

ТАЛЫБОВ

Рустам Сабирович

**ИНТРАОПЕРАЦИОННОЕ ПЛАНИРОВАНИЕ
НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ
ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМАХ
НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСНОЙ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ
КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКОЙ НАВИГАЦИИ**

3.1.25. Лучевая диагностика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук в лаборатории нейровизуализации.

Научный руководитель:

Трофимова Татьяна Николаевна – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Захарова Наталья Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор РАН, ведущий научный сотрудник Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Фокин Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «___» _____ 202 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.050.05 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197002, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, тел.: 8(812)3387104, e-mail.: usovet@spbgmu.ru) в зале заседаний Ученого Совета.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» МЗ РФ (197002, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, и на официальном сайте <https://www.1spbgmu.ru>).

Автореферат разослан «___» _____ 202 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент



Кутукова Светлана Игоревна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования и степень его разработанности

На протяжении многих лет особое внимание в нейрохирургии уделяется диагностике и лечению глиом головного мозга, которые являются наиболее распространенными церебральными опухолями, при чем большая часть из них представлена злокачественными астроцитомами (Gladson C.L. et al., 2021). К сожалению, в настоящее время, не смотря на бурный прогресс в медицине, говорить о реальных успехах хирургического лечения злокачественных опухолей головного мозга преждевременно (Królikowska A. et al., 2022). Так, продолжительность безрецидивного послеоперационного периода составляет в среднем не более 10 месяцев (Grochans S. et al., 2022). Это обусловлено агрессивностью течения заболевания, биологической и генетической гетерогенностью в сочетании с трудностью интраоперационного распознавания компонентов опухоли, подлежащих резекции.

Важнейшая задача в хирургии злокачественных глиом – максимально допустимая циторедукция, что невозможно осуществить без эффективной интраоперационной навигации. Поиску оптимального решения этой задачи посвящены многочисленные исследования (Комков Д.Ю. и соавт. 2009; Васильев С.А. и соавт. 2010; Трофимова Т.Н. и соавт. 2015; Потапов А.А. и соавт. 2019; Горяйнов С.А. и соавт. 2022; Sanai N. et al., 2011). Ситуация усугубляется такой отличительной особенностью высоко злокачественных глиом, как наличие одновременно злокачественных участков с нарушенным (контрастпозитивная порция) и интактным (контрастнегативная порция) гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ), что затрудняет интраоперационное распознавание реальных границ опухолевого узла, требующих резекции (Maarouf R. et al., 2015; Onishi S. et al., 2018).

Вместе с тем, согласно многочисленным отечественным и зарубежным исследованиям, наиболее злокачественные и прогностически неблагоприятные регионы характеризуются повышенными показателями неинвазивных биомаркеров: объема мозгового кровотока (CBV, cerebral blood volume) и скорости мозгового кровотока (CBF, cerebral blood flow) (Nguyen T.B. et al., 2015; Roberts H.C. et al., 2020). Данные о гемодинамике собираются при помощи перфузионных методик, реализованных в компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) и способны выявлять регионы опухоли как с нарушенным, так и с сохранным ГЭБ (Jia Z.Z. et al., 2017; Onishi et al., 2018; Aydin S. et al., 2020). Такое решение позволяет с высокой достоверностью визуализировать опухолевую ткань, что необходимо для достоверной пред-, интра- и послеоперационной оценки резидуального объема (Calamante F. 2011; Bruce C.V. et al., 2012).

Методика МСКТ перфузии демонстрирует более точные данные, по сравнению с МРТ перфузией, так как позволяет получать количественные значения гемодинамических показателей (Maarouf R. et al., 2015; Wang K. et al., 2021), не подвержена артефактам магнитной восприимчивости, обладает функцией коррекции эффектов утечки контраста, предупреждающей

ошибочное завышение перфузионных показателей (Jia Z.Z. et al., 2017; Maral H. et al., 2020). Все это делает МСКТ предпочтительной модальностью для интраоперационной ассистенции и контроля степени резекции.

Основанием для диссертации послужило отсутствие работ в мировой литературе, в которых изучаются возможности интраоперационного применения МСКТ навигации с перфузионным исследованием в планировании и оценке степени резекции злокачественных глиом.

Изучение метода интраоперационной МСКТ (иМСКТ) навигации с перфузионным исследованием позволит оптимизировать тактику хирургического лечения злокачественных глиом путем отображения границ опухоли с учетом, как контрастопозитивной, так и гиперперфузируемой контрастнегативной участков. Чрезвычайно ценной представляется возможность внесения коррективов прямо на этапе хирургического вмешательства.

Цель исследования

Оптимизация радикальности резекции злокачественных глиом на основе применения интраоперационной МСКТ навигации с перфузионным исследованием.

Задачи исследования

1. Разработать методику интраоперационной МСКТ с перфузионным исследованием при злокачественных глиомах.
2. Изучить биомаркеры остаточной части злокачественной глиомы по данным перфузионной интраоперационной МСКТ.
3. Разработать показания к выполнению перфузионной МСКТ в интраоперационной навигации при злокачественных глиомах.
4. Уточнить дополнительные факторы влияющие на продолжительность безрецидивного периода.
5. Оценить возможности комплексной интраоперационной МСКТ навигации в определении степени резекции глиом с высокой степенью анаплазии.

Научная новизна исследования

Впервые разработана методика применения комплексной иМСКТ-визуализации, включающая как стандартные, так и перфузионные исследования в хирургии злокачественных глиом. Впервые определены показания и разработан алгоритм иМСКТ-навигации с перфузионным исследованием. Представлены преимущества и ограничения разработанной методики в сравнении с группой без применения иМСКТ. Уточнены биомаркеры остаточной части опухоли, учитывающие гетерогенность злокачественных глиом и позволяющие прямо во время оперативного вмешательства определить резидуальный объем опухоли. Предложенный подход обеспечивает нейрохирурга объективными данными, необходимыми для определения тактики оперативного вмешательства в режиме реального времени. Продемонстрированы преимущества МСКТ-перфузии, связанные с минимизацией ошибок подсчета перфузионных значений в условиях присутствия крови, а также депозитов кальция, по сравнению с перфузионными

методиками, реализованными в МРТ. Полученные данные позволили обосновать дополнительные факторы, влияющие на продолжительность безрецидивного периода жизни пациента.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты диссертационного исследования позволили разработать, визуализационные биомаркеры злокачественных глиом, а также определить чувствительность и специфичность метода иМСКТ- перфузии. По итогам анализа полученных материалов определены факторы, имеющие прогностические значения для безрецидивной выживаемости. На основании выполненной работы установлены показания к применению метода иМСКТ с перфузионным исследованием. Определены преимущества, недостатки, а также ограничения данного метода в хирургии злокачественных глиом. Благодаря усовершенствованию стандартных протоколов сканирования, достигнуто эффективное снижение получаемой дозы лучевой нагрузки. Полученные данные позволили разработать и внедрить в клиническую практику алгоритм пред-, интра- и послеоперационной визуализации для оценки степени резекции опухоли. Оптимизация хирургического планирования, с учетом применения интраоперационных перфузионных исследований, позволяет определить границы опухоли и наиболее злокачественные участки, обеспечивая максимально возможную радикальность оперативного вмешательства и улучшая прогноз основного заболевания.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнялась в несколько этапов. На первом этапе изучалась отечественная и зарубежная литература, посвященная данной проблеме. Всего проанализировано 154 источника, из них 16 отечественных, 138 зарубежных.

На втором этапе были обследованы 142 пациента с первично выявленными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности (диффузные астроцитомы grade 4 WHO 2021, глиобластомы grade 4 WHO 2021), которые составили группу наблюдения. Предоперационное обследование включало в себя выполнение мультипараметрического МРТ-исследования (мпМРТ) с T2* DSC – перфузией и ASL-перфузией.

У 94 из 142 пациентов операция проводилась с использованием иМСКТ навигацией и перфузионным исследованием. Всем пациентам проводилось удаление опухоли с последующей постановкой гистологического диагноза. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от применения интраоперационной перфузионной компьютерной томографии, а также от объема резекции, определяемого с помощью иМСКТ с перфузионным исследованием и МРТ-визуализации с контрастированием и применением DSC-перфузии после оперативного вмешательства.

На третьем этапе диссертационного исследования проводился анализ данных и статистическая обработка результатов у пациентов подвергнувшихся методу иМСКТ с перфузионным исследованием и без применения данного метода. Все пациенты оперированы в ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии», в период с 2016 по 2022 годы.

Объект исследования – пациенты с первично выявленными злокачественными глиомами головного мозга.

Предмет исследования – особенности применения иМСКТ навигации с перфузионным исследованием у пациентов со злокачественными церебральными глиомами (диффузные астроцитомы grade 4 WHO 2021, глиобластомы grade 4 WHO 2021).

Положения, выносимые на защиту

1. иМСКТ с перфузионным исследованием при помощи высокоспецифичных биомаркеров (CBV, CBF, nCBV, nCBF) позволяет проводить качественную и количественную оценку резидуального объема опухоли, что обеспечивает оптимальную навигацию на этапе оперативного вмешательства.

2. Использование метода иМСКТ с перфузионным исследованием позволяет выполнить максимально возможный объем резекции злокачественной глиомы, обеспечивая удлинение безрецидивной продолжительности жизни пациентов.

3. Применения метода иМСКТ с перфузионным исследованием в сочетании с достижением тотальной резекции опухоли и низкими значениями иммуногистохимических характеристик опухоли (Ki-67%) позволяют прогнозировать пролонгирование жизни пациентов без рецидива.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности полученных результатов проведенного исследования определяется достаточным и репрезентативным объемом выборки обследованных пациентов (n=142), применением современных методов исследования, интраоперационной верификацией с гистологическим и иммуногистохимическим подтверждением, а также обработкой полученных данных современными методами математической статистики. Сформулированные выводы, положения выносимые на защиту и рекомендации обоснованы и отражают полученный фактический материал исследования.

Результаты диссертационной работы представлены и обсуждены на отечественных и международных съездах и конференциях: «Конгресс Российского Общества рентгенологов и радиологов» (Москва, 2019, 2020, 2021, 2022); симпозиум Signa club в онкологии (Новосибирск, 2019, 2021); семинар в РНЦРХТ им. Гранова (Санкт-Петербург, 2019); международная конференция «Хирургия основания черепа» (Тюмень, 2019); Невский радиологический форум (Санкт-Петербург, 2018, 2019, 2020, 2022); Онкорadiология (Москва, 2018, 2022, 2023); МРО 3.0 (Москва, 2020); «Актуальные вопросы лучевой диагностики» (Благовещенск, 2021); Евразийский онлайн форум (Москва, 2021); «Школа General Electric» (Нур-Султан, 2021); «Школа Bayer» (Улан-Удэ, 2021); «RP Canon –КТ-перфузия головного мозга» (Москва, 2021); «Форум УралОнко» (Екатеринбург, 2022); «Нейросъезд» (Омск, 2022); «Третий сибирский нейрохирургический конгресс» (Новосибирск, 2022); VII Телеконференция «Современные стандарты анализа лучевых изображений и принципы построения заключения» (Санкт-Петербург, 2022).

Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы внедрены в работу ФГБУ «Федеральном центре нейрохирургии» Минздрава России и применяются при выборе дооперационной и интраоперационной тактики хирургического лечения злокачественных глиом. Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры нейрохирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Научно-клинического и образовательного центра медицинского факультета «Лучевая диагностика и ядерная медицина» СПбГУ, кафедры рентгенологии и радиационной медицины ФГБУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 2 в научных рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. 3 статьи в сборниках индексируемых Web of Scince, 2 работы – в виде тезисов докладов на конференциях и симпозиумах, а так же главы в отечественной и зарубежной монографиях.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно обосновал актуальность темы, цель и задачи научного исследования, разработал формализованную карту обследования пациентов и на ее основе создал электронную базу данных, реализовал подбор пациентов, принимал участие в обсуждении тактики ведения, осуществлял наблюдение за пациентами в динамике, выполнял статистическую обработку, анализ полученных результатов и сопоставление с данными литературы. Все пациенты обследованы лично автором, которым также был проведен анализ, постобработка и интерпретация КТ и МР-данных.

Структура и объем диссертации

Диссертация представлена в виде рукописи, изложена на 174 страницах машинописного текста, иллюстрирована 20 таблицами и 58 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы», 5 глав результатов собственных исследований, заключения и обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка используемой литературы. Библиографический указатель содержит 154 источника, из них 16 отечественных, 138 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика пациентов и методы исследования

В исследование было включено 142 пациента (76 мужчин и 66 женщин), в возрасте от 18 до 82 лет (средний возраст – $55,35 \pm 12,39$) проходивших диагностику и последующее хирургическое лечение в ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России, с гистологически и иммуногистохимически верифицированным диагнозом первичная глиома

высокой степени злокачественности (диффузная астроцитома grade 4 и глиобластома grade 4 WHO 2021).

Протокол диссертационного исследования был одобрен Локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения науки институт мозга человека им.Н.П.Бехтеревой Российской академии наук.

Критерии включения: гистологически и иммуногистохимически верифицированные глиомы высокой степени анаплазии; возраст от 18 до 82 лет; опухоль, локализованная вне функционально значимых зон; проведение мпМРТ с ASL и DSC-перфузией до операции и в течение 48 часов после нее, а так же последующий динамический МРТ контроль с в/в контрастированием, ASL и DSC-перфузией с трехмесячными промежутками (3-6-9-12-15 месяцев и т. д.); наличие добровольного согласия на выполнение иМСКТ исследования с внутривенным введением контрастного вещества; отсутствие у пациентов отягощенного анамнеза со стороны печени и почек; отсутствие осложнений в послеоперационном периоде.

Критерии исключения: возраст менее 18 лет, проведение стереотаксической биопсии; отсутствие гистологической и иммуногистохимической верификации глиомы высокой степени злокачественности; пациенты ранее получавшие лечение по поводу новообразования головного мозга; отсутствие добровольного согласия пациентов на проведение иМСКТ исследования; значимое повышение уровней креатинина и мочевины; нефрэктомия в анамнезе; беременность и кормление грудью.

Дизайн исследования включал разделение общей группы на подгруппы (таблица 1) в зависимости от применения метода иМСКТ с перфузионным исследованием, а также от объема выполненной резекции: 1 группа с применением иМСКТ с перфузионным исследованием и тотальной резекцией опухоли (как контраст накапливающей части, так и части с высокими перфузионными характеристиками) (n=55 человек); 2 группа с применением иМСКТ с перфузионным исследованием с субтотальной резекцией опухоли (тотальная резекция контрастнакапливающей части опухоли, с сохранением части опухоли демонстрирующие высокие перфузионные показатели) (n=39 человек); 3 группа без применения метода иМСКТ (n=48 человек).

Таблица 1 – Группы распределения пациентов

Группы пациентов	Количество пациентов	
	абс.	%
С применением иМСКТ перфузии и тотальной резекцией (Группа 1)	55	38,7
С применением иМСКТ перфузии и субтотальной резекцией (Группа 2)	39	27,5
Без применения иМСКТ перфузии (Группа 3)	48	33,8
Итого:	142	100

С учетом наличия у злокачественных глиом прямой зависимости между индексом пролиферативной активности и степенью агрессии было принято решение также разделить всех пациентов на 2 группы: опухоли с низкими значениями Ki-67 (до 15%) и опухоли с высокими значениями индекса Ki67 (>15%), для определения влияния этого фактора на выживаемость без прогрессирования (таблица 2).

Таблица 2 – Распределение пациентов с высокими и низкими значениями индекса Ki-67

Индекс пролиферативной активности (Ki-67)	Количество пациентов (N, %)
Ki-67 ≤15%	54 (38%)
Ki-67 >15%	88 (62%)

В рамках предоперационного планирования оперативного вмешательства все пациенты были обследованы по мпМРТ протоколу с внутривенным контрастированием, ASL и DSC-перфузией на 3 Тл. томографе General Electric Discovery MR750w (GE Healthcare) с использованием 8-ми канальной радиочастотной приемной головной катушки. Протокол мпМРТ включал следующие импульсные последовательности: T1 3D FSPGR, или BRAVO, аксиальная и корональная T2, DWI с построением на их основе карт измеряемого коэффициента диффузии ADC, 3D ASL, DSC-T2*, SWAN.

Постобработка данных МР-перфузии осуществлялась в программной системе GE ADW 4.5 (GE Healthcare), при помощи пакета программ ReadyView. Для измерения кровотока в опухоли обозначалась область интереса (ROI – region of interest) площадью $20 \text{ мм}^2 \pm 10 \text{ мм}^2$, в регионе с наибольшим значением CBF при ASL перфузии, и CBF и CBV при DSC-перфузии. В намеченных областях регистрировали средние значения опухолевого кровотока (CBF, CBV). С целью предупреждения различий кровотока ввиду разных локализаций областей интереса, проводилось нормирование опухолевого показателя CBF и CBV (nCBF, nCBV) к кровотоку в неизменном белом веществе контрлатерального полушария. Нормализованное опухолевое значение CBF и CBV рассчитывали по формуле: $nCBV = \max CBV / CBV$, $nCBF = \max CBF / CBF$.

иМСКТ навигацию с перфузионным исследованием проводили при помощи 32-х срезового компьютерного томографа модели Toshiba Aquilion LB (Toshiba), оснащенный рельсовым механизмом для перемещения блока Гентри.

Бесконтрастное интраоперационное сканирование головного мозга выполнялось по стандартным параметрам (таблица 3).

Параметры перфузионного исследования выглядели следующим образом: толщина среза 8мм, 80 кВ, 60 мА, время вращения трубки 0,75 с, охват зоны интереса 32 мм (4 среза) (таблица 4). С целью уменьшения ионизирующего излучения был выбран интервальный тип сканирования.

Таблица 3 – Протокол предоперационного стандартного МСКТ головного мозга для планирования зоны интереса

Показатель	Физико-технические параметры
Режим сканирования	Спиральный
Поле исследования	16 см
Толщина среза	1,0 мм
Напряжение	120 кВ
Сила тока	350 мА
Время исследования	11 сек
Лучевая нагрузка	0,9-1,2 мЗВ

Таблица 4 – Протокол иМСКТ с перфузионным исследованием

Показатель	Физико-технические параметры
Режим сканирования	Спиральный
Поле исследования	3,2 см
Толщина среза	8,0 мм
Напряжение	80 кВ
Сила тока	60 мА
Время исследования	51 сек
Лучевая нагрузка	1,8-2,5 мЗВ

Постобработка данных МСКТ-перфузии осуществлялась в программной системе Vitrea (Toshiba Medical Systems Corporation), при помощи пакета программ CT Brain Perfusion. Для измерения кровотока в опухоли выбиралась область интереса в регионах с наибольшими значениями CBV, CBF по аналогии с DSC-перфузией реализованной на МРТ.

иМСКТ навигация с перфузионным исследованием выполнялась по разработанному нами алгоритму в 3 этапа:

Первый этап. Выполнение низкодозовых бесконтрастных МСКТ серий и посрезовый поиск начальной и конечной точки опухоли после вскрытия твердой мозговой оболочки, с целью уточнения позиционирования опухоли с учетом феномена смещения мозга (рисунок 1).

Второй этап. Выполнение перфузионного МСКТ исследования в строго запланированной зоне исходя из выбора соответствующих срезов содержащих опухоль с дальнейшим трансфером исследования на навигационную систему.

После сопряжения навигационной станции с микроскопом начинался основной этап оперативного вмешательства (рисунок 2).



Рисунок 1 – Этап регистрации контрольных точек опухоли после вскрытия ТМО на бесконтрастных МСКТ сериях

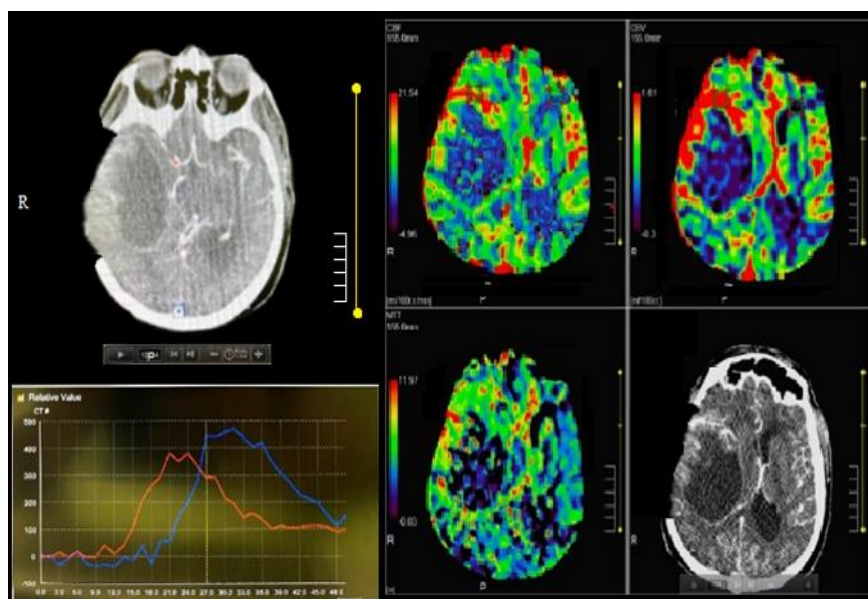
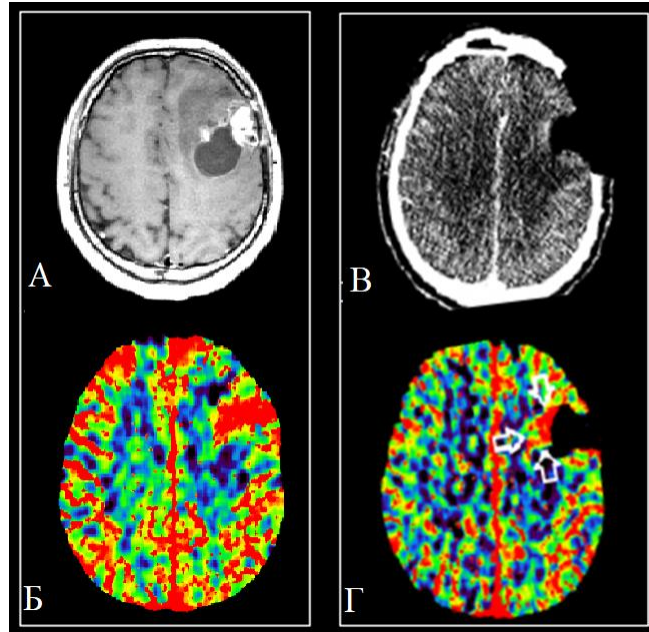


Рисунок 2 – Пример iMSCT перфузии в период планирования объема резекции

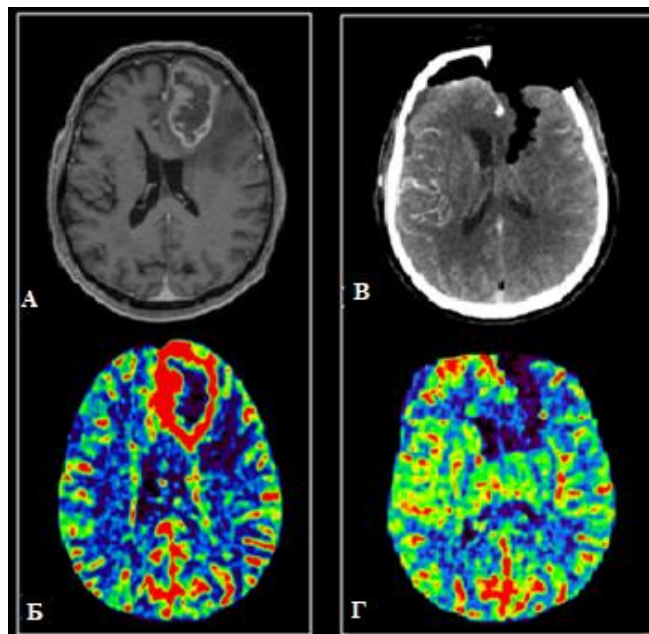
Третий этап. Проведение повторного этапа МСКТ навигации с перфузионным исследованием с учетом ранее заданных точек после выполнения основного оперативного приёма и визуальной инспекции нейрохирургом зоны резекции. Это позволяло оценить резидуальный объем как контрастнакапливающей части опухоли, так и гиперперфузируемой, но с интактным ГЭБ. Картирование участков гиперперфузии осуществлялось

с помощью выделения ROI на картах перфузии и сравнения значений со значениями неизмененного белого вещества контрлатерального полушария (рисунки 3, 4).



А, Б – МРТ T1 с контрастированием и показателя CBV аксиальные срезы до операции;
В, Г – остаточный гиперваскуляризованный фрагмент опухоли на этапе иМСКТ контроля
с перфузионным исследованием.

Рисунок 3 – Пример субтотальной резекции при интраоперационной оценке
резидуального объема



А, Б – МРТ T1 с контрастированием и показателя CBV аксиальные срезы до операции;
В, Г – иМСКТ-перфузия выполненная после удаления опухоли. Остаточные фрагменты
опухоли на перфузионных картах не определяется.

Рисунок 4 – Пример тотальной резекции при интраоперационной оценке
резидуального объема

Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая обработка результатов исследования и графическое представление данных осуществлялось с помощью программного пакета SPSS Statistica 12.0 и программы Microsoft Excel 2019. Для сравнения данных использовали критерии хи-квадрат Пирсона, критерии Краскела –Уоллиса, непараметрический тест Краскела-Уоллеса, множительный непараметрический метод Каплана-Мейера, регрессию Кокса, а также коэффициент Спирмена. Уровень значимости принимался равным $p=0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты исследования пациентов из группы 1

(с применением иМСКТ перфузии и тотальной резекцией)

В группе наблюдения 1 медиана возраста составила 52 года, медиана индекса пролиферативной активности (Ki-67) – 27,5%, CBV – $22,55 \pm 9,94$ мл/100 гр., nCBV – $6,3 \pm 1,58$, CBF – $179,65 \pm 16,61$ мл/100 гр./мин., nCBF – $9,45 \pm 5,1$. Анализ объема резекции подразумевал оценку контраст накапливающей части и части без признаков контрастирования, но демонстрирующей повышенные значения перфузионных показателей (CBF, CBV) на интраоперационном этапе, а так же в первые 24-48 часов после оперативного вмешательства. Для оценки эффективности хирургического лечения осуществлялся динамический МРТ контроль с в/в контрастированием и DSC-перфузией, выполняемый с трехмесячными промежутками.

Медиана безрецидивного периода в группе 1 с тотальной резекцией составила – 15,00 (13,32-16,68) мес., при этом безрецидивная выживаемость через 6 месяцев и 12 месяцев составляла 92% и 55% соответственно ($p < 0,001$) (рисунок 5).

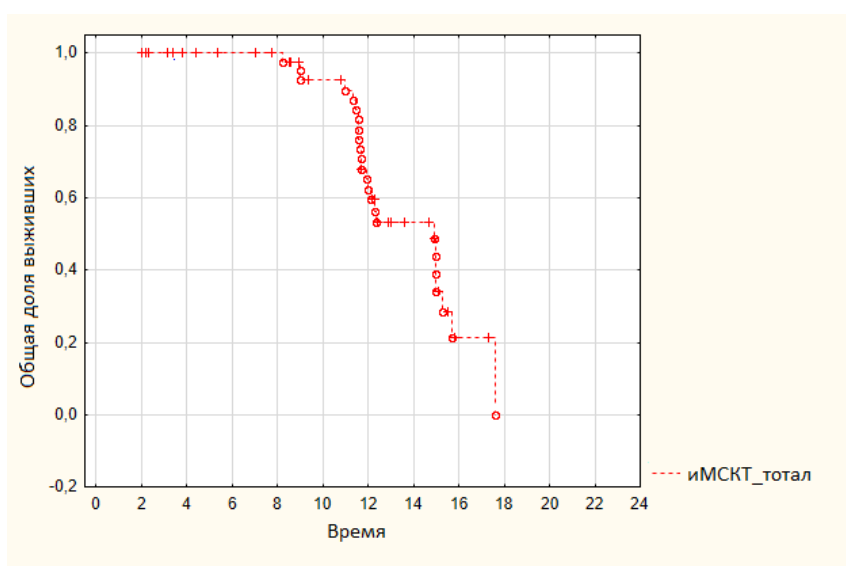


Рисунок 5 – Кривая Каплана – Майера для безрецидивной выживаемости пациентов оперированных с иМСКТ перфузией в группе 1

Результаты исследования пациентов из группы 2 (с применением иМСКТ перфузии и субтотальной резекцией)

В группе 2 медиана возраста составила 51 год, медиана индекса пролиферативной активности (Ki-67) – 32,5%, CBV – 25,1±9,91 мл/100 гр., nCBV – 6,2±1,74, CBF – 185,1±16,66 мл/100 гр./мин., nCBF – 9,51±5,5. Анализ объема резекции подразумевал тотальную резекцию контраст накапливающей части с сохранением части, демонстрирующей повышенные значения перфузионных показателей (CBF, CBV) на интраоперационном этапе.

Медиана безрецидивного периода в группе 2 с субтотальной резекцией составила – 9,00 (7,85-10,15) мес., при этом безрецидивная выживаемость через 6 месяцев и 12 месяцев составляла 66% и 9% соответственно ($p < 0,001$) (рисунок 6).

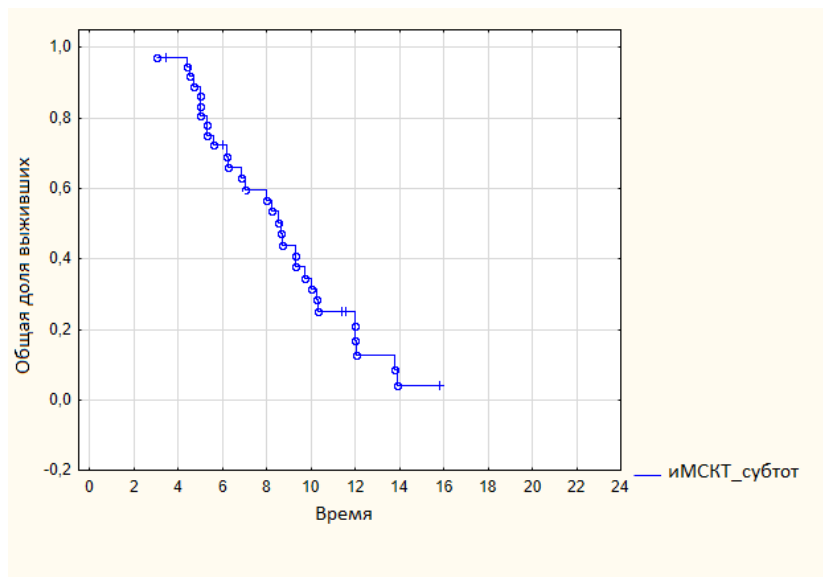


Рисунок 6 – Кривая Каплана – Майера для безрецидивной выживаемости пациентов оперированных с иМСКТ перфузией в группе 2

Результаты исследования пациентов из группы 3 (без применения иМСКТ)

В группе наблюдения 3 медиана возраста составила 56 лет, медиана индекса пролиферативной активности (Ki-67) – 27,5%, CBV – 23,8±9,98 мл/100 гр., nCBV – 5,9±1,68, CBF – 183,5±16,59 мл/100 гр./мин., nCBF – 9,48±5,3. Анализ резидуального объема оценивался хирургом по время операции визуально, а также при помощи ультразвуковой ассистенции.

Медиана безрецидивного периода в группе 3 с резекцией опухоли без применения метода иМСКТ навигации составила – 6,00 (5,77-6,23) мес., безрецидивная выживаемость через 6 месяцев и 12 месяцев составляла 23% и 0% соответственно ($p < 0,001$) (рисунок 7).

Таким образом, применение Лог-ранк теста Каплана-Мейера показало, что иМСКТ с перфузионным исследованием, обеспечивающее достижение максимальной степени резекции, приводит к увеличению безрецидивной выживаемости. В группе 1 медиана безрецидивного периода составила –

15,00 мес.; в группе 2 медиана – 9,00 мес.; в группе 3 медиана – 6,00 мес. ($p < 0,001$) (рисунок 8, таблица 5).

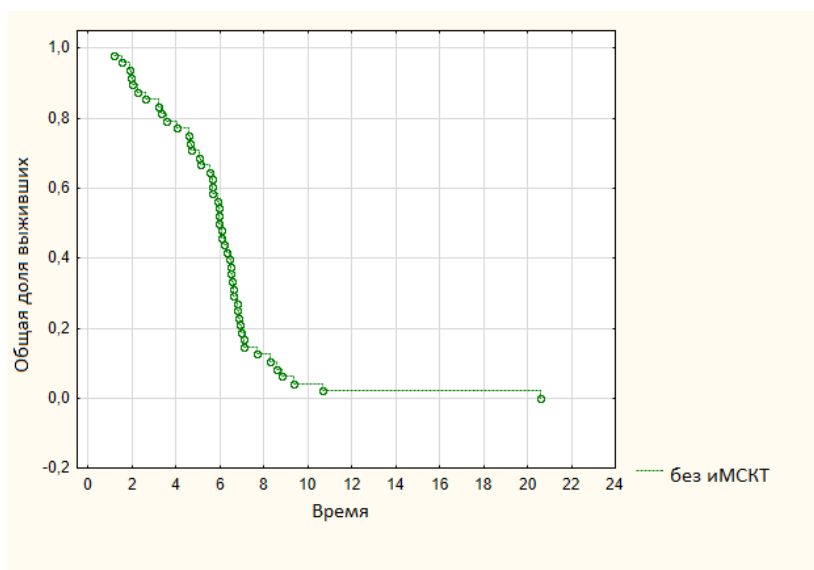


Рисунок 7 – Кривая Каплана – Майера для безрецидивной выживаемости пациентов оперированных без использования иМСКТ

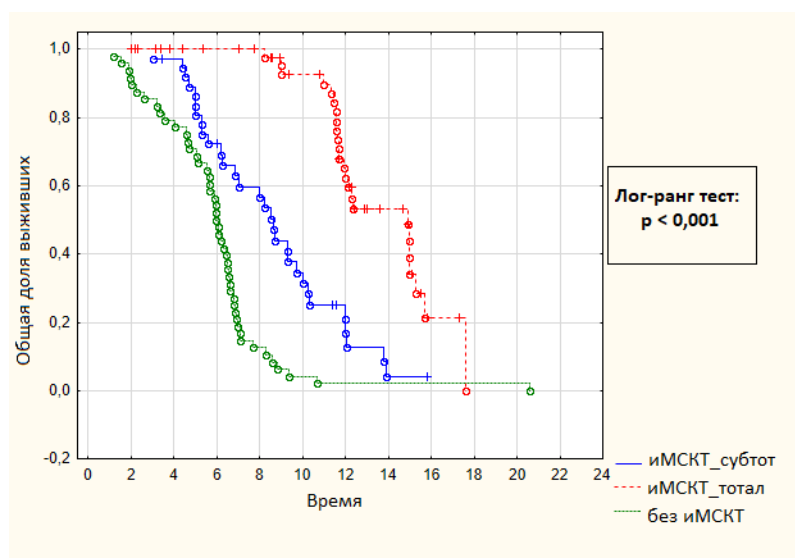


Рисунок 8 – График кривых выживаемости пациентов в исследуемых группах

Таблица 5 – Распределение медиан безрецидивного периода и безрецидивной выживаемости через 6 и 12 месяцев по группам наблюдения

Исследуемые группы	Медиана безрецидивного периода (мес.)	Безрецидивная выживаемость	
		6 мес.	12 мес.
Группа 1	15,00	92%	55%
Группа 2	9,00	66%	9%
Группа 3	6,00	23%	0%

Дополнительно была проанализирована взаимосвязь индекса пролиферативной активности опухоли с длительностью безрецидивного периода в группах, а также влияние сочетания объема циторедукции и индекса пролиферативной активности Ki-67 на выживаемость без прогрессирования.

Было установлено, что пациенты с низкими значениями индекса пролиферативной активности Ki-67% ($\leq 15\%$) имели выживаемость через 6 месяцев и 12 месяцев – 76% и 36% соответственно, а группа с высокими значениями Ki-67% ($> 15\%$); – 54% и 15% ($p < 0,01$) (рисунок 9).

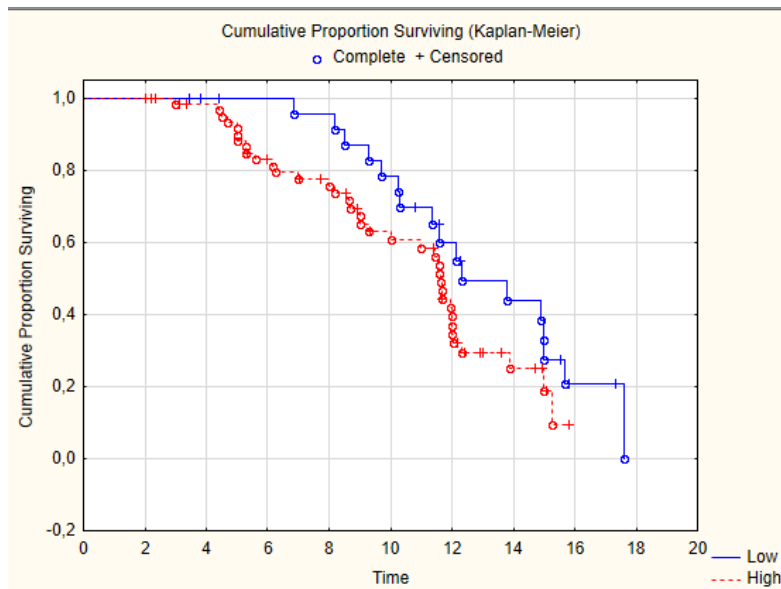


Рисунок 9 – Кривые Каплана-Майера демонстрирующие влияния индекса пролиферативной активности на безрецидивный период

При исследовании взаимосвязи сочетания объема циторедукции и индекса пролиферативной активности Ki-67 на выживаемость без прогрессирования было выявлено, что низкие значения пролиферативной активности Ki-67% и минимальный резидуальный объем опухоли в группах значимо влияют на период безрецидивной выживаемости ($p < 0,01$) (рисунок 10).

Кроме этого, было дополнительно проанализировано влияние сочетания фактора применения иМСКТ с перфузионным исследованием и тотальной резекцией с фактором низкого индекса пролиферативной активности Ki-67% на длительность безрецидивного периода при помощи многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса. Результаты показали, что применение иМСКТ с перфузионным исследованием в сочетании с достижением тотальной резекции и низким индексом пролиферативной активности Ki-67% по-прежнему значимо влияли на безрецидивную выживаемость ($p < 0,001$ и $p < 0,01$). Причем пропорциональный риск для пациентов из группы 2 с субтотальной резекцией был выше в 3,68 раза, а для пациентов из группы 3 без применения иМСКТ навигации с перфузионным исследованием был выше в 11,09 раз, чем в группе 1 с применением иМСКТ с перфузионным исследованием и достижением тотальной резекции (таблица 6).

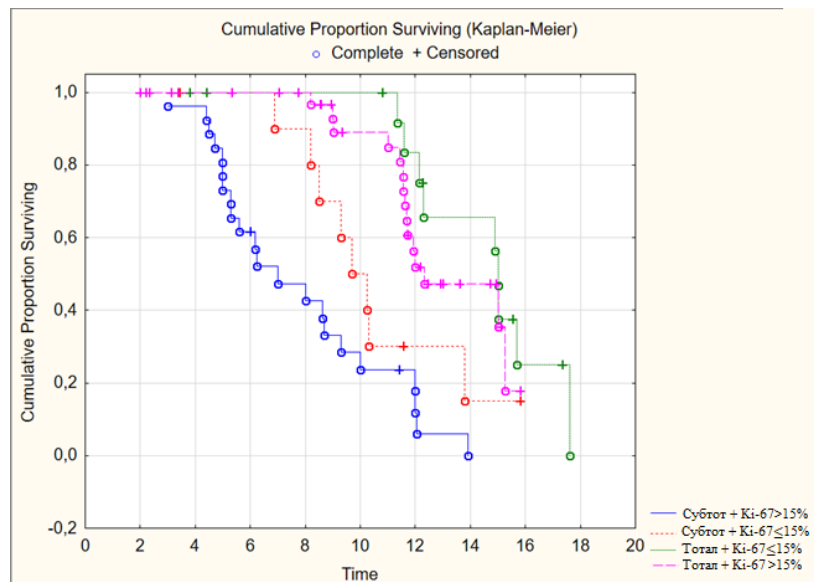


Рисунок 10 – Кривые Каплана-Майера демонстрирующие влияния высоких и низких значений индекса пролиферативной активности в группах 1 и 2 на длительность безрецидивного периода

Таблица 6 – Результаты Лог-ранг теста, а также однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса

Критерии	Лог-ранг тест Р-знач.	Кол-во	Однофакторный анализ БВ		Многофакторный анализ БВ	
			ОР (95%ДИ)	р-знач.	ОР (95%ДИ)	р-знач.
Группа	,000					
Группа 1		55	1		1	
Группа 2		39	3,54 (2,05-6,10)	,000	3,68 (2,04-6,64)	,000
Группа 3		48	11,99 (6,54-21,99)	,000	11,09 (5,87-20,94)	,000
Ki-67%	,002					
Низкий		54	1		1	,041
Высокий	88	1,74 (1,15-2,63)	008	1,64 (1,02-2,63)		

Примечание – СР – степень резекции; БВ – безрецидивная выживаемость; ОР – отношение рисков.

На основании проведенного исследования был разработан диагностический алгоритм ведения пациентов с высоко злокачественными глиомами, предполагающий многоэтапный процесс и базирующийся на мультимодальном подходе (рисунок 11).

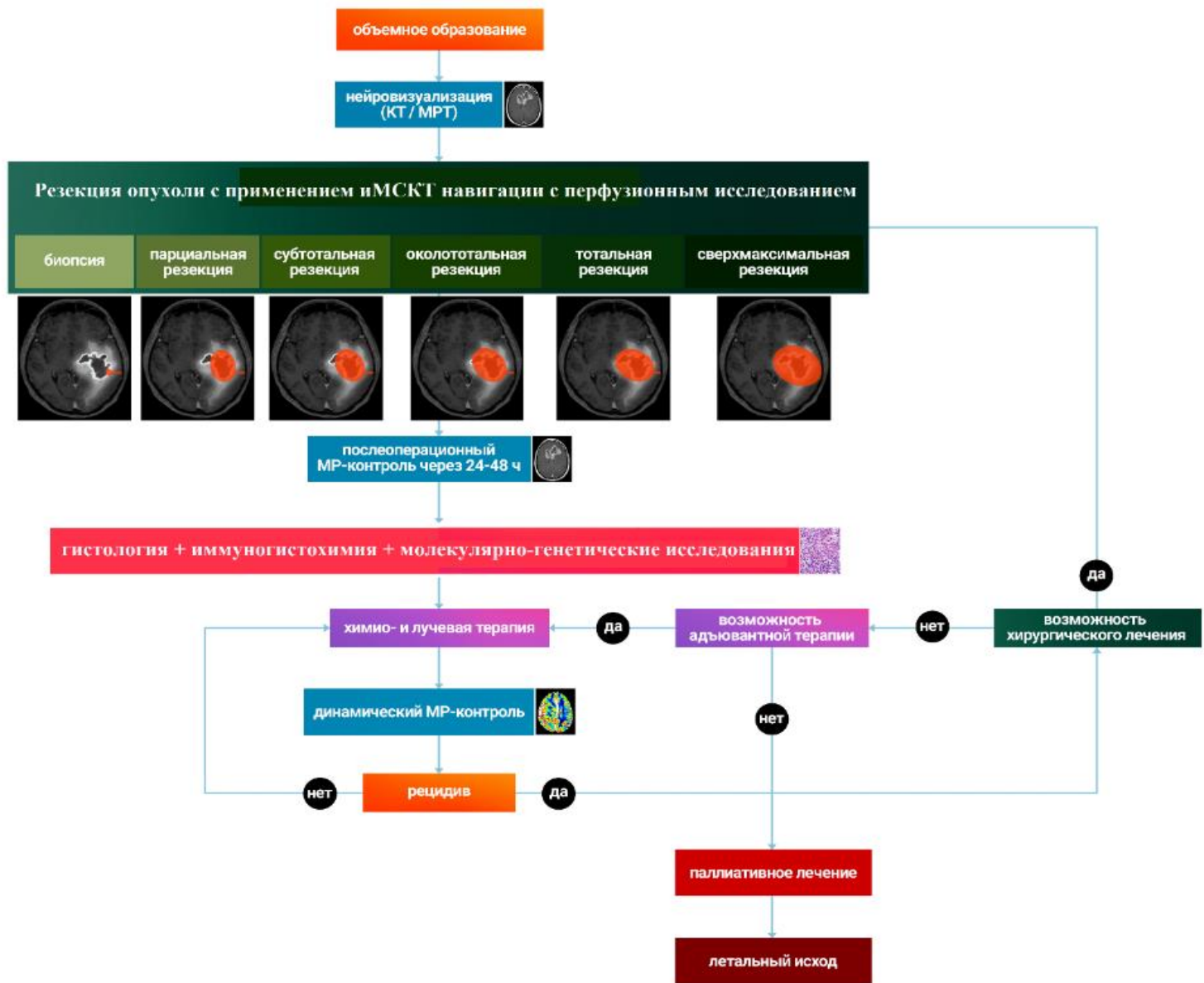


Рисунок 11 – Диагностический алгоритм ведения пациентов со злокачественными глиомам

ВЫВОДЫ

1. В хирургии злокачественных глиом стандартная иМСКТ навигация позволяет осуществить точный анализ расположения опухоли по отношению к трепанационному окну с учетом феномена сдвига мозга и спланировать начальные и конечные точки интереса для проведения перфузионного исследования.

2. иМСКТ навигация с перфузионным исследованием характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью (90% и 100% соответственно), позволяет достоверно выявлять наиболее злокачественные участки опухоли и их границы, не подвержена ошибкам подсчета перфузионных показателей в условиях присутствия крови в операционном поле, что особенно важно для интраоперационного контроля объема резекции.

3. Применение метода иМСКТ навигации с перфузионным исследованием на этапе оценки резидуального объема опухоли позволяет выявлять участки опухоли, не накапливающие контраст, и, следовательно корректировать степень резекции.

4. Максимальный объем и скорость опухолевого кровотока (CBV, CBF) и нормализованный объем и скорость опухолевого кровотока (nCBV, nCBF) – являются наиболее важными биомаркерами, позволяющими определять резидуальный объем опухоли и прогнозировать риск продолженного роста.

5. На продолжительность безрецидивного периода после хирургического лечения злокачественных глиом значимое влияние оказывает фактор применения методики иМСКТ навигации с перфузионным исследованием. Медиана безрецидивного периода у пациентов с применением методики иМСКТ и тотальной резекцией составляет 15 месяцев, а безрецидивная выживаемость через 6 месяцев и 12 месяцев увеличивается до 92% и 55% соответственно ($p < 0,001$).

6. На пролонгирование безрецидивной продолжительности жизни пациента значимое влияние оказывает дополнительный фактор – сочетание тотальной резекции с низкими значениями индекса пролиферативной активности опухоли (Ki67 <15%). Исследование показало, что пациенты с низкими значениями индекса пролиферативной активности Ki-67% ($\leq 15\%$) имели выживаемость через 6 месяцев и 12 месяцев – 76% и 36% соответственно, а группа с высокими значениями Ki-67% ($> 15\%$) – 54% и 15% ($p < 0,01$).

7. Применения метода МСКТ перфузии, является наиболее чувствительным, надежным и удобным инструментом по сравнению с методиками перфузии, реализованными в МРТ, как на дооперационном этапе, так и на этапе динамического контроля.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для дифференциальной диагностики злокачественных глиом, поиска наиболее злокачественных участков, а также определения границ опухоли на дооперационном этапе целесообразно включать в протокол мультипараметрического КТ/МР картирования перфузионные методы исследования.

2. В случаях гетерогенности опухоли, обусловленной наличием продуктов распада крови и кальцинатов, а также после оперативного вмешательства, рекомендовано выполнять МСКТ перфузию с целью предупреждения искажения данных артефактами магнитной восприимчивости.

3. иМСКТ навигацию с перфузионным исследованием рекомендуется использовать с целью качественной и количественной оценки резидуального объема опухоли при помощи высокоспецифичных биомаркеров (CBV, CBF, nCBV, nCBF).

4. Диагностический алгоритм и тактика ведения пациентов с высокозлокачественными глиомами представляет собой многоэтапный процесс, предполагает мультимодальный подход и включает:

- рутинную нейровизуализацию;
- мпМРТ картирование с перфузией с целью лучевой верификации опухоли, определения взаимоотношений с функциональными зонами головного мозга и ориентировочного предоперационного планирования;
- интраоперационный нейронавигационный контроль при оперативном вмешательстве, с использованием интраоперационной МСКТ с перфузионным исследованием;
- послеоперационный мпМРТ-контроль с применением перфузии в пределах 24-48 часов;
- этап гистологической, иммуногистохимической и молекулярно-генетической верификации для определения морфологических свойств глиомы с присваиванием степени злокачественности, индекса пролиферативной активности, а так же определения статуса гена IDH;
- этап химио- и лучевой терапии, учитывающий данные предыдущего этапа согласно Stupp-протоколу;
- динамический мпМР-контроль с перфузионным исследованием осуществляется каждые 3 месяца для оценки эффективности проводимой химио- и лучевой терапии. В случаях ухудшения неврологического состояния пациента контроль проводится незамедлительно;
- продолжение назначенной схемы терапии с ранее заданными параметрами динамического МР-контроля при отсутствии признаков опухолевой прогрессии.

5. С целью снижения дозы лучевой нагрузки при выполнении интраоперационной МСКТ перфузии уместно использовать интервальный тип

сканирования с ротацией рентгеновской трубки 0,75 сек. с параметрами сканирования: толщина среза 8 мм, 80 кВ, 60 мА. При данных настройках протокола сканирования средняя эквивалентная доза варьирует в пределах 1,8-2,5 мЗв.

6. Внутривенное введение контрастного препарата следует осуществлять при помощи автоматического шприц-инжектора со скоростью 6 мл/сек из расчета 50 мл контрастного вещества и 30 мл 9% физиологического раствора.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Талыбов, Р.С.** Роль интраоперационной КТ с перфузионным исследованием в оптимизации радикальности резекции глиом / **Р.С. Талыбов, А.А. Суфианов, Т.Н. Трофимова** // Невский радиологический форум. Научные материалы. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 27-28.

2. **Талыбов, Р.С.** Роль интраоперационной КТ с перфузионным исследованием в оптимизации радикальности резекции глиом / **Р.С. Талыбов, А.А. Суфианов, Т.Н. Трофимова** // Невский радиологический форум. Научные материалы. – Санкт-Петербург, 2020. – С. 38-39.

3. **Талыбов, Р.С.** Дифференциальная диагностика первичных лимфом центральной нервной системы по данным мультипараметрического МРТ-картирования / **Р.С. Талыбов, Т.Н. Трофимова** // Лучевая диагностика и терапия. – 2022. – Т. 13, № 2. – С. 36-48.

4. Достоверность диффузионно-взвешенных изображений и перфузионных показателей в дифференциальной диагностике злокачественных и условно доброкачественных интракраниальных образований: одноцентровое исследование / **Р.С. Талыбов, Т.Н. Трофимова Р.И. Тамразов** [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2023. – Т. 14, № 2, – С. 48-64.

5. Circulating miRNAs as Diagnostic and Prognostic Biomarkers in High-Grade Gliomas / J. Wu, A. Al-Zahrani, O. Beylerli, R. Sufianov, **R. Talybov** [et al.] // **Frontiers in Oncology**. – 2022. – Vol. 12. – P. 12-12.

6. Multiparametric MR Imaging Features of Primary CNS Lymphomas / **R. Talybov, O. Beylerli, V. Mochalov** [et al.] // **Frontiers in Surgery**. – 2022. – Vol. 18. – P. 9-9.

7. Are there reliable multiparametric MRI criteria for differential diagnosis between intracranial meningiomas and solitary intracranial dural metastases? / J. Wu, O. Beylerli, I. Gareev, A. Beilerli, T. Ilyasova, **R. Talybov** [et al.] // **Oncology Letters**. – 2023. – Vol. 26. – P. 350.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

5-АЛК	– 5-аминолевулиновой кислоты гидрохлорид
ГЭБ	– гематоэнцефалический барьер
иМСКТ	– интраоперационная мультиспиральная компьютерная томография
иУЗИ	– интраоперационное ультразвуковое исследование
кВ	– киловольт
ТМО	– твёрдая мозговая оболочка
мА	– миллиампер
мЗв	– миллизиверт
мпМРТ	– мультипараметрическая магнито-резонансная томография
ASL	– маркирование артериальных спинов
CBF	– скорость мозгового кровотока
CBV	– объёмный мозговой кровоток
DSC	– динамическое МР-исследование контрастной восприимчивости
Dynamic CT perfusion	– динамическая КТ-перфузия
ROI	– область интереса
nCBF	– нормированная скорость мозгового кровотока
nCBV	– нормированный объёмный мозговой кровоток
WHO	– Всемирная Организация Здравоохранения