



Оригинальная статья

Использование интраоперационной компьютерной томографической навигации с перфузионным исследованием в достижении максимальной резекции злокачественных глиом: проспективное нерандомизированное исследование

Талыбов Р.С.¹ • Трофимова Т.Н.² • Мочалов В.В.¹ • Швецов И.В.¹ • Спасенников В.В.³

Талыбов Рустам Сабирович – врач-рентгенолог, заведующий отделением лучевой диагностики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3820-2057>
✉ 625039, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 75, Российская Федерация.
E-mail: rustam230789@gmail.com

Трофимова Татьяна Николаевна – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, гл. науч. сотр. лаборатории нейровизуализации²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4871-2341>.
E-mail: ttrofimova@groupmnc.ru

Мочалов Вадим Васильевич – врач-рентгенолог¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0608-8915>.
E-mail: luther1992@gmail.com

Швецов Иван Владимирович – канд. мед. наук, и.о. главного врача¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9761-1198>.
E-mail: shved1906@mail.ru

Спасенников Владислав Владимирович – студент 6-го курса лечебного факультета³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1180-4886>.
E-mail: acrispire@gmail.com

Обоснование. Главная задача хирургического лечения глиобластом – обеспечение максимально возможной циторедукции. Перфузионная компьютерная томография обладает неинвазивными инструментами для оценки опухолевого кровотока, позволяет отображать границы опухоли и наиболее злокачественные ее участки.

Цель – оценить эффективность применения методики интраоперационной компьютерной томографической навигации с перфузионным исследованием (иКТСПИ) в хирургии высокозлокачественных глиом.

Материал и методы. В проспективное нерандомизированное исследование включены 142 пациента (76 мужчин и 66 женщин) с морфологически верифицированным диагнозом глиобластомы или диффузной астроцитомой grade 4 (критерии Всемирной организации здравоохранения, 2021), перенесшие хирургическое лечение в период с 2016 по 2022 г. Операционное лечение с применением методики иКТСПИ выполнено 94 пациентам, из них 55 проведена тотальная резекция опухоли, а 39 – субтотальная. Контрольную группу составили 48 пациентов, которым было проведено хирургическое лечение без применения методики иКТСПИ. Все пациенты получали стандартную адьювантную химиолучевую терапию. Оценка эффективности хирургического лечения осуществлялась каждые 3 месяца. Конечной точкой исследования было выявление продолженного роста опухоли. Глубина катмнеза составила 15 месяцев. Предоперационные и контрольные послеоперационные исследования выполняли на магнитно-резонансном томографе General Electric Discovery W750 3T до и после контрастного усиления. иКТСПИ проводили при

помощи 32-срезового компьютерного томографа модели Toshiba Aquilion LB.

Результаты. В группе с иКТ (тотальная резекция) средняя продолжительность безрецидивного периода составила 13,05 месяца. Безрецидивная выживаемость через 6 месяцев была 92% и через 12 месяцев – 55%, что значительно превысило аналогичные показатели в группе с иКТ (субтотальная резекция) – 8,98 месяца, 66 и 9% соответственно (лог-ранк тест кривых выживаемости групп 1 и 2, $p < 0,001$) и группе без иКТ – 5,81 месяца, 23 и 0% (лог-ранк тест кривых выживаемости групп 1 и контрольной, $p < 0,001$).

Заключение. Использование методики иКТСПИ способствует более объективной оценке границ опухоли и степени ее резекции, а также увеличению продолжительности жизни пациентов без рецидива.

Ключевые слова: глиобластома, навигация, интраоперационная компьютерная томография, перфузия, границы опухоли, степень резекции опухоли

Для цитирования: Талыбов РС, Трофимова ТН, Мочалов ВВ, Швецов ИВ, Спасенников ВВ. Использование интраоперационной компьютерной томографической навигации с перфузионным исследованием в достижении максимальной резекции злокачественных глиом: проспективное нерандомизированное исследование. Альманах клинической медицины. 2023;51. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-012.

Поступила 14.04.2023; доработана 15.05.2023; принята к публикации 05.06.2023; опубликована онлайн 15.06.2023

¹ ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2»; 625039, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 75, Российская Федерация

² ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН; 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 9, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54, Российская Федерация



Главная цель хирургического лечения высокозлокачественных глиом – удаление максимально возможного объема опухоли. Радикальной хирургии препятствуют ограничения, связанные с необходимостью предупреждения послеоперационного функционального дефицита и со сложностью оценки границ диффузно растущей глиальной опухоли. В течение последних 20 лет идет поиск метода интраоперационной нейровизуализации, который бы наиболее эффективно позволял достигнуть предельно допустимой резекции [1–3].

Отличительная особенность высокозлокачественных глиом – гетерогенность строения. Она проявляется одновременным наличием злокачественных участков с нарушенным и интактным гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ). Таким образом, наиболее злокачественные регионы характеризуются повышенными показателями неинвазивных биомаркеров гемодинамики: объема мозгового кровотока (англ. cerebral blood volume, CBV) и скорости мозгового кровотока (англ. cerebral blood flow, CBF). Данные о гемодинамике собираются при помощи перфузионных методик, реализованных в компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [4–6]. Методика КТ-перфузии предоставляет более точные диагностические данные по сравнению с МРТ-перфузией, так как позволяет получать количественные и абсолютные значения показателей CBF и CBV, а не относительные [7–9], не подвержена артефактам магнитной восприимчивости, обладает способностью к коррекции эффектов утечки контраста (в случаях с поврежденным ГЭБ), предупреждающей ошибочное завышение перфузионных показателей [9, 11]. Отсутствие ограничений, связанных с совместимостью оборудования операционной комнаты, и скорость выполнения исследований делают КТ предпочтительной модальностью для интраоперационного контроля степени резекции.

В настоящей работе мы изучили эффективность методики интраоперационной компьютерной томографической навигации с перфузионным исследованием (иКТсПИ) в определении границ опухоли, контроля степени резекции, а также влияние применения методики на продолжительность жизни пациентов с высокозлокачественными глиомами. Цель исследования – оценить эффективность применения методики иКТсПИ в хирургии высокозлокачественных глиом.

Материал и методы

В проспективное нерандомизированное исследование включены 142 пациента, прошедших обследование и последующее хирургическое лечение в ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России (г. Тюмень), с гистологически и иммуногистохимически верифицированным диагнозом первичной глиомы высокой степени злокачественности. Статус опухоли по экспрессии гена изоцитратдегидрогеназы (англ. isocitrate dehydrogenase, IDH) не учитывался, с дальнейшим присвоением типа NOS (англ. not otherwise specified, без уточнения).

Все пациенты, участвовавшие в исследовании, соответствовали следующим критериям:

- пациенты, прооперированные в период с 2016 по 2022 г. с использованием и без использования иКТ;
- морфологический диагноз: диффузная астроцитома grade 4 и глиобластома (критерии Всемирной организации здравоохранения, 2021);
- возрастной диапазон от 18 до 82 лет;
- пол – любой;
- опухоль, локализованная вне функционально значимых зон;
- отсутствие осложнений в послеоперационном периоде;
- отсутствие противопоказаний к введению контрастных веществ, отсутствие тяжелых заболеваний почек и печени;
- проведение мультипараметрического МРТ-протокола исследования с DSC (англ. dynamic susceptibility contrast, динамически чувствительное контрастирование) перфузией до операции и в течение 48 часов после нее, а также последующий динамический МРТ-контроль с внутривенным контрастированием и DSC-перфузией с трехмесячными промежутками (3–6–9–12–15 месяцев и т.д.).

Критериями исключения из исследования служили: проведение стереотаксической биопсии; отсутствие гистологической и иммуногистохимической верификации глиомы высокой степени злокачественности; наличие рецидивов у пациентов, поступивших для реоперации; отсутствие добровольного согласия пациентов на диагностическое исследование; значимое повышение уровня креатинина и мочевины; нефрэктомия в анамнезе; беременность и кормление грудью.

Всего в исследование вошли 142 пациента, прошедшие динамический контроль на базе отделения лучевой диагностики ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России



(г. Тюмень) после удаления злокачественной глиомы для оценки опухолевой прогрессии, псевдопрогрессии, ответа и псевдоответа на получаемую химиолучевую терапию. Формирование выборки пациентов для исследования проводилось в период с 2016 по 2022 г. Все пациенты получали стандартную адъювантную химиолучевую терапию, включающую проведение лучевой терапии до 60 Гр (ROD – 2 Гр) в сочетании с ежедневным приемом темозоломида 75 мг/м²; через 4 недели после завершения лучевой терапии проведено 6 циклов химиотерапии темозоломидом по схеме 150–200 мг/м² в течение первых 5 дней 28-дневного цикла. В случаях ухудшения неврологического состояния пациента контроль проводился незамедлительно. В отсутствие признаков опухолевой прогрессии пациент продолжал динамическое наблюдение по ранее запланированной схеме. Период наблюдения составил 15 месяцев.

Оценка эффективности хирургического лечения осуществлялась каждые 3 месяца. Для оценки подлежащих удалению участков опухоли, а также послеоперационной оценки степени резекции применяли стандартные биомаркеры CBF, CBV. Измерение показателей выполнялось в предположительной остаточной ткани опухоли с гиперперфузией на цветовых картах и полуовальном центре белого вещества противоположного полушария для расчета относительных величин – rCBF, rCBV.

В зависимости от применения методики иКТсПИ пациенты были разделены на группу исследования (с использованием иКТсПИ), в которую вошли 94 пациента, и группу контроля (без иКТсПИ) – 48 человек. С целью анализа резидуального объема группа исследования была разделена на 2 подгруппы: с применением иКТсПИ и тотальной резекцией опухоли – 55 человек; с применением иКТсПИ с субтотальной резекцией опухоли – 39 человек.

Конечной точкой исследования считалось обнаружение рецидива опухоли во время динамического контроля, которое характеризовалось как повторное появление контрастнакапливающей и гиперперфузируемой части опухоли или увеличение в объеме резидуальной порции опухоли.

Описание диагностического исследования

В рамках пред- и послеоперационного исследования пациентов выполняли мультипараметрическую МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием, DSC-перфузией на 3 Тл томографе GE Discovery MR750w (General Electric Healthcare) в режимах T1WI, T2WI, T2-FLAIR,

DWI (с построением карт ADC) с толщиной среза 5 мм и промежутками между срезами 1 мм. Получение данных DSC-T2 проводилось со следующими параметрами: ИП T2 GRE с захватом всего объема головного мозга, однократным эхопланарным измерением с толщиной срезов 6 мм; FOV = 240 × 240 мм; матрица 96 × 96, TR – 1250 мс; TE – 45,0 мс; NEX = 1; pixel bandwidth – 250,0 Гц/пиксель, phase per location 34. Анализ результатов МРТ-перфузии осуществлялся в программной системе GE ADW 4.5 (General Electric Healthcare) при помощи пакета программ ReadyView.

иКТсПИ проводили при помощи 32-срезового компьютерного томографа модели Toshiba Aquilion LB. Параметры перфузионного исследования: толщина среза 8 мм, 80 кВ, 60 мА, время вращения трубки 0,75 с, охват зоны интереса 32 мм (4 среза). Контрастный агент при КТ-исследовании – Омнипак-350 (Omnipaque, GE Healthcare) с объемом введения 50 мл контрастного вещества и 30 мл 9% физиологического раствора. Анализ КТ-перфузии выполняли в программной системе Vitrea (Toshiba Medical Systems Corporation) при помощи пакета программ CT Brain Perfusion с оценкой аналогичных DSC-перфузии биомаркеров.

Методика выполнения интраоперационной компьютерной томографии с перфузионным исследованием

Интраоперационная компьютерная томография с перфузионным исследованием проводилась по разработанному нами алгоритму в 2 этапа.

Первый этап. После выполнения костно-пластической трепанации и вскрытия твердой мозговой оболочки для уточнения позиционирования опухоли относительно окна трепанации с учетом феномена смещения мозга выполнялись низкодозовые бесконтрастные мультиспиральные компьютерные томографические (МСКТ)-серии и посрезовый поиск начальной и конечной точки опухоли на миллиметровой шкале в окне планирования исследования. После определения контрольных точек и учета порядкового номера соответствующих срезов начиналась подготовка к выполнению перфузионного исследования. Перфузионное исследование выполнялось в строго запланированной зоне исходя из выбора соответствующих срезов. Далее после получения динамической ангиографии и перфузионных карт (32 мм – 4 среза) проводилась повторная регистрация пациента и сопоставление данных на навигационную систему, инициировалось начало оперативного вмешательства.

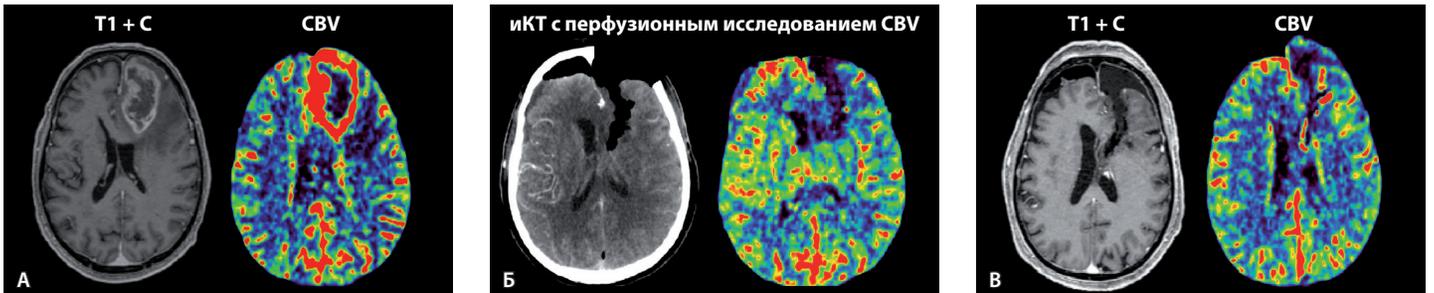


Рис. 1. Пациент с глиобластомой левой лобной доли из группы с применением интраоперационной компьютерной томографической (иКТ) навигации с перфузионным исследованием (тотальная резекция): **А** – предоперационная магнитно-резонансная томография с контрастированием и DSC-перфузией, представлена опухоль с кольцевидным типом контрастирования и высокими значениями опухолевого CBV как в контрастнакапливающей части, так и за ее пределами; **Б** – интраоперационная компьютерная томографическая навигация с перфузионным исследованием, визуализируется тотальная резекция всех компонентов опухоли; **Б'** – послеоперационная магнитно-резонансная томография через 24 часа: данные подтверждают тотальную степень резекции образования



Рис. 2. Пациент с диффузной астроцитомой (grade 4) парасагитальных отделов лобных долей из группы с применением интраоперационной компьютерной томографической (иКТ) навигации с перфузионным исследованием (субтотальная резекция): **А** – предоперационная магнитно-резонансная томография с контрастированием и DSC-перфузией, видна диффузная опухоль с многоузловым типом контрастирования, на картах перфузии повышенные значения CBV представлены преимущественно в контрастнегативной порции; **Б** – интраоперационная компьютерная томографическая навигация с перфузионным исследованием. На фоне ложа удаленной опухоли и геморрагического пропитывания визуализируется остаточный фрагмент опухоли, демонстрирующий гиперперфузию по показателю CBV; **Б'** – послеоперационная магнитно-резонансная томография через 24 часа: данные подтверждают субтотальную степень резекции опухоли (остаточный фрагмент по нижнему контуру зоны резекции с высокими значениями показателя CBV)

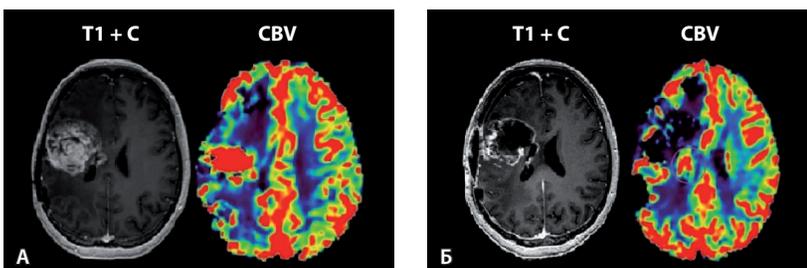


Рис. 3. Пациент с глиобластомой правой лобной доли из группы без применения интраоперационной компьютерной томографической навигации с перфузионным исследованием: **А** – предоперационная магнитно-резонансная томография с контрастированием и DSC-перфузией, представлена опухоль с паттерном контрастирования по типу «эффекта короны» и высокими значениями объема опухолевого кровотока; **Б** – послеоперационная магнитно-резонансная томография через 24 часа: данные подтверждают субтотальную степень резекции опухоли с наличием остаточной части опухоли, демонстрирующей гиперперфузию по показателю CBV в нижнемедиальных отделах пострезекционной полости

Второй этап. После выполнения основного оперативного приема и визуальной инспекции нейрохирургом зоны резекции проводился повторный этап КТ-навигации с перфузионным исследованием с учетом ранее заданных точек.

Этическая экспертиза. Проспективное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России (г. Тюмень), протокол № 01/01-2016 от 15.01.2016. Все включенные в исследование пациенты дали письменное согласие на диагностическое исследование с временным промежуток 1 раз в 3 месяца по мультипараметрическому протоколу МРТ-картирования головного мозга с внутривенным контрастированием, DSC-перфузией.

Статистический анализ проводился с использованием IBM SPSS (версия 26.0 для Windows)



и Statistica. Категориальные переменные сравнивались с использованием критерия χ^2 Пирсона. Применялись также непараметрические критерии: U-критерий Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса. Корреляции между переменными рассчитывали с помощью коэффициента Спирмена. Для обнаружения факторов, влияющих на безрецидивную выживаемость, использовали однофакторный лог-ранк тест с построением кривых выживаемости Каплана – Мейера. Статистически значимые факторы дополнительно были проанализированы с применением многофакторного регрессионного анализа Кокса. Для всех тестов был установлен уровень альфа $p \leq 0,05$, $p^{**} \leq 0,01$, $p^{***} \leq 0,001$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Среди 142 участников исследования было 66 (46,5%) женщин и 76 (53,5%) мужчин. Средний возраст пациентов ($M \pm SD$) составил $55,35 \pm 12,39$ года (мин. – 18 лет, макс. – 82 года), статистически значимых различий по возрасту между обследованными мужчинами и женщинами не отмечено ($56,5 \pm 11,2$ года у мужчин, $55,2 \pm 10,9$ года у женщин, $p > 0,05$).

Таблица 1. Средние показатели ($M \pm SD$) максимальных и нормализованных максимальных значений кровотока в злокачественных глиомах по группам наблюдения

Группа наблюдения	CBV, мл/100 г	rCBV	CBF, мл/100 г/мин	rCBF
иКТсПИ (тотальная резекция)	$22,55 \pm 9,94$	$6,3 \pm 1,58$	$179,65 \pm 16,61$	$9,45 \pm 5,1$
иКТсПИ (субтотальная резекция)	$25,1 \pm 9,91$	$6,2 \pm 1,74$	$185,1 \pm 16,66$	$9,51 \pm 5,5$
Контроль (без иКТсПИ)	$23,8 \pm 9,98$	$5,9 \pm 1,68$	$183,5 \pm 16,59$	$9,48 \pm 5,3$

CBF – скорость мозгового кровотока, CBV – объем мозгового кровотока, rCBF – среднее нормализованное значение скорости мозгового кровотока, rCBV – среднее нормализованное значение объема мозгового кровотока, иКТсПИ – интраоперационная компьютерная томографическая навигация с перфузионным исследованием

Размер опухоли оценивался по данным предоперационной мультипараметрической МРТ с контрастированием. С учетом размеров были выделены следующие подгруппы: в первую подгруппу вошли опухолевые узлы ≤ 50 мм при максимальном линейном размере в аксиальной плоскости, во вторую – опухолевые узлы > 50 мм. Статистически значимых различий между подгруппами не обнаружено ($p > 0,05$).

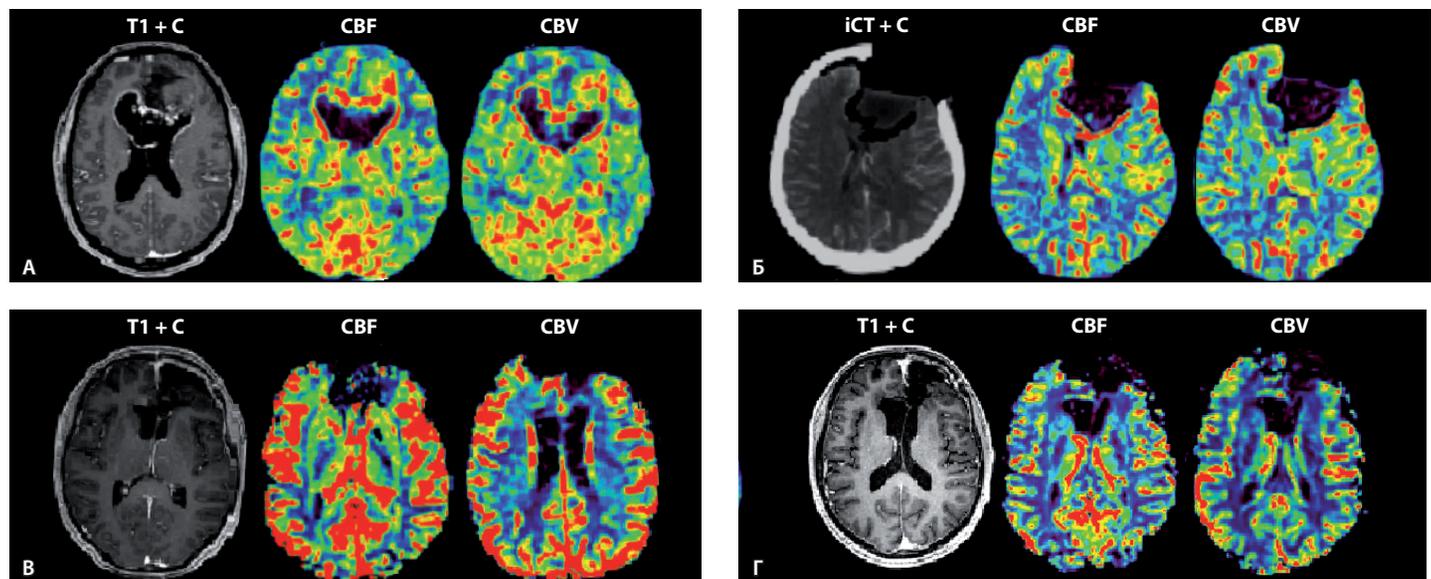


Рис. 4. Визуализация пациента с глиобластомой парасагиттальных отделов лобных долей из группы с применением интраоперационной компьютерной томографической навигации с перфузионным исследованием (тотальная резекция). **А** – предоперационная магнитно-резонансная томография: в режиме T1 BRAVO с контрастированием в аксиальных проекциях и на картах перфузии визуализируется опухоль с кольцевидным типом контрастирования, центральной зоной некроза. При анализе перфузионных карт отмечаются высокие значения показателей CBF и CBV как в контрастируемой части, так и в перифокальной зоне, не накапливающей контраст. **Б** – интраоперационная компьютерная томографическая навигация с построением перфузионных карт CBV и CBF в аксиальной плоскости, отмечается тотальная степень резекции опухоли. **В** – послеоперационная магнитно-резонансная томография через 24 часа, в режиме T1 BRAVO с контрастированием в аксиальной проекции и перфузией, с оценкой показателей CBF и CBV, визуализируются ранние послеоперационные изменения без наличия остаточных фрагментов опухоли. **Г** – контрольная магнитно-резонансная томография через 15 месяцев после оперативного лечения в режиме T1 BRAVO с контрастированием в аксиальной проекции и перфузией, с оценкой показателей CBF и CBV, без признаков прогрессирования

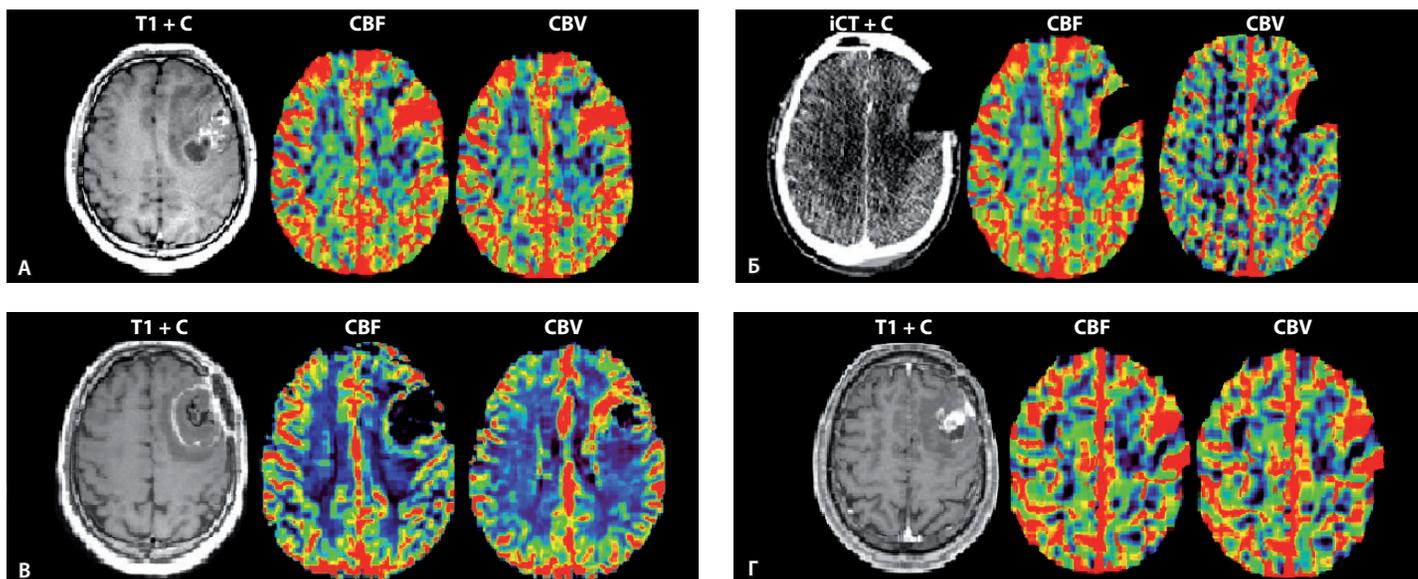


Рис. 5. Визуализация пациента с диффузной астроцитомой (grade 4) левой лобно-теменной области из группы с применением интраоперационной компьютерной томографической навигации с перфузионным исследованием (субтотальная резекция). **А** – предоперационная магнитно-резонансная томография (МРТ) в режиме T1 CUBE с контрастированием в аксиальной проекции и перфузией, с оценкой показателей CBF и CBV: визуализируется опухоль с феноменом контрастирования «эффект короны», солидным узлом и зонами некроза. При анализе перфузионных карт отмечаются высокие значения показателей CBF и CBV как в контрастируемой части, так и в перифокальной, не накапливающей контраст. **Б** – интраоперационная компьютерная томографическая навигация с построением перфузионных карт CBV и CBF в аксиальной плоскости: отмечается зона гиперперфузии по медиальному контуру резекции. **В** – послеоперационная МРТ через 24 часа в режиме T1 CUBE с контрастированием в аксиальной проекции и перфузией, с оценкой показателей CBF и CBV: визуализируются ранние послеоперационные изменения, а также зона гиперперфузии, сопоставимая с данными интраоперационной мультиспиральной компьютерной томографической навигации, локализованная по медиальному контуру резекции. **Г** – контрольная МРТ через 6 месяцев после оперативного лечения в режиме T1 CUBE с контрастированием в аксиальной проекции и перфузией, с оценкой показателей CBF и CBV: отмечается продолженный рост опухоли в ранее выявленной зоне, демонстрировавшей высокие значения перфузионных показателей

Основные результаты исследования

Группы формировались в зависимости от применения методики иКТсПИ и степени резекции, поскольку резидуальный опухолевый объем – главный фактор, влияющий на прогноз. С целью анализа влияния методики на этот фактор пациенты были разделены на 3 группы: группа 1 – хирургия с применением иКТсПИ и тотальной резекцией опухоли – 55 (38,7%) человек (рис. 1); группа 2 – хирургия с применением иКТсПИ с субтотальной резекцией опухоли – 39 (27,5%) человек (рис. 2) и контрольная группа – хирургия без применения метода иКТ – 48 (33,8%) человек (рис. 3). Полученные параметры опухолевых CBV, CBF, rCBV, rCBF по группам наблюдения суммированы в табл. 1. При сравнении перфузионных параметров статистически значимых различий между группами не обнаружено ($p > 0,05$).

Выявлено статистически значимое различие продолжительности безрецидивного периода, зависящее от резидуального объема опухоли в группах ($p < 0,001$). При этом влияние оказывал не только остаточный объем контрастнакапливающего компонента, но и резидуальный

объем гиперперфузируемого компонента опухоли (рис. 4–6).

Лог-ранк тест Каплана – Мейера показал: применение иКТсПИ в совокупности с достижением максимальной степени резекции связано с удлинением безрецидивной продолжительности жизни пациентов. В группе с иКТ (тотальная резекция) средняя безрецидивного периода составила 13,05 месяца, в группе с иКТ (субтотальная резекция) – 8,98, в группе без иКТ – 5,81 ($p < 0,001$) (табл. 2, рис. 7, 8).

Дополнительно была проанализирована взаимосвязь индекса пролиферативной активности опухоли Ki-67 с длительностью безрецидивного периода в группах, а также влияние сочетания объема циторедукции и Ki-67 на выживаемость без прогрессирования. Установлено, что пациенты с низкими значениями индекса пролиферативной активности Ki-67 ($\leq 15\%$) через 6 и 12 месяцев имели выживаемость, равную 76 и 36%, а пациенты с высокими значениями Ki-67 ($> 15\%$) – 54 и 15% соответственно ($p < 0,01$) (рис. 9).

При исследовании взаимосвязи влияния сочетания объема циторедукции и индекса

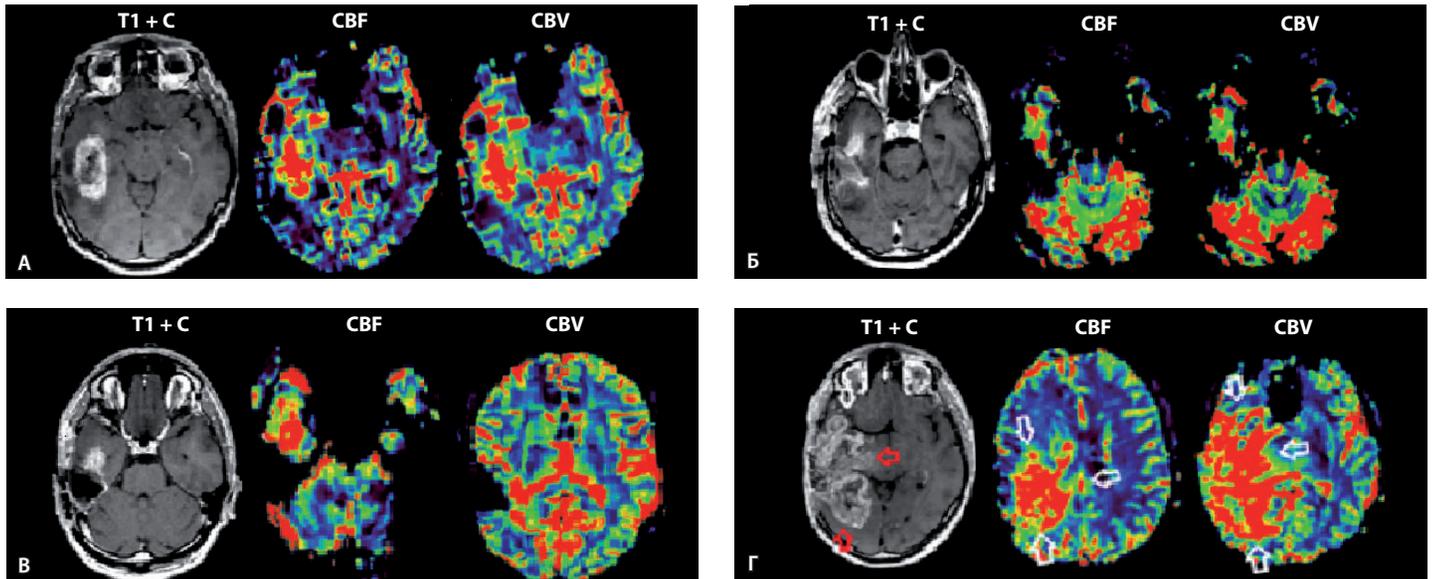


Рис. 6. Визуализация пациента с глиобластомой правой височной области из группы без применения интраоперационной компьютерной томографической навигации с перфузионным исследованием. **А** – предоперационная магнитно-резонансная томография (МРТ) в режиме T1 CUBE с контрастированием в аксиальной плоскости и перфузией, с оценкой показателей CBF и CBV: отмечается опухоль с кольцевидным типом контрастирования и зоной центрального некроза. При анализе перфузионных карт отмечается выраженная элевация показателей CBF и CBV в контрастируемой части опухоли и в перифокальной зоне. **Б** – послеоперационная МРТ через 24 часа, в режиме T1 CUBE с контрастированием в аксиальной плоскости и перфузией, с оценкой показателей CBF и CBV: на фоне ранних послеоперационных изменений визуализируются остаточные фрагменты опухоли по краю зоны резекции, накапливающие парамагнетик, а также зоны, демонстрирующие высокие значения перфузии. **В, Г** – контрольная мультипараметрическая МРТ через 3 и 6 месяцев после оперативного лечения в режиме T1 CUBE с контрастированием в аксиальной плоскости и перфузией, с оценкой показателей CBF и CBV: отмечается продолженный рост опухоли как контрастнакапливающей части, так и части с высокими значениями перфузионных показателей

Таблица 2. Распределение средних и медиан безрецидивного периода и безрецидивной выживаемости через 6 и 12 месяцев по группам наблюдения

Группа наблюдения	Средняя безрецидивного периода, мес.	Медиана безрецидивного периода, мес.	Безрецидивная выживаемость, %	
			6 мес.	12 мес.
иКТсПИ (тотальная резекция)	13,05	15,00	92	55
иКТсПИ (субтотальная резекция)	8,98	9,00	66	9
Контроль (без иКТсПИ)	5,81	6,00	23	0

иКТсПИ – интраоперационная компьютерная томографическая навигация с перфузионным исследованием

пролиферативной активности Ki-67 на выживаемость без прогрессирования выявлено, что низкие значения пролиферативной активности Ki-67 и минимальный резидуальный объем опухоли в группах значимо влияют на период безрецидивной выживаемости ($p < 0,01$) (рис. 10).

Кроме этого, мы проанализировали влияние фактора применения иКТсПИ в сочетании с достижением тотальной резекции при помощи многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса. Оказалось, что тотальная резекция, базирующаяся на данных иКТсПИ,

значимо влияла на безрецидивную выживаемость ($p < 0,001$). При этом пропорциональный риск для пациентов из группы с иКТсПИ (субтотальная резекция) был выше в 3,68 раза, а для пациентов из группы без иКТ – в 11,09 раза, чем в группе с иКТсПИ (тотальная резекция). Возраст и пол в данной модели пропорциональных рисков значимого влияния на безрецидивную выживаемость не оказывали ($p > 0,05$). Результаты, полученные с помощью лог-ранк теста и однофакторных и многофакторных моделей пропорционального риска Кокса, отражены в табл. 3.

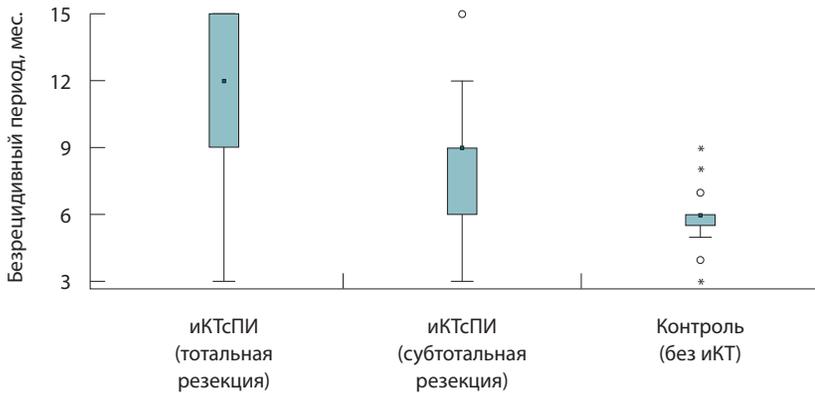


Рис. 7. Распределение медиан безрецидивного периода для групп исследования; иКТсПИ – интраоперационная компьютерная томографическая навигация с перфузионным исследованием; о – выбросы; * – крайние выбросы

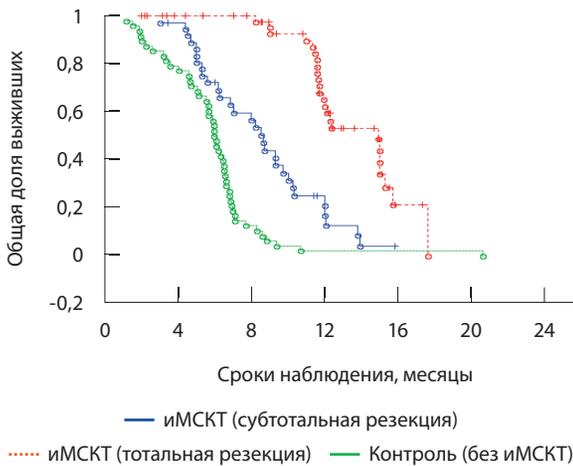


Рис. 8. График кривых выживаемости пациентов в исследуемых группах; иМСКТ – интраоперационная мультиспиральная компьютерная томографическая навигация; лог-ранк тест, $p < 0,001$

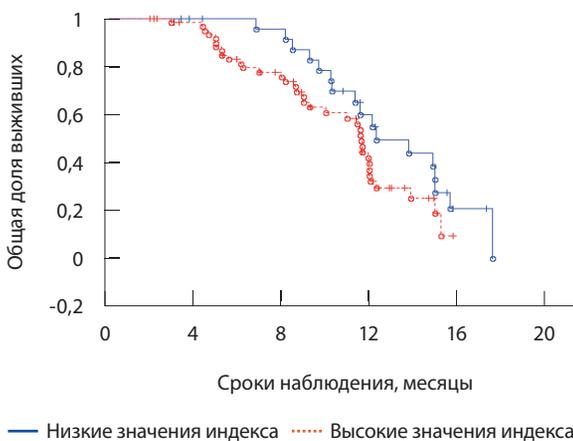


Рис. 9. Влияние индекса пролиферативной активности Ki-67 на безрецидивный период (метод Каплана – Мейера)

Обсуждение

Ключевой фактор подбора адекватного плана лечения – точная предоперационная оценка степени злокачественности глиомы. Ключевой фактор, влияющий на прогноз заболевания, – объем резекции диффузной глиомы [15]. Внутриопухолевая неоднородность глиомы и инфильтративный характер роста затрудняют оценку границ наиболее злокачественных компонентов опухоли [16]. Основным прогностическим ориентиром эффективности лечения, используемым нейрохирургами в практике, – резидуальный объем контрастнакапливающего компонента глиомы [17]. Однако глиобластомы и диффузные астроцитомы высокой степени злокачественности накапливают контрастное вещество не всем объемом, а в редких случаях не накапливают вовсе [18, 19]. Контрастопозитивные компоненты глиом на постконтрастных сериях отображают зоны с нарушенным ГЭБ, которые могут как соответствовать, так и не соответствовать гистопатологически наиболее агрессивной области.

Помимо некрозов злокачественные диффузные глиомы, в отличие от высокодифференцированных глиом, имеют в своей структуре участки с повышенной митотической и пролиферативной активностью эндотелия, но интактным ГЭБ. Хирургия, направленная только на резекцию усиливающейся части опухоли, сопряжена с риском недооценки степени злокачественности глиомы, ее размеров и границ. Перфузионные методы

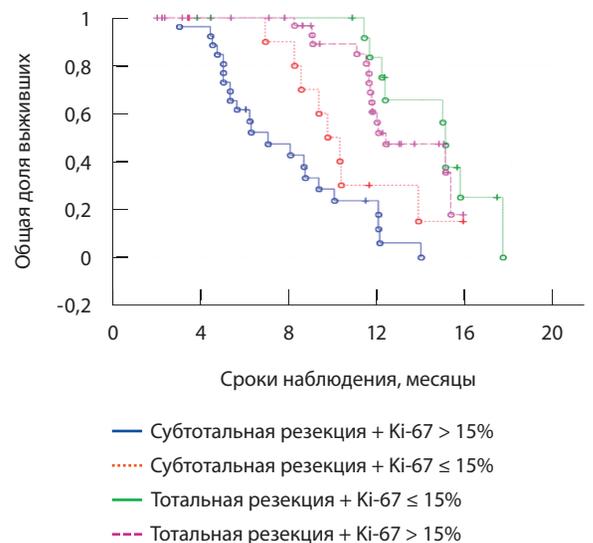


Рис. 10. Влияние высоких и низких значений индекса пролиферативной активности Ki-67 в подгруппах исследования на длительность безрецидивного периода (метод Каплана – Мейера)

**Таблица 3.** Результаты лог-ранг теста, однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса

Параметр	Лог-ранг тест, значение <i>p</i>	Количество	Безрецидивная выживаемость			
			однофакторный анализ		многофакторный анализ	
			ОР (95% ДИ)	значение <i>p</i>	ОР (95% ДИ)	значение <i>p</i>
Пол	0,123					
мужской		76	1		1	
женский		66	0,77 (0,53–1,14)	0,193	0,78 (0,51–1,17)	0,216
Возраст, годы	0,132					
≤ 30		5	1		1	
31–40		17	1,82 (0,51–6,49)	0,354	2,41 (0,64–9,03)	0,192
41–50		26	1,78 (0,52–6,02)	0,356	1,99 (0,58–6,87)	0,272
51–60		33	2,71 (0,82–8,97)	0,103	2,72 (0,79–9,27)	0,110
> 60		61	2,48 (0,76–8,02)	0,132	2,69 (0,79–9,09)	0,111
Группа	0,000					
иКТсПИ (тотальная резекция)		55	1		1	
иКТсПИ (субтотальная резекция)		39	3,54 (2,05–6,10)	0,000	3,68 (2,04–6,64)	0,000
контроль (без иКТ)		48	11,99 (6,54–21,99)	0,000	11,09 (5,87–20,94)	0,000
Ki-67, %	0,002					0,041
низкий		54	1		1	
высокий		88	1,74 (1,15–2,63)	0,008	1,64 (1,02–2,63)	

ДИ – доверительный интервал, иКТсПИ – интраоперационная компьютерная томографическая навигация с перфузионным исследованием, ОР – отношение рисков

исследования, реализованные в КТ и МРТ, обладают возможностью идентификации зон с пролиферацией сосудов при помощи неинвазивных биомаркеров (CBF, CBV, rCBF, rCBV). Оценка кровотока опухоли эффективна в выявлении злокачественных участков [16, 20, 21].

Результаты нашего исследования показали: применение методики иКТсПИ позволяет наиболее корректно оценить границы злокачественных компонентов опухоли, резидуального объема при помощи биомаркеров (CBV, CBF, rCBV, rCBF). Дополнительная информация о высокопролиферативных зонах глиомы, переданная хирургу во время операции, способствует увеличению объема резекции.

В группе наблюдения с применением иКТсПИ и достижением тотальной резекции средняя безрецидивного периода составила 13,05 месяца, а безрецидивная выживаемость через 6 и 12 месяцев была 92 и 55% соответственно, что превышает сроки безрецидивной выживаемости, описанные в литературе, – 10,6 месяца [14] при средней выживаемости 14 месяцев [22].

Таким образом, исследованные перфузионные показатели можно отнести к прогностическим биомаркерам злокачественных глиом при планировании объема резекции и оценке резидуального

объема. Интраоперационная ассистенция при резекции злокачественной глиомы с помощью КТ-перфузии позволяет хирургу добиться полного удаления всех агрессивных компонентов (как контрастпозитивного, так и контрастнегативного) и пролонгировать время безрецидивного периода.

Вместе с тем использование методики сопряжено с недостатками, связанными с воздействием ионизирующего излучения. Существенным недостатком может также оказаться ограниченная шириной детектора (не более 8 см) зона покрытия при перфузионном сканировании. К ограничениям для выполнения методики относятся нефрэктомия в анамнезе, значимое повышение уровней креатинина и мочевины (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин) [23].

Заключение

Настоящее исследование представляет собой первый опыт оценки иКТ-перфузии в хирургии злокачественных глиом. Потенциально для лечения необходима сверхмаксимальная резекция. Данные иКТ-перфузии позволили увеличить циторедукцию за счет резекции двух злокачественных компонентов опухоли, как контрастпозитивной порции, так и гиперперфузируемой, что привело к удлинению безрецидивного периода. ☺



Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц. Исследование выполнено в рамках проведения диссертационной работы «Интраоперационное планирование нейрохирургических вмешательств при злокачественных глиомах на основе комплексной мультиспиральной компьютерно-томографической навигации».

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Р.С. Талыбов – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; Т.Н. Трофимова – разработка дизайна исследования, редактирование рукописи, утверждение итогового варианта текста рукописи; В.В. Мочалов – сбор

и обработка материала, анализ и интерпретация результатов исследования, статистическая обработка данных; И.В. Швецов – концепция и дизайн статьи, редактирование текста; В.В. Спасеников – статистическая обработка данных, анализ и интерпретация результатов исследования. 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.

Список литературы / References

- Dixon L, Lim A, Grech-Sollars M, Nandi D, Camp S. Intraoperative ultrasound in brain tumor surgery: A review and implementation guide. *Neurosurg Rev.* 2022;45(4):2503–2515. doi: 10.1007/s10143-022-01778-4.
- Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg.* 2011;115(1):3–8. doi: 10.3171/2011.2.jns10998.
- Горяйнов СА, Потапов АА, Охлопков ВА, Баталов АИ, Афандиев РО, Беляев АЮ, Аристов АА, Савельева ТА, Жуков ВЮ, Лощенов ВБ, Гусев ДВ, Захарова НЕ. Метаболическая навигация в хирургии опухолей головного мозга: анализ серии 403 пациентов. *Нейрохирургия.* 2022;24(4):46–58. doi: 10.17650/1683-3295-2022-24-4-46-58. [Goryaynov SA, Potapov AA, Okhlopkov VA, Batalov AI, Afandiev RO, Belyaev AYU, Aristov AA, Caveleva TA, Zhukov VYU, Loshchenov VB, Gusev DV, Zakharova NE. Metabolic navigation during brain tumor surgery: analysis of a series of 403 patients. *Russian Journal of Neurosurgery.* 2022;24(4):46–58. doi: 10.17650/1683-3295-2022-24-4-46-58.]
- Pope WB, Brandal G. Conventional and advanced magnetic resonance imaging in patients with high-grade glioma. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;62(3):239–253. doi: 10.23736/S1824-4785.18.03086-8.
- Levenson CW, Morgan TJ, Twigg PD Jr, Logan TM, Schepkin VD. Use of MRI, metabolomic, and genomic biomarkers to identify mechanisms of chemoresistance in glioma. *Cancer Drug Resist.* 2019;2(3):862–876. doi: 10.20517/cdr.2019.18.
- Talybov R, Beylerli O, Mochalov V, Prokopenko A, Ilyasova T, Trofimova T, Sufianov A, Guang Y. Multiparametric MR Imaging Features of Primary CNS Lymphomas. *Front Surg.* 2022;9:887249. doi: 10.3389/fsurg.2022.887249.
- Onishi S, Kajiwara Y, Takayasu T, Kolakshyapati M, Ishifuro M, Amatya VJ, Takeshima Y, Sugiyama K, Kurisu K, Yamasaki F. Perfusion Computed Tomography Parameters Are Useful for Differentiating Glioblastoma, Lymphoma, and Metastasis. *World Neurosurg.* 2018;119:e890–e897. doi: 10.1016/j.wneu.2018.07.291.
- Wang K, Li Y, Cheng H, Li S, Xiang W, Ming Y, Chen L, Zhou J. Perfusion CT detects alterations in local cerebral flow of glioma related to IDH, MGMT and TERT status. *BMC Neurol.* 2021;21(1):460. doi: 10.1186/s12883-021-02490-4.
- Jia ZZ, Shi W, Shi JL, Shen DD, Gu HM, Zhou XJ. Comparison between perfusion computed tomography and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in assessing glioblastoma microvasculature. *Eur J Radiol.* 2017;87:120–124. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.12.016.
- Maarouf R, Sakr H. A potential role of CT perfusion parameters in grading of brain gliomas. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2015;46(4):1119–1128. doi: 10.1016/j.ejrnm.2015.07.002.
- Maral H, Ertekin E, Tunçyürek Ö, Özsunar Y. Effects of Susceptibility Artifacts on Perfusion MRI in Patients with Primary Brain Tumor: A Comparison of Arterial Spin-Labeling versus DSC. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41(2):255–261. doi: 10.3174/ajnr.A6384.
- Wu J, Al-Zahrani A, Beylerli O, Sufianov R, Talybov R, Meshcheryakova S, Sufianova G, Gareev I, Sufianov A. Circulating miRNAs as Diagnostic and Prognostic Biomarkers in High-Grade Gliomas. *Front Oncol.* 2022;12:898537. doi: 10.3389/fonc.2022.898537.
- Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med.* 2008;359(5):492–507. doi: 10.1056/NEJMra0708126.
- Grochans S, Cybulska AM, Simińska D, Korbecki J, Kojder K, Chlubek D, Baranowska-Bosiacka I. Epidemiology of Glioblastoma Multiforme—Literature Review. *Cancers (Basel).* 2022;14(10):2412. doi: 10.3390/cancers14102412.
- Weller M, van den Bent M, Hopkins K, Tonn JC, Stupp R, Falini A, Cohen-Jonathan-Moyal E, Frappaz D, Henriksson R, Balana C, Chinot O, Ram Z, Reifenberger G, Soffietti R, Wick W; European Association for Neuro-Oncology (EANO) Task Force on Malignant Glioma. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol.* 2014;15(9):e395–e403. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70011-7.
- Aydin S, Fatihoğlu E., Koşar PN, Ergün E. Perfusion and permeability MRI in glioma grading. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2020;51(2). doi: 10.1186/s43055-019-0127-3.
- Ishikawa E, Sugii N, Matsuda M, Kohzaki H, Tsurubuchi T, Akutsu H, Takano S, Mizumoto M, Sakurai H, Matsumura A. Maximum resection and immunotherapy improve glioblastoma patient survival: a retrospective single-institution prognostic analysis. *BMC Neurol.* 2021;21(1):282. doi: 10.1186/s12883-021-02318-1.
- Haddad AF, Young JS, Morshed RA, Berger MS. FLAIRectomy: Resecting beyond the Contrast Margin for Glioblastoma. *Brain Sci.* 2022;12(5):544. doi: 10.3390/brainsci12050544.
- Broen MPG, Smits M, Wijnenga MMJ, Dubbink HJ, Anten MHME, Schijns OEMG, Beckervordersandforth J, Postma AA, van den Bent MJ. The T2-FLAIR mismatch sign as an imaging marker for non-enhancing IDH-mutant, 1p/19q-intact lower-grade glioma: a validation study. *Neuro Oncol.* 2018;20(10):1393–1399. doi: 10.1093/neuroonc/noy048.
- van Dijken BRJ, van Laar PJ, Smits M, Dankbaar JW, Enting RH, van der Hoorn A. Perfusion MRI in treatment evaluation of glioblastomas: Clinical relevance of current and future techniques. *J Magn Reson Imaging.* 2019;49(1):11–22. doi: 10.1002/jmri.26306.
- Li C, Yan JL, Torheim T, McLean MA, Boonzaijer NR, Zou J, Huang Y, Yuan J, van Dijken BRJ, Matys T, Markowitz F, Price SJ. Low perfusion compartments in glioblastoma quantified by advanced magnetic resonance imaging and correlated with patient survival. *Radio-*



ther Oncol. 2019;134:17–24. doi: 10.1016/j.radonc.2019.01.008.

22. Delgado-López PD, Corrales-García EM. Survival in glioblastoma: a review on the impact of treatment modalities. Clin Transl Oncol.

2016;18(11):1062–1071. doi: 10.1007/s12094-016-1497-x.

23. Hopyan JJ, Gladstone DJ, Mallia G, Schiff J, Fox AJ, Symons SP, Buck BH, Black SE, Aviv RI. Renal safety of CT angiography and perfu-

sion imaging in the emergency evaluation of acute stroke. AJNR Am J Neuroradiol. 2008;29(10):1826–1830. doi: 10.3174/ajnr.A1257.

Intraoperative computed tomography perfusion navigation for maximal resection of high grade gliomas: a prospective non-randomized trial

R.S. Talybov¹ • T.N. Trofimova² • V.V. Mochalov¹ • I.V. Shvetsov¹ • V.V. Spasennikov³

Background: The main purpose of surgery for glioblastoma is to ensure the maximally possible cytoreduction. Computed tomography perfusion imaging has non-invasive tools for assessment of tumor blood flow and allows for visualization of the tumor borders and its most malignant zones.

Aim: To evaluate the efficacy of intraoperative computed tomography perfusion navigation (ICTPN) during surgery for high grade gliomas.

Materials and methods: This prospective non-randomized study included 142 patients (76 men and 66 women) with morphologically verified diagnosis of glioblastoma or diffuse astrocytoma grade 4 (World Health Organization 2021 criteria), who had surgery from 2016 to 2022. The ICTPN-based procedures were performed in 94 patients, with 55 with gross total and 39 with subtotal tumor resection. The control group included 48 patients with non-ICTPN-based surgical procedures. All patients were treated with standard adjuvant chemoradiation therapy. The efficacy of surgery was assessed every 3 months. The study endpoint was any tumor progression. The duration of the follow-up was 15 months. Baseline and contrast-enhanced preoperative imaging and postoperative follow-up assessments were performed with a 3T magnetic resonance imaging scanner (General Electric Discovery W750). ICTPN

was done with a 32 slice computed tomography scanner (Toshiba Aquilion LB).

Results: In the totally resected ICTPN group, the mean duration of the relapse-free period was 13.05 months; the relapse-free survival at 6 and 12 months was 92 and 55%, respectively ($p < 0.001$). These results were significantly better than those in the subtotally resected ICTPN patients (8.98 months, 66 and 9%, respectively; log rank test for Kaplan-Meier curves, $p < 0.001$) and in non-ICTPN patients (5.81 months, 23 and 0%, respectively, log rank test, $p < 0.001$).

Conclusion: ICTPN enables a more objective assessment of the tumor borders and the extent of its resection, as well as relapse-free survival benefits for the patients.

Key words: glioblastoma, navigation, intraoperative computed tomography, perfusion, tumor boundaries, extent of resection

For citation: Talybov RS, Trofimova TN, Mochalov VV, Shvetsov IV, Spasennikov VV. Intraoperative computed tomography perfusion navigation for maximal resection of high grade gliomas: a prospective non-randomized trial. Almanac of Clinical Medicine. 2023;51. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-012.

Received 14 April 2023; revised 15 May 2023; accepted 5 June 2023; published online 15 June 2023

Funding

The study was performed without additional financing from any third parties. The study was conducted as a part of the thesis project "Intraoperative planning of neurosurgical interventions for high grade gliomas based on the complex multi-axial computed tomography navigation".

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

R.S. Talybov, the study concept and design, data collection, management, and analysis, text writing; T.N. Trofimova, the study design, text editing, approval of the final version of the manuscript; V.V. Mochalov, data collection and management, analysis and interpretation of the results, statistical analysis; I.V. Shvetsov, the paper concept and design, text editing; V.V. Spasennikov, analysis and interpretation of the results, statistical analysis. 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.

Rustam S. Talybov – Radiologist, Head of Department of X-ray Diagnostics¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3820-2057>

✉ Ul. Mel'nikayte 75, Tyumen, 625039, Russian Federation. E-mail: rustam230789@gmail.com

Tatyana N. Trofimova – MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci., Chief Research Fellow, Laboratory of Neurovisualization²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4871-2341>. E-mail: ttrofimova@groupmmc.ru

Vadim V. Mochalov – Radiologist¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0608-8915>. E-mail: luther1992@gmail.com

Ivan V. Shvetsov – MD, PhD, Acting Chief Physician¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9761-1198>. E-mail: shved1906@mail.ru

Vladislav V. Spasennikov – 6th Year Student, Faculty of General Medicine³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1180-4886>. E-mail: acrispire@gmail.com

¹ Regional Clinical Hospital No. 2 (Tyumen); ul. Mel'nikayte 75, Tyumen, 625039, Russian Federation

² N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain; ul. Akademika Pavlova 9, Saint Petersburg, 197376, Russian Federation

³ Tyumen State Medical University; ul. Odesskaya 54, Tyumen, 625023, Russian Federation