



Оригинальная статья

# Потенциал метода ASL-перфузии в оценке резидуальной ткани опухоли после хирургического лечения у пациентов с глиобластомой

Бунак М.С.<sup>1</sup> • Степанова Е.А.<sup>1</sup> • Сташук Г.А.<sup>1</sup>

**Бунак Марк Сергеевич** – мл. науч. сотр. рентгенологического отдела<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6436-0249>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–1, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (926) 437 41 91.  
E-mail: mark-bunak@mail.ru

**Степанова Елена Александровна** – канд. мед. наук, гл. науч. сотр. диагностического отделения<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9037-0034>.  
Тел.: +7 (495) 631 72 07.  
E-mail: stepanovamoniki@gmail.com

**Сташук Галина Александровна** – д-р мед. наук, заведующая рентгенологическим отделением № 2 диагностического отдела<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1058-0611>.  
E-mail: stashukmoniki@mail.ru

**Обоснование.** Рост глиобластомы сопровождается нарушением гематоэнцефалического барьера и характеризуется повышенными показателями гемодинамики (CBV, CBF), что связано с выраженным опухолевым ангиогенезом. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) в качестве метода оценки гемодинамики для выявления остаточной ткани опухоли после хирургического вмешательства может выступать ASL-перфузия, дополняющая рутинное МРТ-исследование с внутривенным введением контрастного вещества.

**Цель** – изучить возможности метода бесконтрастного маркирования артериальных спинов (ASL-перфузии) для оценки гемодинамических параметров и определения остаточной ткани опухоли у пациентов после оперативного удаления глиобластомы.

**Материал и методы.** Через 2–4 недели после хирургического удаления глиобластомы (Grade IV) 63 пациентам выполнена МРТ головного мозга с использованием бесконтрастного метода ASL-перфузии и последующим внутривенным введением контрастного препарата. Показатели CBF исследовались в трех областях интереса – в предположительной ткани опухоли (ПТО) с максимальной перфузией, послеоперационной рубцовой ткани (ПРТ) и белом веществе (БВ) противоположного полушария.

**Результаты и обсуждение.** Все обследованные были разделены на 2 группы в зависимости от уровня CBF. Группу 1 составили 43 (68,3%) пациента, средний CBF в ПТО был равен  $135,4 \pm 41,3$  мл/100Гр в мин (min – 73,9, max – 255,9),

что в 5–6 раз выше показателей кровотока в ПРТ и в 6–8 раз выше уровня CBF в БВ. В группе 2 вошли 20 (31,7%) пациентов без участков патологического повышения CBF на фоне ПРТ, средний CBF здесь составил  $22,1 \pm 5,6$  мл/100 Гр в мин (min – 13,9, max – 37,1) и был схож с уровнем CBF в БВ –  $19,8 \pm 4,6$  мл/100 Гр в мин ( $p = 0,06$ ). При сравнении пациентов групп 1 и 2 не было выявлено статистически значимых различий по уровню CBF в ПРТ ( $p = 0,6$ ), уровень CBF в БВ в обеих группах также не различался ( $p = 0,7$ ).

**Заключение.** Метод ASL-перфузии обладает высоким потенциалом в определении остаточной ткани опухоли у пациентов после хирургического лечения глиобластомы и может выступать альтернативой контрастному усилению при длительном наблюдении пациентов в динамике.

**Ключевые слова:** ASL-перфузия, глиобластома, магнитно-резонансная томография, резидуальная опухоль

**Для цитирования:** Бунак МС, Степанова ЕА, Сташук ГА. Потенциал метода ASL-перфузии в оценке резидуальной ткани опухоли после хирургического лечения у пациентов с глиобластомой. Альманах клинической медицины. 2021;49(1):41–8. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-012.

Поступила 22.01.2021; доработана 11.03.2021; принята к публикации 12.03.2021; опубликована онлайн 12.03.2021

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Одним из важных моментов в лечении глиобластомы служит контроль магнитно-резонансной томографии (МРТ) после оперативного лечения, который используется как для оценки объема проведенной операции, так и для выявления остаточной ткани опухоли. Рост глиобластомы сопровождается нарушением гематоэнцефалического барьера и характеризуется повышенными показателями гемодинамики – скорости мозгового кровотока (англ. cerebral blood flow, CBF) и объема мозгового кровотока (англ. cerebral blood volume, CBV), что связано с выраженным опухолевым ангиогенезом [1]. Однако в области хирургического вмешательства, преимущественно в периферических отделах послеоперационного ложа, также отмечается разрушение гематоэнцефалического барьера. Для обоих случаев свойственно накопление контрастного препарата, что затрудняет дифференциальную диагностику остаточной ткани опухоли на фоне послеоперационных рубцово-атрофических изменений вещества мозга. В настоящее время для визуализации резидуальной ткани глиобластомы успешно применяются перфузионные компьютерно-томографическое (КТ-) и МРТ-исследования [2, 3]. При МРТ-исследовании в качестве метода оценки гемодинамики может выступать ASL-перфузия. Применение данной последовательности не сопряжено с введением контрастного препарата и, следовательно, с инвазивностью исследования и к тому же экономически выгодно, так как не ведет к дополнительным финансовым затратам и занимает не много времени – около 4–5 минут. В своей работе мы оценивали эффективность ASL-перфузии как метода, дополняющего рутинное МРТ-исследование с введением контрастного

препарата, для выявления остаточной ткани опухоли после оперативного лечения.

Цель – изучить возможности метода бесконтрастного маркирования артериальных спинов (ASL-перфузии) для оценки гемодинамических параметров и определения остаточной ткани опухоли у пациентов после оперативного удаления глиобластомы.

## Материал и методы

### Дизайн исследования

Пациентам, обратившимся в ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского через 2–4 недели после хирургического удаления и гистологической верификации глиобластомы (Grade IV), до проведения лучевого или химиотерапевтического лечения было выполнено МРТ-исследование головного мозга с использованием бесконтрастного метода ASL-перфузии и последующим внутривенным введением контрастного препарата. Полученные данные, в соответствии с анамнезом и медицинской документацией пациентов, оценивались двумя врачами-рентгенологами на рабочей станции при помощи сопоставления трехмерных T1-взвешенных изображений (T1-ВИ) и карт ASL-перфузии (рис. 1). Для оценки остаточной ткани опухоли применяли такой гемодинамический параметр, как CBF. Средняя CBF вычислялась в трех областях интереса (англ. region of interest, ROI) площадью до 0,5 см<sup>2</sup> – в предположительной остаточной ткани опухоли с наибольшей перфузией, послеоперационной рубцовой ткани и глубококом белом веществе противоположного полушария. Полученные показатели CBF в предполагаемой ткани опухоли и рубцовой ткани сравнивались с таковыми в сером и белом веществе головного мозга.

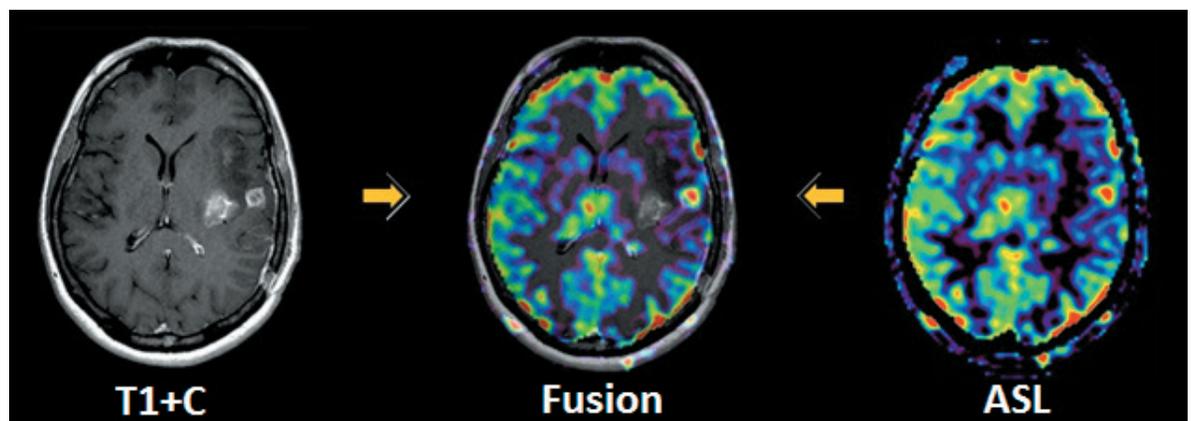


Рис. 1. Совмещение полученных карт ASL-перфузии с постконтрастными T1-взвешенными изображениями при помощи режима FUSION



### Критерии соответствия

Все участники исследования соответствовали следующим критериям включения:

- гистологический диагноз: глиобlastома WHO Grade IV IDH wild/mutant type;
- пол: любой;
- возраст: > 18 лет;
- осложнения: без ограничений;
- сопутствующие состояния: отсутствие абсолютных противопоказаний к введению контрастного вещества.

### Условия проведения

В исследование вошли пациенты, которым в дальнейшем планировалось проведение стереотаксической лучевой терапии с суммарной лучевой нагрузкой 55–59 Гр в качестве монотерапии либо в комбинации с химиотерапевтическими препаратами на базе отделения радиологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Продолжительность исследования

Период наблюдения составил 5 месяцев (с ноября 2019 по март 2020 г.).

### Описание медицинского вмешательства

Исследования проводили на томографе с высокой индукцией магнитного поля – 1,5 Тл (Optima MR450w, GE Healthcare) в режимах T1-ВИ, T2-ВИ, FLAIR и DWI. Все серии имели строго аксиальное позиционирование срезов толщиной 4 мм и с межсрезовым интервалом 0 мм. ASL-перфузию выполняли по типу псевдонепрерывного трехмерного маркирования артериальных спинов (pcASL) со следующими параметрами: время повторения (англ. repetition time, TR) 4710 мс; время эхо (англ. echo time, TE) 11,3 мс; пространственное разрешение 512×8; количество усреднений сигнала (англ. number of excitations, NEX) – 4; поле обзора (англ. field of view, FOV) – 24 см; количество срезов – 40; толщина среза – 4 мм; межсрезовой интервал – 0 мм; задержка после маркирования (англ. post-labeling delay, PLD) – 1,525 мс. Для сопоставления данных, полученных при ASL-перфузии, были выполнены исследования с внутривенным введением контрастного препарата в режиме T1-ВИ в аксиальной плоскости и мультипланарные T1-3D Cube с толщиной среза 1 мм. Доза парамагнетика составляла 0,2 мл×кг (гадолиамид 0,5 ммоль). Полученные данные оценивались на рабочей станции AW VolumeShare 5 (GE Healthcare) с использованием пакета программного обеспечения Volume Viewer v.11.3. Сопоставление трехмерных T1-ВИ и карт ASL-перфузии проводили при помощи режима FUSION (см. рис. 1).

### Основной исход исследования

Средняя CBF вычислялась в трех ROI площадью до 0,5 см<sup>2</sup> – в предположительной остаточной ткани опухоли с наибольшей перфузией, послеоперационной рубцовой ткани и глубоком белом веществе противоположного полушария. Отрезной точкой для CBF остаточной ткани опухоли было принято верхнее пороговое значение CBF серого вещества мозга. За нормальный CBF в сером веществе принят показатель от 37 до 65 мл/100 Гр/мин [4, 5].

### Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 13 от 07.11.2019).

### Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался. Методы статистического анализа данных: статистический анализ проводили с использованием программы Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, версия IBM SPSS Statistics 23, 2015). Для анализа данных использовали непараметрические статистические методы – U-тест Манна – Уитни, точный тест Фишера. Статистическая значимость представлена как уровень *p*. Количественные величины приведены в виде среднего ± стандартное отклонение, а также в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили). Для построения диаграмм «ящик с усами» была использована программа Microsoft Excel 2019 (Microsoft corp., США).

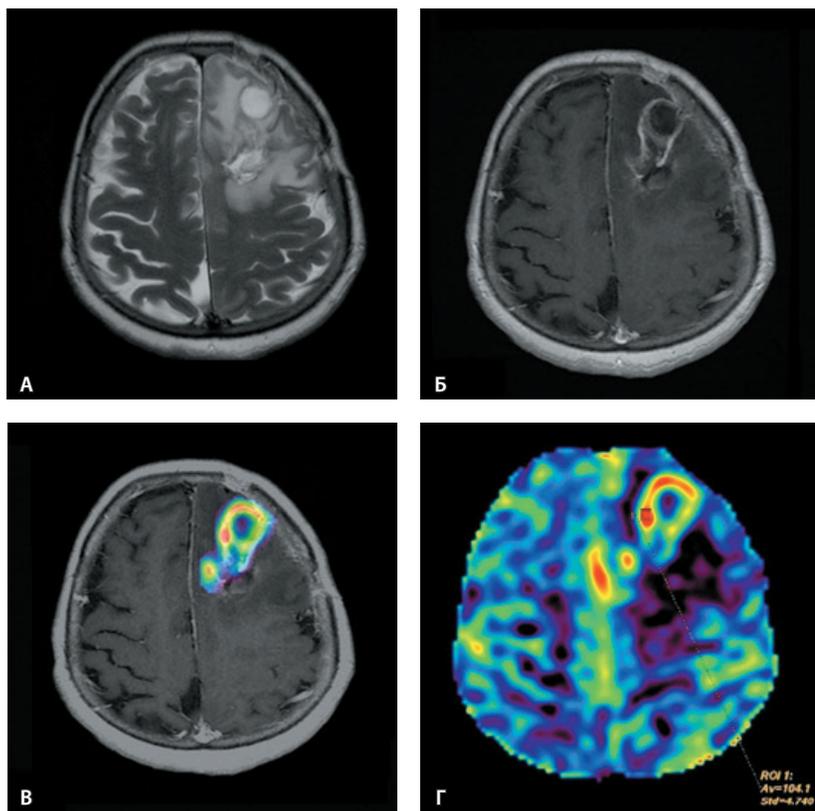
## Результаты

### Объекты (участники) исследования

Всего в исследование были включены 63 пациента, из них 27 (42,9%) женщин и 36 (57,1%) мужчин. Средний возраст пациентов составил 56,8 ± 11,2 года (min – 31 год, max – 80 лет), достоверных различий по возрасту между обследованными мужчинами и женщинами не отмечалось (56,2 ± 11,5 года у мужчин, 57,5 ± 10,9 года у женщин, *p* = 0,52).

### Основные результаты исследования

При внутривенном введении контрастного препарата у всех пациентов определялись патологические участки и зоны его накопления различной выраженности, преимущественно по периферии послеоперационного ложа. По результатам проведенной ASL-перфузии в зависимости от полученных показателей CBF все пациенты были разделены на две группы.



**Рис. 2.** Визуализация послеоперационного ложа с перифокальным отеком (А) и участками накопления контраста по периферии (Б) в левой лобной доле, участки предполагаемой резидуальной опухоли с повышенной скоростью мозгового кровотока на совмещенных изображениях ASL и T1 + С (В, Г) по переднему и медиальному контуру

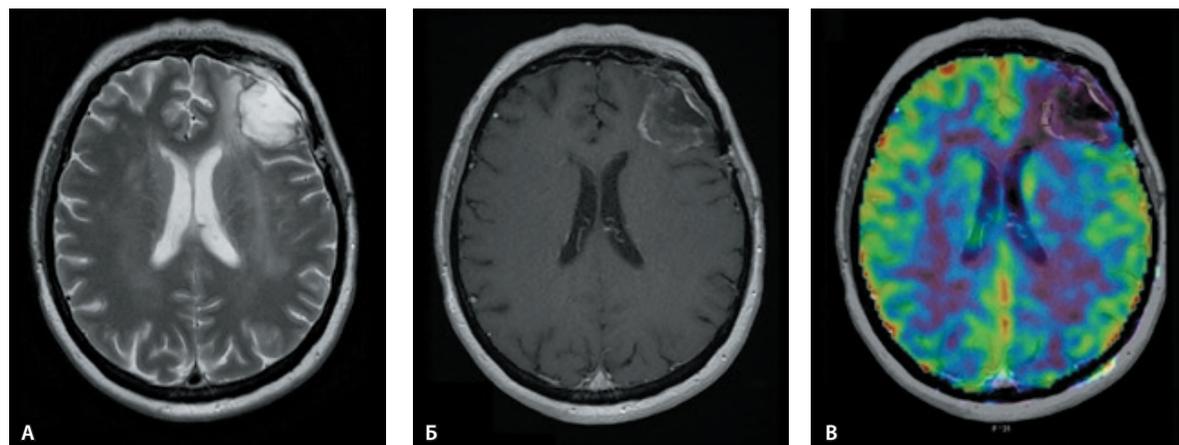
Группу 1 составили 43 (68,3%) пациента, предположительно с остаточной тканью опухоли, с патологическим повышением скорости мозгового кровотока на картах ASL-перфузии. Средний показатель CBF у этих пациентов был равен

$135,4 \pm 41,3$  мл/100 Гр в мин (min – 73,9 мл/100 Гр в мин, max – 255,9 мл/100 Гр/мин). Значения CBF в данной группе были в 6–8 раз выше относительно CBF белого вещества контралатерального полушария, который составил  $20,3 \pm 4,6$  мл/100 Гр в мин, и в 5–6 раз выше показателей кровотока в области послеоперационных рубцов, где средний CBF равнялся  $23,2 \pm 6,3$  мл/100 Гр в мин (рис. 2).

Группа 2 включала 20 (31,7%) пациентов без участков патологического повышения CBF на картах ASL-перфузии в зоне послеоперационного ложа и на отдалении, средний уровень CBF в исследуемой области составил  $22,1 \pm 5,6$  мл/100 Гр в мин (min – 13,9 мл/100 Гр в мин, max – 37,1 мл/100 Гр в мин). Эти показатели были идентичны уровню CBF белого вещества мозга противоположного полушария, который в этой группе был равен в среднем  $19,8 \pm 4,6$  мл/100 Гр в мин,  $p = 0,06$  (рис. 3).

При сравнении групп 1 и 2 не было выявлено статистически значимых различий по возрасту: средний возраст в группе 1 составил  $57,0 \pm 9,8$  года, в группе 2 –  $56,3 \pm 13,9$  года ( $p = 0,9$ ). Уровень CBF в области послеоперационных рубцово-атрофических изменений у пациентов группы 1 достоверно не отличался от такового в группе 2 ( $p = 0,6$ ). Статистически значимых различий между группами по уровню CBF в белом веществе головного мозга также выявлено не было –  $p = 0,7$  (таблица, рис. 4).

Всем участникам исследования в рамках следующего этапа лечения планировалось проведение лучевой терапии, и не было необходимости в проведении повторной биопсии для исключения остаточной ткани опухоли. В этой связи всем больным, вне зависимости от наличия или отсутствия предполагаемой остаточной ткани опухоли (участков с патологическим повышением CBF) по данным



**Рис. 3.** Визуализация послеоперационной кисты с небольшим перифокальным отеком (А) и небольшими участками контрастирования по периферии (Б) в левой лобной доле без патологического повышения скорости мозгового кровотока по данным ASL-перфузии (В)

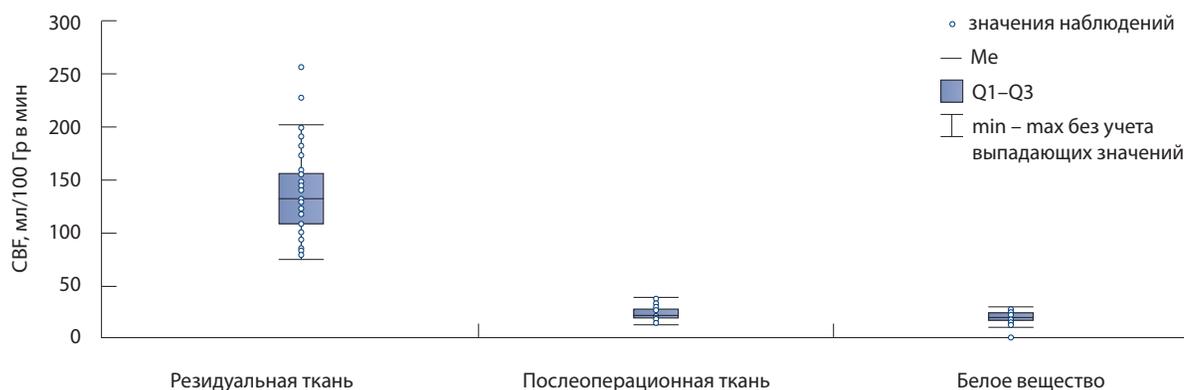


Рис. 4. Распределение показателей скорости мозгового кровотока (CBF) в областях интереса

ASL-перфузии, выполнялось динамическое магнитно-резонансное исследование в несколько этапов:

- через 3–4 месяца после проведенной лучевой терапии с целью выявления постлучевых изменений вещества мозга и оценки показателей гемодинамики в опухолевых узлах при их наличии (в том числе для верификации ранее выявленной остаточной ткани опухоли);
- через 6 и 12 месяцев после лучевой терапии с целью наблюдения динамики постлучевых изменений и опухолевого процесса.

Нежелательные явления

За время проведения исследования нежелательных явлений не отмечалось.

## Обсуждение

По данным нашего исследования, количественные показатели CBF в участках предполагаемой резидуальной ткани опухоли составили  $135,4 \pm 41,3$  мл/100 Гр в мин, что в 6–8 раз выше показателей послеоперационных изменений и в 5–6 раз выше показателей белого вещества контралатерального полушария головного мозга.

В связи с преобладанием среди опухолей глиального ряда новообразований с высокой степенью злокачественности и неблагоприятным прогнозом для жизни, вопросы диагностики и лечения именно этой группы заболеваний вызывают особый научный интерес и получают приоритетное внимание нейроонкологического сообщества.

Широкий арсенал методов нейровизуализации, таких как функциональная МРТ, перфузионные КТ и МРТ, стереотаксическое наведение, картирование коры головного мозга и интраоперационная МРТ, позволяет не только выполнить тотальное удаление опухоли, но и снизить риск послеоперационных осложнений и неврологического дефицита. Однако глиобластома характеризуется высоким инфильтративным ростом, что не позволяет удалить опухоль радикально, в результате чего остается высокая вероятность прогрессирования неопластического процесса даже после удаления опухоли «в пределах здоровых тканей» [6].

Стандартные методы и протоколы исследований МРТ и КТ обладают недостаточно высокой диагностической ценностью в отношении дифференциальной диагностики послеоперационных

Уровень скорости мозгового кровотока в предполагаемой резидуальной ткани глиобластомы, послеоперационных рубцов и белого вещества противоположного полушария в группах 1 и 2

Группа	Количество пациентов, n	Возраст, годы	Средний уровень CBF, мл/100 Гр в мин		
			опухолевая ткань	послеоперационный рубец	белое вещество (контралатеральное полушарие)
Первая	43	$57,0 \pm 9,8$	$135,4 \pm 41,3$	$23,2 \pm 6,3$	$20,3 \pm 4,6$
Вторая	20	$56,3 \pm 13,9$		$22,1 \pm 5,6$	$19,8 \pm 4,6$
Значение p		0,9		0,6	0,7

CBF – cerebral blood flow (скорость мозгового кровотока)

изменений и остаточной ткани опухоли или ее прогрессии. В связи с этим на первый план выходит разработка новых малоинвазивных технологий, дающих возможность оценить опухолевый ангиогенез. Для этого сегодня успешно используются перфузионные КТ и МРТ. С их помощью можно измерять показатели скорости (CBF) и объема (CBV) мозгового кровотока, которые, в свою очередь, достоверно коррелируют с выраженностью микрососудистой плотности в глиальных опухолях и степенью их злокачественности [7]. При выполнении МРТ-исследования в большинстве случаев применяется метод контрастной DSC-перфузии [8, 9]. Несмотря на то что данный метод дает достаточно полное представление о гемодинамических параметрах в тканях, у него имеется недостаток в виде необходимости внутривенного болюсного контрастирования [10]. Кроме того, метод основан на градиционном эхо-планарном получении изображений (EPI), которые чувствительны к магнитной восприимчивости, что в конечном итоге влияет на качество изображения [11].

Альтернативный метод оценки CBF – бесконтрастная ASL-перфузия, основанная на псевдонепрерывном маркировании артериальных протонов водорода артериальной крови (pASL), питающей мозг [12, 13]. ASL также чувствительна к двигательным артефактам, что решается путем повторения последовательности. Количество повторов ASL-перфузии в рамках одного исследования не ограничено. Ряд работ продемонстрировали высокую корреляцию показателей кровотока, полученных с помощью DSC- и ASL-методик. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что ASL может служить неинвазивной альтернативной методикой контрастной DSC-перфузии [14–16]. Учитывая эти преимущества, метод ASL-перфузии наиболее предпочтителен для пациентов после хирургического лечения, а также для долгосрочного наблюдения после комбинированной терапии (химиотерапия и лучевая терапия), в том числе у пациентов с почечной недостаточностью [17].

У ASL-перфузии есть и недостатки, такие как низкое соотношение сигнал/шум (англ. signal-to-noise ratio, SNR) и низкое пространственное разрешение, что не позволяет достоверно судить о точной локализации патологических участков резидуальной ткани опухоли. С целью получения наиболее точного топографического соотношения карты ASL-перфузии сопоставляются в режиме FUSION с постконтрастными мультипланарными сериями T1-3D.

В нескольких исследованиях методы DSC- и ASL-перфузии применяли для получения

и сравнения абсолютных значений CBF в других опухолях головного мозга, и эффективность применения метода ASL для оценки кровотока в опухоли в этих случаях также была доказана [18, 19].

Был проведен ряд исследований, в которых ASL-перфузия применялась для оценки ангиогенеза в глиомах разной степени злокачественности [20–24]. Полученные в нашем исследовании показатели CBF в опухолевой ткани ( $135,4 \pm 41,3$ ) в целом сопоставимы с данными в вышеперечисленных работах, где исследовался кровоток в глиомах высокой степени злокачественности: в исследовании Н. Ма и соавт. [16] показатели CBF составили  $88,03 \pm 37,16$ , у А.И. Баталова и соавт. [20] –  $152,75 \pm 92,82$ , в работе Q. Zeng и соавт. [24] –  $171,5 \pm 58,7$ . Незначительные различия связаны лишь с отрезными точками и областями интереса, относительно которых проводилось нормирование показателей (белое или серое вещество контралатерального полушария, белое вещество мозжечка или отсутствие нормирования вовсе). Интраоперационное проведение МРТ с ASL-перфузией также показало высокую эффективность в отношении выявления остаточной ткани опухоли и максимально радикального удаления новообразования [25].

В связи с тем что при обычном МРТ-исследовании с применением внутривенного контрастирования имеется ряд сложностей в дифференцировке остаточной ткани опухоли на фоне послеоперационных рубцово-атрофических изменений вещества мозга, для решения этой проблемы в нашей работе мы успешно использовали ASL-перфузию. Данный метод не только служит для выявления и оценки резидуальной ткани глиобластомы, но и может выступать как альтернатива внутривенному контрастированию, что, несомненно, открывает новые перспективы в дальнейшем динамическом наблюдении пациентов на разных этапах лечения.

## Заключение

Учитывая высокую информативность, неинвазивность и экономическую выгодность метода ASL-перфузии, а также отсутствие противопоказаний к его использованию (за исключением общеизвестных для МРТ), можно полагать, что метод обладает высоким потенциалом в определении остаточной ткани опухоли у пациентов после хирургического лечения глиобластомы и в ряде случаев может быть альтернативой контрастному усилению, особенно при длительном наблюдении пациентов в динамике на последующих этапах лечения. ©



## Дополнительная информация

### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследование проведено в рамках диссертационной работы М.С. Бунака на базе ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского на тему «Бесконтрастная МР-перфузия в дифференциальной диагностике остаточной опухоли и лучевых повреждений у пациентов с глиобластомой после комбинированного лечения».

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Участие авторов

М.С. Бунак – разработка дизайна исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание и редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Е.А. Степанова – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Г.А. Сташук – разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

## Литература / References

- Huang AP, Tsai JC, Kuo LT, Lee CW, Lai HS, Tsai LK, Huang SJ, Chen CM, Chen YS, Chuang HY, Wintermark M. Clinical application of perfusion computed tomography in neurosurgery. *J Neurosurg.* 2014;120(2):473–488. doi: 10.3171/2013.10.JNS13103.
- Ребрикова ВА, Сергеев НИ, Падалко ВВ, Котляров ПМ, Солодкий ВА. Возможности МР-перфузии в оценке эффективности лечения злокачественных опухолей головного мозга. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2019;83(4):113–120. doi: 10.17116/neiro201983041113. [Rebrikova VA, Sergeev NI, Padalko VV, Kotlyarov PM, Solodkiy VA. [The use of MR perfusion in assessing the efficacy of treatment for malignant brain tumors]. *Burdenko's Journal of Neurosurgery.* 2019;83(4):113–120. Russian. doi: 10.17116/neiro201983041113.]
- Котляров ПМ, Нуднов НВ, Виниковецкая АВ, Егорова ЕВ, Альбицкий ИА, Овчинников ВИ, Гомболевский ВА. Перфузионная компьютерная томография в диагностике и оценке эффективности лечения злокачественных опухолей головного мозга. *Лучевая диагностика и терапия.* 2015;(2):63–69. [Kotlyarov PM, Nudnov NV, Vinikovetskaya AV, Egorova EV, Albitskiy IA, Ovchinnikov VI, Gombolevskii VA. [CT perfusion in diagnostic and estimation treatment efficacy of malignant cranial gliomas]. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy.* 2015;(2):63–69. Russian.]
- Petersen ET, Mouridsen K, Golay X; all named co-authors of the QUASAR test-retest study. The QUASAR reproducibility study, Part II: Results from a multi-center Arterial Spin Labeling test-retest study. *Neuroimage.* 2010;49(1):104–113. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.07.068.
- Gevers S, van Osch MJ, Bokkers RP, Kies DA, Teeuwisse WM, Majoie CB, Hendrikse J, Nederveen AJ. Intra- and multicenter reproducibility of pulsed, continuous and pseudo-continuous arterial spin labeling methods for measuring cerebral perfusion. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011;31(8):1706–1715. doi: 10.1038/jcbfm.2011.10.
- Claes A, Idema AJ, Wesseling P. Diffuse glioma growth: a guerilla war. *Acta Neuropathol.* 2007;114(5):443–458. doi: 10.1007/s00401-007-0293-7.
- Jain R. Perfusion CT imaging of brain tumors: an overview. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(9):1570–1577. doi: 10.3174/ajnr.A2263.
- Thomsen H, Steffensen E, Larsson EM. Perfusion MRI (dynamic susceptibility contrast imaging) with different measurement approaches for the evaluation of blood flow and blood volume in human gliomas. *Acta Radiol.* 2012;53(1):95–101. doi: 10.1258/ar.2011.110242.
- Paulson ES, Schmainda KM. Comparison of dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR methods: recommendations for measuring relative cerebral blood volume in brain tumors. *Radiology.* 2008;249(2):601–613. doi: 10.1148/radiol.2492071659.
- Yang L, Krefting I, Gorovets A, Marzella L, Kaiser J, Boucher R, Rieves D. Nephrogenic systemic fibrosis and class labeling of gadolinium-based contrast agents by the Food and Drug Administration. *Radiology.* 2012;265(1):248–253. doi: 10.1148/radiol.12112783.
- Carlsson A, Starck G, Ljungberg M, Ekholm S, Forsell-Aronsson E. Accurate and sensitive measurements of magnetic susceptibility using echo planar imaging. *Magn Reson Imaging.* 2006;24(9):1179–1185. doi: 10.1016/j.mri.2006.07.005.
- Wong EC. An introduction to ASL labeling techniques. *J Magn Reson Imaging.* 2014;40(1):1–10. doi: 10.1002/jmri.24565.
- Buxton RB, Frank LR, Wong EC, Siewert B, Warach S, Edelman RR. A general kinetic model for quantitative perfusion imaging with arterial spin labeling. *Magn Reson Med.* 1998;40(3):383–396. doi: 10.1002/mrm.1910400308.
- Jiang J, Zhao L, Zhang Y, Zhang S, Yao Y, Qin Y, Wang CY, Zhu W. Comparative analysis of arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast perfusion imaging for quantitative perfusion measurements of brain tumors. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(6):2790–2799.
- Reginster P, Martin B, Denolin V. Comparative study of pseudo-continuous arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast imaging at 3.0 Tesla in brain tumors. *Neurooncol Open Access.* 2017;2(1):1–11. doi: 10.21767/2572-0376.100018.
- Ma H, Wang Z, Xu K, Shao Z, Yang C, Xu P, Liu X, Hu C, Lu X, Rong Y. Three-dimensional arterial spin labeling imaging and dynamic susceptibility contrast perfusion-weighted imaging value in diagnosing glioma grade prior to surgery. *Exp Ther Med.* 2017;13(6):2691–2698. doi: 10.3892/etm.2017.4370.
- Detre JA, Rao H, Wang DJ, Chen YF, Wang Z. Applications of arterial spin labeled MRI in the brain. *J Magn Reson Imaging.* 2012;35(5):1026–1037. doi: 10.1002/jmri.23581.
- Patel P, Baradaran H, Delgado D, Askin G, Christos P, John Tsiouris A, Gupta A. MR perfusion-weighted imaging in the evaluation of high-grade gliomas after treatment: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol.* 2017;19(1):118–127. doi: 10.1093/neuonc/now148.
- Warmuth C, Gunther M, Zimmer C. Quantification of blood flow in brain tumors: comparison of arterial spin labeling and dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2003;228(2):523–532. doi: 10.1148/radiol.2282020409.
- Баталов АИ, Захарова НЕ, Поросбекян ЭЛ, Фадеева ЛМ, Горяйнов ДМ, Баев АА, Шульц ЕИ, Чёлушкин ДМ, Потапов АА, Пронин ИН. Бесконтрастная ASL-перфузия в предоперационной диагностике супратенториальных глиом. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2018;82(6):15–22. doi: 10.17116/neiro20188206115. [Batalov AI, Zakharova NE, Pogosbekyan EL, Fadeeva LM, Goryaynov SA, Baev AA, Shul'ts EI, Chelushkin DM, Potapov AA, Pronin IN. [Non-contrast ASL perfusion in preoperative diagnosis of supratentorial gliomas]. *Burdenko's Journal of Neurosurgery.* 2018;82(6):15–22. Russian. doi: 10.17116/neiro20188206115.]
- Yun TJ, Park CK, Kim TM, Lee SH, Kim JH, Sohn CH, Park SH, Kim IH, Choi SH. Gli-



blastoma treated with concurrent radiation therapy and temozolomide chemotherapy: differentiation of true progression from pseudoprogression with quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2015;274(3):830–840. doi: 10.1148/radiol.14132632.

22. Park JE, Ryu KH, Kim HS, Kim HW, Shim WH, Jung SC, Choi CG, Kim SJ, Kim JH. Perfusion of surgical cavity wall enhancement in early post-treatment MR imaging may stratify the

time-to-progression in glioblastoma. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181933. doi: 10.1371/journal.pone.0181933.

23. Chawla S, Wang S, Wolf RL, Woo JH, Wang J, O'Rourke DM, Judy KD, Grady MS, Melhem ER, Poptani H. Arterial spin-labeling and MR spectroscopy in the differentiation of gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(9):1683–1689. doi: 10.3174/ajnr.A0673.

24. Zeng Q, Jiang B, Shi F, Ling C, Dong F, Zhang J. 3D Pseudocontinuous Arterial Spin-Label-

ing MR Imaging in the Preoperative Evaluation of Gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38(10):1876–1883. doi: 10.3174/ajnr.A5299.

25. Lindner T, Ahmeti H, Lübging I, Helle M, Jansen O, Synowitz M, Ulmer S. Intraoperative resection control using arterial spin labeling – Proof of concept, reproducibility of data and initial results. *Neuroimage Clin*. 2017;15:136–142. doi: 10.1016/j.nicl.2017.04.021.

## The potentiality of arterial spins labeling (ASL) magnetic resonance perfusion technique for the diagnosis of glioblastoma residual tissue

M.S. Bunak<sup>1</sup> • E.A. Stepanova<sup>1</sup> • G.A. Stashuk<sup>1</sup>

**Background:** Growing glioblastoma is associated with an impairment of the blood brain barrier and increased hemodynamic parameters (CBV, CBF), which is related to advanced tumor angiogenesis. Arterial spin labeling (ASL) perfusion, an additional study to the routine intravenous contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI), may be a technique for assessment of hemodynamics and identification of the residual tumor tissue.

**Aim:** To study the potential of native ASL to assess hemodynamic parameters and detect residual tumor tissue in the patients who had undergone surgical resection of glioblastoma.

**Materials and methods:** At 2 to 4 weeks after surgery for glioblastoma grade IV, brain MRI with native ASL perfusion and subsequent intravenous contrast enhancement was performed in 63 patients. Cerebral blood flow (CBF) values were measured in three areas of interest: in the presumptive tumor tissue (PTT) with maximal perfusion, in the postoperative scar tissue (PST) and in the deep white matter (DWM) of the contralateral hemisphere.

**Results:** According to their CBF values, all patients were categorized into two groups. Group 1 included 43 patients (68.3%) with mean CBF in PTT of  $135.4 \pm 41.3$  ml/100 Gr/min (min 73.9, max 255.9). These values were 5 to 6-fold higher than the CBF

values in the PST and 6 to 8-fold higher than those in DWM. Group 2 included 20 patients (31.7%) without any areas of abnormal CBF increase in PST, with its mean value of  $22.1 \pm 5.6$  ml/100 Gr/min (min 13.9, max 37.1), which was close to the CBF level in DWM ( $19.8 \pm 4.6$  ml/100 Gr/min,  $p=0.06$ ). There were no between-group differences for the CBF values in PST ( $p=0.6$ ), and DWM ( $p=0.7$ ).

**Conclusion:** ASL MR perfusion technique has good potential for the identification of residual tumor tissue after surgical resection of glioblastoma and can be an alternative to contrast enhancement during long-term follow up.

**Key words:** arterial spin labeling perfusion, glioblastoma, magnetic resonance imaging, residual tumor tissue

**For citation:** Bunak MS, Stepanova EA, Stashuk GA. The potentiality of arterial spins labeling (ASL) magnetic resonance perfusion technique for the diagnosis of glioblastoma residual tissue. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(1):41–48. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-012.

Received 22 January 2021; revised 11 March 2021; accepted 12 March 2021; published online 12 March 2021

### Funding

The study has been performed without any sponsorship. It was done within the thesis project by M.S. Bunak "Native MR perfusion in the differential diagnosis of residual tumors and radiation-induced injuries in patients with glioblastoma after combination therapy".

### Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

### Authors' contributions

M.S. Bunak, the study concept and design, data collection and management, analysis of the results obtained, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript; E.A. Stepanova, the paper concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript; G.A. Stashuk, the study concept and design, analysis and interpretation of the results, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

**Mark S. Bunak** – Junior Research Fellow, Radiology Department<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6436-0249>

✉ 61/2–1 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 437 41 91.

E-mail: mark-bunak@mail.ru

**Elena A. Stepanova** – MD, PhD, Chief Research Fellow, Diagnostic Department<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9037-0034>.

Tel.: +7 (495) 631 72 07.

E-mail: stepanovamoniki@gmail.com

**Galina A. Stashuk** – MD, PhD, Head of Radiology Department No. 2<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1058-0611>. E-mail: stashukmoniki@mail.ru

<sup>1</sup>Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation