

ANNA ZIMNY, MAREK SĄSIADK

Badania perfuzyjne TK i MR – nowe narzędzie w diagnostyce guzów wewnątrzczaszkowych

Perfusion CT and Perfusion MRI – a New Tool in Diagnostics of Intracranial Tumours

Zakład Neuroradiologii Katedry Radiologii AM we Wrocławiu

Streszczenie

Ograniczenia konwencjonalnych badań tomografii komputerowej (TK) i rezonansu magnetycznego (MR) głowy w diagnostyce guzów wewnątrzczaszkowych zmuszają do poszukiwania nowych, dokładniejszych metod ich obrazowania. Takimi nowymi metodami są m.in. badania perfuzyjne TK (pTK) i MR (pMR), umożliwiające ocenę dynamiki przepływu krwi w naczyniach włosowatych (perfuzję) określonego obszaru mózgowia i dostarczające informacji o stanie mikrokrążenia mózgowego. pTK i pMR mózgowia są wykorzystywane głównie w diagnostyce ostrych i przewlekłych zmian niedokrwiennych, a ostatnio także innych schorzeń ośrodkowego układu nerwowego (o.u.n.), m.in. guzów wewnątrzczaszkowych. Badania pTK i pMR mózgu to jedyne metody obrazowania pozwalające na ocenę *in vivo* procesów angiogenezy nowotworowej. Umożliwiają nieinwazyjne określanie złośliwości i biologii guzów, rozległości procesu nowotworowego w obrębie mózgowia oraz różnicowanie *in vivo* między wznową a martwicą popromienną, a także między pierwotnymi guzami glejowymi a przerzutami do o.u.n. Uważa się, że badania perfuzyjne mogą być bardzo pomocne w wyborze najlepszego miejsca do biopsji celowanej i radioterapii miejscowej guzów heterogennych oraz w monitorowaniu leczenia i wykrywaniu bardzo wczesnych wznów nowotworów o.u.n. Autorzy przedstawiają przegląd aktualnej wiedzy i literatury na temat zastosowania pTK i pMR w diagnostyce guzów wewnątrzczaszkowych (Adv Clin Exp Med 2005, 14, 3, 583–592).

Słowa kluczowe: guzy wewnątrzczaszkowe, angiogeneza, perfuzja TK, perfuzja MR.

Abstract

Limitations of conventional head computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) techniques in detecting of intracranial tumours stimulate to search for new, more accurate methods of their imaging. Such new methods, among the others, are perfusion CT (pCT) and perfusion MRI (pMRI). pCT and pMRI enable assessment of blood perfusion within capillars of the selected brain regions and deliver information about the state of brain microcirculation. Head pCT and pMRI are mainly used in diagnostics of acute and chronic ischaemia and recently also in other brain pathologies e.g. intracranial tumours. pCT and pMRI are the only imaging techniques allowing to evaluate tumour angiogenesis. They also enable: noninvasive assessment of tumour biology and malignancy (histologic grade), evaluation of extension of neoplastic processes in brain tissue, *in vivo* distinction between tumour recurrence and necrosis as well as between primary tumours and metastases. Perfusion imaging seems to be of a great value in choosing the best region for stereotactic brain biopsy and local radiotherapy of heterogeneous tumours. It can also be helpful in assessing brain tumour response to therapy and detecting recurrence at a very early stage. The authors present current knowledge and literature review on applications of pCT and pMRI in diagnostics of intracranial tumours (Adv Clin Exp Med 2005, 14, 3, 583–592).

Key words: intracranial tumours, angiogenesis, perfusion CT, perfusion MRI.

W ostatnich latach nastąpił bardzo szybki rozwój nowych metod obrazowych, pozwalających nie tylko na ocenę morfologii zmian patologicznych, ale także na wgląd w procesy fizjologiczne mózgu. Takimi nowymi metodami umożliwiającymi obra-

zowanie funkcji mózgu są m.in.: pozytronowa tomografia emisyjna (PET), tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT), liczne techniki rezonansu magnetycznego (MR), takie jak: spektroskopia MR (MRS), badanie dyfuzyjne (DWI) oraz

funkcjonalne (fMRI), a także badania perfuzyjne tomografii komputerowej (pTK) i MR (pMR). Te ostatnie umożliwiają ocenę dynamiki przepływu krwi w naczyniach włosowatych (perfuzję) określonego obszaru mózgu i dostarczają informacji o stanie mikrokrażenia mózgowego w przeciwieństwie do badań angiografii TK (angio-TK) i angiografii MR (angio-MR), które odzwierciedlają przepływ przez duże naczynia krwionośne.

Badania perfuzyjne mogą być przydatne w diagnostyce schorzeń mózgowia, w których dochodzi do zaburzenia miejscowego mikrokrażenia. Dotyczy to głównie zmian niedokrwiennych zarówno w okresie ostrym, jak i przewlekłym [1–3]. Badania pTK i pMR są już dość szeroko stosowane, zwłaszcza w diagnostyce ostrego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego (o.u.n.), gdzie umożliwiają dokładne odróżnienie obszaru udaru dokonanego od penumbry, czyli niedokrwienia odwracalnego, i podjęcie decyzji o ewentualnym ogólnym lub miejscowym leczeniu trombolitycznym [1].

Coraz częściej są podejmowane próby wykorzystania pMR i pTK do oceny innych zmian patologicznych o.u.n., takich jak: guzy nowotworowe, zmiany zapalne i urazy, schorzenia psychiatryczne (otępienia, schizofrenia), migrena oraz padaczka [2].

Podstawą teoretyczną do zainteresowania się badaniami perfuzyjnymi w diagnostyce guzów mózgowia było odkrycie zjawiska (neo)angiogenezy nowotworów, czyli nasilonego tworzenia nowych, nieprawidłowych naczyń krwionośnych o krętym przebiegu i zwiększonej przepuszczalności ścian (*permeability*) [4]. Badania u ludzi wykazały, że szczególnie jest ona nasilona w nowotworach o dużej złośliwości, a ocena proliferacji naczyniowej jest jednym z podstawowych kryteriów branych pod uwagę przy ocenie histopatologicznej guza [5]. Glejaki o wyższym stopniu złośliwości (III i IV według WHO) charakteryzują się zwiększonym unaczynieniem i metabolizmem w porównaniu z guzami o niskiej złośliwości (I i II stopień według WHO) [6]. Wykazano, że im złośliwszy rodzaj gwałtowności, tym bardziej jest rozwinięta sieć patologicznych naczyń [7, 8]. Unaczynienie nie tylko koreluje z agresywnością guza, ale także z szybkością i częstością wznów po terapii. Długość przeżycia pacjentów leczonych z powodu gwałtowności o dużej złośliwości jest odwrotnie proporcjonalna do hiperplazji naczyniowej pierwotnego guza [8, 9]. Angiogeneza w guzach nowotworowych o.u.n. może być badana *in vivo* jedynie za pomocą metod perfuzyjnych TK i MR.

Metodyka badań perfuzyjnych

Badania perfuzyjne są przeprowadzane za pomocą tomografii komputerowej (TK) bądź rezonansu magnetycznego (MR) i polegają na ocenie przepływu zakontrastowanej krwi przez sieć włosniczek w wybranym obszarze mózgu (pTK) lub całym mózgowiu (pMR) [1–3, 10]. Badanie perfuzyjne zawsze jest poprzedzane konwencjonalnym badaniem TK lub MR głowy bez podania środka kontrastowego (ś.k.), które służy do oceny całego mózgowia oraz wyznaczenia poziomu badania perfuzyjnego.

W przypadku pTK stosuje się jodowe, najlepiej niejonowe ś.k., podawane w stosunkowo niewielkiej ilości (40–50 ml) za pomocą strzykawki automatycznej z prędkością 4–5 ml/s. Skanowanie odbywa się techniką seriografii (serio-TK), rozpoczyna się około 5 s po rozpoczęciu podawania ś.k. i trwa 45–50 s. Przy prędkości skanowania 1 skan/s (grubość warstwy 10 mm) umożliwia to uzyskanie około 50 obrazów z danego obszaru mózgowia (badanie dynamiczne). Przy zastosowaniu wielorzędowych aparatów TK jest możliwe badanie obszaru o grubości 20 mm (2 warstwy po 10 mm lub 4 warstwy po 5 mm). Zmiany stężenia ś.k. są wprost proporcjonalne do zaopatrzenia w krew danego obszaru badanej tkanki [1, 10].

Badanie pMR z reguły jest przeprowadzane z użyciem paramagnetycznego lub superparamagnetycznego ś.k. opartego na gadolinium (Gd-DTPA, Gd-DOTA) lub dysprosium (Dy-DOTA). Rzadziej natomiast stosuje się pMR bez dożylnego podania ś.k. techniką EPISTAR, polegającą na pomiarze napływu znakowanych spinów do objętości pomiarowej [11]. Lev i Hochberg zwracają uwagę na szczególne zalety dysprosium i zalecają stosowanie tego ś.k. w przypadku znacznego uszkodzenia naczyń krwionośnych i wzrostu ich przepuszczalności, np. w wyniku radioterapii [12]. pMR wymaga użycia szybkich technik akwizycji obrazu, tzw. sekwencji echoplanarnych (EPI – *echo planar imaging*) zarówno gradientowych, jak i echa spinowego. Rzadziej są stosowane standardowe techniki gradientowe [12]. W praktyce badanie pMR polega najczęściej na podaniu Gd-DOTA lub DyDOTA o stężeniu 0,2 mmol/kg za pomocą strzykawki automatycznej z prędkością 5 ml/s i akwizycji danych z prędkością około 1 obrazu/s [2]. Wymienione ś.k. powodują zmianę czasu relaksacji T2, wprost proporcjonalnej do stężenia ś.k. w tkance, które zależy od zaopatrzenia tej tkanki w krew [3, 12].

Po przeprowadzeniu akwizycji obrazu zarówno techniką pTK, jak i pMR otrzymuje się tzw. da-

ne surowe, które wymagają opracowania przez radiologa za pomocą specjalnych programów komputerowych. Wyniki badań otrzymuje się w postaci barwnych map perfuzyjnych (ryc. 1, 2).

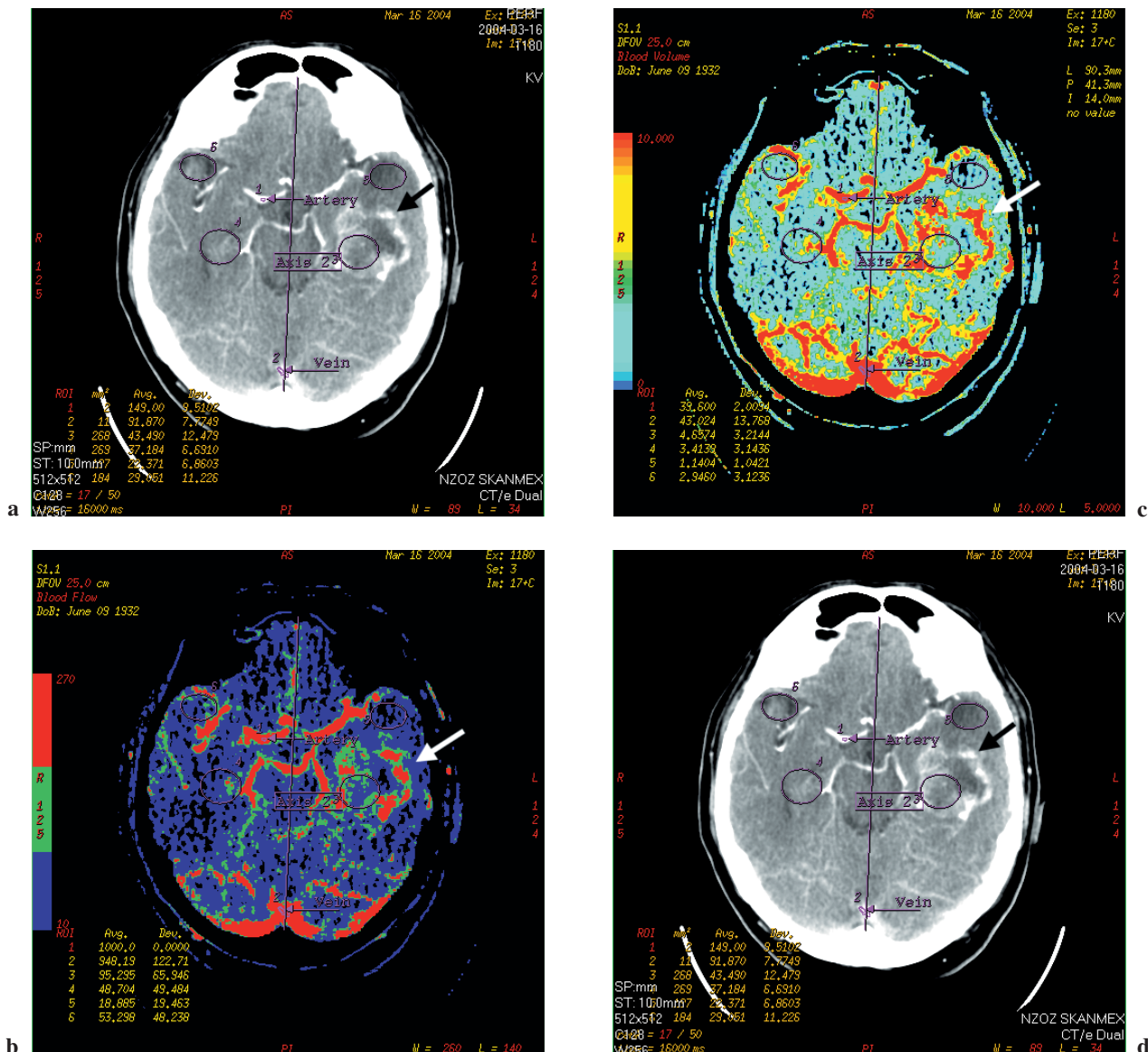
Opracowanie danych przez radiologa polega na usuwaniu artefaktów ruchowych, znajdowaniu głównej tętnicy i żyły zaopatrujących dany obszar mózgu (określenie dynamiki ich wzmocnienia jest niezbędne do obliczenia wskaźników perfuzji) oraz na określaniu obszarów zainteresowania (ROIs – *regions of interest*), dla których będą wyznaczane wskaźniki krążenia mózgowego. Nowoczesne programy komputerowe wykorzystują dekonwolucję, metodę matematyczną pozwalającą

na zobrazowanie pierwszego przejścia kontrastu i dokładne określenie parametrów perfuzji w odniesieniu do stężenia ś.k. w obrębie tętnicy i żyły zaopatrujących dany obszar mózgu [2].

Główne parametry perfuzji

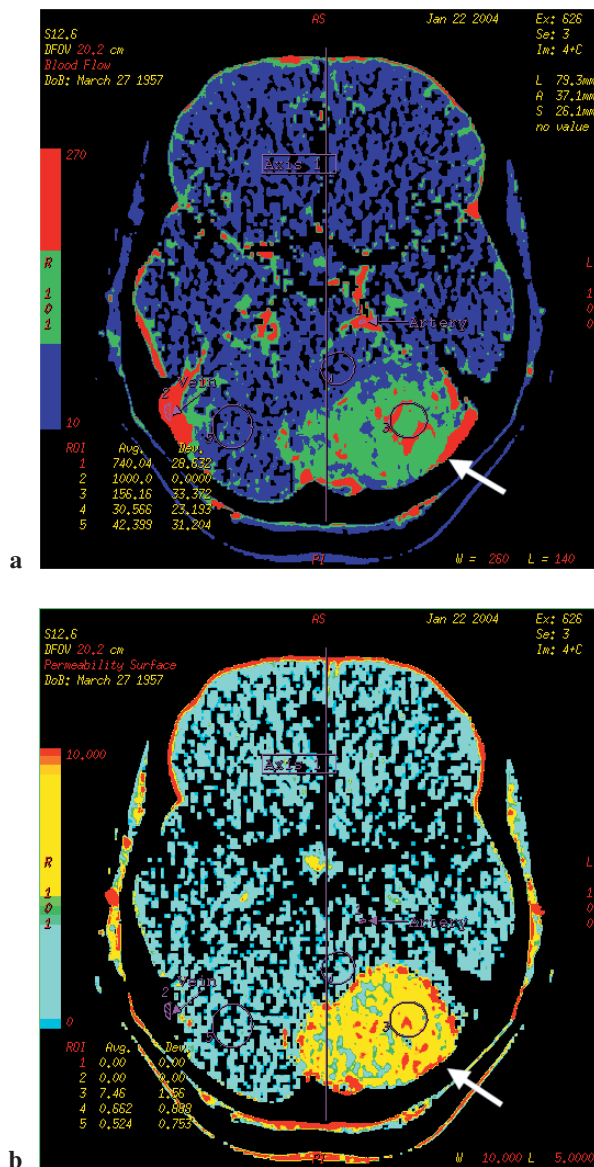
Główne parametry obrazowane i obliczane podczas badań perfuzyjnych to:

– objętość krwi w mózgu (CBV – *cerebral blood volume*), czyli całkowita objętość krwi w łożysku naczyniowym w danym obszarze mózgu.



Ryc. 1. Pacjent J. B., lat 72, glejak wielopostaciowy lewego płata skroniowego (strzałki). Perfuzja TK (materiał autorów): A – skan surowy z wyznaczonymi obszarami zainteresowania (ROIs), B – mapa CBF, C – mapa CBV, D – mapa PS. Niejednorodne zwiększenie perfuzji w obrazach CBF, CBV oraz znaczne zwiększenie przepuszczalności naczyń na mapie PS

Fig. 1. Male patient J. B., age 72, glioblastoma multiforme of the left temporal lobe (arrows). Perfusion CT (authors' material): A – source scan with marked regions of interest (ROIs), B – CBF map, C – CBV map, D – PS map. Non-homogenous increase of perfusion on CBF and CBV maps as well as significant increase of permeability on a PS



Ryc. 2. Pacjentka Ł. R., lat 47, duży oponiak tylnego dołu czaszki (strzałki). Perfuzja TK (materiał autorów): A – mapa CBF, B – mapa PS. Znaczne jednorodne zwiększenie wskaźników perfuzji w obrębie guza

Fig. 2. Female patient Ł. R., age 47, large meningioma of posterior cranial fossa (arrows). Perfusion CT (authors' material): A – CBF map, B – PS map. Significant homogenous increase of perfusion parameters within tumour

Jednostką CBV jest ml/100 g tkanki. Wartości prawidłowe według Wintermarka et al. dla istoty szarej to 5–6 ml/100 g i 2–3 ml/100 g dla istoty białej [10];

– przepływ krwi w mózgu (CBF – *cerebral blood flow*), czyli objętość krwi płynącej przez dany obszar mózgu w jednostce czasu. CBF jest określany w ml/100 g/min. Według wyżej cytowanych autorów wartości prawidłowe CBF wynoszą średnio 50–55 ml/100 g/min, spadek wartości CBF < 50 ml/100 g/min skutkuje zaburzeniami czynnościowymi neuronów mózgowych, a < 10–15 ml/100g/min prowadzi natomiast do nieodwracalnych uszko-

dzeń strukturalnych neuronów [10]. Wartości prawidłowe CBF dla istoty szarej to 70–80 ml/100 g/min i około 20 ml/100 g/min dla istoty białej [1];

– średni czas przejścia (MTT – *mean transit time*), czyli określany w sekundach średni czas przepływu krwi przez tkankę mózgu, tzn. czas potrzebny na przepływ krwi od tętnicy zaopatrującej do żyły odprowadzającej krew z danego obszaru mózgu. Matematycznie MTT jest ilorazem CBV i CBF ($MTT = CBV/CBF$) [1];

– współczynnik przepuszczalności (PS – *permeability surface*) jest szczególnie ważny w badaniach perfuzyjnych guzów mózgu. Określa przepuszczalność naczyń dla ś.k., przedostającego się z przestrzeni wewnątrznaczyniowej do zewnątrz-naczyniowej. Pozwala na ocenę stopnia uszkodzenia bariery krew–mózg. W zdrowym mózgu przy zachowanej barierze krew–mózg nie stwierdza się zwiększenia wartości tego wskaźnika [13, 14];

– czas osiągnięcia amplitudy (TTP – *time to peak*) – wyrażany w sekundach czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego przepływu krwi w tętnicy. W warunkach prawidłowych czas ten jest symetryczny dla obu półkul mózgowych [3].

Parametry perfuzji, określone dla obszarów zmienionego patologicznie mózgu, odnosi się zwykle do podobnych obszarów prawidłowej perfuzji w przeciwległej półkuli, uzyskując wartości względne wskaźników krążenia mózgowego określone jako rCBV, rCBF czy np. rPS. Ze względów praktycznych, szczególnie w przypadku guzów heterogennych, oznacza się także średnie i maksymalne wartości poszczególnych wskaźników, czyli śr.CBV lub maks. CBV.

Ograniczenia konwencjonalnych badań TK i MR w obrazowaniu guzów mózgowia

Podstawowymi badaniami obrazowymi w diagnostyce guzów mózgu są konwencjonalne badania TK i MR z użyciem ś.k. Metody te nie pozwalają jednak na pewne określenie stopnia złośliwości guzów [15]. Nie wszystkie guzy złośliwe ulegają typowemu dla nich wzmocnieniu kontrastowemu, część guzów łagodnych natomiast ulega takiemu wzmocnieniu [16, 17]. Wykazano, że aż 38% gwiaździaków anaplastycznych nie wzmacnia się w badaniu MR po podaniu gadolinium, jedna czwarta tych guzów jest w tym badaniu nieprawidłowo sklasyfikowana jako zmiany o mniejszej złośliwości w porównaniu do wyników biopsji stereotaktycznej [18, 19]. Często na podstawie

konwencjonalnych badań obrazowych MR nie udaje się dokładnie określić rozległości procesu nowotworowego, gdyż obszary wyglądające na prawidłowe mogą być nacieczone [7, 20].

Badania TK, a często też MR, nie pozwalają na różnicowanie między wznową procesu rozrostowego a martwicą po radioterapii [15]. W części przypadków, nawet jeśli dysponuje się informacjami klinicznymi o pacjencie, nie jest możliwe jednoznaczne odróżnienie pierwotnego guza o.u.n. od przerzutu [21].

W badaniach konwencjonalnych TK i MR jest możliwa jedynie pośrednia, niedokładna ocena unaczynienia guza [22] na podstawie wizualnej oceny wzmocnienia kontrastowego. Należy jednak pamiętać, że zależy ono nie tylko od istnienia sieci naczyń krwionośnych w obrębie zmiany, ale także od przerywania bariery krew-mózg, dlatego wzmocnieniu często ulegają struktury w ogóle nie-unaczynione, jak: ściany ropni mózgowych, obszary martwicy popromiennej, ściany łoży pooperacyjnej [23].

Zastosowanie badań perfuzyjnych w diagnostyce guzów wewnątrzczaszkowych

Nowotwory mózgowia (*intraaxial tumours*) to w 70–75% guzy pierwotne wywodzące się z tkanki glejowej (w tym 60–91% to gwiaździaki) oraz w 25–30% guzy przerzutowe [24]. Według obowiązującej klasyfikacji WHO guzów mózgu wyróżnia się guzy glejowe o niskim stopniu złośliwości (stopień I i II) i bardziej złośliwe glejaki anaplastyczne (stopień III) oraz najbardziej złośliwe (stopień IV) glejaki wielopostaciowe (*glioblastoma multiforme*) [25].

Inne najczęściej spotykane nowotwory wewnątrzczaszkowe to oponiaki, chłoniaki mózgu, guzy przysadki, szyszynki, nerwiaki, czaszkogardlaki i inne.

Wyniki badań perfuzyjnych w guzach wewnątrzczaszkowych

Guzy glejowe mózgu

Większość opisanych badań perfuzyjnych guzów glejowych była przeprowadzana za pomocą szybkich echospinowych i gradientowych technik

MR. Stwierdzono, że szczególnie dwa parametry bardzo dobrze korelują ze stopniem złośliwości guza – są to CBV i PS.

Aronen et al. dowiedli, że stopień unaczynienia glejaków, badany techniką echoplanarną echa spinowego, dobrze koreluje z wynikami badań histopatologicznych, a bardzo wysokie wartości CBV korespondują z dużą aktywnością mitotyczną i bogatym unaczynieniem guza, nie mają natomiast związku z atypią komórkową, proliferacją śródbłonna naczyń, martwicą i liczbą komórek patologicznych w guzie [26]. Wskaźnik PS także dobrze odzwierciedla stopień złośliwości nowotworu, a ponadto koreluje z aktywnością mitotyczną guza [27]. Wykorzystanie technik gradientowych badań zespół Sugahary, który również potwierdził bardzo dobrą korelację tych technik z wynikami badań histopatologicznych i angiograficznych [28].

Liczne badania pMR glejaków wykazały wzrost wartości wskaźników perfuzji CBV, CBF i PS w obrębie nowotworów w stosunku do zdrowej tkanki mózgu. Wykazano, że w guzach o niskiej złośliwości wartości CBV i PS tylko nieznacznie przekraczają wartości tych parametrów dla zdrowej istoty białej, gwiaździaki w stopniu III lub IV cechują natomiast znacznie większe wartości CBV i PS niż obserwowane w obrębie zdrowych tkanek mózgu (tab. 1) [14, 23, 26, 28].

Zaobserwowano, że guzy o małej złośliwości (stopień I, II według WHO) wykazują równomierne niski poziom CBV, natomiast guzy o wysokiej złośliwości (stopień III, IV), które są często heterogenne (współistnieją w nich hiperplazja naczyń i martwica), zawierają zarówno obszary o bardzo wysokim i bardzo niskim CBV [22, 29]. Badania wykazały, że guzy o wysokiej złośliwości mogą mieć niskie średnie wartości CBV i mogą wykazywać jedynie miejscowy wzrost wartości CBV i PS [23, 26, 27]. Cytowani autorzy zalecają więc określanie maksymalnych wartości CBV (maks. CBV) dla guzów heterogennych. Według nich należy przyjąć, że nawet niewielkie obszary bardzo wysokiego maks. CBV świadczą o dużej agresywności nowotworu, a brak takich obszarów całkowicie wyklucza istnienie nowotworu złośliwego. Badania perfuzyjne guzów niewzmacniających się po podaniu ś.k. w konwencjonalnym badaniu MR wykazywały obecność w ich obrębie obszarów o bardzo wysokim maks. CBV, a badania histopatologiczne potwierdziły bardziej złośliwy charakter niż to wynikało z konwencjonalnych badań MR [22].

Podjęmowano próby różnicowania guzów glejowych na podstawie wyników badań perfuzyjnych. W jednym z doświadczeń udało się na podstawie wartości CBV odróżnić *in vivo* glejaki wielopostaciowe od anaplastycznych, ponieważ war-

Tabela 1. Zestawienie wyników najważniejszych badań pMR guzów glejowych**Table 1.** Results of the most important perfusion MRI studies of glial neoplasms

Autorzy doświadczenia (Authors of experiment)	Rodzaj guza/ Liczba pacjentów (n) (Type of tumour/ Number of patients (n))	Rodzaj i jednostka wskaźnika perfuzji (Type and unit of perfusion parameter)	Wartość wskaźnika perfuzji (Value of perfusion parameter)
Knopp et al. [23]	glejaki st. I, II (3)	maks. CBV (ml/100 g) śr. CBV (ml/100 g)	0,92–2,19 1,44 ± 0,68
	glejaki st. III, IV (26)	maks. CBV (ml/100 g) śr. CBV (ml/100 g)	1,73–13,7 5,07 ± 2,79
Prowenzale et al. [14]	glejaki st. I, II (10)	śr. PS (ml/100 g/min) maks. PS (ml/100 g/min)	0,017 0,008–0,045
	glejaki st. III, IV (12)	śr. maks. PS (ml/100 g/min) śr. PS (ml/100 g/min) maks. PS (ml/100 g/min) śr. maks. PS (ml/100 g/min)	0,02 0,035 0,007–0,136 0,054
Aronen et al. [26]	glejaki st. I, II (6)	maks. CBV (ml/100 g) śr. CBV (ml/100 g)	1,01–1,21 0,22 ± 0,22
	glejaki st. III, IV (13)	maks. CBV (ml/100 g) śr. CBV (ml/100 g)	0,82–5,40 2,94 ± 1,5
Sugahara et al. [28] (technika gradientowa)	glejaki st. I, II (4)	maks. CBV (ml/100 g)	1,26 ± 0,55
	glejaki st. III bez wzmocnienia kontrastowego w MR (4)	maks. CBV (ml/100 g)	1,53 ± 0,75
	glejaki st. III ze wzmocnieniem kontrastowym w MR (10)	maks. CBV (ml/100 g)	5,84 ± 1,82
	glejaki st. IV (12)	maks. CBV (ml/100 g)	7,32 ± 4,39

Tabela 2. Zestawienie wyników badań pTK przeprowadzonych przez Eastwooda i Provenzale [31]**Table 2.** Results of perfusion CT evaluated by Eastwood and Provenzale [31]

Wskaźnik perfuzji i jednostka (Perfusion parameter and units)	Wartość wskaźnika dla obrzęku (Parameter value in oedema)	Wartość wskaźnika dla guza (Parameter value in tumour)	Wartość wskaźnika dla istoty białej (Parameter value in white matter)	Wartość wskaźnika dla istoty szarej (Parameter value in grey matter)
śr. CBV ml/100 g	0,9	2,3	1,0	1,7
śr. CBF ml/100 g/min	16,0	70,8	24,1	55,7
śr. PS ml/100 g/min	2,1	15,2	1,7	2,4

tości CBV powyżej 8 ml/100 g cechowały jedynie najbardziej złośliwe glejaki wielopostaciowe [28].

Glass et al. stwierdzili, że nie można stosować badań perfuzyjnych do różnicowania między *astrocytoma* a *oligoastrocytoma*, ponieważ nowotwory te wykazują podobne wartości maks. CBV. Możliwość rozróżnienia *in vivo* tych dwóch typów histologicznych glejaków byłaby bardzo przydatna w praktyce, gdyż nowotwory te wymagają nieco innego podejścia terapeutycznego [30].

Rzadziej, jak dotąd, wykonywane badania pTK guzów glejowych mózgowia (ryc. 1) potwierdziły wyniki dotychczasowych badań pMR, czyli wzrost wskaźników perfuzji w obszarach mózgowia zajętych przez nowotwór (tab. 2) [31, 32].

Przerzuty do o.u.n.

W badaniach pTK [13] i pMR [12, 21] potwierdzono, że bogato unaczynione przerzuty, np. czerniaka, raka nerki, jelita grubego, cechują wysokie wartości CBV, PS oraz podwyższone lub prawidłowe wartości CBF w stosunku do zdrowej istoty szarej i białej.

Badania pMR przeprowadzone przez Law et al. w grupie 51 pacjentów (33 z glejakami o wysokiej złośliwości i 18 z guzami przerzutowymi) wykazały większy wzrost rCBV w obrębie guzów przerzutowych ($3,05 \pm 1,79$) niż glejowych ($2,87 \pm 1,89$) oraz znamienne różnice w wartościach rCBV tkanek otaczających przerzuty ($0,39 \pm 0,19$) i glejaki

złośliwe ($1,31 \pm 0,97$) [21]. Potwierdza to znana z badań histopatologicznych obecność komórek nowotworowych w pozornie zdrowej tkance otaczającej masę złośliwego glejaka. W badaniach perfuzyjnych, w miarę wzrostu odległości badanej tkanki od guza, wykazano w przypadku przerzutów stopniowy wzrost wartości CBV (jako wyraz zmniejszającego się obrzęku) i stopniowe obniżenie wartości CBV w przypadku glejaków (jako wyraz zmniejszenia nacisku nowotworowego).

Autorzy cytowanej pracy wskazują na możliwość różnicowania między glejakami a przerzutami na podstawie analizy wartości rCBV tkanek otaczających te guzy.

Inne nowotwory wewnątrzczaszkowe

Wykazano, że guzy o bogatym unaczynieniu, takie jak oponiaki (ryc. 2), cechują wysokie wartości CBV w stosunku do istoty szarej i białej. Guzy gęsto upakowane natomiast z dużym stosunkiem jądrowo-cytoplazmatycznym, jak np. rdzeniak płodowy (*medulloblastoma*) lub chłoniak, wykazują małe wartości CBV. W przypadku tych ostatnich guzów mapy CBV mogą mieć niewielkie znaczenie w określaniu ich złośliwości [12, 22].

Principi et al. zbadali jedenaście oponiaków, wykazując liniową zależność między śr. CBV ($4,13 - 14,75$ ml/100 g) a wielkością oponiaków [24].

Bruening et al. uważają jednak, że należy wykazać ostrożność w ocenie obrazowania perfuzyjnego oponiaków i innych guzów zewnątrzmożgowych (*extra-axial tumours*), także z tego powodu, że wykazują one fałszywie małe wartości CBV na skutek znacznej przepuszczalności (*permeability*) naczyń i braku bariery krew-mózg [33]. W przypadku znacznego przecieku przez barierę krew-mózg Provenzale et al. zalecają technikę presaturacji guza przez podanie małej dawki ($0,05$ mmol/kg) ś.k. przed badaniem perfuzyjnym [14].

Badania wskaźnika PS wykazały, że może być pomocny w różnicowaniu glejaków od innych guzów mózgu, np. chłoniaków. Stwierdzono, że w glejakach wysokiej złośliwości wartość PS była zwiększona jedynie w obszarach bezpośrednio kontaktujących się z obszarami martwicy, w chłoniakach natomiast obszary zwiększonego PS były znacznie większe [22].

Badania parametru CBV mogą zostać wykorzystane do różnicowania chłoniaków i toksoplazmozy u chorych na AIDS. Jest to często niemożliwe w rutynowym badaniu MR i TK. W jednym z badań na grupie 13 pacjentów chorych na AIDS i ze zmianami ogniskowymi w o.u.n. wzmacniającymi się w obrazach T1-zależnych stwierdzono, że

w obszarach zajętych przez toksoplazmozę wartości CBV były mniejsze w obrębie aktywnych chłoniaków. Prawdopodobnie było to spowodowane różnicami w unaczynieniu obu zmian (skąpa sieć naczyniowa w obszarach ropni toksoplazmowych i hiperplazja naczyń w aktywnych chłoniakach) [34].

Zmiany po radioterapii i chemioterapii, wznowa procesu nowotworowego

Napromienianie guzów wywołuje obniżenie śr. CBV w obrębie nowotworu, a po radioterapii całego mózgowia wykazano obniżenie wartości CBV także w istocie szarej i białej poza nowotworem [12].

Badania 26 pacjentów po radioterapii, przeprowadzone przez Lev et al. [35], wykazały różnice w wartości CBV w obszarach martwicy i wznowy procesu nowotworowego. Dla martwicy wartość rCBV wynosiła około 1,0 w porównaniu do przeciwległej półkuli, dla obszarów wznowy natomiast wartości rCBV były albo wysokie ($> 1,5$), albo bardzo niskie ($< 0,7$) w stosunku do przeciwległej półkuli. Bardzo małe wartości rCBV były charakterystyczne dla obszarów poddanych dużym dawkom promieniowania (> 55 Gy) i prawdopodobnie miały związek ze znacznym uszkodzeniem bariery krew-mózg i dużą przepuszczalnością naczyń po radioterapii. W cytowanym artykule czułość i swoistość w różnicowaniu wznowy od martwicy popromiennej metodami pMR określono na 78%.

Pojedyncze badania wskazują też na możliwość „przewidzenia” wznowy procesu nowotworowego na podstawie miejscowego wzrostu wartości CBV zanim pojawią się zmiany widoczne w konwencjonalnych badaniach MR, a nawet w badaniu PET z użyciem fluorodeoksuglukozy (FDG-PET) lub w badaniach SPECT ze znacznikiem talowym (Tl-SPECT). Podwyższone wartości CBV mogą wyprzedzać nawet o kilka miesięcy pojawienie się wznowy w innych badaniach (w MR o 4,5 miesiąca w 32%, w PET lub SPECT o 4,5 miesiąca w 63%, w badaniu neurologicznym o 6 miesięcy) [35, 36].

Zaobserwowano, że chemioterapia nowotworów także wywołuje zmiany w parametrach perfuzyjnych mózgu – głównie zmniejszenie wartości CBV [12]. Østergaard et al. zbadali 6 pacjentów z różnymi guzami mózgu (1 chłoniak i 5 glejaków w stopniu II-IV), wykazując znaczne zmniejszenie przepuszczalności bariery krew-guz (obniżenie wskaźnika PS) oraz 15% zmniejszenie wartości CBV w istocie szarej otaczającej guz już po godzinie od podania deksametazonu [37]. Autorzy ci wykazali, że miejscowe

obniżenie perfuzji (świadczy o tym zmniejszenie wartości CBV) powoduje miejscową dekompresję tkanki i w największym stopniu przyczynia się do szybkiej poprawy klinicznej po leczeniu deksametazonem pacjentów z guzami mózgu.

Obrzęk a nacieki nowotworowe

Badania na zwierzętach wykazały, że przepływ krwi w obszarach obrzęku jest zmniejszony na skutek miejscowego ucisku na naczynia mikrokążeń przez pozanaczyniowy płyn obrzękowy oraz skurcz drobnych naczyń mózgowych [38].

W licznych badaniach pMR [21] i pTK [13, 31] stwierdzono w obrębie obrzęku zmniejszone wartości CBV i CBF w stosunku do tych parametrów w samym guzie oraz prawidłowej istocie białej i szarej. Przykładem mogą być badania pTK przeprowadzone przez Eastwooda i Provenzale, w których określono różne wskaźniki perfuzji dla strefy obrzęku, guza oraz istoty białej i szarej mózgu (tab. 2) [31].

Badania perfuzyjne MR umożliwiają określenie charakteru podwyższonego sygnału w obrazach T2-zależnych i rozróżnienie między obrzękiem a naciekiem nowotworowym. Duża wartość CBV w badaniach pMR tkanek otaczających guz nowotworowy może być uważana za jednoznaczną z naciekiem nowotworowym, a mała – z obrzękiem [21, 22].

Porównanie znaczenia badań perfuzyjnych TK i MR

Najczęściej stosowaną dotychczas metodą badań perfuzyjnych jest pMR. Mimo wielu zalet pTK, metoda ta nie jest jednak doskonała i ma swoje ograniczenia, które wynikają głównie z kosztów badania, gorszej dostępności dla pacjentów (nie wszystkie ośrodki mają odpowiednie wyposażenie aparaturowe, np. strzykawki automatyczne przystosowane do badań MR) oraz przeciwwskazań w przypadku pacjentów ze wszczepionymi elementami ferromagnetycznymi (np. rozrusznikami serca). W technice pMR korelacja między intensywnością sygnału a stężeniem ś.k. nie jest liniowa, istnieje też duża wrażliwość na artefakty związane z ruchem, dlatego wyniki badań pMR mogą być niezbyt dokładne [13].

Potrzebna jest więc metoda alternatywna w postaci pTK, która zyskuje ostatnio coraz większe zainteresowanie. Zalety pTK to łatwa dostępność, niski koszt, bardzo dobra rozdzielczość przestrzenna. Wady pTK to niewątpliwie duża dawka promieniowania (około 2 razy większa niż w przypadku rutynowego badania TK głowy), stosowanie jodowych ś.k. oraz ograniczenia obra-

zowania anatomicznego. Podczas jednorazowego badania pTK jest oceniana pod względem perfuzji jedynie jedna warstwa mózgowia o grubości 1–2 cm. Można próbować przewyżczać te wady przez skanowanie wielokrotne na różnych poziomach, nawet całego mózgu, z użyciem metody spiralnej [13].

Wartości CBV dla danego obszaru mózgu są bardzo zbliżone w pTK i pMR, ponieważ zależą głównie od rodzaju tkanki. Wskaźnik PS natomiast w bardzo dużym stopniu zależy od rodzaju ś.k. (wielkości, kształtu oraz ładunku jego cząstek) i dlatego wykazuje różne wartości w zależności od wybranej metody badania. Wszystkie kontrolne badania perfuzyjne powinny być wykonywane taką samą metodą jak badania wyjściowe, ponieważ jest niemożliwe porównanie wyników pMR i pTK odnośnie do wartości PS [13].

Zastosowanie badań perfuzyjnych TK i MR w diagnostyce guzów mózgowia – podsumowanie

1. Nieinwazyjne określanie stopnia złośliwości (*grading*) guzów (brak wzrostu CBV w przypadku glejaków wyklucza istnienie nowotworu złośliwego).

2. Wybór miejsca do biopsji celowanej i radioterapii miejscowej, co jest szczególnie ważne w przypadku guzów heterogennych (wybór najbardziej unaczynionych, czyli najbardziej złośliwych fragmentów guza, tzw. miejsc gorących w obrębie map perfuzyjnych).

3. Możliwość oceny biologii guza *in vivo*, stanu mikrokążeń oraz bariery krew–mózg (ważne dla wyboru metody leczenia, monitorowania leczenia, np. steroidami, inhibitorami angiogenezy, a także prognozowania przebiegu choroby).

4. Różnicowanie martwicy popromiennej i blizny pooperacyjnej ze wznowieniem procesu nowotworowego (lepsze wyniki niż PET).

5. Różnicowanie pierwotnych guzów glejowych i przerzutowych.

6. Różnicowanie między chłoniakiem a toksoplazmą u chorych na AIDS.

7. Próba przewidzenia wznowy zanim stanie się widoczna w innych badaniach obrazowych lub wykryta w badaniu neurologicznym (wzrost wartości CBV w niezmienionej tkance mózgu poprzedza o kilka miesięcy pojawienie się wznowy procesu nowotworowego).

8. Określenie rozległości procesu nowotworowego (naciekania) w obrębie mózgu, także w obszarach uznanych za niezmienione w konwencjonalnym badaniu MR.

Piśmiennictwo

- [1] **Pilch-Kowalczyk J, Konopka M, Gibińska J, Hartel M:** Perfuzja TK – nowa jakość w diagnostyce obrazowej udaru niedokrwiennego. *Med Sci Rev* 2002, 1, 62–66.
- [2] **Aksoy FG, Lev MH:** Dynamic Contrast-Enhanced Brain Perfusion Imaging: Technique and Clinical Applications. *Sem Ultrasound CT MRI* 2000, 21 (6), 462–477.
- [3] **Rosenberger R, Wojtek P, Konopka M, Pieniążek P, Bogusz I, Sasiadek M:** Kliniczne zastosowanie obrazowania perfuzyjnego tomografii komputerowej oraz obrazowania dyfuzyjnego i perfuzyjnego rezonansu magnetycznego w wykrywaniu wczesnych zmian w udarze niedokrwiennym mózgu. *Udar Mózgu* 2004, 6 (2), 71–78.
- [4] **Folkman J:** The role of angiogenesis in tumor growth. *Semin Cancer Biol* 1992, 3, 65–71.
- [5] **Brem S, Cotran R, Folkman J:** Tumor angiogenesis: a quantitative method for histologic grading. *J Natl Cancer Inst* 1972, 48, 347–356.
- [6] **Folkman J:** What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst* 1990, 82, 4–6.
- [7] **Burger P:** Malignant astrocytic neoplasms: classification, pathology, anatomy, and response to therapy. *Semin Oncol* 1986, 13, 16–20.
- [8] **Fulling K, Garcia D:** Anaplastic astrocytoma of the adult cerebrum; prognostic value of histologic features. *Cancer* 1985, 55, 928–931.
- [9] **Fulling KH, Garcia DM:** Anaplastic astrocytoma of the adult cerebrum: prognostic value of histologic features. *Cancer* 1985, 55, 928–931.
- [10] **Wintermark M, Maeder P, Thiran JP, Schnyder P, Meuli R:** Quantitative assessment of regional cerebral blood flows by perfusion CT studies at low injection rates: a critical review of the underlying theoretical models. *Eur Radiol* 2001, 11, 1220–1230.
- [11] **Alsop DC, Detre JA:** Multisection cerebral blood flow MR imaging with continuous arterial spin labeling. *Radiology* 1998, 208, 410–416.
- [12] **Lev MH, Hochberg F:** Perfusion Magnetic Resonance Imaging to Assess Brain Tumor Responses to New Therapies. *Cancer Control* 1998, 5 (2), 115–123.
- [13] **Roberts HC, Roberts TPL, Lee TY, Dillon WP:** Dynamic, Contrast-Enhanced CT of Human Brain Tumors: Quantitative Assessment of Blood Volume, Blood Flow, and Microvascular Permeability: Report of Two Cases. *Am J Neuroradiol* 2002, 23, 828–832.
- [14] **Provenzale JM, Wang GR, Brenner T, Petrella JR, Sorensen AG:** Comparison of Permeability in High-Grade and Low-Grade Brain Tumors Using Dynamic Susceptibility Contrast MR Imaging. *Am J Roentgenol* 2002, 178, 711–716.
- [15] **Johnson PC, Hunt SJ, Drayer BP:** Human cerebral gliomas: correlation of postmortem MR imaging and neuropathologic findings. *Radiology* 1989, 170, 211–217.
- [16] **Chamberlain MC, Murovic JA, Levin VA:** Absence of contrast enhancement of CT brain scans of patients with supratentorial malignant gliomas. *Neurology* 1988, 38, 1371–1374.
- [17] **Barker FG 2nd, Chang SM, Huhn SL, Davis RL, Gutin PH, McDermott WM, Wilson CB, Prados MC:** Age and the risk of anaplasia in magnetic resonance-nonenhancing supratentorial cerebral tumors. *Cancer* 1997, 80, 936–941.
- [18] **Ginsberg L, Fuller G, Schomer D, Kau BA, Kispert DB:** Does lack of enhancement of brain tumors on MR imaging correlate with low grade malignancy? A histopathologic study. In: *Proceedings of the American Society of Neuroradiology*. Seattle–Washington 1996, 32–33.
- [19] **Coffey R, Lunsford LD, Taylor FH:** Survival after stereotactic biopsy of malignant gliomas. *Neurosurgery* 1988, 22, 465–473.
- [20] **Kelly PJ, Daumas-Duport C, Scheithauer BE:** Stereotactic histologic correlations of computed tomography and magnetic resonance imaging defined abnormalities in patients with glial neoplasms. *Mayo Clinic Proc* 1987, 62, 450–459.
- [21] **Law M, Cha S, Knopp EA, Johnson G, Arnett J, Litt AW:** High-Grade Gliomas and Solitary metastases: Differentiation by Using Perfusion and Proton Spectroscopic MR Imaging. *Radiology* 2002, 222, 715–721.
- [22] **Lüdemann L, Grieger W, Wurm R, Budzisch M, Hamm B, Zimmer C:** Comparison of dynamic contrast-enhanced MRI with WHO tumor grading for gliomas. *Eur Radiol* 2001, 11, 1231–1241.
- [23] **Knopp EA, Cha S, Johnson G, Mazumdar A, Golfinos JG, Zagzag D, Miller DC, Kelly PJ, Kricheff II:** Glial Neoplasms: Dynamic Contrast-Enhanced T2*-weighted MR Imaging. *Radiology* 1999, 211, 791–798.
- [24] **Principi M, Italiani M, Guiducci A, Aprile I, Muti M, Giulianelli G, Ottoviano P:** Perfusion MRI in the evaluation of the relationship between tumour growth, necrosis and angiogenesis in glioblastomas and grade 1 meningiomas. *Neuroradiology* 2003, 45, 205–211.
- [25] **Kleihaus P, Burger PC, Scheithauer BW:** Histological typing of tumours of central nervous system. *World Health Organization international histological classification of tumours*. Springer–Verlag, Berlin–Heilderberg 1993, 2nd ed., 20–96.
- [26] **Aronen HJ, Gazit IE, Louis DN, Buchbinder BR, Pardo FS, Weisskoff RM, Griffith RH, Cosgrove GR, Halpern EF, Hochberg FH, Rosen BR:** Cerebral Blood Volume Maps of Gliomas: Comparison with Tumor Grade and Histologic Findings. *Radiology* 1994, 191, 41–51.
- [27] **Roberts HC, Roberts TPL, Brasch RC, Dillon WP:** Quantitative measurement of microvascular permeability in human brain tumors achieved using dynamic contrast-enhanced MR imaging: correlation with histologic grade. *Am J Neuroradiol* 2000, 21, 891–899.

- [28] Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, Ikushima I, Hirai T, Okuda T, Shigematsu Y, Liang L, Ge Y, Ushio Y, Takahashi M: Correlation of MR Imaging-Determined Cerebral Blood Maps with Histologic and Angiographic Determination of Vascularity of Gliomas. *Am J Roengenol* 1998, 171, 1479–1486.
- [29] Aronen HJ, Glass J, Pardo FS, Belliveau JW, Gruber ML, Buchbinder BR, Gozlit IE, Lingood RM, Fischman AJ, Rosen BR: Echo-planar MR cerebral blood volume mapping of gliomas: clinical utility. *Acta Radiol.* 1995, 36, 520–528.
- [30] Glass J, Hochberg FH, Gruber ML, Louis DN, Smith D: The treatment of oligodendrogliomas and mixed oligodendroglioma-astrocytomas with PCV chemotherapy. *J Neurosurg* 1992, 76, 741–745.
- [31] Eastwood JD, Provenzale JM: Cerebral flow, blood volume, and vascular permeability of cerebral glioma assessed with dynamic CT perfusion imaging. *Neuroradiology* 2003, 45, 373–376.
- [32] Nabavi DG, Cenik A, Craen RA, Gello AW, Bennett JD, Kozak R, Lee TY: CT assessment of cerebral perfusion: experimental validation and initial clinical experience. *Radiology* 1999, 213, 141–149.
- [33] Bruening R, Wu R, Yousry T: Regional cerebral blood volume maps of meningiomas before and after partial embolization. In: *American Society of Neuroradiology, Seattle–Washington 1996*, 153.
- [34] Ernst T, Chang L, Witt M: Cerebral toxoplasmosis and lymphoma in AIDS: Perfusion MR imaging experience in 13 patients. *Radiology* 1998, 208, 663–669.
- [35] Lev MH, Schaefer PW, Barest GD: Radiation necrosis or glioma recurrence? Magnetic resonance relative cerebral blood volume imaging in proton beam treated patients. In: *Proceedings of the 83rd Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America, Chicago 1997*.
- [36] Siegal T, Rubinstein RI, Tzuk-Shina T, Gomori JM: Utility of relative cerebral blood volume mapping derived from perfusion magnetic resonance imaging in the routine follow up of brain tumors. *J Neurosurg* 1997, 86, 22–27.
- [37] Østergaard L, Hochberg FH, Rabinov JD, Sorensen AG, Lev M, Kim L, Weisskoff RM, Gonzalez RG, Gyldensted C, Rosen BR: Early changes measured by magnetic resonance imaging in cerebral blood flow, blood volume, and blood–brain barrier permeability following dexamethasone treatment in patients with brain tumors. *J Neurosurg* 1999, 90, 300–305.
- [38] Hossman KA, Bloink M: Blood flow and regulation of blood flow in experimental peritumoral edema. *Stroke* 1981, 12, 211–217.

Adres do korespondencji:

Marek Sasiadek
Zakład Neuroradiologii Katedry Radiologii AM
Szpital im. T. Marciniaka
ul. Traugutta 116
50-420 Wrocław
e-mail: mareks@rad.am.wroc.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.09.2004 r.

Po recenzji: 18.11.2004 r.

Zaakceptowano do druku: 1.12.2004 r.

Received: 16.09.2004

Revised: 18.11.2004

Accepted: 1.12.2004