

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА РАДИОНЕКРОЗА И ЛОКАЛЬНОГО ОПУХОЛЕВОГО РЕЦИДИВА ПОСЛЕ РАДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Грязов А.Б., Ивчук В.П., Грязов А.А.

ДУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова»,

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Шупика, г. Киев

РЕЗЮМЕ. Целью исследования была оценка возможности проведения дифференциальной диагностики постлучевого радионекроза (ПРН) и локального рецидива (ЛР) после проведенной стереотаксической радиохирургии (СРХ) по данным перфузии на основании неинвазивной артериальной спин-маркировки – arterial spin labeling (ASL).

Материал и методы. В нашем исследовании приведены результаты СРХ, проведенной 20 пациентам с диагнозом «злокачественная глиома головного мозга (ЗГГМ)». В последующем у этих пациентов проводилась дифференциальная диагностика локального опухолевого рецидива и постлучевого радионекроза по данным перфузионного бесконтрастного неинвазивного МРТ-исследования на основе последовательности ASL.

Всем 20 пациентам диагноз ЗГГМ до проведения СРХ был установлен на основании гистологического исследования после стереотаксической биопсии. Из них у 6 пациентов была диагностирована анапластическая астроцитома (АНАСЦ, grade III) и у 14 – глиобластома (ГБМ, grade IV).

Подтверждение постлучевого диагноза проводилось на основе гистологического исследования по результатам стереотаксической биопсии или хирургической резекции.

Результаты. Диагноз локального опухолевого рецидива по данным относительного регионального кровотока на основе ASL был установлен 8 пациентам и подтвержден гистологически (5 пациентам по данным хирургической резекции, 3 – по данным биопсии). Пациентам с диагнозом рецидива была проведена в 1 случае повторная радиохирургия и в 2 случаях (с диагнозом мультифокального продолженного роста глиобластомы) – облучение всего головного мозга (ОВГМ).

Диагноз радионекроза был установлен в 12 случаях. В 6 случаях он был подтвержден на основании клинико-диагностических данных динамического наблюдения за больными, в 3 случаях – по данным хирургической резекции и в 3 – по данным стереотаксической биопсии.

По нашим данным, средний показатель скорости кровотока (CBF) на основе ASL $rTP_{mean} \leq 0,8$ мл/100 г/мин свидетельствовал в пользу радионекроза, средний показатель $\geq 1,5$ мл/100 г/мин – в пользу прогрессирования опухоли, максимальный показатель $rTP_{max} \leq 1,3$ мл/100 г/мин свидетельствовал в пользу радионекроза, максимальный показатель $rTP_{max} \geq 1,8$ мл/100 г/мин – в пользу прогрессирования опухоли.

Вывод. Неинвазивная ASL-перфузия является высокочувствительным и специфичным методом дифференциальной диагностики радионекроза и локального рецидива злокачественной глиомы.

Ключевые слова: злокачественная глиома, стереотаксическая радиохирургия, артериальная спин-маркировка, радионекроз, рецидив.

ВСТУПЛЕНИЕ

Злокачественные глиомы головного мозга наблюдаются у 40% пациентов из общего числа больных с опухолями головного мозга [1].

Основным методом лечения глиом является хирургическая резекция опухоли. В части случаев, при локализации глиомы в функционально значимых зонах мозга, когда проведение хирургической операции сопряжено с высоким риском серьезных осложнений, целесообразно проведение стереотаксической биопсии для установления точного гистологического диагноза с последующим проведением лучевой терапии и/или стереотаксической радиохирургии (СРХ). Стереотаксическая радиохирургия может приме-

няться либо в качестве единственного метода лечения, либо в сочетании с облучением всего головного мозга (ОВГМ) и химиотерапией [2]. Постлучевые изменения после проведенной СРХ часто сложно отличить от локального прогрессирования опухоли [3]. В случае локального рецидива опухоли после радиохирургического лечения и невозможности проведения хирургической резекции, в качестве следующего этапа лечения можно рассматривать как повторную радиохирургию (одноразовую либо в несколько фракций), так и облучение всего головного мозга, в зависимости от размеров и распространенности

процесса. При подтверждении постлучевых изменений рекомендуется дальнейшее МРТ-наблюдение и симптоматическая терапия, за исключением тех случаев, когда выраженные признаки масс-эффекта, дислокационный синдром и клиническое состояние пациента требуют неотложного хирургического вмешательства [4].

Из неинвазивных методов для дифференциальной диагностики локального опухолевого рецидива и радионекроза применяются ОФЭКТ, МР-спектроскопия и ПЭТ [5]. Помимо финансовых и трудоемких аспектов этих методов, одним из главных недостатков их является то, что относительно низкое разрешение методов может не позволить осуществить раннее выявление рецидива опухоли, в то время как методы МРТ-перфузии обладают более высоким пространственным разрешением и демонстрируют лучшие результаты в дифференциальной диагностике постлучевых некрозов и рецидивов опухоли [6, 7].

При бесконтрастной МРТ-перфузии на основе ASL можно определять количественно и качественно плотность микрососудов (кровоснабжения) и относительный региональный кровоток в опухолевом очаге и в здоровой ткани мозгового вещества (rCBF). Эти данные используются для дифференциальной диагностики радионекроза и рецидива опухоли с последующим гистологическим подтверждением диагноза [8, 9]. В нашей стране практически не используется этот эффективный метод дифференциальной диагностики радионекроза и продолженного опухолевого роста после проведенной стереотаксической радиохирургии.

Цель нашего исследования – оценить возможность неинвазивной бесконтрастной МРТ-перфузии на основе артериальной спин-маркировки в дифференциальной диагностике радионекроза и локального опухолевого рецидива у больных со злокачественными глиомами головного мозга после СРХ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами проведен ретроспективный анализ неинвазивной бесконтрастной МРТ-перфузии на основе ASL у 20 пациентов со злокачественной глиомой головного мозга, которым была проведена СРХ. Лечение осуществлялось в одну или несколько фракций. В процессе дальнейшего наблюдения у этих больных проводилась дифференциальная диагностика локального рецидива (ЛР) и постлучевого радионекроза (ПРН). Из общего числа пациентов было 13 мужчин и 7 женщин. Средний возраст — 44 года.

Диагноз ЗГГМ до проведения СРХ был установлен на основании гистологического исследования по данным стереотаксической биопсии. У 6 пациентов была диагностирована анапластическая астроцитома (АнаАСЦ, grade III) и у 14 – глиобластома (ГБМ, grade IV). Средний объем опухоли был 4,0 см³. Средняя доза облучения составила 15 Гр (в диапазоне от 12 до 22 Гр), в зависимости от объема и локализации опухоли.

После СРХ, кроме стандартных методов МРТ-исследования, через 1,5 месяца, 3 и 6 месяцев, пациентам проводилась неинвазивная бесконтрастная МРТ-перфузия на основе ASL.

МРТ-исследование проводилось на аппарате Intera (Филлипс, Нидерланды). Использовались следующие последовательности: быстрое спин-эхо аксиальное T2ВИ, спин-эхо аксиальное T1ВИ, FLAIR, PASL и контрастные аксиальные и коронарные T1ВИ.

ASL-перфузия MR-изображений проведена с использованием многосекционных чувствительных потоков с альтернативной инверсией-восстановлением. Перфузионные карты получали путем вычитания неселективных «инверсия-восстановление» изображений от селективных изображений. Мы использовали параметры изображения: TR/TE — 2000/15 мс; FOV — 24 см; размер матрицы — 128 × 128; NEX — 100; толщина профиля — 5 мм; номер раздела — 7; и раздел промежутков — 2 мм.

Для расчета диагностических параметров ASL мы использовали качественную систему оценки на основе интенсивности опухолевого сигнала по перфузии. Мы проанализировали зоны интереса и рассчитали соотношение интенсивности сигнала с максимальной и средней перфузией опухоли (rTPmax и rTPmean).

МРТ-данные были оценены как количественно, так и качественно. Количественный анализ данных перфузии определялся значениями rCBF в ткани опухоли мозга и ткани нормального мозгового вещества противоположного полушария мозга.

Измерения проводили в 6 пикселях серого и белого вещества контралатерального полушария. При этом избегали измерений в зоне перитуморального отека, некроза и кровоизлияний.

По результатам исследований rCBF составляли карты ASL.

Точная количественная оценка ASL-последовательности зависела от артериального транзитного времени и местного времени релаксации тканей и крови вне зависимости от размера сосуда и оксигенации.

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения

IBM SPSS Statistics Version 20. Licensed Materials — Property of IBM Corp.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В общей сложности по данным ASL были оценены перфузионные данные 20 пациентов.

Диагноз локального опухолевого рецидива по данным относительного регионального кровотока на основе ASL был гистологически подтвержден во всех 8 случаях, в том числе и в наиболее сложных случаях, когда другие диагностические методики, включая инвазивную КТ-перфузию, не позволяли точно подтвердить рецидив опухоли (рис.1).

Диагноз радионекроза был установлен в 12 случаях и подтвержден гистологически у всех больных. Примером наглядности может являться случай, когда по данным $rrCBF$ ASL, показателей $rrTP_{mean}$ и $rrTP_{max}$, изменения в очаге глиобластомы после проведенной СРХ были расценены как проявление радионекроза (рис. 2), который и был впоследствии подтвержден после навигационной биопсии морфологически. Очаг радионекроза был удален впоследствии хирургически, так как вызывал дислокацию мозговых структур. По данным гистологического заключения в полученном материале определялись участки коагуляционного некроза без «живой» опухолевой ткани.

В целом же, по нашим данным, средний показатель $rrCBF$ на основе артериальной спин-маркировки (PASL) $rrTP_{mean}$

$\leq 0,8$ мл/100 г/мин свидетельствовал в пользу радионекроза, средний показатель $\geq 1,5$ мл/100 г/мин – в пользу прогрессирования опухоли, максимальный показатель $rrTP_{max} \leq 1,3$ мл/100 г/мин свидетельствовал в пользу радионекроза, максимальный показатель $rrTP_{max} \geq 1,8$ мл/100 г/мин – в пользу прогрессирования опухоли (табл.1).

При рассмотрении подгрупп пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом рецидива злокачественной глиомы или постлучевым некрозом наши данные продемонстрировали высокие показатели чувствительности и особенно специфичности (до 100%). Наиболее значимые при прогрессировании процесса с показателем $rrCBF_{mean}$ MTS/GM $> 1,5$ мл/100 г/мин, с чувствительностью 96,6%, специфичностью 100% и точностью 98,4% (табл. 2).

В наших наблюдения перфузия ASL продемонстрировала значимые и достоверные данные дифференциального диагноза между радионекрозом с показателем $rrCBF < 0,8$ мл/100 г/мин и чувствительностью 85,5%, специфичностью 100% и точностью 96,2% ($p=0,002$) и локальным опухолевым рецидивом с показателем $rrCBF > 1,5$ мл/100г/мин и чувствительностью 96,6%, специфичностью 100% и точностью 98,4% ($p= <0,001$).

ВЫВОДЫ

Неинвазивная ASL-перфузия является высокочувствительным и специфичным мето-

Таблица 1

Результат регрессивного логистического анализа

Показатели PASL	Радионекроз (n=12)	Рецидив (n=8)	Показатель достоверности 95%
$rrTP_{mean}$	0,8 мл/100 г/мин	1,5 мл/ 100 г/мин	0,002 (-3,96-1,01)
$rrTP_{max}$	1,3 мл/100 г/мин	1,8 мл/ 100 г/мин	$<0,001(-2,36-0,84)$

Таблица 2

Показатели чувствительности, специфичности и точности по данным $rrCBF$ PASL

Показатели PASL	χ^2 *	Достоверность	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Точность (%)
$rrCBF_{map}$	10,329	$<0,001$	86,8	100	96,6
$rrCBF$ MTS/GM	6,528	$<0,001$	83,3	100	94,2
$rCBV_{mean}$ MTS/GM $< 0,8$	8,764	0,002	85,5	100	96,2
$rCBV_{mean}$ MTS/GM $> 1,5$	19,538	$<0,001$	96,6	100	98,4

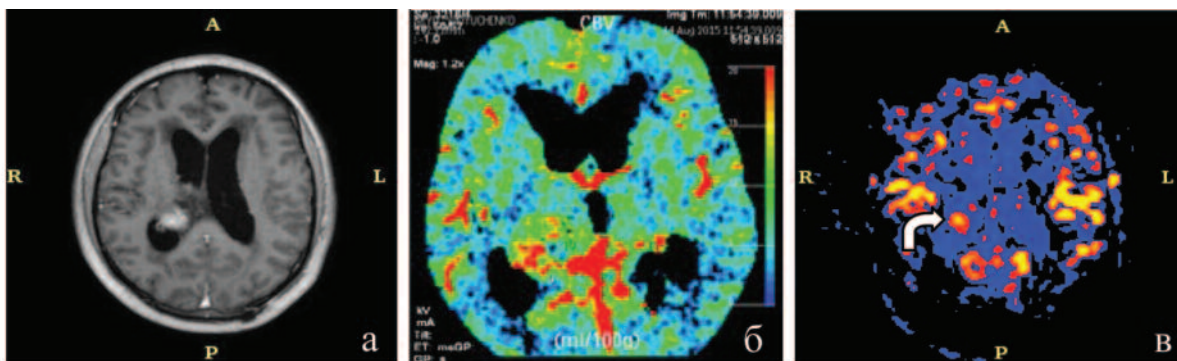


Рис. 1. Рецидив анапластической астроцитомы (через 15 месяцев после СРХ). МРТ, постконтрастное Т1ВИ, тонкосрезное, через 1 мм (А) КТ-перфузия (Б). Цветная карта МРТ перфузия (ASL) (В).

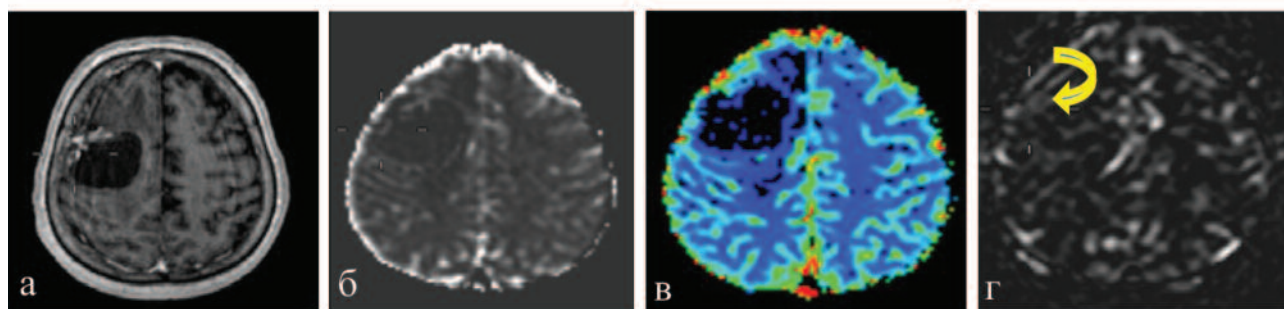


Рис. 2. Пациент с кистозными постлучевыми изменениями в правой задне-лобно-теменной области. СРХ проводилась по поводу глиобластомы 24 месяца назад. МРТ Т1ВИ после контрастирования (А), черно-белые и цветные карты DSC (Б и В), карты ASL (Г).

дом дифференциальной диагностики радионекроза и локального рецидива злокачественной глиомы.

ЛИТЕРАТУРА

1. SEER Cancer Statistics Factsheets: Brain and Other Nervous System // Cancer. – 2015 Aug.
2. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for malignant glioma // M.N. Tsao, M.P. Mehta, T.J. Whelan, D.E. Morris, J.A. Hayman, J.C. Flickinger, M. Mills, C.L. Rogers, L. Souhami // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2005. – 63. – P. 47-55.
3. Conventional MRI does not reliably distinguish radiation necrosis from tumor recurrence after stereotactic radiosurgery / A.L. Stockham, A.L. Tievsky, S.A. Koyfman (et al.) // J. Neuro-Oncol. – 2012. – Vol. 109. – P. 149-158.
4. Kumar A.J., Leeds N.E., Fuller G.N., Van Tassel P., Maor M.H., Sawaya R.E., Levin V.A. Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy- and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment // Radiology. – 2000. – 217. – P. 377-384. doi: 10.1148/radiology.217.2.r00nv36377.
5. Tan H., Chen L., Guan Y., Lin X. Comparison of

- MRI, F-18 FDG and 11C-choline PET/CT for their potentials in differentiating brain tumor recurrence from brain tumor necrosis following radiotherapy // Clin. Nucl. Med. – 2011. – 36. – P. 978-981. doi: 10.1097/RLU.0b013e31822f68a6.
6. Ozsunar Y., Mullins M.E., Kwong K., Hochberg F., Ament C., Schaefer P.W., Gonzalez R.G., Lev M.H. Glioma recurrence versus radiation necrosis? A pilot comparison of arterial spin-labeled, dynamic susceptibility contrast enhanced MRI and FDG-PET imaging // Acad. Radiol. – 2010. – 17. – P. 282-290. doi: 10.1016/j.acra.2009.10.024.
7. Challenges with the diagnosis and treatment of cerebral radiation necrosis / S.T. Chao, M.S. Ahluwalia, G.H. Barnett (et al.) // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2013. – Vol. 87. – P. 449-457.
8. Optimization of background suppression for arterial spin labeling perfusion imaging / N. Maleki, W. Dai, D.C. Alsop // MAGMA. – 2012. – Vol. 25. – P. 127-133.
9. Comparative analysis of arterial spin Labeling and dynamic susceptibility contrast perfusion imaging for quantitative perfusion measurements of brain tumors / J. Jiang, L. Zhao, Y. Zhang (et al.) // Int. J. Clin. Exp. Pathol. – 2014. – Vol. 7. – P. 2790-2799.

**ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА РАДІОНЕКРОЗУ
Й ЛОКАЛЬНОГО ПУХЛИННОГО РЕЦИДИВУ
ПІСЛЯ РАДІОХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ
ЗЛОЯКІСНИХ ГЛІОМ ГОЛОВНОГО МОЗКУ**

Грязов А.Б., Івчук В.П., Грязов А.А.

ДУ «Інститут нейрохірургії

ім. акад. А.П. Ромоданова»,

Національна медична академія

післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

**DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF BETWEEN
RADIATION NECROSIS AND LOCAL TUMOR
RECURRENCE AFTER RADIOSURGICAL TREATMENT
OF MALIGNANT BRAIN GLIOMAS**

Gryazov A.B., Ivchuk V.P., Gryazov A.A.

Institute of Neurosurgery named after A.P.

Romodanov

Shupyk National Medical Academy

of Postgraduate Education (NMAPE), Kiev

РЕЗЮМЕ. У нашому дослідженні було проведено оцінку можливості диференціальної діагностики постпроменевого радіонекрозу та локального рецидиву після проведеної стереотаксичної радіохірургії (СРХ) за даними перфузії на підставі неінвазивного артеріального спін-маркування — артеріального spin labeling (ASL) за результатами дослідження, проведеного 20 пацієнтам з діагнозом: злоякісна гліома головного мозку. Підтвердження постпроменевого діагнозу проводилося на підставі гістологічного дослідження за результатами стереотаксичної біопсії або хірургічної резекції.

За нашими даними, середній показник швидкості кровотоку (CBF) на основі ASL $rTP_{mean} \leq 0,8$ мл/100 г/хв свідчив на користь радіонекрозу, середній показник $\geq 1,5$ мл/100 г/хв — на користь прогресування пухлини, максимальний показник $rTP_{max} \leq 1,3$ мл/100 г/хв свідчив на користь радіонекрозу, максимальний показник $rTP_{max} \geq 1,8$ мл/100 г/хв — на користь прогресування пухлини.

Неінвазивна ASL-перфузія є високочутливим і специфічним методом диференціальної діагностики радіонекрозу і локального рецидиву злоякісної гліоми.

Ключові слова: злоякісна гліома, стереотаксична радіохірургія, артеріальне спін-маркування, радіонекроз, рецидив.

SUMMARY. We analyzed the possibility of differentiation between radiation necrosis and local recurrence after stereotactic radiosurgery based on perfusion data by non-invasive arterial spin labeling (ASL) MRI in a study that including 20 patients with diagnosis of malignant brain glioma. All cases of glioma recurrence and radiation necrosis were confirmed by surgical pathology or biopsy.

Analysis of the images revealed that glioma recurrence exhibited a higher parameters of ASL-CBF $rTP_{mean} \geq 1.5$ ml/100 g/min compared with that of radiation injury — ≤ 0.8 ml/100 g/min In addition, the maximum value of rTP_{max} in glioma recurrence ≥ 1.8 ml/100 g/min was significantly higher than that in radiation injury ≤ 1.3 ml/100 g/min.

Non-invasive ASL perfusion is a highly sensitive and specific method of differentiation between radiation necrosis and local recurrence of malignant glioma.

Keywords: glioma, radiosurgery, arterial spin labeling, radiation necrosis, tumor recurrence.

НОВІ КНИГИ

УДК: 616-074-076(07) ББК 53.4я7 P15



Радіоімунологічний аналіз в клінічній практиці (Д.С. Мечев, О.І. Москалець, О.С. Бондарук, О.В. Щербіна, Н.М. Старчак). — К.: ІВО «Медицина України», 2014. — 102 с. — ISBN 978-966-8796-27-2.

У навчальному посібнику висвітлені питання проведення радіоімунологічного аналізу, зокрема особливості роботи з діагностичними наборами. Розглянуті аспекти клінічного застосування визначення гормонів, пухлинних маркерів та інших біологічно активних речовин. Навчальний посібник розрахований на лікарів-слухачів циклів підвищення кваліфікації закладів післядипломної освіти, а також на лікарів з радіонуклідної діагностики, лікарів-лаборантів, ендокринологів, онкологів та урологів.

Рекомендовано до видання вченою радою Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (протокол № 10 від 11.12.2013).

Рекомендовано Міністерством освіти і науки України як навчальний посібник для організаторів та викладачів післядипломної медичної освіти та лікарів-слухачів циклів підвищення кваліфікації

закладів (факультетів) післядипломної освіти.

Друкується згідно зі свідоцтвом про внесення Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика до Державного реєстру видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції (серія ДК № 3617).

Замовити книгу можна за телефоном: +38 044 503-04-39