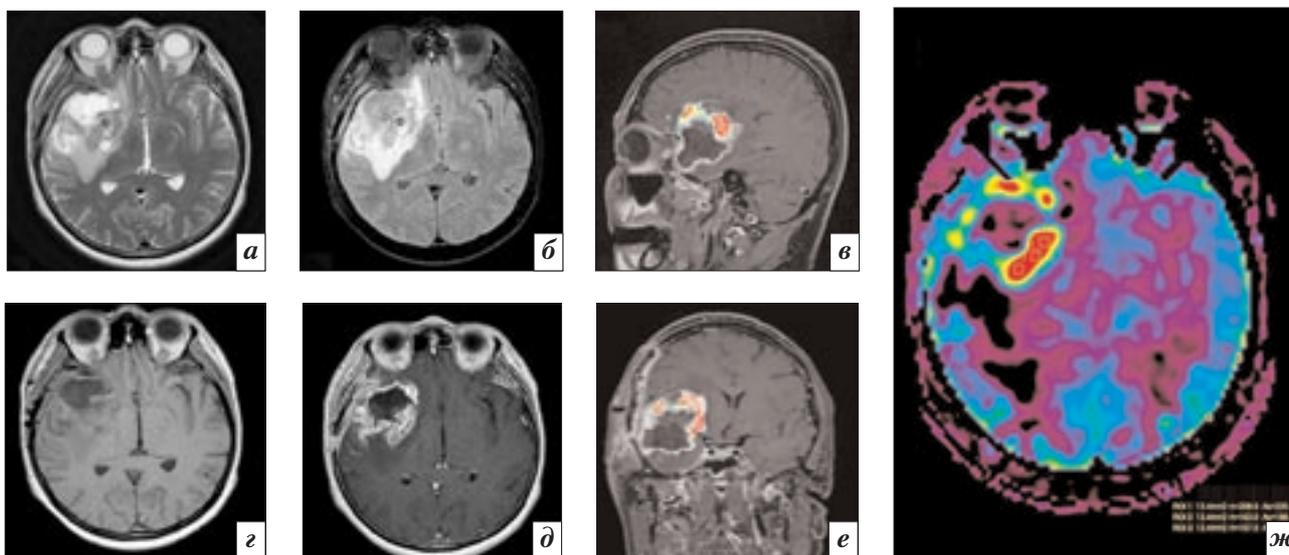


Рис. 1. МРТ головного мозга больной Г., 63 лет, после оперативного лечения глиобластомы, аксиальные срезы. На Т2 (а) и Т1 (г) определяется послеоперационная полость, заполненная жидкостным содержимым, с визуализацией перифокального отека на FLAIR (б). На постконтрастных Т1 (д) выявляются множественные участки контрастирования по периферии послеоперационных изменений. На совмещенных постконтрастных изображениях в режиме Т1-3D Cube и картах ASL-перфузии (ж) в режиме FUSION (в, е) выявляются участки резидуальной ткани глиобластомы по верхнему и медиальному контуру полости, имеющие высокие показатели CBF (до 200 мл/100 г/мин)

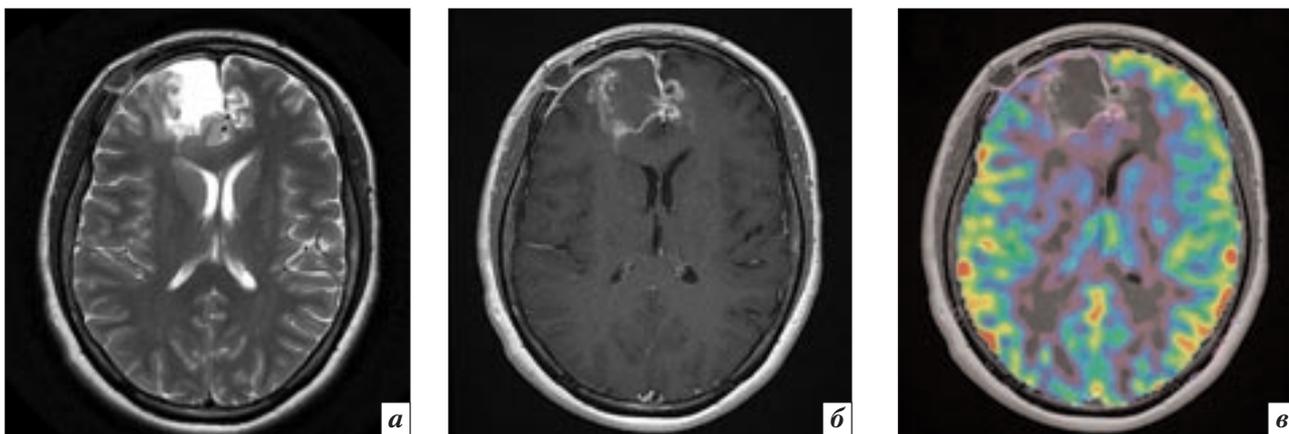


Рис. 2. МРТ головного мозга больной 33 лет, аксиальные срезы. Исследование через 3 нед после оперативного лечения. На Т2 (а) определяется послеоперационная киста с рубцово-атрофическими изменениями, накапливающими контраст (б). На этом фоне достоверной визуализации участков повышения CBF на картах ASL-перфузии, совмещенных с постконтрастными трехмерными Т1 (в), не отмечено

ное отклонение, а также в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля).

Результаты

В зависимости от полученного в ходе обследования значения CBF все пациенты были разделены на две группы.

В 1-ю группу включены 38 (67,9%) пациентов, у которых на картах ASL-перфузии достоверно выявлялись участки с патологическим повышением скоро-

сти мозгового кровотока (предположительно – опухоль), средний показатель CBF составлял $137,6 \pm 35,2$ мл/100 г/мин (79,6–227,6 мл/100 г/мин). Значения CBF в предположительном участке опухоли в группе 1 были в 6–8 раз выше, чем в белом веществе головного мозга контралатерального полушария ($20,3 \pm 4,7$ мл/100 г/мин), и в 5–6 раз выше показателей кровотока в области послеоперационных рубцов ($23,6 \pm 6,3$ мл/100 г/мин) (рис. 1).

В группу 2 вошли 18 (32,1%) пациентов, у которых не было выявлено участков патологического повышения CBF на картах ASL-перфузии на фоне послеоперационных изменений, средний уровень CBF в исследуемой области составил $22,3 \pm 5,9$ мл/100 г/мин (13,9–37,1 мл/100 г/мин), что практически идентично белому веществу мозга в контралатеральном полушарии, где средний показатель CBF был равен $19,1 \pm 4,4$ мл/100 г/мин (рис. 2).

Достоверных различий по возрасту между группами выявлено не было: $57,3 \pm 9,1$ и $56,2 \pm 14,4$ года ($p=0,9$) в 1-й и 2-й группах соответственно. Уровень CBF в участках послеоперационных изменений у пациентов из 1-й и 2-й групп также достоверно не различался ($p=0,52$). Не было выявлено статистически значимых различий между группами и по уровню CBF в белом веществе головного мозга ($p=0,96$) (см. таблицу, рис. 3).

Обсуждение

Одним из методов визуализации ткани глиобластомы является контрастная DSC-перфузия, позволяющая измерять показатели скорости (CBF) и объема (CBV) мозгового кровотока, которые, как известно, хорошо коррелируют со степенью злокачественности глиом [6–8]. Однако у этого метода есть несколько недостатков. Во-первых, для него требуется внутривенная болюсная инъекция контрастного агента [9, 10]. Во-вторых, этот метод основан на градиционном эхо или эхопланарном изображении (EPI), которые очень чувствительны к магнитной восприимчивости [11].

ASL-перфузия позволяет без введения контрастного вещества дать количественную оценку скорости мозгового кровотока (CBF) в абсолютных величинах (мл/мин/100 г ткани головного мозга) путем псевдонепрерывного маркирования артериальных протонов водорода артериальной крови (pASL), питающей мозг [12, 13]. Таким образом, поскольку не требуется в/в контрастного усиления, метод ASL может быть идеальным для долгосрочного наблюдения после облучения, в том числе у пациентов с почечной дисфункцией. ASL-перфузию можно неоднократно повторять в рамках одного исследования без риска возникновения осложнений, возможных после введения контрастного препарата, что особенно актуально для

Средние показатели CBF резидуальной ткани глиобластомы, послеоперационных рубцов и белого вещества контралатерального полушария в группах 1 и 2

Пациенты	Средний уровень CBF, мл/100 г/мин		
	Опухолевая ткань	Послеоперационный рубец	Белое вещество (контралатеральное полушарие)
Группа 1 (n=38)	137,6±35,2	23,6±6,3	22,3±5,9
Группа 2 (n=18)	–	22,3±5,9	19,1±4,4
<i>p</i>	–	0,48	0,37

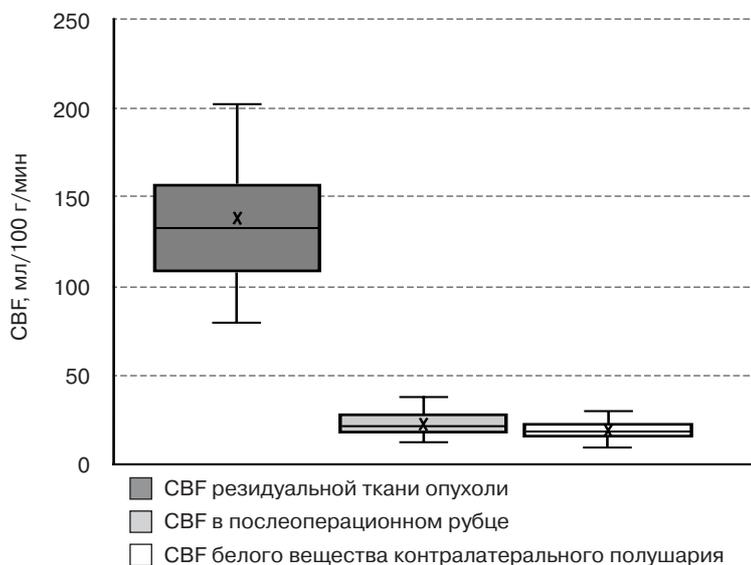


Рис. 3. Показатели CBF в исследуемых областях головного мозга

контроля глиомы после хирургического лечения [14].

Изображения pASL-перфузии были получены с использованием техники 3D-FSE, которая обладает меньшей магнитной восприимчивостью по сравнению с DSC-перфузией, то есть в меньшей степени визуализируются артефакты, влияющие на качество изображения. Однако и у ASL-перфузии есть недостатки, такие как низкое соотношение сигнал-шум (SNR) и низкое пространственное разрешение, что не позволяет достоверно судить о точной локализации патологических участков резидуальной ткани опухоли. Более точное топографическое соотношение было получено путем сопоставления трехмерной постконтрастной серии T1-3D Cube и карт ASL-перфузии в режиме FUSION. ASL также характеризуется чувствительностью к двигательным артефактам, что решается путем

повторения последовательности без рисков для пациента. Кроме того, ASL не позволяет получить другие параметры перфузии (CBF, MTT, PTT), однако в большинстве случаев для оценки остаточной ткани глиобластомы достаточно параметра CBF, который практически всегда повышается пропорционально CBV и в меньшей степени – MTT.

Перфузионная визуализация опухолей головного мозга с применением методов DSC и ASL была использована в ряде других исследований, где сравнивались полученные абсолютные значения CBF, доказана эффективность ASL-перфузии в оценке кровотока опухоли [15, 16]. В нескольких исследованиях этот метод использовался для оценки глиом разной степени злокачественности и их ангиогенеза [17–19]. Кроме того, в исследованиях с использованием интраоперационной МРТ была доказа-

на эффективность применения ASL-перфузии как метода, позволяющего дать количественную оценку гемодинамических показателей (CBF) остаточной ткани опухоли в момент операции и провести ее последующую резекцию [20].

В настоящем исследовании была оценена эффективность ASL-перфузии как метода для выявления резидуальной ткани глиобластомы у пациентов после проведенного хирургического лечения. В результате количественные показатели CBF в участках предполагаемой резидуальной ткани опухоли были в 6–8 раз выше, чем в прилежащих послеоперационных рубцах, и в 5–6 раз выше показателей непораженного белого вещества контралатерального полушария мозга.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что потенциала ASL-перфузии достаточно для выявления остаточной ткани опухоли у пациентов после хирургического лечения глиом высокой степени злокачественности, и в большинстве случаев это является решающим фактором для выбора подходящего варианта дальнейшего лечения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Leon S.P., Folkerth R.D., Black P.M. Microvessel density is a prognostic indicator for patients with astroglial brain tumors. *Cancer*. 1996; 77: 362–72. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960115)77:2<362::AID-CNCR20>3.0.CO;2-Z
2. Huang A.P., Tsai J.C., Kuo L.T., Lee C.W., Lai H.S., Tsai L.K. et al. Clinical application of perfusion computed tomography in neurosurgery. *J. Neurosurg.* 2014; 120: 473–88. DOI: 10.3171/2013.10.JNS13103
3. Knauth M., Aras N., Wirtz C.R., Dörfler A., Engelhorn T., Sartor K. Surgically induced intracranial contrast enhancement. Potential source of diagnostic error in intraoperative MR imaging. *Am. J. Neuroradiol.* 1999; 20: 1547–53.
4. Petersen E.T., Mouridsen K., Golay X. The QUASAR reproducibility study, Part II: results from a multi-center arterial spin labeling test-retest study. *NeuroImage*. 2010; 49: 104–13. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.07.068
5. Gevers S., van Osch M.J., Bokkers R.P., Kies D.A., Teeuwisse W.M., Majoie C.B. et al. Intra- and multicenter reproducibility of pulsed, continuous and pseudo-continuous arterial spin labeling methods for measuring cerebral perfusion. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 2011; 31: 1706–15. DOI: 10.1038/jcbfm.2011.10
6. Cha S., Knopp E.A., Johnson G., Wetzel S.G., Litt A.W., Zagzag D. Intracranial mass lesions: dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted echo-planar perfusion MR imaging. *Radiology*. 2002; 223: 11–29. DOI: 10.1148/radiol.2231010594
7. Paulson E.S., Schmainda K.M. Comparison of dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR methods: recommendations for measuring relative cerebral blood volume in brain tumors. *Radiology*. 2008; 249: 601–13. DOI: 10.1148/radiol.2492071659
8. Thomsen H., Steffensen E., Larsson E.M. Perfusion MRI (dynamic susceptibility contrast imaging) with different measurement approaches for the evaluation of blood flow and blood volume in human gliomas. *Acta Radiol.* 2012; 53: 95–101. DOI: 10.1258/ar.2011.110242
9. Matsumura T., Hayakawa M., Shimada F., Yabuki M., Dohanish S., Palkowitsch P., Yoshikawa K. Safety of gadopentetatedimeglumine after 120 million administrations over 25 years of clinical use. *MagnReson. Med. Sci.* 2013; 12: 297–304.
10. Yang L., Krefting I., Gorovets A., Marzella L., Kaiser J., Boucher R., Rieves D. Nephrogenic systemic fibrosis and class labeling of gadolinium-based contrast agents by the food and drug administration. *Radiology*. 2012; 265: 248–53. DOI: 10.1148/radiol.12112783
11. Carlsson A., Starck G., Ljungberg M., Ekholm S., Forssell-Aronsson E. Accurate and sensitive measurements of magnetic susceptibility using echo planar imaging. *MagnReson. Imaging*. 2006; 24: 1179–85. DOI: 10.1016/j.mri.2006.07.005
12. Wong E.C. An introduction to ASL labeling techniques. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2014; 40: 1–10. DOI: 10.1002/jmri.24565
13. Buxton R.B., Frank L.R., Wong E.C., Siewert B., Warach S., Edelman R.R. A general kinetic model for quantitative perfusion imaging with arterial spin labeling. *MagnReson. Med.* 1998; 40: 383–96.
14. Detre J.A., Rao H., Wang D.J., Chen Y.F., Wang Z. Applications of arterial spin labeled MRI in the brain. *J. MagnReson. Imaging*. 2012; 35: 1026–37. DOI: 10.1002/jmri.23581
15. Sugahara T., Korogi Y., Tomiguchi S., Shigematsu Y., Ikushima I., Kira T. et al. Posttherapeutic intraaxial brain tumor: the value of perfusion-sensitive contrast-enhanced MR imaging for differentiating tumor recurrence from non-neoplastic contrast-enhancing tissue. *Am. J. Neuroradiol.* 2000; 21: 901–9.
16. Warmuth C., Gunther M., Zimmer C. Quantification of blood flow in brain tumors: comparison of arterial spin labeling and dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2003; 228: 523–32. DOI: 10.1148/radiol.2282020409
17. Brandes A.A., Tosoni A., Spagnoli F., Frezza G., Leonardi M., Calbucci F., Franceschi E. Disease progression or pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy treatment: Pitfalls in neurooncology. *Neuro Oncol.* 2008; 10: 361–7. DOI: 10.1215/15228517-2008-008
18. Detre J.A., Wang J., Wang Z., Rao H. Arterial spin-labeled perfusion MRI in basic and clinical neuroscience. *Curr. Opin. Neuro.* 2009; 22: 348–55. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32832d9505
19. Chawla S., Wang S., Wolf R.L., Woo J.H., Wang J., O'Rourke D.M. et al. Arterial spin-labeling and MR spectroscopy in the differentiation of gliomas. *Am. J. Neuroradiol.* 2007; 28: 1683–9. DOI: 10.3174/ajnr.A0673
20. Lindner Th., Ahmetib H., Lübbling I., Hellec M., Jansena O., Synowitz M., Ulmer S. Intraoperative resection control using arterial spin labeling – proof of concept, reproducibility of data and initial results. *NeuroImage. Clinical*. 2017; 15: 136–42. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.04.021