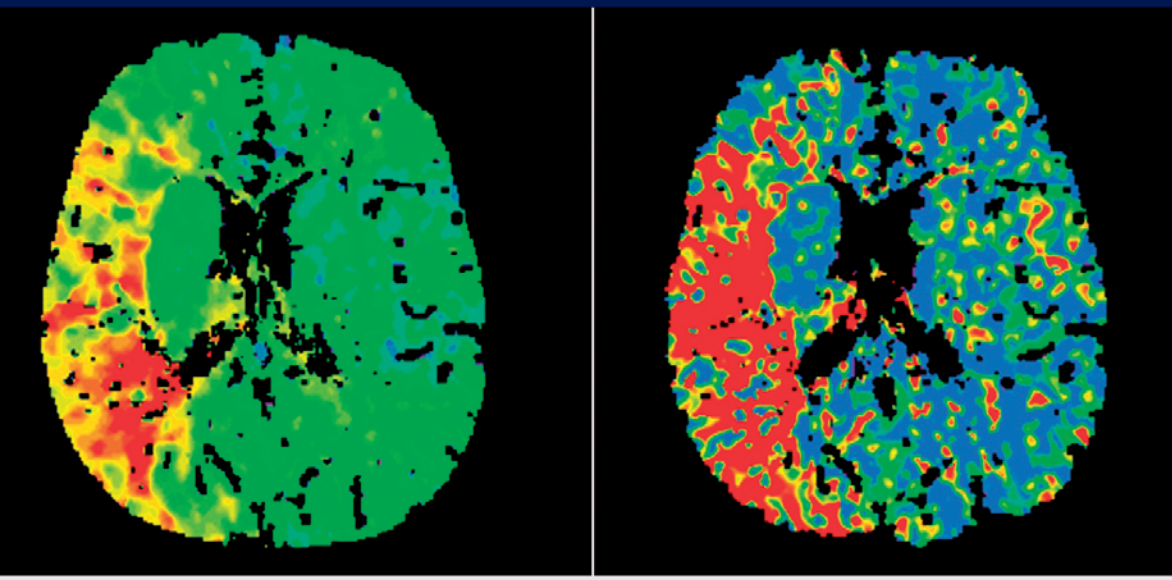
Hynek Mírka
Jiří Ferda

Multidetektorová výpočetní tomografie
Perfuzní vyšetření



GALÉN

Hynek Mírka
Jiří Ferda

Multidetektorová výpočetní tomografie

Perfuzní vyšetření

GALEN

Autoři:
as. MUDr. Hynek Mírka, Ph.D.
prof. MUDr. Jiří Ferda, Ph.D.
Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN, Plzeň

Recenzenti:
as. MUDr. Jan Baxa, Ph.D.
Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN, Plzeň
prof. MUDr. Pavel Eliáš, CSc.
Radiologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové
prim. MUDr. Milan Novák
Radiodiagnostické oddělení, Nemocnice Privamed, Plzeň

Hynek Mírka, Jiří Ferda

MULTIDETEKTOROVÁ VÝPOČETNÍ TOMOGRAFIE – PERFUZNÍ VYŠETŘENÍ

První vydání v elektronické verzi

Vydalo nakladatelství Galén, Na Popelce 3144/10a, 150 00 Praha 5
Editor nakladatelství Lubomír Houdek
Šéfredaktorka nakladatelství Soňa Dernerová
Odpovědná redaktorka Jarmila Prokešová
Obrazová dokumentace z archivu autorů
Grafická úprava a sazba Petra Veverková
Určeno odborné veřejnosti
G 351016

Podpořeno projektem Ministerstva zdravotnictví ČR
Koncepční rozvoj výzkumné instituce 00669806 – FN Plzeň,
grantem IGA MZ ČR 13326 (2012–2015) a Programem rozvoje Univerzity Karlovy (projekt P36).

Všechna práva vyhrazena.
Tato publikace ani žádná její část nesmějí být reprodukovány, uchovávány v rešeršním systému
nebo přenášeny jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, elektronického, fotografického či jiného záznamu)
bez písemného souhlasu majitelů práv.

© Galén, 2015

ISBN 978-80-7492-196-4 (PDF)
ISBN 978-80-7492-197-1 (PDF pro čtečky)

OBSAH

OBECNÁ ČÁST

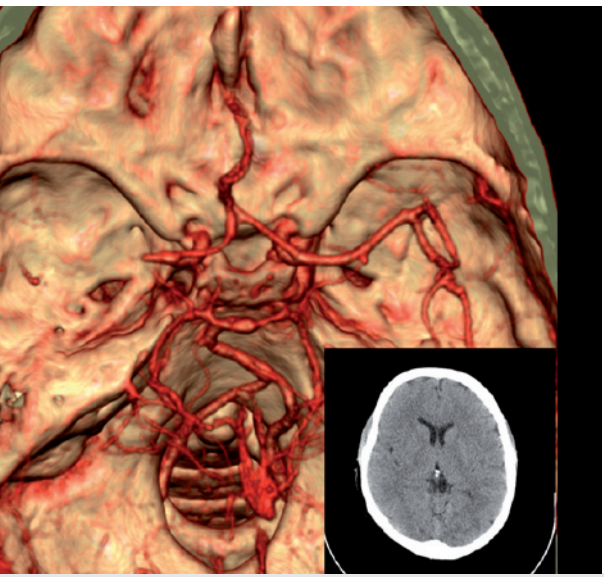
1 Úvod, historie metody 10
2 Možnosti zobrazení perfuze 12
3 Praktické využití perfuzního CT 14
4 Perfuze a průtok krve 16
5 Biologické vlastnosti nádorů 18
6 Nádorová neoangiogeneze a její ovlivnění pomocí léčby 20
7 Nádorová hypoxie 22
8 Perfuzní CT jako biomarker nádorových onemocnění 24
9 Základní principy perfuzního CT 26
10 Farmakokinetické parametry 28
11 Matematické modely 30
12 Momentová metoda 32
13 Metody kompartmentové analýzy 34
14 Dual-slope metoda u perfuzního CT jater 36
15 Patlakova analýza 38
16 Dekonvoluční metoda 40
17 Dynamické skenování 42
18 Skenovací parametry 44
19 Stanovení radiační zátěže při CT 46
20 Ovlivnění radiační zátěže při perfuzním CT 48
21 Obrazové parametry 50
22 Farmakokinetika kontrastní látky 52
23 Příprava pacienta, spolupráce během vyšetření 54
24 Zásady podání kontrastní látky 56
25 4D CT angiografie 58
26 Limitace perfuzního CT 60
27 Vyšetřovací protokoly – limitované vyšetření mozku 62
28 Vyšetřovací protokoly – objemové vyšetření mozku 64
29 Vyšetřovací protokoly – limitované vyšetření břišních a pánevních orgánů ... 66
30 Vyšetřovací protokoly – objemové vyšetření břišních a pánevních orgánů 68
31 Vyšetřovací protokoly – limitované vyšetření hrudníku 70
32 Vyšetřovací protokoly – objemové vyšetření hrudníku 72
33 Vyšetřovací protokoly – perfuze myokardu 74

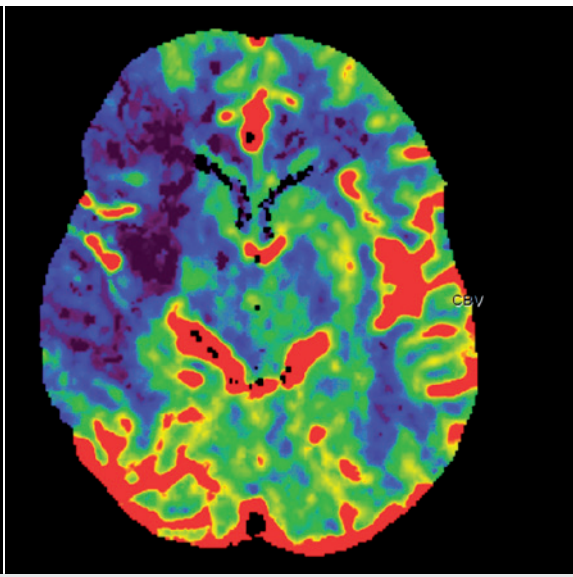
SPECIÁLNÍ ČÁST

1 Okluze střední mozkové tepny – časné změny 78
2 Odpověď mozkové tkáně na rekanalizaci uzávěru střední mozkové tepny ...80
3 Subkortikální ischémie mozku při centrální okluzi střední mozkové tepny 82
4 Subteritoriální ischémie mozku v teritoriu střední mozkové tepny 84
5 Fragmentace embolu a subteritoriální ischémie ve strategických zónách ...86
6 Izolovaný subteritoriální mikroinfarkt 88
7 Akutní okluze arteria cerebri anterior 90
8 Akutní okluze arteria cerebri posterior 92
9 Akutní okluze arteria basilaris 94
10 Dokončená ischémie v teritoriu angulární tepny 96
11 Subkortikální ischémie kombinovaná s ischémií angulární oblasti 98
12 Subakutní ischémie s tzv. luxusní perfuzí 100
13 Inkompetence Willisova kruhu a vznik ischémie na pomezí intrakraniálních povodí 102
14 Kompenzovaná perfuze při okluzi vnitřní krkavice na krku 104
15 Kompenzovaná hypoperfuze mozku 106
16 Zátěžové perfuzní zobrazení mozku s dostatečnou odpovědí 108
17 Zátěžové perfuzní zobrazení mozku s kritickou perfuzí – cirkulační mapy ... 110
18 Zátěžové perfuzní zobrazení mozku s kritickou perfuzí – kalkulace parametrů ... 112
19 Zátěžové perfuzní zobrazení mozku s kritickou perfuzí v klidu a s kompenzací v zátěži 114
20 Intrakraniální vazospazmy 116
21 Trombóza splavů 118
22 Aktivní intrakraniální krvácení 120
23 Glioblastoma multiforme 122
24 Glioblastoma multiforme a perifokální edém 124
25 Glioblastoma multiforme s krvácením 126
26 Glioblastoma multiforme a intrakraniální hypertenze 128
27 Zvrat nízkostupňového gliomu 130
28 Intrakraniální difuzní velkobuněčný lymfom 132
29 Mozek – porovnání sycení nádorů mozku 134
30 Karcinom choroidálního plexu 136
31 Meningeom 138
32 Meningeom – systém dvojího zásobení 140
33 Akutní tumoriformní demyelinizace 142

34 Karcinom orofaryngu 144
35 Dlaždicobuněčný karcinom plic – mikrovaskulární denzita 146
36 Adenokarcinom plic – hypoxická adaptace 148
37 Plicní uzel – posouzení povahy ložiska 150
38 Adenokarcinom plic – hodnocení odpovědi na terapii 152
39 Akutní infarkt myokardu 154
40 Klidový perfuzní deficit myokardu 156
41 Zátěžové perfuzní vyšetření myokardu 158
42 Zátěží podmíněná ischémie v povodí pravé věnčité tepny 160
43 Zátěží podmíněná ischémie v povodí ramus interventricularis anterior 162
44 Poinfarktová jizva myokardu 164
45 Játra – normální parenchym 166
46 Hepatocelulární karcinom 168
47 Cholangiocelulární karcinom 170
48 Jaterní metastázy 172
49 Hodnocení efektu ablační léčby 174
50 Hodnocení efektu transarteriální chemoembolizace 176
51 Hodnocení efektu embolizace portální žíly 178
52 Hodnocení jaterní fibrózy a cirhózy 180
53 Primární jaterní lymfom 182
54 4D CT angiografie jater 184
55 Trombóza portální žíly 186
56 Adenokarcinom pankreatu 188
57 Mucinózní kystadenokarcinom pankreatu 190
58 Chronická pankreatitida 192
59 Pseudocysta pankreatu 194
60 Pankreas – porovnání křivek sycení tkáně 196
61 Neuroendokrinní tumor pankreatu 198
62 Konvenční renální karcinom 200
63 Papilární renální karcinom 202
64 Ledvina – perfuzní křivky a parametry 204
65 Sarkom měkkých tkání 206
66 Karcinom rekta 208

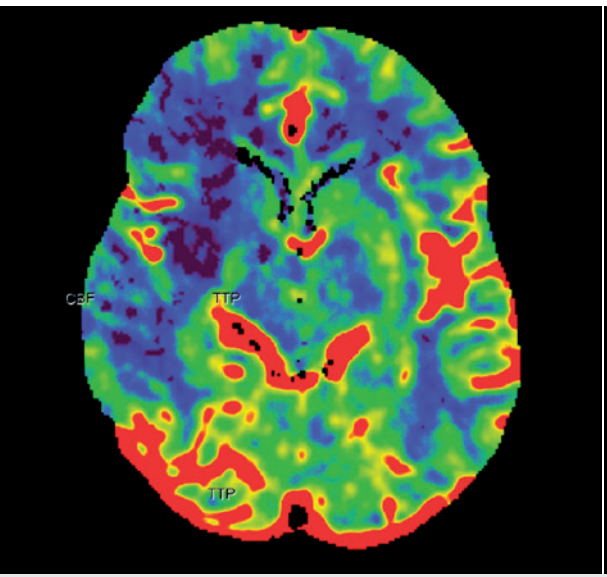
Zkratky 210
Literatura 211
Summary 214

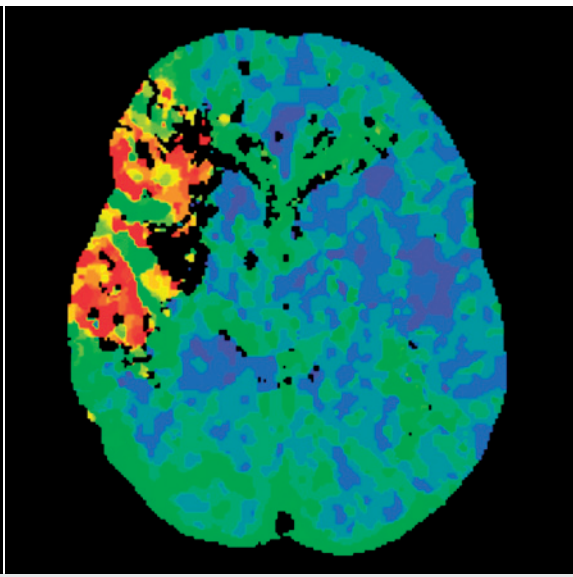




Akutní okluze střední mozkové tepny

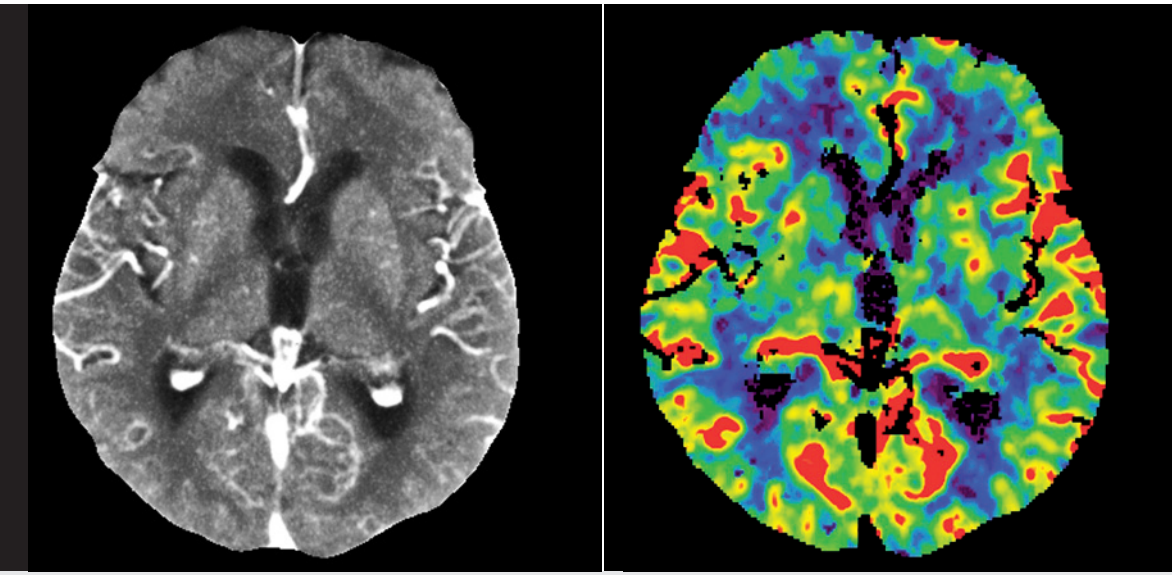
OBECNÁ ČÁST





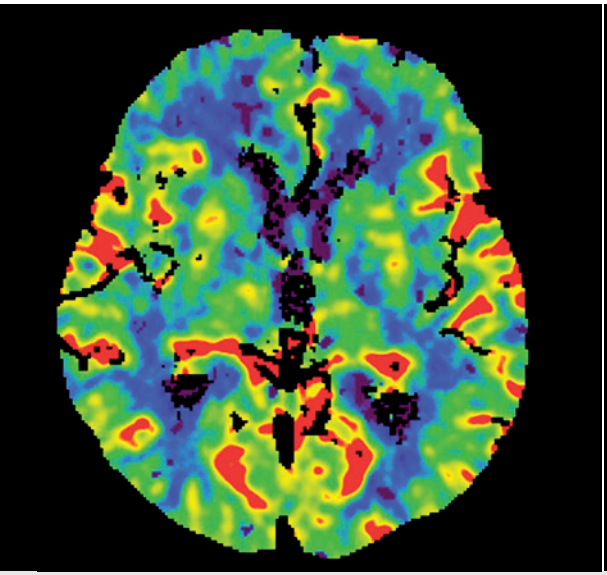
1 Úvod, historie metody

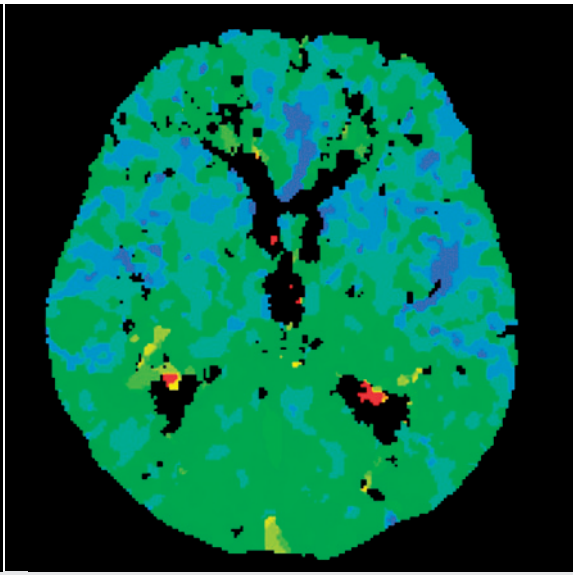
Výpočetní tomografie (CT) se od svého uvedení v roce 1971 postupně stala běžnou vyšetřovací metodou doplňující stávající zobrazovací modality. Oproti rentgenovému vyšetření přinesla úplné odstranění superpozice struktur uvnitř těla a vysoké kontrastní rozlišení. Odstranila rovněž limitace, kterými je zatížena ultrasonografie. I přes zavedení magnetické rezonance, která je méně zatěžující a v některých ohledech přináší přesnější informace, je CT v řadě indikací stále nepostradatelnou zobrazovací metodou. Zásadním milníkem ve vývoji CT bylo zavedení spirální techniky skenování, ke kterému došlo v osmdesátých letech 20. století. Zvýšila se rychlost vyšetření a bylo možné zobrazit celý objem oblasti zájmu. Dalšího zlepšení časového rozlišení a zároveň zvýšení geometrického rozlišení v dlouhé ose těla bylo dosaženo zavedením multidetektorové techniky na konci devadesátých let. Historie



Vyšetření perfuze mozku – první aplikace perfuzního CT, normální nález (zleva): postkontrastní MIP rekonstrukce, mapa průtoku, mapa objemu a mapa času do maxima

zobrazení perfuze začala v roce 1980, kdy Axel navrhl měření průtoku krve mozkem pomocí rychlého dynamického sériového skenování během prvního oběhu kontrastní látky (KL). Největšího rozvoje dosáhlo perfuzní CT (PCT) až po roce 2000. První aplikací metody bylo vyšetření perfuze mozkové tkáně u ischemické cévní mozkové příhody. V současnosti se metoda využívá rovněž pro účely diagnostiky nádorů nebo hodnocení perfuze myokardu. Zpočátku bylo možné vyšetřovat perfuzi pouze v malém objemu tkáně odpovídajícímu jednomu nebo několika řezům. V nedávné době však byly zavedeny techniky dovolující vyšetřit orgány v celém rozsahu. Kromě PCT jsou pro hodnocení perfuze vyvíjeny další metody, jako je CT zobrazení pomocí duální energie záření. Nové techniky v oblasti magnetické rezonance a ultrasonografie umožňují provádět perfuzní vyšetření i pomocí těchto modalit.

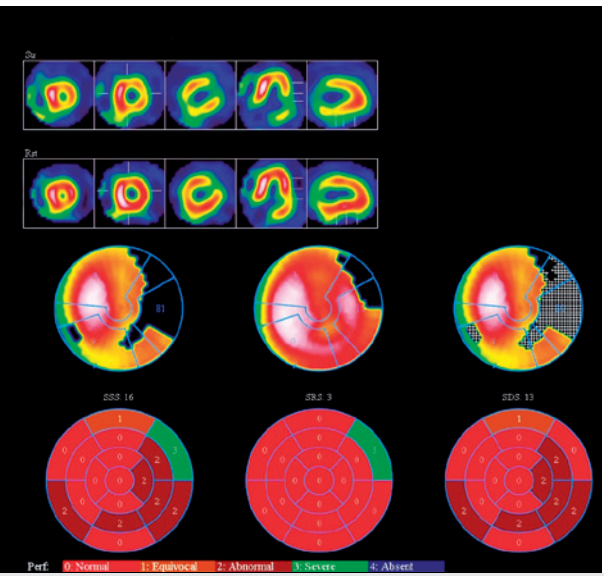




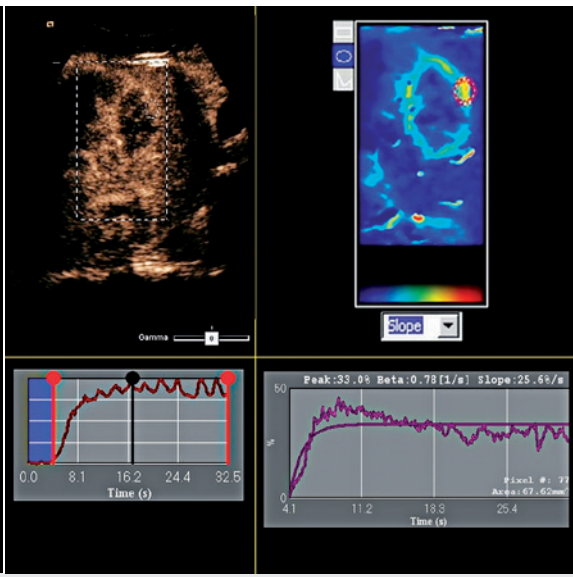
2 Možnosti zobrazení perfuze

Zobrazení perfuze je možné provést více způsoby. Historicky nejstarší je využití metod nukleární medicíny, které používají radiofarmaka aplikovaná do krevního řečiště. Perfuze může být v tomto případě vyjádřena pouze relativně na základě srovnání aktivity v místě zájmu a referenční oblasti. Ke snímání aktivity se používá planární scintigrafie, jednofotonová emisní výpočetní tomografie (SPECT) nebo pozitronová emisní tomografie (PET).

SPECT a PET umožňují zobrazit vyšetřovaný orgán ve třech rovinách. V posledním desetiletí je rutinně využíváno zobrazení perfuze pomocí radiologických metod, především CT, ale nověji i MR nebo kontrastní ultrasonografie (CEUS). V těchto případech se využívá dynamické skenování po nitrožilní aplikaci kontrastní látky. Oproti metodám nukleární medicíny lze hodnotit více parametrů a v některých případech je i přesněji kvantifikovat,

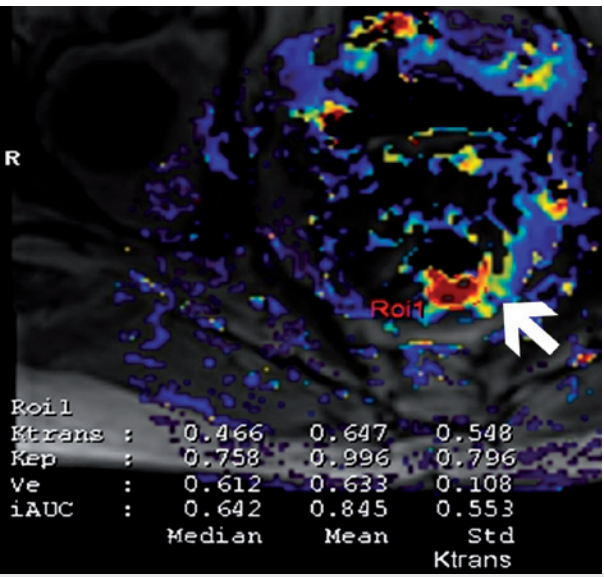


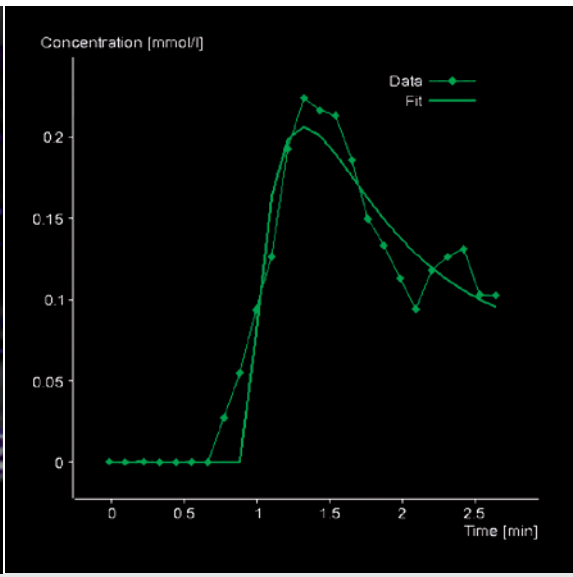
Perfuzní scintigrafie myokardu – vyšetření v klidu a po zátěži, výpadek perfuze v inferolaterální oblasti levé komory



Perfuzní ultrasonografie u jaterní metastázy kolorektálního karcinomu – v pravé části obrázku je parametrická mapa a křivky sycení

navíc je k dispozici kvalitnější anatomická informace. Radiologické metody jsou založené na stanovení křivky sycení tkáně, z níž je možné po aplikaci matematických modelů odvodit hodnoty jednotlivých farmakokinetických parametrů. Ty se pak vyjadřují číselně nebo pomocí barevných parametrických map. PCT je nejrozšířenější radiologickou metodou zobrazení perfuze. Výhodou je lineární vztah mezi denzitou a koncentrací kontrastní látky v krvi, na jehož základě lze relativně snadno kvantifikovat farmakokinetické parametry. Nevýhodou je poměrně vysoká radiační zátěž, která může až 10krát převýšit standardní způsoby skenování. Perfuzní MR a perfuzní CEUS nejsou problémem radiační dávky zatíženy, na druhou stranu je v těchto případech vyšetření technicky obtížnější, více náchylné k artefaktům a v případě ultrasonografie je hodnocení i méně objektivní.

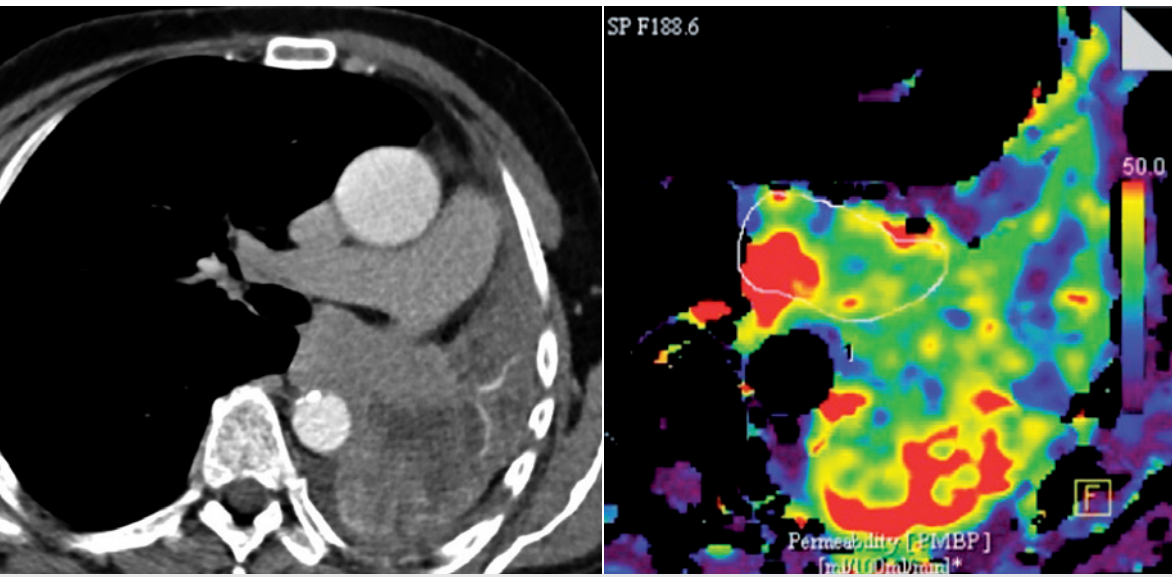




Perfuzní MR karcinomu rekta (šipka) – vlevo parametrická mapa, vpravo křivka sycení vykazující typické maligní rysy (rychlý vzestup intenzity signálu následovaný vymytím kontrastní látky

3 Praktické využití perfuzního CT

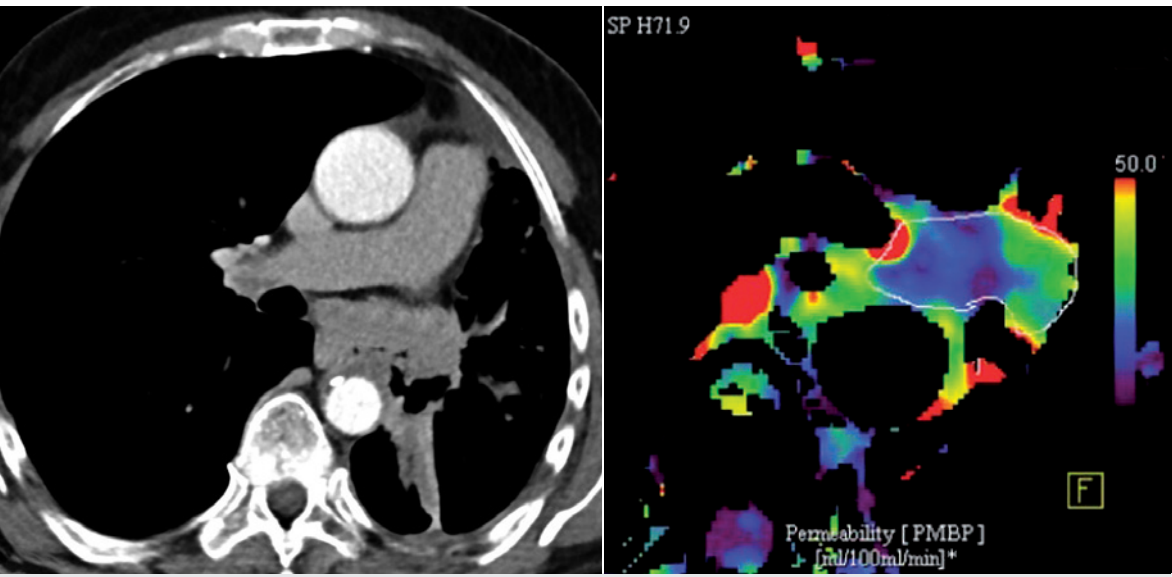
V praxi se PCT (označované také jako dynamické kontrastní CT – DCE CT) nejčastěji využívá u pacientů s akutní mozkovou ischémií a nádorovými onemocněními. V obou případech souvisí využití PCT s rozvojem moderních léčebných metod, jako je trombolýza u cévní mozkové příhody nebo antineoangiogenetická léčba některých typů nádorů. U mozkové ischémie je zásadní možností časné detekce ischemického ložiska a posouzení přítomnosti a rozsahu nekrózy mozkové tkáně. Dalšími možnými indikacemi PCT u cévních onemocnění mozku jsou hodnocení poruch perfuze následkem vazospazmů při subarachnoidálním krvácení nebo po operačních zákrocích a hodnocení cerebrovaskulární rezervy u nemocných s chronickou ischémií. U nádorových onemocnění se PCT používá především k monitorování efektu terapie. V tomto případě je



Tumor plic před léčbou – vlevo CT řez ukazující rozměry tumoru a atelektázu dolního laloku, vpravo barevná mapa permeability, na níž je tumor ohraničen bílou čárou

důležitá skutečnost, že perfuzní vyšetření je schopné posoudit cévní novotvorbu v nádorové tkáni a její změny způsobené léčbou. Informace o míře neoangiogeneze je také možné použít například při výběru vhodných kandidátů biologické léčby a predikci jejího účinku. Spolehlivost PCT v tomto ohledu ale není zatím dostatečně ověřena. U některých typů nádorů může být metoda přínosná i při určení stupně diferenciace a grade.

Pokud je PCT provedeno v rozsahu celého orgánu (objemové PCT), je možné jej využít i ke zvýšení senzitivity pro vícečetné léze. Dalšími aplikacemi PCT, které budou zmíněny, jsou hodnocení perfuze myokardu, ledvin a grading jaterní fibrózy. PCT má nízkou míru variability mezi pozorovateli (interobserver variability) i při opakovaných hodnoceních jedním pozorovatelem (intraobserver variability).



Kontrola v průběhu cytostatické léčby – vlevo CT řez, velikost tumoru se jen velmi mírně zmenšila, obnovila se vzdušnost levého dolního laloku; vpravo mapa permeability ukazující její pokles oproti vstupnímu vyšetření

4 Perfuze a průtok krve

U mnoha patologických procesů dochází k poruchám průtoku krve a perfuze. Ty jsou následkem změn na úrovni makro- nebo mikrocirkulace. Makrocirkulace zahrnuje srdce a velké cévy. Jejím účelem je dopravovat krev do orgánů. Do značné míry je možné ji přímo hodnotit pomocí zobrazovacích metod. Mikrocirkulace je oproti tomu běžnými technikami nezobrazitelná, můžeme ji vyšetřovat pouze nepřímo. Zahrnuje malé cévy odpovědné za distribuci krve uvnitř tkání – arterioly, metarterioly, venuly a kapiláry. Arterioly jsou tepny o průměru 10–100 μm, jsou dobře inervovány a mají ve stěně hladkou svalovinu. Metarterioly jsou drobné arterioly předřazené kapilárám. Mají ve stěně skupiny svalových buněk tvořící prekapilární sfinktery. Kapiláry jsou široké 5–8 μm. Jejich stěna je tvořena vrstvou endotelu, nejsou inervovány a neobsahují hladkou svalovinu. Venuly

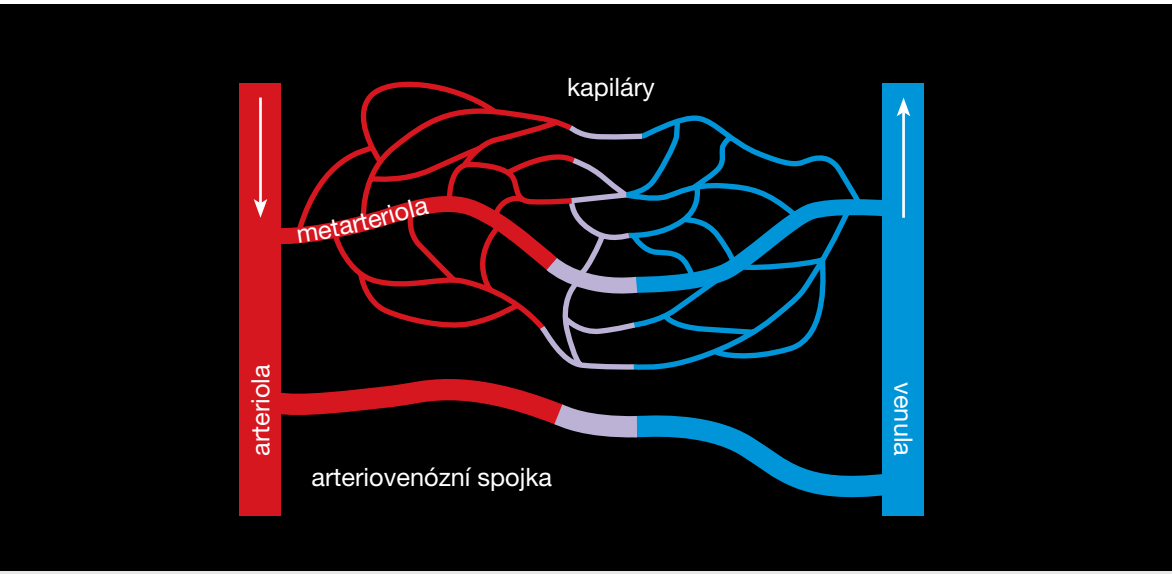
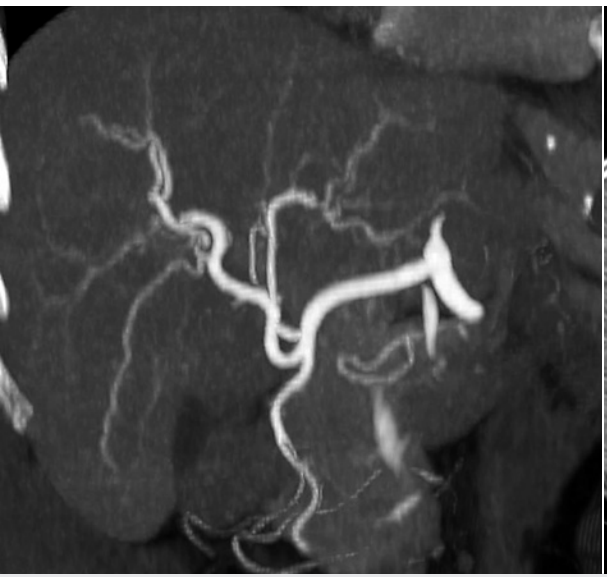
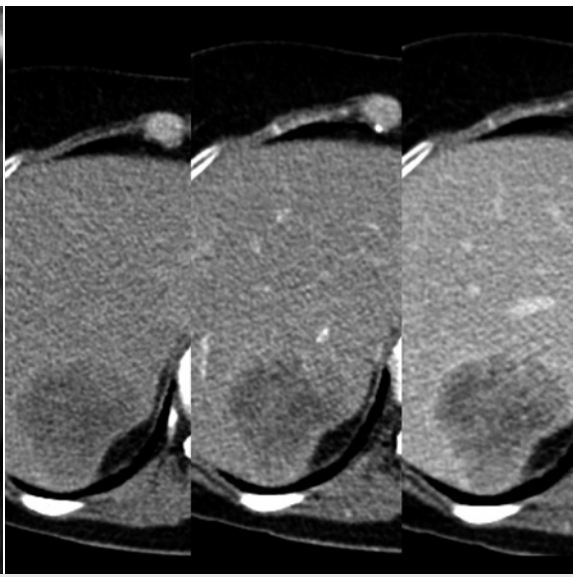


Schéma mikrocirkulace

dosahují šíře 10–200 µm a v jejich stěně je malé množství hladké svaloviny. Vedle těchto cév jsou ve tkáních přítomné také přímé arteriovenózní spojky. Kromě regulace průtoku a perfuze je mikrocirkulace důležitá pro výměnu tekutin, kyslíku a dalších substancí mezi krevním řečištěm a tkání a pro regulaci tělesné teploty a krevního tlaku. Termín perfuze není synonymem termínu průtok krve. Průtok krve je definován jako celkový objem krve, který proteče anatomickou strukturou nebo oblastí za časovou jednotku, udává se například v ml/min. Perfuze odpovídá objemu krve, který proteče pouze mikrocirkulací dané oblasti a udává se ml/min vztažených na 100 g nebo 100 ml tkáně (např. ml/100g/min). Změny průtoku se tedy mohou, ale také nemusí projevit změnou perfuze. Pomocí PCT je možné současně stanovit parametry vypovídající o perfuzi i průtoku krve.



Přímé zobrazení makrocirkulace jater (tepenný systém) pomocí CT angiografie



Třífázové CT jater – vývoj denzity ložiska (metastáza) a parenchymu jater nepřímo reflektuje stav mikrocirkulace

5 Biologické vlastnosti nádorů

Nádory jsou komplexní a vyvíjející se systémy charakterizované výraznou strukturální i časovou heterogenitou. Kromě standardních zobrazovacích metod, které hodnotí morfologické vlastnosti nádorové tkáně, se využívají metody funkčního a molekulárního zobrazování umožňující získat mnohem detailnější informace o fenotypu nádoru, a tím dosáhnout přesnějšího popisu biologických vlastností.

Týká se to především neoangiogeneze, změn souvisejících s přítomností hypoxie a stavu metabolismu. Všechny tyto informace nelze zjistit pomocí jedné zobrazovací metody, proto se také hovoří o multiparametrickém zobrazování nádorů. Mezi metody, které se v této oblasti uplatňují, patří kromě standardních zobrazovacích metod také PCT, magnetická rezonance (perfuzní MR, difuzně vážené zobrazení, spektroskopie), perfuzní

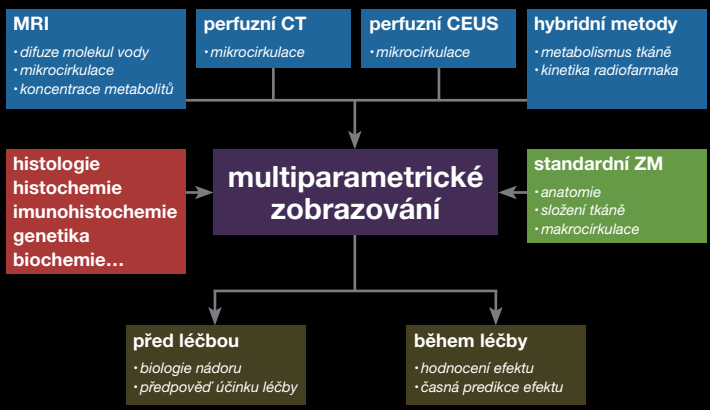
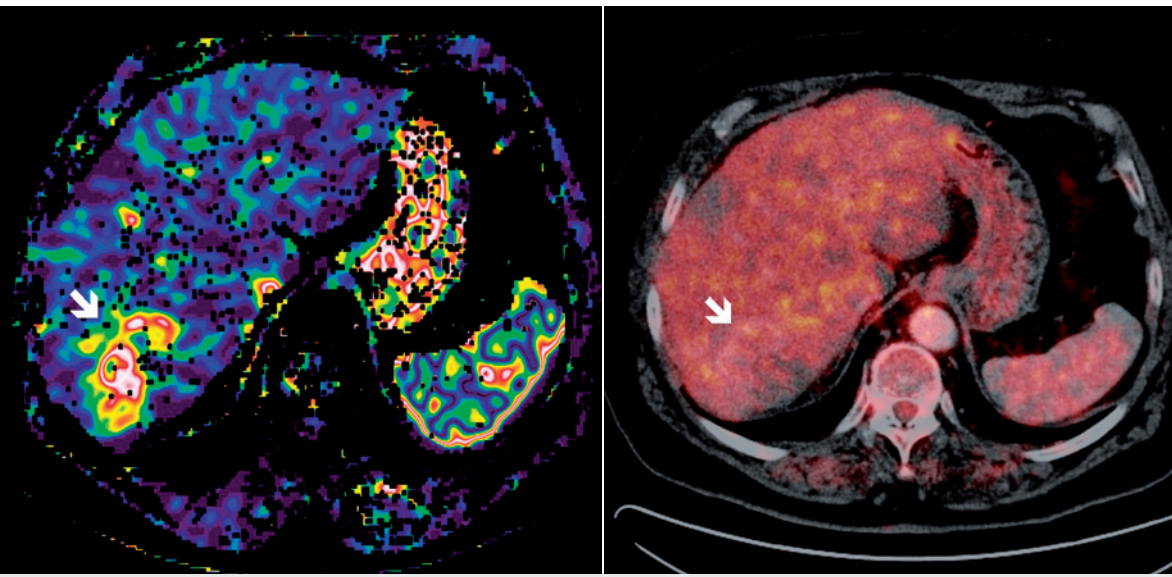


Schéma konceptu multiparametrického zobrazování nádorů
ZM – zobrazovací metody

kontrastní ultrasonografie a hybridní metody (PET/CT, SPECT/CT a PET/MR). Takto získané informace je možné využít při hodnocení biologických vlastností konkrétního nádoru a jejich vývoje v čase, což je významné při stanovování prognózy onemocnění a predikci a časné monitoraci efektu protinádorové léčby. Významnou roli hraje zobrazování také při vývoji nových léčebných preparátů a metod.

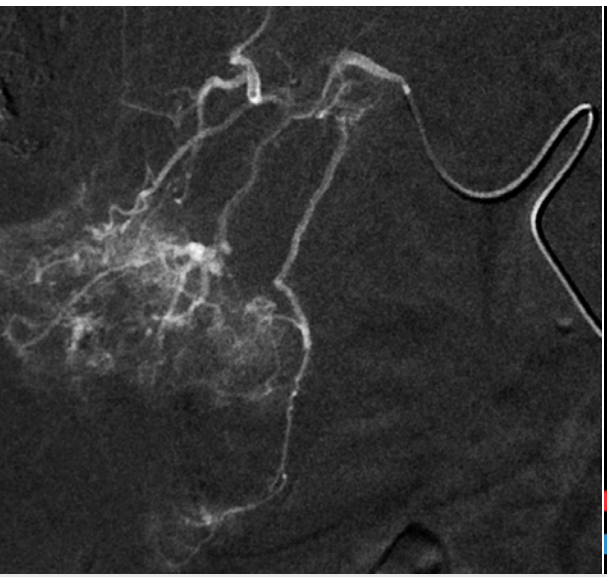
PCT do této mozaiky přispívá především informacemi o stavu vaskularizace tkáně nádoru, která odráží stav neoangiogeneze, ale také souvisí s nádorovou hypoxií a změnami, které vyvolává. Bylo zjištěno, že výsledky PCT v některých případech významně korelují s histologickými parametry, které tyto jevy popisují (např. mikrovazální hustota nebo exprese vazoaktivního endoteliálního růstového faktoru).

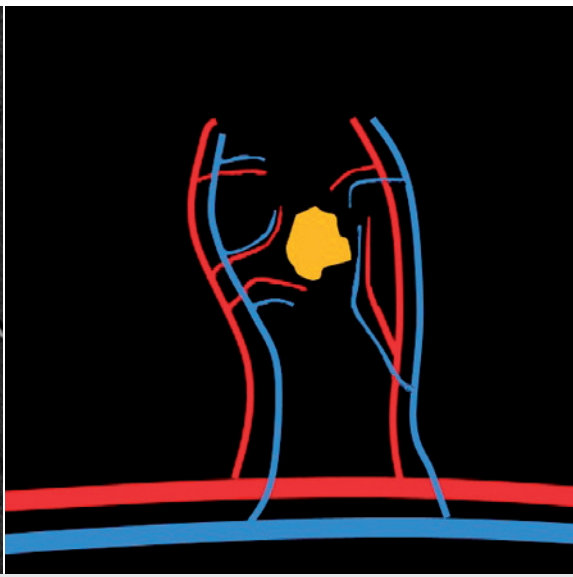


Recidiva metastázy gastrointestinálního stromálního nádoru po RFA, rozdílný charakter informací získaných pomocí perfuzního CT a PET/CT – vlevo perfuzní CT se známkami zvýšeného arteriálního zásobení (šipka), vpravo PET/CT bez známek zvýšené konsumpce ^{18}F- fluorodeoxyglukózy (šipka)

6 Nádorová neoangiogeneze a její ovlivnění pomocí léčby

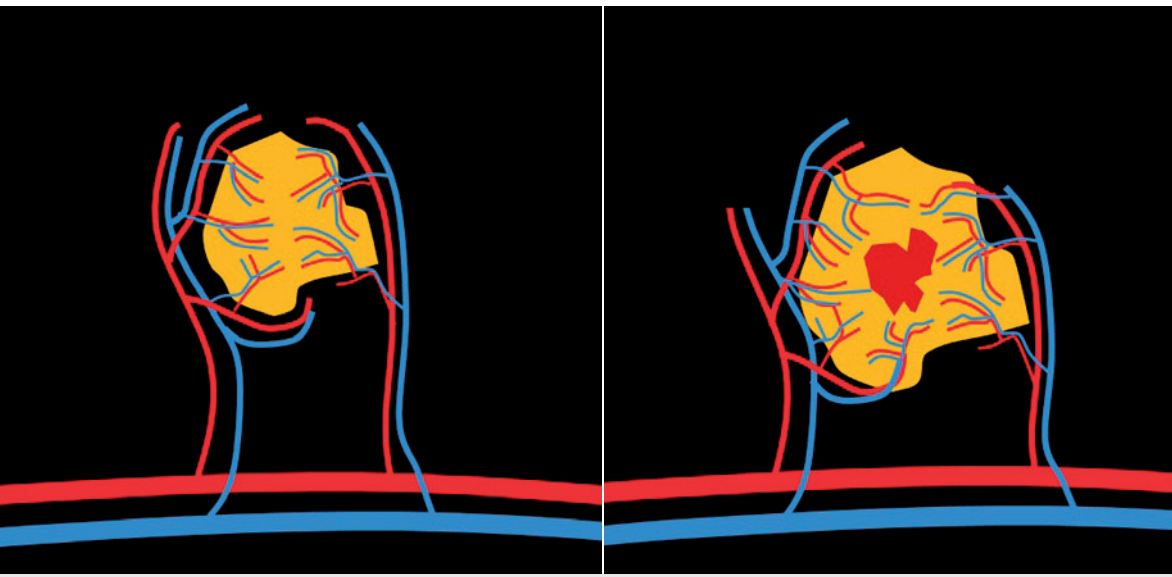
Neoangiogeneze je definována jako proces tvorby nových kapilár. Pro růst nádorů je nezbytná od velikosti 2–3 mm, kdy přestává stačit přísun kyslíku a dalších látek z okolní tkáně. Uplatňuje se řada činitelů, například vazoaktivní endoteliální růstový faktor, fibroblastický růstový faktor, destičkový růstový faktor nebo hypoxií indukovaný faktor. Nově tvořené cévy v nádorech mají chaotické a heterogenní uspořádání, jsou vinuté, jejich lumen je nepravidelné a stěna méněcenná. Neoangiogeneze zároveň umožňuje rozvoj hematogenních metastáz. Velká míra cévní novotvorby je známkou agresivity nádoru, na druhou stranu umožňuje použití biologické léčby, která se zaměřuje na její potlačení (preparáty obsahující sorafenib, bevacizumab a další). Využití PCT v hodnocení mikrovaskularizace vychází ze skutečnosti, že mikrovaskulární změny v nádorové tkáni korelují se změnami parametrů perfuze. Praktický





Patologická vaskularizace hepatocelulárního karcinomu (DSA)

význam metody v této oblasti diagnostiky spočívá v možnosti posouzení míry cévní novotvorby před onkologickou léčbou (především biologickou) a sledování jejího vývoje v průběhu terapie. Účinek léčby se totiž nemusí vždy projevit změnou velikosti ložiska nebo denzity v jedné fázi. Pro validní hodnocení efektu léčby pomocí PCT je nezbytné provést vstupní vyšetření před léčbou. Poté se během léčby, po několika cyklech chemoterapie, provádí kontrola, která v časné fázi léčby určí, do jaké míry nádor reaguje. Pokud je efekt pozitivní, je léčba dokončena, v opačném případě je změněna. Vyšetření před zahájením terapie umožňuje do jisté míry léčebný efekt i předpovídat. PCT se také hodí k posuzování účinku destrukční léčby nádorů (radiofrekvenční nebo mikrovlnná ablace), chemo- a radioembolizace, kdy je pozitivní efekt spojen s absencí vaskularizace.



Vývoj vaskularizace maligního nádoru – malý nádor je vyživován difuzí z okolí (vlevo), větší nádor si vytváří vlastní vaskularizaci probíhající z periferie do centra (uprostřed), s dalším růstem dochází k rozvoji nekrózy v hypovaskulárním centru (vpravo)