

## ОГЛЯД МЕТОДУ ПЕРФУЗІЙНОЇ КОМП'ЮТЕРНОЇ ТОМОГРАФІЇ ТА ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ В ОНКОЛОГІЇ

С.М. АЛХІМОВА, В.П. ЯЦЕНКО

Викладено сучасні уявлення про метод перфузійної комп'ютерної томографії (КТ). Дано обґрунтування щодо застосування цього методу в онкології. Наведено головні принципи, переваги та недоліки використання перфузійної комп'ютерної томографії в оцінюванні кровонаповнення пухлин.

### ВСТУП

Неінвазивні дослідження васкулярної системи тканин все більше та більше привертають до себе увагу онкологів через можливість надання корисної інформації у сфері діагностики, визначення стадій пухлин, оцінки біології пухлин та моніторингу лікування онкохворих.

У XIX ст. і G. Stewart запропонував оцінювати тканинний кровообіг по зміні концентрації введеного в судинне русло маркера. На початку XX ст. у роботах фізіологів для обчислення об'єму крові в судинному руслі було використано поняття часу циркулюючої крові. У 50-ті рр. було запропоновано методи, засновані на короткочасній ін'єкції контрастної речовини в судинне русло. Метод дослідження тканинної перфузії за допомогою динамічної КТ із контрастним посиленням був запропонований L. Axel в 1979 р. [1].

Через необхідність швидкого одержання та швидкої обробки зображень метод перфузійної КТ у 1980-ті рр. був головним чином обмежений дослідженнями кровотоку нирок або міокарду з використанням електронно-променевих КТ-систем [2, 3]. Разом із впровадженням у 1990-х рр. у клінічну практику методу спіральної КТ (багатозрізові спіральні КТ-сканери з періодом обертання трубки менше однієї секунди) та більш досконалих програм обробки даних отримало розвиток динамічне відображення перфузії за допомогою КТ [4]. На сьогодні розроблено та застосовується багато методів візуалізації в оцінюванні гемодинаміки [5–7]. Серед них перфузійна комп'ютерна томографія (perfusion computed tomography, або functional multi-detector row CT), перфузійна магнітно-резонансна візуалізація (MRI dynamic susceptibility contrast) [8], комп'ютерна томографія з ксеноним посиленням (Xenonenhanced computed tomography) [9], позитронно-емісійна томографія (positron emission tomography), емісійна комп'ютерна томографія одиночних фотонів (single photon emission computed tomography) та доплерівське ультразвукове обстеження (Doppler ultrasound).

Ці методи дають аналогічну інформацію про гемодинаміку, проте кожен із них має свої переваги та недоліки. До переваг перфузійної комп'ютерної томографії відноситься те, що це є відносно швидкий метод дослідження, а необхідні для його проведення КТ-сканери зараз набули широкого клінічного розповсюдження [10–12].

## ПОСТАНОВКА ЗАДАЧІ

**Мета роботи** — проаналізувати метод перфузійної КТ з точки зору застосування в онкології, виявити переваги та недоліки цього методу щодо оцінювання кровонаповнення пухлин. Об'єкт дослідження — васкулярна система пухлин, предмет дослідження — застосування методу перфузійної КТ для дослідження васкулярної системи пухлин.

## МЕТОД ПЕРФУЗІЙНОЇ КТ В ОЦІНЮВАННІ КРОВОНАПОВНЕННЯ ТКАНИН

Перфузійна КТ є «розширенням» звичайної безконтрастної рентгенівської комп'ютерної томографії, яка полягає в кількісному вимірюванні кровотоку шляхом оцінювання зміни в КТ-інтенсивності під час проходження внутрішньовенно введеної контрастної речовини крізь досліджуваний об'єм тканини. Різними дослідниками використовуються різні обсяги та концентрації контрастного препарату, а також різна швидкість його введення, що, у свою чергу, також впливає на кінцевий результат [13, 14]. У середньому використовується близько 40 мілілітрів йодовмісної контрастної речовини, що вводиться зі швидкістю 4–8 мл/с. Сканування в середньому триває 45 секунд із частотою отримання одного зображення в секунду [15]. Для повного виконання протоколу і подальшої реконструкції зображень необхідно до 15 хвилин [16].

Метод перфузійної КТ засновано на факті, що КТ-інтенсивність отриманого від будь-якої тканини сигналу змінюється після введення контрастної речовини. При цьому КТ-інтенсивність пропорційна концентрації контрастної речовини в цій тканині [1]. Таким чином, посилення, виражене в одиницях Хаунсфілда (Hounsfield Unit) або в числах комп'ютерної томографії, може бути безпосередньо використане для відстеження змін.

За допомогою серії КТ-зрізів у одному й тому ж місці на підставі даних про зміну КТ-інтенсивності елементів зображення по мірі проходження контрастної речовини крізь досліджуваний об'єм тканини будується графік залежності посилення (тобто, зміни КТ-інтенсивності в будь-якому елементі зрізу) від часу.

Серія отримуваних зображень має містити принаймні одне зображення без підсилення контрастною речовиною, що приймається як базове для визначення початкового рівня КТ-інтенсивності елементів зображення. При розрахунках дані базового зображення віднімаються або попіксельно, або регіонально від даних отриманої серії зображень із контрастним посиленням для визначення змін посилення з часом [17].

Визначення перфузійних характеристик базується на вивченні взаємозв'язків між кривими артеріального посилення, посилення тканин та інколи венозного посилення після введення контрастної речовини в судинне русло хворого (рис. 1). Було розроблено декілька математичних методів для аналізу цих кривих, деякі з них стали комерційно доступними від провідних виробників техніки візуалізації [18]. На сьогодні найбільш використовуваними методами для визначення перфузійних характеристик є метод моментів

(moments method), компартментний аналіз (compartmental analysis) та метод деконволюції (deconvolution method).

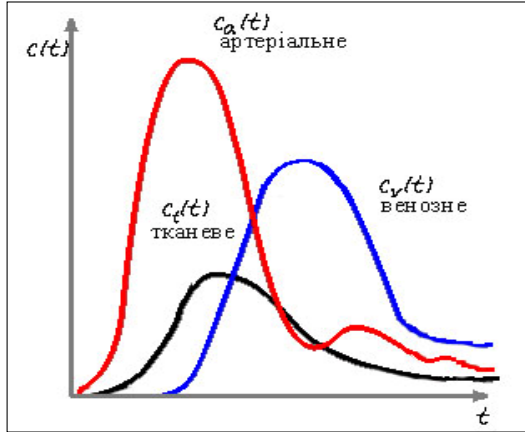


Рис. 1. Типові криві графіків залежності  $c_a(t)$  артеріального посилення,  $c_t(t)$  посилення тканини і  $c_v(t)$  венозного посилення від часу. Наявність другого піку на кривій артеріального посилення обумовлена рециркуляцією контрастної речовини

ни за одиницю часу; **BV** (Blood Volume) відносний судинний об'єм — об'єм крові в середині судин, розташованих у заданому об'ємі тканини, що враховує кров як у капілярах, так і в більш великих судинах — артеріях, артеріолах, венулах, венах; **MTT** (Mean Transit Time) — середній час проходження, за який кров проходить крізь судинний простір заданого об'єму тканини. Саме кровотік, відносний судинний об'єм та середній час проходження є головними перфузійними характеристиками тканини, які розраховуються відносно досліджуваного об'єму тканини. Одиницями вимірювання перфузійних характеристик є: для кровотіку — мілілітри в хвилину на 100 г досліджуваної тканини, для відносного судинного об'єму — мілілітри на 100 г досліджуваної тканини або процентний вміст крові та для середнього часу проходження — секунди. Результати обробки даних перфузійної КТ відображаються у графічному форматі шляхом накладання на томограму кольорового картування, що відбиває кількісне значення перфузійних характеристик.

## КЛІНІЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПЕРФУЗІЙНОЇ КТ В ОНКОЛОГІЇ

На сьогодні головними клінічними застосуваннями перфузійної КТ є визначення гострого інсульту [15, 18, 20] та застосування в онкології [18, 21, 22]. Використання перфузійної КТ дало значний прорив в оцінюванні васкуляризації пухлин [11]. Так включення цього методу до стандартних протоколів проведення комп'ютерної томографії надає додаткову корисну інформацію у сфері діагностики, визначення стадій пухлин, оцінки біології пухлин та моніторингу лікування онкохворих [7, 21, 22]. Перфузійна КТ дає перевизначення комп'ютерній томографії, що тепер може відображати й судинну фізіологію на додаток до докладної анатомії людського тіла.

В основу методів дослідження тканинної перфузії покладено принцип центрального об'єму, який вперше був сформульовано Meier та Zierler [19]. Принцип центрального об'єму являє собою закон збереження маси відносно до кровообігу в тканині та дозволяє обрахувати кровотік як відношення об'єму крові до середнього часу проходження. Це обраховується таким чином:

$$BF = \frac{BV}{MTT},$$

де **BF** (Blood Flow) кровотік (або перфузія) — швидкість проходження певного об'єму крові крізь заданий об'єм тканини

В онкохворих добре візуалізується різниця в кровонаповненні пухлини та нормальної тканини, межі пухлини, її структура, метастази й уражені лімфатичні вузли. Використання методу перфузійної КТ уточнює локалізацію й поширеність одиничного або множинних патологічних осередків ураження [23]. Отримана інформація дозволяє найвигідніше для пацієнта планувати подальшу тактику лікування, особливо останнім часом, при тенденції до органозбережувачих операцій.

Загалом визнано, що метод перфузійної КТ може використовуватися для оцінювання результатів лікування онкозахворювань. Злоякісні пухлини, незалежно від того первинні це пухлини чи метастази, зазвичай характеризуються неоваскуляризацією та збільшенням ангіогенної активності [24]. Таким чином, пухлини можуть мати більш високу частку недорозвинених судин, а, отже, судин із гіперпроникністю [25, 26]. Як для початкової оцінки злоякісності пухлини, так і для моніторингу пухлини протягом лікування та далі, для визначення ангіогенної активності пухлини використовується перфузійна КТ, що дає змогу характеризувати мікроциркуляторну частину васкулярної системи пухлин.

Крім того, іншим можливим застосуванням мікроваскулярного оцінювання, використовуючи перфузійну КТ, може бути диференціація найбільш злоякісного регіону пухлини перед проведенням стереотаксичної біопсії [22], диференціація некрозу після опромінення та післяопераційних рубців від рецидивів пухлини [21], оцінювання ефекту емболізації судин та подібних до цього методів для зменшення кровопостачання гіперваскулярних пухлин [27].

Сучасні протоколи одержання даних для перфузійної комп'ютерної томографії різняться багатьма параметрами, такими як технологія сканування, напруга та сила струму в рентгенівській трубці, час ротації, колімація зрізу, зсув столу за ротацію, довжина зони сканування, обрання контрастної речовини та товщини секцій [13]. Це свідчить про відсутність стандартизованого підходу при виконанні перфузійної комп'ютерної томографії.

Основною причиною артефактів під час проведення торакальної або абдомінальної комп'ютерної томографії слугують дихальні рухи. На сьогодні в протоколах перфузійної КТ отримання даних може виконуватися при затримці дихання хворим або при повільному диханні. Отримання даних при повільному диханні пацієнта під час проведення томографічного сканування добре застосовувати у тяжкохворих або в дітей [28].

Значним недоліком вимірювань перфузійної КТ є обмеження анатомічної зони покриття КТ. Навіть використання мультidetекторних сканерів нині значно обмежує об'єм сканування. Удосконаленням підходу візуалізації може бути повторне сканування великої площі пухлини, декількох пухлин або використання спірального режиму сканування при томографічному обстеженні [13, 18, 21].

Незважаючи на те, що доза радіаційного опромінення пов'язана з перфузійною КТ є незначною порівняно з дозами променевої терапії в онкохворих, все одно залишається необхідність обмеження радіаційного опромінення під час отримання перфузійних даних. У цьому контексті необхідно віднайти баланс між кількістю отримання зображень протягом певного часу (часовим розрізненням) та ступенем шуму зображення, що властивий кожному томографічному скануванню.

Отримане контрастне посилення та його інтерпретація залежать не тільки від характеристик обраної контрастної речовини, але й від математичного алгоритму визначення перфузії [13, 18]. Компартментний аналіз та метод деконволюції найчастіше використовуються в алгоритмах перфузійної КТ. Для цих алгоритмів існує різниця як в теоретичних припущеннях, так і в їх чутливості до шуму зображення та рухів хворого. Метод деконволюції найчастіше використовується при дослідженні мозку, тоді як компартментний аналіз розповсюджується на більш широке коло органів [13].

## **РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДУ ПЕРФУЗІЙНОЇ КТ ПРИ ДОСЛІДЖЕННІ КРОВОНАПОВНЕННЯ ТКАНИН НОВОУТВОРЕНЬ**

Для перфузійної КТ вже розроблено багато комерційних рішень, що пропонують різні протоколи та методи обробки даних перфузійної комп'ютерної томографії [18], а можливості нової методики продовжують інтенсивно вивчатися. Тим не менш, перфузійна КТ (як загалом й інші методи для оцінювання перфузійних характеристик пухлин) не має на сьогодні обладнання для забезпечення надійних методів швидкого вимірювання змін концентрації контрастної речовини з часом в усій пухлині та надійного аналізуючого програмного забезпечення з підтвердженим статистичним апаратом для оцінки гетерогенності [29]. Таким чином, отримані за допомогою перфузійної КТ гемодинамічні характеристики являють собою лише середні значення досліджуваної під час сканування ділянки. Ці значення просто не можуть відображати гетерогенність судинної щільності всієї пухлини, функціональність її судин та їх зрілість [30]. Ці фактори та недоліки наведеного методу через обмеження анатомічної зони покриття, властивого ризику радіаційного опромінення та введення контрастних речовин обмежують можливості перфузійної КТ, але питання щодо оцінювання кровонаповнення пухлин зберігає свою актуальність впритул до сьогодення та потребує подальшого вивчення з урахуванням комп'ютерних технологій, що швидко розвиваються.

## **ВИСНОВКИ**

Отримані результати є узагальненням класичних досліджень методу перфузійної КТ з точки зору застосування в онкології та можуть бути використані для системного аналізу васкулярної системи пухлин. Проведений аналіз показав переваги та недоліки застосування перфузійної КТ щодо оцінювання кровонаповнення пухлин. Напрямок подальшого дослідження є розширення анатомічної зони покриття розрахунку перфузійних характеристик на всю пухлину та одержання, як результат, більш точних даних про васкулярну систему пухлин. Результати даного дослідження становлять інтерес для науковців у галузі медичної інженерії.

## **ЛІТЕРАТУРА**

1. Axel L. Cerebral Blood Flow Determination by Rapid-Sequence Computed Tomography // Radiology. — 1980. — **137**, № 3. — P. 679–686.

2. *Wolfkiel C.J., Ferguson J.L., Chomka E.V., Law W.R. et al.* Measurement of myocardial blood flow by ultrafast computed tomography // *Circulation*. — 1987. — **76**, № 6. — P. 1262–1273.
3. *Jaschke W., Sievers R.S., Lipton M.J., Cogan M.G.* Cinecomputed tomographic assessment of regional renal blood flow // *Acta Radiologica*. — 1990. — **31**, № 1. — P. 77–81.
4. *Miles K.A., Hayball M., Dixon A.K.* Colour perfusion imaging: a new application of computed tomography // *Lancet*. — 1991. — **337**, № 8753. — P. 643–645.
5. *Wintermark M., Sesay M., Barbier E., Borbély K. et al.* Comparative Overview of Brain Perfusion Imaging Techniques // *Stroke*. — 2005. — **36**, № 9. — P. 83–99.
6. *Miles K.A.* Perfusion imaging with computed tomography: brain and beyond // *European Radiology Supplements*. — 2006. — **16**, № 7. — P. 37–43.
7. *Provenzale J.M.* Imaging of Angiogenesis: Clinical Techniques and Novel Imaging Methods // *American Journal of Roentgenology*. — 2007. — **188**, № 1. — P. 11–23.
8. *Roberts H.C., Roberts T.P.L., Brascha R.C. and Dillon W.P.* // Quantitative Measurement of Microvascular Permeability in Human Brain Tumors Achieved Using Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging Correlation with Histologic Grade // *American Journal of Neuroradiology*. — 2000. — **21**, № 5. — P. 891–899.
9. *Wintermark M., Thirana J.-P., Maedera P., Schnydera P. et al.* Simultaneous Measurement of Regional Cerebral Blood Flow by Perfusion CT and Stable Xenon CT: A Validation Study // *AJNR American Journal of Neuroradiology*. — 2001. — **22**, № 5. — P. 905–914.
10. *Hoeffner E.G., Rajan Jain I.C., Gujar S.K., Shah G.V. et al.* Cerebral Perfusion CT: Technique and Clinical Applications // *Radiology*. — 2004. — **231**, № 3. — P. 632–644.
11. *Goh V., Halligan S., Bartram C.I.* Quantitative Tumor Perfusion Assessment with Multidetector CT: Are Measurements from Two Commercial Software Packages Interchangeable? // *Radiology*. — 2007. — **242**, № 3. — P. 777–782.
12. *Wiesmann M.* CT Perfusion of the Brain. *Visions*. — 2006. — № 9. — P. 6–8.
13. *Miles K.A.* Perfusion CT for the assessment of tumour vascularity: which protocol? // *British Journal of Radiology*. — 2003. — **76**, № 901. — P. 36–42.
14. *Сергеев Д.В.* Перфузионная компьютерная томография в диагностике острого ишемического инсульта // *Русский медицинский журнал*. — 2008. — № 26. — С. 1758–1762.
15. *Galvez M., York II G.E., Eastwood J.D.* CT Perfusion Parameter Values in Regions of Diffusion Abnormalities // *American Journal of Neuroradiology*, 2004. — **25**, № 7. — P. 1205–1210.
16. *Савченко Е.А., Думанский Ю.В., Середенко Е.В.* Применение современных компьютерных технологий в обработке данных динамической перфузионной спиральной компьютерной томографии в оценке церебральной гемодинамики // *Український журнал телемедицини та медичної телематики*. — 2008. — Т. 6, № 1. — С. 80–84.
17. *Oeltze S., Doleisch H., Hauser H., Muigg P. et al.* Interactive Visual Analysis of Perfusion Data // *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics*. — 2007. — **13**, № 6. — P. 1391–1399.
18. *Miles K.A., Griffiths M.R.* Perfusion CT: a worthwhile enhancement? // *British Journal of Radiology*. — 2003. — **76**, № 904. — P. 220–231.
19. *Meier P., Kenneth L. Zierler.* On the Theory of the Indicator-Dilution Method for Measurement of Blood Flow and Volume // *Journal of Applied Physiology*. — 1954. — **6**, № 12. — P. 731–744.

20. Mayer T.E., Hamann G.F., Baranczyk J., Rosengarten B. et al. Brueckmann. Dynamic CT Perfusion Imaging of Acute Stroke // American Journal of Neuroradiology. — 2000. — **21**, № 8. — P. 1441–1449.
21. Roberts H.C., Roberts T.P.L., Leeb T.-Y. and Dillon W.P. Dynamic, Contrast-Enhanced CT of Human Brain Tumors: Quantitative Assessment of Blood Volume, Blood Flow, and Microvascular Permeability: Report of Two Cases // AJNR American Journal of Neuroradiology. — 2002. — **23**, № 5. — P. 828–832.
22. Rumboldt Z., Al-Okailia R. and Deveikisa J.P. Perfusion CT for Head and Neck Tumors: Pilot Study // AJNR American Journal of Neuroradiology. — 2005. — **26**, № 5. — P. 1178–1185.
23. Cenic A., Nabavi D.G., Craen R.A., Gelb A.W. et al. A CT method to measure hemodynamics in brain tumors: validation and application of cerebral blood flow maps // American Journal of Neuroradiology. — 2000. — **21**, № 3. — P. 462–470.
24. Folkman J. Clinical Applications of Research on Angiogenesis // The New England Journal of Medicine. — 1995. — **333**, № 26. — P. 1757–1763.
25. Nugent L.J., Jain R.K. Extravascular Diffusion in Normal and Neoplastic Tissues // Cancer Research. — 1984. — **44**, № 1. — P. 238–244.
26. Sahani D.V., Kalva S.P., Hamberg L.M., Hahn P.F. et al. Assessing Tumor Perfusion and Treatment Response in Rectal Cancer with Multisection CT: Initial Observations // Radiology. — 2005. — **234**, № 3. — P. 785–792.
27. Kan Z., Kobayashi S., Phongkitkarun S., Charnsangavej C. Functional CT Quantification of Tumor Perfusion after Transhepatic Arterial Embolization in a Rat Model // Radiology. — 2005. — **237**, № 1. — P. 144–150.
28. Hopper K.D., Singapuri K., Finkel A. Body CT and Oncologic Imaging // Radiology. — 2000. — **215**, № 1. — P. 27–40.
29. Jeswani T, Padhani A.R. Imaging tumour angiogenesis // Cancer Imaging. — 2005. — **5**. — P. 131–138.
30. Sheiman R.G., Sitek A., Goh V. and Halligan S. CT Perfusion Imaging: Know Its Assumptions and Limitations // Radiology. — 2008. — **246**, № 2. — P.649–650.

*Поступила 19.10.2009*