

## **Перспективные методы оценки терапевтического лечения высокозлокачественных сарком костей**

***Блудов А.Б.<sup>1</sup>, Замогильная Я.А.<sup>1</sup>, Кочергина Н.В.<sup>1,2</sup>, Близнюков О.П.<sup>1</sup>, Неред А.С.<sup>1</sup>***

## **Promising methods for estimation of therapeutic treatment of high-grade bone sarcomas**

***Bludov A.B., Zamogilnaya Ya.A., Kochergina N.V., Bliznyukov O.P., Nered A.S.***

<sup>1</sup> *НИИ клинической онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва*

<sup>2</sup> *Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва*

© Блудов А.Б., Замогильная Я.А., Кочергина Н.В. и др.

На сегодняшний день динамическая МРТ с контрастированием — наиболее часто используемая методика, точность которой в выявлении оставшейся живой опухолевой ткани достигает 90%, а разрешающая способность 3—5 мм<sup>2</sup>. По мнению ряда авторов, у пациентов с первичными злокачественными опухолями костей эта методика должна применяться в стандартном алгоритме обследования. При сопоставлении данных динамического МРТ-исследования с контрастированием с гистотопографическими срезами было показано, что живая опухолевая ткань начинает контрастироваться в пределах 3—6 с (не позднее 6-й с) от начала появления контрастного препарата в рядом расположенной магистральной артерии. Этот критерий позволял достоверно дифференцировать сохраняющуюся живую опухолевую ткань от некроза, реактивной ткани, зон отека и воспалительных изменений.

Цель исследования — уточнить критерии оценки эффекта предоперационной неoadьювантной полихимиотерапии сарком костей на основании данных динамической МРТ с контрастированием.

Исследование включает данные 16 пациентов в возрасте от 18 до 35 лет. Преобладали лица мужского пола в соотношении 3 к 1. Наиболее часто поражалась бедренная (6 (37%)), далее по частоте следовали малоберцовая (4 (25%)), большеберцовая (3 (19%)) и плечевая (3 (19%)) кости. Опухоль в 12 (75%) из 16

случаев локализовалась в костях, формирующих коленный сустав. Большую часть составили типичные интрамедуллярные остеосаркомы — 11 (69%) из 16 случаев, 19% — поверхностные высокозлокачественные остеосаркомы и 12% — опухоли семейства саркомы Юинга. Исследования с применением динамической МРТ с контрастированием проводились дважды (до химиотерапии и перед операцией) в 7 случаях. Одно исследование перед операцией проведено 9 больным. МРТ с контрастированием проводилось на 1.5Т томографе Siemens Avanto. В качестве контрастного вещества (КВ) использовался омнискан в дозе 15 мл. Препарат вводился болюсно (3—4 мл/с) после трех серий динамического исследования с последующим введением 20 мл физиологического раствора. Применялись ультрабыстрые (не более 3 с серия) повторяющиеся протоколы (50—200 серий) различных видов градиентного эхо в T1-ВИ. Для выбора изображения опухоли и ближайшей магистральной артерии перед введением КВ использовалась «базовая» МРТ. После проведения постпроцессинга (получение субтракционных изображений) выбирались области интереса для построения кривых накопления-выведения КВ всей опухоли и наиболее контрастируемых ее участков. Учитывались следующие пять параметров накопления и выведения КВ: форма и крутизна кривой (Steepest slope, SS) при начальном распределении КВ (%/с), время между началом контрастирования арте-

рии и опухолевой ткани, средняя и максимальная интенсивность сигнала накопления КВ. В группе больных, которым проведено исследование дважды — до лечения и до операции, дополнительно анализировались изменения этих параметров в процессе неоадьювантной полихимиотерапии (ПХТ). Одному больному с опухолью семейства саркомы Юинга помимо ПХТ проведена лучевая терапия перед операцией.

Сопоставление данных предоперационного динамического МРТ и патоморфологического исследования различных участков опухоли проведено у 8 пациентов. Зоны живой опухолевой ткани начинают на раннем этапе накапливать контрастный препарат — через 3—6 с после артерии, характеризуются коротким плато и быстрым началом фазы вымывания, что соответствует кривой IV типа (артериальная). Для неконтрастируемых участков опухоли или участков с отсроченным началом контрастирования (более 6 с после артерии) в сочетании с отсутствием фазы вымывания и продолжающимся постепенным накоплением контрастного препарата характерны кривая

II типа (мышечная) и V типа (возрастающая). Гистологически участки с такими характеристиками соответствовали некрозу, реактивной ткани в виде фиброза и зон миксоидной дегенерации, а также отеку, кровоизлияниям, зонам межклеточного вещества, таким как остеоид и хондроид.

У 3 больных с хорошим ответом по данным гистологического исследования выявлены параметры, свидетельствующие об отсутствии остаточной опухоли: кривая мышечного типа II во всей опухоли, позднее контрастирование через 9—12 с после артерии. Из них в двух наблюдениях исследование проведено дважды, поэтому возможно было оценить изменения крутизны кривой, а также динамику средней и максимальной величины интенсивности сигнала накопления КВ. Через 1 мес после окончания неоадьювантной ПХТ, перед операцией крутизна кривой снизилась на 91—95%, средняя величина на 38—80% и максимальная на 24—82%. При анализе данных МРТ с контрастированием оставшейся группы из 13 пациентов выявлено раннее (1—6 с от начала контрастирования артерии) накопление КВ во всех случаях (100%). Из них по 1 наблюдению форма кривой соответствовала IV типу (артериальная) (8%) или II типу (мышечная) (8%). В 4 (30%) наблюдениях кривая была III типа

(пологая) и в 7 (54%) наблюдениях V типа (возвышающаяся). При этом кривая наиболее контрастируемого фрагмента опухоли была аналогична кривой всей опухоли в 4 случаях. В 9 оставшихся случаях тип кривой всей опухоли отличался меньшей скоростью вымывания КВ в сравнении с отдельными ее фрагментами или наличием фазы плато (III тип кривой). Во всей группе 16 больных на основе пяти показателей динамической МРТ с контрастированием получено 4 ложноотрицательных результата, из которых у 1 больного с типичной интрамедуллярной остеосаркомой анализировались данные двух исследований, проведенных до лечения и перед операцией. Перед операцией ухудшились все показатели динамической МРТ. Ошибочный результат этого наблюдения объясняется несоблюдением алгоритма обследования, так как МРТ-исследование проводилось во время курса ПХТ. Известно, что агрессивные грануляции, которые формируются при химиолучевом лечении, могут имитировать остаточную опухолевую ткань. В остальных 3 случаях анализировались два параметра: форма кривой и время контрастирования, поскольку исследование проведено один раз через месяц после ПХТ, накануне операции. При этом у одного больного с опухолью семейства саркомы Юинга дополнительно к ПХТ проведена лучевая терапия, которая привела к ухудшению параметров МРТ перед операцией. У второй больной до операции диагноз хондросаркомы 3-й степени анаплазии был изменен после удаления опухоли на хондробластическую остеосаркому с 99% некроза. В третьем наблюдении типичной остеосаркомы с 4-й степенью патоморфоза при исследовании удаленной опухоли, так же как и при вышеописанном случае, кривая V типа (возвышающаяся) как во всей опухоли, так и в отдельных ее участках свидетельствовала о низкой клеточности и превалировании межклеточного вещества в опухоли. Однако ранняя васкуляризация всей опухоли и ее фрагментов, через 3—6 с после артерии, не позволяла однозначно высказаться о хорошем ответе опухоли на предоперационную ПХТ.

Чувствительность динамической МРТ с контрастированием в группе из 16 пациентов на основании разработанных пяти критериев составила 100%. При этом у 3 больных хороший ответ предсказан правильно. Специфичность метода составила 69%. У 9 из 13 больных плохой ответ предсказан правильно и

в 4 наблюдениях получен ложноотрицательный (ЛО) результат, когда по данным динамической МРТ с контрастированием не исключался плохой ответ, а при гистологическом исследовании удаленной опухоли получена III (более 90% некроза опухоли) и IV (отсутствие опухолевых клеток) степень лечебного патоморфоза.

Таким образом, динамическая МРТ с контрастированием, чувствительность которой составляет 100%, является перспективным методом выявления остаточной опухоли. Меньшая специфичность метода в 2 случаях при ЛО результатах обусловлена несоблюдением сроков исследования. Для повышения специфичности метода необходимо проводить исследование

не ранее 1 мес после окончания терапевтического лечения, когда исчезают агрессивные грануляции, симулирующие остаточную опухоль. Что касается 2 оставшихся случаев с ЛО результатами, только продолжение исследования и набор клинического материала может прояснить причины ошибочной гипердиагностики остаточной опухоли. В этих случаях необходимо ретроспективное исследование послеоперационного материала и повторный анализ приготовленных

новых гистологических препаратов для пересмотра. В представленном исследовании пересмотр данных морфологического исследования оказался невозможным.

Поступила в редакцию 24.05.2012 г.

Утверждена к печати 27.06.2012 г.

**Для корреспонденции**

**Блудов А.Б.**, НИИ клинической онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН (г. Москва);  
e-mail: bludov1982@gmail.com