РОЛЬ ПЕРФУЗИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ОЦЕНКЕ ГЕМОДИНАМИКИ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

А. А. Станжевский^{1,2}, Л. А. Тютин²

¹ ФГБУ «Северо-западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России, Санкт-Петербург

Контактная информация:

Станжевский Андрей Алексеевич
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, ул. Акkuratова, д. 2,
Санкт-Петербург, Россия, 197341.
E-mail: stanzhevsky@gmail.com

Статья поступила в редакцию
22.07.15 и принята к печати 08.08.15.

Резюме

В обзоре приведен подробный анализ литературы, посвященной изучению возможностей перфузионных многослойной спиральной компьютерной томографии (МСКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в диагностике опухолей головного мозга. Детально описаны основные количественные показатели оценки перфузии, которые можно определять с помощью технологий лучевой визуализации. Представлено сопоставление морфологических критериев оценки ангиогенеза и перфузионных параметров, показана типичная картина перфузионных нарушений в опухолях головного мозга, в том числе на фоне проводимого лечения.

Ключевые слова: перфузия, перфузионная МРТ, перфузионная МСКТ, опухоли головного мозга.

Для цитирования: Станжевский А. А., Тютин Л. А. Роль перфузионных технологий в оценке гемодинамики опухолей головного мозга. Трансляционная медицина. 2015;2(4):41–47.

THE ROLE OF PERFUSION MRI AND CT TECHNOLOGY IN THE HEMODYNAMIC EVALUATION OF BRAIN TUMORS

A. A. Stanzhevskiy^{1,2}, L. A. Tyutin²

¹ Almazov Federal North-West Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

² Russian Research Centre of Radiology and Surgical Technologies, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author:

Andrey A. Stanzhevskiy,
Almazov Federal North-West Medical
Research Centre, 2 Akkuratova str.,
St Petersburg, Russia 197341.
E-mail: stanzhevsky@gmail.com

Received 22 July 2015;
accepted 08 August 2015.

Abstract

The review provides a detailed analysis of perfusion MSCT and MRI possibilities in the diagnosis of brain tumors. The major quantitative parameters for perfusion MRI and MSCT are described in detail with comparison of morphological criteria for angiogenesis evaluation as well as the typical pattern of perfusion disturbances and changes in brain tumors before treatment and during follow-up period.

Key words: perfusion, brain tumors, perfusion MRI, perfusion MSCT

For citation: Stanzhevskiy AA, Tyutin LA. The role of perfusion MRI and CT technology in the hemodynamic evaluation of brain tumors. Translational Medicine. 2015;2(4):41–47.

Совершенствование методов диагностики опухолей головного мозга относится к числу наиболее актуальных проблем клинической медицины. Это связано с их широкой распространенностью, тяжестью течения, а также отчетливой тенденцией к увеличению заболеваемости и смертности в большинстве стран, в том числе в России [1]. Решение данной проблемы во многом связано с изучением важнейших биологических процессов, лежащих в основе опухолевого роста. Ключевыми механизмами формирования и развития опухоли являются неоангиогенез и гипоксия опухолевой ткани [4]. Ангиогенезом называют формирование новых сосудов на базе существовавших ранее [19]. Folkman впервые сформулировал основные положения теории, описывающей взаимосвязь ангиогенеза и онкогенеза [15]. Согласно этой теории большинство первичных солидных опухолей проходит стадию небольшой аваскулярной массы (размерами 1–2 мм в диаметре), которая может длительное время находиться в неактивном состоянии. При этом кислород и питательные вещества доставляются в образование посредством пассивной диффузии. Как только размеры опухоли выходят за пределы 1–2 мм, она начинает нуждаться в независимом кровотоке. С помощью постоянно вырабатываемых факторов роста происходит формирование новой сосудистой сети из уже существующих кровеносных сосудов [31]. Этот процесс продолжается постоянно вместе с ростом опухолевой ткани. При этом злокачественные опухоли характеризуются высокой ангиогенной активностью с большой долей незрелых сосудов, для которых свойственна повышенная проницаемость вследствие особенностей выстилающего их эндотелия [33]. Диаметр опухолевых сосудов составляет 3–40 мкм (при величине просвета капилляров головного мозга в норме — 3–5 мкм) [21]. Гипоксия и гипогликемия, возникающие в связи с несоответствием роста опухоли и формированием сосудистого русла, приводят к повышенной экспрессии эндотелиального фактора роста сосудов. Этот фактор не только способствует процессу неоангиогенеза, но и, наряду с фактором стромы-1, увеличивает проницаемость эндотелия сосудов, ко-

торая способствует проникновению в ткань опухоли протеинов плазмы и отложению проангиогенных матриксных белков [18, 39]. Формирующиеся сосуды характеризуются незрелостью и повышенной извилистостью [39]. Кроме того, в них отсутствуют базальные мембраны и перicytes, а также элементы гладкой мускулатуры. Указанные признаки могут являться потенциальными маркерами для оценки степени злокачественности глиальных опухолей [27]. Ведущим методом изучения ангиогенеза опухоли остается гистологический анализ [28]. При этом оценка степени васкуляризации опухолевой ткани основывается на таких показателях, как микрососудистая эндотелиальная клеточная пролиферация, микрососудистая плотность и суммарная площадь сосудов [18, 29, 42]. Однако эффективность использования этих маркеров ограничено многими факторами. Так, на точность анализа негативно влияют гетерогенность опухолевой ткани вследствие наличия зон некроза, отека и различной клеточной плотности, а также небольшие размеры и ограниченное число образцов, полученных в результате хирургической биопсии [18, 28]. Кроме того, гистологические методы не могут использоваться для динамического наблюдения за изменением ангиогенеза опухоли в процессе проводимого химиолучевого лечения. В связи с этим вызывает большой интерес использование неинвазивных технологий, позволяющих оценивать гемодинамику опухолевых изменений. При этом ключевое значение придается количественному определению кровотока и транспорта кислорода в опухолевой ткани [7]. С этой целью в настоящее время успешно применяются перфузионная компьютерная томография и перфузионная магнитно-резонансная томография (МРТ). Указанные методы позволяют получать сходную информацию о гемодинамических нарушениях в опухоли и окружающем ее веществе мозга.

Теоретические основы оценки основных параметров мозгового кровотока, такие как его скорость (cerebral blood flow, CBF) и объем (cerebral blood volume, CBV), которые используются при анализе перфузионных изображений, были разработаны в 50-е годы прошлого века [7, 37]. CBF можно

охарактеризовать как количество крови, которая проходит через капилляры заданного объема ткани за единицу времени (мл/100 г/мин). Эта характеристика описывает насыщение тканей кислородом и питательными веществами, хотя и не отражает их количество в крови или транспорт через гематоэнцефалический барьер. В узком смысле термин «перфузия» относится именно к данному показателю кровотока [23, 24].

CBV представляет собой общий объем крови в выбранном участке мозговой ткани (мл/100 мл (г) ткани). Это показатель является индикатором вазодилатации, которая играет важную роль в достаточном кровоснабжении тканей и находится в обратной зависимости от резистентности микрососудистого русла [34]. Объем крови в опухоли является одним из важнейших показателей, который можно определять с помощью технологий лучевой визуализации. Известно, что уровень регионального объема крови в опухолевой ткани отражает выраженность ее васкуляризации и коррелирует со степенью злокачественности глиальных опухолей [25]. При этом объем крови в опухоли позволяет косвенно судить о показателе микрососудистой плотности. Связь между выраженностью микрососудистой плотности и агрессивностью опухоли может быть объяснена несколькими факторами: 1) Солидные опухоли состоят из двух взаимозависимых компонентов — злокачественных клеток и стромы. Уровень микрососудистой плотности отражает формирование стромальных элементов опухоли. 2) Эндотелиальные клетки стромы стимулируют рост опухолевых клеток. Их число увеличивается по мере повышения плотности сосудов в опухолевой ткани. 3) Наконец, опухоли с высокой плотностью сосудов обладают большей способностью образовывать ангиогенные клоны, которые могут трансформироваться в метастазы [18].

Экспериментальные исследования, проведенные на животных, выявили достоверную сильную корреляционную зависимость между уровнем церебрального объема крови и выраженностью микрососудистой плотности в глиальных опухолях [18, 35]. Это обусловлено тем, что церебральный объем крови в опухоли возрастает вследствие увеличения числа и размера сосудистых компонентов опухолевой ткани. Аналогичные результаты были получены Agopen с соавторами, которые обнаружили сильную достоверную зависимость между объемом мозгового кровотока в опухоли (по данным перфузионной МРТ), уровнем энергетического метаболизма (ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой) и плотностью сосудов в опухоли (по результатам гистологического анализа) [3].

Важным гемодинамическим показателем является также МТТ (mean transit time) — среднее время транзита контрастного препарата — среднее время, за которое кровь проходит по сосудистому руслу выбранного участка мозговой ткани. Этот критерий находится в обратной зависимости от уровня перфузионного давления [20].

Методика перфузионной МСКТ

Впервые метод измерения перфузии головного мозга с помощью динамической КТ был предложен Axel с соавторами в 1980 году [18]. Сущность технологии заключается в регистрации изображений, полученных на КТ срезе одной и той же локализации по мере прохождения болюса контрастного вещества. В основе математического анализа полученных данных лежит модель Meier-Zieler, согласно которой допускается, что весь объем введенного контрастного препарата остается в сосудистом русле и не диффундирует в ткани, а также более совершенная кинетическая модель Johnson и Wilson, где кровяное русло и интестиниальное пространство рассматриваются как две отдельные камеры [8]. Перфузионная КТ может выполняться на спиральных КТ-сканерах, которые имеют высокое пространственное и временное разрешение. Время одного цикла регистрации данных при использовании сканеров с несколькими рядами детекторов составляет порядка 0,5 с. Применение автоматических инжекторов позволяет добиться скорости внутривенного введения контрастного препарата 4–5 мл/с [18]. Сканирование начинают обычно через 5 секунд после введения контрастного вещества. Ширина зоны покрытия на современных аппаратах составляет обычно 4–16 см. Результаты исследования представляют в виде перфузионных карт, которые получают путем использования специального программного обеспечения [32]. Стандартными параметрами изучения мозгового кровотока являются: скорость прохождения определенного объема крови выбранный участок мозга за единицу времени (CBF), общий объем крови в исследуемой зоне (CBV), а также средняя время транзита крови через эту область (МТТ) [2, 13, 17]. Указанные показатели рассчитываются в выбранной зоне интереса. Преимуществом перфузионной КТ является возможность количественной оценки параметров мозгового кровотока за счет наличия линейной зависимости между интенсивностью сигнала тканей и концентрацией в них контрастного вещества [12]. При этом в качестве выходной функции обычно используют верхний сагиттальный синус, а входной функции — артерии с наибольшими пиком и наклоном кривых «время-аттенуация» [16].

Методика перфузионной МРТ

Исследование перфузии головного мозга с помощью МРТ возможно на томографах с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла и выше [9]. В настоящее время существуют две основные методики оценки мозгового кровотока с помощью перфузионной МРТ [22, 26]. Динамическая контрастная МРТ с получением изображений, взвешенных по неоднородности магнитного поля (dynamic susceptibility contrast MR), основана на регистрации уменьшения времени T2 или T2* во время первого прохождения парамагнитного контрастного препарата через капиллярное русло [22, 30]. Данная технология требует использования сверхбыстрых последовательностей, таких как эхопланарная томография (EPI) или сдвига эха при применении серии наблюдений (PRESTO) [43]. При этом последовательности градиент-эхо чувствительны к изменениям T2 в сосудах любого размера, в то время как последовательности спин-эхо более предпочтительны для исследования капилляров диаметром менее 30 нм [41]. С другой стороны, при использовании методик градиент-эхо изменение сигнала более выражено, что дает возможность уменьшить дозу вводимого контрастного препарата [43].

Продолжительность исследования составляет одну минуту при частоте регистрации (времени повторения) менее 2 с. Контрастный препарат вводится внутривенно болюсно в дозе 0,1 ммоль/кг (для последовательностей градиент-эхо) или 0,2 ммоль/кг (для спин-эхо последовательностей) со скоростью 6–10 мл/с с последующим введением 20–30 мл физиологического раствора [43].

При перфузионной МРТ определяют изменение скорости поперечной релаксации, которая имеет линейную зависимость с концентрацией парамагнитного контрастного вещества в ткани [26]. В основе математической модели определения основных перфузионных параметров лежит теория разведения индикатора в протекающей крови с поправкой на нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера [11, 43]. Когда болюс гадолиний-содержащего контрастирующего агента проходит через капилляры, происходит потеря сигнала, которую можно измерить. Измеренное ослабление сигнала математическим путем переводят в количественный показатель, пропорциональный концентрации контрастного препарата [11]. Таким образом, перфузионная МРТ позволяет оценить микроциркуляцию крови в опухоли [30]. Как правило, используются относительные показатели кровотока, получаемые путем вычисления отношения показателей перфузии в области интереса и в контралатеральной зоне [11, 43]. Следует отметить,

что в настоящее время отсутствует общепринятая стандартизация параметров оценки кровотока по данным перфузионной МРТ с контрастным усилением [18]. Количественные показатели мозгового кровотока также могут быть рассчитаны путем математической свертки с помощью артериальной входящей функции [10]. В том случае, если она правильно выбрана, могут быть получены абсолютные значения CBF и CBV. Однако вследствие того, что зависимость между интенсивностью сигнала и концентрацией гадолиний-содержащего контрастирующего агента не всегда носит линейный характер, количественный анализ данных перфузионной контрастной МРТ достаточно сложен и редко используется в повседневной клинической практике [5, 18]. При этом минимальные значения объема мозгового кровотока, которые могут быть зарегистрированы с помощью данной технологии, составляют 8 мл/мин/100 г [43].

Другая технология перфузионной МРТ — методика метки артериальных спинов (arterial spin labeling, ASL) — не требует введения контрастного вещества и позволяет количественно оценивать мозговой кровоток [41, 43]. При этом в качестве эндогенного контрастного вещества для изучения гемодинамики головного мозга используется вода, содержащаяся в артериальной крови [43]. Обычно на артериальные спины наносятся магнитные метки с помощью последовательности инверсия-восстановление. Далее исследуемый срез подвергается насыщению (сатурации), в результате которой входящие ненасыщенные спины способствуют усилению сигнала относительно насыщенной ткани на конечном срезе [7, 43]. Меченые артериальные спины, выходящие из сосудистого русла во внеклеточное пространство, вызывают повышение сигнала в соответствующем регионе [44, 69]. Этот эффект используется для создания перфузионных карт путем вычитания изображений или временной оценки. К недостаткам методики можно отнести относительно длительное время исследования (5–10 минут в зависимости от характеристик используемого МР-томографа), а также относительно невысокое пространственное разрешение [18, 43].

Интерпретация данных перфузионной КТ и МРТ

Число работ, посвященных использованию перфузионной КТ и МРТ у пациентов с опухолями головного мозга, относительно не велико. В основном эти технологии применяются для диагностики острых и хронических цереброваскулярных заболеваний. В ряде сообщений приводятся сведения о высокой информативности технологий перфузи-

онной МРТ и КТ в дифференциальной диагностике злокачественных глиом и некоторых заболеваний головного мозга неопухолевого генеза (прежде всего, фокусов ишемического инсульта и очагов демиелинизации) [18]. Это объясняется отсутствием при указанных патологических состояниях неоангиогенеза и обычным строением сосудов. Поэтому показатели CBV и проницаемости в области интереса (permeability surface-area product (PS), мл/100 г/мин) имеют более низкое значение по сравнению со злокачественными новообразованиями [13]. В ряде сообщений отмечено, что использование перфузионных технологий позволяет также проводить дифференциальную диагностику между низко- и высокозлокачественными глиомами. Так, чувствительность перфузионной КТ по некоторым данным составляет 85,7%, специфичность — 100% при пороговом значении CBV, нормализованном к неизменному белому веществу контралатеральной области головного мозга — 1,92 [14]. Аналогичные данные были получены при дифференциальной диагностике злокачественных глиальных опухолей и лимфом: последние характеризовались более низкими значениями CBV [18]. В ранее проведенных работах с использованием перфузионной МРТ чувствительность и специфичность метода в дифференциальной диагностике глиальных опухолей высокой и низкой степени злокачественности составили 95–100% и 57,5–69% соответственно при пороговых показателях CBV в опухоли — 1,5–1,75 (по данным полуколичественного метода обработки результатов исследования) [24, 25]. Относительная невысокая специфичность перфузионной контрастной МРТ по сравнению с перфузионной МСКТ обусловлена худшим пространственным разрешением магнитно-резонансной томографии и отсутствием количественного анализа данных. Описанная в ряде работ высокая точность перфузионных технологий в разграничении глиальных опухолей по степени злокачественности может быть объяснена высокой микроскопической сосудистой плотностью в злокачественных новообразованиях, которая обнаруживается в них при гистологических исследованиях. Тем не менее, этот вопрос требует дальнейшего изучения. В литературе имеются сведения о возможности использования перфузионных технологий КТ и МРТ для дифференциальной диагностики между опухолями III и IV степенями злокачественности на основании PS, который описывает скорость проникновения контрастного вещества из кровеносного сосуда во внеклеточное пространство. В ряде исследований было показано, что данный показатель находится в сильной корреляции с уровнем микрососудистой клеточной эндотелиальной

пролиферации [13, 18, 19, 37, 38]. Было высказано предположение, что, в отличие от CBV, который коррелирует с микрососудистой плотностью и зависит от общей выраженности сосудистого русла опухоли, PS отражает лишь количество незрелых сосудов с уменьшенным числом перицитов [38]. Различия значений PS в злокачественных опухолях могут быть объяснены тем, что неоангиогенез в образованиях IV степени злокачественности по сравнению с анапластическими астроцитомами (WHO III) характеризуется большим числом вновь образующихся непропорционально удлинённых сосудов, имеющих неправильную форму, а также более высокой пролиферацией эндотелиоцитов [18, 38]. Однако следует отметить, что большинство исследований, посвященных изучению данной проблеме, было выполнено на небольшом числе пациентов, и вопрос об эффективности применения перфузионных технологий МСКТ и МРТ в разграничении опухолей по степени злокачественности требует более детального изучения. Сходные данные были получены при сопоставлении групп пациентов с опухолями III степени злокачественности в зависимости от наличия или отсутствия контрастного усиления [14]. Так, было показано, что образования, в которых наблюдалось патологическое накопление контрастного вещества, имели более высокие значения PS, CBV и CBF по сравнению с опухолями, в которых контрастное вещество не накапливалось. Такое различие во многом может быть обусловлено повышенной плотностью микрососудистой сети в образованиях, интенсивно накапливающих контрастный препарат [18, 38]. При этом показатели перфузии опухоли могут иметь прогностическое значение, т. к. высокая микрососудистая плотность повышает агрессивность опухолевого процесса и негативно влияет на частоту рецидива и выживаемость пациентов [18].

Число работ, посвященных использованию перфузионных технологий в дифференциальной диагностике злокачественных глиом и метастатических очагов, также крайне ограничено. Так, в исследованиях М. И. Долгушина с соавторами было показано, что в перифокальных отделах глиобластомы значение МТТ выше, чем в солидной части и зоне отека при метастазах, что, вероятно всего, отражает особенности ангиогенеза на фоне диффузного распространения внутримозговой опухоли. При этом было выявлено, что метастазы меланомы и рака почки характеризовались более высокими показателями CBV и CBF и более низким уровнем МТТ по сравнению с метастазами рака толстой кишки и яичника. Эти особенности помогают повысить специфичность дифференциальной

диагностики метастатических очагов в зависимости от их первичной природы [1].

Ряд работ свидетельствует об эффективности перфузионных технологий в дифференциальной диагностике опухолей головного мозга и постлучевых изменений, обусловленных радиохирургическими вмешательствами. Так, исследования, выполненные Jain с соавторами с помощью перфузионной КТ, показали, что зоны опухолевого поражения характеризуются более высокими значениями CBV (2,65) и CBF (2,73) и снижением показателя MTT (0,71), нормализованными к неизмененному белому веществу мозга по сравнению с участками лучевого некроза (1,10, 1,08 и 1,58 соответственно) [20]. Кроме того, для зон рецидива опухоли типично повышение показателя PS относительно постлучевых изменений, что отражает процессы неоангиогенеза в опухолевом очаге [6]. Однако на результаты перфузионных исследований негативно может влиять наличие зон геморрагий и минерализованной ангиопатии в области интереса, что снижает точность метода [6].

При перфузионной МРТ также отмечаются более высокие значения CBV и PS в зонах рецидива опухоли по сравнению с областями лучевого некроза [36, 40]. Однако количественные показатели кровотока для дифференциальной диагностики этих состояний в настоящее время фактически не разработаны [18]. В работах Barajas с соавторами на основании данных перфузионной контрастной МРТ было выявлено, что при рецидивах мультиформных глиобластом и метастазах отмечается более низкое процентное значение восстановления сигнала по сравнению с постлучевыми изменениями, что свидетельствует о большем нарушении проницаемости гематоэнцефалического барьера для контрастного препарата [4, 5]. Однако сильное перекрытие полученных значений между группами, а также артефакты магнитной восприимчивости существенно затрудняют анализ данных перфузионной МРТ с контрастным усилением [5]. Следует отметить, что в некоторых случаях сочетание лучевых изменений с остатками или рецидивом опухоли может заметно осложнять интерпретацию результатов перфузионных исследований [1].

В заключение можно отметить, что перфузионные технологии исследования позволяют получить ценную информацию об ангиогенезе и гемодинамике опухолевого поражения, которая может иметь большое значение для определения степени злокачественности новообразования, прогноза заболевания, а также своевременной оценки эффективности проводимого лечения. Перспективы развития во многом обусловлены разработкой

более совершенных протоколов сбора данных, оптимизацией программного обеспечения для количественного анализа полученных результатов, внедрением новых критериев оценки перфузии, а также стандартизацией существующих показателей мозгового кровотока.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Долгушин М. Б., Пронин И. Н. Перфузионная компьютерная томография в оценке эффективности лучевой терапии при вторичном опухолевом поражении головного мозга. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2008;19(4):36–46.
2. Долгушин М. Б., Пронин И. Н., Фадеева Л. М. Импульсная последовательность SWAN (3,0 Тесла) и КТ-перфузия в комплексной оценке структурных особенностей метастазов в головном мозге и злокачественных глиом. Лучевая диагностика и терапия. 2012;3(3):41–50.
3. Aronen HJ, Pardo FS, Kennedy DN et al. High microvascular blood volume is associated with high glucose uptake and tumor angiogenesis in human gliomas. Clin Cancer Res. 2000;6:2189–200.
4. Barajas RF Jr, Chang JS, Segal MR et al. Differentiation of recurrent glioblastoma multiforme from radiation necrosis after external beam radiation therapy with dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. Radiology. 2009;253:486–496.
5. Barajas RF, Chang JS, Sneed PK et al. Distinguishing recurrent intra-axial metastatic tumor from radiation necrosis following gamma knife radiosurgery using dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. Am J Neuroradiol. 2009;30:367–367.
6. Bhujwala ZM, Artemov D, Natarajan K. Reduction of vascular and permeable regions in solid tumors detected by macromolecular contrast magnetic resonance imaging after treatment with antiangiogenic agent TNP-470. Clin Cancer Res. 2003;9:355–362.
7. Boone JM. Radiological interpretation 2020: Toward quantitative image assessment. Med Phys. 2007;34:4173–4179.
8. Boxerman JL, Schmainda KM, Weisskoff RM. Relative cerebral blood volume maps corrected for contrast agent extravasation significantly correlate with glioma tumor grade, whereas uncorrected maps do not. Am J Neuroradiol. 2006;27:859–867.
9. Cha S, Johnson G, Wadghiri YZ et al. Dynamic, contrast-enhanced perfusion MRI in mouse gliomas: correlation with histopathology. Magn Reson Med. 2003;49:848–855.
10. Conturo TE, Akbudak E, Kotys MS et al. Arterial input functions for dynamic susceptibility contrast MRI: requirements and signal options. J Magn Reson Imaging. 2005;22:697–703.
11. Covarrubias DJ, Rosen BR, Lev MH. Dynamic magnetic resonance perfusion imaging of brain tumors. Oncologist. 2004;9:528–537.
12. Ding B, Ling HW, Chen KM et al. Comparison of cerebral blood volume and permeability in preoperative grading of intracranial glioma using CT perfusion imaging. Neuroradiology. 2006;48:773–781.
13. Eastwood JD, Provenzale JM. Cerebral blood flow, blood volume and vascular permeability of cerebral glioma assessed with dynamic CT perfusion imaging. Neuroradiology. 2003;45:373–376.

14. Ellika SK, Jain R, Patel SC et al. Role of perfusion CT in glioma grading and comparison with convention MR imaging features. *Am J Neuroradiol.* 2007;28:1981–1987
15. Folkman J. The role of angiogenesis in tumor growth. *Semin Cancer Biol.* 1992;3:65–71.
16. Hara A. K., Paden R. G., Silva A. C. et al. Iterative reconstruction technique for reducing body radiation dose at CT: feasibility study. *Am J Roentgenol.* 2009;193:764–771.
17. Hoeffner EG, Case I, Jain R et al. Cerebral Perfusion CT: Technique and Clinical applications. *Radiology.* 2004;231:632–644.
18. Jain R. Perfusion CT imaging of brain tumors: an overview. *Am J Neuroradiol.* 2011;32(9):1570–1577.
19. Jain R, Gutierrez J, Narang J et al. In vivo correlation of tumor blood volume and permeability with histological and molecular angiogenic markers in gliomas. *Am J Neuroradiol.* 2011;32:388–394.
20. Jain R, Scarpace L, Ellika S et al. First-pass perfusion computed tomography: initial experience in differentiating recurrent brain tumors from radiation effects and radiation necrosis. *Neurosurgery.* 2007;61:778–786, discussion P. 786–787
21. Jain RK, Munn LL, Fukumura D. Dissecting tumour pathophysiology using intravital microscopy. *Nat Rev Cancer.* 2002;2:266–276
22. Johnson G, Wetzel SG, Cha S et al. Measuring blood volume and vascular transfer constant from dynamic, T (2)*-weighted contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Med.* 2004;51:961–968.
23. Johnson JA, Wilson TA. A model for capillary exchange. *Am J Physiol.* 1966;210:1299–1303.
24. Law M, Oh S, Johnson G et al. Perfusion magnetic resonance imaging predicts patient outcome as an adjunct to histopathology: a second reference standard in the surgical and nonsurgical treatment of low-grade gliomas. *Neurosurgery.* 2006;58:1099–1107.
25. Law M, Yang S, Babb JS et al. Comparison of cerebral blood volume and vascular permeability from dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade. *Am J Neuroradiol.* 2004;25:746–755.
26. Law M, Yang S, Wang H et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *Am J Neuroradiol.* 2003;24:1989–1998.
27. Law M, Young RJ, Babb JS et al. Gliomas: predicting time to progression or survival with cerebral blood volume measurements at dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *Radiology.* 2008;247:490–498.
28. Lee TY, Purdie TG, Stewart E. CT imaging of angiogenesis. *Q J Nucl Med.* 2003;47:171–187.
29. Leon SP, Folkert RD, Black PM. Microvessel density is a prognostic indicator for patients with astroglial brain tumors. *Cancer.* 1996;77:362–372.
30. Lev MH, Ozsunar Y, Henson JW et al. Glial tumor grading and outcome prediction using dynamic spin-echo MR susceptibility mapping compared with conventional contrast-enhanced MR: confounding effect of elevated rCBV of oligodendrogliomas. *Am J Neuroradiol.* 2004;25:214–221.
31. Li VW, Folkert RD, Watanabe H et al. Microvessel count and cerebrospinal fluid basic fibroblast growth factor in children with brain tumours. *Lancet.* 1994;344:82–86.
32. Miles KA, Griffiths MR. Perfusion CT: a worthwhile enhancement? *Br J Radiol.* 2003;76:220–231.
33. Plate KH, Breier G, Weich HA et al. Vascular endothelial growth factor is a potential tumour angiogenesis factor in human gliomas in vivo. *Nature.* 1992;359:845–848.
34. Provenzale JM, Mukundan S, Dewhirst M. The role of blood-brain barrier permeability in brain tumor imaging and therapeutics. *Am J Roentgenol.* 2005;185:763–767.
35. Purdie TG, Henderson E, Lee TY. Functional CT imaging of angiogenesis in rabbit VX2 soft-tissue tumour. *Phys Med Biol.* 2001;46:3161–3175.
36. Raatschen HJ, Simon GH, Fu Y et al. Vascular permeability during antiangiogenesis treatment: MR imaging assay results as biomarker for subsequent tumor growth in rats. *Radiology.* 2008;247:391–399.
37. Roberts HC, Roberts TP, Brasch RC et al. Quantitative measurement of microvascular permeability in human brain tumors achieved using dynamic contrast-enhanced MR imaging: correlation with histologic grade. *Am J Neuroradiol.* 2000;21:891–899
38. Roberts HC, Roberts TPL., Lee TY, Dillon WP. Dynamic Contrast-Enhanced CT of human brain tumors: quantitative assessment of blood volume, blood flow, and microvascular permeability: Report of two cases. *Am J Neuroradiol.* 2002;23:828–832.
39. Shweiki D, Itin A, Soffer D et al. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature.* 1992;359:843–845.
40. Sugahara T, Korogi Y, Tomiguchi S et al. The Value of Perfusion-sensitive Contrast-enhanced MR Imaging for Differentiating Tumor Recurrence from Nonneoplastic Contrast-enhancing Tissue. *Am J Neuroradiol.* 2000;21:901–909.
41. Uematsu H, Maeda M. Double-echo perfusion-weighted MR imaging: basic concepts and application in brain tumors for the assessment of tumor blood volume and vascular permeability. *Eur Radiol.* 2006;16:180–186.
42. Weidner N. Intratumor microvessel density as a prognostic factor in cancer. *Am J Pathol.* 1995;147:9–19.
43. Wintermark M, Sesay M, Barbier E et al. Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *J Neuroradiol.* 2005;32:294–314.

Информация об авторах:

Станжевский Андрей Алексеевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИЛ ядерной кардиологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, руководитель отдела лучевой диагностики ФГБУ «РНЦРХТ» Минздрава России; Тютин Леонид Аврамович — заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «РНЦРХТ» Минздрава России.

Author information

Andrey A. Stanzhevskiy, DM, Leading Researcher of Nuclear Cardiology Research Laboratory of Almazov Federal North-West Medical Research Centre, Head of X-ray Diagnostics Department of Russian Research Centre of Radiology and Surgical Technologies; Leonid A. Tyutin, DM, Professor, Deputy Director for Science of Russian Research Centre of Radiology and Surgical Technologies.