

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
"РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РЕНТГЕНРАДИОЛОГИИ"
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Сергеев Николай Иванович

**Роль и место современных методов визуализации в
диагностике и оценке результатов консервативного лечения
больных с метастатическим поражением скелета**

14.01.13 - Лучевая диагностика, лучевая терапия

14.01.12 - Онкология

**Диссертация на соискание
ученой степени доктора медицинских наук**

Научные консультанты:

д.м.н., член-корр. РАН, профессор Солодкий В. А.

д.м.н., профессор Котляров П. М.

Москва, 2016

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОСТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1 Введение.....	12
1.2 Этиология, патогенез костных метастазов.....	13
1.3 Клинические проявления костных метастазов.....	16
1.4 Лучевая диагностика метастатического поражения скелета.....	17
1.5 Лечение костных метастазов.....	33
1.6 Оценка эффективности лечения метастатического поражения костей.....	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
2.1 Клиническая характеристика больных.....	43
2.2. Дизайн исследования.....	52
2.2.1. Объект исследования.....	53
2.2.2. Группы наблюдения.....	54
2.3. Методы исследования.....	58
2.3.1. Остеосцинтиграфия.	58
2.3.2. Однофотонно-эмиссионная компьютерная томография совмещенная с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ).....	59
2.3.3. Мультиспиральная компьютерная томография.....	60
2.3.4. Магнитно-резонансная томография.....	62
2.4 Статистическая обработка данных.....	70

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДИАГНОСТИКИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОСТЕЙ, ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ СКЕЛЕТА.	77
3.1. Визуализация нормальной анатомии костных структур по данным методов исследований.....	77
3.2. Лучевая семиотика метастатического поражения костей до лечения по данным современных методов визуализации.....	85
3.2.1. Лучевая семиотика метастатического поражения костей первой группы наблюдения.....	85
3.2.2. Методика «двойного построения».....	104
3.2.3. Лучевая семиотика метастатического поражения костей второй группы наблюдения.....	105
3.2.4. Лучевая семиотика солитарного метастатического поражения костей у больных с верифицированным злокачественным новообразованием. Принцип «8 диагностических элементов».....	115
3.2.5. Диагностическая информативность методов, анализ ошибок интерпретаций заключений. Обсуждение результатов раздела.....	123
3.3. Лучевая семиотика лекарственного и лучевого лечения метастатического поражения костей по данным изучаемых методов визуализации.....	132
3.3.1. Анализ параметров положительной динамики метастатического поражения костей на фоне проводимого лечения в первой группе наблюдения.....	135
3.3.2. Анализ параметров прогрессирования метастатического поражения костей на фоне проводимого лечения в первой группе наблюдения.....	150
3.3.3. Анализ результатов лечения метастатического поражения костей по данным магнитно-резонансной томографии с использованием методики «двойного построения».....	152

3.3.4. Анализ параметров положительной динамики метастатического поражения костей на фоне проводимого лечения во второй группе наблюдения.....	157
3.3.5. Анализ параметров прогрессирования метастатического поражения костей на фоне проводимого лечения во второй группе наблюдения.....	164
3.3.6. Оценка параметров разнонаправленной динамики лечения больных с метастатическим поражением костей по данным лучевых методов исследования.....	166
3.3.7. Анализ ошибок при интерпретации результатов диагностических методов визуализации консервативного лечения больных с костными метастазами. Ограничения лучевых методов исследования.....	174
3.4. Критерии прогрессирования и регресса метастатического поражения костей на фоне консервативного лечения.....	184
3.5. Дифференцированные показания к применению методов визуализации для контроля состояния скелета у онкологических больных.....	190
3.5.1 Алгоритм лучевой диагностики при синдроме костной боли у больных с диагностированным злокачественным новообразованием.....	197
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	204
ВЫВОДЫ	217
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	219
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	220

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.

- МРТ- магнитно-резонансная томография
- мпМРТ – мультипараметрическая магнитно-резонансная томография
- КТ- компьютерная томография
- МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография
- ОСГ- остеосцинтиграфия
- ОФЭКТ/КТ – однофотонно-эмиссионная компьютерная томография совмещенная с компьютерной томографией
- T1ВИ, T2ВИ — основные импульсные последовательности, используемые при магнитно-резонансной томографии
- FatSat, FS, STIR – режим подавления МР-сигнала от жировой ткани
- ДКУ- динамическое контрастное усиление
- ДВИ- диффузионно-взвешенные изображения
- ДВ-МРТ – диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография
- ИКД- измеряемый коэффициент диффузии
- КВ — контрастное вещество
- КП - контрастный препарат
- РФП- радиофармпрепарат
- КДН- коэффициент дифференцированного накопления
- ПЭТ- позитронно-эмиссионная томография
- ПЭТ-КТ - позитронно-эмиссионная томография совмещенная с компьютерной томографией
- ПЭТ-МРТ - позитронно-эмиссионная томография совмещенная с магнитно-резонансной томографией
- ЗНО — злокачественное новообразование
- Мтс — метастаз, метастатический
- ХТ — химиотерапия
- ЛТ — лучевая терапия

ВВЕДЕНИЕ.

Актуальность проблемы.

В настоящее время продление и улучшение качества жизни онкологических больных является приоритетной задачей врачей и лечебных учреждений онкологического профиля. Стремительное развитие информационных компьютерных технологий формирует мощнейшую базу для создания новых типов медицинского оборудования, эволюции существующих, а так же комбинации различных методов. Техническое совершенствование сопровождается повышением качества диагностики и улучшением результатов специализированных терапевтических мероприятий; применение комбинированных и комплексных методов лечения в современной онкологии позволяет в рамках общемировых стандартов максимально индивидуализировать подход и добиться успеха даже в тех случаях, которые относительно недавно считались безнадежными, (Lukens et al., 2014; Fakh, 2015).

Метастатическое поражение органов и тканей является одной из важнейших проблем в лечении онкологических заболеваний. Однако следует отметить, что при наличии вторичного поражения костей наступление раннего летального исхода, нельзя считать неизбежным, как это считалось ранее. В ряде случаев отмечается относительно благоприятный прогноз, медиана выживаемости при метастазах в кости составляет 24 месяца, в то время как при метастазах во внутренние органы 3-4 месяца (Coleman, 2001; Westhoff et al., 2014). Тем не менее, развитие костных метастазов при прогрессировании заболевания часто приводит к патологическим переломам, вызывающих неврологический дефицит, ограничения движения и стойкому болевому синдрому, что в значительной степени ухудшает качество жизни онкологического больного (Prommer, 2014). Таким образом, относительно длительная выживаемость и соматическая сохранность больных с метастатическим поражением скелета делает чрезвычайно актуальным

проведение паллиативного лечения с целью купирования болевого синдрома, предотвращения неврологических осложнений (Wu et al., 2006). На сегодняшний день ведущим методом в паллиативном лечении больных с метастатическим поражением костей является лекарственная и лучевая терапия (Lutz et al., 2011). Однако, объективная регистрация результатов лечения представляет определённые трудности. С учетом особенностей строения и развития патологических процессов в костной ткани, остеолитические и остеобластические метастазы имеют принципиально разные направления развития своих состояний, что отражается, как на первичной диагностике, так и оценке результатов лечения в ближайшие и отдаленные периоды наблюдения. Наиболее распространенные на сегодня системы оценки имеют известные ограничения в данном аспекте, т.к. разрабатывались в первую очередь для мягкотканых опухолей, например, RECIST - Responsible Evaluation Criteria In Solid Tumors (Mandrekar et al., 2014). Однако, широкий спектр современных диагностических методик требует проведения большого количества оригинальных и сравнительных исследований, выработке новых подходов в оценке эффективности проводимой терапии.

До настоящего времени не разработаны четкие дифференцированные показания к диагностике состояния скелета в зависимости от гистологического строения первичной опухоли, локализации поражения и предполагаемого метода консервативного лечения. Так же не достаточно данных для анализа метаболической активности ранних рецидивов костных метастазов, что, в том числе, имеет принципиальное значение у пациентов с разнонаправленным ответом на проводимое специализированное противоопухолевое лечение. Нет полноценной оценки роли динамического контрастного усиления (ДКУ), диффузионно-взвешенных изображений как составной части МРТ, МСКТ, ОФЭКТ/КТ –протоколов исследования костных структур, до сих пор нет общепринятого стандарта контроля

очагового поражения костей по данным современных лучевых методов визуализации (Agrawal et al., 2014; Skougaard et al., 2013).

Цель исследования: разработка критериев диагностики и оценки результатов лекарственного и лучевого лечения метастатического поражения костей на основе сочетанного применения современных методик магнитно-резонансной, компьютерной и однофотонно-эмиссионной томографии.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ диагностических возможностей современных технологий мультипараметрической МРТ, мультиспиральной КТ, ОСГ и ОФЭКТ/КТ в диагностике единичного и множественного метастатического поражения костей.
2. Определить показания к применению изучаемых методов медицинской визуализации в первичной диагностике метастатического поражения костей с учетом локализации и вида поражения.
3. Усовершенствовать методику динамического контрастного усиления КТ-МРТ и определить показания к ее применению в первичной диагностике и мониторинге результатов терапии метастатического поражения костей.
4. Сформулировать дифференцированные показания к применению изучаемых диагностических методов для контроля состояния скелета у онкологических больных в процессе лучевой и лекарственной терапии.
5. Разработать критерии прогрессирования, стабилизации и регресса метастатического поражения костей по данным современных диагностических методик в ранний и отдаленный периоды лекарственного и лучевого лечения в зависимости от вида поражения.
6. Уточнить алгоритм использования методов лучевой диагностики и МРТ при синдроме костной боли у больных с диагностированным злокачественным заболеванием.

Научная новизна исследования:

1. По данным современных методов визуализации сформулирован принцип «8 диагностических элементов», позволяющий достоверно судить о наличии начальной стадии метастатического поражения костных структур или прогрессировании заболевания.
2. Определены критерии оценки результатов химио-лучевого лечения метастатического поражения костей по данным современных лучевых методов исследования.
3. Разработан алгоритм использования методов медицинской визуализации для диагностики и мониторинга метастатического поражения костей в зависимости от типа и локализации поражения, клинических проявлений и предполагаемого вида лечения, позволяющий сократить количество выполняемых диагностических процедур.
4. Разработана оригинальная методика анализа данных ДКУ- МРТ, позволяющая оценивать результат консервативного лечения метастатического поражения костей на более раннем этапе.

Положения, выносимые на защиту:

1. Магнитно-резонансная томография с динамическим контрастным усилением (ДКУ-МРТ) и диффузионно-взвешенными изображениями (ДВИ) позволяет достоверно оценить результаты лечения костных метастазов.
2. У больных с диагностированным первичным злокачественным новообразованием при наличии синдрома костной боли рекомендуется выполнение мультипараметрической магнитно-резонансной томографии зоны интереса, выполнение остеосцинтиграфии в качестве метода первичной диагностики в таких ситуациях не целесообразно.

3. Оценка метаболической активности с помощью оригинальной методики постпроцессинга МРТ-ДКУ позволяет достоверно оценивать эффект проведенного лечения на более раннем этапе.
4. МСКТ является уточняющим методом для более достоверного определения костной деструкции и характера метастаза, при этом использование КТ-динамического контрастного усиления для оценки изменений в костях – нецелесообразно. При отсутствии болевого синдрома необходимо выполнение ОСГ, для уточнения – ОФЭКТ/КТ зоны интереса.

Практическая значимость работы.

1. Проведенное исследование позволило повысить эффективность ранней диагностики метастатического поражения костей за счет выполнения современных протоколов магнитно-резонансной и однофотонно-эмиссионной томографии совмещенной с компьютерной томографией. Использование разработанного принципа «8 диагностических элементов» семиотических признаков так же обуславливает достоверное определение природы единичных очагов в костных структурах, что позволяет избежать биопсии.
2. Применение разработанных критериев оценки результатов химиолучевого лечения способствует достоверной оценке характера посттерапевтических изменений в костях, в том числе при оценке разнонаправленной динамики онкологического процесса. Использование оригинальной методики «двойного построения» для постпроцессинга данных МРТ позволяет это сделать на более раннем этапе у пациентов с множественным распространенным поражением диффузного типа, где оценка результатов по данным стандартных методик затруднена.
3. Разработанный дифференцированный подход к применению методов лучевой диагностики у больных с метастатическим поражением костей в зависимости от локализации и типа поражения, а так же вида

предполагаемого консервативного лечения приводит к сокращению количества выполняемых диагностических процедур и снижает лучевую нагрузку на пациента как при первичном обследовании, так и в течении всего периода наблюдения.

Внедрение результатов работы. Внедрение результатов работы осуществлено в научно-исследовательском отделе новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем, а так же в рентгеновском отделе с кабинетами компьютерной и магнитно-резонансной томографии ФГБУ «Российский научный центр Рентгенорадиологии» МЗ РФ

Апробация работы. Основные результаты работы доложены на VIII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология -2014», Конгрессе Российской Ассоциации Радиологов -2014, Невском радиологическом форуме -2015, Московском Обществе Медицинских Радиологов. Апробация работы состоялась на совместном заседании научно-практической конференции и совета по апробации диссертаций 11.07.16 ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 26 работ, среди которых 12 статей опубликовано в рецензируемых научных журналах, рецензируемых ВАК.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 233 страницах машинописного текста, содержит 45 иллюстраций, 15 таблиц, 2 схемы, 2 диаграммы. Написана по классическому типу, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Литературный указатель включает 214 источников, из которых 57 отечественных и 157 зарубежных.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).

1.1 Введение.

Последние десятилетие наблюдается рост числа онкологических заболеваний в большинстве стран мира. Так, В 2013 г. в России было выявлено 535 887 новых случаев злокачественного новообразования (54,2% у женщин, 45,8% у мужчин), что на 15,0% больше по сравнению с 2003 г. (455 375). Ведущими локализациями в общей структуре онкологической заболеваемости являются: кожа (12,3%, с меланомой – 14,0%), молочная железа (11,4%), трахея, бронхи, легкое (10,5%), желудок (7,0%), ободочная кишка (6,5%), предстательная железа (5,9%), прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус (4,9%), лимфатическая и кроветворная ткань (4,6%), тело матки (4,2%), почка (3,9%), поджелудочная железа (2,9%), шейка матки (2,9%), мочевого пузырь (2,7%), яичник (2,5%) (Каприн, Старинский, 2014; Globalcan, 2012)

Одной из важнейших проблем в лечении онкологических заболеваний является метастатическое (вторичное) поражение органов и тканей. Костная ткань является объектом метастазирования для большинства опухолей эпителиальной природы, по данным ряда авторов это составляет до 40% от общего числа метастатических осложнений (Padalkar, Tow, 2011; Andrea, 2012). В настоящее время, в литературе имеются несколько противоречивые данные о метастазировании остеотропных опухолей, так, ряд источников указывают на то, что по данным аутопсии частота вторичного поражения костей составляет при раке молочной железы 47-85%, при раке предстательной железы 54-85%, раке легких 32-64%, шейки матки 50-59%, мочевого пузыря 24-42% (Моисеенко, 2006). Столь большой разброс можно объяснить разницей в стадиях заболевания, на которых выявляются костные метастазы, различными морфологическими формами опухоли одной и той

же локализации, а так же количеством и качеством применяемых методов диагностики. При этом необходимо отметить, что при определении частоты раковых метастазов в костях следует учитывать как экстенсивные, так и интенсивные статистические показатели. Важна не только частота метастазирования при той или иной локализации первичной опухоли, но и частота первичной опухоли в том или ином органе. Так, например, если рак щитовидной железы значительно чаще дает метастазы в кость, чем рак толстой кишки (экстенсивный показатель), то практически метастазы рака кишечника наблюдаются чаще метастазов рака щитовидной железы. Связано это с тем, что сам по себе колоректальный рак среди населения встречается гораздо чаще, чем рак щитовидной железы (интенсивный показатель) (Максимов, Павлючек, 1996; Peyruchaud, 2007).

1.2 Этиология и патогенез костных метастазов.

Диагностика метастатического поражения костей сложна из-за большого количества и вариабельности клинико-рентгенологических проявлений, в ряде случаев имеется размытая клиническая картина, кроме того известно что от 15 до 20% костных метастазов являются бессимптомными, особенно при единичном поражении (Gaia, Diana, 2013). Согласно данным литературы, наиболее часто поражается позвоночник (55-65%), кости таза (до 50%), ребра (25-30%), кости черепа – 18-20%, конечности до 1-3%. т. е. в основном вовлекаются в процесс кости осевого скелета (Модников, 2004; Amri, Bordeianou, 2015). Предрасположенность наиболее часто встречающихся опухолей (рак молочной и предстательной желез, а так же рак легкого) метастазировать в кости осевого скелета объясняется тем фактом, что для большинства костных метастазов в позвоночник типичен гематогенный путь диссеминации. При этом локализация поражения во многом определяется степенью кровоснабжения участка кости и распределением в нем красного костного мозга. Некоторые авторы (Модников, 2001; Brook, Tung, 2014) указывают на то, что большое

количество метастазов в тела позвонков обусловлено так же наличием венозно-вертебрального сплетения Батсона, куда поступает кровь из молочной железы, грудной клетки и полости таза. Это сплетение характеризуется отсутствием клапанов, базальных мембран в сосудах костного мозга, низким внутрисосудистым давлением, что создает благоприятные условия для экстравазации опухолевых клеток. Однако Крживицкий П. И., 2011, Roodman G. D., 2004 указывают на то, что эпидуральное метастазирование может так же происходить прямым путем из метастатического фокуса или паравертебральной опухоли, а также через кортикальную костную ткань тел позвонков непосредственно в эпидуральное пространство. Кроме того, по данным Guise T. A., 2006, кашель и другие формы увеличения давления в брюшной полости дополнительно влияют на то, что кровь достаточно легко и быстро попадает в эти сплетения, в которой, как было показано, она подвержена постоянным задержкам и сменам направления. Так же здесь следует упомянуть о получившей достаточно широкую известность теории Stephan Paget в 1889 г., о росте метастазов -«зерен» в определенной микросреде -«почве». Известно, что скелет человека находится в динамическом равновесии за счет совместных, сбалансированных механизмов работы остеокластов и остеобластов, а перестройка (разрушение и образование) костной ткани является циклическим процессом, постоянно и одновременно происходящим в тысячах мест скелета . У взрослых в связи с прекращением роста костей в длину около 95% костного обмена связано именно с перестройкой костной ткани, которой в любое время подвергается приблизительно 10-15% всей костной поверхности, эти данные изложены в соответствующих работах (Berquist, 2006; Carl, Edward, 2012), и других авторов.

В соответствии с этим, с точки зрения патогенетики, выделяют два основных механизма развития метастазов - остеолитический и остеобластический. Такая классификация характеризует крайние точки состояний, в пределах которого наблюдается нарушение нормального

процесса образования костной ткани (Roodman G. D., Silberman R, 2015). При этом исследователи указывают на то, что больные могут иметь как остеолитические, так и остеобластные метастазы, а так же комбинированные патологические изменения, содержащие оба элемента, например при раке молочной или предстательной железы (Al Nakouzi et. al., 2012).

Деструктивный остеокластический метастатический тип наблюдается значительно чаще созидющего костную ткань остеобластического процесса. Основываясь на ретроспективном анализе секционных данных прошлых лет и современных работ, ряд авторов указывает на то, что остеолитическая разновидность метастатических поражений встречается в 75- 88% случаев, а остеосклеротическая в 5,5- 11%, смешанная форма вертебральных метастазов составляет от 6,5% до 20% (Струков А. И., 1969; Seki Y, Wakaki K. 2016). Механизм формирования костной деструкции на данный момент хорошо известен, наиболее полно изучен процесс развития остеолитического метастаза при заболевании молочной железы. В работах (Dougall, Chaisoon, 2006; Kozlow, Guise, 2005) показано, что основными действующими агентами являются паракринные факторы, паратиреоидподобный гормон (ПТГГ), эпидермальный фактор роста (EGF), факторы некроза опухоли (TNF)- такие как RANKL и др. Прямой же остеолиз опухолевыми клетками имеет место редко, характерен на более поздних стадиях заболевания.

Механизм развития остеобластических метастазов изучен не достаточно, однако известно, что при остеобластических метастазах происходит образование новой костной ткани вокруг опухолевых клеток, стимулированное метастатическими опухолевыми клетками. Подтверждения этой теории отображены в исследованиях Keller ET, Brown J 2004, которые показали, что прекращение стимулирования образования остеобластов опухолевыми клетками способно уменьшить рост опухоли и активность остеобластов.

Однако научно-исследовательские работы последних 5-и лет позволяют сделать вывод о том, что четкое определение морфологического типа метастаза возможно далеко не всегда (Ortiz, Lin, 2012; Larson et al., 2013). В

том числе это объясняется тем, что в ответ на костную деструкцию происходит вторичное реактивное формирование костной ткани. Справедливо и обратное- при патологическом повышении активности остеобластов имеет место ответная реакция организма в виде увеличения активности остеокластов.

1.3 Клинические проявления костных метастазов.

Одним из наиболее значимых клинических проявлений метастатического поражения костей является болевой синдром, возникающий у более 50% онкологических больных, что нередко является единственной жалобой больного (Patrick, Cleeland, 2014). Исследователями предполагается два основным механизма развития болевого синдрома: механический и химический. Манифестацией болевого синдрома принято считать поражение надкостницы, богатой нервными окончаниями. В дальнейшем, при распространении опухолевого процесса с очага поражения кости на окружающие нервные структуры возникает опухолевая инфильтрация и компрессия нервных окончаний и стволов, что вызывает наиболее стойкий и выраженный болевой синдром. В работах Меньшиковой Е. С, 2008, Mantyh P.W. 2014, отдельно было показано, что на интенсивность восприятия болевого синдрома влияет психологическое состояние пациента, так же восприятие может изменяться при приеме препаратов, влияющих на нервную ткань, например, побочные эффекты при химиотерапии.

Патологические переломы являются серьезным осложнением метастатического поражения костей, по данным ряда авторов, перелом становится вероятным при разрушении кортикального слоя более чем на 50% (Sutcliffe et al., 2013). К ранним симптомам относится стойкий, как правило, выраженный болевой синдром (локальный, или с иррадиацией при сдавлении латеральных корешков спинного мозга), который наблюдается более чем у 90% больных. Последующие симптомы выражаются в мышечной слабости, которая может сопровождаться также нарушениями чувствительности.

Поздние проявления заключаются в задержке мочи, запорах, парезах и параличах. Это состояние относится к категории неотложных, так как промедление в лечении может повлечь за собой необратимые параличи и нарушения функции тазовых органов, возникающие в течении нескольких часов- суток, при отсутствии соответствующих срочных медицинских мероприятий (Gartrell, Saad, 2014; Hill et al., 2015).

К другим важнейшим проявлениям костных метастазов относится индуцированная опухолью гиперкальциемия, которая возникает преимущественно при остеолитическом варианте костного метастазирования, и в той или иной степени наблюдается приблизительно у 25% больных (Hopfer et al., 2013). В последних работах показано, что развитие в результате непосредственной локальной инвазии в кости опухолевых клеток активирует остеокласты и стимулирует высвобождение кальция (Ca^{++}) в кровь до уровня, который превышает экскреторные возможности почек (Zhang et al., 2014).

1.4 Лучевая диагностика метастатического поражения скелета.

В связи с экономическим и технологическим развитием в мире, последние десятилетие медицинская отрасль многих стран получает большое количество современного лечебного и диагностического оборудования. Это неизбежно ведет к стремительному росту проводимых научных исследований по всем направлениям, увеличению количеству уникальных данных, появлению новых теорий, различных точек зрения, множества оригинальных протоколов, рекомендаций и алгоритмов диагностики и лечения. Так, несмотря на достаточно обширный арсенал диагностических методов применяемых сегодня в онкологии, до сих пор не существует какого-либо одного метода, позволяющего полностью исключить использование в диагностическом алгоритме других лучевых методов, на что указывается в многочисленных работах (Калантаев, 2007; Рамешвилли, 2003, Homman et al., 2015; Houssami, Costelloe, 2015).

В работах (Hartkopf et al., 2014; Luna et al., 2015) показано, что высокая разрешающая способность новых методов медицинской визуализации, возможность создания виртуальных трехмерных моделей, точное определение уровня деструктивных изменений, вовлечения в процесс окружающих мягких тканей, элементов спинного мозга в начальном периоде развития заболевания влияют на тактику лучевой терапии, значительно расширяют возможности хирургического метода лечения, и как следствие этого, влияют на общий исход заболевания. Актуальность выявления костных метастазов на раннем диагностическом этапе чрезвычайно высока, так как в многочисленных публикациях в отечественной и зарубежной литературе приводятся данные о лучевой диагностике на более поздних этапах, в результате приводящее к развитию тяжелых неврологических осложнений и инвалидизации пациентов (Пташников, 2003).

В настоящее время для диагностики метастатического поражения скелета применяются стандартная рентгенография, рентгеновская компьютерная томография, остеосцинтиграфия, магнитно-резонансная томография, а так же новейшие гибридные методы ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ.

Рентгенография. Широкое внедрение в диагностическую практику современных лучевых методов исследования приводит к все большему снижению значимости традиционной рентгенографии в диагностическом алгоритме. Причина этого, в первую очередь, заключается в достаточно низкой чувствительности метода. Так классиками отечественной и зарубежной рентгенологии было показано, что рентгенологически диагностирование костных метастазов происходит в 52-60% случаев, а возможность постановки правильного диагноза сильно зависит от размеров поражения в позвонке и темпов перестройки его костной структуры, при этом потеря от 30% до 50% и выше костного вещества делает костную вертебральную деструкцию видимой рентгенологически (Линденбратен, Королюк, 1993; Рейнберг, 1964; Galasko, 1982). Несмотря на это, специфичность данного метода достаточно высока, и может достигать 80%,

а точность до 85%. Большинство авторов все же подчеркивают преимущество рентгенографии в виде возможности быстро получить общую информацию об области последующих исследований, что необходимо при некоторых тяжелых состояниях пациента, в том числе сильном болевом синдроме. Помимо этого, рентгенография позволяет прогнозировать степень вертебральной компрессии и риск связанных с этим осложнений. Так, в публикациях прошлых лет, которые и по сей день не утратили своей значимости, указывается, что если менее 50% костного вещества разрушено, то развитие вертебральной компрессии маловероятно, если позвонок теряет 50-70% костной массы, то перелом становится вероятным, а если деструкция достигает 75%, то патологический перелом позвонка становится ожидаемым (Шотемор, 1975; Rummel, 1970). Тем не менее, в исследованиях (Schalldach, Drescher, 1981), указываются недостатки метода в виде суммационной природы изображений, низкий контраст между мягкими тканями, по аналогии с остеосцинтиграфией. Тем не менее, с переходом на современные цифровые рентгеновские аппараты диагностическая ценность рентгенографии повысилась, главным образом, благодаря появившейся возможности менять на экране параметры изображения, такие как яркость/контрастность.

Подводя итог вышесказанному, можно заключить, что положительной особенностью рентгенологического метода является его высокая специфичность, широкая доступность метода и лёгкость в проведении исследований - для большинства исследований костной системы не требуется специальной подготовки пациента, а так же низкая стоимость исследования. Слабой стороной метода является низкая чувствительность: достаточно большая по времени рентгенонегативная фаза не позволяет реализовать программы раннего распознавания метастатических поражений скелета.

Рентгеновская компьютерная томография. Метод открыт в 1972 году Г. Хаунсфилдом и представляет собой послойное исследование структуры

объекта путем измерения степени поглощения рентгеновского излучения различными тканями с помощью уникальной шкалы, диапазон единиц которой (единица измерения – Единица Хаунсфилда- HU, от англ. *Hounsfield units*»), соответствует степени поглощения рентгеновского излучения анатомическими структурами организма, и составляет от —1024 до +3071, т. е. 4096 чисел ослабления (Webb, Brant, 2006).

Ценность метода в онкологической практике не вызывает сомнений ни у отечественных ни у зарубежных радиологов, которые при этом отмечают, что рентгеновская компьютерная томография как метод послойной визуализации значительно повышает возможности рентгенографии в оценке состояния костной ткани и достаточно давно и успешно применяется для диагностики костных метастазов (Труфанов, 2008; Paul, 2012).

Особое значение РКТ имеет при диагностике сложных анатомических костных зон (лопатки, ребра, ключицы) где информативность стандартной рентгенографии и даже магнитно-резонансной томографии наиболее низка. За счет послойного сканирования методика КТ устраняет эффект перекрывания структур, свойственный для рентгенографии, а за счет быстрого сканирования отсутствуют двигательные (дыхательные) артефакты, характерные для МРТ (Muller et al., 2008).

Тем не менее, в диагностике костной патологии, в том числе и метастатического поражения, компьютерная томография имеет ряд ограничений. Одной из таких проблем является контрастирование костных структур, что имеет важное значение у онкологических больных. Сложность диагностики заключается в оценке уровня накопления контрастного препарата (повышения плотности) на фоне изначально высокой плотности самой кости. Еще большую плотность, часто неравномерную, имеют остеогенные первичные опухоли и остеобластические или смешанные метастазы, которая, что особенно важно, меняется под воздействием лечения и существенно затрудняет интерпретацию изображений (Кармазановский, 2005; Rybak, Rosenthal, 2001). На современных мультиспиральных

компьютерных томографах предпринимаются попытки обойти это ограничение за счет применения технологии непрерывного сканирования, расчета перфузии или т.н. технологии «вычитания». Однако такие технологии достаточно сложны технически, могут быть воспроизведены в основном на компьютерных томографах последнего поколения и на данном этапе только получают широкое распространение (Toth et al., 2014). Вследствие этого, оценка метаболизма костных структур значительно затруднена, что может вызвать определенные сложности при диагностике, например, единичных остеобластических изменений опухолевой природы небольших размеров. Как известно, единичные плотные костные островки, участки остеосклероза, визуально схожие с метастазами, могут появляться в результате перенесенных неспецифических заболеваний, а так же травм (Веснин, Семенов, 2002; Tessa et al., 2011).

Давая характеристику современной компьютерной томографии необходимо упомянуть о большом количестве различных исследований посвященных гибридным исследованиям. Так, работа (Evangelista et al., 2012) по исследованию костных метастазов показывает на повышение показателей диагностической информативности до 15% при добавлении к КТ-изображениям результатов ПЭТ-КТ сканирования. Так же исследование (Wu et al., 2012), приводит данные об однозначном повышении эффективности диагностики при ПЭТ-КТ исследовании костных метастазов в сравнении с МРТ и ПЭТ в моно-режиме. Это подтверждается мет-анализом, проведенным (Qu et al., 2012) при сравнении показателей диагностической информативности, ПЭТ, ПЭТ-КТ, МРТ, ОСГ у пациентов с метастатическим поражением костей при раке легкого.

Большое значение компьютерная томография имеет при современном планировании терапевтических мероприятий у больных с костными метастазами. В работах больших групп исследователей (Maralani, et al., 2016; Chiu et al., 2016), говорится о необходимости использовать данные спиральной компьютерной томографии в мультимодальном протоколе

планирования лучевой терапии и оценке ее результатов при костных поражениях различных локализаций. Аналогичные данные приводятся и при планировании и результатах оперативного лечения, особенно при использовании цементапластики, что показано в работах (Kim et al., 2016; Sun et al., 2014).

Тем не менее, несмотря на широкое распространение и несомненную ценность МСКТ в определении трабекулярной и кортикальной деструкции, исследователи (Scutellari et al., 2003; Raileanu et al., 2004), указывают на то, что благодаря ограниченной разрешающей способности при визуализации мягких тканей в нативных исследованиях, она не является методом выбора при оценке состояния костного мозга. Кроме того, мета-анализ (Grados et al., 2009), показывает, что рутинная рентгенография по-прежнему имеет преимущество в некоторых аспектах дифференциальной диагностики патологических переломов и не требует выполнения КТ.

Остеосцинтиграфия. Метод, основанный на введении в организм пациента тропного к костной ткани радиофармацевтического препарата (РФП) и последующей регистрации его распределения в скелете с помощью гамма-излучения изотопа, входящего в состав препарата (Simon et al., 2012). Метод наиболее эффективен в выявлении неопластических процессов в костях, сопровождающихся повышенной активностью остеобластов, т.н. «горячие очаги» - остеогенные первичные опухоли и остеосклеротические метастазы, диагностическая чувствительность сцинтиграфии в этих случаях достигает 95% (Ваганов, 2000). Анализ публикаций показывает значительную диагностическую ценность метода в идентификации патологии костной ткани у онкологических больных. Широко распространены протоколы лечения, рассматривающих остеосцинтиграфию как основную методику в алгоритме динамического наблюдения пациентов с карциномами молочной и предстательной желез и легких (Калантаев, 2006; Dotan, 2008). Так же многие авторы рассматривают остеосцинтиграфию как лучший метод для раннего выявления костных

метастазов (Демешко и др., 2012; Лупаенко и др., 2012; Cueva et al., 2009). Это обусловлено возможностью относительно быстрого одномоментного исследования всего скелета, высокой устойчивостью радиофармацевтических препаратов (РФП) к металлическим имплантатам без формирования артефактов. Тем не менее, диагностическая особенность метода заключается в том, что на результаты измерения концентрации изотопа влияют объем патологической ткани, распределение РФП в окружающих тканях, глубина залегания исследуемой области, целый ряд физических параметров: природа излучения и его абсорбционные характеристики в тканях и др, что может вызывать ту или иную погрешность результатов. Так, для остеобластических метастазов, как правило, характерна высокая активность накопления изотопа и гомогенность его включения. При остеолитической разновидности зона накопления Tc99 отличается неоднородностью, связанной с объемом и характером деструкции костной ткани. В связи с этим существует проблема ложноотрицательных результатов при диагностике метастазов, которые не имеют достаточно сильную реакцию остеобластов (Кузнецов, Зотов, 2013; Vilain et al., 2008). Так же недостатком остеосцинтиграфии является ее низкая специфичность, по данным ряда авторов, наличие ложноположительных результатов может достигать 35%. (Рыжков и др., 2007; Koga et al., 2001). Это обусловлено повышенным накоплением изотопа при любых состояниях, сопровождающихся активацией красного костного мозга - локального увеличения кровотока, повышения сосудистой проницаемости при опухолевых, инфекционно-воспалительных, дегенеративно-дистрофических процессах. Так же, помимо низкой специфичности скинтиграфия не позволяет оценить анатомо-морфологические соотношения в исследуемом отделе позвоночника и окружающих тканях, что так же снижает диагностическую ценность методики. Однако следует отметить, что метод совершенствуется, появляются новые модификации препаратов, полифазные алгоритмы исследования (Знаменский и др., 2013; Кундин и др., 2012).

Таким образом, остеосцинтиграфия является относительно недорогим и быстрым методом диагностики, и до сих пор считается эталонным стандартом для раннего выявления и оценки распространенности костных метастазов в работах многих авторов (Красный, 2010; Паша, Терновой, 2008). Тем не менее, последние исследования (Gabriele et al., 2016), показывают о необходимости ограничивать применение стандартных остеосцинтиграфии и КТ у пациентов с высоким риском прогрессирования по причине определенного количества ложно-отрицательных результатов, что создает предпосылки для дальнейшего исследования.

Эволюционным развитием остеосцинтиграфии стал метод *однофотонно-эмиссионной компьютерной томографии* (ОФЭКТ) (Christopher, Charito, 2009). Принципиальным отличием ОФЭКТ от ОСГ является возможность получать послойное распределение радиофармпрепарата в органе, с последующей реконструкцией его в двух или трехмерное изображение. В онкологической практике ОФЭКТ успешно используется для диагностики костных поражений (Tagliabue, Schillaci, 2007). Практически, метод основан на классической остеосцинтиграфии с использованием Технеция-99m, с возможностью получения аксиальных срезов, при этом некоторые авторы указывают на повышение прогностической ценности метода ОФЭКТ в сравнении с ОСГ, и на возможность избежать диагностических ошибок в некоторых случаях (Sue et al., 2009). Однако, большинство авторов сходятся во мнении, что только при дополнении ОФЭКТ рентгеновской компьютерной томографией повышается ее диагностическая значимость, позволяющая, в том числе, влиять на тактику лечения (Utsunomiya et al., 2006; Brandon et al., 2011). Проведены ряд исследований, направленных на сравнение диагностической значимости гибридных методов исследования остеосцинтиграфии, ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ в выявлении костных метастазов (Metser et al., 2006; Chakraborty et al., 2013; Kato et al., 2014). В них дается различная оценка диагностической информативности методов при костных метастазах первичных ЗНО различных локализаций. Так же ряд авторов

указывают на сложности дифференциальной диагностики костных изменений с повышенной плотностью различной этиологии (например, посттравматического характера), а так же пограничный уровень фиксации радиофармпрепарата. Анализ данных этих исследований показывает большую вариабельность полученных результатов, что определяется органной принадлежностью первичной опухоли и, соответственно, типом метастазирования, а так же набором РФП при позитронно-эмиссионной томографии (Крживицкий др., 2014). В этом аспекте, последние проведенные исследования указывают на высокую эффективность метода только при наличии остеобластических метастазов, в первую очередь, при раке предстательной железы, и минимальных преимуществ при раке молочной железы (Palmedo et al., 2015). Таким образом, ввиду новизны метода, нет четких показаний для проведения ОФЭКТ/КТ- исследования костной системы, а так же не в полной мере отработаны методологические подходы к использованию гибридных систем. Исходя из вышеизложенного, можно говорить, что для однофотонной эмиссионной томографии характерна часть тех же ограничений, что и для остеосцинтиграфии, связанных в первую очередь с наличием ложно-положительных, и ложноотрицательных результатов, что является предпосылкой для дальнейшего исследования.

Позитронно-эмиссионная томография. В основе принципа ПЭТ положена регистрация двух противоположно направленных гамма-лучей (позитрон и электрон) одинаковых энергий, возникающих в результате аннигиляции (соударения). Позитроны в природе не существуют, их получают в ускорителях элементарных частиц - циклотронах. Потенциал ПЭТ в значительной степени определяется арсеналом доступных меченых соединений — радиофармпрепаратов. Чаще всего в позитронно-эмиссионной томографии используются ультракороткоживущие изотопы - ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N и ^{15}O , с периодами полураспада 109, 20, 10 и 2 минуты соответственно. В клинической, том числе онкологической практике в подавляющем большинстве случаев используется ^{18}F –фтордезоксиглюкоза

(ФДГ). Высокий уровень накопления в патологических очагах по отношению к фону позволяет легко их идентифицировать, что делает ФДГ незаменимым в диагностике онкологических заболеваний, несмотря на наличие накопления и в активных воспалительных клетках, как гранулоциты и макрофаги (Michael et al., 2011). Проведенный ряд исследований показывает достаточно низкую специфичность ФДГ но, но никак не ниже специфичности таких внеклеточных агентов, как йод и гадолиний содержащие контрасты, используемые при КТ и МРТ (Castell, Cook, 2008). Данные литературы указывают на высокую диагностическую значимость ПЭТ с ^{18}F -(ФДГ) в выявлении костных метастазов, преимущественно литического типа (Costelloe, Chuang, 2010). Однако, анализ публикаций показывает, что среди исследователей нет единого мнения насчет места ФДГ-ПЭТ в диагностическом алгоритме костных метастазов. Проведенное исследование показало, что эффективность ФДГ-ПЭТ в выявлении остеобластических метастазов ниже, чем в обнаружении литических поражений (Huuge et al., 2009). Это обусловлено более низким потреблением глюкозы в очагах костных уплотнений, и недостаточному уровню захвата ФДГ, что приводит к ложно-отрицательным результатам. Из этого следует, что ФДГ-ПЭТ не может полностью заменить остеосцинтиграфию в выявлении костных метастазов. В ряде других сравнительных исследований остеосцинтиграфии и ПЭТ говорится о более высокой специфичности ПЭТ, за счет меньшего количества ложноположительных результатов, в то время как разница в показателях чувствительности не является статистически значимой (Ito et al., 2007; Liu et al., 2013).

Основной недостаток метода связан с производством радиофармпрепаратов, т.к. преимущественно используются ультракороткоживущие радиоизотопы, с периодом полураспада исчисляемого несколькими минутами и даже секундами, в связи с чем РФП, как правило, вырабатывают на месте проведения исследования в специализированных медицинских циклотронах.

Данное обстоятельство накладывает определенные ограничения для широкого распространения ПЭТ-сканеров, т.к. оставляет слишком мало времени на доставку и введение препарата пациенту в других ЛПУ. Так же анатомическая бедность ПЭТ-изображений, отсутствие четкой визуализации внутренней структуры может быть устранено использованием совмещенной ПЭТ/КТ системы, что еще больше удорожает использование подобных систем, хотя клинический опыт показывает, что добавление КТ к ПЭТ улучшает специфичность, а также чувствительность в диагностике онкологических заболеваний, в том числе костных метастазов (Damerla et al., 2005).

Положительной стороной метода является возможность создания новых радиофармпрепаратов, тропных к различным гистологическим формам опухолей, что формирует огромный потенциал развития метода в диагностике и лечении. Так, например, имеются работы по оценке терапии рака предстательной железы с метастазами в кости с использованием новых препаратов, производными холина (F-18-холин), которые показывает большую эффективность новых РФП в сравнении с другими диагностическими методами (Дюкаев, 2013).

Таким образом, наличие ложно-положительных и ложно-отрицательных результатов, ограниченный набор радиофармпрепаратов и необходимость, в большинстве случаев, собственной лаборатории для их производства, высокую стоимость исследования и малое количество аппаратов в Российской Федерации. Таким образом, несмотря на определенные преимущества данной диагностической процедуры, на сегодняшний момент указанные недостатки не позволяют рассматривать метод как основной диагностический инструмент при выявлении очаговых изменений в костях.

Магнитно-резонансная томография. Впервые магнитно-резонансная томография с диагностической целью была применена в 1982 г. Позже, были созданы контрастные средства для магнитно-резонансной томографии –

парамагнетики, наибольшее распространение из которых в медицине получили “Т1-агенты” - хелатные комплексы гадолиния (Gd^{3+}), индуцирующие временное изменение электромагнитных свойств окружающих тканей, являясь контрастными агентами непрямого действия (Ахадов и др., 2000; Chou, Garry, 2011).

Метод магнитно-резонансной томографии, в силу своих физико-технических свойств, имеет огромный потенциал развития. Так, в тесном контакте с врачами клинических подразделений, идет постоянное совершенствование методик МРТ, которое направлено на улучшение пространственного разрешения и скорости исследований, возможности получать функциональную и структурную информацию в естественных условиях о различных физиологических и патологических процессах в организме (МРТ-перфузия, МРТ-спектроскопия, диффузионно-взвешенная МРТ, диффузионно-тензорная МР-трактография, МР-эластография, МРТ-всего тела и др.); проводятся испытания МРТ томографов с напряженностью магнитного поля 7Т и выше (Bowtell, 2008).

Диагностические возможности МРТ в онкологии велики. Как было показано еще (Husband, Guy, 1992), имея хорошую разрешающую способность мягких тканей, МРТ, даже с использованием только стандартных последовательностей и без контрастного усиления, позволяет выявлять неопластические процессы в головном мозге, брюшной полости, малом тазу, а так же в скелетно-мышечной системе. Использование МРТ для диагностики костных метастазов широко известно и применяется достаточно давно. Однако, в силу того, что метод обладает большим спектром различных режимов сканирования, до сих пор нет единого мнения об оптимальном выборе МР-последовательностей и протоколов исследования для визуализации патологии костно-мышечной системы, которые к тому же зачастую отличны от тех, что используются при визуализации тела (Vanel et al., 2009; Michoux, 2012). Ситуация осложняется еще и тем, что практически все производители оборудования предлагают использовать

свои оригинальные модифицированные последовательности сканирования, плюс к этому и многие исследователи так же предпочитают собственные алгоритмы, в связи с чем информация о возможностях новых методик разнится и постоянно обновляется (Kim et al., 2014; Lee et al., 2015; Magland et al., 2015; Riffel et al., 2015).

Так же нет единого мнения о приоритетах МСКТ или МРТ в диагностическом алгоритме очагового поражения костных структур. Большинство авторов признает, что диагностические возможности магнитно-резонансной томографии в оценке костно-деструктивных изменений уступают КТ. Эти данные достаточно в большом объеме отражены в ранних работах конца 80-х –середины 90-х годов (Tehranzadeh al., 1989), в настоящее время значимых подобных исследований не проводится в связи с отсутствием актуальности сравнения «моно»-методов в стандартных режимах. Данное обстоятельство объясняется тем, что на магнитно-резонансных томограммах отсутствует сигнал от ионов кальция, входящего в виде соединений значительной составляющей стромы кости, и подобные участки выпадения сигнала небольших и даже средних размеров могут быть перекрыты на МР- томограммах более сильным сигналом от мягкотканых или жидкостных структур. И напротив, рентгеновское излучение, используемое при КТ, хорошо поглощается костными структурами, обеспечивая тем самым высокую контрастность исследуемого объекта. Однако при этом, многие авторы придерживаются мнения, что МРТ является единственным методом, который позволяет осуществлять прямую визуализацию костного мозга (Daffner et al., 1991), а некоторые исследования показывают совпадение результатов биопсии и МРТ, например, при лимфоме, до 85% (Ozguroglu et al., 1999). В результате, МРТ может обнаружить поражения костного мозга до возникновения кортикальной деструкции видимой на КТ, а так же перед значимой реакцией остеобластов, которая определяется при остеосцинтиграфии (Tartar et al., 2008).

Логическим развитием возможностей магнитно-резонансной томографии стало появление методики сканирования всего тела, по аналогии с КТ. В силу технических особенностей метода, данное исследование может иметь некоторые особенности на различных аппаратах, в среднем занимает не менее 30 минут и представляет собой посегментное сканирование тела с последующей обработкой и сшиванием изображений в одно целое (Clyde et al., 2009). В литературе имеются противоречивые данные об эффективности и целесообразности данной методики (Бродецкий, 2011). Из недостатков методики авторы указывают на высокую стоимость и протяженность по времени, техническую сложность выполнения, плохую визуализацию легких, ребер и некоторых других периферических зон. Так же неоднозначной особенностью является возможность выявлять случайные патологии, которые могут существенно изменять тактику лечения – как ускорять, так и затягивать процесс лечения (Шавладзе и др., 2008; Lecouvet et al., 2012).

Наибольшее практическое значение на современном этапе получает использование так называемой, мультимодальной или мультипараметрической МРТ, при которой визуальные изображения дополняются методиками, предоставляющими количественную информацию: диффузионно-взвешенные изображения, и динамическое контрастное усиление, каждая из которых имеет большой потенциал в диагностике костных метастазов.

МР-диффузия — метод, позволяющий выявлять очаги патологического изменения диффузионной способности молекул воды как опухолевого, так и неопухолевого характера, по сути, оценивая функциональную составляющую исследуемого объекта. Патофизиологические процессы, приводящие к изменению проницаемости клеточных мембран, вызывают и изменение диффузии молекул воды, что может быть выявлено на ДВИ и измерено при вычислении коэффициента диффузии (ИКД) (Dietrich et al., 2010). Этот принцип открывает широкие возможности в диагностике состояния костной системы (Herneth et al., 2007). Однако, о месте в

алгоритме обследования данной методики имеется множество мнений. Это обусловлено тем фактом, что ДВИ не заменяет стандартные режимы, а является дополнением к стандартным МР-последовательностям (Low, Gurney, 2007; Khoo et al., 2011). При этом, хотя пространственное разрешение диффузионно-взвешенных изображений сравнительно невелико, оно позволяет получить качественную и количественную информацию. Анализ последних работ показывает попытки использовать ДВИ в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных переломов позвонков (Geith et al., 2012). В оценке неспецифических изменений с использованием ДВИ ряд исследователей указывают на менее оптимистичные результаты, т.к. в некоторых случаях ДВИ мало или практически не добавляет дополнительной информации (Bley et al., 2009; Jaramillo, 2010).

Имеются работы по использованию диффузионно-взвешенных изображений всего тела в диагностике очаговых изменений костного мозга и лимфатических узлов у онкологических больных (Бахтиозин, Сафиуллин, 2010; Low, 2009). Основным недостатком методики остается бедность анатомических изображений и множественные артефакты, хотя различные исследователи и пытаются это преодолеть (Трофименко и др., 2013; Koh et al., 2012). Поэтому, при выявлении подозрительных участков исследование необходимо дополнять другими методами, позволяющими получать анатомические изображения области интереса, например, стандартной МРТ, а в некоторых случаях и КТ, что удлинит и удорожает исследование (Карельская, Кармазановский, 2010). Перспективным, но малоизученным направлением методики является возможность получать числовые выражения (измеряемый коэффициент диффузии), что представляет большой интерес в дифференциальной диагностике очаговых изменений в костях, однако в литературе имеются единичные отдельные исследования, а полученные данные являются промежуточными (Павлов и др., 2013; Ahlawat et al., 2015).

К настоящему времени имеются сравнительные исследования остеосцинтиграфии, МРТ-ДВИ и КТ в выявлении костных метастазов. Однако полученные данные разнятся: некоторые авторы указывают на равную информативность методов (Stecco et al., 2013) или преобладание радионуклидных методов перед МРТ-ДВИ (Qu et al., 2012), а часть исследователей сходится во мнении о превосходящей диагностической ценности ДВИ перед сцинтиграфией (Yang et al., 2011; Gandage et al., 2012). Помимо этого, ряд авторов указывают на различие в показателях специфичности и чувствительности методик в выявлении костных метастазов при различных первичных опухолях и говорят о необходимости продолжать исследование на большем количестве больных (Mosavi et al., 2012; Jambor et al., 2015).

Большую значимость в онкологической практике имеет МР - исследование с болюсным т.е. быстрым, одномоментным внутривенным контрастированием, позволяющее оценивать прохождение контрастного препарата по сосудистому руслу во времени. Оценка распределения, соответствующая фазам микроциркуляции парамагнетика в опухолях мягких тканей, применяется достаточно давно и к настоящему моменту уже накоплен не малый опыт (Oconnor et al., 2011). Однако использование МРТ-ДКУ при диагностике очаговых поражений костей применяется значительно реже. Существующие работы используют различные протоколы, оценивают метастазы отдельно взятых первичных нозологий, а сама методика рассматривается, в основном, как дополнение к другим диагностическим методам (Kayhan et al., 2011; Chu et al., 2013).

Таким образом, магнитно-резонансная томография обладает рядом преимуществ в диагностике очаговых поражений костей- хорошая визуализация костного мозга, паравертебральных мягких тканей, отсутствие лучевой нагрузки. Перспективными представляются новые перечисленные МР-методики, позволяющие оценивать вместе с анатомическим и метаболический компонент исследуемой области, однако эти данные не

систематизированы, исследовательские работы в этой области проводятся до настоящего времени. Недостатками МРТ в оценке состояния костной системы является сложность выявления истинно деструктивных процессов, определение характера метастатического поражения, плохая визуализация некоторых зон (лицевые кости черепа, ребра). Так же ограничением магнитно-резонансной томографии является наличие металлических имплантов, мио- и кардиостимуляторов, клаустрофобия, выраженный болевой синдром.

1.5 Лечение костных метастазов.

Современный подход к лечению костных метастазов предполагает многокомпонентный персонифицированный подход, включающий местное или системное противоопухолевое воздействие, симптоматическую и патогенетическую медикаментозную терапию. Местная терапия включает в себя дистанционную или контактную лучевую терапию, хирургическое лечение. К системной терапии относятся такие методы как гормонотерапия, химиотерапия, системная лучевая терапия, терапия бисфосфонатами (Чиссов, Давыдов, 2008). В настоящее время действует утвержденный от 21 июля 2006 приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 562 «Стандарт медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием позвоночного столба, костей таза, крестца и копчика, вторичными злокачественными новообразованиями костей и костного мозга (<http://www.oncology.ru>).

Хирургическое лечение. Существует несколько различных хирургических подходов в лечении вторичного поражения костей, включающих в том числе, резекции, протезирование, остеопластику, а так же в ряде случаев хирургическое лечение применяется по экстренным показаниям или может носить циторедуктивный, паллиативный характер (Валиев, 2006). Наиболее частыми показаниями к оперативному лечению являются угрожающий или свершившийся патологический перелом с компрессией спинного мозга,

развитием ликворного блока, острый корешковый синдром при нестабильности позвоночника в результате метастатического поражения (Чиссов и др, 2009). Существует ряд противопоказаний, в значительной степени ограничивающих применение хирургического лечения: множественность метастазов, высокоагрессивный рост первичной опухоли, в том числе, быстрое появление костных метастазов после установки диагноза и начала лечения, общее соматическое состояние пациента (Muller, Saranna, 2015).

Химиотерапия применяется при лечении практически всех злокачественных новообразований, однако эффективность ее варьируется в значительных пределах, т.к. зависит от ряда факторов, в первую очередь от гистологического типа первичной опухоли, стадии заболевания и переносимости организмом больного (Youmans, 2008). На данный момент имеется большое количество различных групп химиотерапевтических препаратов, и еще большее количество их комбинаций и схем применения, многие из которых могут быть использованы для лечения костных метастазов, обладающих чувствительностью к лекарственным препаратам, что подтверждено большим количеством коротких и длительных исследований (Diel et al., 2008). Однако, возможности этого метода к моменту диссеминации процесса часто уже ограничены и ее эффективность при метастазах в кости в большинстве случаев ниже, чем при лечении опухолей первичной локализации, и часто применяется при бессимптомных костных метастазах или в сочетании с другими методами (Борисов и др., 2006; Gonzalez-Angulo et al., 2007; Tokito et al., 2013). Так же возможности химиотерапии ограничены большим количеством побочных эффектов в результате ее токсичности, возникновении лекарственной устойчивости опухоли, а так же высокой стоимости препаратов.

Гормонотерапия- метод лечения, предполагающий воздействие с помощью гормонов или антигормонов, веществ, блокирующих рецепторы к тем или иным гормонам. Так же как и химиотерапия, гормонотерапия подразделяется

на адьювантную (дополнительная, профилактическая), которая проводится после оперативного вмешательства, неоадьювантную терапию, проводимую перед предполагаемым вмешательством, а также лечебную гормонотерапию (при неоперабельном раке, при генерализации) (Alba et al., 2008; Pronzato, Rondini, 2011). Продолжительность гормонотерапии варьируется в широких пределах, зависящих от типа опухоли и сроков наступления толерантности, но, как правило, составляет продолжительный период, и может проводиться в течении 3, 6, 12 и более месяцев (Petera et al., 2001). Применяется только у больных с гормонозависимыми первичными опухолями, в основном при раке молочной железы, предстательной железы, а так же раке эндометрия, в ряде случаев опухоль может полностью регрессировать, это же относится к отдаленным метастазам, в том числе и метастазам в кости (Parvez et al., 2003; Berteli, Paridaens, 2006).

Бисфосфанаты. В течение последних 30 лет на основе неорганических пирофосфатов разработан новый класс лекарственных веществ- бисфосфанаты, активно применяемый онкологами у пациентов с метастазами в кости (Pavlakis et al., 2005; Yuen et al., 2006). Молекулы бисфосфонатов связываются с кальцием и накапливаются в высокой концентрации в костных структурах, в котором они ингибируют остеолит, тем самым, снижая риск переломов. Другие положительные эффекты включают снижение боли у пациентов с костными метастазами и потенциально снижение смертности. Назначение бисфосфанатов показано большинству онкологических пациентов с костными метастазами вне зависимости от вида предполагаемого лечения, однако, при длительном приеме они могут вызывать осложнения, такие как атипичные переломы шейки бедренной кости, остеонекроза челюсти, желудочно-кишечные побочные эффекты или фибрилляции предсердий (Khosla et al., 2012; Reyes et al., 2015). Различные бисфосфанаты незначительно отличающиеся по структуре, разнятся по физико-химическим, биологическим, терапевтическим и токсикологическим характеристикам. При этом противорезорбционная активность различных

бисфосфанатов имеет существенные различия от нескольких единиц у препаратов первого поколения, до 1000 у препаратов последнего поколения. В настоящее время прошел клиническое исследование бисфосфанат IV поколения- Зомета (Anastasilakis et al., 2013).

Лучевая терапия. Лучевая терапия – широко распространенный во всем мире метод лечения онкологических больных. Так же широко используется при лечении костных метастазов, однако в большинстве принятых стандартов выступает в качестве паллиативного или симптоматического метода лечения (Гулидов и др., 2010; McQuay et al., 2013). Основными показаниями к проведению у пациентов со вторичным поражением костей являются болевой синдром, возникающий в результате компрессии или опухолевой инвазии нервных окончаний или спинного мозга, а так же патологические переломы (Брюзгин, 2004; Drobil-Unterberger, 2006). В случаях бессимптомного течения костных метастазов лучевая терапия проводится с профилактической целью при угрозе патологических переломов, которые могут вызвать компрессию нервных корешков спинного мозга.

Существует несколько видов лучевой терапии: дистанционное наружное облучение (дистанционная гамма- терапия, ДГТ), контактная (внутриканевая, внутриволокнистая) лучевая терапия (брахитерапия), а так же системная лучевая терапия (СЛТ) радиоактивными изотопами. Дистанционная лучевая терапия является высокоэффективным методом лечения костных метастазов различных опухолей, обладающая при этом такими важными преимуществами как неинвазивность, относительно низкая токсичность, доступность. Обзор литературных данных, основанный на изучении большого числа как ретроспективных так и проспективных исследований, свидетельствует о высокой эффективности локальной лучевой терапии (Иванова, 2008; Панышин, 2007). В целом, положительный результат достигается у 80- 85% пациентов, причем почти у половины из них регистрируется полный эффект (Важенин, 2003; Большакова и др., 2012). Метод локальной лучевой терапии в различных модификациях наиболее

эффективен при единичных метастазах, однако при диссеминированных поражениях его возможности снижаются пропорционально количеству и распространенности метастатических очагов, главным образом в связи с увеличением побочных эффектов (Хмелевский и др., 2006). Достаточно перспективным решением данной проблемы представляется использование системной лучевой терапии радиоактивными изотопами (Крылов, 2006; Солодкий и др., 2015). К преимуществам системной лучевой терапии можно отнести системное воздействие, как на явные, так и на субклинические метастатические очаги, за счет избирательного накопления в очагах костного поражения, а так же снижение лучевой нагрузки на окружающие ткани по сравнению с ДГТ. Контактная внутритканевая лучевая терапия для лечения костных метастазов практически не применяется. Однако с развитием технологического уровня медицинского оборудования все большее распространение приобретает метод абляции, который можно условно отнести к контактной лучевой терапии. На сегодняшний день наиболее известны два варианта проведения локальной абляции костных метастазов - радиочастотный и с помощью фокусированного ультразвука под контролем мультиспиральной или магнитно-резонансной томографии, а так же ультразвуковой навигации (Botsa et al., 2014; Huisman et al., 2014).

В настоящее время исследователями описано огромное количество вариантов и схем использования лучевой терапии костных метастазов, отличающихся по срокам проведения и режимам фракционирования, как в качестве моно-метода, так и в сочетании с другими видами лечения (Брюзгин, 2007; Fujino et al., 2011; Bekelman et al., 2013; Takahashi, 2014).

1.6 Оценка эффективности лечения метастатического поражения костей.

Для оценки эффективности лечения в онкологической практике используют следующие критерии: продолжительность жизни, безрецидивная выживаемость, объективные изменения размера опухоли или количества

синтезируемого опухолью продукта (например, иммуноглобулина при миеломе) и субъективные изменения. При изучении адьювантной или неоадьювантной терапии продолжительность жизни является основным критерием для объективной оценки противоопухолевого эффекта. Уменьшение опухоли и/или ее метастазов после неоадьювантной терапии и ее операбельность также свидетельствуют об эффективности лечения. Если полное излечение невозможно, целью терапии становится повышение продолжительности жизни пациента (Вышинская, 2004; Meeuse et al., 2010).

Для оценки эффекта лечения у онкологических больных большинство авторов рекомендуют использовать следующие характеристики:

-*Полная ремиссия* (полный ответ) — исчезновение всех поражений

-*Частичная ремиссия* — уменьшение исходного максимального диаметра очагов на 30% и более.

-*Прогрессирование* — увеличение исходного максимального диаметра очагов на 20% или более либо возникновение новых очагов.

-*Стабилизация* — незначительные изменения исходного максимального диаметра очагов, не позволяющие расценить результат как частичную ремиссию или прогрессирование. При этом, важнейшим фактором оценки результатов лечения является параметр «качество жизни» онкологических больных после комплексного или комбинированного лечения злокачественных новообразований (Осипов, Карякин, 2013; Чойнозов и др., 2011).

Однако данные литературы говорят о том, что разные исследователи используют отличающиеся друг от друга подходы к оценке эффекта проводимой терапии, при этом методы оценки постоянно совершенствуются, появляются новые (Cheson, 2015; Hall, Mattison, 2015; Horn et al., 2014).

С развитием лучевой диагностики, наибольшее распространение получили следующие системы оценки эффективности лечения: WHO (World Health Organization), RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), MDA-критерии. В основе этих классификаций лежит анализ изменения размеров

опухоли под действием проводимой терапии. Если диаметр опухоли можно измерить, эффективность лечения оценивается по критериям *RECIST* (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*). Очаги характеризуют как измеримые - 20 мм или более по максимальному диаметру при обычных методах исследования, 10 мм или более при спиральной компьютерной томографии (КТ). Для оценки эффективности лечения все доступные очаги (не более 5 очагов в органе или 10 у конкретного пациента) измеряют до начала терапии, при этом учитывают наибольший диаметр каждой опухоли. Суммируя эти значения для всех очагов, определяют основной параметр — исходный максимальный диаметр (Гележе и др., 2014; Blackledge et al., 2014). При этом, одним из основополагающих моментов оценочных шкал является предположение о том, что размер опухоли прямо пропорционален числу опухолевых клеток. Однако в работах ряда известных зарубежных исследователей это утверждение не является однозначным, и в таких случаях критерии RECIST не работают, например, при оценке GIST и других саркомах (Agrawal et al., 2014; Benjamin et al., 2007). По мнению авторов, значительно чаще на фоне проводимого системного лечения наблюдается длительная стабилизация процесса, которая, возможно, имеет большее клиническое значение, чем это предполагалось ранее. Кроме того, традиционные методики оценки эффективности химиотерапии не всегда соответствуют реализации воздействия таргетной терапии, оказывающей преимущественно цитостатическое, а не цитотоксическое действие на опухоль (Sailer et al., 2014; Spiro et al., 2015).

Так же следует заметить, что в ряде случаев измерение объектов может быть крайне затруднено, ввиду размытых, нечетких границ очага, его неправильной формы или наложения изображения рядом расположенных анатомических структур. Кроме того, известно, что некоторые очаги не подлежат прямому измерению, например, метастатические поражения костей, выпот, поражение лимфатических сосудов в легких или в коже, опухоли с фокусами некроза или кистами (Westhoff et al., 2014). При оценке

эффекта от проводимой терапии в костных очагах существует ряд особенностей, основными из которых является более медленное наступление морфологических посттерапевтических изменений, уровень положительного эффекта не связан напрямую с размерами очага, в подавляющем большинстве случаев в костной ткани остаются изменения, даже при наступлении полной ремиссии, что подтверждается прошлыми и новыми исследованиями (Ciray et al., 1999; Bretschgi et al., 2014; Chang, Wang, 2015). Так же следует учитывать разницу состояний развития остеобластического и остеолитического поражения, что имеет значение даже при использовании ПЭТ, как показано в исследовании (Collignon et al., 2010). Все это приводит к тому, что критерием эффективности терапии часто служит субъективная оценка болевого синдрома у пациента, ее рецидив в те или иные сроки после проведенного лечения, что и является показанием для химио-лучевого лечения (Wu et al., 2006). Для оценки интенсивности болевого синдрома существуют различные бальные шкалы, например, распространенная 10 бальная шкала, где 0 – отсутствие боли, 10- постоянный выраженный болевой синдром, слабо купирующийся применением сильных обезболивающих, в том числе наркотических препаратов.

В последние годы все чаще используется термин «контроль роста опухоли» (КРО), или tumor control rate (TCR), предполагающий достижение полной регрессии, частичной регрессии, минимального эффекта, а также длительной стабилизации. В связи с этим, возможно использование усовершенствованной шкалы оценки эффективности химиотерапии, предложенной Н. Choi (2007). В ней, в отличие от традиционных методик, осуществляется измерение 2 параметров: размера опухоли и её плотности (по данным компьютерной томографии). Критериями частичной регрессии являются уменьшение размеров первичного очага $>10\%$ или уменьшение плотности опухоли $>15\%$, а критерием прогрессирования считается увеличение опухоли $>10\%$ без 15% уменьшения плотности новообразования. Предполагается, что данный метод более точно коррелирует с

патоморфологическим ответом опухоли на терапию по сравнению с критериями RECIST, WHO (Choi et al., 2007). Суммируя имеющиеся данные, можно сделать вывод о том, что выбор критериев оценки терапии напрямую зависит от гистологического строения первичной опухоли, ее патогенеза и методов проводимого лечения. Важным выводом является тот факт, что на текущий момент нет единой общепринятой системы оценки, применяемой одинаково эффективно при всех онкологических заболеваниях.

Подводя итог, еще раз подчеркнем, что появление новых диагностических методов и методик в последние 10-15 лет обеспечило множество различных исследований, зачастую имеющих достаточно противоречивые данные, а некоторые казалось бы уже вполне решенные вопросы рассматриваются вновь. Так, в рамках диагностического алгоритма обследования онкологических больных с метастазами в кости, в научном сообществе идут постоянные дискуссии, может ли один диагностический метод заменить другой при том или ином варианте морфологического строения первичной опухоли (Bristow et al., 2008; Lecouvet et al., 2012); нет однозначного ответа, нужна ли биопсия и что делать при обнаружении единичного неопределенного очага у пациентов с онкологическим анамнезом (Eitan, Clemos, 2009; Nakamura et al., 2011). При этом в рамках развития мультимодального протокола диагностических изображений в онкологии, помимо информативности сравниваемых методов, встает вопрос о целесообразности выполнения и стоимости проведения исследований (Linton, Catto, 2012). И хотя авторами проводится не малая работа по выявлению различных «ловушек» в алгоритмах обследования (Costelloe, 2009), предлагаются различные модификации известных систем оценки (Bretschi et al., 2014; Kim, 2015), единое мнение по решению озвученных проблем отсутствует, а исследования по указанной тематике проводятся по настоящее время (Woolf et al., 2015).

Таким образом, проведенный анализ публикаций показывает, что на текущий момент недостаточно сравнительных данных об информативности и

возможностях современных методов медицинской визуализации в выявлении метастатического поражения костей и ранних рецидивов, что приводит к определённому проценту ложноотрицательных и ложноположительных заключений. Так же можно сделать вывод об отсутствии сегодня единой общепринятой системы оценки результатов лекарственного и лучевого лечения метастатического поражения костей, а исследования в этой области являются актуальными. Кроме этого, нет единого мнения об алгоритме применения диагностических методов в зависимости от вида метастатического поражения костных структур и предполагаемого вида их консервативного лечения, что и является предпосылками выполнения данной работы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1 Клиническая характеристика больных.

Согласно данным службы статистики ФГБУ «РНЦРР», с 2010 по 2014 год было выполнено 447 госпитализаций больных (в том числе повторных) по поводу выявленного злокачественного новообразования с наличием метастатического поражения скелета. На основании анализа историй болезней перечисленного контингента больных, в работу приняты результаты обследования 255 пациентов с метастатическим поражением костных структур, распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение исследуемой группы больных по полу и возрасту.

Возраст Пол	25-30	30-35	35-40	40-50	50-60	60-70	70-80	Итого:
Мужской	0	2	0	15	23	31	27	98
Жен.,	1	3	21	33	44	39	16	157

Как видно из таблицы, наибольшее количество заболевших лиц женского пола находилось в возрастном диапазоне от 50 до 60 лет, лиц мужского пола - в возрастном диапазоне 60-70 лет.

Всем пациентам, поступающим в РНЦРР и имеющим подозрение на метастатическое поражение костных структур, выполнялись остеосцинтиграфия, магнитно-резонансная томография и/или мультиспиральная компьютерная томография, а с 2013 года, с созданием центра ядерной медицины, данные остеосцинтиграфии при необходимости дополнялись однофотонно-эмиссионной компьютерной томографией.

Отбор пациентов на исследование осуществлялся по 4 основным критериям:

1. Морфологически верифицированный диагноз первичного злокачественного новообразования любой локализации
2. Очаговое поражение костных структур по данным двух или более диагностических методов (МРТ, МСКТ, ОСГ, ОФЭКТ/КТ)
3. Применение в индивидуальном плане лечения больного химио-лучевой терапии (в любых комбинациях) по поводу первичной злокачественной опухоли или ее костных метастазов (в том числе по поводу болевого синдрома).
4. Для формирования группы контроля в исследование приняты результаты лучевой диагностики 30 больных с верифицированным первичным ЗНО и изменениями в костях не метастатической природы.

Критерий 1. В ФГБУ «РНЦРР» диагноз первичной опухоли по данным гистологического исследования был верифицирован у 228 пациентов (материалы были получены путем биопсии, а так же исследованием постоперационных макропрепаратов). У 27 пациентов морфологический диагноз первичной опухоли был поставлен в других лечебно-профилактических учреждениях, предоставленные данные были подтверждены специалистами патоморфологического отделения «РНЦРР».

Наибольшее количество больных с метастатическим поражением скелета было обусловлено наличием первичной злокачественной опухоли в молочной железе (121), в предстательной железе (46), а так же при раке легкого (21). В остальных случаях наблюдались первичные злокачественные новообразования различных локализаций и степени дифференцировки. Из них рак почки был диагностирован у 16 больных (в том числе 2 рака мочеточника и 1 рак надпочечника), рак эндометрия у 9 больных, рак прямой кишки и ректосигмоидного отдела у 9 больных, рак яичников у 5 больных, рак шейки матки у 5 больных, рак щитовидной железы у 5 больных, диагноз лимфома был подтвержден у 5 пациентов. Остальные локализации были представлены незначительно: рак желудка и пищевода – 4 наблюдения,

саркома таза– 3 наблюдения, рак гортани и слизистой верхнего неба - 2 наблюдения, рак яичка – 2 наблюдения и злокачественное новообразование печени с поражением костей определялось в 2 случаях (гепатоцеллюлярный рак и холангиокарцинома), диаграмма 1.

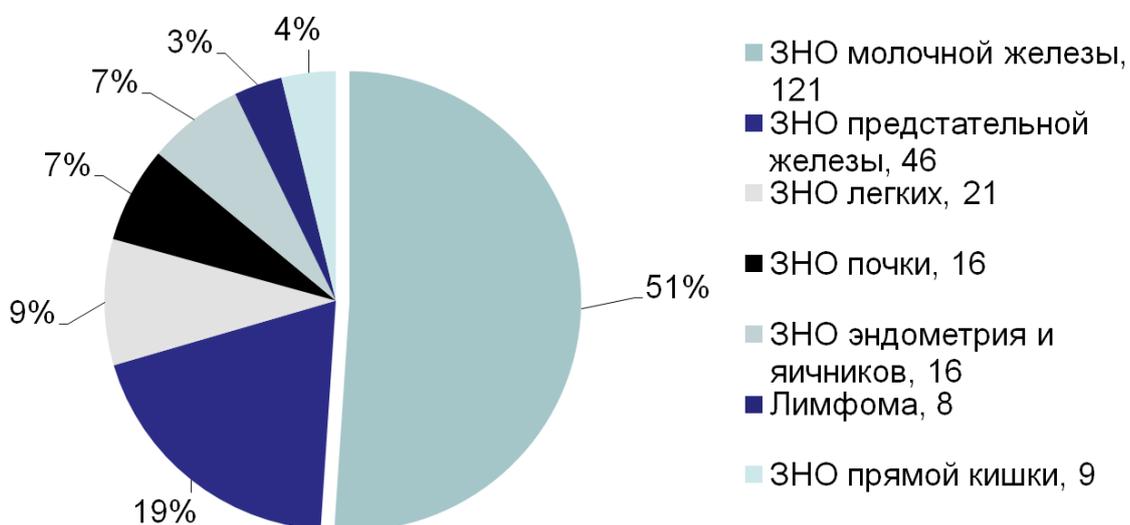


Диаграмма 1. Распределение по частоте метастазирования в кости первичных злокачественных новообразований в исследовании.

Критерий 2. В соответствии с утвержденными клиническими протоколами лечения онкологических больных, при выявлении неблагоприятных вариантов опухолей (злокачественные новообразования преимущественно низкой и средней степени дифференцировки с высокой частотой метастазирования в кости, раки различных локализаций при стадии T2 и выше) для оценки распространенности процесса и выявления отдаленных метастазов, протокол обследования включает выполнение планарной остеосцинтиграфии, как метода диагностики очаговых образований скелета. При отсутствии данных за вторичное поражение костей или другой неясной костной патологии, пациенты отправлялись на реализацию плана лечения. При выявлении изменений, требующих уточнения, в порядке индивидуального дообследования больным выполнялись компьютерная, магнитно-резонансная или однофотонно-эмиссионная томография.

Помимо этого, на этапе первичной диагностики новообразований различных локализаций или этапного контроля лечения, больным так же выполнялись МРТ или МСКТ с динамическим контрастным усилением зоны интереса (органы грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства, малого таза и головного мозга) с захватом костных структур на уровне исследования. При выявлении метастатического поражения костей, больным с целью оценки распространенности выполнялась остеосцинтиграфия всего тела, что так же позволяло включать их в работу.

Важным показанием к проведению дополнительных методов исследования, в рамках дифференциальной диагностики природы изменений было наличие болевого синдрома, обусловленного изменениями в костях – оссалгия. Степень выраженности болевого синдрома значительно варьировалась и оценивалась нами по одной из распространённой 10 бальной шкале боли, представленной в таблице 2.

Таблица 2. Распределение больных с костными метастазами в зависимости от степени выраженности болевого синдрома с увеличением уровня проявлений от 0 до 10.

Количество баллов	Характеристика	Пациенты, (кол-во, %)
0-1	боль отсутствует или проявляется эпизодически	73, (28,6%)
2 - 4	слабая боль	79, (31%)
5 - 7	умеренная боль	64, (25%)
8 - 9	сильная боль	38, (15%)
10	самая сильная боль	1, (0,4%)

Категории от 0 до 1 балла соответствовали пациенты с минимальным болевым синдромом, который проявлялся эпизодически, мог возникать в виде «ноющих» ощущений при физической нагрузке или длительном неподвижном положении тела. Группе 2-4 балла соответствовали больные с

не выраженными болевыми ощущениями, не требующих специальных средств. Группе 5-7 баллов соответствовали пациенты с умеренной постоянной болью, с незначительным эффектом от НПВС-препаратов. В группах от 8 до 10 баллов находились пациенты с распространенным метастатическим поражением и наличием патологических переломов, клиникой радикулопатии, выраженным непрекращающимся болевым синдромом, требующим применения наркотических анальгетиков и других специализированных препаратов.

Критерий 3. Ввиду значительной вариабельности типов строения, характера метастазирования и чувствительности опухоли к радиационному и химиотерапевтическому воздействию существует большое количество различных комбинаций химио-лучевого лечения. С учетом того, что оказание онкологической помощи предполагает длительные сроки проведения вплоть до пожизненного приема некоторых лекарственных препаратов, для наблюдения и контроля рассматривался период лечения сроком до полутора лет. Это решение основано на том, что комплексное лечение в целом, а так же наличие перемежающихся периодов ремиссий и рецидивов стирает четкие границы между теми или иными конкретными эффектами лечения, что отражается и на диагностической картине.

В соответствии с этим, результаты обследований анализировались так же с учетом видов получаемого лечения.

Химиотерапия была проведена 76 больным и определялась морфологической принадлежностью и чувствительностью первичной опухоли, применялась в различных последовательностях и комбинациях, соответствующих современным мировым стандартам.

Лучевая терапия была проведена 64 больным, при этом воздействие на костные метастазы происходит несколькими отличными друг от друга способами. Так, при проведении пред- или послеоперационной дистанционной лучевой терапии на область первичной опухоли в зону

облучения опосредованно попадают и костные метастазы, однако, в большинстве случаев, они не получают максимальных значений терапевтической дозы. Подобные варианты воздействия встречаются, например, при облучении передней грудной стенки при раке молочной железы, или области таза при раке предстательной железы, прямой кишки, а так же т.н. гинекологическом раке. Однако наличие выраженной метастатической оссалгии (локального или диффузного, разлитого характера) является показанием к выполнению прицельной дистанционной или системной лучевой терапии соответственно. Дистанционная лучевая терапия (ДГТ) проводилась на гамма-терапевтических установках (Clinac, Рокус-Аспект). Режимы фракционирования лучевой терапии состояли из 3х или 4х фракций по 3-4 Гр, 6,5 Гр до суммарной очаговой дозы 19,5 Гр или 26 Гр соответственно на область поражения. У этой категории пациентов присутствовал остро выраженный болевой синдром, который, как правило, был точно локализован, по шкале боли составлял от 5 до 10 баллов. Показанием к проведению системной лучевой терапии препаратами радиоактивного стронция (Стронция-89-Хлорид) было множественное метастатическое поражение костей, являющееся причиной распространенной, не резко выраженной оссалгии (4-6 баллов) нескольких локализаций, или, в ряде случаев, без точного определения ее уровня. Препарат назначался внутривенно, средняя доза составляла 100- 150 МБк, при наличии положительного эффекта процедура повторялась через 3 месяца.

Гормонотерапия назначалась при наличии чувствительности первичной опухоли к данному виду лечения, основными показаниями были рак молочной железы, (26) и рак предстательной железы- (21).

Комбинированный метод лечения включал проведение одного из видов лучевой терапии (системной или локальной) и один из вариантов лекарственной терапии начатых «одновременно» т.е. в течении одного месяца, что в нашем исследовании встречалось у 68 больных.

Кроме того, всем пациентам, (255) параллельно проводилась сопроводительная терапия бисфосфонатами 4-ого поколения (Зомета, Бондронат, Клодронат и др.) с целью восстановления кальциевого обмена, снижения воздействия остеокластов, нарушений костного метаболизма, в связи с чем отдельно этот вид лечения в исследовании рассматриваться не будет. Так же все пациенты в условиях стационара или на амбулаторном этапе получали сопроводительную терапию, важным компонентом которой являлись гемопэтические факторы роста для поддержания или восстановления кроветворной функции костного мозга, диаграмма 2.

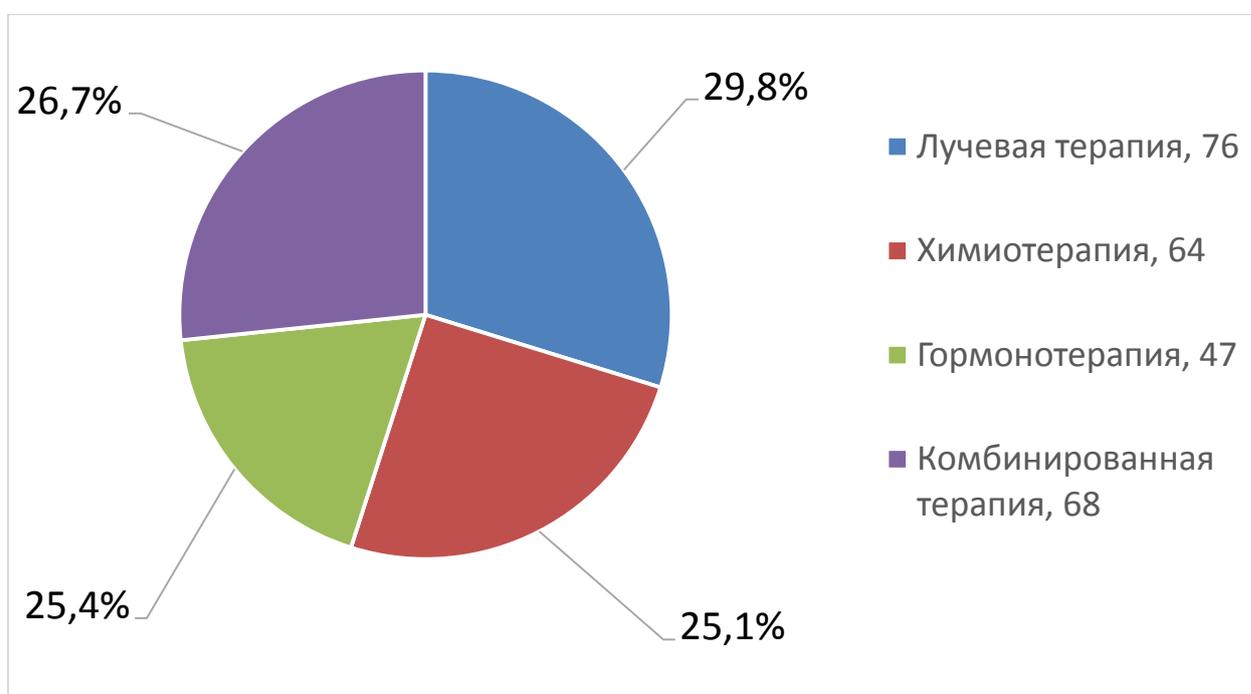


Диаграмма 2. Распределение больных с метастатическим поражением скелета в зависимости от вида получаемого лечения.

Критерий 4. Для расчета параметров диагностической информативности методов, а так же для объективизации получаемых результатов под влиянием проводимого лечения, в работе проведена корреляция метастатических и не метастатических костных изменений на основании данных обследования группы контроля. В нее включены результаты лучевой диагностики 30 больных с верифицированным первичным ЗНО и изменениями в костях не метастатической природы, а так же 120 больных основной выборки с

метастатическим поражением в костях и наличием сопутствующей костной патологии доброкачественного характера, о чем более подробно будет изложено в разделе описания групп наблюдения.

Достоверность полученных результатов подтверждена следующими данными. Диагноз метастатическое поражение костей, как на сегодня принято считать в среде профессиональных сообществ онкологов и лучевых диагностов, обуславливает наличие двух условий – морфологически верифицированного первичного злокачественного новообразования и характерной картины по данным не менее двух методов диагностической визуализации. Таким образом, при соблюдении первого условия и наличии множественного поражения, для постановки диагноза, в большинстве случаев, не требуется проведение биопсии и гистологического исследования костного поражения. При обнаружении единичного очага и неоднозначной трактовке изменений сообществом рекомендуется выполнение доступных методов исследования и динамический мониторинг с периодичностью 1 -3 месяца. В случаях отсутствия верификации первичного злокачественного новообразования или достоверных диагностических признаков метастатического поражения возможно выполнение трепан-биопсии очаговых образований в костях. Так, в стационаре РНЦРР в условиях отделения онкоортопедии за 2015 год было выполнено 9 подобных вмешательств, в результате которых диагноз метастатического поражения не был подтвержден, а выявленные по данным лучевых методов изменения соответствовали аневризмальной костной кисте, энхондроме, фиброзной дисплазии и др., - такие пациенты в исследование не включались. Так же гистологическая и макроскопическая верификация изменений в костях была проведена 6 умершим больным за время наблюдения, получавшим химио-лучевое лечение. По результатам посмертного исследования в телах позвонков и костях таза определялись очаги остеолитического поражения с наличием метастатической ткани опухоли различной степени выраженности, а так же

локальных мелкокистозных и гемморрагических изменений с наличием на этом фоне, участков остеосклероза по периферии. У 2 пациентов степень терапевтического патоморфоза очагов вторичного поражения в костях была выражена минимально, так же было подтверждено наличие распространённого мягкотканого компонента в костях таза и телах позвонков, опухолевой гипоплазии красного костного мозга, наличие патологических переломов (Рис 1).

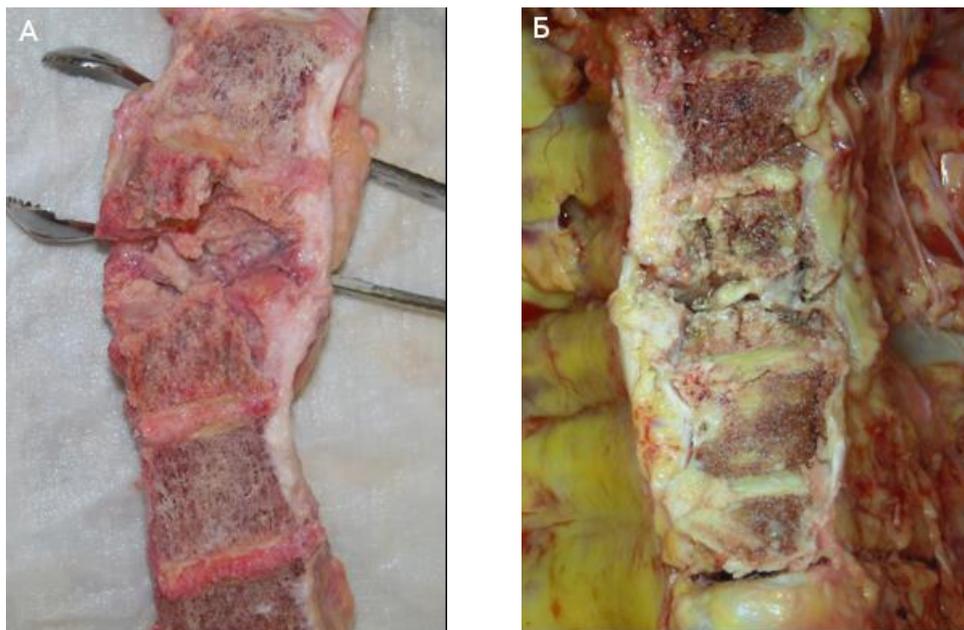


Рисунок 1. Макропрепарат пациентки В., 1954 г.р. Метастаз Th4, Th5 позвонков рака молочной железы, (А) - сагиттальный распил позвоночного столба. Компрессионный перелом. Разрыв передней продольной связки в месте крепления м/п диска. (Б) - фронтальный распил позвоночного столба. Очаги литической деструкции губчатого вещества тел позвонков. Деструкция межпозвонкового диска. Компрессионный патологический перелом 5 позвонка. Фиброз задней продольной связки.

Сформулированные признаки метастатического поражения по данным мпМРТ, ОФЭКТ/КТ обработаны методами статистического анализа в программном пакете MS Excel и Statistica, с использованием t-критериев достоверности в доверительном интервале 95%, так же рассчитаны положительная и отрицательная прогностичность разработанных признаков. Достоверность полученных диагностических критериев в костных структурах при положительном эффекте того или иного вида проводимого

лечения подтверждена сочетанным анализом двух и более лучевых методов исследования, а так же корреляцией с клиническими параметрами в виде уменьшения степени выраженности болевого синдрома, уменьшения размеров первичной опухоли и лимфатических узлов по данным диагностических методов, снижением уровня специфических онкомаркеров и нормализацией лабораторных показателей. Достоверность полученных диагностических критериев при отрицательном эффекте лечения подтверждена дальнейшими общими признаками прогрессирования заболевания в виде усиления болевого синдрома, увеличения размеров или появлением рецидива первичной опухоли, увеличения размеров ранее определяемых и появлением новых локализаций поражения, появлением патологических переломов.

Корреляционная зависимость изучаемых признаков от изменения состояния перечисленных контрольных параметров подтверждена методами вариативной статистики с использованием метода Стьюдента.

2.2. Дизайн исследования.

Работа состоит из двух последовательных этапов, что объясняется необходимым условием иметь четкую картину не подвергавшихся лечению метастатических костных изменений. Для этого на первом этапе проведен анализ результатов диагностики первичных пациентов по данным всех лучевых методов исследования, разработаны семиотические признаки, рассчитаны показатели диагностической информативности для каждого метода, проведен анализ ошибочных интерпретаций.

Второй этап работы заключается в непосредственном анализе происходящих изменений под влиянием проводимых лечебных мероприятий в группах наблюдения, разработке критериев оценки результатов консервативной терапии, и на их основе формирование дифференцированных показаний использования лучевых методов исследования за контролем состояния скелета.

2.2.1. Объект исследования. Основным объектом исследования являются метастатические изменения в костях 255 онкологических больных. Указанные изменения локализовались, в порядке убывания, - в грудном отделе позвоночника, костях таза, пояснично-крестцовом отделе, шейном отделе позвоночника, ребрах, костях верхнего плечевого пояса, костях черепа. При этом в 237 (92,9%) наблюдениях уже при первичном обследовании было диагностировано множественное поражение, и только у 18 (7,1%) пациентов – единичное. Следует отметить, что не менее чем в 30% наблюдений контуры выявляемых изменений были нечеткие, неровные, что расценивалось как диффузная или инфильтративная форма метастатического поражения. Для удобства изложения, там, где это не имеет существенного значения, например, при подсчете общего количества анализируемых изменений, мы предлагаем пользоваться термином «очаг наблюдения» или «очаговые изменения». Учитывая множественность поражения, представляется перспективным анализировать несколько метастазов у одного больного. В соответствии с этим, при генерализованном поражении костных структур, для наблюдения и анализа результатов применяемых методик, выделялись несколько (от двух до четырех) очагов. Параметром отбора являлось наличие отчетливо определяемой зоны интереса, минимальный размер которой был равен или превышал 10 мм, при этом локализация метастазов у одного пациента могла быть расположена в одной анатомической зоне или находится в различных сегментах. В случае единичной локализации варианты выбора зоны наблюдения отсутствовали, однако изначально критерием отбора было так же наличие наиболее характерной картины метастатического поражения размером не менее 10 мм. Таким образом, общее количество метастазов, включенных в анализ, равняется 643, методика расчета представлена в таблице 3.

У 49 пациентов определялись признаки патологических переломов тел позвонков, общим количеством 74. Термин «признак» в данном контексте характеризует степень выраженности изменений, которая имела различные

варианты. Так, ряд авторов, при наличии передней клиновидной деформации тела позвонка, даже незначительной степени, рекомендует относить это к свершившемуся перелому. Другие же исследователи принимают во внимание целостность замыкательных пластинок, которая может быть относительно сохранна при не резко выраженных клиновидных деформациях. Так, из указанных 49 больных (74 наблюдений), только у 26 пациентов (31 наблюдение) имелся «классический» перелом с существенной деформацией формы и снижением высоты тела позвонка более 1/3, вклиниванием вышележащего позвонка, пролабированием масс в позвоночный канал, развитием невралгической компрессией и стойкого болевого синдрома.

Таблица 3. Методика расчета включенных в исследование костных метастазов у пациентов с множественным и единичным поражением.

Количество больных с метастатическим поражением костей	Количество очагов исследования у одного больного	Значение (абс,%)	Итого, 100%
128 (мнж.)	2	256, (40%)	643
67 (мнж.)	3	201, (31,2%)	
42 (мнж.)	4	168, (26%)	
18 (ед.)	1	18, (2,8%)	

2.2.2 Группы наблюдения. Работа построена на основании анализа данных первичной диагностики и мониторинга результатов лечения двух основных групп наблюдения, состав которых определялся в зависимости от применяемых лучевых методов исследования, используемых для визуализации костных метастазов. Так же была сформирована группа контроля, в которую включены наблюдения не метастатических изменений костей.

В первую группу наблюдения вошли 123 больных, (303 метастатических очагов), у которых методом первичной визуализации костных метастазов являлась магнитно-резонансная томография. При этом 73 пациента проходили первичное МРТ-обследование по поводу выявленного злокачественного новообразования органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства, и в зоне исследования были диагностированы костные поражения. Это являлось показанием для выполнения планарной остеосцинтиграфии с целью оценки распространенности метастатического процесса. 52 больным была проведена МРТ костных структур по поводу болевого синдрома, и при выявлении метастатического поражения выполнялась остеосцинтиграфия по тем же показаниям.

Из 123 пациентов - 96 больным, 225 очагов наблюдения, магнитно-резонансная томография была дополнена контрастным усилением, из которых у 57 (156 очагов наблюдения) было проведено динамическое контрастное усиление не менее трех раз в рамках этапного контроля лечения. 77 больным, (236 очагов наблюдения) МР-исследование было дополнено диффузионно-взвешенными изображениями в различные сроки и интервалы в зависимости от плана и результатов лечения, но не менее трех раз с интервалом не менее 3 месяца. Кроме того, 33 пациентам первой группы была выполнена уточняющая мультиспиральная компьютерная томография в различные сроки. Неспецифические изменения составили 171 очаг наблюдения у 75 больных.

Во вторую группу наблюдения вошли 137 больных, (340 метастатических очагов), у которых методом первичной визуализации костных метастазов являлась остеосцинтиграфия, назначенная с целью подтверждения или исключения метастатического поражения у пациентов с верифицированным первичным ЗНО. При получении неоднозначных данных, а так же с целью оценки распространенности первичной опухоли пациентам этой группы

выполнялась мультиспиральная компьютерная томография с захватом соответствующих костных структур. Большое количество очагов наблюдения этой группы обусловлено выполнением компьютерной томографии часто захватывающей сразу несколько анатомических сегментов за одно исследование. 83 больным, 167 очагов наблюдения, в рамках оценки состояния первичной опухоли и ее метастазов компьютерная томография была дополнена динамическим контрастным усилением, выполненным не менее трех раз в рамках этапного контроля, с интервалом не менее 3 месяцев.

46 больным остеосцинтиграфия была дополнена однофотонно-эмиссионной компьютерной томографией совмещенной с компьютерной томографией в различные сроки и интервалы в зависимости от плана и результатов лечения, но не менее двух раз за весь период наблюдения, что составило 118 очагов наблюдения. Неспецифические изменения в этой группе больных составили 196 очагов наблюдения у 95 больных.

В группу контроля вошли 150 больных, основным параметром анализа которых являлись очаги наблюдения в костях не онкологической природы, общим количеством 367. При этом у 53 и 67 из этих больных присутствовали костные метастазы, являющиеся объектом наблюдения первой и второй группы соответственно, но наличие сопутствующих не метастатических костных патологий позволило их выделить в отдельную категорию, с количеством наблюдений 137 и 172 соответственно. Кроме того, в группу добавлены 30 больных с верифицированным первичным злокачественным новообразованием без метастатического поражения скелета, но так же имеющие 58 изменений в костях доброкачественного характера, что было установлено на основании КТ-МРТ и радионуклидных исследований.

Данное решение обусловлено необходимостью максимальной объективизации изучаемых явлений при метастатическом костном поражении, что может быть достигнуто путем сопоставления их с другими

патологиями, находящимися как под влиянием тех же терапевтических воздействий так и при их отсутствии.

Сформированная выборка содержала 367 зон наблюдения, из которых наибольшее количество очагов было представлено дегенеративно-дистрофическими изменениями (227), включающими остеопороз и остеопоротические деформации позвонков (87), спондилез (64), спондилоартроз (59), в большинстве случаев так же вызывающие болевые ощущения. Так же в эту группу вошли зоны жировой конверсии костного мозга (17). В 57 случаях было отмечено сочетание воспалительных изменений и трабекулярного отека костных структур, (спондилодисцит, сакроилиит), причиной которых, в большинстве случаев, являлись перечисленные выше заболевания. Достаточно частая патология – гемангиома, была представлена в 39 наблюдениях, в том числе в 4 – атипичная форма. В 44 наблюдениях отмечалось наличие посттравматических изменений в виде локальных очагов остеосклероза, застарелых линий перелома, таблица 4.

Таблица 4. Количество зон наблюдения не метастатического характера в костях у 150 онкологических больных контрольной группы.

Вид патологии неметастатического характера	Количество зон наблюдения, %	Итого, 100%
Дегенеративно-дистрофические изменения	227, (62%)	367
Воспаление/отек	57, (15,5%)	
Посттравматические изменения	44, (12%)	
Гемангиома	39, (10,5%)	

Так же, на основании результатов обследования данной группы больных были получены макроструктурные и функциональные характеристики нормальной (неизменной) визуализации костных структур, в том числе

данные динамического контрастного усиления и диффузионно-взвешенных изображений, рассмотренные в разделе 3.1

2.3 Методы исследования.

Методы исследования включали остеосцинтиграфию, которая была выполнена всем пациентам, а так же однофотонно-эмиссионную компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, мультиспиральную компьютерную томографию.

2.3.1. Остеосцинтиграфия.

Сцинтиграфия выполнялась на «гамма-камере» «Nucline DHW» с использованием моно- и дифосфатов Тс-99м активностью 370-600 МБк, в зависимости от массы тела. Данные фиксировались в течении 20-30 минут после 3 часов от момента внутривенного введения радиофармпрепарата. Оценка результатов остеосцинтиграфии проводилась качественно и количественно. Качественно (визуально, по полуколичественной шкале) определялось изменение интенсивности аккумуляции РФП в зоне интереса, изменение четкости контуров очагов гиперфиксации маркера, структура, геометрическая форма. Количественная оценка результатов сцинтиграфии включала расчет условных значений, а именно коэффициента дифференцированного накопления в зоне интереса ROI и в интактной контралатеральной или соседней аналогичной анатомической структуре (например, в ребрах, или телах позвонков). В дальнейшем проводился расчет значений указанных локализаций и соотношение их в процентном выражении, где за 100% было принято нормальное распределение РФП в неизменной костной структуре. Эффективная доза облучения, в среднем составляла 3,2 мЗв.

2.3.2. Однофотонно-эмиссионная компьютерная томография совмещенная с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ).

Данный метод представляет собой комбинацию остеосцинтиграфии и спиральной компьютерной томографии, совмещенных технически в одном аппарате. Исследования выполнялись на аппарате Philips “Precedence”, установленном в клинике ядерной медицины ФГБУ «Российский Научный центр Рентгенорадиологии» Минздрава России. При этом в качестве радиометки использовались аналогичные для ОСГ радиофармпрепараты - моно- и дифосфаты Tc-99m с активностью 370-600 МБк, вводимых пациенту внутривенно за 3 часа до исследования. КТ-сканирование проводилось по стандартной методике. Важной отличительной особенностью ОФЭКТ от стандартной остеосцинтиграфии является возможность построения трехмерной модели изотопного распределения. Таким образом, современные ОФЭКТ/КТ системы имеют возможность параллельного получения планарной, а затем объемной сцинтиграфии, при необходимости дополненной КТ-изображениями. При этом в режиме “fusion” или «слияние» имеется возможность менять соотношение насыщенности поля радиоизотопного распределения и данных КТ.

В плане организации последовательности выполнения радионуклидных обследований, всем поступающим пациентам клиники «Ядерной медицины» первым этапом выполнялась стандартная остеосцинтиграфия, по результатам которой специалистом по радионуклидной диагностике принималось решение о дальнейшем движении больного. Если полученных данных для постановки диагноза было недостаточно, то пациент перемещался на аппарат ОФЭКТ/КТ с последующим выполнением гибридного исследования без повторного введения РФП. Вычисление коэффициента дифференцированного накопления (КДН) радиофармпрепарата по данным объемной модели не осуществлялось и проводилось только по стандартной методике на основании данных планарной остеосцинтиграфии.

2.3.3. Мультиспиральная компьютерная томография.

Рентгеновская компьютерная томография выполнялась на 64- срезовой компьютерной томографе «Ingenuity CT» фирмы Philips, спиральном 16-срезовой томографе «Asteion» фирмы Toshiba, и мультиспиральном мультidetекторном 320- срезовой томографе «Aquilion one» того же производителя. Пациент располагается на спине, головой вперед, руки над головой. До начала исследования следует убрать все металлические предметы из области сканирования, что бы избежать артефактов, а так же катетеризовать локтевую вену, если предполагается исследование с контрастным усилением.

Во время исследования, как и при магнитно-резонансной томографии, необходимо обеспечить неподвижное положение пациента.

Современные томографы позволяют получать объемный «куб» т.н. сырых изображений, из которых, в последующем возможно реконструировать изображения в любой геометрической проекции, по умолчанию это происходит в сагиттальной, фронтальной и аксиальной плоскостях.

Толщина среза варьировалась от 1 (при исследовании позвоночника) до 3 мм (при исследовании костей таза), межсрезовой шаг составлял в среднем 1 мм. Полученные изображения оценивались вначале в «костном» режиме, а затем для оценки состояния паравертебральных, параоссальных тканей в «мягкотканом» режиме. При этом, при необходимости, можно получать и сохранять отдельные серии срезов в указанных режимах.

Этапы проведения исследования при МСКТ:

1. Проведение топографической разметки во фронтальной и сагиттальной проекции
2. Исследование без внутривенного болюсного контрастного усиления зоны интереса в мягко-тканном и костном режимах.
3. Исследование после внутривенного болюсного контрастного усиления в мягко-тканном и костном режимах.

Исследование с внутривенным болюсным введением контрастного препарата выполнялось в следующие фазы:

– артериальная фаза контрастирования (начало фазы 15 сек от начала введения контрастного препарата или сканирования с применением программ расчета начала сканирования в зависимости от скорости контрастирования грудного отдела аорты – программы sure start, bolus tracking)

– венозная фаза контрастирования (начало фазы - задержка сканирования- 50 сек от начала введения контрастного препарата)

– отсроченная фаза контрастирования (начало фазы через 5 мин от начала введения контрастного препарата).

Использовалось устройство для внутривенного введения рентгеноконтрастных веществ (автоматический инжектор)-MEDRAD Stellans Sx. Для внутривенного введения применялись не ионные йод-содержащие контрастные средства- «Оптирей 350», «Ультравист 370» (лекарственная форма: раствор для инъекций). Так же для осуществления внутривенного введения контрастного препарата использовались одноразовые системы для автоинъекторов, внутривенные канюли (катетеры).

Объем вводимого контрастного препарата рассчитывается по формуле:

$$V_{к.в} = (t_{скан} + 10) \times U_{введ}, \text{ где}$$

$t_{скан}$ – время сканирования одной фазы

$U_{введ}$ – скорость введения контрастного препарата.

Оптимальная скорость введения контрастного препарата 2,5 -3.5мл в сек, в зависимости от состояния периферических вен. Введение контрастного препарата осуществляется в периферическую вену (локтевая вена) с помощью внутривенной канюли (катетера). Для введения оптимально применять катетер G20, D1, 1mm, L33mm, поток 61ml/min.

Лучевая нагрузка на пациента рассчитывается индивидуально аппаратом и зависит от массы тела, плотности тканей и в среднем составила 11мЗв (максимально -18 мЗв, минимально -8 мЗв).

2.3.4. Магнитно-резонансная томография.

Технические характеристики метода. Исследование проводилось на высокопольных магнитно-резонансных томографах «Signa» 1,5Т фирмы General Electric, и «Atlas» 1,5 Т фирмы Toshiba с напряженностью магнитного поля 1,5 тесла, с использованием тельных и спинальных катушек. Толщина сканируемого слоя варьировалась от 3 до 8 мм, в зависимости от зоны исследования, однако, наилучшие результаты достигнуты при ширине слоя 4-5 мм, и межсрезовым шагом 0,1 мм – 0,5 мм.

Поле обзора составляло от 24 до 40 см, в зависимости от зоны исследования и роста пациента. Следует заметить, что качество изображения и время сканирования напрямую зависит от величины матрицы, в нашем исследовании, в большинстве случаев, она составляла 256 x 256 пикселей. На время сканирования и качество изображения так же непосредственно влияет количество повторений сбора сигнала. Оптимальным является 2-3 повторения, при котором достигается наилучшее соотношение сигнал/шум, однако увеличивается время.

Исследования проводились во всех трех анатомических плоскостях, при этом при исследовании позвоночного столба предпочтительно выполнение сагиттальных и аксиальных проекций, а при исследовании костей таза – аксиальных и фронтальных.

Существенное значение в практике МРТ имеют так называемые динамические артефакты (особенно при выполнении диффузионно-взвешенных последовательностей), которые возникают в результате движений самого больного или различных физиологических процессах. С учетом строгих требований к фиксированному, неподвижному положению

пациента во время исследования (не менее 20- 30 минут), непосредственно перед сканированием нередко требуется проведение премедикации седативными и обезболивающими средствами пациентам с выраженным болевым синдромом. Источниками второй группы артефактов могут являться пульсаторные движения ликвора в субарахноидальном пространстве, дыхательные движения грудной клетки, пульсации сердца или больших сосудов, которые в наибольшей степени выражены при исследовании грудного отдела позвоночника. Стандартным методом улучшения качества изображения в этих случаях является синхронизация по дыханию и ЭКГ. Однако, как показывает наш опыт, данные методики достаточно сложны в техническом плане, значительно удлиняют время МР-исследования, а конечный результат не всегда бывает удовлетворителен. Эффективным методом уменьшения динамических артефактов является наложение так называемой пресатурации – избирательное отсечение МР-сигнала от той или иной области в процессе сканирования.

Используемые методики.

При проведении магнитно-резонансной томографии использовались стандартные методики T1ВИ, T2ВИ, инверсия-восстановление в режиме подавления сигнала от жира (STIR, FatSat, FS) которые к настоящему моменту изучены достаточно и имеют подробное описание в большом количестве источников литературы.

Наиболее новыми и значимыми методиками в нашей работе является проведение и оценка результатов динамического контрастного усиления, диффузионно-взвешенной МРТ.

Магнитно-резонансная томография с динамическим контрастным усилением (МРТ-ДКУ).

Известно, что вместе с ростом опухоли происходит и образование патологической сети сосудов, обеспечивающей кровоснабжение, и в

конечном результате, ее жизнеспособность. Из этого следует, что изменения окружающего сосудистого русла так или иначе отражаются на состоянии опухоли и наоборот, а значит, могут являться критерием состояния и оценки проведенного лечения. С учетом этого, в диагностической практике последнее десятилетие используется методика динамического (или болюсного) контрастного усиления, позволяющая избирательно оценивать артериальную, венозную и отсроченные фазы циркуляции крови в структурах, в том числе в мягкотканых новообразованиях различного генеза (см. обзор литературы). По мере развития, а так же под воздействием различных факторов лечения, опухолевые клетки претерпевают различные стадии трансформации и лечебного патоморфоза, и хотя костные структуры имеют существенные отличия от всех остальных органов и тканей, мы считаем, что общие указанные принципы применимы и к ним тоже. В соответствии с этим, мы предлагаем адаптировать и использовать методику ДКУ для оценки костных структур, которая бы учитывала особенности строения, метаболизма и течения патофизиологических процессов.

На примере строения позвонка и функционирующего костного мозга в нем можно отметить, что их кровоснабжение имеет достаточно сложную архитектуру, осуществляется из разных источников (не менее 2-х), а в самой структуре, помимо густой капиллярной сети имеются сосудистые лакуны или синусы, замедляющие и даже в ряде случаев локально останавливающие кровоток на несколько минут. С другой стороны, вены костного мозга имеют широкий просвет, низкое сопротивление, большую емкость, которая является механизмом приспособления к приему крови, поступающей из артериального звена, и дополнительно кровяных клеток из костного мозга. Данное обстоятельство обеспечивает достаточно низкое давление в венах и, следовательно, отток крови из микроциркуляторного русла костного мозга превалирует над ее притоком. Все вышеуказанные факторы, а так же наличие плотных костных элементов (костных трабекул)

позволяют утверждать о замедленной в той или иной степени скорости кровотока непосредственно в костных структурах.

Это одно из значимых утверждений, которое учитывалось нами при разработке протокола ДКУ для костных структур. Здесь важно отметить, что в литературе имеется множество работ, предлагающих различные подходы к выполнению данной методики. Одним из достаточно распространенных современных протоколов при исследовании мягких тканей является непрерывное сверхбыстрое (6-8 секунд) сканирование зоны интереса после введения парамагнетика в течении различного времени (как правило (3-4 минуты)). Однако, как показывает практика, существенным недостатком такого протокола является сниженное качество изображения в результате увеличения скорости сканирования, повышенная чувствительность к артефактам движения, а так же большое количество повторений (более 50).

С учетом замедленной скорости кровотока и перфузии в костных структурах, еще в большей степени выраженной у пациентов проходящих химио-лучевое лечение, существенной необходимости в выполнении сверхбыстрых МР-последовательностей при исследовании костей, на сегодняшний день, мы не видим. Таким образом, при исследовании очаговых изменений в костях мы предлагаем оригинальный 5-ти фазный протокол динамического сканирования: первое исследование выполняется нативно, т.е. до введения контрастного средства. После этого, не выдвигая пациента из туннеля томографа, с помощью автоматического шприца и венозного удлинителя осуществляется внутривенное введение парамагнетика в объеме 15-20 мл, и физ-раствора в объеме 10-15 мл, время инъекции составляет 20 секунд. Скорость введения контрастного препарата находится в пределах от 1,5 до 2,5 мл/сек, что зависит от состояния сердечно-сосудистой системы пациента. Если скорость введения минимальна, рекомендуется увеличить паузу инъекции на 5 секунд - до 25 секунд. По окончании введения начинается сканирование артериальной фазы, затем через еще 25 секундную задержку сканирование следующей (венозной) фазы. Следующее повторение

происходит в интервале от 2 до 3 минут (ранняя отсроченная фаза), пауза после венозной– 50 секунд, и поздняя отсроченная фаза, проведенная на 5-6 минуте, (задержка составляет 150 секунд от предыдущей), таблица 5.

Таблица 5. Временные характеристики протокола динамического контрастного усиления при МРТ.

Гемодинамическая фаза	Задержка перед началом, сек	Время выполнения МР-последовательности, сек
Нативная	0	12-14
Артериальная	20-25	12-14
Венозная	25	12-14
Ранняя отсроченная	50	12-14
Поздняя отсроченная	150	12-14

Как видно из таблицы, исследование проводится с использованием быстрых последовательностей в режиме T1 с подавлением сигнала от жировой ткани, (протокол «LAWA» на аппаратах General Electric и протокол «Dynamic» на аппаратах Toshiba). Время выполнения одной последовательности составляет 12-14 секунд для сагиттальной, корональной и аксиальных проекций. В качестве контрастного агента нами использовались известные препараты гадолиниевого ряда- «Магневист», «Омнискан», «Оптимарк». Для болюсного введения использовался автоматический двухколбовый инжектор «Оптистар».

Методика анализа данных ДКУ.

Современная интерпретация результатов контрастного усиления при магнитно-резонансной томографии, так же как и при остеосцинтиграфии, заключается в качественной и количественной оценке характера распределения парамагнетика. В основе качественного анализа лежит визуальная интерпретация изображений врачом- рентгенологом, при которой оценивается характер и уровень накопления парамагнетика в объекте с той или иной степенью

достоверности. Количественный анализ представляет собой математическую обработку полученных данных и построения на их основе кривых или карт распределения контрастного средства в сосудистом русле, органах и тканях в зависимости от времени. Для этого полученные изображения необходимо выстраивать в зависимости от времени, а не от пространственного расположения срезов, как это происходит при стандартном исследовании. Это значит, что томограммы выполненные на одном и том же уровне располагаются последовательно в ряд от нативной до поздней фазы, что позволяет построить кривую распределения парамагнетика в зависимости от времени в любой точке. Для этого на рабочей станции, или непосредственно на рабочей консоли, на фазовой серии томограмм выделялся интересующий нас участок. Для стандартизации процедуры измерения и объективизации постпроцессинговой обработки, мы использовали зону интереса по форме соответствующую геометрически правильному кругу размером 10 x 10 мм. При этом достаточно сделать выделение на одном любом скане, после чего произойдет автоматическая экстраполяция ROI на всю серию. При построении необходимо строго соблюдать пространственно-анатомические ориентиры, по возможности выбирать наиболее однородную зону, исключать крупные сосуды.

В исследовании оценивались следующие основные параметры графической кривой: общий тип графика, зависящий от фазового распределения парамагнетика (стадии накопления и стадии выведения), а так же уровень и скорость максимального накопления контрастного вещества в артериальную фазу. Вспомогательными параметрами анализа были время максимального накопления контрастного вещества вне зависимости от фазы, и время артериального пика. Следует отметить, что эти два параметра могут иметь одинаковые значения или отличаться. Так, время артериального пика, возможно измерять только при наличии пика как такового, - т.е. быстрого высокого подъема уровня контрастного вещества. Время же максимального накопления контрастного вещества может наблюдаться в любую фазу

микроциркуляции и не зависит от наличия или отсутствия артериального пика, хотя и может совпадать с ним (Рис 2).

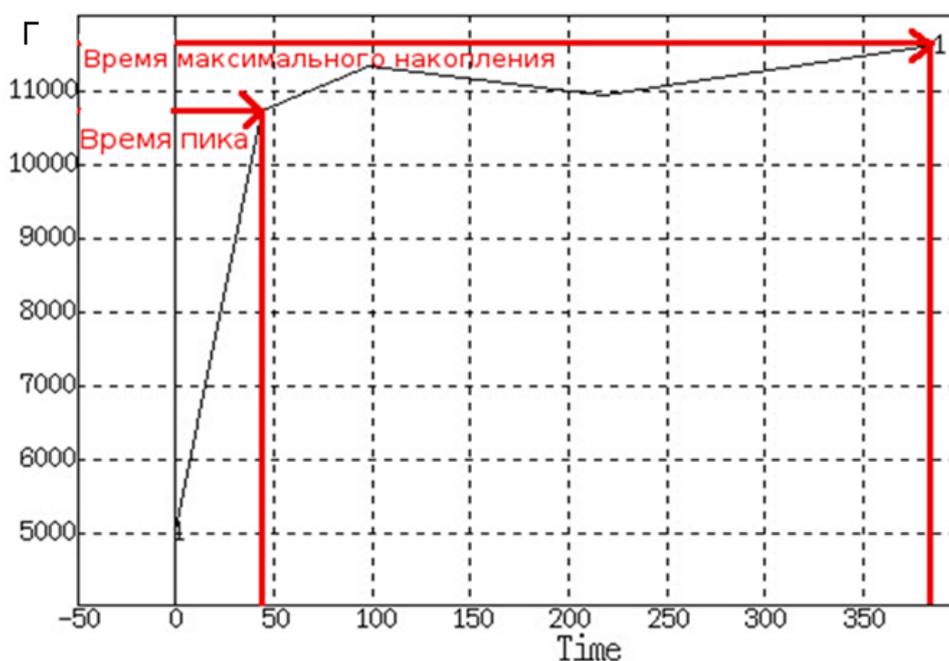
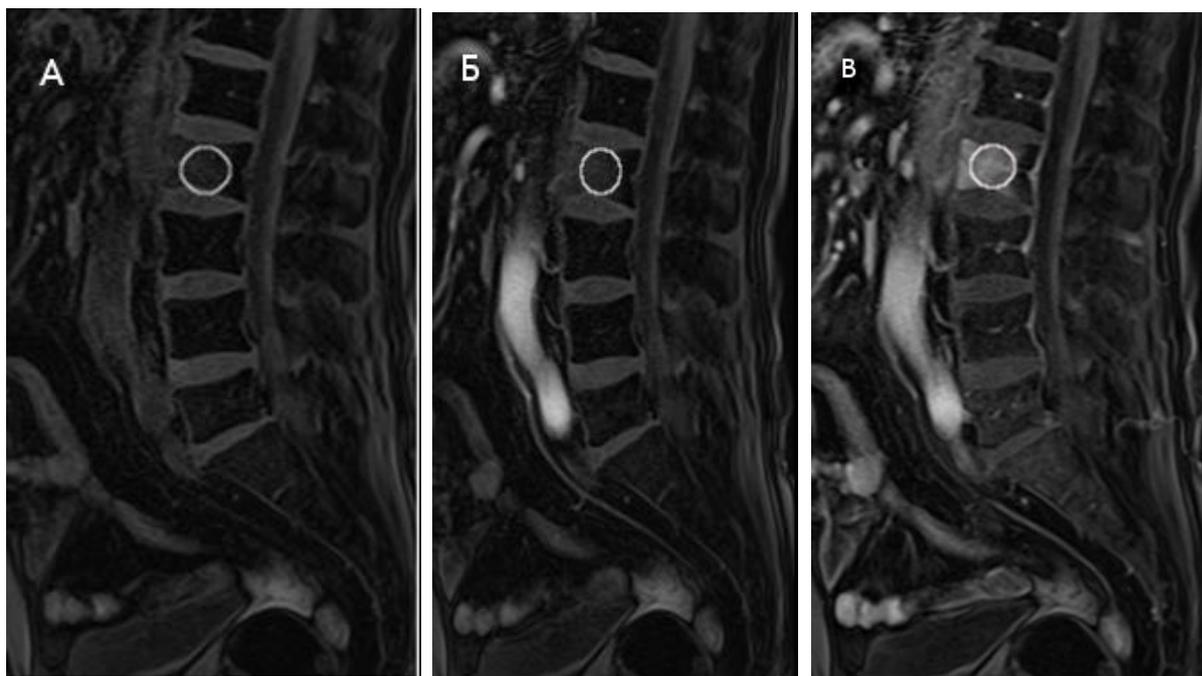


Рисунок 2. Магнитно-резонансная томография поясничного отдела позвоночника, сагиттальная проекция, очаг поражения в теле L2. (А), (Б), (В),- изображения нативной, артериальной и венозной фазы в режиме T1FS; белым кругом выделена зона интереса (ROI), на основании которой построена кривая изменения интенсивности МР-сигнала в зависимости от времени, условно соответствующая концентрации парамагнетика, позволяющая так же измерять время достижения артериального пика и время максимального накопления контрастного вещества (Г).

Завершая описание методики, можно отметить, что динамическое контрастное усиление при магнитно-резонансной томографии имеет существенное значение в нашей работе, что объясняется основными принципами онкогенеза. Важнейшими параметрами оценки результатов контрастного усиления являются скорость и максимальный уровень накопления парамагнетика в артериальную фазу, а так же скорость и тип циркуляции в отсроченные фазы, что формирует общий характер кривой контрастирования.

Диффузионно-взвешенные изображения.

Второй значимой методикой в работе является проведение и оценка результатов диффузионно-взвешенной МРТ (ДВ-МРТ, DWI, DW-MRI). Выполнение ДВ-МРТ проводилось в сагиттальных и аксиальных плоскостях с максимальным значением В-фактора равным 1000. Получаемые изображения преимущественно оценивались в изотропном режиме .

Стандартные технические параметры диффузионно-взвешенных последовательностей имеют некоторую вариабельность на томографах различных производителей, используемые в данной работе при исследовании костей представлены в таблице 6.

Таблица 6. Параметры диффузионно-взвешенных изображений при исследовании позвоночника и костей таза.

Параметры сканирования	Значения
TR	2000 - 3800
TE	100
FOV	30 x 27
Толщина среза, шаг	5мм /0мм
Матрица	256x256
Naq	12

Современные диффузионно-взвешенные протоколы позволяют измерять скорость диффузии в количественном выражении за счет расчета измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) на специальных для этого картах ADC (apparent diffusion coefficient). Данный параметр чувствителен к практически любым изменениям, происходящим в структурах измеряемого объекта и может быть оценен визуально и количественно. Визуальная оценка основывается на параметре яркость-контрастность изображения, и находится в диапазоне от условно «яркого» до условно «темного». Количественное представление ИКД выражается в цифровом значении области интереса (ROI), и на различных аппаратах так же имеет определенную вариабельность, заключающуюся в значении числового порядка после запятой (как правило, третьей-четвертой цифры после запятой (0,001) на аппаратах производства фирмы «Тошиба»). Для удобства восприятия, одной из принятой форм написания является минус третья степень (10^{-3}), например, $1,1 \times 10^{-3}$.

Зона интереса ИКД совпадает в нашем обследовании с зоной интереса обследуемых очагов вторичного (метастатического) поражения в стандартных МР-режимах, и соответствует размеру 10 x 10мм.

2.4. Статистическая обработка данных.

Для расчета параметров медицинской диагностической информативности изучаемых методов и методик в исследовании использовался принцип решающей матрицы, а так же некоторые прогностические тесты. В рамках первичной диагностики возможность получения сомнительного результата не учитывалась, каждый случай оценивается либо как норма, либо как патология. Таким образом, при любом исходе возможны только 4 вышеуказанных результата – Ложно-положительный (ЛП), ложно-отрицательный (ЛО) результат, и истинно-положительный (ИП) и истинно-отрицательный (ИО) результат, схема 1.

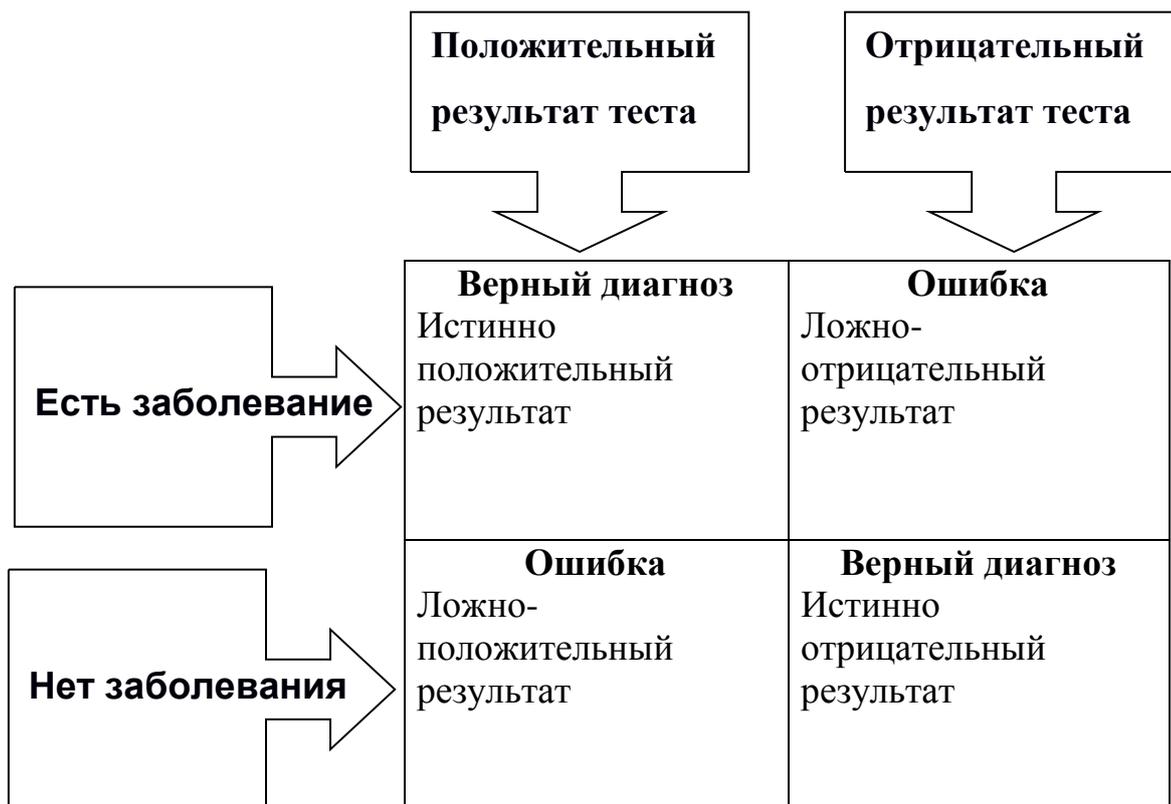


Схема 1. Решающая матрица для оценки диагностической информативности изучаемых методов.

Для характеристики информативности диагностических методов исследования использовались объективные параметры, именуемые операционными характеристиками исследования:

-Чувствительность (Se, sensitivity)

-Специфичность (Sp, specificity)

к вспомогательным критериям информативности относятся:

-Точность (Ac, accuracy)

-Прогностичность положительного результата (+VP, positive predictive value)

-Прогностичность отрицательного результата (-VP, negative predictive value)

Чувствительность (Se) – это способность диагностического метода давать правильный результат, который определяется как доля истинно положительных результатов среди всех проведенных тестов.

Определялась по формулам:

$$1) \quad SE = \frac{TP}{D^-} \times 100$$

где TP- истинно положительные результаты исследования;

D^- количество всех заболевших

$$2) \quad SE = \frac{TP}{TP+FN} \times 100$$

где TP – истинно положительные результаты;

FN – ложноотрицательные результаты.

Специфичность (Sp) – это способность диагностического метода не давать при отсутствии заболевания ложноположительных результатов, который определяется как доля истинно отрицательных результатов среди здоровых лиц в группе исследуемых. Данный показатель определялся по формулам:

$$1) \quad SP = \frac{TN}{D} \times 100$$

где TN- истинно отрицательные случаи;

D- здоровые пациенты

$$2) \quad SP = \frac{TN}{TN+FP} \times 100$$

где TN – количество истинно отрицательных результатов

FP – количество ложноположительных результатов

Точность (Ac)- это доля правильных результатов теста (т.е. сумма истинно положительных и истинно отрицательных результатов) среди всех обследованных пациентов. Расчет производился по формулам:

$$1) \quad Ac = \frac{TP+TN}{D+D^-} \times 100$$

где TP – истинно положительные результаты;

TN- истинно отрицательные результаты;

D- все здоровые пациенты;

D^- - все пациенты с заболеванием.

$$2) \quad Ac = \frac{TP+TN}{TP+TN+FP+FN} \times 100$$

где TP – истинно положительные результаты;

TN- истинно отрицательные результаты;

FP – количество ложноположительных результатов;

FN – ложноотрицательные результаты.

Таким образом, точность показывает, сколько всего правильных результатов получено в ходе применения данного метода исследования. Иногда этот критерий называют показателем диагностической эффективности и обозначают как *De- diagnostic efficiency*, диагностическая эффективность.

Кроме того, с практической точки зрения для оценки результатов исследования интерес представляет вероятность совпадения заключения с окончательным диагнозом. Для этих целей в работе использованы показатели прогностичности.

Прогностическая ценность метода (predictive value) – вероятность наличия заболевания при условии известного результата диагностического исследования, рассчитывается на основании данных о чувствительности и специфичности.

Прогностичность положительного результата- это вероятность заболевания при положительном (патологическом) результате диагностического исследования.

Прогностичность отрицательного результата – вероятность отсутствия заболевания при отрицательном (нормальном) результате диагностического теста.

Чем чувствительнее тест, тем выше прогностическая ценность его отрицательного результата (т.е. возрастает уверенность врача в том, что отрицательные результаты исследования отвергают наличие заболевания). Наоборот, чем специфичнее тест, тем выше прогностическая ценность его положительного результата (т.е. врач может с большей уверенностью считать, что положительные результаты подтверждают предполагаемый диагноз).

Прогностичность положительного результата (+PV, PVP) – это пропорция истинно положительных результатов среди всех положительных значений теста. Данный показатель определялся по формуле:

$$PVP = \frac{TP}{TP+FN} \times 100$$

где TP – истинно положительные результаты;

FN – ложноотрицательные результаты.

Прогностичность положительного результата определяется как частота его совпадения с заболеванием и, таким образом, показывает, насколько велика вероятность наличия болезни (синдрома, симптома) при положительных результатах исследования.

Прогностичность отрицательного результата (-PV, PVN) – это пропорция отрицательных результатов теста среди всех отрицательных значений.

Показатель определяется по формуле.

$$PVN = \frac{TN}{TN+FP} \times 100$$

где TN – истинно отрицательные результаты;

FP – ложноположительные результаты.

Прогностичность отрицательного результата определяется как частота его совпадения с отсутствием заболевания. Данный критерий показывает насколько велика вероятность того, что пациент здоров, если результаты исследования отрицательные.

Для определения достоверности результатов, в том числе полученных диагностических признаков, характеризующих наличие метастатического поражения костей и доверительных границ были использованы следующие формулы:

- для средних величин (M): $M_{ген} = M_{выб} \pm tm$
 - для относительных показателей (P): $P_{ген} = P_{выб} \pm tm$
- где $M_{ген}$ и $P_{ген}$ - соответственно, значения средней величины и относительного показателя генеральной совокупности;
 $M_{выб}$ и $P_{выб}$ - значения средней величины и относительного показателя выборочной совокупности;
 m - ошибка репрезентативности;
 t - критерий достоверности (доверительный коэффициент).

Данный способ применялся для определения степени вероятности полученных результатов (диагностических признаков) выборочной совокупности в генеральной совокупности.

Обязательным условием для применения способа является репрезентативность выборочной совокупности. Для переноса результатов, полученных при выборочных исследованиях, на генеральную совокупность необходима степень вероятности безошибочного прогноза (P), показывающая, в каком проценте случаев результаты выборочных исследований по изучаемому признаку (явлению) будут иметь место в генеральной совокупности.

В работе степень вероятности безошибочного прогноза (P) нами определена на уровне 95%, что для большинства медико-биологических исследований считается достаточной, т.к. число случаев генеральной совокупности, в котором могут наблюдаться отклонения от закономерностей, установленных при выборочном исследовании, не будут превышать 5%.

При $n > 30$ степени вероятности безошибочного прогноза при $P = 95\%$ - значение $t = 2$.

При $n < 30$ величина t при соответствующей степени вероятности безошибочного прогноза определялась по специальной таблице (Н.А. Плохинского).

Вычисление ошибки репрезентативности относительного показателя осуществлялось по формуле:

$$m = \sqrt{P \times q / n}$$

Вычисление доверительных границ средней величины генеральной совокупности ($P_{ген}$) рассчитывалось по формуле $P_{ген} = P_{выб} \pm tm$.

В завершении отметим, что достаточно большой объем данной главы в основном обусловлен подробным рассмотрением различных методик и методов, что являлось предпосылкой для разработки оригинальных модификаций и в целом отражено в задачах исследования.

ГЛАВА 3. МАТЕРИАЛЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВИЧНОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОСТНЫХ СТРУКТУР, ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ СКЕЛЕТА.

3.1 Визуализация нормальной анатомии костных структур по данным изучаемых лучевых методов исследований.

Знание исходных данных изучаемых анатомических структур является необходимым условием диагностического успеха в трактовке выявляемых изменений. Для получения нормальной семиотической картины костных структур по данным стандартных и современных используемых методик, таких как динамическое контрастное усиление и диффузионно-взвешенные изображения проанализированы данные мпМРТ, МСКТ 30 неизменных анатомических сегментов исследуемой выборки больных, а так же данные остеосцинтиграфии 30 больных контрольной группы.

Как показал анализ, полученные изображения, отражающие нормальную структуру всего скелета или его сегментов не нашли существенных отличий от уже ранее опубликованных в литературе работ по данному разделу.

Из особенностей изображений, получаемых при остеосцинтиграфии, можно отметить относительно низкое пространственное разрешение, практически полное отсутствие визуализации мягких тканей. Нормальная картина остеосцинтиграфии отражает фоновое распределение радиоиндикатора в костных структурах и может иметь участки повышенной фиксации в месте внутривенной инъекции. При анализе следует учитывать суммационный характер изображений, например, крыльях подвздошных костей, в результате чего изображение имеет локальное усиление сигнала, которое должно быть, при правильном положении пациента на столе, симметрично. Так же следует помнить, что накопление радиофармпрепарата в почках,

мочевом пузыре имеет физиологический характер. Это объясняется наступлением экскреторной фазы в среднем в сроки 2-4 часа от введения, после чего радиофармпрепарат начинает выводиться из организма с мочой, что фиксируется на сцинтиграммах как повышенный процент накопления РФП в почках и в проекции мочевого пузыря, и может быть причиной ложноотрицательных результатов в костях таза.

По данным магнитно-резонансной томографии в стандартных режимах наилучшая визуализация позвоночного столба определялась в сагиттальной плоскости в T2ВИ и STIR последовательностях, с адекватной дифференцировкой тел позвонков, м/п дисков, позвоночного канала. Для оценки паравертебральных структур применялась аксиальная проекция в тех же режимах. Из особенностей отметим недородную визуализацию костного мозга в T1ВИ, T2ВИ, STIR последовательностях за счет перемежающихся островков красного и желтого мозга. Это отражает баланс липидных и водных протонов в костном мозге, в результате разного химического состава которого возможно оценить примерный баланс между красным и желтым костным мозгом. Получение изображения костных структур грудной клетки (за исключением позвоночного столба) в большинстве случаев было сопряжено с дыхательными артефактами.

На T1ВИ на до контрастных изображениях основными гиперинтенсивными структурами являются эпидуральные жировые включения в позвоночном канале и в проекции отростков позвонков. Так же при нормальной МР-картине позвоночного канала визуализируются венозные сплетения, расположенные в переднем и заднем субарахноидальном пространстве и имеющие сниженный сигнал на T2ВИ, и иногда гиперинтенсивный на T1ВИ, например, при начальных проявлениях венозного стаза. Особенностью нормальной картины позвоночного столба при внутривенном контрастном усилении (вне зависимости от скорости введения) является визуализация в средней трети тел позвонков линейного усиления сигнала от позвонковых

вен, идущих вдоль замыкательных пластинок и имеющей диаметр 1-3 мм (Рис 3).



Рисунок 3. Магнитно-резонансная томография шейного отдела позвоночника, сагиттальная проекция. (А)- T2ВИ- позвоночный столб с четкой дифференцировкой тел позвонков, м/п дисков, позвоночный канал с визуализацией спинного мозга, субарахноидальных пространств. (Б)-T1ВИ – позвоночный канал, тела позвонков, м/п диски дифференцируются в более узком диапазоне «серой шкалы» (В) - T1ВИ +С – зоны накопления парамагнетика по неизменному сосудистому руслу (видны позвоночные вены в центральной части каждого позвонка) .

При проведении МРТ костей таза желательно начинать исследование в корональной проекции, позволяющей получить изображение подвздошных, крестцовых, седалищных, лонных костей таза. В дальнейшем рекомендуется проведение исследования в трансверсальной плоскости на область интереса, при которой четко визуализируются кости таза, крестцовый канал, корешки конского хвоста, их выход через боковые отверстия. Как и при исследовании позвоночника имелись возрастные особенности –появление после 40—45 лет зон повышенного сигнала в T1, T2ВИ за счет замены красного костного мозга желтым, содержащим повышенное количество адипоцитов. При исследовании в T1, T2ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани зоны дистрофии костного мозга выглядели либо изо- либо гипоинтенсивно, что позволяло провести дифференциальную диагностику с другими изменениями.

Наибольший интерес в разделе представляют данные нормальной картины ДВИ и ДКУ. Проанализированы результаты диффузионно-взвешенных изображений 30 больных, что составило 106 зон наблюдения различной локализации без метастатического поражения. Несмотря на относительную бедность диффузионно-взвешенных изображений, при корректно настроенном протоколе исследования указанные изображения имеют приемлемый уровень контрастности, что подчеркивается при визуализации, например, тазовых костей, имеющих в норме измененную (замедленную) по отношению к мягким тканям степень диффузии. Это подтверждается при измерении коэффициента диффузии на ADC-картах, по данным которого в 75% измерений, (45/60), значения его были настолько низки, что в числовом аппаратном выражении равнялось нулю. В 25% измерений, (15/60), значения ИКД были так же предельно низки и находились в диапазоне $0,1-0,2 \times 10^{-3}$ (Рис 4).

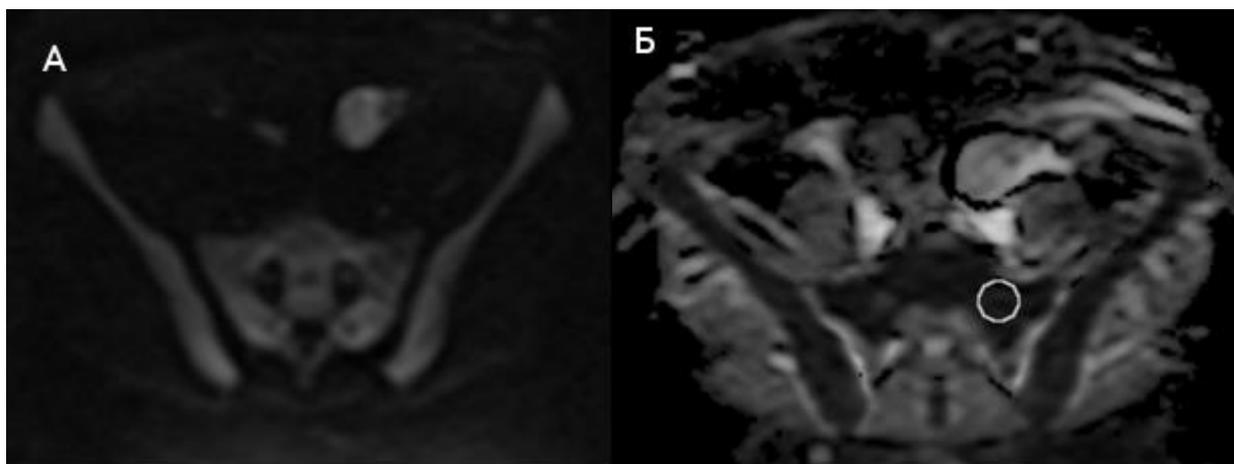


Рисунок 4. Диффузионно-взвешенные изображения костей таза, нормальная анатомия пациентки 57 лет. (А) - повышенный гиперинтенсивный сигнал соответствует замедленной диффузии от костей таза на фоне гипоинтенсивных мягких тканей. (Б) - на ADC- построениях ИКД в зоне интереса у данной пациентки имеет нулевое значение.

Кроме того, на основании анализа 46 измерений тел позвонков выявлена относительная разница в значениях ИКД желтого и красного костного мозга. Так, в 15 измерениях, 32,5%, неизменного красного костного мозга значения ИКД были достоверно выше и находились в пределах $0,3 - 0,4 \times 10^{-3}$, а в 14 прицельных измерениях, 30,5% желтого костного мозга значения ИКД были

ниже и находились в пределах $0,1 - 0,2 \times 10^{-3}$. Однако, как показала практика, такое деление возможно не всегда ввиду мелко-дисперсных конверсий костного мозга представляющих смешанную картину, что наблюдалось в 17 случаях, 37%. Максимальные и минимальные значения ИКД находились в указанных пределах, однако минимальное (1-2 мм) смещение ROI влияло на получаемые результаты и должно быть соотнесено с данными T1ВИ и STIR последовательностей.

Большое значение имеет нормальное распределение парамагнетика при динамическом контрастном усилении. Для получения исходных данных, мы проанализировали характер распределения контрастного вещества в грудном и брюшном отделах аорты – 30 наблюдений, в 80 неизменных телах позвонков всех отделов позвоночника, в паравертебральных мягких тканях поясничной области, включающих мышечно-связочный аппарат.

При методически правильном выполненном исследовании, аорта имеет характерный уникальный тип графического отображения циркуляции. Он заключается в резком повышении контраста в артериальную фазу до наиболее высоких значений в сравнении с другими объектами, с последующим, столь же резким спадом уровня в венозную фазу, дальнейшим постепенным выведением в отсроченные фазы. При сравнении грудного и брюшных отделов аорты характер контрастирования существенно не изменялся, однако может иметь некоторую вариативность в максимальном уровне накопления в зависимости от пола и возраста. Так же аналогичная картина, но с более низкими гемодинамическими показателями была отмечена во всех основных магистральных артериальных сосудах (Рис. 5). При исследовании венозного русла, наоборот, определялась задержка повышения уровня накопления парамагнетика на 30-40 секунд с достижением максимальных значений в интервале 40-60, после чего определялось постепенное снижение интенсивности сигнала (концентрации парамагнетика) в отсроченные фазы.

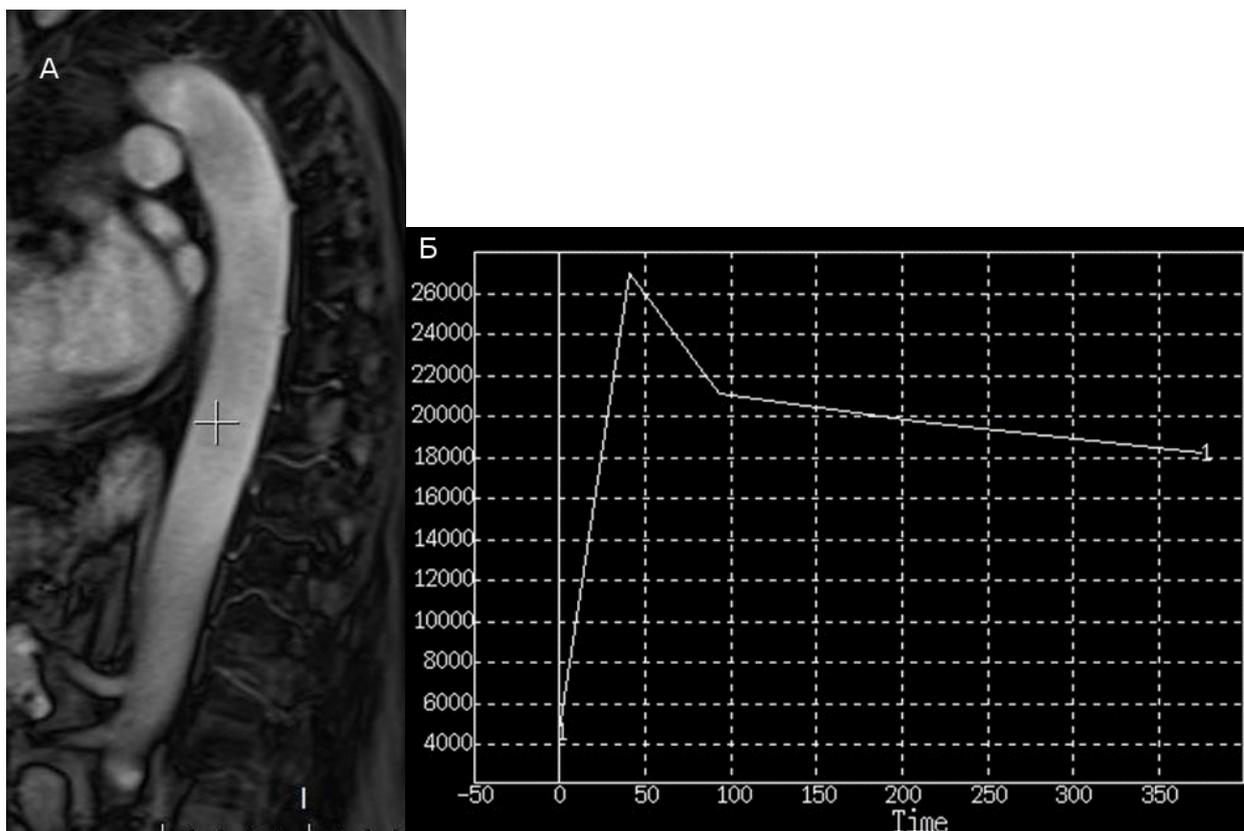


Рисунок 5. Характер циркуляции парамагнетика в грудном отделе аорты, (А), при динамическом контрастном усилении. Характерное пикообразное накопление контрастного препарата до максимальных значений в организме в артериальную фазу с последующим его медленным выведением, соответствующее нормальной циркуляции крови и контрастного вещества в магистральных артериях (Б).

При анализе более 80 неизменных позвонков удалось установить, что характер распределения контрастного вещества в нормальном позвонке так же имеет достаточно типичную картину, которая наблюдалась в 63 случаях, (78,7%). При этом отмечается умеренная фиксация парамагнетика в артериальную фазу, незначительное повышение уровня в венозную с аналогичной скоростью выведения в раннюю отсроченную, постепенное выведение в позднюю отсроченную. Общий тип контрастного усиления в артериальную, венозную и раннюю отсроченную фазы имеет характерный рисунок с «треугольником» наверху. Мышечно-связочный сегмент, как правило, имеет умеренное накопление контраста в артериальную и венозную фазы, выражено замедленное выведение в отсроченные фазы (Рис б).

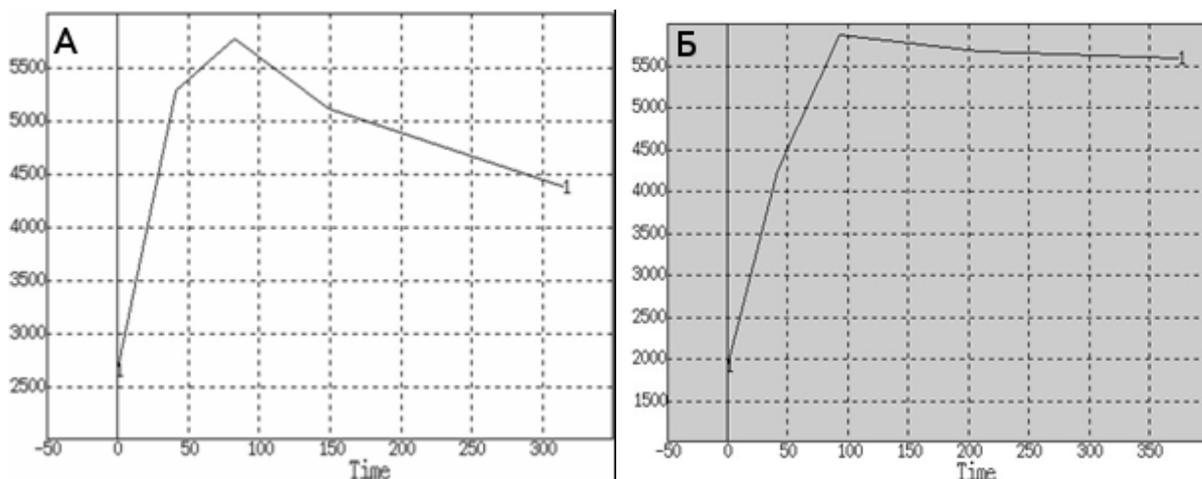


Рисунок 6. График нормальной циркуляции парамагнетика в теле грудного позвонка женщины 58 лет (А) - четко определяются все фазы циркуляции парамагнетика, с наличием характерной картины «незавершенного треугольника» наверху. (Б) – график нормальной циркуляции в мягких тканях (мышечно-связочный сегмент, поясничная область). Умеренное повышение уровня контраста в артериальную фазу (в пределах 4000-6000 ед.) с последующей медленной циркуляцией в отсроченные фазы.

Важно отметить, что на данный момент, в результате технических особенностей метода, при магнитно-резонансной томографии не существует единой стандартной системы оценки уровня яркости/контрастности изображений, как например, единицы Хаунсфилда при компьютерной томографии. В результате этого, каждым производителем применяются некие условные параметры, которые не имеют существенного значения в отрыве от контекста, и на разных томографах могут отличаться друг от друга, как по методике расчета, так и по непосредственным числовым выражениям. Это значит, что полученные значения не являются прямыми показателями концентрации контрастного вещества в межклеточном пространстве, а отображают степень повышения интенсивности сигнала, в сравнении с до контрастными значениями. В этой ситуации необходимо использовать относительные величины, дающие информацию при их сравнении, в первую очередь «норма – патология», а так же сравнение различных видов патологий между собой (Рис 7).

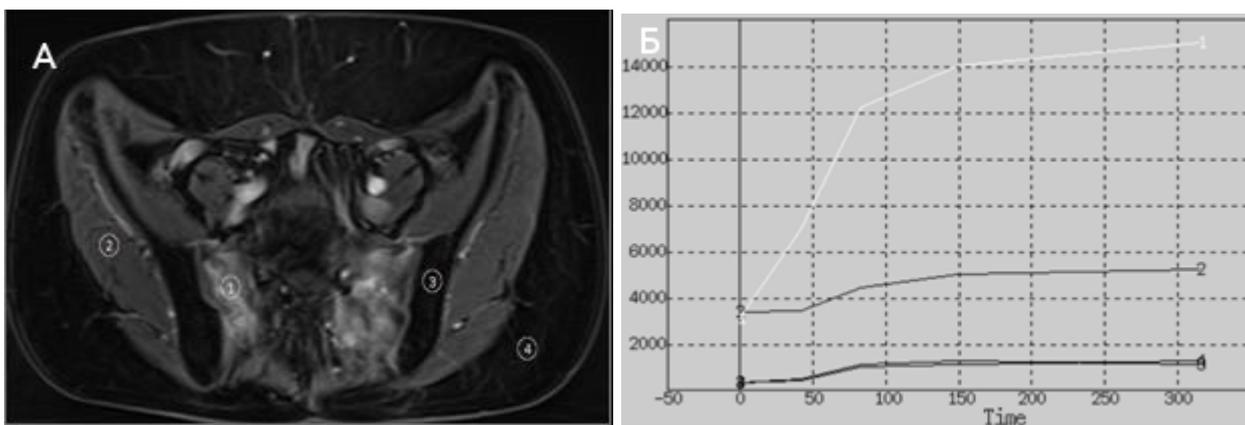


Рисунок 7. Магнитно-резонансная томография костей таза с динамическим контрастным усилением. (А)- на Т1ВИ повышенная неоднородная фиксация парамагнетика в крестцовых костях с обеих сторон. (Б)- графическое отображение ДКУ. ROI 1- график накопления контрастного препарата соответствующий зоне метастатического поражения –высокий пик накопления в артериальную фазу (до 14000 ед.) с последующим постепенным накоплением парамагнетика, ROI 2 – соответствует нормальному накопления контрастного вещества в мышцах (5000 ед.), ROI 3 и ROI 4 - наиболее низкий уровень фиксации парамагнетика, соответствует телу подвздошной кости и подкожно-жировой клетчатке (менее 2000 ед).

При компьютерной томографии в костном режиме хорошо определялась внутренняя структура и кортикальные поверхности всех исследуемых костей. Как показало исследование, в норме плотность костных структур была не одинакова - наибольшая плотность определялась в костях таза, длинных трубчатых костях. Плотность позвонков составляет 100-150 единиц Хаунсфилда и должна быть равномерно распределена между телами (плотность одного позвонка не должна отличаться от другого более чем на 5-10 HU). На современных магнитно-резонансных и компьютерных томографах присутствует математическая функция построения трехмерной модели исследуемого объекта – т.н. рендеринг. Однако, полученные изображения в большей степени имеют демонстрационный характер, для постановки диагноза без анализа нативных изображений используются редко.

Заканчивая раздел, отметим, что визуализация большинства анатомических структур находит свое отображение при МР-КТ томографии,

однако, можно предположить определенные приоритеты методов исследования в зависимости от локализации, что будет проверено дальнейшим исследованием. Нативные исследования не дают представления о функциональном состоянии, и требуют выполнения дополнительных методик (ДКУ, ДВИ) что в совокупности с данными остеосцинтиграфии отражающей процессы метаболизма костной ткани, позволяют проводить всестороннюю оценку исследуемых структур. Полученные данные мы расценивали как нормальную МРТ - КТ-картину, что послужило точкой отсчета для разграничения нормы и патологии, для выработки семиотических критериев костных метастазов.

3.2. Лучевая семиотика метастатического поражения костей до лечения по данным современных методов визуализации.

Проанализированы данные 255 больных (643 очага наблюдения) с метастатическим поражением костей. Наиболее четко тип поражения определялся по данным мультиспиральной компьютерной томографии или ОФЭКТ/КТ, а по отдельным результатам остеосцинтиграфии и магнитно-резонансной томографии, в ряде случаев высказаться о природе метастаза представлялось затруднительным, однако сочетанный анализ двух методов позволял разграничивать различные варианты поражения, что будет более детально рассмотрено в исследуемых группах.

3.2.1. Лучевая семиотика метастатического поражения костей первой группы наблюдения.

В первой группе наблюдения, 123 больных, 303 очагов наблюдения, внутренняя структура и характер изменений определялись при *магнитно-резонансной томографии* за счет наилучшей визуализации костного мозга. При этом отмечалась вариабельность картины при различных нозологических вариантах и локализациях первичных опухолей. В случаях единичного остеолитического поражения, (7) очаги имели относительно

четкие, ровные контуры, гипоинтенсивный сигнал на T1ВИ, изо- или гиперинтенсивным сигналом на T2ВИ, и гиперинтенсивный в режиме STIR. При этом у 2 пациентов определялось наличие выраженного мягкотканого компонента с наличием патологического перелома тела позвонка инфильтрацией прилежащих мягких тканей. При единичном остеобластическом поражении (4) определялся гипоинтенсивный сигнал в T1ВИ и T2ВИ, в режиме подавления сигнала от жировой ткани МР-сигнал имел повышенные характеристики.

В случаях множественного поражения (292 очагов наблюдения), в режиме T2ВИ, в 273 наблюдениях, (93,5%) отмечалось наличие неоднородного, более низкого относительно неизменных позвонков МР-сигнала, (ошибка репрезентативности в генеральной совокупности при $P=95\%$, равняется $P_{ген.} = 93,5\% \pm 2,88\%$). В режиме STIR, в 286 наблюдениях, (97,9%) МР-сигнал имел неоднородные с наличием гиперинтенсивных включений характеристики, ($P_{ген.} = 97,9\% \pm 1,68\%$).

Различный генез развития метастатических очагов так же обуславливал отличные друг от друга типы визуализации по форме поражения: очаговые изменения регистрировались в 129 наблюдениях, (42,5%), и характеризовались относительно четкими, ровными или бугристыми контурами, что было характерно для 57 остеолитических и 31 остеобластических поражений. В 62 наблюдениях, (20,5%), был выявлен мелкоочаговый с тенденцией к слиянию характер поражения, зона измененного сигнала была гетерогенной структуры неправильной формы, имела относительно четкие контуры, что было характерно для 53 остеолитических и 43 остеобластических поражений. В 112 наблюдениях, (37%), отмечалось наличие смешанного типа поражения в виде распространенных диффузно-очаговых изменений костных структур, с неровными нечеткими контурами. В 67 наблюдениях, (22,1%) отмечалось наличие экстраоссального мягкотканого компонента размером более 1 см. Таким образом, на основании степени интенсивности МР- сигнала в T2ВИ и

STIR-последовательностях установлено, что остеолитический характер поражения в первой группе встречался в 110 наблюдениях, (36,3%), 74 остеобластический, (24,4%), и смешанный в 119 наблюдениях, (39,3%), (Рис 8).

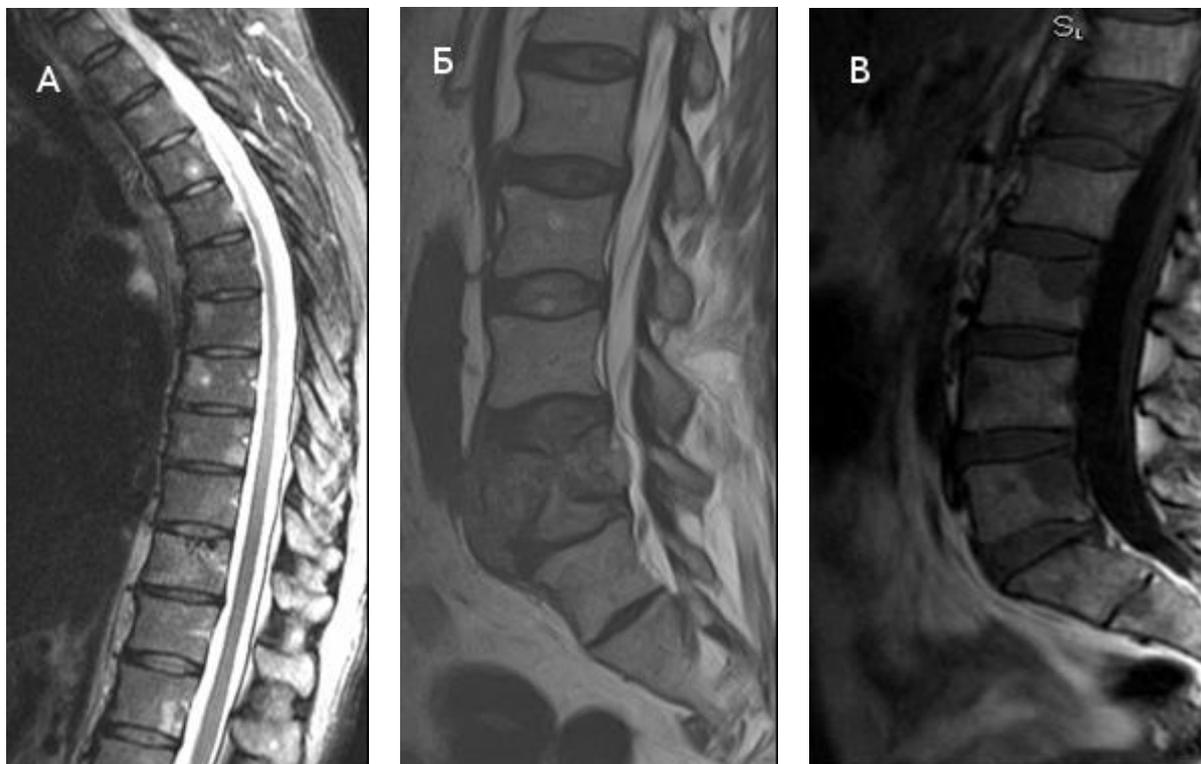


Рисунок 8. Магнитно-резонансная томография, различные варианты визуализации метастатического поражения. (А) - в режиме STIR множественное мелкоочаговое поражение (мелкоклеточный рак легкого), (Б) - на T2ВИ единичный метастаз с наличием мягкотканого компонента (светлоклеточный рак почки), (В) - на T1ВИ множественное очаговое поражение (рак молочной железы)

При дополнении магнитно-резонансной томографии внутривенным контрастным усилением (225 очагов наблюдения), без использования автоматического шприца (69), в отсроченную фазу при всех типах поражения определялась умеренная фиксация парамагнетика в зоне изменений с появлением, т.н. «эффекта выравнивания» - уровень интенсивности сигнала становился изоинтенсивным окружающему сигналу от неизменной части костной структуры на T1ВИ, что было отмечено в 47 наблюдениях, (68,1%). При наличии экстраоссального мягкотканого компонента (67) отмечалось гетерогенное накопление парамагнетика, а в 36

наблюдениях, (37,2%) при достижении больших размеров (более 2 см) определялся периферический тип накопления, с отсутствием фиксации в центре, что соответствовало полостям некроза.

57 больным, 156 очагов наблюдения, было выполнено динамическое контрастное усиление с использованием адаптированного протокола «РНЦРР», (см. гл. 2). Дополнительно было проанализировано 41 ROI в экстраоссальных мягкотканых компонентах.

На основании проведенного анализа выявлено 4 основных варианта распределения контрастного вещества, характерных для метастатического поражения костей любого характера, не подвергавшихся терапевтическому воздействию. Как было отмечено во 2-ой главе, имеется достаточно большое количество параметров оценки кривых распределения контрастного агента. Для более понятной систематизации всех существующих вариантов представляется целесообразным рассматривать, в первую очередь, характер движения парамагнетика в сосудах, капиллярах и межклеточном пространстве зоны интереса, соответствующий фазам гемодинамики. Таким образом, предложенная классификация характеризует уровень и скорость прохождения контрастного средства в артериальную, венозную и отсроченные фазы, на основании чего и формируется общий тип кривой.

Вариант 1. Интенсивное накопление, быстрое вымывание.

Данный вариант патологической микроциркуляции выявлен у 18 больных (51 очаг наблюдения), (31,5%), и характеризовался быстрым подъемом уровня парамагнетика в артериальную фазу с последующим быстрым его вымыванием в венозную и отсроченную фазы. При этом типе скорость накопления и вымывания контрастного препарата приблизительно соответствуют друг другу, или может наблюдаться умеренное превалирование скорости в артериальную фазу. При анализе полученных данных, уровень накопления контрастного агента соответствующий первому

варианту, в 49 наблюдениях, (96,1%) был выше в 2 и более раз (максимально в 7,5 раз) в сравнении с не измененной аналогичной костной структурой. Столь интенсивное накопление объясняется патологически высоким уровнем метаболизма в опухолевом очаге, что обуславливает большую скорость кровотока. Причиной быстрого вымывания является наличие патологической сети сосудов с множественными шунтами, отсутствием клапанов между ними, что обеспечивает быстрый сброс крови. В результате этого, особенностью данного варианта является тенденция к стиранию фазового разделения циркуляции контрастного вещества за исключением периода накопления и периода вымывания (Рис 9).

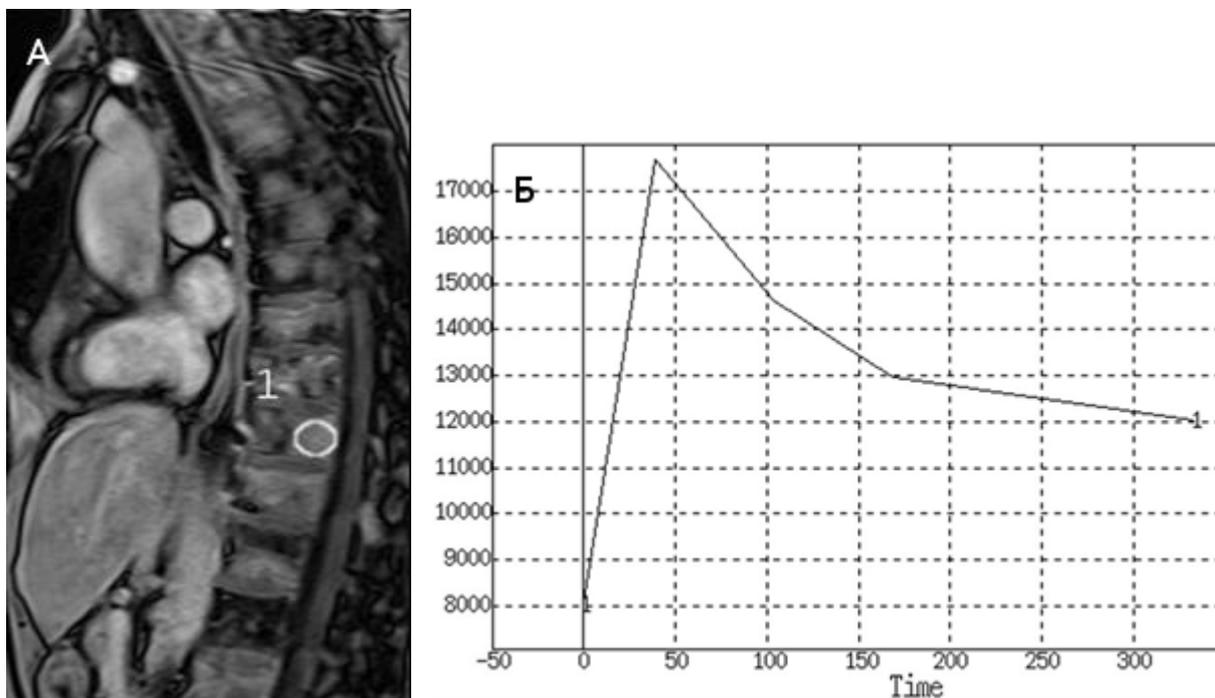


Рисунок 9. Пациентка Б. 1963 г.р., аденокарцинома молочной железы, метастазы поражения позвоночника. (А) - МРТ грудного отдела позвоночника, в телах позвонков множественные очаги повышенного накопления контрастного препарата, ROI-1 соответствует очаг поражения в 8-ом грудном позвонке. (Б) – Характер фазовой циркуляции парамагнетика при ДКУ: быстрое интенсивное накопление в артериальную фазу, быстрое вымывание в венозную и раннюю отсроченную фаз, скорости накопления и вымывания контрастного препарата приблизительно равны.

Наиболее часто данная картина наблюдалась при низкодифференцированной аденокарциноме молочной железы (11 пациентов, 27 очагов наблюдения), при мелкоклеточном раке легких (4 пациентов, 13 очагов) и

немелкоклеточном у 3 пациентов, 8 очагов наблюдения. Указанный вариант соответствует описанному в литературе типу контрастирования «wash-out» при метастазах во внутренние органы. Полученные данные позволяют предположить значительную перестройку и разрушение костной структуры с заменой ее мягкой метастатической тканью и патологическим повышением уровня метаболизма в очаге. Это подтверждается результатами МСКТ, по данным которой у этих больных определялся преимущественно остеолитический характер поражения костных структур той или иной степени выраженности.

Подобная картина наблюдалась и в большинстве внекостных солидных компонентах, 37/41, (90%), характер динамического внутривенного контрастного усиления в которых соответствовал указанному варианту микроциркуляции с характерным признаком отсутствия значимого фазового разделения циркуляции парамагнетика (Рис 10).

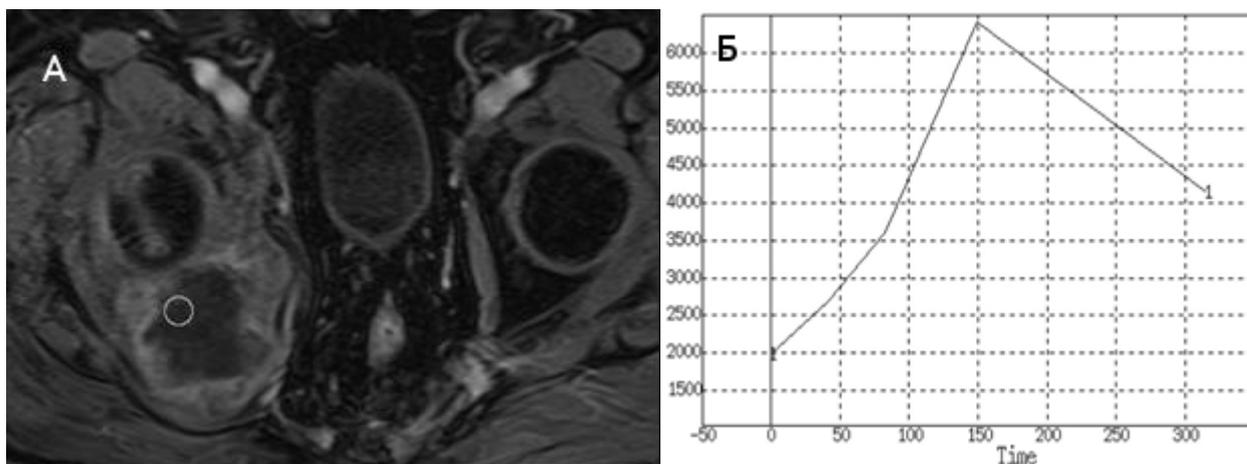


Рисунок 10. Пациент Д., 1944 г.р., аденокарцинома предстательной железы (индекс Глиссона 8, G3), метастатическое поражение костей. (А) МРТ-ДКУ-T1FatSat, очаг деструкции в правой седалищной кости с наличием экстраоссального мягкотканого компонента с полостью некроза в центре, ROI-1. (Б) ДКУ- ROI-1 регистрирует график быстрого накопления и быстрого вымывания контрастного препарата при невысоком максимальном значении накопления, отсутствие четкого разделения фаз гемодинамики.

При этом было отмечено, что с увеличением размеров мягкотканого компонента отмечался относительно низкий уровень фиксации

парамагнетика (в среднем не превышающими в 1,2 – 1,5 раза в неизменном костном участке и гораздо ниже, чем в исходном метастатическом костном очаге), что определялось в 33 наблюдениях, (80,5%). Это можно объяснить появлением достаточно выраженных полостей распада, и сниженным уровнем метаболизма в результате некроза и больших размеров метастатической опухоли.

Вариант 2. Интенсивное накопление, медленное вымывание, «промежуточный» тип.

Второй вариант микроциркуляции определялся у 26 пациентов, (74 очага наблюдения), (45,5%), и встречался в очагах остеобластического, остеолитического или смешанного варианта поражения. Из характерных признаков было отмечено наличие быстрого подъема концентрации контрастного препарата в артериальную фазу с последующим более медленным его вымыванием в венозную и отсроченные фазы. Данный вариант микроциркуляции встречался наиболее часто, был наиболее вариативен и объединял в себе метастазы различных первичных опухолей.

Давая характеристику второму варианту была отмечена уникальная и важная, на наш взгляд, особенность. Как следует из раздела «Методика МРТ-ДКУ» и «Норма», для оценки характера патологической микроциркуляции и отчасти понимания патогенеза данного процесса, нами было проведено исследование в анатомически схожих непораженных костных структурах, в данном случае, в соседних неизменных позвонках. В результате было отмечено, что характер циркуляции парамагнетика в очаге поражения напоминал вариант контрастного усиления в не измененной костной ткани. Было высказано предположение о том, что патологическая метастатическая ткань имеет повышенный уровень метаболизма, но при этом структурно является в определённой степени тождественной нормальным тканям организма. Степень клеточно-тканевой и отчасти функциональной организации (пролиферация остеобластов, неоангиогенез)

достаточно близка к неизменным участкам, что обуславливает сходное фазовое прохождение контрастного вещества в сосудистом русле. Эта гипотеза нашла подтверждение на практике - при анализе фазового прохождения парамагнетика в 33 очагах наблюдения (44,6%) был выявлен тип циркуляции, по характеру кривой напоминающий вариант нормального распределения (Рис 11).

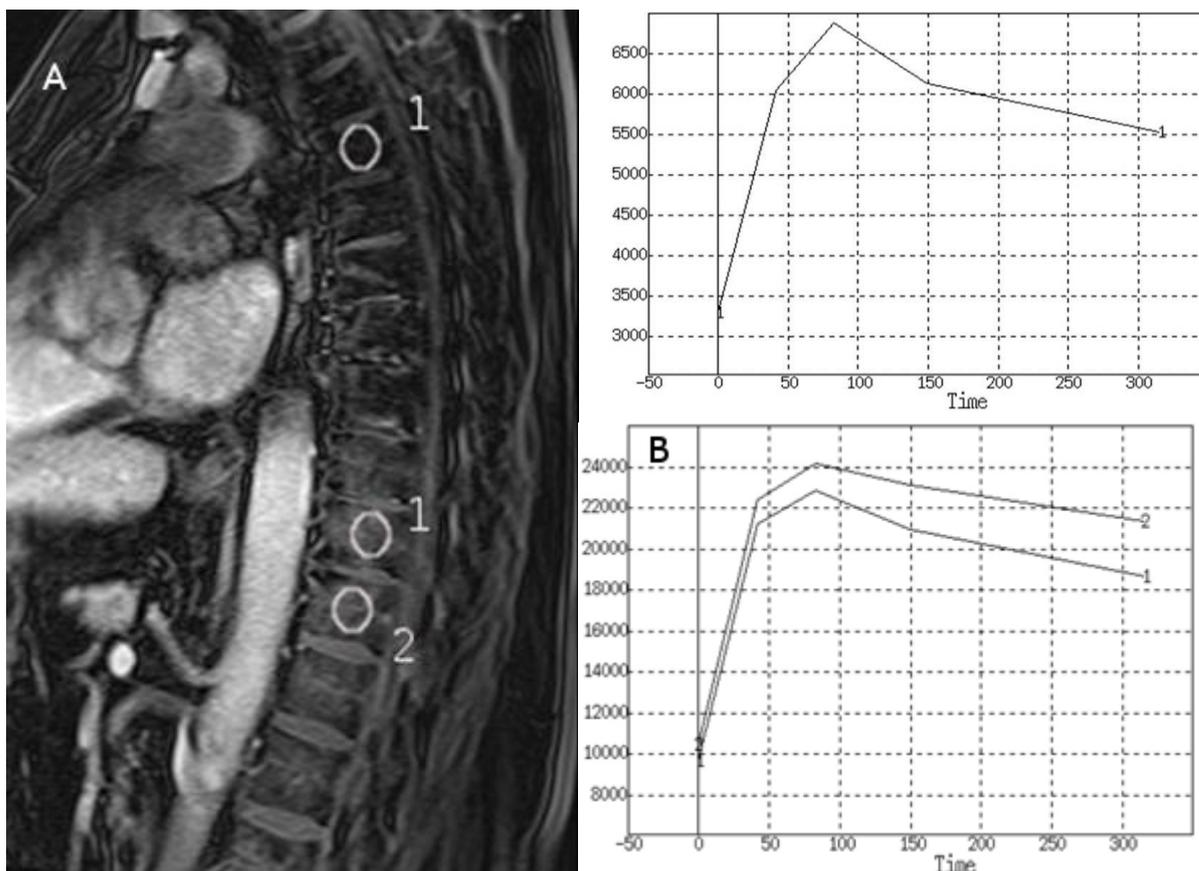


Рисунок 11. Пациентка Е., 1971 г.р., аденокарцинома молочной железы, метастатическое поражение костей. При магнитно-резонансной томографии грудного отдела позвоночника (А) определяется множественное инфильтративное поражение тел Th9-Th12. (Б) – нормальное распределение парамагнетика в неизменном теле Th4, ROI-1 отмечается «симптом треугольника». (В) - повышенный уровень накопления в телах измененных позвонков Th10 ROI-1, Th11 ROI-2. Уровень накопления парамагнетика в пораженных позвонках в 4 раза превышает таковой в нормальной ткани, однако фазовый характер прохождения контрастного вещества имеет определенное сходство, «эффект повторения».

Подобная картина наблюдалась при высокодифференцированной (16 очагов) и умереннодифференцированной (11 очагов) аденокарциноме молочной железы, аденокарциноме предстательной железы (6 очагов). Сделан вывод о

том, что подобная картина «повторения» характерна для ранней степени поражения костного мозга метастазами менее злокачественных опухолей, при отсутствии выраженных костно-деструктивных изменений, мягкотканых экстраоссальных компонентов. Феномен схожести кривых распределения пораженных и неизменных структур можно объяснить морфологическими изменениями относительно высокой степени дифференцировки, происходящими в костях.

При наличии данного диагностического признака можно говорить об относительной степени доброкачественности изменений, наличии т.н. мягкой межтрабекулярной инфильтрации, хотя уровень фиксации парамагнетика в очаге поражения в 2 и более раз свидетельствует о патологически высоком уровне метаболизма. Данный факт имеет определенное прогностическое значение, при визуализации подобной картины в дальнейшем был отмечен более благоприятный прогноз течения заболевания, достаточно выраженный ответ на проводимое лечение (Рис 14).

Ввиду определённой вариабельности скорости выведения в венозную и отсроченные фазы при втором типе контрастного усиления – от умеренной до выражено замедленной, представляется возможным разделить его на две подгруппы. Подгруппа «А» характеризуется умеренной скоростью вымывания контрастного агента из межклеточного пространства, и ей соответствуют вышеуказанные варианты контрастирования с- или без-эффекта повторения. Из 74 очаговых изменений второго варианта, к подтипу «А» относилось наибольшее число наблюдений – 59, (80%), при первичных опухолях различной локализации, в том числе при аденокарциноме молочной железы (27), предстательной железы (16), светлоклеточном раке почки (7), раке прямой кишки (6), аденокарциноме яичников (3). Подгруппа «Б» характеризуется формированием плато в отсроченные фазы, что соответствует отсутствию вымывания парамагнетика на 5 минуте после периода выведения на 2-3 минуте (15 очагов, 20%) (Рис 12).

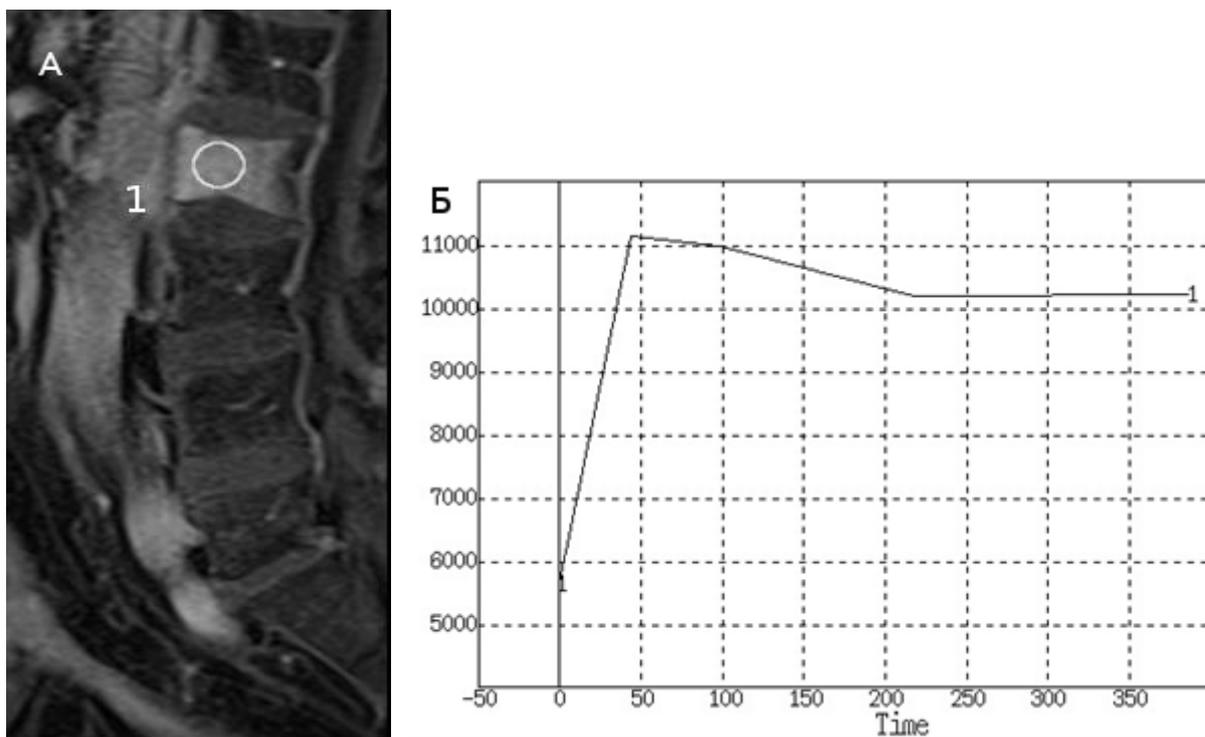


Рисунок 12. Пациент Г, 1963 г.р., Неходжкинская лимфома, поражение L2 позвонка. При магнитно-резонансной томографии (А) определяется диффузное повышенное парамагнетика в теле пораженного позвонка. Характер распределения контрастного препарата в очаге поражения соответствует 2-ому «промежуточному» типу - (Б), имеет повышенное накопление парамагнетика в артериальную фазу, с умеренной скоростью выведения в венозную фазу и формированием «плато» в отсроченные.

Отсутствие быстрого выведения контрастного вещества в венозную фазу связано с менее агрессивным ростом опухоли, присутствием в ней более сформированной сети патологических сосудов. Так же можно предположить наличие опухолевой ткани с достаточно высоким содержанием остеобластов, т.е. относительно плотной костной ткани, способной более продолжительно удерживать контрастный препарат, обладающей низкой межклеточной степенью диффузии.

В качестве ремарки отметим, что на практике, для упрощения использования классификации, весь второй вариант контрастирования может характеризоваться термином «промежуточный». Это объясняется включением в данную категорию всех метастатических очагов с отсутствием в отсроченные фазы быстрого выведения (см. вариант 1) и

медленного накопления контрастного препарата (см. вариант 3), что и имеет принципиальное отличие.

Вариант 3. Интенсивное накопление, постепенное накопление.

Данный тип микроциркуляции (31 наблюдение у 13 пациентов, 23%) представлял наименее многочисленную группу и характеризовался различной степенью скорости подъема контрастного вещества в артериальную фазу до высоких значений (в 2 и более раз), с последующим постепенным его накоплением в отсроченные фазы до максимальных значений. При этом уровень дополнительной фиксации парамагнетика в отсроченные фазы имел относительно не высокие значения и во всех наблюдениях не превышал $1/3$ от уровня исходного накопления в артериальную фазу. Подобная картина наблюдалась при остеобластических поражениях локализующихся в костях таза при раке предстательной железы (21), раке молочной железы (5), при лимфоидном поражении остеолитического типа (6). Особенностью данного варианта контрастного усиления является постепенное повышение, а не снижение уровня парамагнетика в венозную и отсроченные фазы на третьей, четвертой и пятой минутах. Принимая во внимание тот факт, что подобный тип накопления в нашем исследовании наиболее часто встречался в костях таза, данное явление можно объяснить, в том числе, особенностью строения тазовых костей, представляющих собой большой плотный костный массив, со сниженным по отношению к позвонкам уровнем перфузии (Рис 13).

В 11 наблюдениях так же присутствовала картина «плато», однако отличием его от подгруппы «2Б» является сниженный уровень контрастного вещества перед началом плато, т.е. тенденция к аккумуляции, а не вымыванию парамагнетика. В соответствии с этим указанные варианты представляется целесообразным разделять на «плато выведения» и «плато накопления», что отражает их принципиальную разницу.

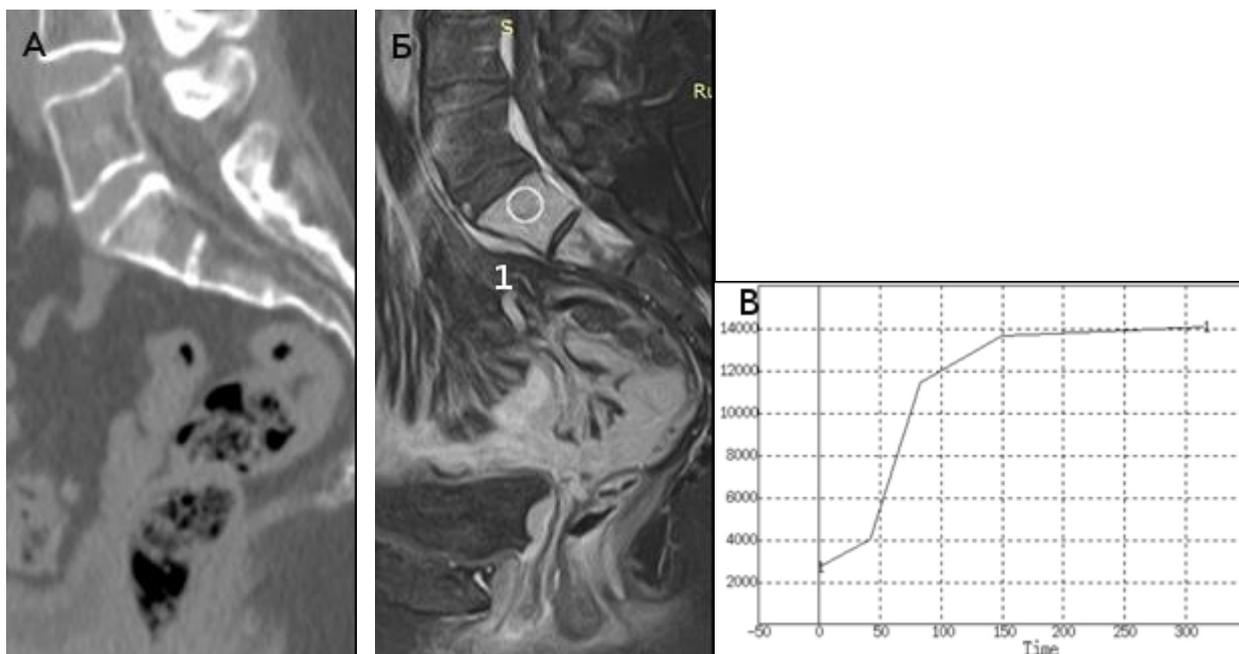


Рисунок 13. Пациент К, 1983 г.р. Неходжкинская лимфома, поражение S1, S2 позвонков. При МСКТ (А) незначительное усиление плотности S1, S2 позвонков. При МРТ –ДКУ (Б)– диффузное повышенное накопление парамагнетика на уровне крестцовых позвонков S1-S2, ROI-1 В) ДКУ-ROI-1 – повышенное накопление в артериальную фазу, постепенное накопление парамагнетика в отсроченные фазы, соответствует 3 варианту микроциркуляции.

Таким образом, общим признаком, характеризующим наличие злокачественной метастатической ткани в очаге поражения и встречающимся во всех 3 рассмотренных вариантах, является, помимо характерной картины на нативных последовательностях, быстрое повышение парамагнетика в артериальную фазу в два и более раз по данным динамического контрастного усиления (доверительный интервал 95%, Р ген.= 88,2%, ± 5,3%). При этом, на основании анализа суммарных данных ДКУ вне зависимости от варианта контрастирования, можно сделать вывод о наличии наиболее высокого уровня накопления парамагнетика в инфильтративных очагах остеолитического характера (51 наблюдение, 32,5%), менее выраженном максимальном уровне в очагах смешанного характера (59 наблюдений, 38%), и наиболее низких значениях при поражении преимущественно остеобластического типа (31 наблюдение, 20%). В остальных 15 очагах, (9,5%), данной закономерности выявлено не

было. Для оценки характера кровотока в зоне поражения еще раз подчеркиваем необходимость сравнивать характер распределения контрастного препарата с анатомически аналогичными, но неизменными костными структурами.

С учетом большого количества встречающихся патологических переломов в результате метастатического поражения костных структур и наличия собственной картины ДКУ, представляется логичным вынести данный вариант в отдельную группу.

Вариант 4. Хаотический тип микроциркуляции.

Данный тип кровотока характеризуется отсутствием адекватного прохождения контрастного препарата в компримированном патологическом русле, возникновением межфазовых пиков или сбросов контрастного препарата, в связи с чем, визуально график микроциркуляции может иметь практически любой вид. Особенностью данного варианта микроциркуляции является отсутствие четких закономерностей распределения контрастного вещества, при достижении определенного уровня метастатической компрессии костных структур. Так, из 31 патологических переломов в первой группе в 17 наблюдениях, (55%), были отмечены хаотические, непохожие друг на друга кривые контрастирования, среди которых не было зафиксированного ни одного повторения, а единственным характерным признаком являлся относительно низкий максимальный уровень накопления, не превышающий норму в 1,5 раза (Рис 14). В остальных 14 наблюдениях, (45%), характер кровотока соответствовал первому варианту (9) и второму варианту (5), что объясняется функционально сохранной патологической системы кровотока в отсутствии значимых факторов влияния таких как компрессия или терапевтической воздействие. В связи с этим, забегая вперед, следует отметить, что данный вариант микроциркуляции так же встречался при формировании остеосклероза или жировой инволюции

костного мозга в костных структурах в результате проведенного химиолучевого лечения.

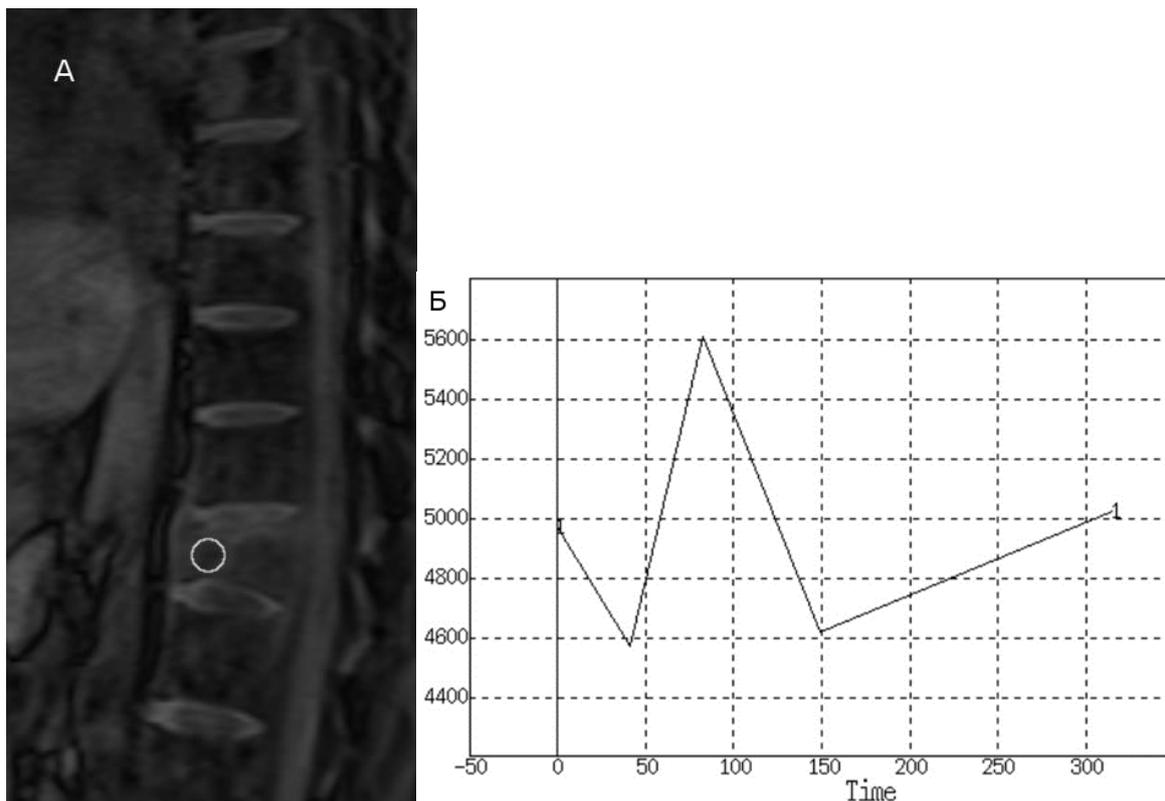


Рисунок 14. Пациентка М., 1959 г.р. рак молочной железы, метастатическое поражение грудного отдела позвоночника, магнитно-резонансная томография. (А)- Нативная фаза ДКУ T1FS, определяется патологический перелом клиновидного типа Th10 позвонка, ROI-1. (Б) - Характер распределения парамагнетика ROI-1 имеет неопределенный вид с наличием резкого межфазового пика.

Проанализированы данные диффузионно-взвешенных изображений 77 человек, 236 очагов наблюдения метастатической природы с минимальным размером от 10 мм и более, а так же данные ДВИ 145 очаговых изменений неметастатического характера. Полученные данные оценивались качественно и количественно. Основным качественным критерием являлась интенсивность МР-сигнала в очагах поражения на томограммах с высокими значениями b-фактора (800-1000). В качестве референтного метода были использованы данные стандартной МРТ и МРТ-ДКУ. Анализ показал, что подавляющее количество метастатических очагов (292/296), 98,6%, имеют высокую интенсивность МР-сигнала на томограммах с низким и высоким значением b-фактора (Рис 15).

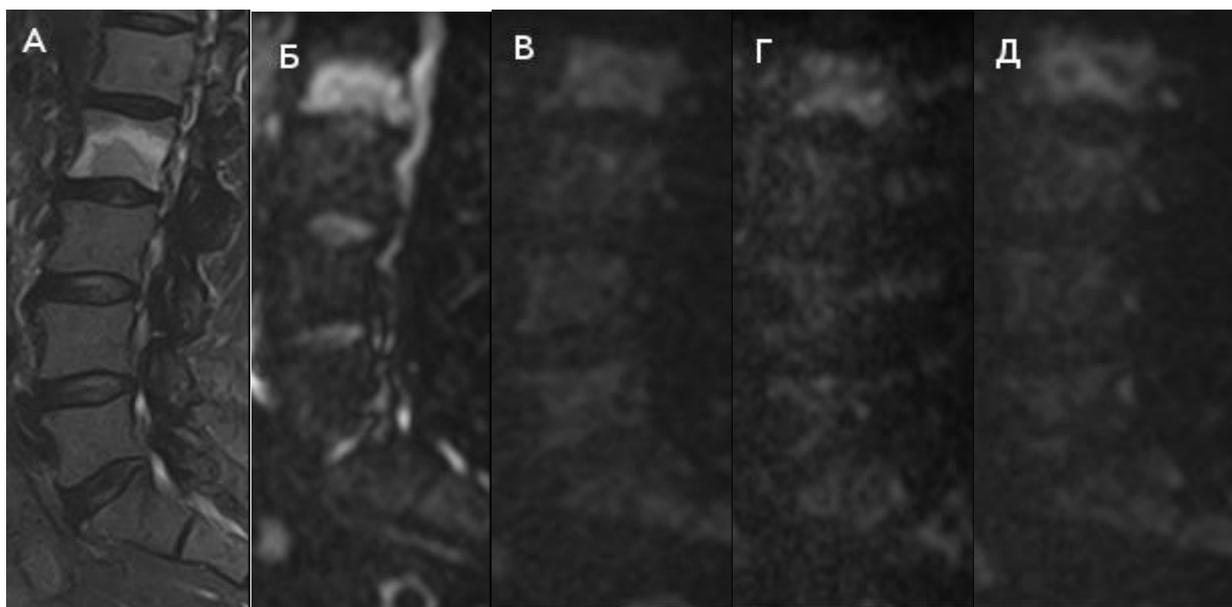


Рисунок 15. Пациент 3., 1961 г.р., с диагнозом аденокарцинома предстательной железы, метастатическое поражение L2. При МРТ в режиме STIR (А) определяется очаговое поражение 2-го поясничного позвонка с наличием перифокального отека. На ДВИ b=0 (Б) - зона измененной диффузии в теле L2. При b=100 (В) зона повышенного сигнала, при значении b=400 (Г) отмечают признаки разделения метастаза и зоны отека, при b=800 (Д) - появление признаков неоднородности в виде выпадения фрагментов сигнала от зоны изменений в теле L2.

Так же подтверждаются данные об уменьшении интенсивности сигнала от участков с меньшей степенью ограничения диффузии, характерных для неспецифических изменений, при повышении значений b-фактора.

Количественная оценка диффузионно-взвешенных изображений основывается на анализе измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) по данным ADC- построений (apparent diffusion coefficient map). Это перспективная и на данный момент недостаточно изученная методика позволяет оценить изменения скорости диффузии в количественном выражении. Проанализированы данные 236 очагов наблюдения у 77 больных с метастатическим поражением костных структур, из которых у 62 больных проанализированы 145 очагов наблюдения с изменениями в костях неметастатической природы, и в первом приближении эти данные могут быть представлены следующим образом (таблица 7).

Таблица 7. Значения измеряемого коэффициента диффузии для костных метастазов и не специфических изменений в костях.

Патология \ ИКД	Значение ИКД, ед Мин/макс	Стандартное отклонение
Костные метастазы, 236	$0,75 \times 10^{-3} - 2,17 \times 10^{-3}$	$0,19 \times 10^{-3}$
Неспецифические изменения, 145	$0,37 \times 10^{-3} - 1,26 \times 10^{-3}$ $>2,5 \times 10^{-3}$	$0,31 \times 10^{-3}$

Полученные результаты позволили предположить о парадоксально высокой степени диффузии в очагах метастатического поражения, находящуюся в 212 очагах, (89%,) в пределах $0,7 - 2,1 \times 10^{-3}$, (доверительный интервал = 95%, Р ген., = $91,5 \pm 3,22\%$) При этом 111 очагов неспецифических изменений, (76,5%) в контрольной группе имели степень повышения диффузии не превышающую $0,8 \times 10^{-3}$, а в 28 наблюдениях, (19,5%) ИКД находился в интервале $0,81 - 1,12 \times 10^{-3}$, формируя пограничную область значений (см. ниже). В связи с этим, достоверность данного признака была несколько ниже (доверительный интервал 95%, Р ген., равнялась $83,8 \pm 6,32\%$), что объясняется большим количеством доброкачественных патологий, каждое из которых имеет различные уровни диффузии, зависящие от степени их выраженности. Кроме того, в 6 наблюдениях, (4,15%) отмечались чрезвычайно высокие значения ИКД (более $2,5 \times 10^{-3}$), что соответствовало кистозным проявлениям того или иного доброкачественного характера (аневризматическая костная киста и др.).

Таким образом, полученные данные позволили выявить следующую закономерность: с повышением значения ИКД вероятность наличия метастатического поражения увеличивается. Дальнейший анализ позволил выявить ряд существенных деталей. Так, достаточно большой диапазон значений был обусловлен типом метастаза: остеобластические очаги имели сниженный ИКД ($0,7 - 1,1 \times 10^{-3}$), 48 наблюдений, 22,5%, а для остеолитических поражений были характерны более высокие значения ($1,1 -$

$2,1 \times 10^{-3}$), 63 наблюдения, 29,7%. Степень диффузии в смешанном типе метастазов, (101 очаг наблюдения), зависела от конкретного измеряемого участка и варьировалась в указанных пределах. Для понимания данного феномена был проведен анализ значений ИКД в неизменном костном мозге, по результатам которого были выявлены существенно низкие показатели, находящиеся в пределах $0,1 - 0,4 \times 10^{-3}$, полученные данные представлены разделе 3.1 «Норма». Этот факт позволил предположить, что при наличии очага остеолитического, вызывающего костную деструкцию происходит уменьшение плотности окружающей среды, увеличения межклеточных пространств и, как следствие, повышение скорости диффузии. При возникновении патологического остеобластического процесса происходят аналогичные изменения, однако, за счет активной пролиферации остеобластов плотность кости уменьшается не столь значительно. Это приводит к повышенному уровню диффузии относительно неизменной костной структуры, но сниженному относительно структур, пораженных остеолитическими процессами. Кроме того, на основании анализа метастатических и неспецифических изменений можно предположить, что для метастатических изменений, не подвергавшихся лечению, не характерны чрезвычайно высокие значения ИКД, которые были отмечены в 6 наблюдениях истинно кистозного характера. Это можно объяснить наличием определённой опухолевой клеточной плотности в метастазах, отсутствие которой в жидкостных образованиях не препятствует высокой диффузионной способности молекул воды.

В связи с этим, следует отметить важное отличие полученных данных в отношении костных структур от аналогичных работ по исследованию ИКД в паренхиматозных органах и лимфатических узлах - в них указывается на однозначное снижение измеряемого коэффициента диффузии при наличии опухолевой ткани. Полученные данные коррелируют с последними работами европейских и других зарубежных радиологов, и хотя точного объяснения данному факту пока нет, имеется аналогичное предположение,

что это связано с изначально низкой степенью диффузии в костях (до $0,4 \times 10^{-3}$), обусловленное принципом структурной организации костной ткани. Тем не менее, при наличии экстраоссального мягкотканого компонента показатели диффузии в них находятся на относительно низком уровне с некоторым повышением значений при наличии полостей распада и, в целом, соответствуют значениям ИКД в метастазах паренхиматозных органов, что было определено в 41 измерении.

Однако, при дальнейшем исследовании было выявлено несколько важных исключений. Так, в 28 неспецифических (воспалительных) изменений отмечалось наличие относительно высоких значений измеряемого коэффициента диффузии, равных $0,78 - 1,2 \times 10^{-3}$. В то же время в 24 очагах наблюдениях метастатического характера (остеобластического и смешанного типа) значения ИКД составили $0,57 - 0,71 \times 10^{-3}$. Таким образом, наличие указанных пограничных значений формирует, так называемую, «серую зону» в примерном диапазоне $0,6 - 1,1 \times 10^{-3}$, которой могут соответствовать как метастатические, так и неспецифические изменения, что снижает ценность методики, на наш взгляд, в первичной диагностике метастатического поражения костей (таблица 8).

Таблица 8. Значения ИКД в неизменном костном мозге, костных очагах метастатического поражения и экстраоссальных компонентах.

Желтый костный мозг	Красный костный мозг	Метастазы		
		Костные		Экстраоссальный компонент
		Литические	Бластические	
Низкая инт МР-сигнала с высоким b-фактором ($500+$)	Интенсивность с МР-сигнала выше	Высокая интенсивность МР-сигнала с высоким b-фактором ($900+$)		Высокая интенсивность МР-сигнала с высоким b-фактором ($900+$)
Низкий ИКД ($0,1 - 0,2 \times 10^{-3}$)	Относительно высокий ИКД ($0,3 - 0,4 \times 10^{-3}$)	парадоксально высокие значения ИКД		Низкие значения ИКД ($<1,1 \times 10^{-3}$)
		$>1,2 \times 10^{-3}$	$<1,1 \times 10^{-3}$	

Отдельно были проанализированы значения ИКД в области патологических переломов позвонков (23 наблюдения) и 6 переломов позвонков на фоне остеопороза. По результатам стало возможно предположить об аналогичной закономерности, однако полученных данных, на наш взгляд, недостаточно. Так, при выраженном патологическом переломе и наличии метастатического субстрата в этой зоне значения ИКД находились в пределах $0,7 - 1,2 \times 10^{-3}$, а при переломах на фоне остеопороза были определены несколько меньшие значения $0,6 - 0,9 \times 10^{-3}$. Однако при не резко выраженных патологических переломах без существенного снижения высоты тела позвонков (меньше 1/3) измеряемый коэффициент диффузии равнялся $0,8 - 1,1 \times 10^{-3}$, (17 наблюдений, 58,6%), что в данном случае нельзя рассматривать как существенный дифференциально-диагностический критерий ввиду перекрытия диапазонов значений.

В завершении еще раз подчеркнем важность правильной аппаратной настройки и соблюдения технических основ методики для получения максимально корректных изображений, т.к. возникающие артефакты могут существенно влиять на результаты исследования.

По данным *остеосцинтиграфии* в первой группе наблюдения очаги метастатического поражения с наличием активного остеобластического процесса того или иного генеза имеют повышенный относительно фона, процент гиперфиксации радиофармпрепарата, что определялось суммарно в 193 наблюдениях, (63,7%).

При этом представляется достаточно затруднительным провести четкую грань между метастазами остеобластического и смешанного характера, однако, это можно косвенно предположить по уровню накопления индикатора. Так, в 74 наблюдениях с преобладанием остеобластического характера (по данным МРТ) был зарегистрирован максимальный уровень накопления РФП в пределах +225 +680%. При анализе 119 очагов

смешанного генеза отмечен достаточно значимый разброс фиксации радиоизотопа составляющий в процентном выражении от +150 до + 445%, с некоторой тенденцией к увеличению в костях таза. Так же в подобных случаях отмечался наибольший полиморфизм визуальной картины, с наличием гомогенных и гетерогенных очагов неправильной формы. При анализе очагов с преобладанием литического компонента (91) остеосцинтиграфическая картина зависела от характера и выраженности процесса. Так, в 76 наблюдениях преобладал умеренный процент гиперфиксации РФП, не превышающий нормальные значения в 2 раза, при этом в 47 из них отмечался эффект гипонакопления относительно фона с повышенной фиксацией РФП по периферии. Низкий процент фиксации радиометки объясняется наличием ответной реакции организма в виде активации неизменных остеобластов, усилением уровня кровотока в очагах поражения, даже при наличии инфильтративных изменений без выраженной деструкции и экстраоссальных компонентов, что подтверждалось данными магнитно-резонансной томографии с использованием диффузионно-взвешенных изображений, а так же данных динамического контрастного усиления .

3.2.2. Методика «двойного построения». Одной из задач исследования было повышение эффективности методики ДКУ в диагностике и оценке результатов лечения метастатического поражения костей. Нами были испробованы различные методологические подходы к проведению данной процедуры, однако результаты оказались неудовлетворительными. Еще раз отметим, что, как показало исследование, проведение сверхбыстрых последовательностей не всегда имеет преимущество при исследовании костных метастазов. Как было сказано выше, костные структуры в силу своих особенностей строения могут иметь некоторую задержку (3-7 секунд) в перфузии крови или контрастного препарата. Так же необходимо учитывать, что у пациентов получающих химио-лучевое лечение в качестве побочных

токсических реакций имеется повреждение сосудистой стенки и в целом сниженный уровень метаболизма, что сказывается на скорости кровообращения и прохождения контрастного агента в сосудистом русле. Данное утверждение можно продемонстрировать следующим наблюдением. Пациентка Б, 1956 г.р., с диагнозом умеренно-дифференцированная аденокарцинома левой молочной железы, метастатическим поражением лимфатических узлов и костей, в процессе длительного химио-лучевого лечения (Рис 16).

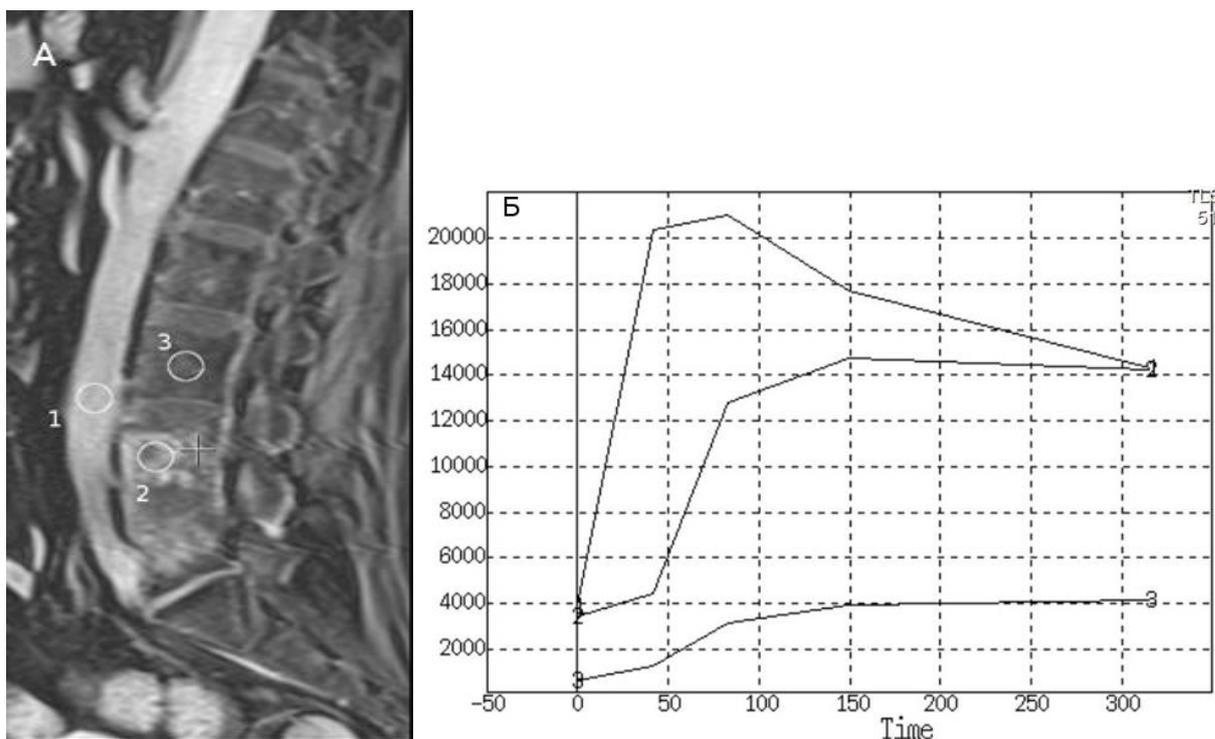


Рисунок 16. Магнитно-резонансная томография, сагиттальная проекция. ROI 1 соответствует аорта с высоким уровнем накопления парамагнетика в артериальную фазу, ROI 2- очаг метастатического поражения L4 с задержкой накопления контрастного препарата, ROI 3- неизменный позвонок с нормальным уровнем накопления парамагнетика, но с такой же задержкой по времени, как и ROI 3, что свидетельствует о сниженном уровне циркуляции в периферических сосудах.

По данным МРТ-ДКУ отмечается задержка накопления парамагнетика в костном очаге поражения в теле L4 (график №2), а так же в неизменном позвонке L3 на то же время (график №3), что свидетельствует о системном снижении уровня перфузии, а не о локальном эффекте терапии. В то же время, соответствующей брюшному отделу аорты график №1 демонстрирует

быстрый подъем концентрации парамагнетика в артериальном русле, что доказывает правильность выполнения методики.

Еще одним известным вариантом проведения ДКУ является технология, так называемого, непрерывного сканирования. Данная методика применяется при исследовании внутренних органов, например, предстательной железы, и заключается в постоянном повторении сверхбыстрых сканов (6-8 секунд) на область интереса с отсутствием временных пауз (Рис 17).

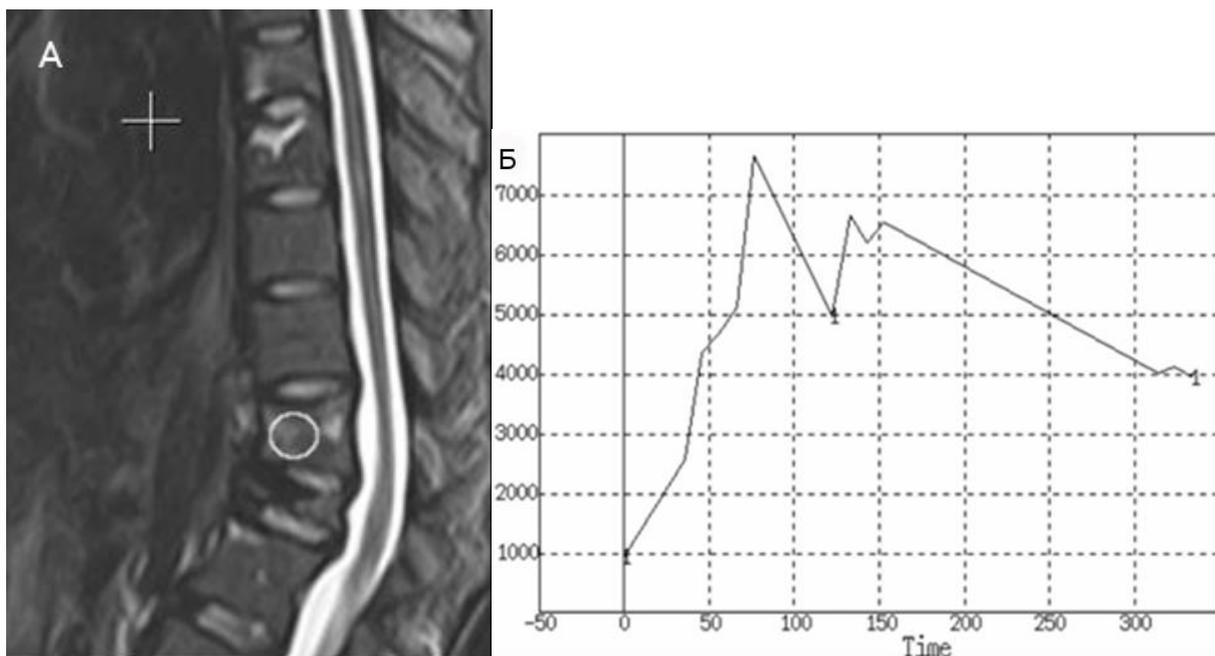


Рисунок 17. (А) МРТ, сагиттальная проекция - Метастатическое поражение позвоночника, ROI на очаг поражения Th11, патологический перелом Th12. (Б) – График циркуляции парамагнетика в очаге метастатического поражения, построенный по множеству точек - неравномерная кривая в которой прослеживаются артериальная, венозная и отсроченные фазы, однако дополнительные точки и пики графика затрудняют анализ изображения.

Однако увеличение скорости исследования при магнитно-резонансной томографии непременно влечет за собой снижение качества изображения и/или уменьшение зоны сканирования, что может негативно сказаться при исследовании достаточно обширных зон, такие как позвоночный столб, кости таза. Кроме того, опять же учитывая особенность строения костной ткани и метаболизма костного мозга, уровень циркуляции даже в каждой исследуемой фазе не является постоянным, в связи с чем, большое

количество точек построений графика лишь затрудняет интерпретацию изображений, не неся при этом существенной дополнительной информации.

С учетом вышесказанного, было решено изменить подход к исследованию и попытаться улучшить качество диагностики за счет алгоритма постпроцессинга изображений, а не за счет технических модификаций самой процедуры. Результатом исследования является предложенная нами оригинальная методика анализа данных динамического контрастного усиления при магнитно-резонансной томографии, называемая методикой «двойного построения», применяемая в ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ. Проанализировав структуру сигнальных характеристик вторичных изменений костей у 123 больных, мы пришли к выводу, что более чем в 1/3 наблюдений, даже на небольшом участке поражения структура была весьма гетерогенной и вариабельной. Исходя из этого, в процессе обработки материала, для получения более достоверной информации, возникла идея использовать новый принцип обработки изображений. Он заключается во встраивании в зону анализа ROI, равную 10 x 10 мм, второй инструмент измерения меньшим диаметром, равный 5 x 5 мм. В результате этого мы удваиваем количество отображаемой информации, и получаем два графика распределения контрастного вещества в одной области, траектории которых могут повторять друг друга или отличаться. В случае несовпадения кривых по скорости и уровню накопления, появляется возможность оценивать степень неоднородности структуры, которая, на наш взгляд, существенно добавляет понимания о происходящих метаболических изменениях в очаге поражения как при первичном обследовании, так и при оценке результатов проводимых специализированных лечебных мероприятий. Как показал анализ, данный подход дает более детальное представление о характере микроциркуляции на гетерогенных участках поражения, позволяет уменьшить эффект математического «усреднения» (Рис 18).

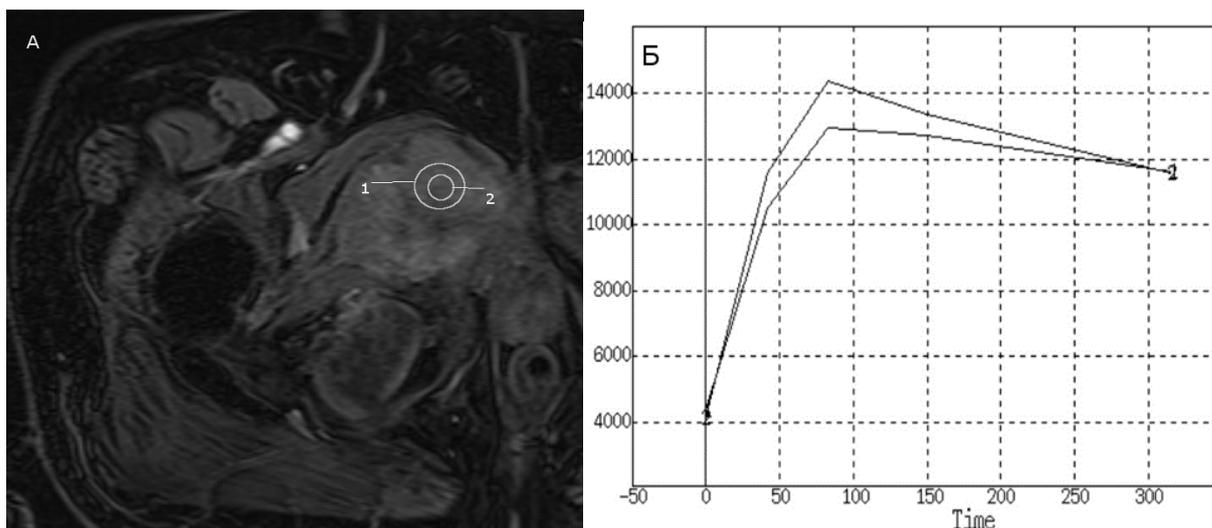


Рисунок 18. Магнитно-резонансная томография, метастатическое поражение правой лонной кости. (А) – T1FS, артериальная фаза, анализ зоны интереса методикой «двойного построения». (Б) – скорость накопления в начальной точке и скорость выведения в конечной кривой 1 и кривой 2 совпадают, при этом отмечается расхождение графиков в венозную и отсроченные фазы, что характеризует степень неоднородности кровоснабжения в очаге.

Следует отметить, что сравнивая в различных исследованиях степень расхождения кривых можно говорить о повышении чувствительности методики за счет большего объема получаемых данных, что находит свое отражение при ранней оценке терапевтического эффекта и имеет непосредственно практическое значение (см. раздел 3.4). Как стало ясно в процессе работы, одним из существенных преимуществ данной методики является отсутствие необходимости дополнительных действий, меняющих порядок исследования. Методика может быть применена в любом исследовании и на большинстве томографов, где проведено динамическое контрастное усиление, при этом время постпроцессинга увеличивается в среднем на 3-5 минут, в зависимости от навыка оператора. Кроме того, подобную методику возможно использовать в дальнейшем для анализа очагов поражения размером 5 мм, т.к. при размере очага менее 1 см, в зону анализа попадает окружающая патологический очаг неизменная ткань, что может повлиять на результат исследования.

3.2.3. Лучевая семиотика метастатического поражения костей второй группы наблюдения.

Во второй группе наблюдения, (340 очагов), по данным *остеосцинтиграфии* очаги метастатического поражения с наличием активного остеобластического процесса определялись в 234 случаях, (68,8%), в том числе у 3 больных с тотальным поражением скелета по типу «суперскана». При этом так же не представляется возможным в большинстве случаев провести четкую дифференцировку между смешанным и остеобластическим характером поражения. Максимальный уровень накопления РФП находился в пределах +725%, минимальный в пределах +115%. Литический характер поражения с той или иной степенью вероятности можно было предположить в 94 наблюдениях, при этом так же присутствовала определенная вариабельность картины. В 66 наблюдениях отмечался умеренно повышенный уровень фиксации РФП не превышающий фоновые значения в 2 раза. В 25 наблюдениях определялся эффект гипонакопления с наличием умеренно повышенных значений радиометки по периферии. Картина встречалась при выраженной костной деструкции с наличием перелома, что подтверждалось данными МСКТ (Рис 19) .

С учетом того, что во второй группе остеосцинтиграфия являлась методом первичной диагностики костных изменений, при получении неоднозначной картины 46 пациентам исследование было дополнено *однофотонно-эмиссионной компьютерной томографией совмещенной с компьютерной томографией*, что составило 118 очагов наблюдения, у 18 из которых была так же выполнена магнитно-резонансная томография. Как показал анализ, ОФЭКТ- фрагмент в моно-режиме имеет преимущества перед планарной остеосцинтиграфией за счет оценки трехмерной модели распределения РФП, что позволяет исключить некоторые ошибочные трактовки и «слепые зоны». Например, за счет вращения трехмерной модели ОФЭКТ имеется возможность исключить перекрытием пораженных лобковых и прилежащих тазовых костей высоким фоном накопления РФВ в мочевом пузыре в

экскреторную фазу, что встречалось в 56 зонах наблюдения, (47,4%). Отдельно сравнивая КТ-фрагмент при радионуклидом исследовании и стандартную МСКТ существенных различий выявлено не было.

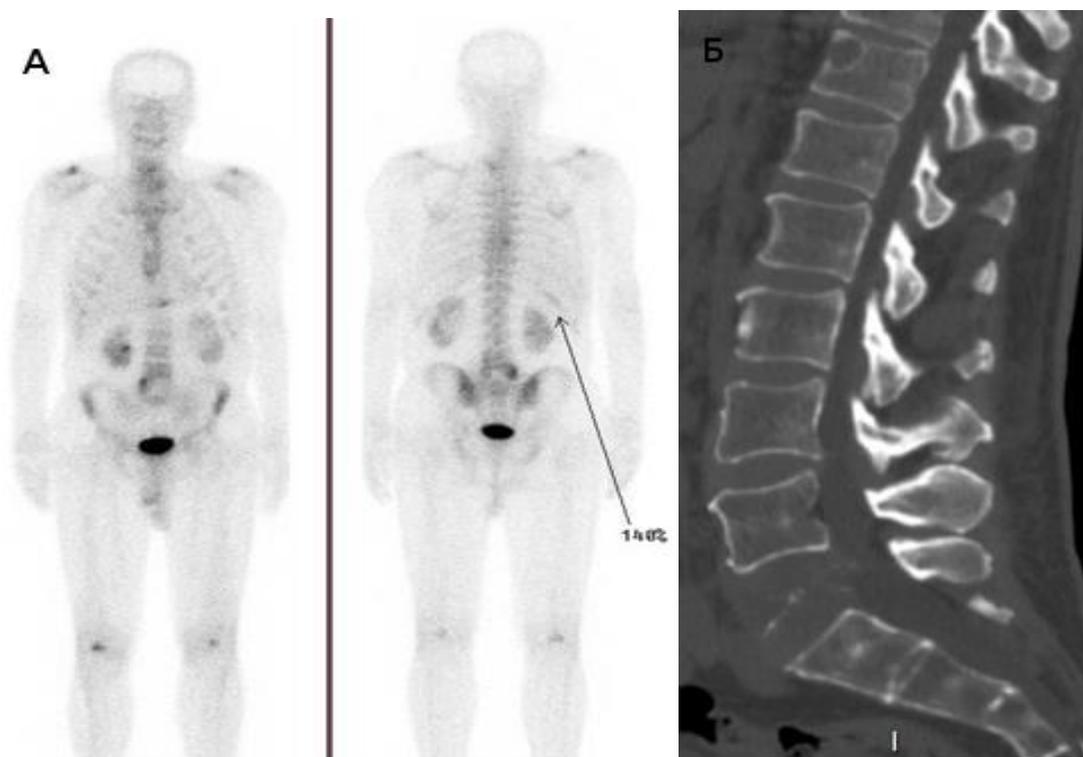


Рисунок 19. Пациентка В., 1948 г.р. с диагнозом светлоклеточный рак почки, метастатическое поражение костей. По данным остеосцинтиграфии (А) в проекции L5 отмечается участок сниженного накопления в центре с повышенной фиксацией РФП в правых отделах (КДН 135%). По данным МСКТ (Б) отмечается полная деструкция L5 с наличием мягкотканого компонента, литический очаг в передних отделах в Th11, так же не видимый при ОСГ.

В режиме слияния, или «fusion», основным преимуществом является значительное повышение удобства организации работы врача-рентгенолога, за счет наличия всей необходимой информации в одном рабочем поле. Это существенно сокращает время анализа и сводит к минимуму погрешность измерений, которая неизбежно возникает в случаях необходимости сопоставления результатов исследований, выполненных на различных аппаратах. Полученные результаты ОФЭКТ/КТ позволяют говорить о том, что наилучшую визуализацию так же имеют метастатические очаги остеобластического характера, что определялось в 23 очагах наблюдениях и

составило 20%. Коэффициент дифференцированного накопления РФП в них находился в диапазоне от 175% до 650%, однако, чем выше уровень фиксации радиометки, тем выше достоверность указанного диагноза по данным планарной сцинтиграфии, что и объясняет не большое количество наблюдений. Основные сложности интерпретации данных ОСГ возникают при наличии участков костной деструкции, в результате развития остеолитического процесса и участков сниженного накопления, что потребовало уточнения по ОФЭКТ/КТ в 39 случаях, (39,2%).

В 53 очагах наблюдениях, (46,5%), было отмечено наличие первично смешанных метастазов, или ответной реакции организма в виде развития остеосклероза по периферии литического очага с КДН в пределах +50% +165%, что так же вызывало неоднозначную трактовку данных ОСГ. Из указанных 53 наблюдений в 21 определялись метастатические переломы, во всех случаях подтвержденными данными ОФЭКТ/КТ. Это позволяет сделать вывод о достаточно значимых возможностях метода при оценке патологических переломов. И хотя переломы при метастазах наиболее характерны для остеолитических процессов, тем не менее, ответная реакция организма в виде активации остеобластов обеспечивает достаточно высокий уровень фиксации радиофармпрепарата в зоне интереса. В рамках дифференциальной диагностики этиологии перелома, по данным МСКТ-фрагмента, следует учитывать отсутствие визуализации четких костных отломков, выраженное снижение по высоте тела позвонка, пролабирования мягкотканых структур в позвоночный канал, что было отмечено в 19 наблюдениях, (90%).

Спиральная компьютерная томография без использования ОФЭКТ была проведена 91 пациенту второй группы, что составило 226 очагов наблюдения. С учетом данных КТ-фрагмента при гибридном исследовании, было выявлено 113, (33,2%) метастатических очагов остеолитического характера, 145, (42,6%) очагов смешанного характера, и 82 очага, (24,2%) остеобластического варианта строения. Существенного различия картины

при единичном варианте поражения (11) и множественном (329) выявлено не было, за исключением сложности визуализации в небольших костных структурах, таких как ребра (3), грудина (2), ключица (1). Плотность очагов вторичного поражения значительно варьировалась и зависела от преобладания остеолитического или остеобластического компонентов. Так, в нашем исследовании, в остеолитических очагах показатели плотности находились в пределах +14 +77 Единиц Хаунсфилда в зависимости от выраженности процесса, размеров образования. Плотность остеобластических очагов так же имела различные показатели, и находилась в пределах +120 +1000 Единиц Хаунсфилда, причем в больших по размеру очагах (больше 1 см) плотность в пределах одного очага могла меняться на 250-300 Е. Х. Смешанные очаги имели разнородную, фрагментарную денсивность, в среднем диапазоне +60 +378 HU (Рис 20).

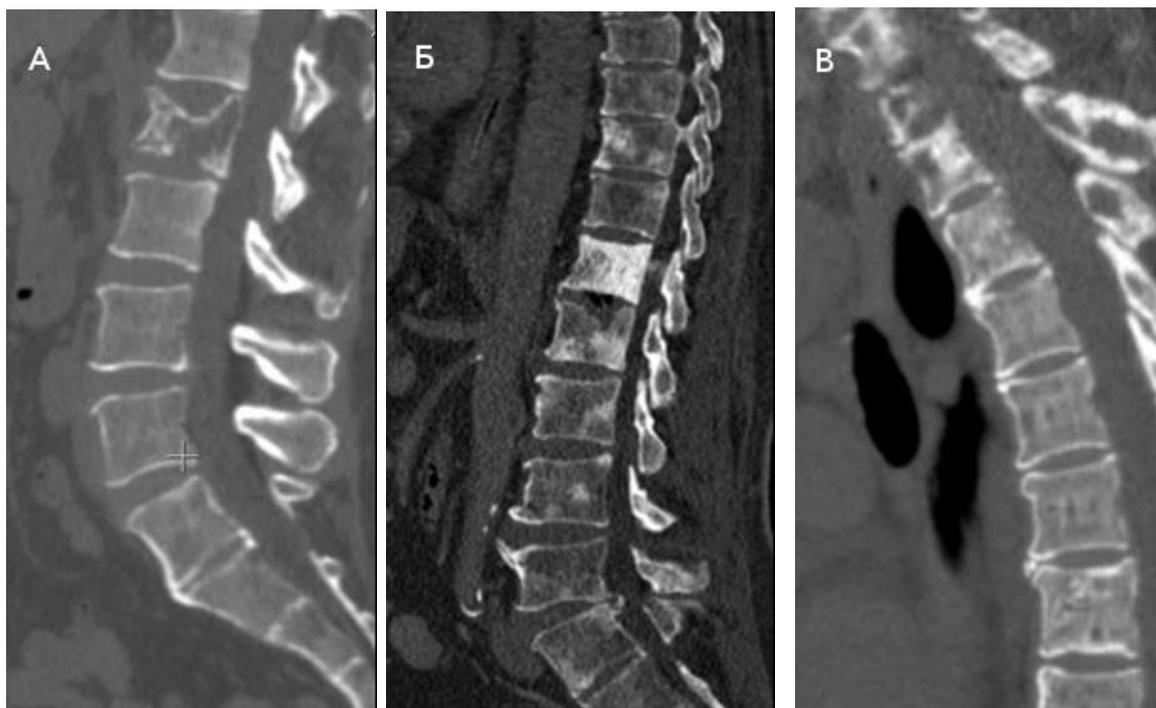


Рисунок 20. МСКТ метастатического поражения позвоночника. (А)- Остеолитическое поражение тела L2 позвонка, хорошо определяются участки сниженной плотности и деструкция нижней кортикальной пластины. (Б) - множественные метастатические очаги повышенной плотности, что соответствует остеобластическому характеру поражения. (В) – диффузное метастатическое поражение верхнегрудных позвонков смешанного характера- участки пониженной плотности чередуются с участками уплотнения костной ткани.

У 91 больных, обследованных на МСКТ, 62-ум исследование было дополнено болюсным контрастным усилением по поводу первичной злокачественной опухоли или ее метастазов, при этом в зону обследования попали 167 очагов наблюдения костных структур. Как показал анализ, учитывая физические основы получения КТ-изображений, оценивать результаты ДКУ в костях при компьютерной томографии следует с большой осторожностью. Это объясняется наложением высокой костной плотности на плотность вводимого контрастного препарата, что затрудняет достоверную интерпретацию полученных данных. Современные компьютерные томографы предоставляют некоторые решения этой проблемы, в том числе в виде суммации/вычитания плотности, ультра-быстрых протоколов сканирования с использованием современных болюс-трекеров, однако эти опции не являются общепринятыми и широко распространенными.

Тем не менее, проведенное исследование показало определённые различия при оценке данных динамического контрастного усиления остеолитических и остеобластических очагов (Рис 21).

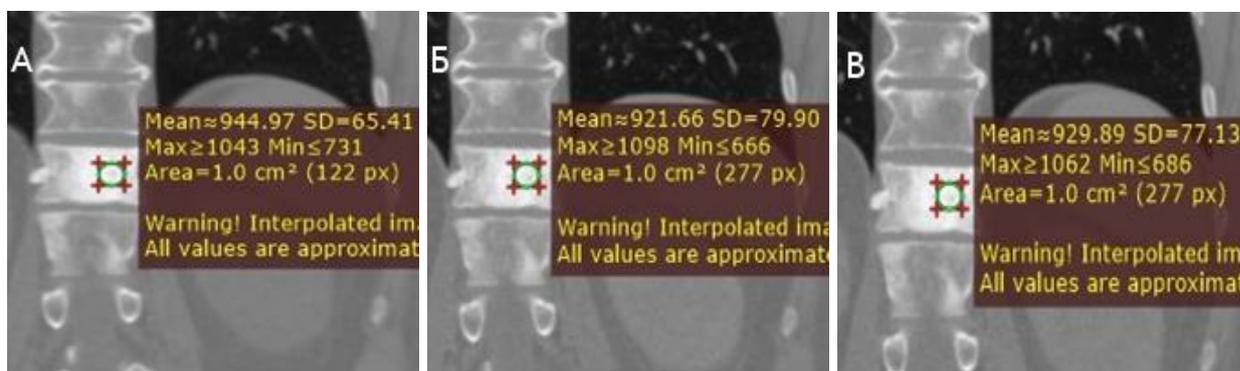


Рисунок 21. Пациент Б., 1954 г.р., аденокарцинома предстательной железы (индекс Глиссона 7, G3), метастатическое поражение скелета. Спиральная компьютерная томография, динамическое контрастное усиление. Плотность в нативную фазу (А) равняется 944 Ед. Х., артериальную (Б) – 921 Ед. Х., в венозную (В) – 929 Ед.Х., что не может являться достоверным критерием оценки.

Так, в плотных остеобластических очагах плотность при динамическом контрастном усилении может вообще не изменяться, или изменяться недостоверно в пределах 10 -30 Ед. Х. в любую сторону шкалы, что

наблюдалось в 42 измерениях. Данное обстоятельство демонстрирует приведенное ниже наблюдение, где при автоматической экстраполяции ROI в большом остеобластическом очаге в нативную, артериальную и венозные фазы плотность очага колебалась в указанных пределах.

Полученные данные позволили сделать вывод о нецелесообразности использования методики МСКТ-ДКУ для анализа микроциркуляции и перфузии в метастатических очагах остеобластического характера. Наиболее достоверные результаты по данным МСКТ-ДКУ можно получить при измерении плотности остеолитических очагов, с наличием мягкотканого компонента. В 19 из 52 остеолитических очагов с выраженным разрушением костного матрикса нам удалось получить адекватную, аналогичную с МРТ-ДКУ кривую микроциркуляции, построенную в сторонней программе обработки DICOM изображений «Radiant», ($P_{\text{ген}} = 36,5\% \pm 13,34\%$, что не является достоверным результатом), (Рис 22).

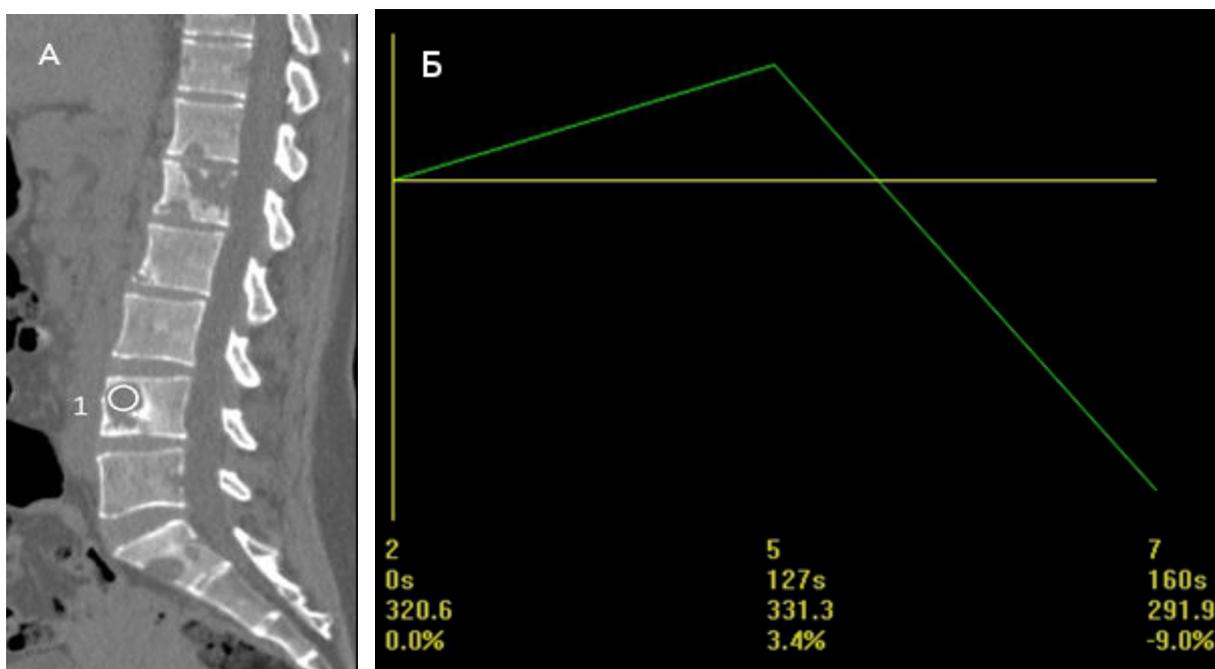


Рисунок 22. Пациентка Д., 1951 г.р. Аденокарцинома молочной железы, метастатическое поражение тел позвонков. По данным мультиспиральной компьютерной томографии, (А) в теле L4 определяется литической деструкции, ROI-1. (Б) – ДКУ- ROI-1 соответствует 1-ому типу контрастирования- «быстрое накопление – быстрое вымывание».

В 73 смешанных очагах наблюдения кривую динамического КТ-контрастирования так же не удалось получить по причине неоднородности изменений из-за наличия плотных костных фрагментов. Как показал анализ, диагностическая информация подобных первичных наблюдений не имеет существенного значения, т.к. наличие метастатического поражения диагностируется на основании других рентгенологических признаков. Динамика изменения плотности в очаге при контрастном усилении может являться вспомогательным дифференциально-диагностическим критерием при таких состояниях как, например, костная киста.

3.2.4. Лучевая семиотика солитарного метастатического поражения костных структур у больных с верифицированным злокачественным новообразованием. Принцип «8 диагностических элементов».

Большое практическое значение имеет дифференциальная диагностика единичных очагов в костях у пациентов с верифицированным диагнозом первичного злокачественного новообразования. Это имеет принципиальное значение т.к. в отсутствии других отдаленных поражений является критерием генерализации онкологического процесса. Основную проблему представляют очаги диаметром 1-2 см, т.к. при больших размерах, во-первых, появляются более характерные семиотические признаки той или иной патологии, а во-вторых, возрастает вероятность появления множественных поражений, что существенно добавляет диагностической информации. Очаги диаметром меньше 5 мм не исследовались.

Анализ полученных первичных результатов метастатического поражения костных структур, рассмотренных в разделе 3.2, позволил сформулировать т. н. принцип «8 диагностических элементов», для решения вопросов дифференциальной диагностики. Он заключается в выделении наиболее значимых измеряемых элементов изучаемых методов, влияющих на формирования диагноза. К ним относятся уровень интенсивности МР-сигнала в различных МР-последовательностях и характер накопления

парамагнетика при динамическом контрастном усилении по данным магнитно-резонансной томографии, интенсивность сигнала и значения измеряемого коэффициента диффузии на диффузионно-взвешенных изображениях, структура очага поражения и его плотность, измеряемая в единицах Хаунсфилда по данным мультиспиральной компьютерной томографии, и коэффициент дифференцированного накопления радиофармпрепарата по данным радионуклидного исследования. Объективность данных диагностических элементов подтверждена результатами статистического анализа, демонстрирующих высокий уровень встречаемости расчетных значений в генеральной совокупности. Значимость выделенных элементов обусловлена большим охватом различных параметров исследуемой области, не перекрывающих друг друга. Таким образом, мы считаем возможным выделить 8 основных диагностических элементов, на основании которых диагноз костного метастатического поражения становится весьма вероятным. Так же для удобства восприятия и запоминания возможно разделить их на условные группы, отражающие суть перечисленных методик.

Первая группа «визуализация» включает 1-3 диагностические элементы – стандартные последовательности МРТ – T1ВИ, T2ВИ, STIR в различных плоскостях, что дает нам общее представление о характере изменений и позволяет предположить начальный диагноз.

Вторая группа «клеточный метаболизм», включающая 4-5 диагностические элементы по данным диффузионно-взвешенных изображений; позволяет предположить приблизительную клеточную плотность и измерить относительную диффузионную скорость молекул воды.

Третья группа «васкуляризация», содержит 6 элемент, включающий данные динамического контрастного усиления, характеризующие степень васкуляризация или кровоснабжение исследуемого объекта, что в онкологической практике имеет важнейшее значение.

К четвертой группе «субстрат», 7 и 8 элементы, относятся данные радионуклидных методов диагностики, что, в частности, при исследовании костных структур характеризует количество активных остеобластов нормального или атипического строения. При этом считаем возможным отнести в эту группу так же плотностные характеристики по данным МСКТ, позволяющие получить сведения о характере метастатического очага. Так например, низкая разрешающая способность метода, при обнаружении повышенного очага фиксации радиофармпрепарата небольших размеров, не позволяет детализировать структуру поражения – наличие литического очага с реакцией остеобластов по периферии и остеобластический очаг на сцинтиграммах будут выглядеть в определённой мере одинаково. Так же это решение обусловлено совместным получением этих двух диагностических элементов при выполнении гибридного исследования ОФЭКТ/КТ.

Референтные значения описываемых диагностических элементов представлены в таблице 9.

Таблица 9. Значения основных параметров методов визуализации, характерных для метастатического поражения костных структур.

	Остеолитический	Остеобластический	Смешанный
T2ВИ	Гипер-изо	Гипоинтенсивный	Гетерогенный
T1ВИ	Гипоинтенсивный	Гипоинтенсивный	Гипоинтенсивный
STIR	Гиперинтенсивный	Гипоинтенсивный	Гетерогенный
ДКУ	Один из 3х типов патологического КУ	Один из 3х типов патологического КУ	Один из 3х типов патологического КУ
ДВИ	Гиперинтенсивный	Гиперинтенсивный	Гиперинтенсивный
ДВИ-ИКД	0,7-1,1 x 10 ⁻³	1,1-2,1 x 10 ⁻³	0,7-2,1 x 10 ⁻³
HU	+15 +75	+250 +900	+100 +200
КДН	гипо- до +75%	+200 +800%	+75 +250%

В практическом плане, при недостаточности данных любого из методов, возможно предположить примерно равную значимость каждого из 8

диагностических элементов, с учетом того, что в сумме они равняются условным 100%. При этом, на основании данных 33 больных из обеих групп наблюдения, которым ввиду сложности первичной диагностики были выполнены основные рассматриваемые методы (мпМРТ, МСКТ, ОСГ) считаем возможным провести некоторую градацию значений вероятности с минимальным значением 10%, а максимальным 15%, которые зависят от степени выраженности признака. Следовательно, выполнение каждого последующего метода, при совпадении указанных характеристик, повышает степень вероятности диагноза метастатическое поражение костей в зависимости от количества диагностических элементов в нем. В качестве примера можно привести показательное клиническое наблюдение пациентки П, 1969 г.р., с анамнезом аденокарцинома молочной железы T2N0M0, и периодом ремиссии после комплексного лечения 38 месяцев. Поступила в клинику для обследования по поводу болей в спине, возникшей в результате травмы. Пациентке была выполнена остеосцинтиграфия, дополненная в последующем ОФЭКТ/КТ, а ввиду сложности диагностической ситуации так же была проведена мультипараметрическая МРТ, по данным которых был диагностирован единичный перелом L1 позвонка. Сочетанный анализ с использованием принципа «8 диагностических элементов» можно представить следующим образом.

1 группа «визуализация», 1-3 диагностические элементы. Наличие гипоинтенсивного сигнала в T2ВИ позволяет сузить дифференциальный ряд очагового поражения и соответствует средним значениям - 12,5% вероятностного диагноза «перелом в результате метастатического поражения». Гипоинтенсивный сигнал в T1ВИ – позволяет исключить гематому и гемангиому, что является, с учетом факта травмы в анамнезе, достаточно значимым диагностическим критерием, однако без четкой дифференцировки этиологии возникшего отека и соответствует 12,5%. Неоднородно-повышенный сигнал в STIR-последовательности позволяет судить, в данном случае, об активности происходящих изменений, однако с

учетом болевого синдрома 6 баллов, данный факт является вполне ожидаемым, поэтому ценность данного критерия составляет 10%. Таким образом, диагноз перелом на фоне метастатического поражения по данным первых трех диагностических элементов имеет вероятность 35%.

2 группа «клеточный метаболизм», 4-5 диагностические элементы. Гиперинтенсивный сигнал в режиме ДВИ с высоким b-фактором можно оценить в 10% вероятности, т.к. компрессионное воздействие вне зависимости от этиологии будет вызывать заметное изменение скорости диффузии. Визуализация пролаббированных масс в позвоночный канал позволила прицельно измерить ИКД в этой зоне, ($1,1 \times 10^{-3}$), что можно считать как достаточно умеренно специфический признак с вероятностью 12,5%. Суммарно по данным двух первых групп вероятность диагноза составляет 57,5%

3 группа «васкуляризация», 6 диагностический элемент. Наличие хаотического варианта патологического типа ДКУ (4-ый вариант) в самом позвонке не позволяет повысить вероятность диагноза, т.к. при переломе любой этиологии в результате компрессии сосудистого русла можно ожидать подобный тип контрастирования. Однако, анализ того же пролаббированного компонента позволил выявить повышенный уровень кровотока в 2,2 раза в сравнении с неизменными выше и ниже лежащими позвонками, что является умеренно специфичным признаком метастатического поражения, вероятностный вклад в диагноз которого можно считать на уровне 12,5%.

Таким образом, анализ данных мпМРТ позволил предположить диагноз «патологический перелом L1 на фоне метастатического поражения» с вероятностью 70%.

4 группа «субстрат», 7-8 диагностические элементы. Анализ данных остеосцинтиграфии позволил выявить участок повышенной фиксации РФП в проекции L1 до 217%, что характеризует определённую активность остеобластов на этом уровне без четкой детализации происходящих изменений - +12,5% вероятностного диагноза. Анализ данных МСКТ зоны

интереса позволил установить отсутствие костных отломков, замещение их мягкотканым компонентом с плотностью +23 +35НУ, что является выраженным признаком деструкции на фоне остеолизиса, и наш взгляд, соответствует вероятности +15%. (Рис 23).

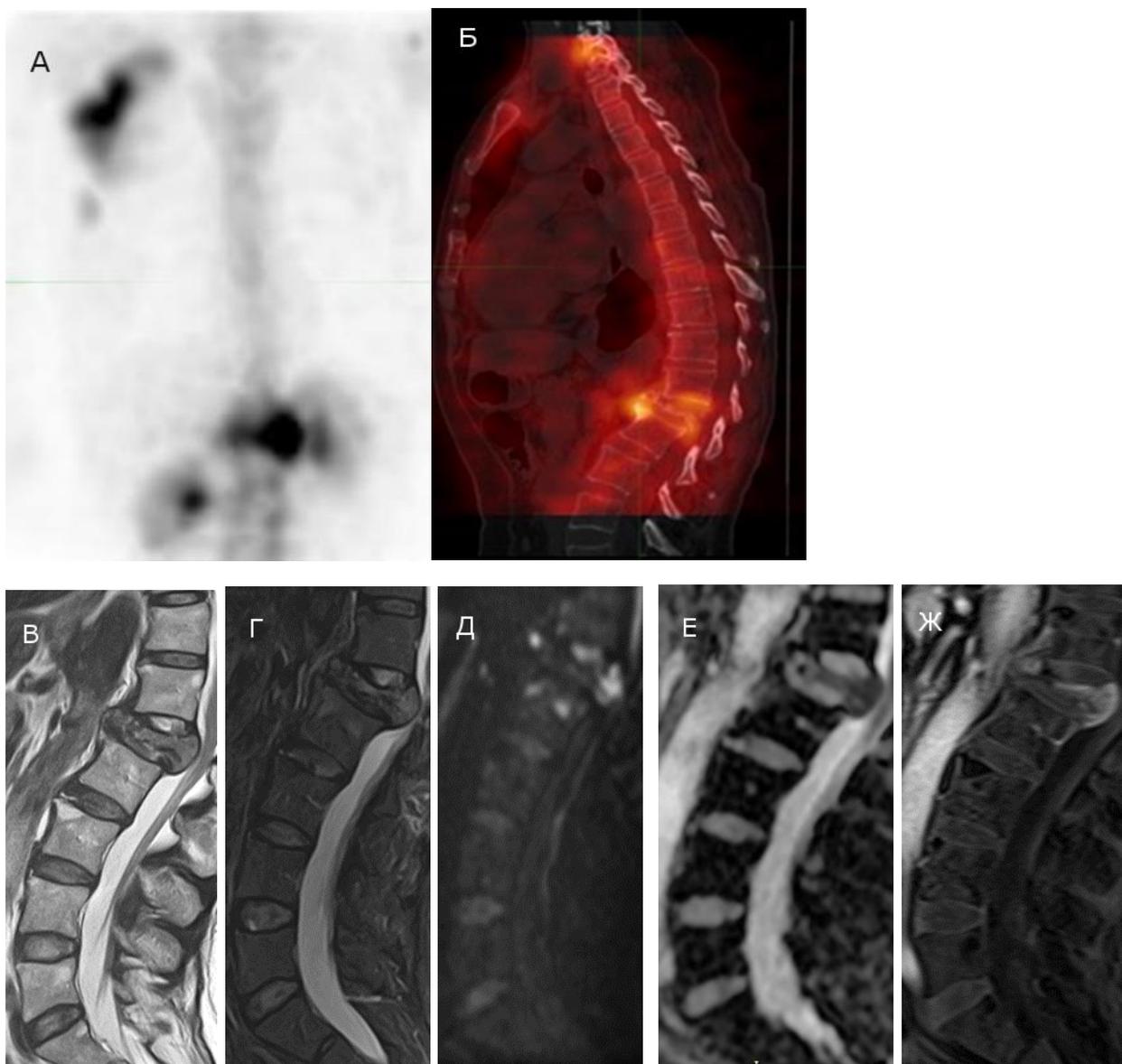


Рисунок 23. Пациента П., 1959 г.р., аденокарцинома молочной железы. (А)-ОФЭКТ –фрагмент, определяется очаг гиперфиксации РФП в проекции L1. (Б)- Режим “Fusion” - перелом тела L1 с накоплением 217% радиофармпрепарата. (В),(Г) - МРТ в режимах T2ВИ, STIR – патологический перелом L1 с пролабированием в позвоночный канал, (Д) – гиперинтенсивный сигнал на ДВИ, (Е) - ADC-тар – участок ограниченной диффузии, ИКД = $1,1 \times 10^{-3}$., (Ж) - T1ВИ-ДКУ- интенсивное накопление парамагнетика в артериальную фазу в проекции L1, что соответствует метастатическому характеру поражению.

Таким образом, сочетанный анализ перечисленных критериев, позволил предположить указанный диагноз с вероятностью 97,5%, что было подтверждено дальнейшим наблюдением и положительным эффектом проведённой лучевой терапии на область перелома.

Ввиду относительно редкой встречаемости указанных изменений в нашем исследовании представлено 18 больных с диагностированным единичным метастатическим поражением на момент включения в работу. У 9 больных была верифицирована высоко- и среднедифференцированная аденокарцинома молочной железы, у 6 аденокарцинома предстательной железы, индекс Глиссона 6-7, у 2 – рак щитовидной железы, 1 аденокарцинома прямой кишки. На основании указанных в таблице данных, сравнительный анализ 625 метастатических костных изменений при множественном поражении у 237 больных и 18 единичных костных метастазов у 18 больных показал, что типичные признаки при множественном метастатическом поражении по данным радионуклидных методов исследования, а так же мультипараметрической магнитно-резонансной и мультиспиральной компьютерной томографии определялись во всех наблюдениях в случаях единичного поражения. По данным МР-динамического контрастного усиления во всех наблюдениях определялся один из описанных трех патологических вариантов патологической циркуляции, а значения измеряемого коэффициента диффузии превышали $0,7 \times 10^{-3}$. При солитарных остеобластических поражениях данные остеосцинтиграфии дополняли картину костного метастаза за счет высоких КДН, а при остеолитических - так же являлись вспомогательным элементом диагностики, за счет зон гипонакопления в области деструкции или повышенным характерным кольцом по периферии, обусловленного реактивной активацией остеобластов.

В результате дальнейшего наблюдения у 5 больных было отмечено прогрессирование онкологического процесса в виде появления новых очагов и увеличения в размерах контрольного очага, у 9 была отмечена

положительная динамика на проводимое специализированное противоопухолевое лечение, у 4 – были отмечены признак стабилизации процесса, т.е. отсутствие прогрессирования без существенных изменений. Эти данные явились подтверждением правильности поставленного первичного диагноза.

Так же был проведен сравнительный анализ 18 единичных костных метастазов и 367 зон неспецифических изменений у больных группы контроля. По результатам комплексного исследования, одновременного совпадения всех 8-ми характеристик отмечено не было, хотя изначально в 36 наблюдениях имелась сходная картина по данным стандартных методик магнитно-резонансной томографии, что потребовало выполнения дополнительных методов исследования. Так, использование предложенного принципа позволяет (Рис 24).



Рис 24. Пациентка Л, 1955г.р. с диагнозом аденокарцинома молочной железы Т1Н0М0, три года после комплексного лечения. По поводу дискомфорта в спине выполнена МРТ, по данным которой в режиме T2ВИ (А), и STIR (Б) в теле L4 визуализируется очаг гиперинтенсивного неоднородного сигнала, подозрительный на метастатическое поражение. (В)- T1ВИ – гипоинтенсивный сигнал. (Г)- По данным уточняющей ОФЭКТ/КТ визуализируется грыжа Шморля L4 без признаков гиперфиксации РФП

В завершении раздела отметим, что сочетанный анализ двух диагностических методов в каждой группе позволил сделать вывод о том, что суммарно в исследовании преобладал смешанный характер поражения – 264 очагов, в то время как остеолитические очаги определялись в 223 наблюдениях, а остеобластические в 161. Подчеркнем, что полученные данные, в целом, совпадают с данными литературы о превалирующем смешанном характере поражения. Проведенное исследование показало достаточно значимую разницу отображения крайних проявлений остеолитических и остеобластических процессов, каждое из которых имеет свои сложности диагностики при том или ином лучевом методе, в то время как наилучшую визуализацию по всем методам, по нашим данным, имеет смешанный характер поражения.

3.2.5. Диагностическая информативность методов, анализ ошибок интерпретаций заключений. Обсуждение результатов раздела.

При сравнительном анализе диагностической информативности лучевых методов исследования в нашей работе получены следующие результаты.

В первой группе наблюдения до лечения, по данным остеосцинтиграфии (303 очага наблюдения) было дано 281 истинно-положительных заключений (22 ложно-отрицательных результата), чувствительность метода составила (277/303), 91,4%. При анализе неметастатических изменений (171 очаг) было дано 117 истинно-отрицательных заключений (47 ложно-положительных результатов), специфичность метода составила (124/171), 68,4%. Точность метода составила (398/474), 83,9%. Причинами ложно-отрицательных результатов являлось наличие небольших (до 1.5 см) остеолитических очагов при раке почки - 10 наблюдений, при раке молочной железы – 7 наблюдений, при раке мочевого пузыря - 2 наблюдения, - суммарно 19 заключений. 3 ложно-отрицательных заключения были обусловлены плохой дифференцировкой рядом расположенных очагов смешанного характера. Причинами ложно-положительных результатов

является относительно низкая разрешающая способность метода и неизбежное накопление радиофармпрепарата при повышении активности остеобластов, локальном усилении кровотока, что отмечалось, с учетом данных МРТ, при отеочно-воспалительных изменениях в 57 наблюдениях, 17 посттравматических изменениях с КДН в пределах +75%. Так же следует отметить, что при наличии неспецифических изменений отмечается более низкий уровень накопления изотопа (+25% +55%), однако начальные проявления метастатического поражения или выраженный остеолитический процесс так же обуславливает низкий уровень фиксации РФП.

По данным магнитно-резонансной томографии (303 очага) было дано 268 истинно-положительных результатов (35 ложноотрицательных результатов), чувствительность метода составила (268/303) – 88,4%, прогностичность положительного результата – 88,4%. При оценке неметастатических изменений было дано 154 истинно-отрицательных результатов (17 ложноположительных заключений), специфичность составила (154/171) - 90,1%, прогностичность отрицательного результата – 90,1%. Точность метода составила, (422/474)- 89%. Причинами ложно-отрицательных результатов было расположение очагов в плохо-просматриваемых из-за двигательных артефактов локализациях - в ребрах, грудине, ключицах и их сочленений при исследовании шейного и грудного отделов позвоночника, что определялось в 28 наблюдениях. Кроме того, наличие сопутствующих дегенеративно-дистрофических и воспалительных заболеваний скелета в 7 наблюдениях маскировало присутствие начальной формы инфильтративных метастатических изменений костного мозга, что вызвало ошибку интерпретации даже при применении методик ДКУ и ДВИ. В соответствии с этим, в рамках дифференциальной диагностики следует помнить, что асинхронные по срокам возникновения метастазы даже на примере одного пациента могут иметь достаточно различные между собой как сигнальные характеристики при визуальной оценке, так и показатели

метаболической активности. Подобная картина отмечалась в первой группе в 38 наблюдениях, в том числе при раке молочной железы – 16, при раке предстательной железы – 11, раке шейки матки - 7, при раке прямой кишки - 4. Так же на разницу строения и развития метастазов, как показало исследование, отчасти может влиять локализация костного поражения, что в большей степени проявляется при оценке характера микроциркуляции и степени диффузии (Рис 25).

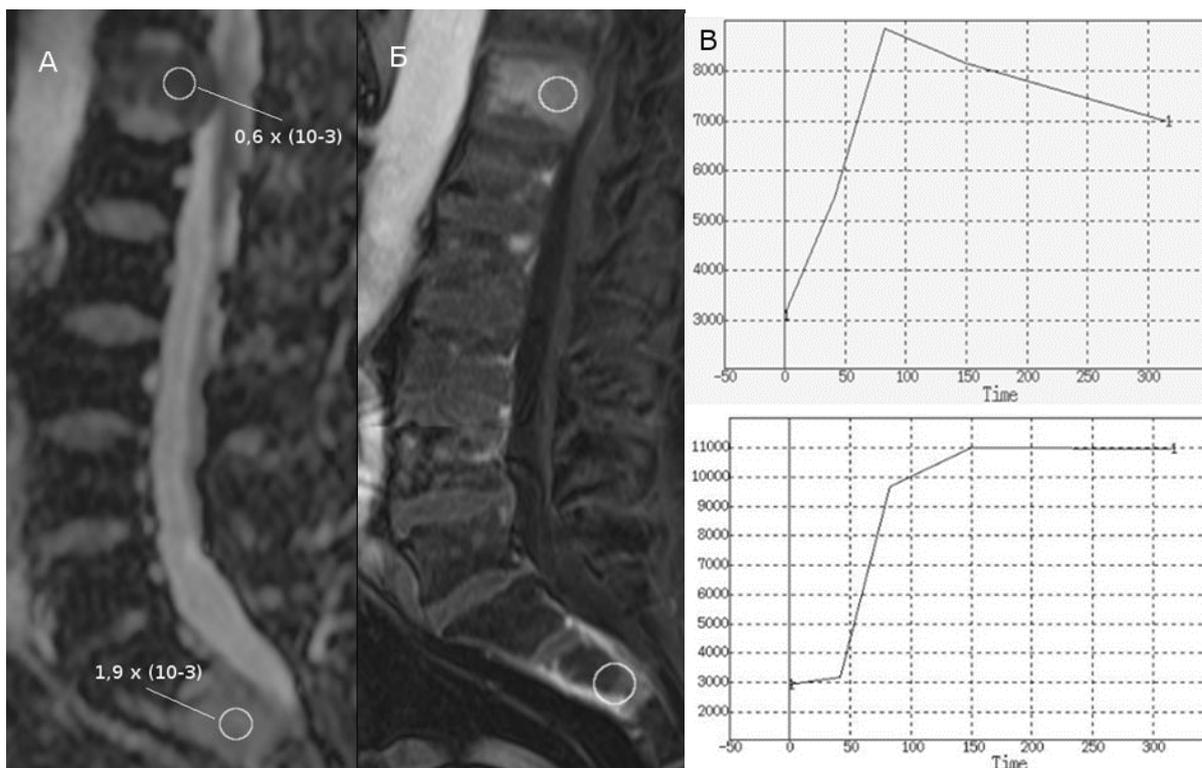


Рисунок 25. Пациент Н, 1957 г.р., аденокарцинома предстательной железы, метастатическое поражение костей. Метастазы в Th12 и S2 имеют различные показатели ИКД (А), визуальный (Б) и количественный (В) характер контрастирования.

К причинам ложно-положительных заключений можно так же отнести наличие выраженных воспалительных изменений в костях, имеющие изменения МР-картины с повышением сигнала на T2ВИ, STIR, что определялось в 43 наблюдениях. В этих случаях, пациентам проводилось динамическое контрастное усиление и выполнялись диффузионно-взвешенные изображения, что позволило в 24 наблюдениях

дифференцировать выявляемые изменения и поднять информативность метода до указанных значений.

Таким образом, можно резюмировать, что сочетание магнитно-резонансной томографии и остеосцинтиграфии является эффективной комбинацией первичной диагностики костных метастазов всего спектра их проявлений. Остеосцинтиграфия позволяет получать изображение костных структур всего тела, что, в ряде случаев, недоступно при магнитно-резонансной томографии. МРТ в свою очередь позволяет выявлять начальные очагово-инфильтративные изменения со слабой реакцией остеобластов, не видимые при ОСГ.

Во второй группе по данным остеосцинтиграфии (340 очагов наблюдения) было дано 314 истинно-положительных заключений (26 ложно-отрицательных результатов), чувствительность метода составила (314/340) - 92,3%. При оценке неметастатических изменений (196 очагов) было дано 135 истинно-положительных заключений (61 ложно-положительный результат), специфичность метода составила (164/238) 68,8%. Точность метода равнялась 83,7%. Причиной ложно-отрицательных заключений является сниженное накопление в остеолитических очагах (при раке молочной железы (18), при раке почки (7)). Причинами ложно-положительных заключений является неизбирательная фиксация радиофармпрепарата и относительно низкая разрешающая способность, не позволяющая детализировать структуру очагов с гиперфиксацией РФП. При этом следует учитывать, что репаративные неспецифические процессы в активную стадию могут иметь достаточно значимый процент накопления радиометки в пределах +300% и потому КДН не может служить достоверным единственным диагностическим критерием. В целом, следует отметить, что причины неверной интерпретации данных ОСГ во второй группе являются аналогичными перечисленным в первой группе наблюдения.

В случае неоднозначной трактовки данных ОСГ исследование было дополнено однофотонно-эмиссионной компьютерной томографией совмещенной с компьютерной томографией у 46, из которых в 114 случаях диагноз метастатическое поражение был подтвержден, а в 33 наблюдениях изменения носили не специфический характер. Так же по данным ОСГ, на фоне физиологически повышенного уровня распределения РФП было дано 13 ложно-отрицательных результатов, что было установлено методом ОФЭКТ/КТ-визуализации (Рис 26).

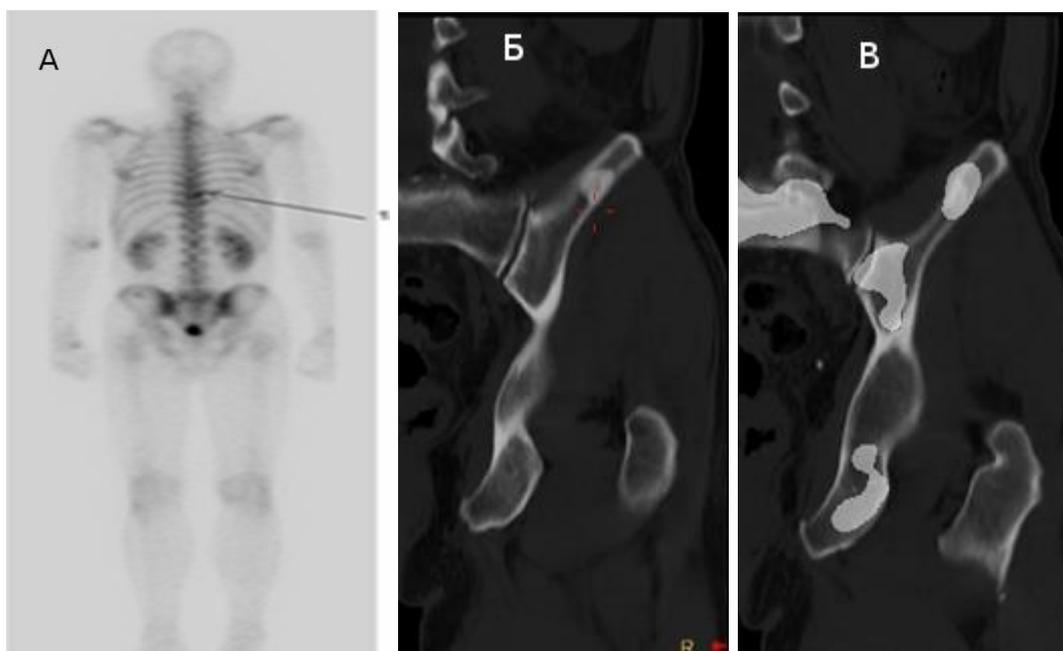


Рисунок 26. Пациент Б., 1967 г.р. с диагнозом аденокарцинома предстательной железы, метастатическое поражение грудного отдела позвоночника по данным ОСГ (А). При выполнении ОФЭКТ/КТ (Б) определяется очаг повышенной плотности в крыле левой подвздошной кости с повышенной фиксацией РФП (В), соответствующей мтс-поражению.

Как было отмечено в предыдущем разделе, достаточно значимые возможности ОФЭКТ/КТ определяются при диагностике природы переломов. Это достигается за счет совместной оценки визуальной картины и уровня метаболической костной активности, что в исследовании позволило исключить метастатическую природу переломов тел позвонков в 12 наблюдениях. Так, наличие метастатических литических изменений, вызывающих резорбцию костной ткани, приводят к развитию остеопороза.

Это является особенно актуальной проблемой у больных пожилого возраста, получающих, к тому же гормональное лечение, влияющее на метаболизм костной ткани. Так, в 11 наблюдениях (7 при аденокарциноме молочной железы, 4 при раке эндометрия) было отмечено наличие компрессионных переломов тел позвонков неспецифического характера, вызывающих болевой синдром (факт травмы в анамнезе отсутствовал), что потребовало выполнение ОСГ, по данным которой определялись участки гиперфиксации в различных сегментах, однако картина была неоднозначной. В качестве дополнительного метода была выполнена ОФЭКТ/КТ, при которой определялись компрессионные переломы тел позвонков в большем количестве, а так же было подтверждено наличие литических изменений в других локализациях (ребрах, груди). Особенностью таких наблюдений является тот факт, что замедленный и сниженный уровень костного метаболизма дает еще меньшую реакцию остеобластов при развитии литических метастазов, что является причиной ложно-отрицательных результатов, в то время как неспецифические изменения имеют достоверно повышенное накопление радиометки по данным планарной ОСГ.

По данным компьютерной томографии было диагностировано 287 истинно-положительных результатов, (53 ложно-отрицательных заключения), чувствительность методики составила (287/340) - 84,4%, прогностичность положительного результата – 84,4%. При оценке не метастатических изменений было дано 173/196 истинно-отрицательных заключений, (23 ложно-положительных результатов), специфичность метода равнялась 88,2%., прогностичность отрицательного результата – 88,2%. Точность метода составила (460/535) - 85,9%.

Основной причиной ложно-отрицательных интерпретаций является отсутствие значимых рентгенологических проявлений остеолитических метастазов на ранней стадии, что определялось в 42 наблюдении, 58,5%

Наличие т.н. «мягкой», межтрабекулярной опухолевой инфильтрации костного мозга, может не вызывать в начальном периоде развития костной деструкции, и потому плотность исследуемого объекта изменяется не существенно. В наибольшей степени это характерно для протяженных костных массивов, таких как крестцовые, подвздошные и бедренные кости, что особенно значимо при множественном мелкоочаговом поражении, например, при мелкоклеточном раке легкого – 15 наблюдений, высоко и умеренно-дифференцированных аденокарциномах молочной железы – 27, что подтверждалось данными МРТ (Рис 27).

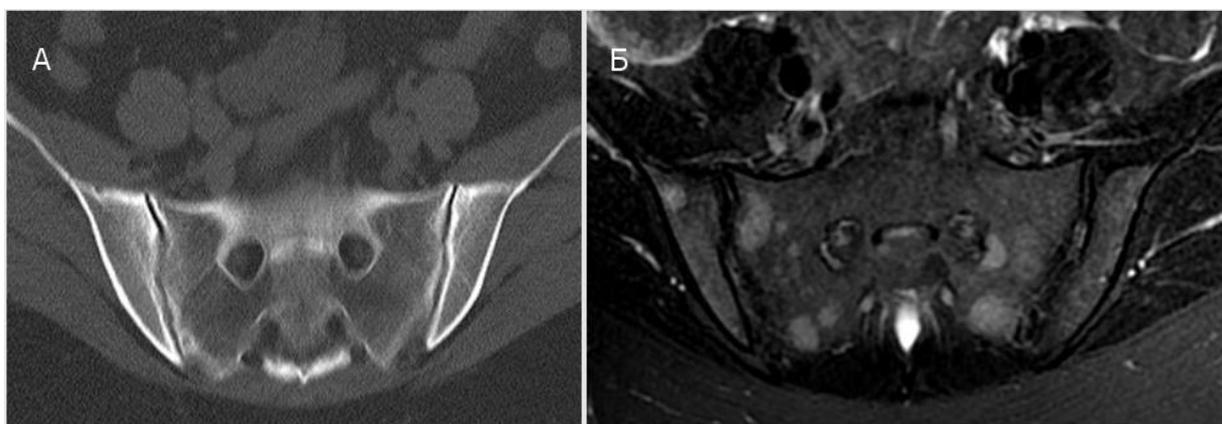


Рисунок 27. Пациентка А., 1974 г.р., рак молочной железы, метастатическое поражение костей. (А) - МСКТ данных за костно-деструктивные изменения костей таза не получено. (Б) - по данным МРТ, STIR определяется множественное очаговое поражение крестцово-подвздошных костей вторичного характера.

Кроме того, наличие хронического выраженного системного остеопороза, проявления которого отмечались в 76 наблюдениях, явились причиной ложно-отрицательных заключений в 11 наблюдениях, (20,7%).

Причинами ложно-положительных КТ-интерпретаций являются хронические заболевания скелета, а так же посттравматические изменения. В результате этого в костных структурах могут формироваться локальные остеосклеротические изменения диффузно-очагового, имеющие рентгенологические признаки бластических метастазов, и к тому же повышенный уровень фиксации РФП по данным остеосцинтиграфии, что

определялось в 18 наблюдениях, 62%. Наибольшую сложность это представляло при оценке костных структур грудной клетки, особенно ребер (15 наблюдений), у пациентов со злокачественным новообразованиями молочной и предстательной железы, с относительно высокими значениями ПСА. Так же причиной ложно-положительных заключений могут быть ключично-акромиальные или грудинного ключичные артрозы или артриты у пациенток с аденокарциномой молочной железы, что наблюдалось в 11 случаях, 38%. В процессе развития воспалительной реакции появляются неравномерное снижение плотности костной ткани, неровные, нечеткие контуры, болевой синдром и повышенный уровень фиксации РФП по данным радиоизотопных исследований.

Как показал анализ, важным преимуществом ОФЭКТ/КТ является возможность получения трехмерных изображений картины распределения радиофармпрепарата, что позволяет с большей достоверностью оценивать анатомически сложные сегменты. В первую очередь это относится к области малого таза, где за счет наступления экскреторной фазы и поступления РФП в мочевой пузырь происходит наложение изображений, что обуславливает ложно-отрицательные результаты по данным планарной ОСГ. Получения трехмерной модели при ОФЭКТ с возможностью анализа данных в любой плоскости позволяет в определенной степени решить данную проблему. Тем не менее, общий принцип формирования диагностической картины при ОСГ и ОФЭКТ обуславливает схожие ограничения. Так, небольшие по размеру инфильтративные метастазы не имеют четкой фиксации РФП по данным радиоизотопных исследований и могут быть пропущены на фоне хронического остеопороза, по аналогии с данными нативной МСКТ. Так же ограничение заключается в сложности диагностики остеобластических метастазов у пациентов с онкологическим анамнезом и сформировавшихся участков неспецифического остеосклероза в результате перенесенной травмы или других хронических воспалительных изменений. При подобных изменениях, за счет образования т.н. костной мозоли, консолидации

перелома, а так же склеротических поствоспалительных изменений наблюдается повышенная фиксация радиометки, а данные МСКТ выявляют локальный участок уплотнения костной ткани, часто неправильной формы, с неровными контурами.

Таким образом, можно резюмировать, что сочетание компьютерной томографии с радиоизотопными исследованиями имеет свои преимущества и недостатки в первичной диагностике метастатического поражения скелета. Большим преимуществом МСКТ является возможность достоверно визуализировать любые костные структуры за короткий промежуток времени. Недостатком является отсутствие четких данных о начальных инфильтративных изменениях костного мозга метастатического характера как по данным МСКТ, так и по данным ОСГ.

Подводя итог теме первичной диагностики, с учетом проведенного анализа причин ложно-положительных и ложно-отрицательных результатов исследуемой выборки больных, сделан вывод о необходимости дифференцированного подхода к использованию лучевых методов исследования, который может быть представлен следующим образом:

Остеосцинтиграфия как метод диагностики целесообразна:

- при опухолях с преимущественно остеобластическим поражением
- при безболевого течения метастатического процесса
- при локализации очагов в добавочном скелете

ОФЭКТ как метод диагностики оправдана:

- при недостаточности данных планарной ОСГ
- при предполагаемой локализации поражения в костях таза

мпМРТ как метод диагностики наиболее эффективна:

- при инфильтративно-диффузном поражении костного мозга
- при остеолитическом и смешанном типе поражения черепа, позвоночного столба, костей таза, оценке экстраоссальных мягкотканых компонентов
- при отсутствии выраженного болевого синдрома (до 7-8/10 баллов)

МСКТ как метод диагностики наиболее эффективна:

- при смешанном или остеобластическом характере поражения костных структур грудной клетки, верхнего плечевого пояса
- при выраженном болевом синдроме.

В рамках дифференциальной диагностики, в случаях недостаточности данных при исполняемом предложенном алгоритме обследования рекомендуем последовательное выполнение остальных методов визуализации с обязательной оценкой основных 8 диагностических элементов. К ним относятся интенсивность МР-сигнала в T1ВИ, T2ВИ, STIR, ДВИ последовательностях, характер распределения парамагнетика при ДКУ, значение ИКД, значение плотности, измеряемой в НУ, уровень КДН, - каждый из которых при совпадении с указанными выше интервалами или характеристиками повышает вероятность диагноза метастатическое поражение костей на 10-15%.

3.3. Лучевая семиотика лекарственного и лучевого лечения метастатического поражения костей по данным изучаемых диагностических методов.

Анализ первичных данных лучевых методов исследуемой группы больных позволил получить четкое представление об исходной картине и сформулировать ряд специфических признаков метастатического поражения костных структур различных локализаций. Эти данные явились т.н. отправной точкой, по отношению к которой оценивался характер происходящих под влиянием различных видов лечения изменений. При этом для более достоверной оценки результатов, считаем крайне важным помимо качественной оценки наблюдаемой картины, составляющей основу большинства методов визуализации, использовать и количественные критерии с использованием принципа «8 диагностических элементов».

Напомним, что основными из них являются интенсивность МР-сигнала в стандартных последовательностях, уровень и скорость фиксации парамагнетика по данным магнитно-резонансной томографии с динамическим контрастным усилением, значения измеряемого коэффициента диффузии по данным диффузионно-взвешенных изображений, уровень коэффициента дифференцированного накопления радионуклида по данным остеосцинтиграфии, плотность метастатических очагов, измеряемая в Единицах Хаунсфилда по данным мультиспиральной компьютерной томографии.

Оценка эффекта проводимого комплекса лечебных мероприятий классифицировалась как наличие положительного эффекта проводимой терапии, прогрессирование процесса (отрицательная динамика) или категория «диагностический эффект не определен».

Так же при отсутствии болевого синдрома и изменения (ухудшения) других клинических признаков, но отсутствия значимых рентгенологических изменений состояние оценивалось как стабилизация онкологического процесса, что приравнивалось к положительному результату. Этому соответствуют минимальные видимые изменения в очагах поражения, колебания в сторону увеличения или уменьшения всех измеряемых параметров в пределах 5% в течении не менее двух недель. При сохранении сильного болевого синдрома на фоне проводимого лечения и отсутствия значимых изменений по данным диагностических методов, мы не считаем возможным использовать термин «стабилизация» и предлагаем пользоваться понятием «отсутствия эффекта от проводимой терапии», что приравнивалось к негативному результату. Как показало дальнейшее наблюдение, в подобных случаях, без использования дополнительных методов терапевтического воздействия эффект прогрессирования наступал в течении первого месяца. Достоверность результатов подтверждена дальнейшим наблюдением пациентов, корреляцией результатов с уровнем болевого

синдрома и изменениями первичного опухолевого очага, а так же уровнем специфических онкомаркеров при их наличии.

В соответствии с этим, все 255 больных, (643 очага наблюдения), получали продолжительную терапию бисфосфонатами. Химиотерапия была проведена 76 больным, (214 очагов наблюдения), из которых 35 больных, (99 очагов наблюдения) находились в первой группе, и 41 пациент (115 очагов наблюдения) - во второй. Гормонотерапия была назначена 49 больным (125 очагов наблюдения), из которых 23 пациента (57 очагов наблюдения) находились в первой группе, и 26 больных (68 очагов наблюдения) – во второй. Лучевая терапия была проведена 61 больному, (132 очага наблюдения), из которых 28 больных (61 очаг наблюдения) находились в первой группе, и 33 пациента (71 очаг наблюдения) – во второй. Комбинированная терапия была проведена 68 больным, (173 очага наблюдения), из которых 31 больной (80 очагов наблюдения) находились в первой группе, и 37 больных (93 очага наблюдения) – во второй. В таблице 9 представлено распределение вариантов проводимого химио-лучевого лечения 255 больных.

Таблица 10. Количество больных и очагов наблюдения в зависимости от вида получаемого консервативного лечения.

	1 группа наблюдения	2 группа наблюдения
Химиотерапия 76 больных, 214 очагов	35 больных, 99 очагов	41 пациент, 115 очагов
Гормонотерапия 49 больных, 125 очагов	23 пациента, 57 очагов	26 больных, 68 очагов
Лучевая терапия 61 больной, 132 очагов	28 больных, 61 очаг	33 пациента, 71 очаг
Сочетание методов 68 больных, 173 очагов	31 больной, 80 очагов	37 больных, 93 очага

Основной период наблюдения составил 12 месяцев (+/- 2 месяца) от начала специализированного лечения, а исследования выполнялись в соответствии с продолжительностью курсов лучевой и химио-терапии.

3.3.1 Анализ параметров положительной динамики метастатического поражения костей на фоне проводимого лечения в первой группе наблюдения.

В первой группе наблюдения, 123 больных, (303 очага наблюдения), по данным остеосцинтиграфии при всех видах лечения основным критерием отсутствия прогрессирования заболевания являлось отсутствие новых зон гиперфиксации РФП, что определялось у 96 больных, 227 очагов наблюдения, (75%). При этом, как показал анализ, интерпретация признаков положительной динамики представляет определенные трудности, зависящие от вида проводимого лечения. Так, при лекарственных видах лечения (химио- и гормонотерапия) в 124 очагах остеобластического и смешанного типа отмечалось уменьшение уровня фиксации радиофармпрепарата непосредственно в очагах и зонах поражения. При этом снижение КДН было достаточно вариабельным (от -25% до -350%), что зависело от выраженности терапевтического эффекта и сроков наблюдения. Так же, за счет достаточно низкого пространственного разрешения изображений, следует учитывать погрешность измерения, что в процентном выражении составляет в среднем 10-15%. Кроме того, следует учитывать важное обстоятельство – различные по сроку возникновения метастазы могут иметь различные фазы терапевтического патоморфоза, что находит отражение в получаемых результатах. При проведении лучевой терапии, (28 человек, 51 очага наблюдения) и лекарственной терапии (26 человек, 68 очагов), в 38 очагах в первом случае, и в 51 во втором случае отмечалось локальное повышение фиксации РФП в диапазоне +35% +155%. Это связано с появлением постлучевых реакций и усилением локального кровотока, что повышает активность фосфатного обмена в костных структурах, и как следствие, повышенный уровень включения в метаболизм фосфатных соединений. Повышение уровня КДН в диапазоне до 100% так же может быть обусловлено развитием репаративных остеобластических процессов, что не позволяет однозначно высказаться о результатах лечения в ранний

период, в связи с чем рекомендуется выполнение уточняющих диагностических методов, что может быть продемонстрировано следующим наблюдением. В стационаре ФГБУ «РНЦРР» пациентка Н., 1971 г.р. с по поводу аденокарциномы молочной железы проведено хирургическое лечение в объеме расширенной мастэктомии. По данным остеосцинтиграфии определяется 3 очага гиперфиксации РФП, наибольший из которых расположен в теле левой подвздошной кости с уровнем КДН 187%. Данные мпМРТ показывают повышенный в 2,2- 2,3 раза уровень накопления парамагнетика, а ИКД по данным ДВИ равнялся $0,8 \times 10^{-3}$. Ввиду отсутствия выраженной деструкции и сильного болевого синдрома (5 баллов) больной назначено проведение гормонотерапии в течении трех месяцев, а так же прием бисфосфонатов (Рис 28-А).

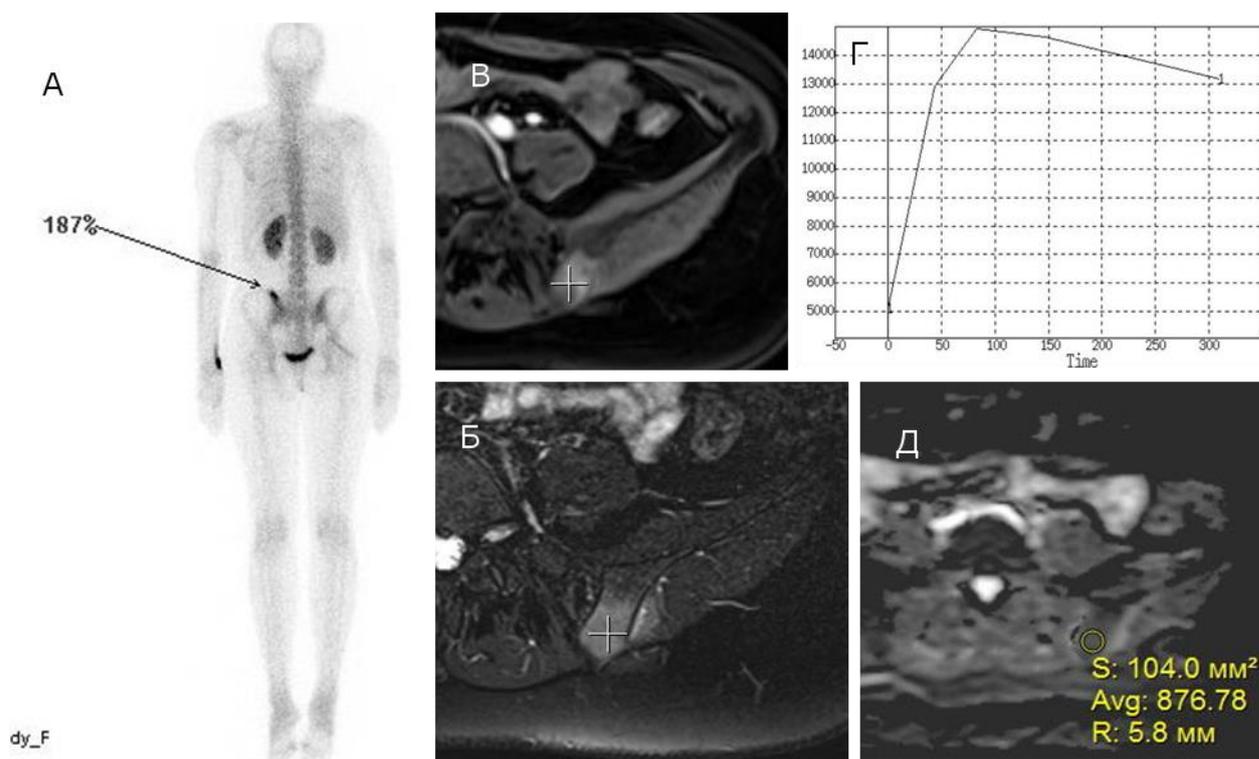


Рисунок 28-А. Пациентка Н., 1971 г.р. с диагнозом аденокарцинома молочной железы, метастатическое поражение левой подвздошной кости. По данным ОСГ (А) отмечается умеренно повышенный процент фиксации РФП в левой подвздошной кости. По данным МРТ в режиме STIR (Б) отмечается равномерно повышенный сигнал в этой зоне, с повышенным накоплением парамагнетика при ДКУ (В) со вторым патологическим вариантом микроциркуляции (Г), ИКД в очаге поражения равен $0,8 \times 10^{-3}$ - (Д).

На фоне проведения гормонотерапии с бисфосфонатами отмечается уменьшение болевого синдрома в области левой подвздошной кости на 3-4 балла. При контрольном обследовании по данным ОСГ отмечается отсутствие новых очагов накопления и увеличение уровня гиперфиксации РФП в проекции левой подвздошной кости, что может иметь неоднозначную трактовку и требует проведения дополнительного обследования. Пациентке выполнена мультипараметрическая магнитно-резонансная томография по данным которой, в области левой подвздошной кости отмечено снижение интенсивности, появление неоднородности сигнала в режиме STIR снижение максимального уровня накопления парамагнетика на 1/3 и появление эффекта «задержки контрастирования» в артериальную фазу. В режиме диффузионно-взвешенных изображений отмечается снижение значений ИКД на 20-25% от исходных значений (Рис 28-Б).

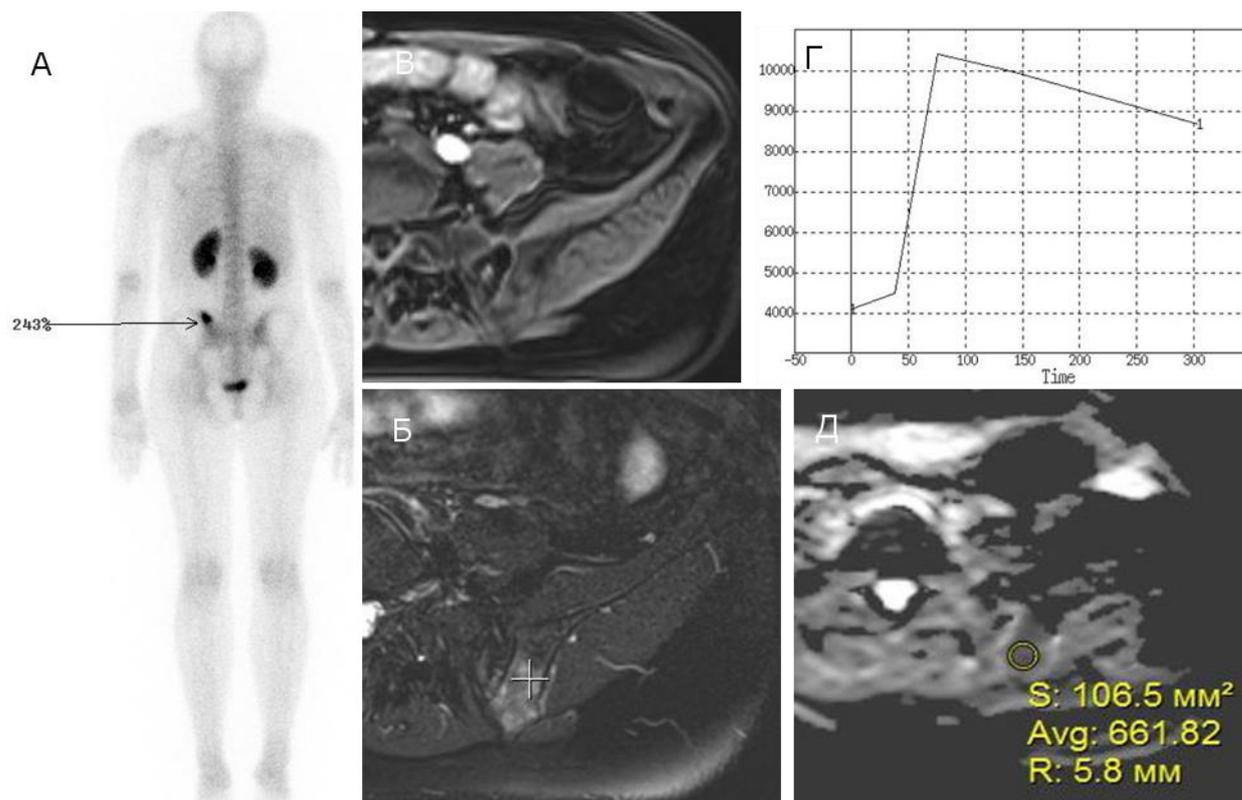


Рисунок 28-Б. Та же пациентка, 3 месяца на фоне приема гормонотерапии и бисфосфонатов. По данным ОСГ (А) отмечается повышение фиксации РФП в левой подвздошной кости на 25%. По данным МРТ в режиме STIR (Б) отмечается появление неоднородности сигнала в этой зоне, снижение скорости и максимального уровня накопления парамагнетика (В, Г). Определяется снижение ИКД в очаге поражения до $0,6 \times 10^{-3}$ - (Д).

Таким образом, на основании комплекса полученных данных, можно говорить о наличии положительной динамики в виде снижения активности метастатического процесса, хотя существенного уменьшения размеров зоны поражения не наблюдается. Приведенный клинический случай демонстрирует сложности оценки подобных наблюдений только по данным остеосцинтиграфии. Повышение КДН по данным остеосцинтиграфии вызвано развитием репаративных остеосклеротических процессов, что подтверждается данными мультипараметрической МРТ.

На основании анализа результатов остеосцинтиграфии первой группы наблюдения у 14 больных (41 очаг наблюдения) при проведении химиотерапии, 5 больных (13 очагов наблюдения) при проведении лучевой терапии, 3 больных (9 очагов наблюдения) при проведении гормонотерапии, а так же у 5 человек (13 очагов наблюдения) при комбинированном методе лечения (всего 76) было зафиксировано прогрессирование онкологического процесса, основным критерием которого являлось появление новых очагов (суммарно было выявлено 32 новых очаговых поражения). При этом уровень фиксации радиометки так же имел разнонаправленные состояния: увеличение КДН было зафиксировано в 37, (47,4%) ранее определяемых остеобластических очагах в процентном соотношении +25% - +365% от исходных значений, а снижение в 39, (51,4%), что соответствовало увеличению зон остеодеструкции. При наличии выраженного множественного поражения и исходной картины «суперскан» оценить появление признаков прогрессирования так же не представляется возможным, что было зафиксировано у 3 больных.

По результатам стандартных методик магнитно-резонансной томографии при проведении химио- или гормонотерапии, в 161 наблюдении, (82,1%) в различные сроки наблюдения (2-8 месяцев сначала лечения) отмечалось изменение сигнальных характеристик на T2ВИ и в режиме STIR в виде появления гетерогенного сигнала с уменьшением его интенсивности в

метастатическом очаге литического характера, что было расценено как признаки положительной динамики, и объясняется патоморфологической посттерапевтической трансформацией опухолевой ткани. Так же определялось появление более четких, ровных контуров по периферии очага. Это связано с уменьшением локального трабекулярного отека, что наиболее достоверно визуализируется в режиме подавления сигнала от жировой ткани. По данным Т1ВИ без контрастного усиления оценить результат лечения представляется затруднительным, однако в ряде случаев (72 очага, 36,7%), так же можно говорить об уменьшении размеров зоны наблюдения, в том числе за счет уменьшения перифокального отека, имеющего темный сигнал или развития жировой инволюции костного мозга в отсроченный период, имеющего высокую интенсивность МР-сигнала в этой последовательности (Рис 29).

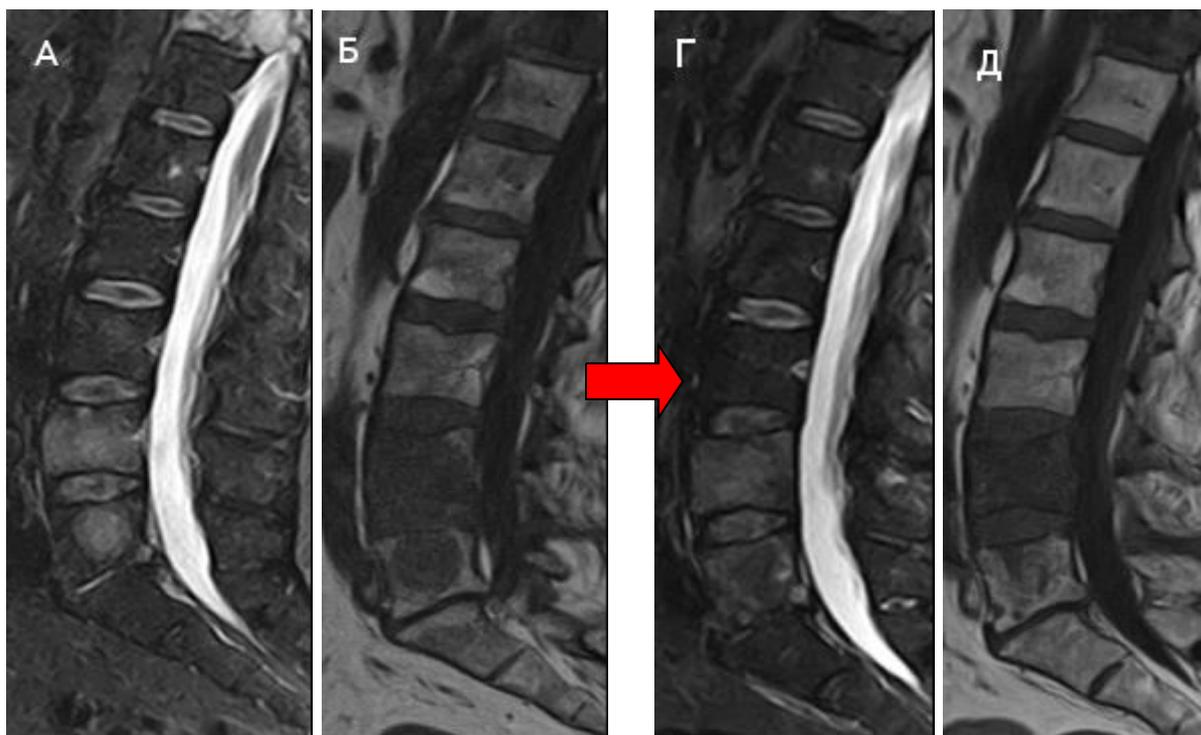


Рисунок 29. Пациентка М, 1954 г.р., аденокарцинома молочной железы, метастатическое поражение костей, в процессе химио-терапии. При МРТ в режиме STIR (А), Т1ВИ (Б) визуализируются очаги поражения L4, L5. Через 6 месяцев после начала лечения по данным МРТ в режиме STIR (Г) отмечается ослабление интенсивности и появление неоднородности сигнала в очагах поражения L4, L5. На Т1ВИ (Д) отмечается уменьшение зоны поражения в теле L5.

Так же в 27 наблюдениях на фоне проводимого лечения было отмечено появление кистозных полостей различного диаметра, заполненных неоднородным жидкостным содержимым, хорошо определяемых на T2ВИ, STIR.

При наличии не резко выраженного компримирующего воздействия метастатического очага на окружающие структуры, без существенного болевого синдрома, положительному результату химио- и гормонотерапии во всех МР-последовательностях соответствует уменьшение его размеров, снижение компримирующего воздействия на прилежащие структуры. При наличии выраженного болевого синдрома (64 очага наблюдения), обусловленного либо экстраоссальным компонентом больших размеров (21), либо угрозой или свершившимся патологическим переломом (43 наблюдения), больным проводилась дистанционная лучевая терапия. Как показал анализ, МРТ наиболее эффективна в оценке паравертебральных изменений, по данным которой уже в ранний период наблюдения можно определить наличие положительной динамики в виде значимого уменьшения размеров внекостного мягкотканого компонента, появление в нем полостей некроза, уменьшения компримирующего влияния на прилежащие структуры, улучшение или полное восстановление ликвородинамики в позвоночном канале. Оценка воздействия ЛТ непосредственно на область патологического перелома по данным МРТ представляется неоднозначной ввиду плохой визуализации минерального компонента на фоне постлучевого отека, что более отчетливо определяется по данным МСКТ.

При этом следует отметить, что при проведении дистанционной лучевой терапии, может отмечаться локальное усиление отека костных структур, с увеличением зоны повышенного сигнала на T2ВИ и STIR последовательностях в период до нескольких месяцев, что увеличивает видимую область изменений и может быть причиной неправильной трактовки. Для корректной интерпретации таких наблюдений данных стандартных методик может быть недостаточно, что обуславливает

необходимость выполнения современных методик- диффузионно-взвешенных изображений и динамического контрастного усиления.

В отдаленном периоде наблюдения (более 1 года после окончания лечения) в результате положительного эффекта локальной дистанционной лучевой терапии в 29 наблюдениях, в отсутствии признаков прогрессирования, отмечались признаки остеосклероза при изначально более агрессивном поражении и жировая конверсия костного мозга при более умеренном варианте, что хорошо определялось по данным МРТ, вариант циркуляции при динамическом контрастном усилении в 37 наблюдениях, (86,1%) соответствовал четвертому «хаотическому» типу (Рис 30).

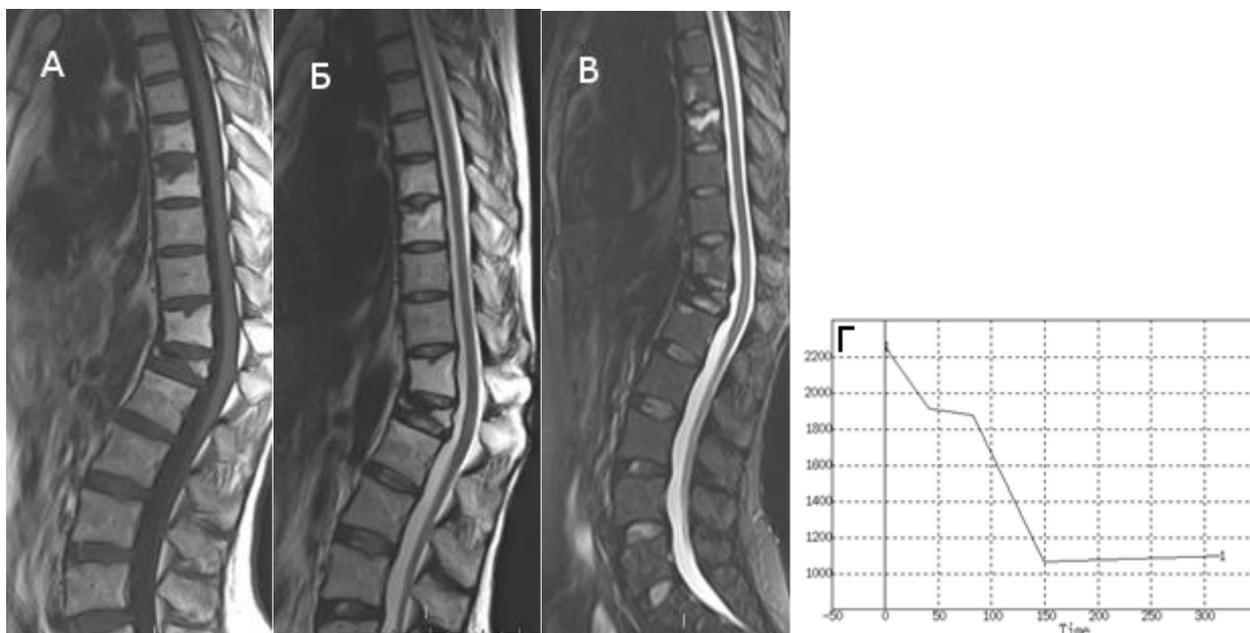


Рисунок 30. Пациентка К., 1978 г.р., с диагнозом саркома Юинга правой подвздошной кости, метастатическое поражение Th7, Th8, Th11 позвонков, патологический перелом Th12, состояние после вертебропластики Th12, химио-лучевого лечения. По данным МРТ в телах Th7-8, Th11-12 (с наличием клиновидной деформации) визуализируется жировая конверсия костного мозга в виде гиперинтенсивного сигнала в режимах T1ВИ (А), T2ВИ (Б), STIR (В), отсутствие признаков злокачественного поражения. Характер распределения парамагнетика в них соответствует 4 варианту, (Г).

На основании анализа 183/236 диффузионно-взвешенных очагов наблюдения положительный ответ лекарственной терапии имеет следующие характеристики. При высоких значениях b-фактора в ранний период

наблюдения отмечается снижение интенсивности МР-сигнала от очагов метастатического поражения любого типа и сохранение данной картины в отсроченный период, что было зафиксировано в 159 наблюдениях, (86,9%). Однако этот качественный критерий следует оценивать с большой осторожностью ввиду исходного низкого пространственного разрешения диффузионно-взвешенных изображений. Оценка динамики измеряемого коэффициента диффузии так же должна иметь дифференцированный подход в зависимости от характера поражения. Так, парадоксально высокие значения ИКД (больше $1,2 \times 10^{-3}$) в костных очагах с преобладанием литического механизма развития под влиянием лечения имеют тенденцию к снижению, что наблюдалось в 84 очагах наблюдения, (52,8%). Это объясняется появлением фрагментов остеосклероза, имеющего более низкую скорость диффузии. Прогрессирование онкологического процесса приводит к повышению степени межклеточной диффузии за счет нарастания процессов костной деструкции, что определялось в 18 наблюдениях, (9,8%). В 6 наблюдениях, (3,3%), было отмечено повышение ИКД в пределах 15%, что, по данным T2ВИ и STIR соответствовало появлению мелко-кистозных фрагментов, однако с учетом изначальной неоднородности структуры, не может служить достоверным определением динамики лечения, и расценивалось как наличие посттерапевтической трансформации опухоли неопределенной направленности.

В свою очередь в остеобластических очагах, 75 наблюдений, с изначально относительно низкими значениями ИКД ($0,8 - 1,2 \times 10^{-3}$) в ранний период положительного эффекта может наблюдаться даже некоторое увеличение ИКД в пределах $0,1 - 0,3$ за счет частичной резорбции очага, что определялось в 19 наблюдениях, (33,9%). Однако, в дальнейшем во всех наблюдениях при положительном эффекте (суммарно 56 очагов) отмечалось снижение уровня ИКД до $0,3 - 0,7 \times 10^{-3}$, но никогда до исходных значений. Это можно объяснить уменьшением на определенном этапе эффективности действующего терапевтического агента (в том числе, активности

остеокластов), в результате чего происходит формирование более плотной зоны остеосклероза, со сниженным уровнем диффузии, по отношению к активной пролиферации остеобластов при метастатическом процессе, что подтверждалось данными МСКТ. Как показало исследование, прогрессирование остеобластических метастазов по данным ИКД имеет достаточно сложные характеристики, и без учета изменения размеров (структуры или плотности) может иметь неоднозначные трактовки. Динамика изменения ИКД в сторону увеличения или уменьшения в пределах 15-20% была отмечена в 19 наблюдениях, (25,3%).

Проведение лучевой терапии было показано больным с наличием деструктивных изменений костей, патологических переломов и больших экстраоссальных компонентов, общим количеством 53 очага наблюдения, (22,5%), При оценке изменений в солидных компонентах, при положительном эффекте ЛТ, определялось повышение значений ИКД в 36 наблюдениях, (67,2%), что было сопряжено с уменьшением болевого синдрома на 3-6 баллов. Это объясняется уменьшением плотности опухолевой ткани, уменьшением объема патологической клеточной массы под воздействием лечения, появлением участков распада, кист, по аналогии с внекостными метастазами в паренхиматозных органах, и как следствие, повышением скорости диффузии (Рис 31).

Так же на основании 50 измерений был сделан важный вывод о снижении измеряемого коэффициента диффузии до $0,1 - 0,3 \times 10^{-3}$ в неизменных костных структурах (преимущественно, в телах позвонков) под воздействием химио-лучевого лечения. Это обусловлено угнетением кроветворной функции красного костного мозга с последующей конверсией его в «желтый» костный мозг, имеющего низкую степень диффузии за счет преобладания жирового компонента. В 19 наблюдениях, (38%), был так же отмечен и обратный процесс – под воздействием гемопоэтических факторов роста, во время или по окончании цикла лечения, происходило частичное или полное восстановление функции и структуры костного мозга с повышением ИКД в

неизменных позвонках до $0,3 - 0,5 \times 10^{-3}$. И хотя интенсивность сигнала от позвонков менялась незначительно, тем не менее, это обстоятельство необходимо учитывать при оценке результатов химио-лучевого лечения по данным ДВИ, что бы избежать некорректных результатов.

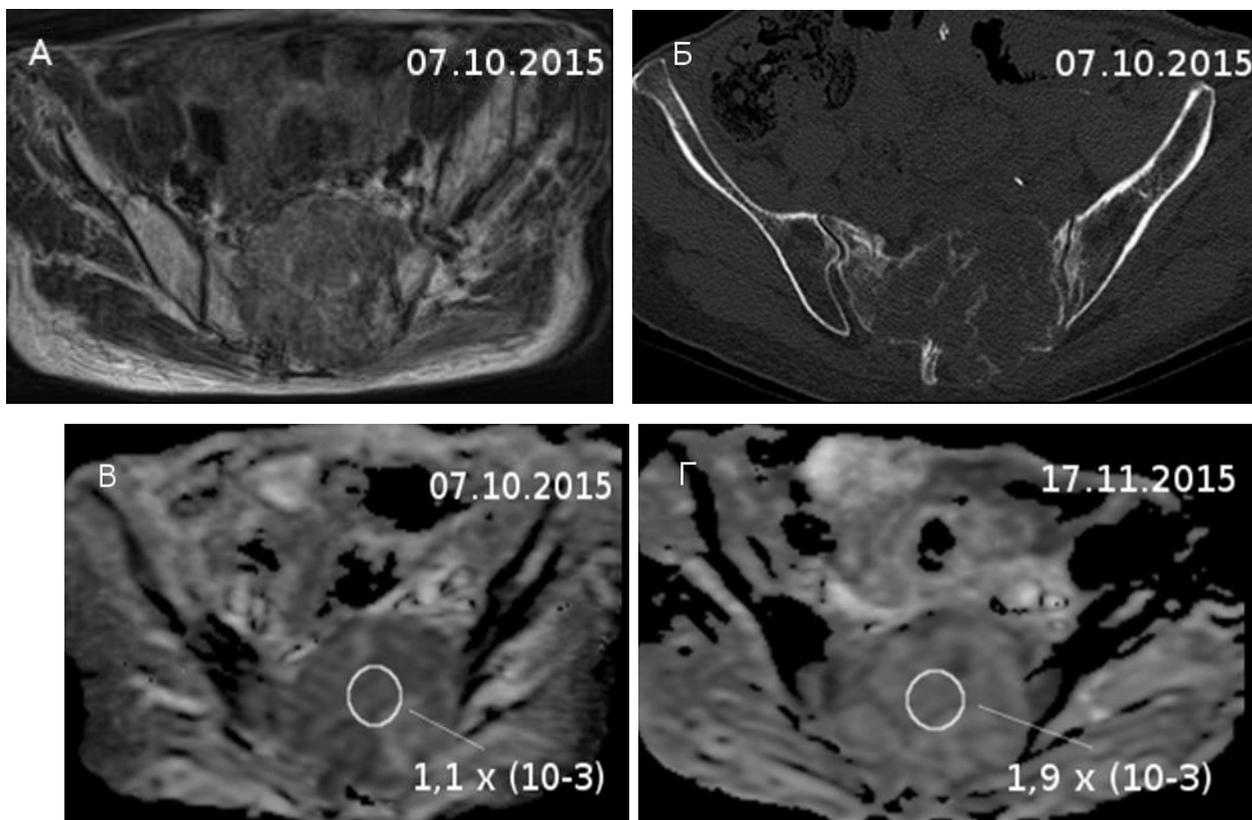


Рисунок 31. Пациентка Б., 1948 г.р. с диагнозом аденокарцинома прямой кишки, состояние после комбинированного лечения, прогрессирование – метастаз в крестец. (А) -При магнитно-резонансной томографии на T2ВИ определяется деструкция крестца с наличием мягкотканого компонента больших размеров, что подтверждается данными МСКТ - (Б). ИКД до лечения составляет $1,1 \times 10^{-3}$ (В), в течении первого месяца после лучевой терапии на область метастаза отмечается повышение ИКД до $1,9 \times 10^{-3}$.

Рассмотрены данные 156 метастатических очагов по данным магнитно-резонансной томографии с динамическим контрастным усилением, из которых 89 были подвергнуты лекарственной терапии, а 67- различным видам лучевой терапии. Как показал анализ, наличие положительного эффекта определялось в 57 наблюдениях, (64%), при лекарственной терапии, в 62, (92,5%) при лучевой терапии и характеризовалось переменными значениями, в большей степени зависящих от уровня эффективности

терапии, и в меньшей степени от вида поражения. Менее выраженный ответ при проведении лекарственной терапии характеризовался снижением максимального уровня накопления парамагнетика без существенного изменения общего вида кривой, т. е. без изменения варианта контрастного усиления, что наблюдалось в 48 исследованиях, (84,2%). При этом 47 наблюдений было сопряжено с уменьшением болевого синдрома на 2-3 балла, уменьшением размеров первичной опухоли у не оперированных больных в пределах 25% - 50%, уменьшением размеров метастатически пораженных лимфатических узлов у 17 больных с локальной и регионарной лимфоаденопатией (Рис 32-А).

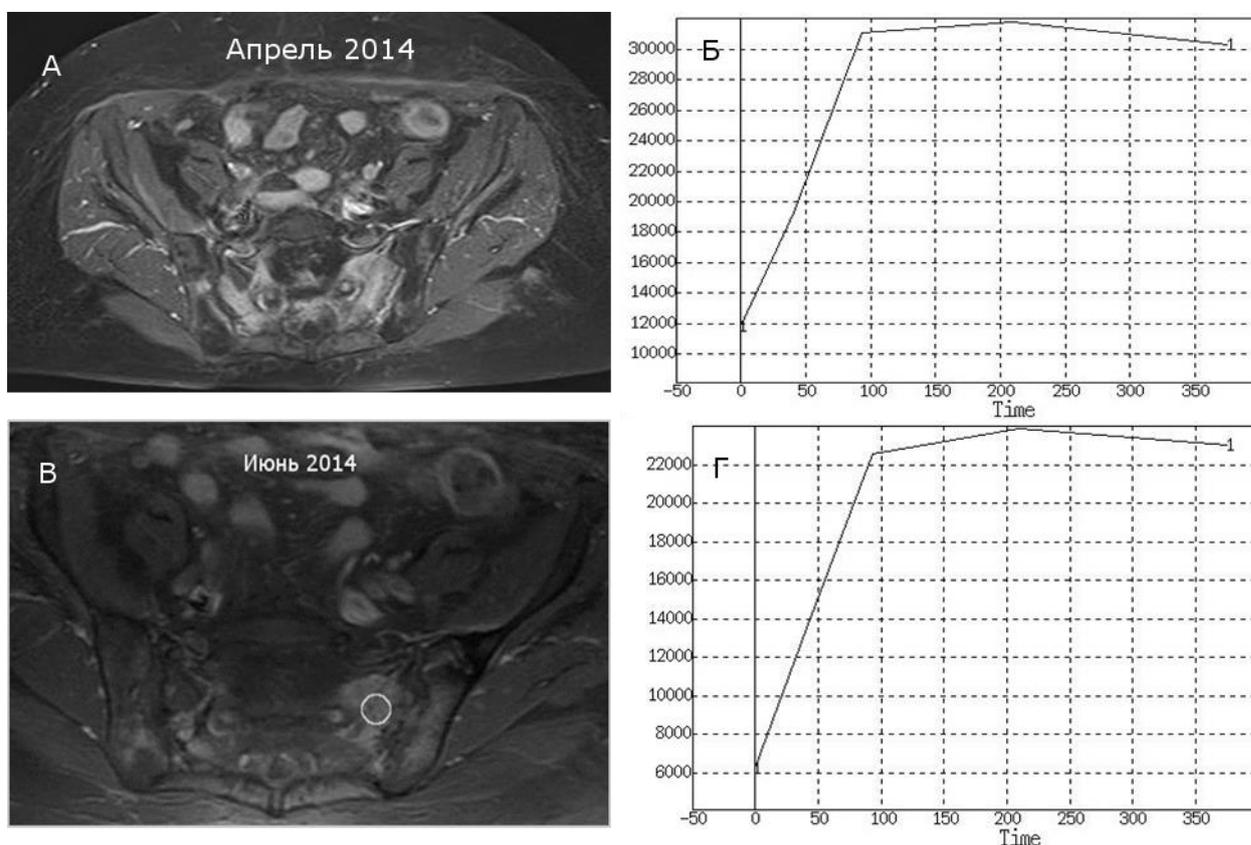


Рис 32-А. Пациентка Н., 1953 г.р., плоскоклеточный рак шейки матки, состояние после хирургического лечения, в процессе химиотерапии. (А)- При первичном исследовании по данным МРТ отмечается двухстороннее поражение костей крестца, с высокими значениями накопления парамагнетика - (Б). МРТ через 3 месяца после химиотерапии (В) - отмечается положительная динамика в виде некоторого уменьшения зоны гиперфиксации парамагнетика, и снижением максимального уровня его накопления без существенного изменения типа кривой - (Г).

Более значимый эффект отмечался в 9 наблюдениях, (15,8%), и проявлялся исчезновением артериального пика, а так же снижением скорости выведения, что значительно изменяло вид кривой накопления. В отдаленном периоде наблюдения (от 6 до 12 месяцев с момента начала лечения) продолжающийся эффект химио- и гормоно-терапии, а так же действие бисфосфанатов и другой сопроводительной терапии проявлялся в угнетении опухолевого остеолитического процесса и развитием диффузных склеротических изменений, что подтверждалось данными мультиспиральной компьютерной томографии в 83 наблюдениях, (69,7%), (Рис 32-Б).

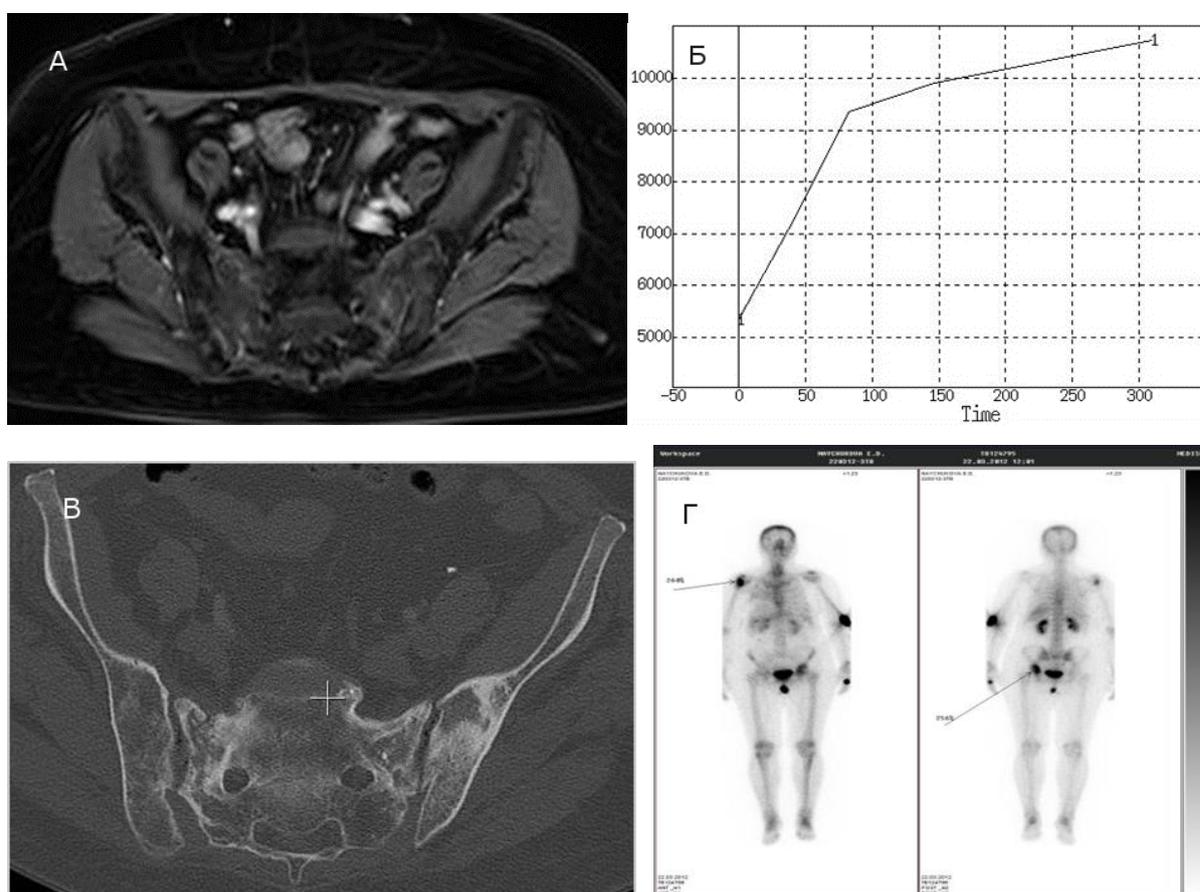


Рис 32-Б. Так же пациентка, 14 месяцев после начала лечения. (А) - по данным МРТ отмечается сниженное диффузное накопление парамагнетика в крестцовых костях, (Б) -ослабление артериального пика по данным ДКУ. (В) - По данным МСКТ определяется формирование диффузных участков остеосклероза вокруг полостей остеолизиса, что находит свое отражение при ОСГ - (Г), в виде умеренно повышенной фиксации РФП. Накопления в левом плечевом суставе – место инъекции.

Достоверность положительного эффекта в подобных случаях, так же подтверждается отсутствием болевого синдрома, локального рецидива и отсутствием появления новых метастатических очагов в костных структурах по данным контрольных исследований.

Положительный ответ на дистанционную лучевую терапию, (62 наблюдения) ввиду мощного одномоментного цитотоксического воздействия на клетки опухоли, а так же на окружающее сосудистое русло характеризовался значимым снижением уровня и скорости фиксации контрастного вещества в артериальную фазу с исчезновением артериального пика, и полным изменением вида кривой патологической циркуляции в течении первого месяца после начала лечения, что было отмечено в 58 наблюдениях, (93,5%). Данная диагностическая картина имела корреляцию с уменьшением болевого синдрома на 4-6 баллов в 51 наблюдении, и на 1-3 балла в 9 наблюдениях. Особенностью данной категории больных является отсутствие быстрых морфологических изменений структуры опухоли на проводимое лечение при исследовании стандартными методиками T2ВИ и STIR- последовательностям, что было отмечено в 23 наблюдениях, (39,6%). Таким образом, было высказано предположение о том, что при данном виде лечения функциональные или метаболические изменения опережают наступление структурных изменений, что может быть причиной неверной трактовки результатов исследования при отсутствии данных ДКУ. С другой стороны, наличие мягкотканых экстраоссальных компонентов, участков деструкции кости, вызывает, в большинстве случаев, выраженный болевой синдром, что значительно затрудняет выполнение МРТ-исследования. Кроме того, наличие больших размеров метастатической опухоли зачастую предполагает неэффективность проводимой ранее химиотерапии, оказывающей побочное токсическое действие на сосудистое русло пациента, что в свою очередь еще больше затрудняет проведение МРТ-ДКУ исследования; данные факторы будут учтены нами в дальнейшей разработке дифференцированного подхода и алгоритма применения методов.

Изложенные принципы продемонстрируем на примере пациентки Б., 1948 г.р. с диагнозом аденокарцинома прямой кишки, состояние после комбинированного лечения, прогрессирование – метастаз в крестец. По данным мпМРТ определяется объемное образование больших размеров с деструкцией S1-S3 крестцовых позвонков, характер ДКУ соответствует 2 патологическому варианту, и имеет повышенный более чем в 3 раза максимальный уровень фиксации парамагнетика в артериальную фазу. (Рис 33-А).

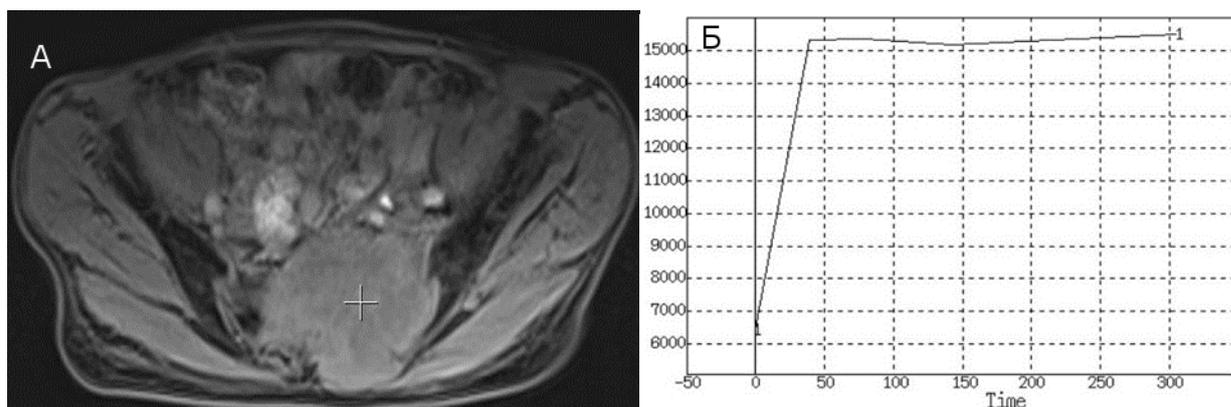


Рисунок 33-А. Пациентка Б., 1948 г.р., аденокарцинома прямой кишки, состояние после комбинированного лечения, прогрессирование – метастаз в крестец. (А) - по данным МРТ-ДКУ отмечается интенсивное накопление парамагнетика в метастатическом очаге в артериальную фазу, (Б) - кривая патологической микроциркуляции соответствует второму (промежуточному) варианту.

По поводу выраженного болевого синдрома в области таза (8 баллов) пациентке проведена дистанционная лучевая терапия до СОД 24 Гр. Субъективно отмечается уменьшение выраженности болевого синдрома до 4-5 баллов. При проведении контрольной магнитно-резонансной томографии по данным динамического контрастного усиления отмечается исчезновение артериального пика со сниженной скоростью накопления контрастного вещества до уменьшенных максимальных значений в сравнении с данными предыдущего исследования в 2 раза. При этом существенного изменения размеров и структуры опухоли отмечено не было. В результате терапевтического воздействия ионизирующего излучения можно наблюдать

полностью измененный характер кровоснабжения в очаге метастатического поражения, и расценивать как положительный эффект лучевой терапии. На корректность выполненной методики указывает отсутствие изменений контрастирования в магистральных сосудах, в данном случае в обеих подвздошных артериях (Рис 33-Б).

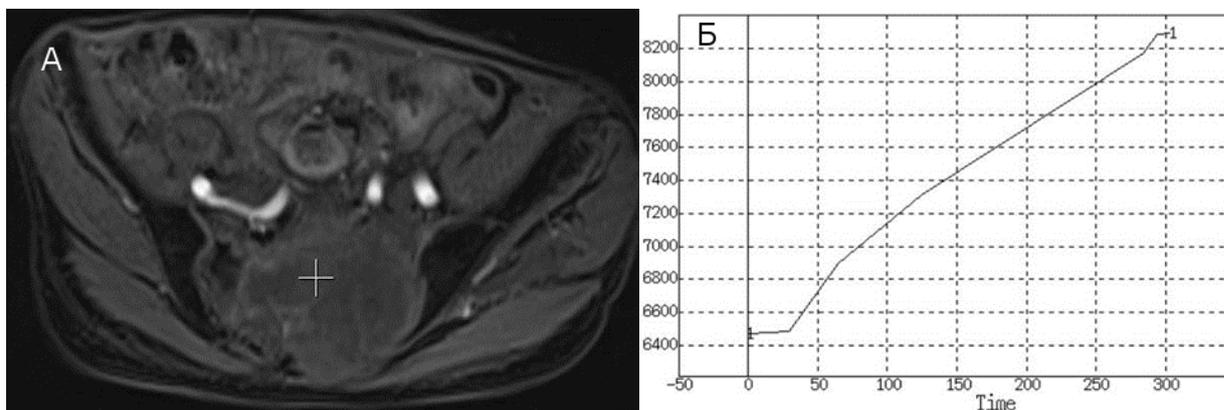


Рисунок 33-Б. Та же пациентка, состояние после ДГТ на область таза до СОД 24 Гр. (А) - по данным МРТ-ДКУ отмечается исчезновение артериального пика, снижение скорости и уровня фиксации парамагнетика, а так же задержка подъема концентрации КВ до 25 секунд- (Б), что соответствует положительному эффекту.

При анализе данных МРТ-ДКУ при всех видах терапии было зарегистрировано суммарно 119 очагов с наличием положительного эффекта. Принимая во внимание различную степень выраженности терапевтического патоморфоза метастатических опухолей, в 54 наблюдениях, (45,4%) определялся уникальный эффект, который мы можем назвать «задержка контрастирования». Указанные изменения проявлялись выраженным снижением скорости подъема концентрации контрастного вещества в очаге поражения в течении 25-40 секунд после инъекции. При построении графической кривой ДКУ эффект наблюдался как отсутствие изменения траектории кривой в сосудистом русле в раннюю артериальную фазу. Это было характерно для всех видов поражений (остеолитических — 23 очага, остеобластических — 16 очагов, а так же солидных компонентов -15) и не зависло от локализации поражений. Таким образом, мы считаем возможным рассматривать данный феномен как дополнительный критерий

положительного терапевтического воздействия в виде склерозирования патологического микроциркуляторного русла метастатического очага. На достоверность данного признака указывает неизменная скорость накопления контрастного агента в магистральных артериях, что в качестве демонстрации представлено на рассмотренном выше примере.

3.3.2. Анализ параметров прогрессирования метастатического поражения костей на фоне проводимого лечения первой группы наблюдения.

Критериями прогрессирования заболевания при проведении лекарственной или лучевой терапии по данным МРТ являлось появление новых очагов метастатического поражения костных структур, увеличение их в размерах, усиление перифокального трабекулярного отека, возникновение патологических переломов, нарушение ликвородинамики, что было отмечено суммарно у 27 больных. При анализе результатов ДКУ отрицательная динамика определилась в 32 очагах при лекарственной терапии (11 больных) и отсутствии признаков даже кратковременного положительного эффекта в 5 наблюдениях, 3 (больных), что было расценено как неэффективность лучевой терапии. При этом отмечалось различной степени выраженности повышение уровня накопления парамагнетика в артериальную фазу в сравнении с данными предыдущего исследования (от 1,5 до 5 раз), увеличение скорости выведения КВ в отсроченные фазы (переход более благоприятного 3 варианта контрастирования во второй или первый) в ранее определяемых зонах поражения, что было зарегистрировано в 31 наблюдении, (83,8%). Так же определялось повышение значений ИКД в остеолитических очагах и дальнейшее снижение в экстраоссальных мягкотканых компонентах, по данным дифузионно-взвешенной МРТ в 36 наблюдениях. Данные семиотические признаки сопровождалось ухудшением клинической картины в виде усиления болевого синдрома на 2-4 балла у 13 больных, поражением

лимфатических узлов, увеличением размеров первичной опухоли, нарастанием опухолевой интоксикации, ухудшением лабораторных показателей крови, а так же увеличением уровня онкомаркеров, что может быть продемонстрировано следующим клиническим наблюдением.

Клинический пример 1. Пациентке К, 1948 г.р., в 2011 году в РНЦР выявлен рак правой молочной железы T2N2M0. В 2011-12 году проведены 3 курса НАПХТ по схеме-СЕФ. 17.01.2012 г. Выполнена операция: мастэктомия по Маддену справа. Гист.№282-**-*** Инфильтрирующий дольковый рак молочной железы. Проведено 4 курса АХТ в монорежиме по схеме «Таксотер2 120мг. Далее проведен курс лучевой терапии на грудную стенку и область регионарного метастазирования. В течение 2,5 лет получала гормонотерапию «Фемарой». При контрольном обследовании: выявлен метастатический очаг в левой подвздошной кости. По данным МРТ костей таза от 02.15г. в области дна левой вертлужной впадины (тело левой подвздошной кости) визуализируется очаг гиперинтенсивного сигнала FS, гипо- T1ВИ с неровными, нечеткими контурами приблизительным размером 3.5 x 1.5 см без убедительных признаков кортикальной деструкции (Рис 34-А).

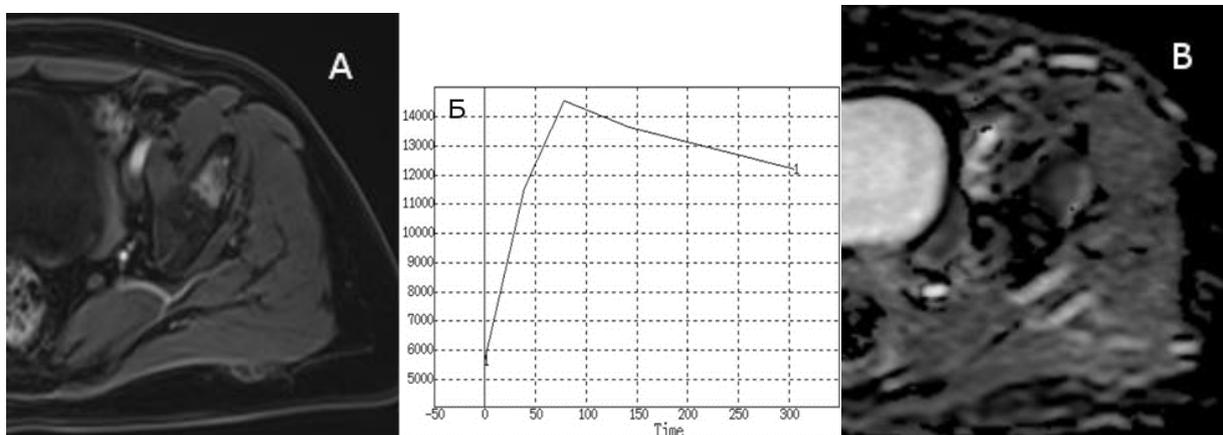


Рисунок 34-А. Пациентка К., 1948 г.р. аденокарцинома молочной железы. (А) - по данным МРТ с динамическим контрастным усилением отмечается очаг гипернакопления в левой подвздошной кости в артериальную фазу (Б) до 14000 единиц, измеряемый коэффициент диффузии равен $1,1 \times 10^{-3}$ -(В).

В марте 2015г. начато проведение гормонотерапии «фазлодекс» в 1,14 дни и далее 1 раз в 28 дней, терапия бифосфонатами – «Зомета» 4мг в/в, капельно 1 раз в 28 дней. В июне 2015г. при контрольном обследовании выявлено очаговое образование в левой молочной железе 22.07.15г. произведено хирургическое лечение в объеме секторальной резекции

левой молочной железы со срочным гистологическим исследованием. При срочном гистологическом исследовании - рак. Произведено хирургическое лечение в объеме мастэктомии по Маддену слева с пластикой композитно-мышечным трансплантантом. Гист №16019-**. Инфильтративный дольковый рак молочной железы, 2 степени злокачественности. ИГХ: РЭ 60%, РП 20% сerb-B2 0, Ki-67 26%. Проведен консилиум с участием химиотерапевта, радиолога - проведение химиолучевого лечения не показано, рекомендовано продолжить проведение гормонотерапии, терапии бисфосфонатами, динамическое наблюдение. При контрольном обследовании 03/16г (ПЭТ/КТ, МРТ) отмечается рост мтс в костях (Рис 34-Б).

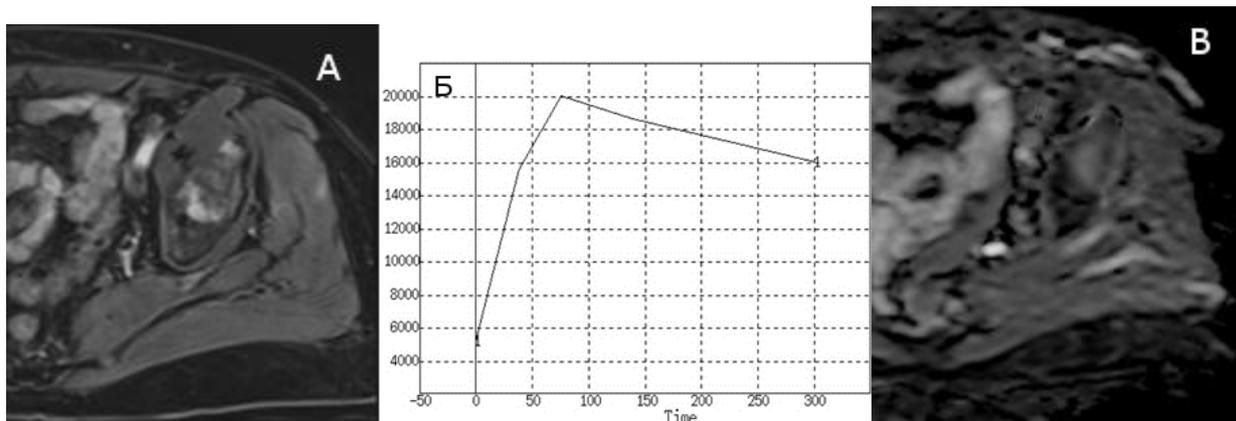


Рисунок 34-Б. Та же пациентка. (А) - по данным МРТ-ДКУ через год отмечается увеличение очага гипернакопления в левой подвздошной кости в артериальную фазу (Б) на более чем 1/3 до 20000 единиц, увеличение ИКД до $1,6 \times 10^{-3}$ - (В).

Таким образом, рассмотренные диагностические критерии по данным мультипараметрической магнитно-резонансной томографии могут использоваться для достоверного определения неэффективности проводимой терапии на костные метастатические очаги, что в дальнейшей подтверждалось всеми клиническими и лабораторными показателями.

3.3.3. Анализ результатов лечения метастатического поражения костей по данным магнитно-резонансной томографии с использованием методики «двойного построения».

Результаты МРТ- исследования 57 больных, 156 очагов наблюдения, на фоне проводимого лечения, помимо стандартной постпроцессинговой

обработки, были так же проанализированы методикой «двойного построения». Как показал анализ, данная методика наиболее эффективна в начальные сроки наблюдения (2-4 недели с момента начала лечения), или в тех случаях, когда визуальный эффект от проводимой терапии не однозначен, например, на фоне выраженных диффузно-инфильтративных изменений, что отмечалось в целом 47 наблюдениях. Методика позволяет определить уровень неоднородности в исследуемой зоне за счет степени расхождения кривых в различные фазы гемодинамики, при этом значения могут отличаться как в большую, так и в меньшую сторону, что является дополнительным информационным аспектом, недоступным при стандартном исследовании (Рис 35- А)

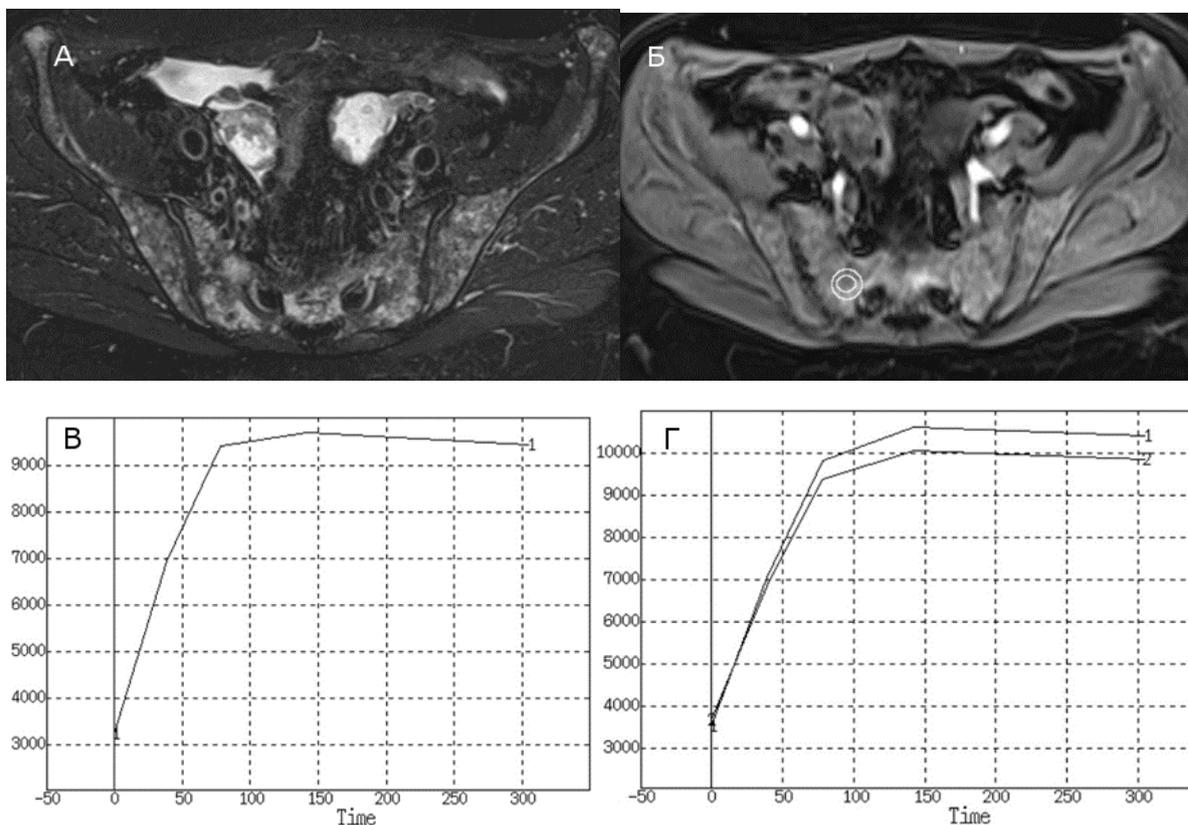


Рисунок 35-А. Пациентка Б, 1957 г.р., аденокарцинома молочной железы, метастатическое поражение лимфатических узлов, яичников, костей. (А) - по данным МРТ в режиме STIR отмечается мелкоочаговое инфильтративное поражение костей таза, с повышенным диффузным накоплением парамагнетика (Б), характер кривой соответствует второму типу патологической циркуляции. (Г) - при анализе методикой «двойного построения» отмечается фазовое расхождение кривых в сторону увеличения, что демонстрирует неоднородность кровотока.

Ранними критериями положительного ответа на проводимое лечение по данным методики «двойного построения» является уменьшение значений одной из кривых. При этом, с учетом первичных данных, отмечается некоторая вариативность картины. Так, если исходно в очаге поражения имелась относительная гомогенность патологического кровотока и обе кривые имели синхронные значения, то критерием положительного эффекта было фазовое расхождение кривых в сторону уменьшения. Это обусловлено изменением состояния патологического сосудистого русла, фрагментарного на начальном этапе снижения скорости и емкости сосудов, что было отмечено в 14 наблюдениях, (29,7%). Если же исходно, по данным методики, уже наблюдалось фазовое расхождение кривых, то положительный эффект лечения выражался в снижении значений одной из кривых, в то время как другая по-прежнему соответствовала исходным значениям, зарегистрированным стандартным способом. Подобная картина была отмечена в 33 очагах наблюдения, (70,3%), в том числе, у больной, приведённой в качестве примера в данном разделе. Особенностью таких клинических наблюдений является то, что при подобном инфильтративном, хоть и распространенном метастатическом поражении, отсутствуют значимые проявления костной деструкции, в соответствии с чем, болевой синдром имеет разлитой характер, и не имеет точной выраженной локализации. Это, в большей степени, является показанием к лекарственной терапии, что, во-первых, предполагает наличие более позднего и постепенного ответа, а во-вторых, как было отмечено в обзоре литературы, может вызывать нарушение болевой чувствительности, за счет нейротоксического эффекта химио-препаратов. В связи с вышесказанным, динамика болевого синдрома не всегда может являться критерием оценки, а видимые изменения ввиду их множественности так же представляют определенные трудности трактовки (Рис 35-Б).

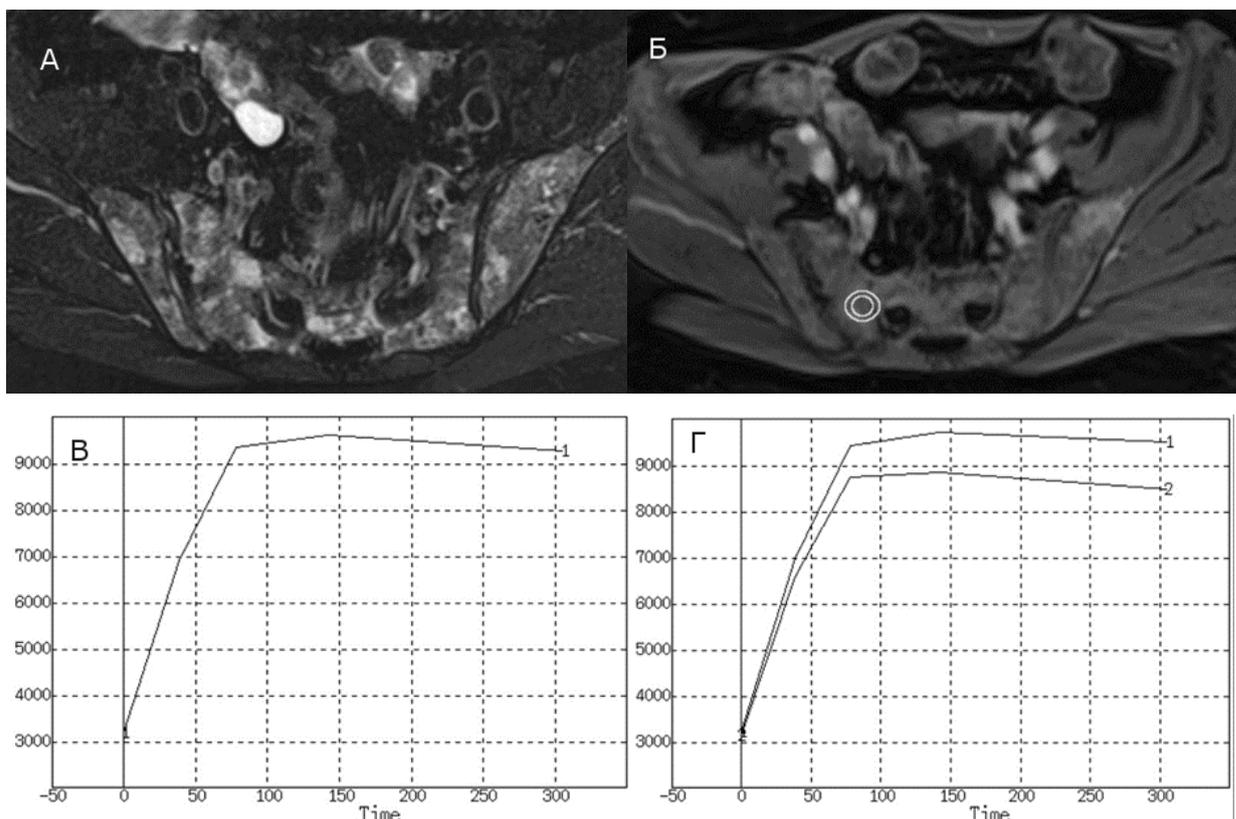


Рисунок 35-Б. Та же пациентка, состояние после мастэктомии, в процессе гормонотерапии и приема бисфосфонатов. (А) - по данным МРТ в режиме STIR отмечается неоднозначный эффект терапии в виде уменьшения одних и увеличения других зон диффузного поражения. По данным ДКУ (Б) сохраняется диффузно-повышенное накопление парамагнетика во всех костях таза, характер кривой (В) – без существенных изменений. (Г)- при анализе методикой «двойного построения» отмечается фазовое расхождение кривых в сторону уменьшения значений, что соответствует положительному эффекту лечения.

На примере данной больной отметим, что достоверность сделанных выводов подтверждается так же уменьшением размеров метастатически измененных яичников. Однако, по понятным причинам, подобная ситуация встречается далеко не всегда, кроме того, положительный эффект мягкотканых поражений не всегда связан с таким же эффектом в костных структурах, что более детально проанализировано в разделе 3.3.6 «Оценка разнонаправленной динамики лечения по данным лучевых методов исследования». В дальнейшем отмечено, что в процессе лечения, в результате цитотоксического и цитостатического воздействия на очаги злокачественной ткани, происходит процесс склерозирования

патологической сети сосудов и окружающих тканей в целом, что, в конечном итоге, формирует более однородные по своей структуре участки изменений. В связи с этим, эффект фазового расхождения кривых ослабляется, и на этой стадии критерием продолжающейся положительной динамики будет синхронность кровотока в наблюдаемой зоне, а так же исчезновение артериального пика и появление уже рассмотренного эффекта «задержки контрастирования», что было отмечено в 44 наблюдениях, (93,6%), и продемонстрировано на рисунке 35-В.

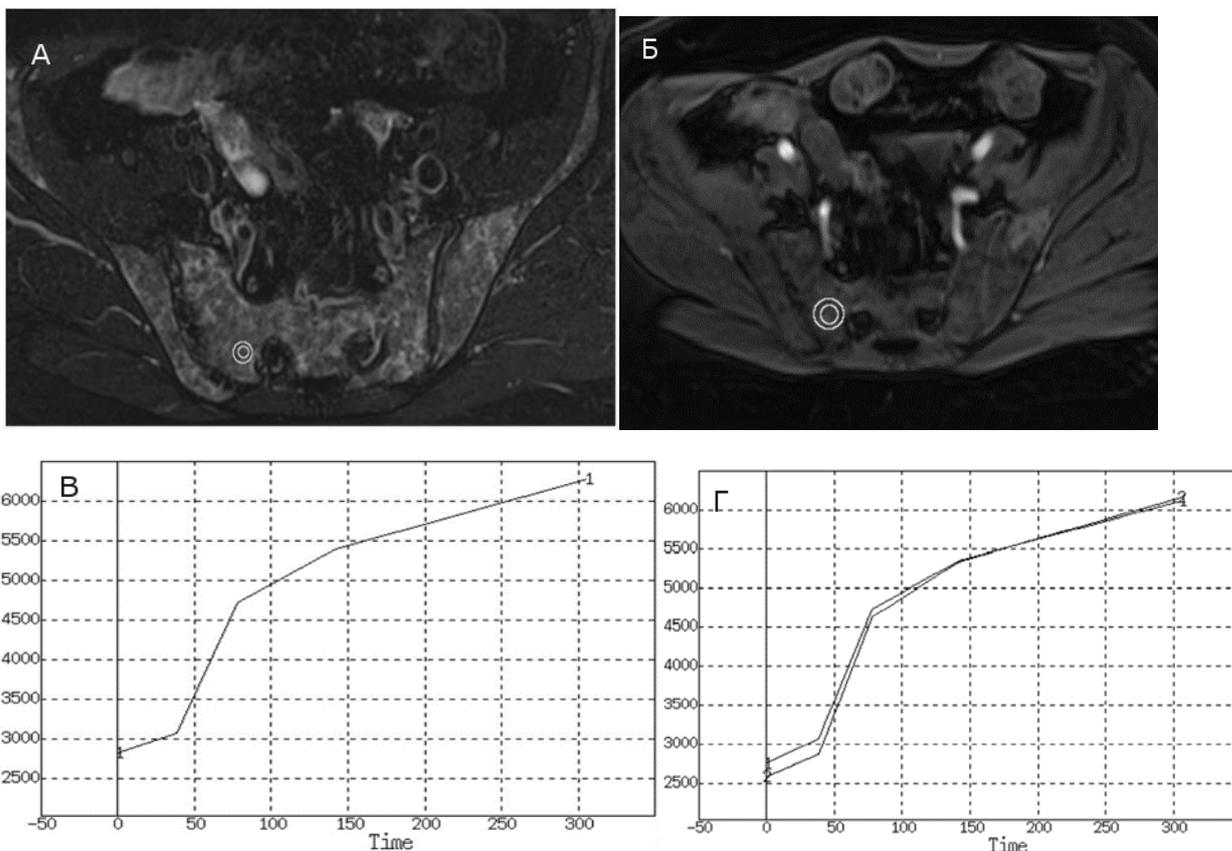


Рисунок 35-В. Та же пациентка, состояние после мастэктомии, в процессе гормонотерапии и приема бисфосфонатов. (А) - по данным МРТ в режиме STIR отмечается ослабление интенсивности сигнала от всех ранее выявляемых изменений, (Б)- по данным ДКУ отмечается снижение интенсивности накопления парамагнетика во всех костях таза, при анализе характера кривой (В) определяется уменьшение максимальных значений, исчезновение артериального пика, появление эффекта «задержки контрастирования» в артериальную фазу. (Г) - при анализе методикой «двойного построения» помимо перечисленных данных наблюдается синхронность кривых, что свидетельствует о появлении однородности в анализируемой зоне, как проявление положительного эффекта проводимой терапии.

Данный принцип был так же достаточно эффективен и при ранней оценке отрицательной динамики. Фазовое расхождение кривых накопления с увеличением значений одной из них является признаками прогрессирования метастатического процесса, повышения уровня метаболизма и неоднородности в опухоли, что определялось в 6/37 наблюдениях, (16,2%). По результатам анализа больных получающих лучевую терапию (56 наблюдений) установлена наименьшая эффективность методики. Связанно это с мощным комбинированным терапевтическим воздействием вызывающим изменения рентгенологической картины уже в первый месяц, а так же, как правило, значимым клиническим эффектом.

3.3.4 Анализ параметров положительной динамики метастатического поражения костей на фоне проводимого лечения во второй группе наблюдения.

Во второй группе наблюдения, 137 больных, 341 очаг наблюдения по данным остеосцинтиграфии, основным критерием не прогрессирования заболевания было отсутствие появления новых очагов поражения в любых отделах скелета, что при всех видах лечения определялось у 107 больных, 279 очагов наблюдения, (81,8%), из которых 148 очагов были подвергнуты лекарственной терапии, а 131 — лучевой терапии. Как показал анализ, учитывая технические особенности метода, определять непосредственно степень и направленность терапевтического эффекта на основании изменения КДН следует с большой осторожностью. Так можно предполагать наличие положительной динамики при изменении характера КДН на противоположный, т. е. снижение уровня фиксации РФП в остеобластических метастазах и его повышение в остеолитических. По данным остеосцинтиграфии признаки положительного эффекта в виде уменьшения размеров зон гиперфиксации и снижения уровня КДН в пределах 25%- 275% отмечались при проведении химиотерапии в 52 очагах наблюдения, (35,1%), при проведении гормонотерапии в 39 очагах, (26,3%),

что так же зависело от степени восприимчивости опухолей ткани к проводимому виду лечения. В 19 остеолитических зонах, (12,8%) отмечалось повышение уровня фиксации РФП, а в 38 наблюдениях, (25,7%) как и в первой группе, на фоне снижения общего уровня накопления радиофармпрепарата в одних очагах, отмечалось умеренное повышение фиксации в других, что объяснялось различными сроками возникновения и стадиями терапевтического патоморфоза костных метастазов, а так же их морфологическим строением. Рассмотрим данную клиническую ситуацию на примере пациентки Б, 1964 г.р. с аденокарциномой молочной железы, метастатическим поражением костей, проходившей комплексное специализированное лечение в ФГБУ «РНЦРР». Так, у больной по данным остеосцинтиграфии часть очагов наблюдения характеризовались уменьшением активности остеобластического процесса, в виде снижения уровня гиперфиксации РФП, уменьшением видимой зоны изменений. При этом у той же пациентки с началом химиотерапии было отмечено появление нового, ранее не визуализировавшегося очага в проекции 8-го ребра слева. Это можно объяснить отсутствием пороговой дозы лекарственного средства в организме обеспечивающей необходимый цитостатический эффект в начальный период лечения. В дальнейшем, в процессе химиотерапии и приема бисфосфонатов по данным остеосцинтиграфии отмечено уменьшение активности метастатического процесса в шейном отделе позвоночника, тазовых костях, а так же отсутствие появления новых очагов, что имеет решающее значение в оценке положительного эффекта. При этом отмечено повышение уровня фиксации в «новом очаге» в проекции бокового отрезка 8-го ребра слева, что можно расценивать как репаративный процесс консолидации перелома.

Сделанные выводы подтверждаются результатами МСКТ, по данным которой, на начальном этапе лечения так же было отмечено появление нового литического очага с наличием угрожающего перелома в боковом отрезке 8 ребра слева. А в последующем определялось повышение костной

плотности с формированием т.н. «костной мозоли» по периферии, отсутствие появления новых очагов. В остальных очагах, по данным МСКТ (в шейном отделе, в тазовых костях) отмечалось изменение плотности в центральных отделах поражений в начальный период, с последующим постепенным (в течении 3- 6 месяцев) появлением остеосклеротических изменений, возникающих или фрагментарно в очаге поражения или от периферии к центру, что было более характерно для терапевтических эффектов при поражении тазовых костей (Рис36).

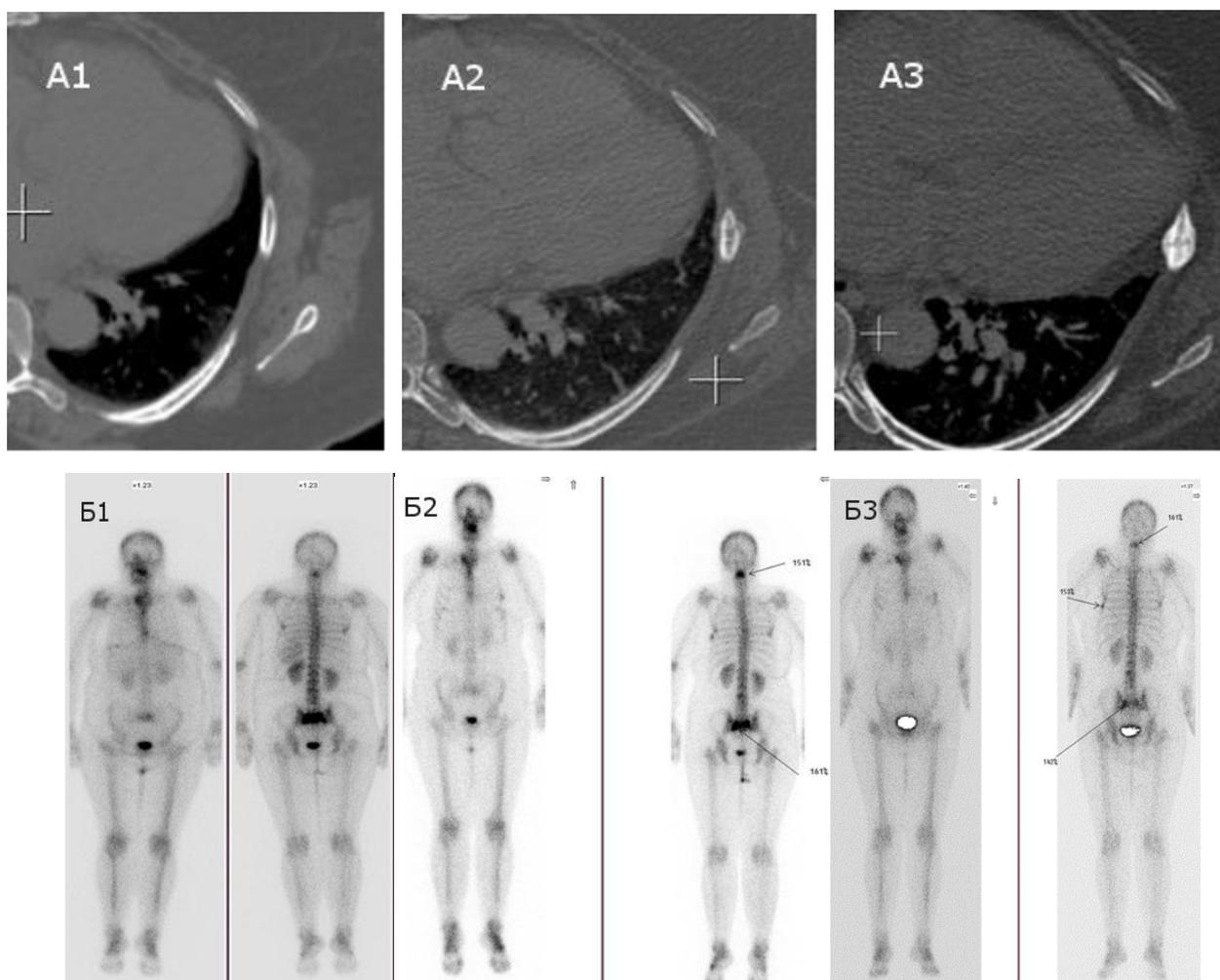


Рис 36. Пациентка Б., 1964 г.р., аденокарцинома молочной железы. (А) – первичное исследование МСКТ - отсутствие изменений в 8-ом ребре, (А1) появление литического очага после 1 курса химиотерапии. (А2)- формирование костной мозоли в процессе лечения. Данные остеосцинтиграфии (Б1) до начала лечения – поражение шейного отдела и крестцовых костей, слабый участок гиперфиксации в 8 ребре, (Б2) – уменьшение накопления РФП в шейном отделе, (Б3) – повышение в 8 ребре слева.

Лучевая терапия была проведена 33 больным, 71 очаг наблюдения, из которых у 29 больных (62 очага наблюдения) определялся положительный эффект воздействия в виде полного (17 больных) или частичного (12 больных) купирования болевого синдрома. Однако по данным остеосцинтиграфии в 58 наблюдениях, (81,7%) отмечалось локальное повышение КДН в зоне облучения в пределах +35 + 100%, что было обусловлено наличием постлучевых реакций, затрудняло интерпретацию результатов. Аналогичная картина наблюдалась при комбинированной терапии после применения лучевого компонента лечения, который был проведен 28 больным, 69 очагов наблюдения. В ранний период наблюдения, в 56 очагах наблюдения, (81,1%) отмечалось диффузное повышение КДН в диапазоне +25% + 90%, что для получения объективной оценки так же требовало выполнения уточняющих диагностических методов исследования – во всех наблюдениях МСКТ, и у 26 больных - ОФЭКТ/КТ. При сравнительном анализе результатов планарной остеосцинтиграфии, а так же однофотонно-эмиссионной компьютерной томографии во всех случаях визуально отмечалось тождественное уменьшение интенсивности сигнала и размеров зоны накопления. При расчете коэффициента дифференцированного накопления определялось снижение уровня фиксации радиофармпрепарата в очагах поражения, что в процентном выражении было достаточно вариабельным и находилось в пределах от -25% до -350%. Без учета анализа данных КТ-фрагмента оценка ОФЭКТ-фрагмента представляется неоднозначной.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии критерием положительного эффекта лекарственной терапии в начальный период является остановка развития зон остеолизиса, что определялось в 68 наблюдениях, (45,9%), а в дальнейшем их уменьшением за счет появления остеосклеротических изменений по периферии или в центре. При этом динамика изменения плотности зоны интереса так же имеет достаточно

вариативный диапазон и может находиться в пределах +20 +340 Ед. Хаунсфилда в зависимости от сроков.

Однако сложность в значительной мере представляет оценка множественного мелкоочагового поражения по типу межтрабекулярной инфильтрации, изначально плохо визуализируемых по данным мультиспиральной компьютерной томографии. В нашем исследовании было 18 подобных наблюдений, а оценка результатов в этих случаях проводилась на основании нескольких (двух- четырех) наиболее крупных и видимых очагов, впоследствии дополненных данными мультипараметрической магнитно-резонансной томографией, при которой картина поражения в определённой степени отличалась. Так в 92 хорошо определяемых по данным МСКТ очагах наблюдения, (62,1%) было отмечено появление диффузного остеосклероза с чередованием участков уплотнения и разрежения, с неровными, размытыми контурами, без четкой границы между ними. Так же при наличии множественных очагов остеолизиса в пределах одной костной структуры, например, тел позвонков, между исследованиями в 17 наблюдениях, (11,5%) отмечалось появление патологических переломов. Отметим, что данный факт не всегда является прямым признаком прогрессирования заболевания, т.к. при потере костного матрикса более 50% патологический перелом становится «угрожающим» или «неизбежным», и может произойти в результате даже незначительной нагрузки на опорно-двигательный аппарат, неудобного положения тела или неловкого движения, что и было трактовано подобным образом в указанных наблюдениях. Так, на фоне снижения высоты позвонка и незначительным изменением его формы определялось неравномерное повышение плотностных характеристик, отсутствие/исчезновение полостей деструкции, что совместно с аналогичными признаками в других локализациях может быть расценено как положительная динамика (Рис 37).

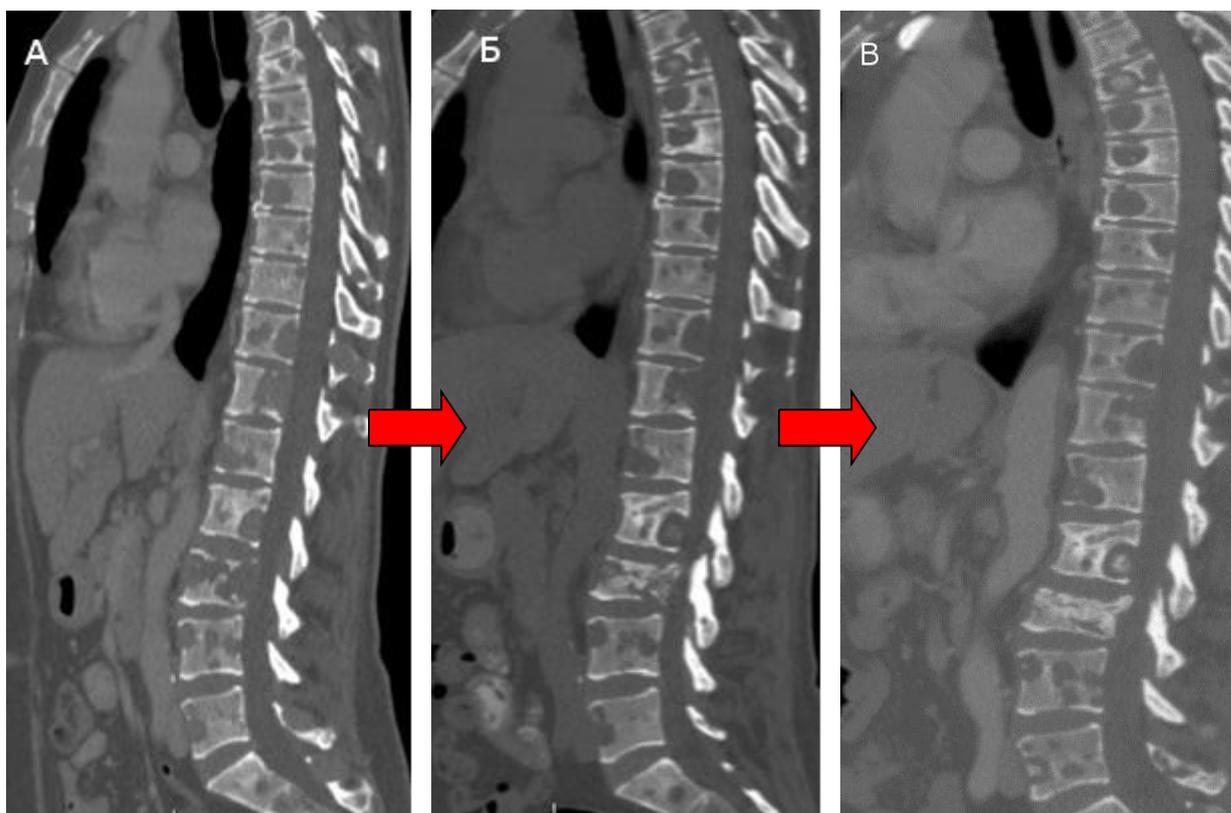


Рисунок 37. Пациентка Н, 1968 г.р., аденокарцинома молочной железы T4bN3M1, метастазы в печень, легкие, кости. Состояние после 8 курсов химиотерапии. В процессе таргетной терапии препаратом «Герцептин», приема бисфосфанатов. (А) -МСКТ месяц после начала лечения – множественные очаги деструкции в телах позвонков, наиболее выражено в L3. (Б) -Через 4 месяца после начала лечения определяется свершившийся патологический перелом L3, с признаками остеосклероза, начальные проявления которого так же определяются в других локализациях (Th12, L2). (В) – Еще через 5 месяцев в процессе лечения – определяется усиление остеосклероза (в центральных или периферических отделах) в телах позвонков, отсутствие новых метастазов, что соответствует положительному эффекту проводимого лечения.

Положительный эффект лекарственной терапии при остеобластическом поражении в 19 наблюдениях, (12,8%) определялся в виде частичной резорбции очагов поражения, с неоднородным снижением плотности в пределах 100-150 Ед. X). Однако, как показал анализ 33 наблюдений, (22,3%) воздействие бисфосфанатов при остеобластическом поражении может замедлять процессы костной резорбции в связи с чем, плотность таких очагов меняется не существенно. Однако в 21 наблюдении, (14,2%) было отмечено снижение фиксации радиофармпрепарата по данным ОСГ за

счет угнетения остеобластической активности, снижением уровня кровотока. Этот вывод так же подтверждается тем обстоятельством, что в отдаленный период (более 1 года) ни в одном из наблюдений не было отмечено полной резорбции очагов патологического костеобразования до восстановления исходной плотности, сопоставимой с плотностью аналогичных неизменных структур. Это позволило предположить о целесообразности применения ОСГ в отдаленный период наблюдения при остеобластическом поражении, т.к. уровень фиксации РФП при реактивном терапевтическом патоморфозе никак не может превышать уровень гиперфиксации радиометки при прямых остеопролиферативных процессах злокачественного генеза.

Как показало исследование, наибольшей эффективностью в оценке результатов дистанционной лучевой терапии обладает ОФЭКТ/КТ исследование, что было обусловлено возможностью достоверно оценивать изменения во все сроки наблюдения за счет комбинации методов. Так, при анализе 62 наблюдений ОФЭКТ-фрагмента в ранний период, на фоне уменьшения болевого синдрома на 2-3 балла у 26 больных была отмечена динамика изменения фиксации РФП. В 58 остеолитических наблюдениях, (93,5%), с наличием патологических переломов и экстраоссальных мягкотканых компонентов определялось повышение фиксации РФП в пределах 15-30% от исходных значений. И хотя по данным КТ-фрагмента выраженных визуальных отличий получено не было, тем не менее в 23 наблюдениях, (54,3%) было отмечено появление в мягкотканых фрагментах более плотных включений по типу кальцинатов с измененной плотности опухоли в пределах 25%. В ранний отсроченный и поздний периоды наблюдения (3-12 месяцев), по данным совмещенного ОФЭКТ-КТ-исследования во всех наблюдениях четко определялось уменьшение размеров метастатической опухоли, остеосклерозирование области патологических переломов с повышением плотности на 300-600 Ед. Хаунсфилда, а так же повышением фиксации РФП на 150-350%.

3.3.5. Анализ параметров прогрессирования метастатического поражения костей на фоне проводимого лечения второй группы наблюдения.

На основании сочетанного анализа данных остеосцинтиграфии и МСКТ второй группы наблюдения прогрессирование метастатического процесса было зарегистрировано суммарно в 61 наблюдении у 30 больных - у 12 больных (25 очагов наблюдения) при проведении химиотерапии, у 4 больных (5 очагов наблюдения) при проведении лучевой терапии, у 5 больных (14 очагов наблюдения) при проведении гормонотерапии, а так же у 9 больных (19 очагов наблюдения) при комбинированном методе лечения. При этом у 22 больных было зафиксировано появление новых метастатических поражений скелета различного морфологического строения, усиление болевого синдрома на 2-4 балла у 27 больных, а так же появление его в новых локализациях, повышения специфических онкомаркеров. По данным остеосцинтиграфии в 33 наблюдениях, (54%) было отмечено визуальное увеличение интенсивности и зоны накопления радиоизотопа в процентном соотношении +25% - +365% от исходных значений. В 16 наблюдениях, (26,2%) определялось увеличение зоны гипонакопления, а в 12 наблюдениях, (19,7%), было зафиксировано изменение значений КДН менее 25%, что, как показало дальнейшее исследование, не может являться достоверным критерием ввиду погрешности метода. При наличии выраженного множественного поражения и исходной картины «суперскан» оценить появление признаков прогрессирования так же не представляется возможным, что было зафиксировано у 3 больных.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии при неэффективности всех видов лечения в 61 ранее определяемых очагах наблюдения отмечалось увеличение зон костной деструкции при остеолитическом поражении - 42, (68,2%), вплоть до появления патологических переломов, увеличение экстраоссальных мягкотканых компонентов (11 наблюдений), наиболее характерных в телах позвонков и

тазовых костях. Развитие остеобластического метастатического процесса выражается в увеличении размеров зон поражения и количества очагов, слиянием их между собой, что сопровождается повышением плотности измеряемых объектов в пределах +50 + 880 единиц Хаунсфилда, и определялось в 19 наблюдениях, (31,1%). Из особенностей следует отметить, что остеобластические очаги редко приводят к патологическим переломам компрессионного характера, и существенно не нарушают процессы гемо, лимфо- и ликвородинамики (Рис 38).

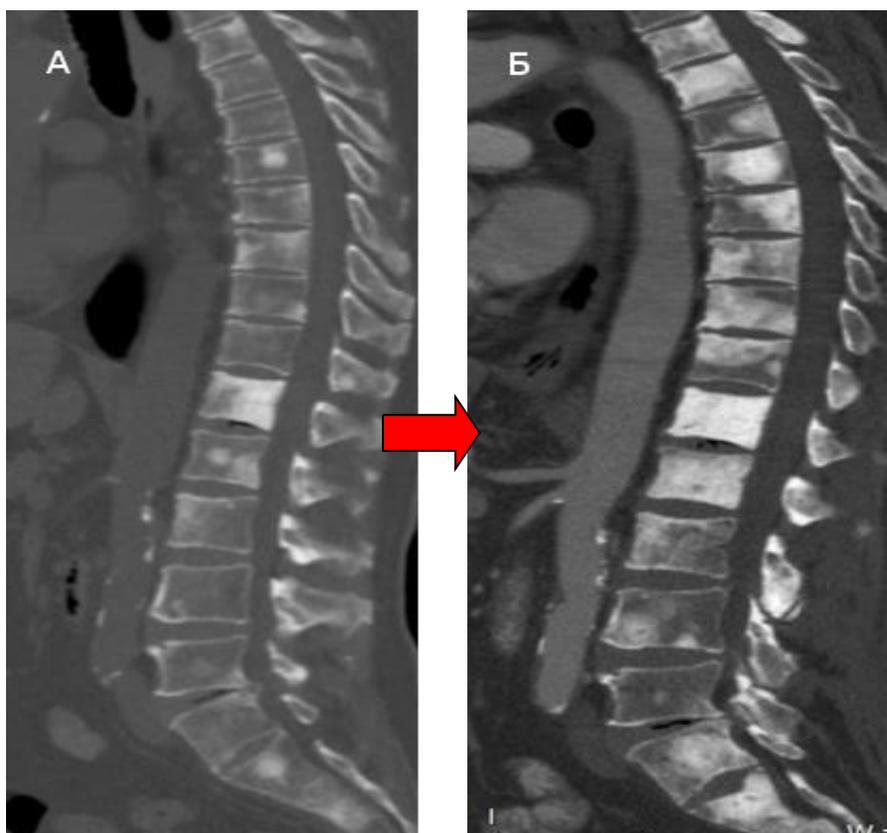


Рисунок 38. Пациент Б., 1958 г.р., аденокарцинома предстательной железы, индекс Глиссона 9, метастатическое поражение костей. (А) -МСКТ до начала лечение – множественные остеобластические очаги. (Б) -МСКТ с интервалом в 3 месяца - отмечается появление новых очагов, увеличение в размерах всех ранее определяемых, начальные признаки «вздутия» позвонков».

Однако, при этом виде поражения так же может наблюдаться деструкция замыкательных пластинок тел позвонков, за счет неконтролируемой пролиферации остеобластов, вызывающую вздутие и деформацию кортикального слоя тазовых костей и других костных структур. Это так же

может вызывать стойкий болевой синдром за счет компримирующего действия на надкостницу и растяжения нервных окончаний в ней. С учетом наибольшего количества остеобластических поражений при раке предстательной железы, полученные данные о прогрессировании у таких больных, подтверждаются, в том числе, повышением уровня простат специфического антигена, существенно зависящего от количества костных поражений.

3.3.6. Оценка параметров разнонаправленной динамики лечения больных с метастатическим поражением костей по данным лучевых методов исследования.

Большой практический интерес представляет группа пациентов с так называемым не определенным эффектом или разнонаправленными показателями динамики проводимого лечения. Это состояние может быть представлено несколькими различными вариантами, наиболее часто встречающееся из которых заключается в отсутствии существенных видимых изменений в одних объектах, например, пораженных лимфатических узлах, и наличие изменений (отрицательных или положительных) в первичном опухолевом очаге. Это объясняется разной чувствительностью органов и тканей-мишеней к цитотоксическому и цитостатическому эффекту проводимых мероприятий. Таким образом, при отсутствии выраженных клинических проявлений, и без учета динамики лабораторных показателей, оценка эффекта по данным методов визуализации имеет три основных направления. Взаимоотношение размеров, структуры и метаболических показателей оценивается по следующим структурам:

1. Первичный очаг – лимфатические узлы
2. Первичный очаг – метастазы в паренхиматозные органы
3. Первичный очаг – костные метастазы

В большинстве случаев, в подобных клинических ситуациях, имея корректную исходную картину, оценка динамики не вызывает больших затруднений. Сложность интерпретации результатов лечения заключается при возникновении следующей клинической ситуации: по данным проведенных исследований имеется положительная динамика первичной опухоли (уменьшение размеров, изменение структуры, снижение метаболической активности), однако определяется появление новых метастатических поражений различных локализаций. Исключительного внимания, в таких наблюдениях, требует оценка единичных или единственных структурных изменений, т.к. с увеличением количества заинтересованных локализаций вероятность метастатического поражения значительно повышается. Учитывая высокую тропность к костному метастазированию большинства наиболее встречаемых опухолей, появление разночтений в результате изменения картины костных структур у онкологических больных встречается достаточно часто. Так, при наличии бесспорного положительного эффекта лечения первичной опухоли – уменьшения ее размеров, снижения интенсивности накопления контрастного вещества сложность интерпретации представляют впервые диагностированные изменения очагово-диффузные характера в костных структурах, попавшие в зону исследования. Сложность оценки заключается в том, что вновь появившиеся изменения могут иметь различный генез, возникновения, например, посттравматический, или часть из них может быть обусловлена ответной реакцией на проводимое лечение, например, лучевую терапию, вследствие которой возникают неспецифические воспалительные процессы, отек тканей в зоне облучения. Наибольшее разнообразие протоколов лучевой терапии приходится на область малого таза, в связи с высокой частотой возникновения в ней первичных злокачественных новообразований. И хотя в подобных случаях, в первую очередь, наблюдается лучевая реакция близлежащих органов (мочевого пузыря, прямая кишка, уретра, матка) большое количество костных структур

так же не может быть полностью исключено из зоны воздействия ионизирующего облучения. Одной из наиболее часто встречающейся задачи является дифференциальная диагностика метастатического поражения костных структур и постлучевого сакроилита, обеспечивающего не малое количество ложноположительных заключений по данным различных диагностических исследований, о чем будет более подробно рассмотрено в разделе 3.3.7. И если картина указанных изменений имеет более-менее известную постоянную локализацию и, как правило, прослеживается связь с лучевой терапией, то возникновение, в ряде случаев, очаговых изменений не связанных с крестцово-подвздошным сочленением и лучевой терапией представляют наибольшие сложности диагностической интерпретации. Решение этой проблемы представляется, в значительной степени, аналогичным решению проблемы обследования больных с верифицированным злокачественным новообразованием и солитарными очаговыми изменениями костных структур. Оно заключается в своевременном использовании сформулированного в главе 3.2.4 принципа «8 диагностических элементов» с использованием всего рассматриваемого спектра современных методов визуализации.

Рассмотрим конкретную клиническую ситуацию на примере больного А., 1954 г.р., с диагнозом высокодифференцированная аденокарцинома верхнеампулярного отдела прямой кишки (диагноз выставлен на основании гистологического заключения по результатам биопсии). При первичном обследовании по данным магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением было диагностировано дополнительное объемное образование в области верхнеампулярного отдела прямой кишки с переходом на ректосигмоидный отдел протяженностью не менее 7 см, с инвазией всех слоев стенки кишки. На момент исследования отмечалось распространение опухоли в параректальную клетчатку с увеличением в ней лимфатических узлов, однако данных за метастатическое поражение костных структур на уровне исследования получено не было (Рис 39-А).

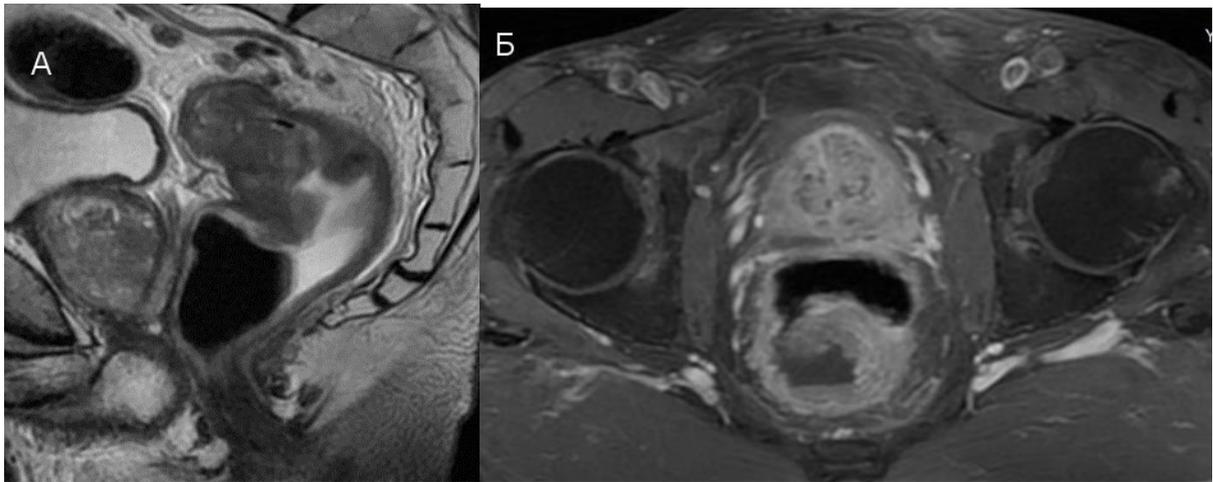


Рисунок 39-А. Пациент А, 1954 г.р., аденокарцинома прямой кишки. (А) – МРТ T2ВИ,- в области верхнеампулярного отдела определяется дополнительное объемное образование с неровными, нечеткими контурами, неоднородной структуры, с наличием жидкостного выпота, увеличением параректальных лимфатических узлов, размеры образования не менее 7 см. (Б) - При контрастном усилении отмечается повышенное неоднородное накопление парамагнетика опухолью, данных за наличие очаговых изменений в костях на уровне исследования не получено.

С учетом морфологического строения и распространённости первичной опухоли пациенту было показано проведение 4 курсов химиотерапии. При контрольном обследовании через 3 месяца по данным магнитно-резонансной томографии отмечается значительное (в 2 раза) уменьшение размеров опухоли верхне-ампулярного и ректосигмоидного отделов прямой кишки, исчезновение выпота в просвете кишки, уменьшение в размерах лимфатических узлов в параректальной клетчатке, снижение интенсивности сигнала от них в STIR-последовательности. Однако, на этом фоне определяется появление очага изменённого сигнала в теле правой подвздошной кости, размером до 15 мм, с нечеткими, неровными контурами, имеющего гиперинтенсивный МР-сигнал в режиме STIR (+10% вероятностного диагноза), гипоинтенсивный в режимах T1ВИ, T2ВИ - (12,5+12,5%), что суммарно только по данным стандартных МР-методик уже предполагает 35% вероятности диагноза метастатическое поражение кости (Рис 39-Б).

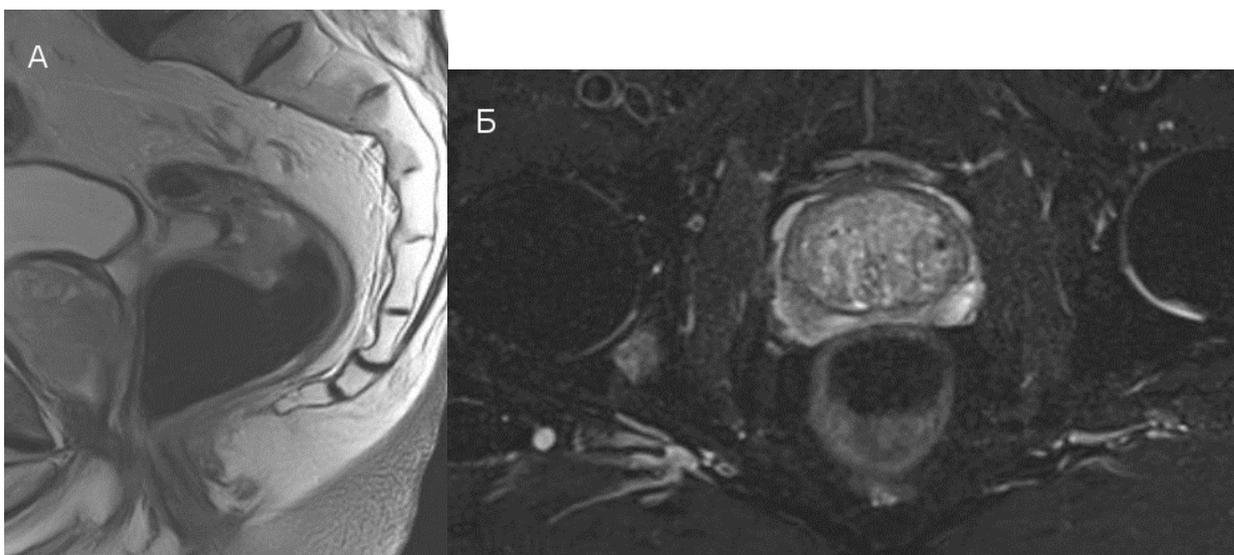


Рисунок 39-Б. Тот же пациент, через 3 месяца после начала проведения полихимиотерапии. (А) - в T2ВИ сагиттальной проекции отмечается уменьшение размеров опухоли верхнеампулярного отдела прямой кишки до ~4 см, ослабление сигнала, и уменьшения в размерах определяемых ранее лимфатических узлов в параректальной клетчатке. (Б) – в режиме STIR в правой подвздошной кости определяется появление очага повышенного сигнала

На основании анализа сигнальных характеристик, с вероятностью 40% можно предположить диагноз «метастатическое поражение подвздошной кости, появление», однако, наличие несомненной положительной динамики первичного очага, регионарных лимфатических узлов не позволяет отнести данную клиническую ситуацию к рутинным. Вследствие этого, в связи с неоднозначностью полученных данных пациенту выполнено динамическое контрастное усиление и диффузионно-взвешенные изображения, а так же компьютерная томография органов малого таза. При динамическом контрастном усилении отмечается второй тип патологического накопления, с повышенным в 3 раза уровнем накопления парамагнетика, +15%. При диффузионно-взвешенной МРТ, на томограммах с высокими значениями b-фактора отмечается гиперинтенсивный сигнал, а измеряемый коэффициент диффузии определяется на уровне $0,8 \times 10^{-3}$, что в большей степени соответствует остеобластическому поражению, (12,5 +12,5% вероятностного диагноза, суммарно 75%). Это предположение подтверждается данными

МСКТ, при которой определяется повышенной плотности очаг со значением в пределах 430 HU, что соответствует дополнительным +15% вероятностного диагноза (Рис 39-В).

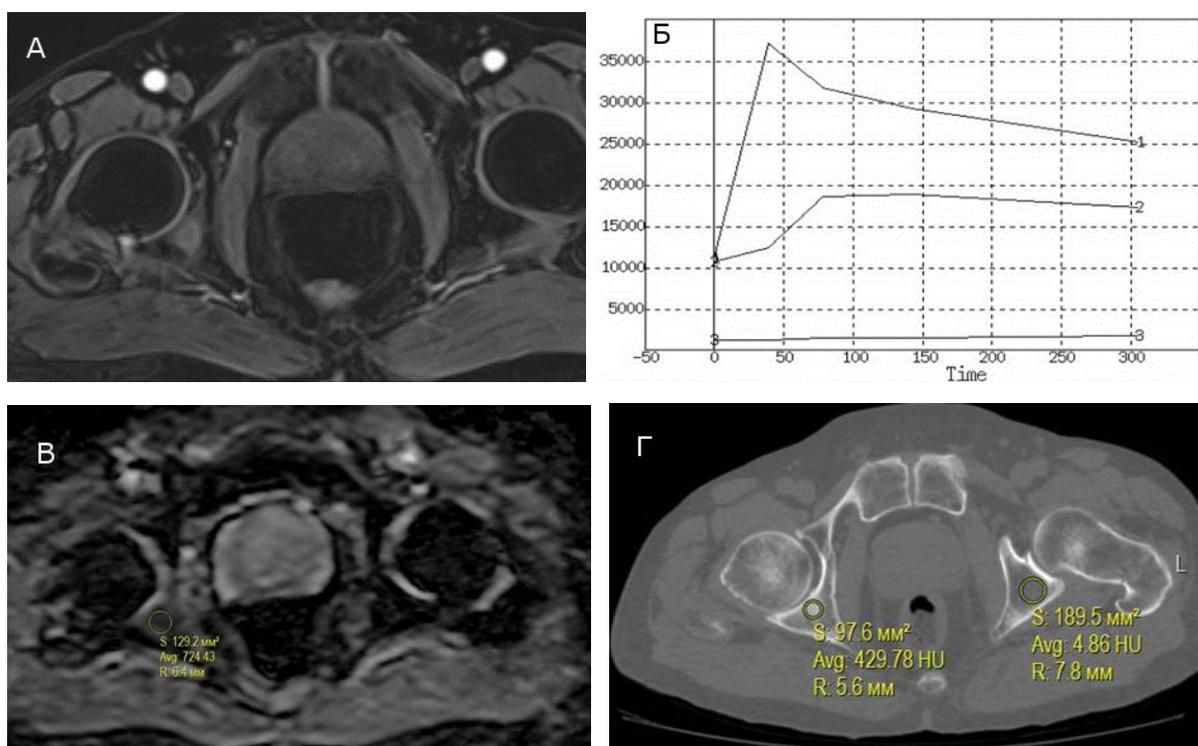


Рисунок 39-В, тот же пациент. (А)- МРТ-ДКУ – очаг накопления в правой подвздошной кости, (Б) – характер распределения в очаге поражения имеет повышенный более чем в 2 раза уровень фиксации парамагнетика в артериальную фазу, характер циркуляции соответствует 3 варианту. (В) - по данным диффузионно-взвешенных на ADC-построении измеряемый коэффициент диффузии равен $0,78 \times 10^{-3}$ что, с высокой вероятностью, соответствует очагу остеобластического характера, и подтверждается данными МСКТ- (Г).

С целью оценки распространенности и завершения алгоритма обследования пациенту выполнена остеосцинтиграфия, по данным которой в проекции правой подвздошной кости отмечается очаг гиперфиксации парамагнетика, с КДН в пределах 135%, ценность данного признака составляет 10%. Таким образом, использование принципа 8 диагностических элементов позволило сформулировать сформулировать диагноз метастатическое поражение правой подвздошной кости на фоне уменьшения размеров первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов с условной вероятностью 100%. Данное клинический случай является наглядным примером

разнонаправленной динамики опухолевого процесса у больного. Пациенту были назначены и проведены следующие 2 курса полихимиотерапии, однако дальнейшее наблюдение с повторением всех указанных методов выявило увеличение размеров первичной опухоли прямой кишки, а так же появление второго костного метастаза больших размеров в левой подвздошной кости (Рис 39-Г).

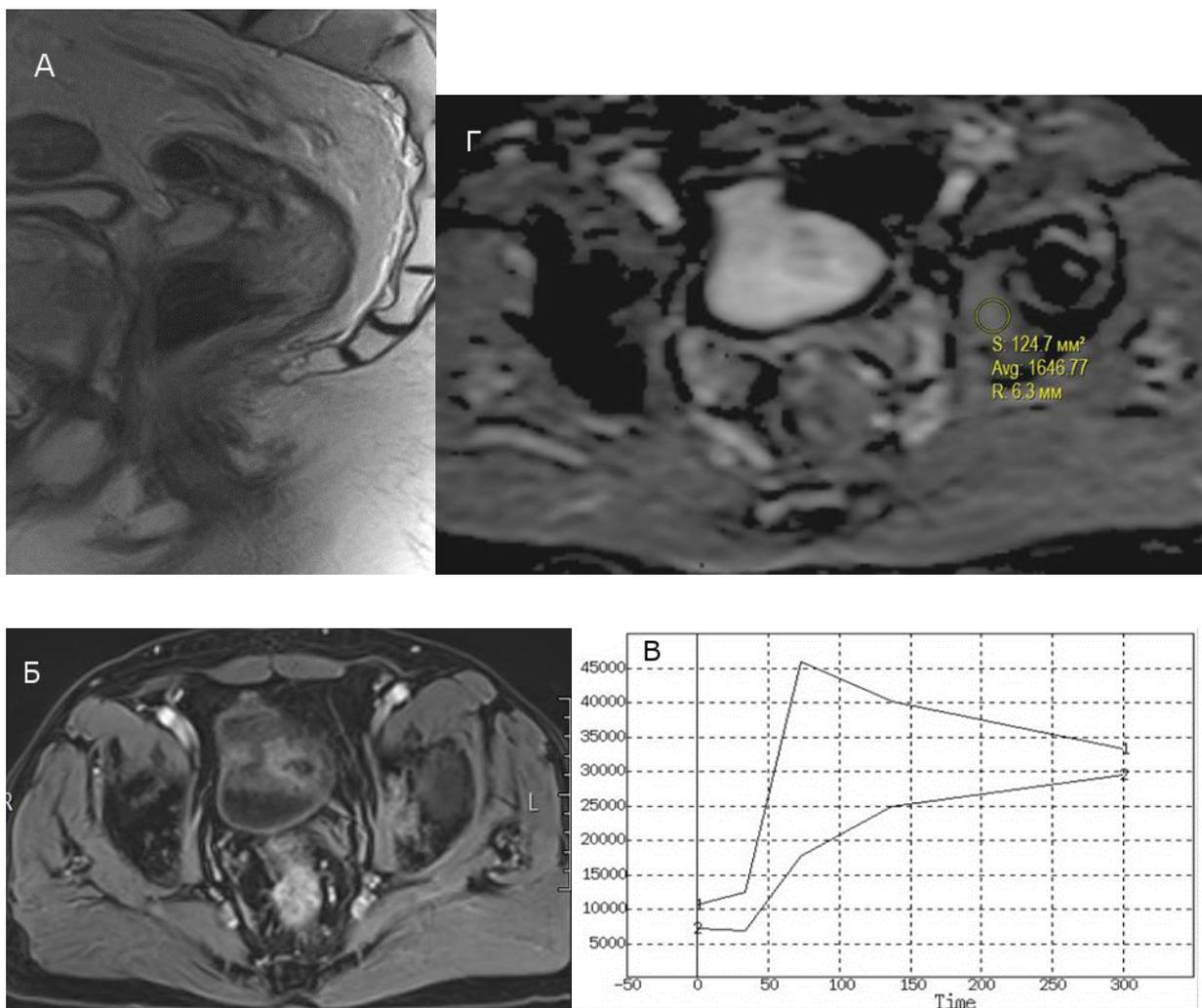


Рисунок 39- Г. Тот же пациент, состояние после 4 курсов ПХТ. (А)- Т2ВИ-отмечается увеличение размеров первичной опухоли в прямой кишке, появление очага метастатического поражения в левой подвздошной кости (Б), с третьим типом патологической циркуляции (В), и значением измеряемого коэффициента диффузии $1,6 \times 10^{-3}$ –(Г), что соответствует остеолитическому характеру поражения.

3.3.7. Анализ ошибок при интерпретации результатов диагностических методов визуализации консервативного лечения больных с костными метастазами. Ограничения лучевых методов исследования.

Неспецифические, в том числе постлучевые, воспалительные реакции представляют наиболее значимую проблему дифференциальной диагностики состояния костной системы, как в ранний, так и в отдаленный период. В работе проанализированы 57 соответствующих наблюдения, наибольшая часть из которых была представлена изменениями в области крестцово-подвздошного сочленения - 39, (68,4%). Сложность дифференциальной диагностики связана с наличием сходной визуальной картины с диффузным или очаговым метастатическим поражением костей таза в режимах T1ВИ, T2ВИ, STIR, и накоплением парамагнетика при магнитно-резонансной томографии, а так же неоднородным изменением плотности при МСКТ, и фиксацией РФП по данным радионуклидных методов. Однако использование дополнительных МР-методик, таких как ДКУ и ДВИ, значительно увеличивает вероятность того или иного диагноза. Трудность интерпретации полученных данных в ранний посттерапевтический период связаны с более острым состоянием, и наиболее высокой активностью происходящих изменений, имеющих, впрочем, тенденцию к снижению во времени. Как показал анализ, для воспалительных изменений в большинстве случаев (46 наблюдений, 80,7%) по данным ДКУ- исследования характерно отсутствие значимого артериального пика и постепенное накопление контрастного препарата с максимальными значениями в отсроченные фазы, за исключением острых воспалительных изменений, в том числе ранних постлучевых реакций -11,(19,3%). При этих состояниях отмечалось наличие более выраженного артериального пика, а характер патологического контрастного усиления соответствовал второму варианту (быстрое накопление- медленное вымывание). Дифференциальная диагностика заключалась в анализе стандартных МР-последовательностей, а так же достаточно быстрого снижения активности воспалительного процесса под

влиянием противовоспалительных мероприятий в течении 1 – 2х недель. При анализе диффузионно-взвешенных изображений, в 48 наблюдениях, (84,2%) были установлены относительно невысокие показатели ИКД находящиеся в диапазоне $0,51 - 0,87 \times 10^{-3}$ со стандартным отклонением $0,09 \times 10^{-3}$. Еще раз подчеркнем, при остром воспалительном процессе характеристики методик ДКУ и ДВИ могут иметь повышенные, сходные значения с метастатическим поражением, а наличие болевого синдрома и онкологического анамнеза делает дифференциальную диагностику таких состояний нетривиальной задачей. С учетом лучшей визуализации костного мозга по данным МРТ для решения подобных задач представляется целесообразным выполнение именно этого метода лучевой диагностики. При этом необходимо отметить, что оценка результатов ДКУ и ДВИ в отрыве от общей МРТ-картины крайне нежелательна, и должна проводится только совместно со стандартными МР-последовательностями. Это позволяет оценить общую картину изменений, что, при перекрёстных значениях вспомогательных методик будет иметь принципиальное значение. Данное утверждение продемонстрируем на клиническом примере.

Клиническое наблюдение 2. Пациенту Х., 1961 г.р. с заболеванием умереннодифференцированная аденокарцинома мочевого пузыря Т3-стадия выполнена операция в объеме цистпростатвезикулоэктомиа, по данным планового гистологического исследования – в краях резекции без опухолевого роста. У пациента по прошествии двух недель после хирургического лечения развился болевой синдром в области лонного сочленения. В течении двух последующих месяцев отмечалось значительное его усиление вплоть до ограничения движения и вынужденного сидячего положения больного. С диагнозом подозрение на метастатическое поражение костей таза пациент отправлен на магнитно-резонансную томографию. При исследовании выявлено выраженное диффузное повышение МР-сигнала в режиме STIR и T2, DWI от обеих лобковых костей, интенсивное (превышающее в 5-6 раз) накопление парамагнетика в артериальную фазу, по данным диффузионно-взвешенных изображений значения измеряемого коэффициента диффузии находились в пределах $1,1 - 1,2 \times 10^{-3}$ (Рис 40-А).

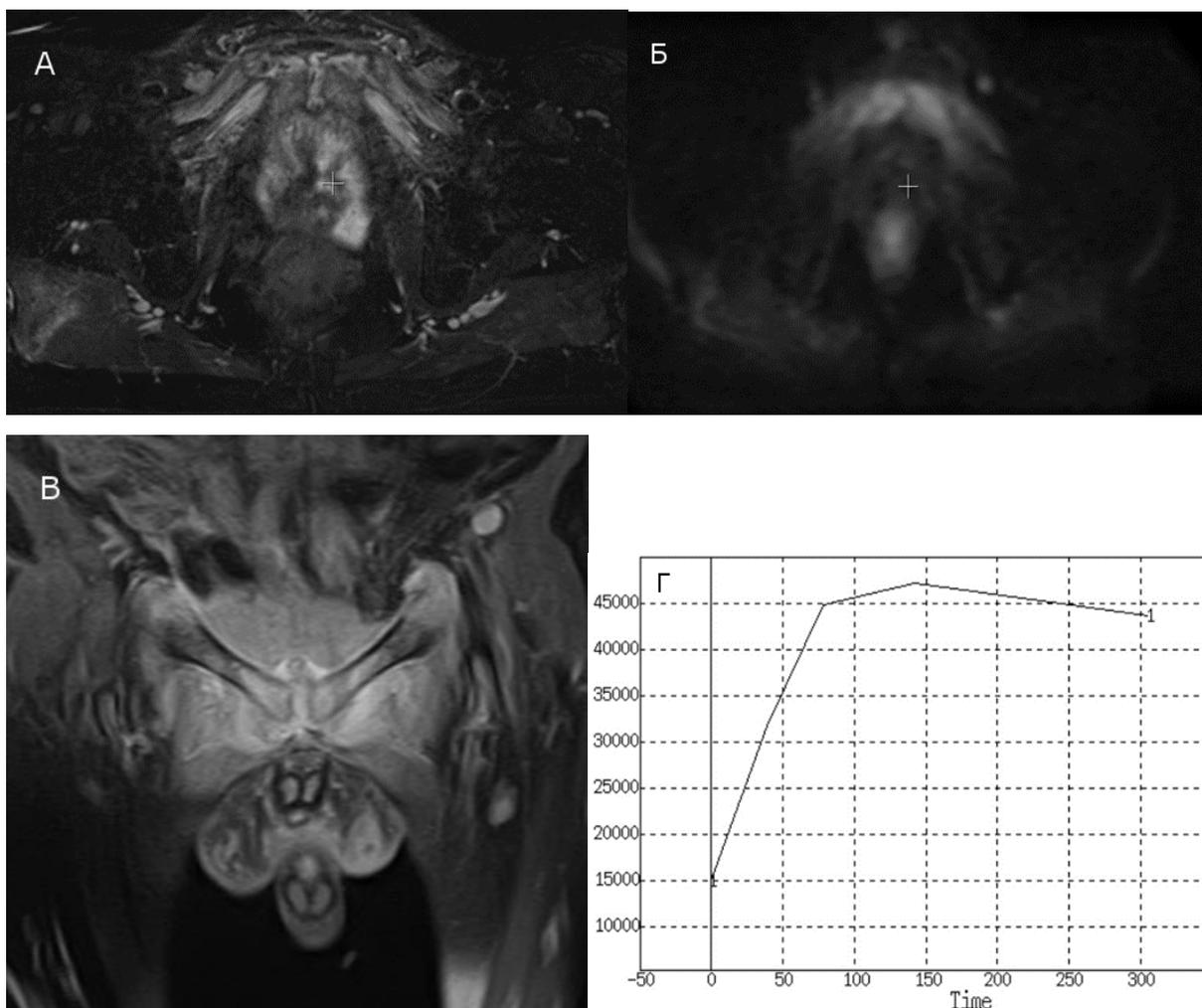


Рисунок 40-А. Пациент Х., 1961 г.р., состояние после цистпростатвезикулоэктомии. (А) - МРТ малого таза в режиме STIR определяет выраженное повышение сигнала от лобковых костей и прилежащих мягких тканей. (Б)- повышенный уровень диффузии, ИКД равен $1,2 \times 10^{-3}$. (В)- Интенсивное накопление парамагнетика в лонных костях и прилежащих мягких тканях, (Г) – по данным ДКУ определяется превышающий более чем в 5 раз уровень накопления парамагнетика в артериальную фазу.

Подобный уровень фиксации парамагнетика и выраженный гиперинтенсивный сигнал на ДВИ в большей степени характерен для наличия злокачественного поражения костных структур. Однако общая картина изменений, заключающаяся в симметричности поражений, отсутствия видимых дополнительных образований и сохраненном кортикальном слое костей на всем протяжении позволил предположить неспецифический воспалительный характер изменений по типу лобкового симфизита. Пациенту была назначена и проведена противовоспалительная лазерная терапия, которая имела значительный положительный клинический эффект в течении первой недели. По окончании курса было отмечено практически полное исчезновение болевого синдрома

(до 1-2 баллов по шкале боли) и восстановление двигательной активности пациента, что явилось подтверждением правильности поставленного диагноза (Рис 40-Б).

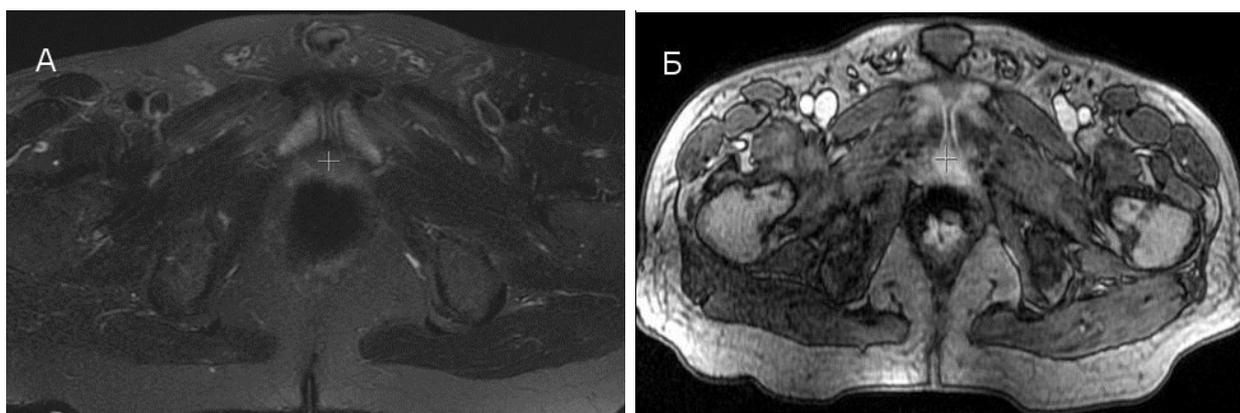


Рисунок 40-Б. Тот же пациент, состояние после противовоспалительной терапии. (А) МРТ малого таза в режиме STIR, в сравнении с данными от предыдущего исследования отмечается уменьшение интенсивности сигнала и зоны изменений от костно-мягкотканых структур в проекции лонного сочленения. (Б) – так же отмечается уменьшение области накопления парамагнетика в артериальную фазу.

Рассмотренный клинический пример наглядно демонстрирует необходимость учитывать данные анамнеза при формировании диагностического заключения, а так же общую картину изменений по данным стандартных МР- методик и МРТ-ДКУ.

Сложности диагностики в отдаленный период имеют несколько иной характер, и заключаются, во первых, в возможности появления поздних лучевых реакций, т.е. через 2-3 месяца после окончания сеанса радиотерапии. А во вторых, у пациентов с положительным результатом проведенного противоопухолевого лечения в анамнезе и отсутствием рецидива, активный образ жизни не исключает появление изменений, интерпретировать которые достаточно сложно, даже при наличии регулярных контрольных обследований. Для решения подобных проблем рекомендуем использовать принцип 8 диагностических элементов, совокупность данных которых позволяет высказаться в пользу того или иного диагноза с максимальной доли вероятности. Данное утверждение может быть продемонстрировано следующим клиническим наблюдением.

Клиническое наблюдение 3. Пациентке Р., 1961 г.р. аденокарцинома эндометрия, T2 M0N0 выполнено хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками с последующим курсом химиотерапии. Пациентка удовлетворительно перенесла лечение, реабилитирована, соматических осложнений не выявлено. Через год при контрольном МРТ-обследовании в области культи влагалища данных за рецидив не обнаружено. Однако в области правого крестцово-подвздошного сочленения определяется очаг неясного генеза, который в связи с отсутствием предыдущих МР-данных и онкологическим анамнезом пациентки однозначно трактовать представляется весьма затруднительным. В стандартных режимах T2ВИ, T1ВИ, STIR визуальные характеристики могут соответствовать метастатическому поражению кости, в связи с чем исследование дополнено ДВИ (Рис 41-А).

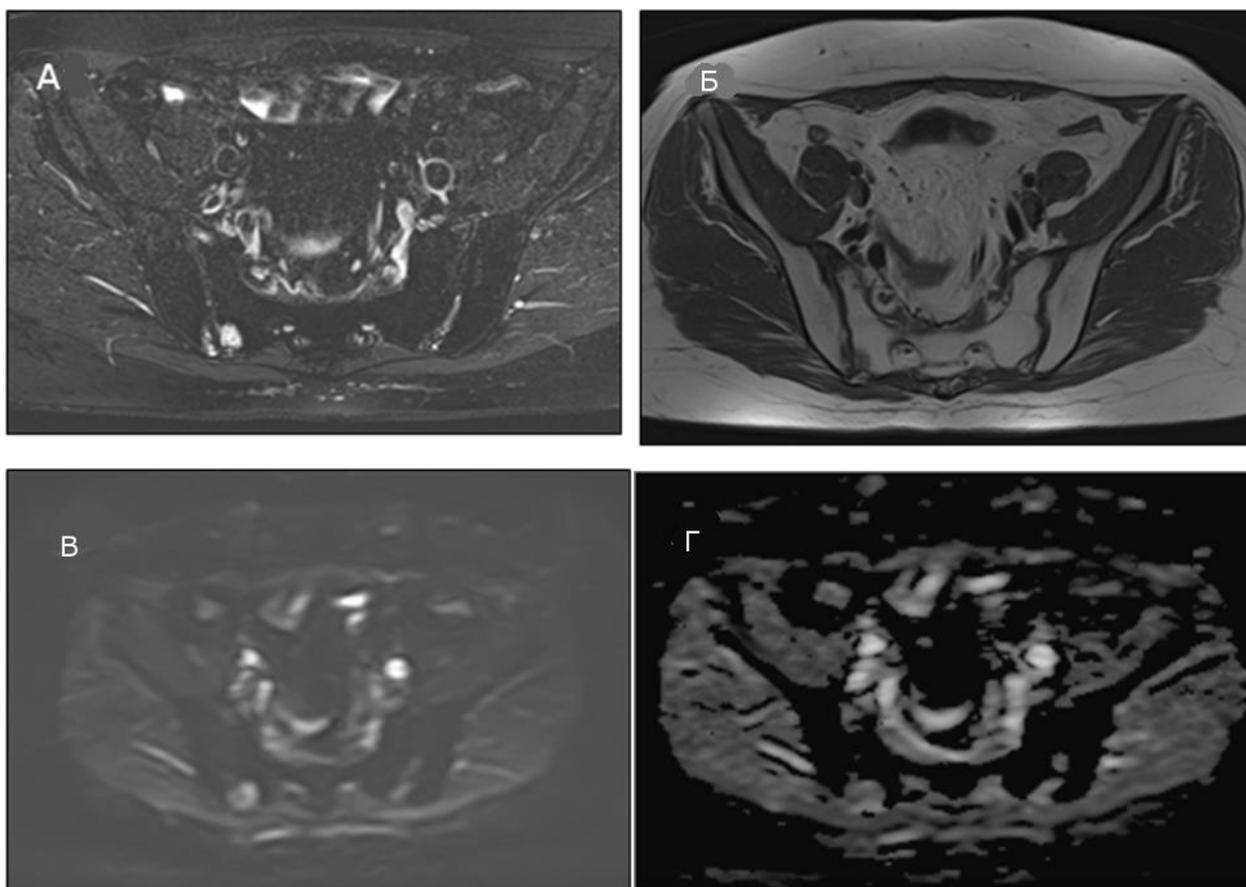


Рисунок 41-А. Пациентка Р., 1961 г.р. аденокарцинома эндометрия, состояние после экстирпации матки с придатками. (А) – по данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза определяется округлый очаг повышенного сигнала в режиме STIR и пониженного в T1ВИ (Б) в области задних отделов крестцово-подвздошного сочленения. (В) - на ДВИ данные изменения имеют гиперинтенсивный сигнал, ИКД на ADC-картах имеет средние значения $0,6 \times 10^{-3}$ - (Г).

Полученные результаты не позволяют исключить диагноз метастатического поражения, в связи с чем пациентке выполнено МР-динамическое контрастное усиление, по результатам которого, определяется постепенное накопление парамагнетика в венозную и артериальные фазы с умеренными максимальными значениями в позднюю отсроченную фазу, что в большей степени соответствует воспалительным неспецифическим изменениям. Это было подтверждено так же данными ОФЭКТ/КТ, по результатам которых на КТ-фрагменте определяется очаг уплотнения до +400 ЕХ с предельно низкой фиксацией радиофармпрепарата. Эти данные позволили предположить о наличии кальцинированного участка хронического воспаления в области правого крестцово-подвздошного сочленения, относительно низким и медленным уровнем накопления парамагнетика, низким уровнем диффузии и фиксацией РФП (Рис 41-Б).

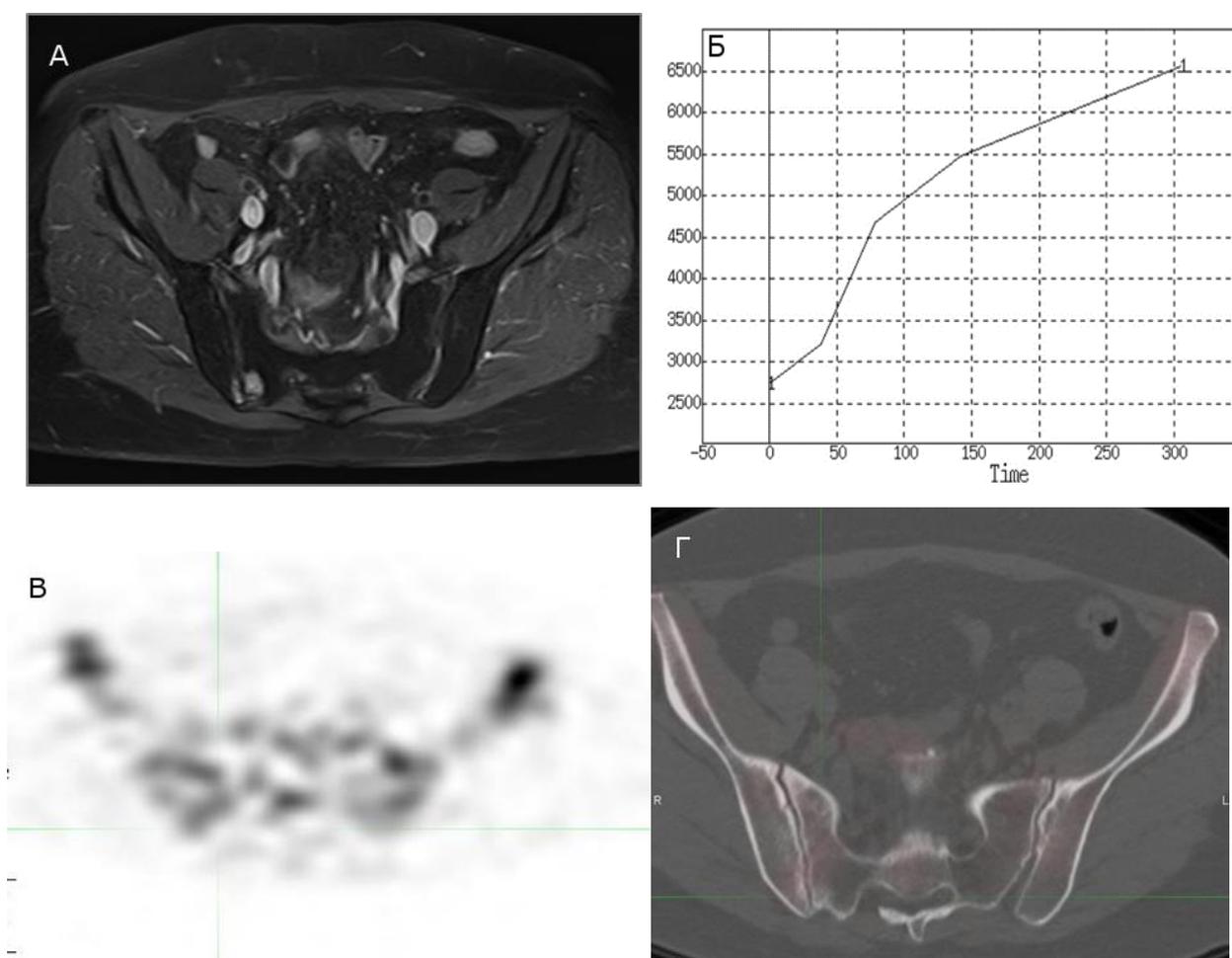


Рисунок 41-Б. Та же пациентка. (А) -по данным МРТ-ДКУ в области задних крестцово-подвздошных сочленений визуализируется очаг фиксации парамагнетика, имеющий постепенное накопление в артериальную фазу до низких значений- (Б). По данным ОФЭКТ (В) убедительных данных гиперфиксации РФП в зоне интереса не определяется, (Г) -в режиме "fusion" отмечается участок повышенной плотности с равномерным фоновым распределением радиоизотопа на всем протяжении.

Таким образом, полученные данные не имеют явных признаков метастатического поражения, что было подтверждено стабильной картиной по данным МРТ при выполненном через 1 месяц контрольном обследовании.

Так же остается открытым вопрос о диагностике постлучевого сакроиилита и метастатических изменений по данным ОФЭКТ/КТ, что определялось в 17 наблюдениях, (29,8%). Это связано с тем, что в большинстве случаев отмечается неопределённая диффузная перестройка костной структуры (участки разрежения с участками уплотнения), с умеренно повышенной, (135% - 175%) пограничной фиксацией радиофармпрепарата в этой области. На основании полученного опыта, можем утверждать о необходимости выполнения 2 основных этапов, первым из которых является тщательный сбор анамнеза с максимально точным установлением даты наблюдаемых изменений и соотношением их со сроками проведения лучевой терапии. Второй этап заключается в проведении мультипараметрической МРТ, обязательным элементом которой является динамическое контрастное усиление, позволяющее оценить уровень кровотока в зоне интереса и при наличии высокого артериального пика позволит в той или иной степени принять решение об этиологии процесса. Кроме того, важное значение, как уже было отмечено ранее, имеют и стандартные последовательности, на которых при метастатическом поражении, в большинстве случаев, будет определяться ассиметричное изменение костей, что не характерно для последствий дистанционной лучевой терапии. Так же обращает внимание форма и структура изменений, имеющих скорее очаговый, фрагментарный, а не диффузный характер, свойственный постлучевым реакциям. Это может быть продемонстрировано на примере пациентке С, 1961 г.р., с диагнозом рак шейки матки, состояние после экстирпации матки с придатками, дистанционной лучевой терапии на область таза. У больной отмечалось появление болевого синдрома в 5-6 баллов после 3 недель с начала момента

лучевой терапии, что потребовало выполнение диагностических методов исследования (Рис 42).

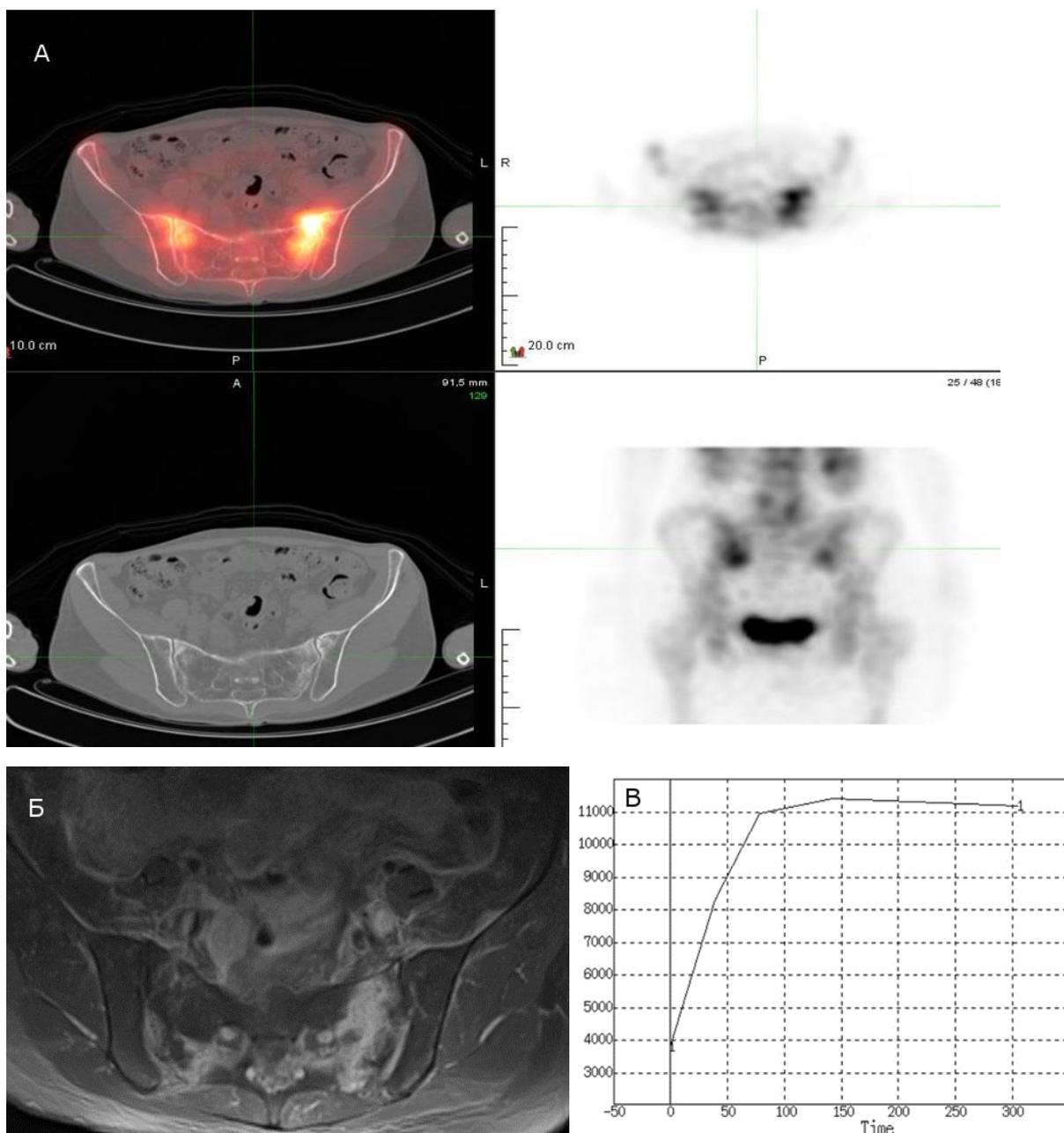


Рисунок 42. Пациентка С., 1961 г.р., рак шейки матки, состояние после комбинированного лечения (экстирпация матки с придатками +ДЛТ). (А) ОФЭКТ/КТ выявляет зоны накопления в проекции левой подвздошной кости с уровнем КДН до185% с наличием зоны неоднородного разрежения плотности на КТ-фрагментах. (Б) - по данным МРТ отмечается неравномерное асимметричное накопление парамагнетика в крестце, больше слева, (В) - характер ДКУ в левой подвздошной кости соответствует второму типу патологического контрастирования с повышенным в 2 раза максимальным уровнем фиксации контрастного вещества в артериальную фазу.

Данное наблюдение демонстрирует высокую специфичность комплексного диагностического подхода, учитывающие предложенный в этой работе решающий «принцип 8 диагностических элементов». Подобный алгоритм имеет, на наш взгляд, немаловажное клиническое значение и может быть рекомендован к использованию в практическом здравоохранении.

Так же при оценке непосредственных результатов лечения костных метастазов значимым ограничением является индивидуальная картина по данным МРТ-ДКУ, что было отмечено у 17 пациентов, 42 очага наблюдения, получавших лечение на догоспитальном этапе. При отсутствии актуальных данных, выполненных до начала лечения оценить эффект терапии по результатам МРТ-ДКУ представляется крайне затруднительным. Это означает, например, что замедленная скорость выведения парамагнетика в отсроченные фазы при втором варианте контрастирования не имеет однозначных критериев трактовки – может являться результатом положительного эффекта в виде исчезновения «wash-out» или, наоборот, может свидетельствовать о прогрессировании процесса, если предположить, что изначально вариант микроциркуляции соответствовал более благоприятному третьему варианту «быстрое-накопление- медленное накопление». То же самое касается и показателей ДВИ-ИКД в костных структурах. Общим критерием положительного лечения является снижение ИКД в остеолитических метастазах, и трактовка единичных значений может приводить к ложноположительным заключениям.

Кроме того, следует учитывать, что значения ИКД могут повышаться в результате воздействия гемопозитических факторов роста, применяемых параллельно или последовательно с химиотерапией, а так же снижаться под воздействием химио-лучевого лечения в неизменных костных структурах, что было зафиксировано в 65 наблюдениях.

Определенные сложности могут вызывать вопросы дифференциальной диагностики у пациентов с остеобластическим метастазами и отсутствием

новых очагов, получающих бисфосфонаты, что было отмечено у 11 больных. У таких пациентов повышение плотности костных очагов по данным МСКТ может быть обусловлено как терапевтическим эффектом бисфосфонатов, активирующим кальциевый обмен, так и прогрессирующим остеобластическим процессом в результате метастатического поражения, что существенно затрудняет или делает невозможной непосредственно саму оценку результатов проводимого лечения. С этим связана еще одна сложность оценки - наличие «суперскана» по данным остеосцинтиграфии при отсутствии новых очагов не позволяет выявить прогрессирование заболевания, т.к. тотальный выраженный уровень фиксации радиофармпрепарата делает незаметным или несущественным усиление отдельных очагов. Использование данных КТ- болюсного контрастирования в оценке результатов химио-лучевого лечения очагов на данный момент представляется неперспективным, т.к. меняющаяся под воздействием лечения плотность костной ткани (остеосклероз или резорбция) значительно затрудняет оценку степени накопления контрастного препарата.

Таким образом, к причинам ошибок трактовки результатов лечения по данным остеосцинтиграфии, мультиспиральной компьютерной и мультипараметрической магнитно-резонансной томографии можно отнести:

- отсутствие исходных корректных данных до исследования
- наличие сопутствующих заболеваний осевого скелета, в том числе постлучевые реакции
- малые размеры выявляемых изменений
- несоответствие клинической и рентгенологической картины.
- выраженный болевой синдром или тяжелое общее соматическое состояние пациента, не позволяющее корректно проводить мпМРТ-исследование.

Можно сделать вывод, что совместный анализ результатов двух методов, значительно повышает диагностические возможности, в том числе за счет использования остеосцинтиграфии всего тела дающей представление о метаболизме костной ткани, а так же позволяющей выявлять наличие или

отсутствие дополнительных очагов, не попадающих в зону исследования при магнитно-резонансной томографии или мультиспиральной компьютерной томографии. Наибольшую трудность представляют не специфические воспалительные процессы за счет определенной активности происходящих изменений, возникающих после проведения лучевой терапии на область таза при раках тела и шейки матки, раке предстательной железы, раке прямой кишки.

3.4. Критерии прогрессирования и регресса метастатического поражения костных структур на фоне консервативного лечения по данным современных методов визуализации.

На основании анализа всего массива полученных данных в двух группах наблюдения, с учетом рассмотренных ограничений, сформулированы следующие критерии оценки положительного эффекта консервативной терапии метастатического поражения костных структур. С учетом того факта, что большинство костных метастазов сопровождается болевым синдромом, считаем возможным учитывать этот критерий наравне с остальными в качестве элемента клинического контроля, таблица 11.

Таблица 11. Изменение уровня болевого синдрома в зависимости от результатов лечения пациентов обеих групп наблюдения

	1 группа наблюдения		2 группа наблюдения	
	Полож., 96	Отриц., 27	Полож.,107	Отриц.,30
Изменение на 1-3 балла	59	14	61	22
На 4-5 баллов	27	8	32	6
На 6-7 баллов	9	5	13	2
На 8-10 баллов	1	0	1	0

Так же важной особенностью разработанных критериев является пороговое значение числовых параметров методов, которое составляет 25%. Как показало исследование, колебания значений в пределах 15-25% может быть обусловлено погрешностью метода, изначально выраженной неоднородностью измеряемого объекта. Следует отметить, что основным критерием не прогрессирования метастатического поражения является отсутствие появления новых очагов по данным любого диагностического метода.

При соблюдении данного правила, к критериям регресса метастатического поражения костей можно отнести:

- Уменьшение болевого синдрома, оцениваемого субъективно пациентом по 10-бальной шкале боли (не менее чем на 2 балла, более 1 месяца).
- Изменение визуальной картины по данным МРТ: уменьшение размеров перифокального трабекулярного отека в костных структурах, уменьшение размеров мягкотканых компонентов, их степени компрессии на окружающие структуры, улучшение ликвородинамики.
- Появление участков жировой конверсии костного мозга ($p < 0,01$), формирование участков остеосклероза ($p < 0,01$), или жидкостных кистозных полостей ($p < 0,1$).
- Визуальное уменьшение интенсивности фиксации парамагнетика, или снижение максимального уровня и скорости накопления парамагнетика в артериальную фазу по данным МРТ-ДКУ (значения зависят от срока и чувствительности опухоли к терапевтическому воздействию), изменение характера микроциркуляции в очаге поражения (переход 1-го варианта накопления в более благоприятный 2-ой или 3-ий типы), появление эффекта «задержки контрастирования» ($p < 0,05$)
- Уменьшение значений измеряемого коэффициента диффузии на ADC-картах на диффузионно-взвешенных изображениях в остеолитических

очагах и его повышение в экстраоссальных мягкотканых компонентах, ($p < 0,05$)

- Изменение плотности наблюдаемого очага по данным компьютерной томографии, измеряемой в единицах Хаунсфилда, в пределах 130- 550 единиц, ($p < 0,01$).
- Уменьшение уровня фиксации радиофармпрепарата при остеосцинтиграфии или ОФЭКТ в очагах остеобластического поражения, увеличение фиксации в литических очагах в количественном выражении более 25%, ($p < 0,05$).

Для использования в практической работе нам представляется необходимым иметь более простые и четкие критерии. В соответствии с этим, на основании изложенного ранее принципа «8 диагностических элементов» приводим дифференцированную картину критериев с учетом ранних (1-4 месяца) и отсроченных (более 5 месяцев) положительных эффектов проводимого консервативного лечения метастатического поражения костных структур.

Так же в приведенных ниже таблицах представлено разделение проявлений эффектов консервативного терапии в зависимости от типа поражения, хотя последнее деление представляется в определенной степени условным, с учетом большого количества метастазов смешанного строения. При этом динамику экстраоссальных компонентов небольших размеров можно рассматривать в рамках оценки остеолитических очагов, т.к. при литическом поражении имеется замещение костных полостей деструкции опухолевой тканью меньшей степенью выраженности. Так же в данной ситуации можно условно предполагать положительный эффект одинаковой степени выраженности от лекарственной и лучевой терапии, что практически будет иметь сходные проявления, таблицы 11, 12.

Таблица 12. Критерии положительного ответа на лечение остеолитического поражения с использованием принципа «8 диагностических элементов» в ранний и отсроченный периоды наблюдения.

	Остеолитический тип поражения	
	Ранние критерии (1-4 месяца)	Поздние критерии (5-12 месяцев)
T2ВИ	Уменьшение размеров Снижение интенсивности	Снижение интенсивности
T1ВИ	Уменьшение размеров	Повышение интенсивности
STIR	Снижение интенсивности Уменьшение размеров	Снижение интенсивности
ДКУ	Снижение максимального уровня накопления более 25%	Исчезновение артериального пика
ДВИ	Снижение интенсивности на изображениях с высоким b-	Снижение интенсивности
ДВИ-ИКД	Уменьшение ИКД более 25%	Уменьшение значений
НУ	Изменение НУ более 25%	Повышение значений более 25%
КДН	Повышение КДН более 25%	Повышение значений

Как показало исследование, наибольшие трудности возникают при оценке истинно остеобластических поражений, для достоверной оценке требующих выполнения всего спектра лучевых методов исследования. При этом основной сложностью оценки раннего положительного эффекта в костных очагах является отсутствие уменьшения их размеров, за исключением экстраоссальных мягкотканых компонентов. Приведенные выше критерии позволяют достоверно обойти это ограничение за счет оценки функциональных метаболических изменений.

Таблица 13. Критерии положительного ответа на лечение остеобластического поражения с использованием принципа «8 диагностических элементов» в ранний и отсроченный периоды наблюдения.

	Остеобластический тип поражения	
	Ранние критерии (1-4 месяца)	Поздние критерии (5-12 месяцев)
T2ВИ	Четко не определен	Повышение интенсивности
T1ВИ	Четко не определен	Четко не определен
STIR	Снижение интенсивности	Снижение интенсивности
ДКУ	Снижение максимального уровня накопления более 25%	Исчезновение артериального пика
ДВИ	Снижение интенсивности на изображениях с высоким b-	Снижение интенсивности
ДВИ-ИКД	Повышение ИКД более 25%	Понижение ИКД более 25%
HU	Уменьшение HU более 25%	Уменьшение HU более 25%
КДН	Уменьшение КДН более 25%	Уменьшение КДН более 25%

В практическом плане использования данных критериев, принципиальное значение имеет четкое определение исходного типа поражения т.к. при положительном эффекте определяется тенденция к изменению состояния на противоположное. Проведенное исследование позволило так же выделить критерии прогрессирования метастатического поражения костных структур на фоне проводимого лекарственного и лучевого лечения. Основным признаком прогрессирования является появление новых очагов по данным всех диагностических методов. При их отсутствии отмечается усиление всех ранее определяемых параметров:

- Усиление болевого синдрома, оцениваемого субъективно пациентом по 10-бальной шкале боли (не менее чем на 2 балла, более 1 недели)
- Изменение визуальной картины по данным МРТ: увеличение размеров перифокального трабекулярного отека в костных структурах,

увеличение размеров мягкотканых компонентов, увеличение степени компрессии окружающих структур, увеличение степени стеноза позвоночного канала, появление ликворного блока (полного или частичного).

- Визуальное увеличение интенсивности фиксации парамагнетика, или повышение максимального уровня и скорости накопления парамагнетика в артериальную фазу по данным МРТ-ДКУ, изменение характера микроциркуляции в очаге поражения (переход 2-го и 3-го варианта в 1-й, 3-го - во 2-ой).
- Повышение значений измеряемого коэффициента диффузии на ADC-картах на диффузионно-взвешенных изображениях в остеолитических очагах, ($p < 0,05$)
- Увеличение в размерах метастатических очагов по данным компьютерной томографии, повышение плотности остеобластических очагов, измеряемой в единицах Хаунсфилда (от минимальных значений 200 единиц), увеличение в размерах зон костной деструкции при остеологическом типе поражения, появление патологических переломов.
- Повышение уровня фиксации радиофармпрепарата при остеосцинтиграфии или ОФЭКТ в очагах остеобластического поражения, увеличение размеров зон гипонакопления в количественном выражении более 25%, ($p < 0,05$).

Как показало исследование, прогрессирование онкологического метастатического процесса, особенно в ранние сроки (1-2 месяца) не всегда связано с появлением новых очагов. Так, у 27,8% больных прогрессирование онкологического процесса было связано с изменением уже существующих, что в рамках дифференциальной диагностики требует особого подхода и алгоритма. Так же приводим разделение проявлений в

зависимости от типа поражения согласно принципу «8 диагностических элементов», таблица 13, 14.

Таблица 14. Критерии прогрессирования остеолитического поражения с использованием принципа «8 диагностических элементов» в ранний и отсроченный периоды наблюдения.

	Остеолитический тип поражения	
	Ранние критерии (1-4 месяца)	Поздние критерии (5-12 месяцев)
T2ВИ	Увеличение размеров Повышение интенсивности	Повышение интенсивности
T1ВИ	Увеличение размеров	Уменьшение интенсивности
STIR	Увеличение размеров Повышение интенсивности	Повышение интенсивности
ДКУ	Увеличение максимального уровня накопления более 25%	Усиление арт. пика, увеличение скорости выведения более 25%
ДВИ	Повышение интенсивности на изображениях с высоким b-	Повышение интенсивности на изображениях с высоким b-
ДВИ-ИКД	Повышение ИКД более 25%	Увеличение значений
НУ	Уменьшение НУ более 25%	Изменение значений более 25%
КДН	Уменьшение КДН более 25%	Уменьшение значений

Как видно из таблицы, наибольшую сложность представляет интерпретация данных радионуклидных методов, а так же оценка на основании плотности по данным мультиспиральной компьютерной томографии на поздних сроках. Это, в том числе, связано с некоторыми проявлениями реактивного остеосклероза, так или иначе проявляющегося в период более 6 месяцев на фоне приема бисфосфонатов. Это затрудняет оценку плотностных характеристик даже при увеличении полостей некроза и деструкции, и в некоторых очагах возможно только выборочное, фрагментарное измерение плотности, как правило, при размерах очагов более 2.5 – 3 см.

Таблица 15. Критерии прогрессирования остеобластического поражения с использованием принципа «8 диагностических элементов» в ранний и отсроченный периоды наблюдения.

	Остеобластический тип поражения	
	Ранние критерии (1-4 месяца)	Поздние критерии (5-12 месяцев)
T2ВИ	Увеличение размеров	Увеличение размеров
T1ВИ	Увеличение размеров	Увеличение размеров
STIR	Повышение интенсивности	Повышение интенсивности
ДКУ	Повышение максимального уровня накопления более 25%	Усиление арт. пика, увеличение скорости выведения более 25%
ДВИ	Повышение интенсивности на изображениях с высоким b-	Повышение интенсивности на изображениях с высоким b-
ДВИ-ИКД	Изменение ИКД более 25%	Четко не определен
HU	Увеличение HU более 50%	Увеличение HU более 100%
КДН	Увеличение КДН более 50%	Увеличение КДН более 100%

Высокая достоверность разработанных признаков позволяет предложить новый подход к определению природы единичных костных очагов у пациентов с онкологическим анамнезом, что является значимой проблемой практической дифференциальной диагностики.

3.5. Дифференцированные показания к применению лучевых методов исследования для контроля состояния скелета у онкологических больных.

На основании полученного материала можно сделать вывод о необходимости дифференцированного использования методов лучевой диагностики в определении метастатического поражения костей. Основными характеристиками влияющими на выбор метода исследования являются тип метастаза, его локализация, клинические проявления поражения

(преимущественно, наличие или отсутствие болевого синдрома), а так же предполагаемый вид специализированного лечения.

Так, при обнаружении первичной злокачественной опухоли, предполагающей наличие множественного мелкоочагового остеолитического поражения (мелкоклеточный рак легкого, высоко- и умеренно дифференцированная аденокарцинома молочной железы) данные остеосцинтиграфии рекомендуется дополнять магнитно-резонансной томографией, т.к. начальные проявления метастатической межтрабекулярной инфильтрации костного мозга, особенно в массивных тазовых костях, могут быть не видны при стандартных КТ-исследованиях, а в ряде случаев, даже при КТ- исследованиях с контрастным усилением. То же касается схожего по распространенности множественного диффузного поражения костного мозга без полостей трабекулярной и кортикальной деструкции, например, при раке молочной железы, раке яичников. Подобные начальные проявления метастатического процесса в отсутствие существенного изменения костной плотности могут быть не видны или плохо визуализироваться на фоне остеопороза по данным МСКТ, в связи с чем, в подобных ситуациях рекомендуется выполнение мпМРТ. Подобный тип поражения является, в большинстве случаев, показанием к проведению лекарственной терапии, ввиду ее системного эффекта воздействия. В тоже время, при таком распространенном поражении целесообразно проводить сопроводительную терапию бисфосфонатами, что накладывает определенные ограничения при интерпретации данных остеосцинтиграфии, т.к. повышение фиксации РФП может быть обусловлено как появлением участков смешанного поражения, так и реактивными костными изменениями, в результате относительной нормализации костного метаболизма. Таким образом, можно говорить о необходимости выполнения магнитно-резонансной томографии в качестве метода контроля при проведении лекарственной терапии у больных с метастатическим поражением костей мелкоочагового, диффузного или инфильтративного тип (Рис 43).

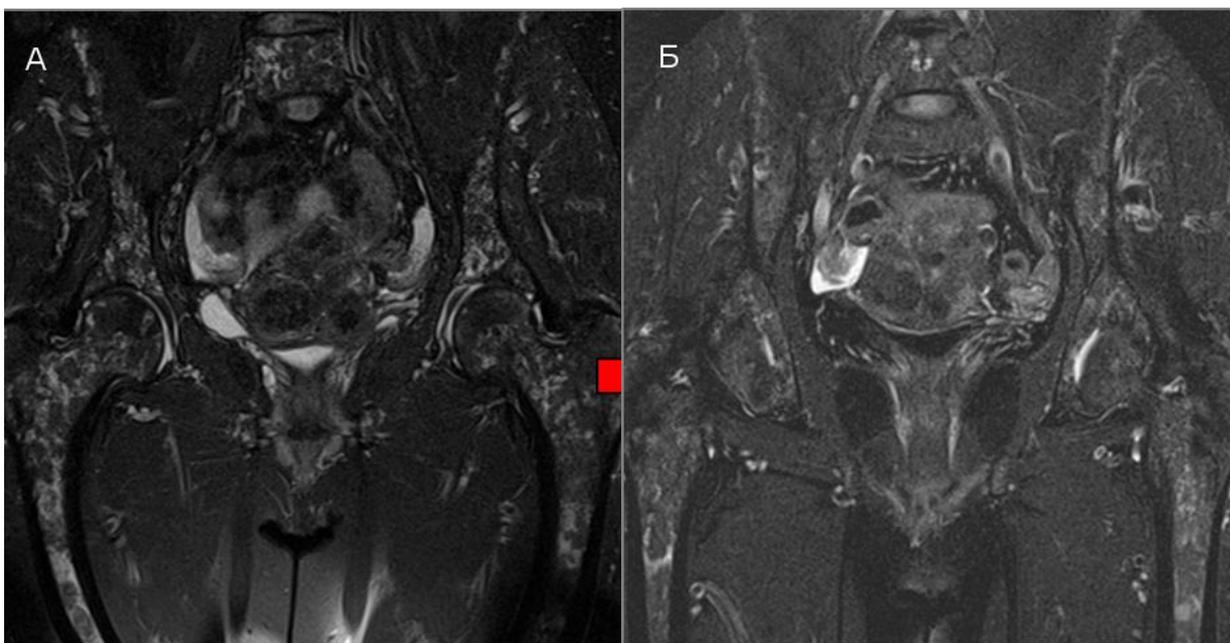


Рис 43. Пациентка К, 1954 г.р. с диагнозом аденокарцинома молочной железы. (А) - по данным МРТ в режиме STIR до начала лечения определяется мелкоочаговое поражение всех костных структур таза, без видимых нарушений кортикальных слоев и полостей деструкций. (Б) – Та же пациентка после 6 месяцев гормонотерапии отмечается уменьшение интенсивности и размеров всех ранее определяемых зон поражения.

Так же, в процессе оценки распространения первичных раковых опухолей, продуцирующих, в подавляющем большинстве, костные метастазы литического характера, например, почечно-клеточный рак, следует учитывать, что единичные и небольшие (до 10-15 мм) остеолитические метастазы по данным остеосцинтиграфии могут не визуализироваться или иметь участки сниженной фиксации РФП, в результате отсутствия значимой реакции остеобластов. В связи с этим рекомендуется максимально тщательный анализ данных ОСГ с последующим выполнением МСКТ или ОФЭКТ/КТ на зону интереса. Если таким пациентам показано проведение компьютерной томографии одной анатомической области, например, брюшной полости то, в рамках поиска остеолитических метастазов рекомендуется расширение зоны обследования с захватом шейного и пояснично-крестцового отделов позвоночника, являющихся наиболее частыми локализациями поражения при данной патологии. Рассмотренная

рекомендация справедлива и при обследовании пациентов с аденокарциномой предстательной железы или других заболеваний, продуцирующих преимущественно метастазы бластического характера. Так, данные планарной остеосцинтиграфии могут быть ошибочны в виду мелкоочагового поражения, скрывающегося за фоновым распределением радиофармпрепарата, особенно в костях таза. Однако, высокий уровень специфического онкомаркера, в подобных случаях, позволяет усомниться в истинно-отрицательных результатах, что является показанием к выполнению ОФЭКТ/КТ, по данным которой имеется хорошая визуализация мелкоочагового поражения остеобластического типа (Рис 44).

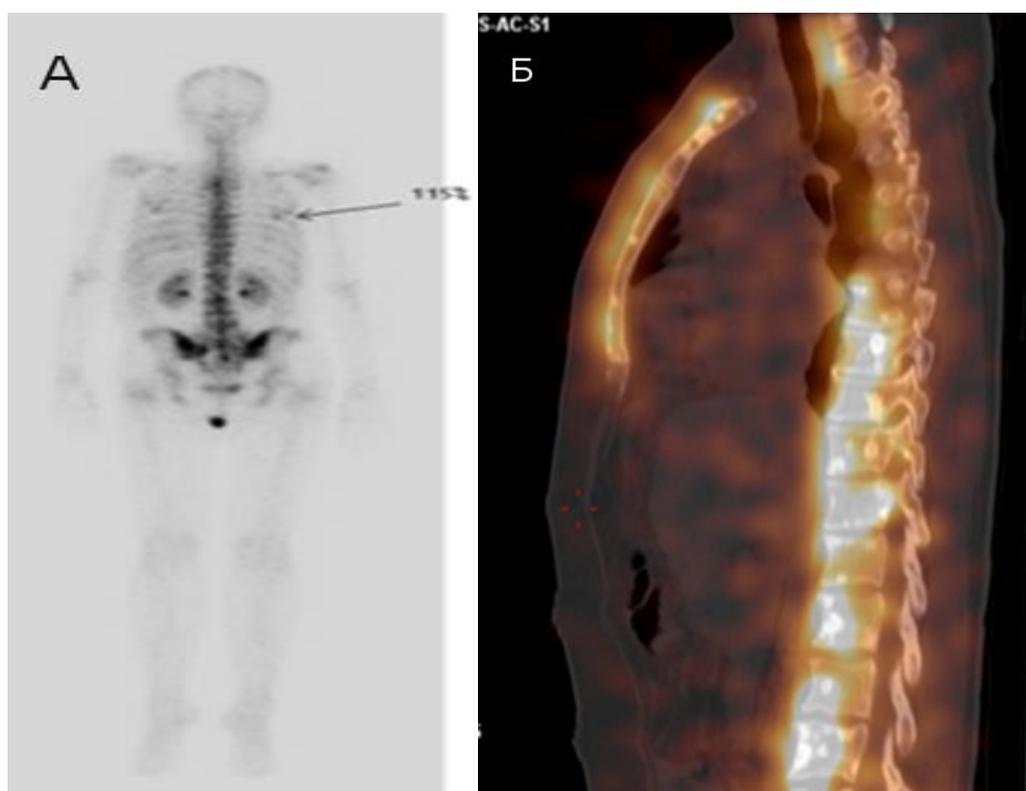


Рисунок 44. Пациент В, 1956 г.р. с диагнозом аденокарцинома предстательной железы, индекс Глиссона 7. (А) - по результатам остеосцинтиграфии убедительных данных за очаговое поражение грудного отдела позвоночника не получено, отмечается очаг гиперфиксации в ребре слева. (Б) - по данным ОФЭКТ/КТ определяется множественное мелкоочаговое поражение позвоночника бластического характера.

Аналогичная ситуация может наблюдаться и при сливном тотальном поражении скелета, имеющего терминологическое название «суперскан» при остеосцинтиграфическом исследовании, что подразумевает необходимость выполнения ОФЭКТ/КТ.

Так же следует рассматривать дифференцированный подход уточняющих методов исследования у пациентов с диагностированным первичным злокачественным заболеванием при выявлении очагов нарушения метаболизма костной ткани по данным остеосцинтиграфии в зависимости от локализации. При обнаружении единичных очагов в ребрах, лопатках, грудине выполнение магнитно-резонансной томографии в качестве второго метода, как показал анализ, не всегда представляется целесообразным. Это обусловлено теоретической возможностью получить изображения низкого качества за счет двигательных артефактов, а так же достаточно плохой визуализации мелких и относительно тонких костных структур на фоне массива прилежащих мягких тканей. Приоритетными показаниями для магнитно-резонансной томографии являются изменения тазовых костей и позвоночного столба, что во многих случаях так же позволяет оценить первичную опухоль.

Разработка дифференцированных показаний лучевых методов исследования в зависимости от вида предполагаемого консервативного лечения основывалась на сравнительном сопоставлении оценки результатов лечения двух методов из каждой группы наблюдения, представленных в разделе 3.4. Как видно из приведенных данных, наибольшую эффективность остеосцинтиграфия имеет при оценке результатов различных видов лучевой терапии, а так же при комбинированном лечении с применением лучевого компонента. Кроме того, как показал анализ, четкая визуализация метастатических изменений может являться, во первых, показанием, а во вторых прогностическим критерием системной лучевой терапии. Это обусловлено т.н. эффектом биомоделирования, суть которого заключается в

идентичных механизмах включения в метаболизм костной ткани препаратов диагностического фосфата Технеция-99 и терапевтического Стронция Хлорида-89. При оценке результатов дистанционной лучевой терапии, так же может быть отмечено преимущество радионуклидных методов диагностики за счет оценки метаболической составляющей. Как показал анализ, в результате быстрого и мощного воздействия ионизирующего излучения, в 38,6% в ранний период (до 1 месяца) не происходило значимых изменений размеров экстраоссальных компонентов, однако, при наличии положительной динамики были зарегистрированы метаболические изменения по данным ОСГ и, в том числе МРТ и, частично, МСКТ. Тем не менее, показанием к проведению ДЛТ является наличие выраженного болевого синдрома, а получение корректных данных мпМРТ предполагает достаточно длительное соблюдение неподвижного положения. Этот факт позволяет сделать выбор в пользу компьютерной томографии проведение которой занимает всего несколько минут, и к тому же не несет необходимости выполнения ДКУ, в соответствии с чем, данный протокол должен быть дополнен МСКТ или ОФЭКТ/КТ. Так же при ряде состояний, например, при метастатическом раке предстательной железы, может возникнуть необходимость более достоверной дифференцировки характера метастатического поражения. Это имеет наибольшее значение при планировании лучевой терапии на экстраоссальный паравертебральный компонент, нарушающий ликвородинамику и компримирующий спинной мозг, т.к. наличие костных фрагментов значительно ухудшает прогноз лучевой терапии, уменьшает степень регресса опухоли. В этих случаях, с учетом относительно плохой визуализации очагов остеобластического типа при МРТ, целесообразно выполнение МСКТ или ОФЭКТ/КТ. Этот подход должен сохраняться и при оценке дальнейших результатов лечения, т.к. одним из критериев положительного эффекта ДЛТ является формирование остеосклероза, а по данным МРТ подобное состояние на фоне возникшего

отека и воспалительных реакций может дифференцироваться недостаточно четко (рис 45).

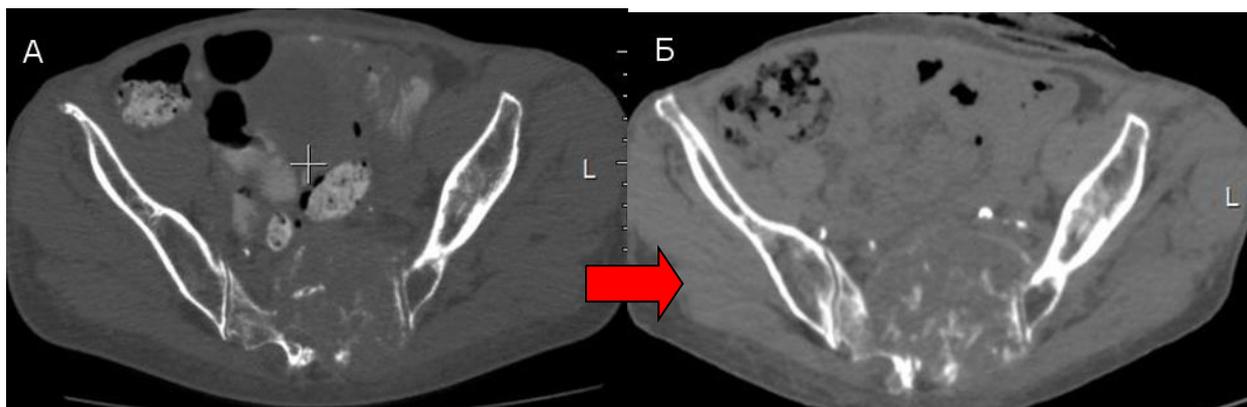


Рис 45. Пациентка Б. 1948 г.р. с диагнозом аденокарцинома прямой кишки, метастатическое поражение крестца. (А)МСКТ до начала лучевой терапии – мягкотканое образование неоднородной структуры с деструкцией крестца больших размеров. (Б)1,5 месяца после окончания лучевой терапии размеры образования прежние, достоверно оценить динамику изменений представляется затруднительным. Отмечается появление диффузных участков костной плотности, что может соответствовать положительному эффекту.

Однако определенные трудности оценки результатов любого вида лечения могут наблюдаться при воздействии на метастатические очаги с экстраоссальными и паравертебральными мягкоткаными компонентами, при таких заболеваниях как рак прямой кишки, рак эндометрия. Это обусловлено отсутствием, в ряде случаев, значимых изменений размеров метастатического поражения, а оценка подобных результатов по данным МСКТ и ОСГ не всегда эффективна. Это имеет достаточно существенное практическое значение у больных, которым не рекомендовано проведение контрастных усиления при КТ-МРТ исследованиях в виду той или иной степени выраженности почечной недостаточности. В дополнении к сказанному, контингент таких больных так же представлен пациентами со злокачественными новообразованиями почек, а так же больные с уретерогидронефрозом при обструкции нижних мочевых путей опухолью или метастазами рака яичников, рака мочевого пузыря, рака мочеточника. При наличии умеренно выраженного болевого синдрома и отсутствии

существенной клинической динамики в ранние сроки лечения для оценки изменений в малом тазу представляется целесообразным выполнение бесконтрастной магнитно-резонансной томографии с обязательным использованием T2ВИ, STIR последовательностей, а так же диффузионно-взвешенных изображений, что может являться критерием оценки метаболизма метастаза и в некотором роде аналогом динамического контрастного усиления.

Как показало исследование, единственным достоверным критерием оценки состояния скелета в ближайший и отсроченные периоды наблюдения по данным остеосцинтиграфии является отсутствие появления новых очагов. Изменение уровня фиксации радиометки напрямую зависят от типа поражения и может иметь различные, зачастую, противоположные трактовки, что в условиях низкого пространственного разрешения приводит к ложно-положительным или ложно-отрицательным результатам. В связи с этим рекомендуется дополнять данные остеосцинтиграфии ОФЭКТ/КТ или мпМРТ –исследованием, пусть и с меньшей периодичностью. Представляется целесообразным наблюдение с помощью остеосцинтиграфии пациентов с известным остеобластическим поражением в отдаленный период. Это основано на снижении активности остеобластических метастазов как под воздействием бисфосфанатов так и в результате специализированной лекарственной терапии. Оценка продолжающегося положительного эффекта в таких случаях по данным стандартных методик МРТ в виду неоднозначной визуализации может представлять определенные трудности и должна быть основана только на данных динамического контрастного усиления и диффузионно-взвешенных изображениях. Так же по данным МСКТ при распространенном поражении повышение плотности костных очагов можно трактовать как прогрессирование метастатического процесса, так и положительный эффект бисфосфанатов в виде определенной нормализации костного метаболизма. При этом следует помнить, что наличие картины «суперскан» по данным остеосцинтиграфии так же не позволяет достоверно

выявлять признаки прогрессирования в виду невозможности дифференцировать появление новых очагов, в связи с чем рекомендуется дополнительное обследование с использованием мпМРТ.

Суммируя вышесказанное можно сформулировать наиболее значимые положения дифференциального подхода к оценке результатов метастатического поражения костей следующим образом:

-МРТ предпочтительна при контроле состояния лекарственного лечения (гормоно-химиотерапия), особенно при использовании бисфосфонатов. По данным ОСГ средние значения включения РФП в очаге метастатического поражения характерны как при переходе его в смешанный тип, так и при репаративных процессах.

-ОСГ предпочтительна при системной лучевой терапии т.к. является методом моделированного эффекта (схожие принципы включения в костный метаболизм и аккумуляции препаратов фосфатов Технеция и Стронция-89 хлорида).

-ОФЭКТ/КТ при оценке раннего эффекта у больных с болевым синдромом получавших дистанционную лучевую терапию вследствие того, что динамика аккумуляции РФП (метаболических изменений) опережает структурные изменения (изменение размеров), а развитие постлучевого остеосклероза в отсроченный период достоверно визуализируется при КТ.

3.5.1. Алгоритм лучевой диагностики при синдроме костной боли у больных с диагностированным злокачественным заболеванием.

В настоящее время существует определенная проблема при первичном обследовании пациентов с онкологическим анамнезом и синдромом костной боли, заключающая в отсутствии стандартизованного подхода и большом разнообразии различных алгоритмов обследования, не имеющих четких показаний. Это зачастую приводит к необоснованному выполнению целого ряда исследований, или необходимости дублировать уже существующие из-за некорректного выполнения первых. Анализ результатов обследования, в

том числе контрольной группы больных (n=285), позволил предположить наиболее оптимальную последовательность диагностического алгоритма. Итак, входящим критерием для определения первичного метода исследования при подозрении на метастатическое поражение костей является наличие или отсутствие болевого синдрома. У пациентов с болевым синдромом рекомендуется выполнение магнитно-резонансной томографии на зону интереса, содержащую только стандартные последовательности - T1ВИ, T2ВИ, STIR. Это позволяет сэкономить время и средства при первичном исследовании, т.к. в большинстве случаев полученной информации может быть достаточно для постановки верного диагноза. При уверенности рентгенолога в том, что выявленные изменения имеют неспецифический (неонкологический) характер, обследование заканчивается, но при нехватке данных протокол должен быть дополнен выполнением диффузионно-взвешенных изображений, динамического контрастного усиления и мультиспиральной компьютерной томографией на область интереса. Предполагая необходимость в дальнейшем достоверно оценить динамику лечения исследование целесообразно дополнить диффузионно-взвешенными изображениями и МРТ-динамическим контрастным усилением. При наличии нескольких болевых локализаций МРТ может заменено МСКТ с широким полем обследования, без контрастного усиления.

Отсутствие рекомендаций по выполнению радиоизотопного исследования всем онкологическим больным связано с тем, что болевой синдром может быть обусловлен дегенеративно-дистрофическими или другими неспецифическими изменениями костно-хрящевых структур. В этих случаях по данным остеосцинтиграфии будет локализован уровень гиперфиксации РФП без четкой трактовки о природе выявленных изменений, что потребует уточняющей диагностики и может быть устранено выполнением указанного метода в первую очередь. При наличии в ЛПУ современных диагностических методов у пациентов с уровнем болевого синдрома до 7

баллов включительно мы рекомендуем исключить из первичного основного алгоритма диагностики стандартную рентгенографию. Это решение обусловлено низкой чувствительностью метода и сложностью диагностики состояния паравертебральных тканей, в особенности спинного мозга, нервных корешков. Однако рентгенологическое исследование может быть выполнено пациенту при наличии выраженного болевого синдрома (8-10 баллов по шкале), что обуславливает невозможность быстрого и корректного выполнения магнитно-резонансной томографии на до госпитальном этапе. Так же при оснащении медицинского учреждения гибридной системой однофотонно-эмиссионной компьютерной томографии совмещенной с компьютерной томографией мы рекомендуем выполнять этот достаточно дорогостоящий метод преимущественно для уточнения результатов стандартной остеосцинтиграфии при ее не достаточной информативности. Так же ОФЭКТ/КТ может являться последним уточняющим методом при неясной картине по данным уже выполненной мультипараметрической мрт для реализации принципа «8 диагностических элементов» (Схема 2).



Схема 2. Диагностический алгоритм обследования, пациентов с подозрением на метастатическое поражении костей.

С дальнейшим развитием медицинских технологий, совершенствованием диагностического оборудования и его широким внедрением, в ряде онкологических ЛПУ возможно предположить частичный отказ от использования радионуклидных методов в качестве метода наблюдения отдаленных результатов и замену их методикой магнитно-резонансной томографией с обязательным выполнением диффузионно-взвешенных изображений.

Представленные результаты позволяют сделать ряд основных выводов. Так, в большинстве случаев, при наличии тех или иных изменений под воздействием проводимого лечения, можно говорить о совместной реакции всех используемых методов - если меняется один параметр при одном исследовании, то меняется и другой при другом исследовании. Например, при наличии положительного ответа в метастатическом очаге поражения, была отмечена определённая корреляция между сниженным накоплением парамагнетика по данным ДКУ и низким измеряемым коэффициентом диффузии по данным ДВИ. И хотя пограничный ИКД встречался, в ряде случаев, и у первичных пациентов, то при низких значениях ИКД и ДКУ-МРТ можно говорить о наличии положительного эффекта, что было зарегистрировано в 34 наблюдениях.

Однако следует отметить, что чередование между собой лучевых методов исследования в отсроченный период наблюдения снижает информативность диагностики, и не позволяет в полной мере оценить результаты лечения костных метастазов. В связи с этим, по возможности, рекомендуется не менять метод первичной диагностики, а так же соблюдать технические параметры используемых методик в течении всего периода наблюдения.

Подводя итог работе, можно говорить о высокой эффективности методов магнитно-резонансной томографии и однофотонно-эмиссионной компьютерной томографии в первичной диагностике костных метастазов, а так же в оценке проводимого химио-лучевого лечения. При выборе метода исследования и наблюдения, рассматривая вопрос непосредственно с

практической точки зрения, имеется большое количество различных условий и обстоятельств, влияющих на выбор. В первую очередь сюда относятся технический уровень оснащенности конкретного ЛПУ и доступность услуги по области в целом, куда входят и финансовые затраты на ее выполнение. Так же немаловажным является стадия онкологического заболевания, и общий ответ на проводимое лечение. Так, использование или поиск пока еще достаточно редкой услуги ОФЭКТ/КТ при наличии общих клинических признаков прогрессирования представляется нецелесообразным, наблюдение может быть ограничено выполнением стандартной остеосцинтиграфии. Тем не менее, при наличии всех необходимых условий, ведущим методом в диагностике и лечении костных метастазов мы считаем мультипараметрическую или мультимодальную МРТ. ОФЭКТ/КТ является методом уточняющей диагностики, и в отличие от ОСГ, не может быть использован в качестве скрининг метода. МСКТ должна с осторожностью использоваться при первичной диагностике костных метастазов и может применяться как метод наблюдения больных на более поздних этапах, в первую очередь, при проведении дистанционной лучевой терапии. Основными оцениваемыми диагностическими параметрами является скорость и уровень накопления парамагнетика в артериальную фазу, скорость выведения в отсроченные фазы по данным ДКУ-МРТ, значения измеряемого коэффициента диффузии при высоком b-факторе на ДВИ. Так же важно учитывать уровень дифференцированного коэффициента накопления радиофармпрепарата при остеосцинтиграфии и плотность измеряемого очага по данным мультиспиральной компьютерной томографии. Сочетанный анализ перечисленных параметров позволил сформулировать вероятностный принцип «8 диагностических элементов». Его преимущество заключается в наличии референтные количественных значений используемых методов, а так же возможностью оценивать все основные параметры костного метастаза: внешний вид и структуру, степень изменения межклеточной диффузии относительно анатомически тождественных

тканей, степень васкуляризации с непосредственной оценкой характера гемодинамики, а так же физическую плотность и соотношение активных остеобластических и остеокластических элементов в очаге. Отсутствие по тем или иным причинам одного или двух элементов из 8 может быть компенсировано за счет выраженности других признаков и, что наиболее важно, их сочетанном совпадении.

При оценке непосредственных результатов химио-лучевого лечения по данным МРТ-ДКУ предпочтительно использовать методику «двойного построения», позволяющую более достоверно регистрировать изменения на более раннем этапе. Дальнейшее развитие данной тематики мы видим в определении достоверной корреляции между накоплением парамагнетика, накоплением РФП и плотностью метастатического объекта, и разработке «шкалы соответствия» (с) РНЦРР, позволяющей в определенном роде унифицировать полученные данные и предполагать достоверный результат только при использовании одного любого метода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Костная ткань является объектом метастазирования для большинства опухолей эпителиальной природы, в зависимости от морфологического строения и стадии первичной опухоли частота метастазирования в кости может достигать 65% - 75%. В настоящее время продление и улучшение качества жизни онкологических больных является приоритетной задачей врачей и лечебных учреждений онкологического профиля. Значимым фактором, влияющим на качество жизни онкологического пациента является болевой синдром, возникающий при метастатическом поражении костей, который, по данным ВОЗ, составляет более 60% случаев от общего числа метастатических осложнений. Так же существенным фактором, влияющим на качество жизни, являются патологические переломы костей, вызывающие помимо стойкого болевого синдрома ограничения движений, неврологический дефицит, ликворный блок и развитие дальнейших осложнений. Однако следует отметить, что при наличии метастатического поражения костей, наступление раннего летального исхода нельзя считать неизбежным. В ряде случаев отмечается относительно благоприятный прогноз, медианна выживаемости при метастазах в кости составляет 24-36 месяцев, что создает предпосылки для проведения специализированного лечения. На сегодняшний день ведущим методом в паллиативном лечении больных с метастатическим поражением костей является химио-лучевая терапия. Для определения тактики ведения больного, решения вопроса о своевременном использовании того или иного компонента лечения, необходимо иметь точные данные о состоянии пораженной зоны, о динамике изменений, происходящих в наблюдаемой зоне под воздействием различных специализированных противоопухолевых мероприятий. В связи с этим так же чрезвычайно актуальной является ранняя оценка результатов проведенного лечения. Однако существует проблема объективной оценки

результатов лечения метастатического поражения костей по данным диагностических методов. Известно, что изменения в костных метастазах под действием лечения отличаются от таковых в паренхиматозных органах, лимфатических узлах. Это связано с особенностью строения и функционирования костной ткани. Так, очаги в костях при положительном ответе на лечение могут существенно не изменяться в размерах, кроме того, нет однозначной позиции по поводу эффекта не только цитотоксической, но и цитостатической терапии, которая не убивает напрямую опухолевые клетки, а блокирует их деление. Наиболее известные системы оценки (RECIST 1.1., MDA-criteria, WHO) имеют известные ограничения в данном аспекте. Так, например одна из распространенных систем RECIST изначально разработана для оценки солидных опухолей (Responsible Evaluation Criteria In Solid Tumors) и основана на измерении размеров мягкотканых опухолей, по отношению к костным структурам может применяться только при наличии достаточно выраженного экстраоссального компонента. В соответствии с этим для оценки эффекта от проводимого лечения важным критерием является метаболическая активность и структура пораженного участка кости, представление о которых может дать динамическое контрастное усиление, диффузионно-взвешенная МРТ и радионуклидные методы диагностики. Однако, данная проблема является не достаточно изученной, в том числе ввиду относительно недавнего появления соответствующего диагностического оборудования, постоянного совершенствования указанных методик. Таким образом, целью работы является детальное изучение и сопоставление анатомо-рентгенологической картины с функциональным состоянием сосудистого компонента и метаболической активности, что позволяет получить более широкое представление об изменениях, происходящих под воздействием химио- и радиотерапевтических терапевтических методов лечения. Для решения этой цели были сформулированы ряд задач, важнейшей из которых была оценка исходной картины метастатического поражения по данным современных

диагностических технологий. Для достижения поставленной цели нами были использованы современные диагностические методы- высокопольная магнитно-резонансная томография с динамическим контрастным усилением, однофотонно-эмиссионная компьютерная томография совмещенная с компьютерной томографией, или выполнение остеосцинтиграфии и мультиспиральной компьютерной томографии по отдельности.

В основу исследования легли данные обследования 255 больных с метастатическим поражением осевого скелета при верифицированных ЗНО различных локализаций, разделенных на две основные группы в зависимости от методов исследования. Так же была сформирована группа контроля, в которую вошли результаты лучевой диагностики 120 больных с сочетанием метастатических и не злокачественных костных изменений, а так же 30 больных с верифицированным первичным ЗНО и изменениями в костях не метастатической природы. Первичными локализациями опухолей являлись рак легких, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак яичников, рак прямой кишки, рак почки, лимфомы. Все первичные опухоли были подтверждены данными морфологических исследований, что позволяло проводить верификацию очаговых изменений в костях по данным методов лучевой диагностики. Учитывая множественность поражения у 237 больных, в исследование включен анализ нескольких метастатических очагов различных костных локализаций у одного больного. Достоверность разработанных критериев и признаков подтверждена продолжительным (не менее 12 месяцев с начала лечения) периодом наблюдения объектов исследования и первичной опухоли, корреляцией с клиническим состоянием пациентов, уровнем онкомаркеров. Полученные материалы обработаны методами вариативной статистики.

В рамках первичной диагностики, метастатического поражения костей при использовании современных методов визуализации получен ряд уникальных данных. К ним можно отнести сформированную по результатам обследования первой группы наблюдения классификацию типов

динамического контрастного усиления, характерную для злокачественного поражения костей. Классификация предусматривает 3 основных варианта контрастирования, общим признаком которых является - быстрое накопление парамагнетика в артериальную фазу в два и более раз. (Р ген.= 88,7%, + - 5,28%). Отдельно был выделен четвертый тип, характерный для компримированного или склерозированного сосудистого русла, и встречающийся при патологических переломах или посттравматическом остеосклерозе. Следует отметить, что исследование возможностей при МРТ-ДКУ костных структур относительно мягких тканей достаточно ново, и подобные работы проводятся до настоящего времени, однако предложенные классификации других авторов содержат, на наш взгляд, чрезмерную детализацию до 5-7 вариантов, не имеющих существенного клинического различия или проводятся по другим методикам. Так же в рамках научной новизны исследования, в отделении ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ был предложен адаптированный 5-ти фазный протокол динамического контрастного усиления, и оригинальный способ постпроцессинга данных называемый «методикой двойного построения», позволивший, как показал дальнейший анализ, оценивать эффект лекарственной терапии на более ранних сроках.

Второй кластер данных содержит результаты обследования костных метастазов с помощью методики диффузионно-взвешенных изображений. На этом основании можно утверждать, что остеолитические очаги имеют наиболее высокий измеряемый коэффициент диффузии находящийся в диапазоне $1,1 - 2,1 \times 10^{-3}$, а остеобластические - сниженные относительно них значения $0,7 - 1,1 \times 10^{-3}$. При анализе неспецифических изменений в 75% был выявлен уровень диффузии не превышающий $0,8 \times 10^{-3}$, однако в 20% значения ИКД равнялись $0,9 - 1,3 \times 10^{-3}$, что в рамках дифференциальной диагностики снижало ценность данного признака. В 5% были отмечены чрезвычайно высокие значения диффузии на уровне $2,5 \times 10^{-3}$, что соответствовало аневризмальной костной кисте и другим аналогичным жидкостным структурам неспецифической этиологии. В связи с этим,

следует отметить важное отличие полученных данных по костным структурам от аналогичных работ по исследованию ИКД в паренхиматозных органах и лимфатических узлах - в них указывается на однозначное снижение измеряемого коэффициента диффузии при наличии опухолевой ткани (Barabasz, 2014). Имеется предположение, что это обусловлено изначально низкой степенью диффузии в костях (до $0,4 \times 10^{-3}$), обусловленное принципом структурной организации костной ткани, и литические процессы ускоряют процессы диффузии. Тем не менее, при наличии экстраоссального мягкотканого компонента показатели диффузии в них находятся на относительно низком уровне и в целом соответствуют значениям ИКД в метастазах паренхиматозных органов, что было определено в 43 измерениях.

В работе была осуществлена попытка проанализировать данные ДКУ при мультиспиральной компьютерной томографии, в результате были получены неоднозначные данные. С одной стороны было подтверждено невозможность это сделать при оценке остеобластических очагов, с другой стороны, при наличии полостей костной деструкции в 30% наблюдений удалось построить кривую накопления, имеющую, как показал анализ, вспомогательное значение.

Большой практический интерес вызывает гибридное исследование ОФЭКТ/КТ. В режиме слияния, или «fusion», основным преимуществом является значительное повышение удобства организации работы врача-рентгенолога, за счет наличия всей необходимой информации в одном рабочем поле. Это существенно сокращает время анализа и сводит к минимуму погрешность измерений, которая неизбежно возникает в случаях необходимости сопоставления результатов исследований, выполненных на различных аппаратах.

В дальнейшем проведен разбор ограничений изучаемых методов первой и второй групп наблюдения, проведен сравнительный анализ показателей диагностической информативности. На основании полученных данных,

можно утверждать, что наилучшими показателями обладает мультипараметрическая МРТ с использованием диффузионно-взвешенных изображений, и динамического контрастного усиления. ОФЭКТ/КТ является вспомогательным методом при недостаточности данных остеосцинтиграфии, что так же частично находит отражение в последних работах европейских исследователей (Bombardieri et. al., 2015).

В рамках практического использования полученных научных данных, разработаны дифференцированные показания применения современных методов в первичной диагностике метастатического поражения костей. Таким образом, остеосцинтиграфия наиболее целесообразна:

- при опухолях с преимущественно остеобластическим поражением
- при безболевого течения метастатического процесса
- при локализации очагов в добавочном скелете

мпМРТ наиболее эффективна:

- при инфильтративно-диффузном поражении костного мозга
- при остеолитическом и смешанном типе поражения черепа, позвоночного столба, костей таза, оценке экстраоссальных мягкотканых компонентов
- при отсутствии выраженного болевого синдрома (до 7-8/10 баллов)

МСКТ как метод диагностики наиболее эффективна:

- при смешанном или остеобластическом характере поражения костных структур грудной клетки, верхнего плечевого пояса
- при выраженном болевом синдроме
- при оценке патологических переломов

Еще одной нетривиальной задачей практического здравоохранения представляется дифференциальная диагностика единичных очагов в костях у пациентов с верифицированным первичным злокачественным новообразованием, что при отсутствии других отдаленных метастазов, может является критерием генерализации онкологического процесса. Основную

проблему представляют очаги диаметром 1-2 см, т.к. при больших размерах, во-первых, появляются более характерные семиотические признаки той или иной патологии, а во-вторых, возрастает вероятность появления множественных поражений, что существенно добавляет диагностической информации. В рамках этой задачи был разработан принцип «8 диагностических элементов», включающий интенсивность сигнала в T1ВИ, T2ВИ, STIR-последовательности, интенсивность сигнала и значения ИКД по данным ДВИ, плотность очага, измеряемую в единицах Хаунсфилда и коэффициент дифференцированного накопления по данным радионуклидного исследования. Представлены референтные значения каждого показателя и на основании результатов обследования больных сделано предположение, что при совпадении всех 8 параметров диагноз метастатическое поражение костей имеет условные 100%. При этом следует отметить, что в научных исследованиях крайне редко встречается вероятность 100%, даже при морфологических исследованиях вероятность ошибки может достигать 19% , например, при меланоме (Patrawala S, et. al., 2016). Тем не менее, результаты анализа 643 метастатических костных очагов, а так же 367 неспецифических изменений позволили принять данную условность к практическому использованию.

Подводя итог первому этапу работы, отметим, что сочетанный анализ двух диагностических методов в каждой группе позволил сделать вывод о том, что суммарно в исследовании преобладал смешанный характер поражения – 264 очагов, в то время как остеолитические очаги определялись в 223 наблюдениях, а остеобластические в 161. Подчеркнем, что полученные данные, в целом, совпадают с данными литературы о превалирующем смешанном характере поражения. Проведенное исследование показало достаточно значимую разницу отображения крайних проявлений остеолитических и остеобластических процессов, каждое из которых имеет свои сложности диагностики при том или ином лучевом методе. Это позволяет сделать вывод о необходимости дифференцированного подхода

так же и в оценке состояния костных структур в зависимости от локализации и предполагаемого вида дальнейшего лечения.

Второй этап работы включал результаты мониторинга консервативного лечения 255 больных с метастатическим поражением костей. Как показал анализ, основным признаком прогрессирования является появление новых очагов поражения по данным любого метода визуализации. Этот признак является вполне очевидным и давно известным, задача же исследования заключалась сформулировать максимально ранние критерии положительной или отрицательной динамики лечения т.е., до появления новых очагов. На основании полученных данных, что по данным остеосцинтиграфии решить подобную задачу представляется крайне затруднительно, однако, при известном изначально характере поражения, с учетом динамики КДН можно предположить тот или иной эффект терапии. Как показало исследование, наибольшей эффективностью обладает мультипараметрическая магнитно-резонансная томография, однако и она имеет определённые ограничения. Из наиболее значимых следует отметить сложности проведения процедуры при выраженном болевом синдроме, плохое состояние сердечно-сосудистой системы пациентов, получающих химиотерапию, в результате чего корректное проведение протокола динамического контрастного усиления затруднено. В этих случаях мпМРТ может заменена ОФЭКТ/КТ, которое к тому же может сжато до любого моно-метода в отдаленном периоде наблюдения. Этот вывод так же подтверждается тем обстоятельством, что в отдаленный период (более 1 года) ни в одном из наблюдений не было отмечено полной резорбции очагов патологического костеобразования до восстановления исходной плотности, сопоставимой с плотностью аналогичных неизменных структур. Это позволило предположить о целесообразности применения ОСГ в отдаленный период наблюдения при остеобластическом поражении, т.к. уровень фиксации РФП при реактивном терапевтическом патоморфозе никак не может превышать уровень гиперфиксации радиометки при прямых остеопролиферативных процессах.

Большой практический интерес представляет группа пациентов с так называемым не определенным эффектом лечения или разнонаправленной динамикой. Последнее состояние может быть представлено несколькими различными вариантами, наиболее часто встречающееся из которых заключается в отсутствии существенных видимых изменений в одних объектах, например, пораженных лимфатических узлах, и наличие изменений (отрицательных или положительных) в первичном опухолевом очаге. Сложность интерпретации результатов лечения заключается при возникновении следующей клинической ситуации: по данным проведенных исследований имеется положительная динамика первичной опухоли (уменьшение размеров, изменение структуры, снижение метаболической активности), однако определяется появление новых метастатических поражений. Исключительного внимания, в таких наблюдениях, требует оценка единичных или единственных структурных изменений, т.к. с увеличением количества заинтересованных локализаций вероятность метастатического поражения значительно повышается. Решение этой проблемы представляется в своевременном использовании разработанного нами принципа «8 диагностических элементов».

В завершении второго этапа работы представляется целесообразным указать основные причины ошибок трактовки результатов лечения по данным остеосцинтиграфии, мультиспиральной компьютерной и мультипараметрической магнитно-резонансной томографии:

- отсутствие исходных корректных данных до исследования.
- наличие сопутствующих заболеваний осевого скелета, в том числе постлучевые реакции
- малые размеры выявляемых изменений
- несоответствие клинической и рентгенологической картины.
- выраженный болевой синдром или тяжелое общее соматическое состояние пациента, не позволяющее корректно проводить мпМРТ-исследование.

Так же определённую практическую ценность имеет знание существующих ограничений лучевых методов исследования в оценке лечения. К ним относятся:

- Повышение плотности остеобластических метастазов по данным МСКТ при отсутствии новых очагов может соответствовать посттерапевтическому остеосклерозу или прогрессированию заболевания.
- Наличие «суперскана» при остеосцинтиграфии не позволяет выявить прогрессирование заболевания.
- Показатели DWI (интенсивность +ИКД) в костных структурах могут повышаться в результате воздействия гемопоэтических факторов роста, применяемых при проведении химио-лучевой терапии, что может приводить к ложноположительному заключению о прогрессировании заболевания.
- У пациентов с онкологическим лечением в анамнезе результаты МРТ-ДКУ, ДВИ в костях могут быть индивидуальными.

На основании выявленных ограничений и анализа ошибочных интерпретаций установлены следующие показания к использованию современных методов визуализации в оценке лечения костных структур:

-МРТ предпочтительна при контроле состояния лекарственного лечения (гормоно-химиотерапия), особенно при использовании бисфосфонатов. По данным ОСГ средние значения включения РФП в очаге метастатического поражения характерны как при переходе его в смешанный тип, так и при репаративных процессах.

-ОСГ предпочтительна при системной лучевой терапии т.к. является методом моделированного эффекта (схожие принципы включения в костный метаболизм и аккумуляции препаратов фосфатов Технеция и Стронция-89 хлорида).

-ОФЭКТ/КТ при оценке раннего эффекта у больных с болевым синдромом получавших дистанционную лучевую терапию вследствие того, что динамика аккумуляции РФП (метаболических изменений) опережает структурные изменения (изменение размеров), а развитие постлучевого остеосклероза в отсроченный период достоверно визуализируется при КТ.

Можно сделать вывод, что совместный анализ результатов двух методов, значительно повышает диагностические возможности, в том числе за счет использования остеосцинтиграфии всего тела дающей представление о метаболизме костной ткани, а так же позволяющей выявлять наличие или отсутствие дополнительных очагов, не попадающих в зону исследования при магнитно-резонансной томографии. Наибольшую трудность представляют неспецифические воспалительные процессы за счет определенной активности происходящих изменений, возникающих после проведения лучевой терапии на область таза при раках тела и шейки матки, раке предстательной железы, раке прямой кишки.

Итого, суммируя все имеющиеся данные, сформулированы критерии регресса и прогрессирования метастатического поражения костей по данным изучаемых методов медицинской визуализации в зависимости от сроков и характера поражения. Основной сложностью оценки раннего положительного эффекта в костных очагах является отсутствие уменьшения их размеров, за исключением экстраоссальных мягкотканых компонентов.

В рамках практического применения полученных данных представляется логичным более доступно сформулировать полученные критерии, что можно сделать, используя принцип «8 диагностических элементов». На основании этого в работе представлены 4 таблицы в зависимости от эффекта проводимой терапии и характера костного поражения.

Таким образом, подводя итог работе, можно говорить о высокой эффективности методов мультипараметрической магнитно-резонансной томографии и однофотонно-эмиссионной компьютерной томографии совмещенной с компьютерной томографией в диагностике и оценке

результатов консервативного лечения метастатического поражения больных. Динамическое контрастное усиление является важнейшей методикой для оценки результатов проведенного химио-лучевого лечения у пациентов со вторичным поражением костей. Основное значение имеют скорость и уровень накопления парамагнетика в артериальную фазу, скорость выведения в отсроченные фазы, при этом для постпроцессинга изображений предпочтительно использовать методику «двойного построения». Следует помнить, что указанные характеристики могут в определенной степени различаться в зависимости от типа первичной опухоли, стадии заболевания, типа метастаза, уровня терапевтического патоморфоза, в связи с чем, полученные результаты ДКУ необходимо оценивать по отношению к неизменным аналогичным анатомическим структурам, сосудистому руслу, а так же данным предыдущего исследования. Анализ результатов работы показал, что диффузионно-взвешенная МРТ относительно трудна в практическом исполнении, однако при правильных настройках и соблюдении всех технических регламентов является одним из важнейших инструментов современной диагностики. ДВИ-МРТ может использоваться в качестве первичной быстрой бездозовой методики, за счет своей высокой чувствительности, позволяющей получить принципиальный ответ есть или нет очаговые изменения в позвоночнике, костях таза. В сравнении с ОСГ метод ОФЭКТ обладает более высокой чувствительностью, однако относительно низкой специфичностью и точностью. Эта проблема может быть в значительной мере устранена путем выполнения компьютерной томографии в гибридных системах, без дополнительной транспортировки пациента, что существенно оптимизирует алгоритм обследования и анализ результатов исследования врачом- рентгенологом за счет преемственности и совместимости полученных изображений. Разработанный принцип «8 диагностических элементов» рекомендован коллективом авторов к практическому использованию в большинстве направлений онкологической остеологии, включающих первичную (дифференциальную) диагностику

очаговых изменений костных структур как единичного так и множественного характера, оценку результатов лекарственного и лучевого лечения костных метастазов, оценку результатов при разнонаправленной динамики течения онкологического процесса. Перспективным представляется выявление корреляции между уровнем накопления парамагнетика, значением измеряемого коэффициента диффузии, уровнем фиксации радиоизотопа и плотностью наблюдаемого метастатического очага с последующей разработкой унифицированной шкалы. Возможно, полученные результаты позволят экстраполировать данные одного метода на другой, например, при динамическом контроле, что и является темой нашего дальнейшего исследования.

ВЫВОДЫ.

1. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография обладает наиболее высокими показателями диагностической информативности в первичной диагностике метастатического поражения костных структур (Se – 88,4%, Sp – 90,1%, Ac- 89%), в сравнении с мультиспиральной компьютерной томографией (Se – 84,4%, Sp – 88,2%, Ac – 85,9%) и радионуклидными методами исследования (Se – 92,3%, Sp- 68,8%, Ac- 83,7%).
2. Остеосцинтиграфия как метод первичной диагностики костных метастазов показана при опухолях с преимущественно остеобластическим поражением, при безболевого течения метастатического процесса, при локализации очагов в добавочном скелете - при отсутствии четких данных остеосцинтиграфии должна быть дополнена ОФЭКТ/КТ. МпМРТ как метод диагностики наиболее эффективна при инфильтративно-диффузном поражении костного мозга, при остеолитическом и смешанном типе поражения черепа, позвоночного столба, костей таза, оценке экстраоссальных компонентов, при уровне болевого синдрома до 8/10 баллов.
3. При выполнении МР-динамического контрастного усиления для диагностики очаговых изменений в костях оптимален 5-фазный протокол сканирования, с выполнением поздней отсроченной фазы на 5+ минуте. Для оценки раннего терапевтического ответа при диффузно-инфильтративном или мелкоочаговом типе метастатического поражения рекомендуется использование оригинальной методики постпроцессинга. Использование КТ-динамического контрастного усиления для диагностики метастатических изменений в костях нецелесообразно.
4. МРТ предпочтительна при оценке результатов лекарственного лечения инфильтративной формы костных метастазов, особенно при использовании бисфосфонатов. ОСГ может являться методом диагностики и прогноза при

проведении системной лучевой терапии. ОФЭКТ/КТ эффективна при оценке раннего эффекта у больных с болевым синдромом получавших дистанционную лучевую терапию. Наибольшей эффективностью при остеолитическом поражении обладает сочетание методов ОСГ и мпМРТ, а при остеобластическом - ОСГ и МСКТ (ОФЭКТ/КТ).

5. По данным мпМРТ ранними критериями положительного эффекта консервативного лечения метастатического поражения костей являются: снижение интенсивности сигнала в режиме STIR, снижение уровня и скорости накопления парамагнетика в артериальную фазу более 25% с появлением эффекта «задержки контрастирования», уменьшение скорости выведения в отсроченные фазы, уменьшение значений ИКД по данным диффузионно-взвешенных изображений более 25%; поздними - формирование кистозных полостей, участков жировой конверсии костного мозга. По данным МСКТ при остеолитическом поражении - появление участков остеосклероза, при остеобластическом - снижение плотности. По данным ОСГ, ОФЭКТ – отсутствие новых очагов, или изменение характера фиксации радиометки на противоположный.
6. При отсутствии новых очагов поражения критерием прогрессирования являются: по данным МРТ - повышение максимального уровня и скорости накопления парамагнетика в артериальную фазу, а так же увеличение скорости выведения в отсроченные фазы, изменение значений измеряемого коэффициента диффузии более 25%. По данным МСКТ - увеличение полостей деструкции при остеолитическом или смешанном типе поражения. По данным остеосцинтиграфии прогрессирование можно предполагать при усилении первично- определяемого характера фиксации РФП.
7. У пациентов с диагностированным ЗНО и наличием оссалгии рекомендуется замена остеосцинтиграфического исследования выполнением мпМРТ на область болевого синдрома.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. При недостаточности данных стандартных режимов МРТ у пациентов с онкологическим анамнезом и выявленными единичными очагами в костях рекомендуется дополнять исследование МР- динамическим контрастным усилением и диффузионно-взвешенными изображениями, данными МСКТ, ОСГ с использованием принципа «8 диагностических элементов».
2. Оценка результатов химио-лучевого лечения костных метастатических изменений с использованием измеряемого коэффициента диффузии должна учитывать остеолитический и остеобластический варианты поражения, ввиду возможности повышения ИКД в остеобластических очагах при положительной динамике. Так же следует анализировать костный и мягкотканые компоненты отдельно т.к. полученные значения имеют изначально высокий и низкий уровень соответственно.
3. При оценке результатов химио-лучевого лечения для постпроцессинга данных МРТ-ДКУ рекомендуется использование методики «двойного построения» уменьшающей эффект математического усреднения и позволяющей оценить эффект терапии на более раннем этапе.
4. Во избежание ошибочных интерпретаций результатов лечения по данным мпМРТ необходимо учитывать исходный тип кривой контрастирования и уровень ИКД в очаге поражения (до начала терапии), а так же значения ДКУ в магистральных сосудах. Для корректной оценки проводимого лечения метастатического поражения костей рекомендуется использовать диагностический метод, применявшийся при первичной диагностике.
5. При морфологических формах ЗНО, предполагающих преимущественно остеолитический тип поражения, для минимизации ложно-отрицательных результатов данные остеосцинтиграфии рекомендуется дополнять ОФЭКТ/КТ исследованием без контрастного усиления.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Ахадов Т.А., Панов В.О., Айххофф У. Магнитно-Резонансная Томография спинного мозга и позвоночника. Москва, ВИНТИ 2000. С.231
2. Бахтиозин Р.Ф., Сафиуллин Р. Р. Диффузионно-взвешенное изображение всего тела в диагностике онкологических заболеваний. // Кубанский научный медицинский вестник. 2010. № (6). С16-20.
3. Большакова С.А., Хмелевский Е.В., Добровольская Н.Ю., Бычков Ю.М. Изменение болевого синдрома при проведении лучевой терапии и введении бисфосфонатов у пациенток с метастатическим поражением костей при раке молочной железы. // Вестник РНЦРР. 2012. Т4. №12. С.15.
4. Борисов П.Г, Лапшин И.М, Коржиков А.В, Анфилов С.В и соавт. Продолженный рост и рецидивы опухолей костей при различных лечебных мероприятиях / П.Г. Борисов, И.М. Лапшин, А.В. Коржиков и соавт // 1-ый Российско-Чешский медицинский форум. Сборник материалов. г. Челябинск, 2006. С.123- 126.
5. Бродецкий Б.М., Морозов С.П., Крючков М.И., Зинина Е.А. МРТ ВСЕГО ТЕЛА в выявлении костных метастазов. // Онкохирургия. 2011. Т3. №2, С16.
6. Брюзгин В.В. Возможности лечения хронической боли у онкологических больных / В.В.Брюзгин // Дни Российского онкологического научного центра им. Блохина РАМН в Самарской области (материалы III конференции).- Самара, 2007. - С.20-24.
7. Брюзгин В.В. Современные возможности оптимального лечения хронической боли у онкологических больных //Рус.мед.журн. 2004. Т.12, №11.-С.670-675.
8. Ваганов Н.В. Клиническое значение радионуклидной скинтиграфии в дифференциальной диагностике злокачественных костных опухолей / Н.В. Ваганов, А.В. Важенин // Высокие технологии в онкологии: материалы V Всерос. съезда онкологов. — Казань, 2000. Т. I. С. 273-274.
9. Важенин А.В. Оценка непосредственных результатов дистанционной лучевой терапии костных метастазов злокачественных опухолей / А.В. Важенин, А.В. Турбина, Т.М. Шарабура и др. // Комплексная лучевая диагностика социально значимых заболеваний. - Челябинск, 2003. С.105-106.
10. Валиев А.К. Вертебропластика в лечении пациентов с метастатическим поражением позвоночника / А.К. Валиев, Р.А. Сетдинов, Э.Р. Мусаев и соавт. // VI съезд онкологов и радиологов СНГ. Материалы съезда. Баку, 2006. С.183.
11. Веснин А.Г., Семенов И.И. – Атлас лучевой диагностики опухолей опорно-двигательного аппарата: Часть 1: Опухоли скелета. – СПб.: «Невский Диалект», 2002. С.6.
12. Вышинская Г. В. Результаты лечения больных раком молочной железы с костными метастазами / Г. В. Вышинская, З. П. Михина, В. С. Данилова и др. // Соврем. Онкология. -2004.-Т.6, №4. С.158-163.
13. Гележе П.Б., Морозов С.П., Мандельблат Ю.Э., Либсон Е.И. Что нового в критериях оценки онкологических заболеваний в лучевой диагностике: recist vs percist? //Лучевая диагностика и терапия. 2014. № 2(5). С.28-36.
14. Гулидов И. А. Крылов В. В., Лукьянова Е. В., Рыжков А.Д., Нечушкин М.И., Иванова И. Н. Паллиативная лучевая терапия костных метастазов рака молочной железы. // Медицинская физика. 2010. № (3). С.5-10

15. Демешко П. Д., Суконко О. Г., Красный С. А., Роль остеосцинтиграфии в диагностике метастатического поражения костей скелета у пациентов с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии по поводу рака предстательной железы. // Онкоурология. 2012, №4. С.70-77.
16. Дюкаев В. В. Позитронно-эмиссионная томография: сущность метода, достоинства и недостатки. // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2013, Т3, №11 С:1196.
17. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). // под редакцией Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. Москва РИИС ФИАН, 2015. С4.
18. Знаменский И.А., Сервули Е.А., Страбыкин Д.С., Кондаков А.К. Опыт применения препарата Резоскан, 99mTc в диагностике метастатического поражения костной ткани. // Онкология. Журнал им. П.А.Герцена. 2013. Т1. №3. С69-72.
19. Иванова И.Н. Лечение болевого синдрома у больных раком молочной и предстательной железы с костными метастазами с помощью дистанционной лучевой терапии / И.Н.Иванова, И.А. Гудилов, Е.В. Лукьянова // Материалы 2-го Всероссийского национального конгресса по лучевой диагностике и терапии. - М., 2008. - 111-112 с.
20. Калантаев Д. Б. Место радионуклидной диагностики в алгоритме раннего выявления костных метастазов рака легкого, молочной и предстательной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.Б. Калантаев. –Уфа, 2006. -24с.
21. Калантаев Д.Б. О значении рационального применения методов лучевой диагностики в выявлении костных метастазов злокачественных опухолей / Д.Б. Калантаев, А.В. Важенин, М.В. Ростовцев и соавт. // «Радиология - 2007». - Астана, 2007. - С.128-131.
22. Карельская Н.А., Кармазановский Г.Г. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография всего тела. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2010. №8. С.57.
23. Кармазановский Г.Г. Спиральная компьютерная томография: болюсное контрастное усиление. Москва. Видар 2005. - 14-101 с.
24. Красный С.А., Демешко П.Д., Ролевич А. И., Земко Л.Г. Роль остеосцинтиграфии в диагностике метастатического поражения костей скелета при раке предстательной железы. //Онкологический журнал. 2010. Т4. 2(14). С5-10.
25. Крживицкий П.И. : Клиниколучевая диагностика метастатического поражения скелета. // Практическая онкология. 2011. Т. 12, №3. С. 113-114.
26. Криживицкий П.И., Канаев С.В., Новиков С.Н., Жукова Л.А., Пономарева О.И. ОФЭКТ-КТ в диагностике метастатического поражения скелета. –Вопросы онкологии. 2014. Т:60, (1) С. 56-63.
27. Крылов В.В., Дроздовский Б.Я., Цыб А.Ф. Радионуклидная терапия при метастатических поражениях костей. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2006. Т.51. №3. С.65.
28. Кузнецов В.В., Зотов П.Б. Метастатическое поражение скелета: вопросы диагностики//Академический журнал Западной Сибири. 2013. Т.9. № 1. С.26.

29. Кундин В.Ю., Сатир М.В., Новерко И.В. Современные аспекты применения трехфазной остеосцинтиграфии в диагностике поражений опорно-двигательного аппарата. // Украинский радиологический журнал. 2012. Т20. N3. С310-312.
30. Линденбратен Л.Д., Королюк И.П. Медицинская радиология и рентгенология. Москва. - 1993.
31. Лупаенко И.Я., Мрачковская А.И., Зеленый А.И., Гордеев Ю.Г. Возможности раннего выявления метастазов рака предстательной железы в кости. // Дальневосточный медицинский журнал. 2012. №2. С.125-128.
32. Максимов С.А., Павлючек А.С., Шлапакова А.В. Частота выявления костных метастазов при раке различных локализаций по данным радиоизотопного исследования // Материалы VII Всероссийского конгресса рентгенологов и радиологов. – Владимир, 1996. С.129.
33. Меньшикова Е.С. Паллиативное лечение больных с костными метастазами злокачественных опухолей с использованием стронция-89 хлорида // дисс.. канд. мед. наук. Москва, 2008. С13.
34. Многотомное руководство по патологической анатомии/ под ред. А. И.Струкова. – М., 1969. – Т.2. – 123 с.
35. Модников О.П. Костные метастазы рака молочной железы: патогенез, клиника, диагностика и лечение /О.П. Модников, Г.А.Новиков, Родионов В.В. –М., 2001. - 256с.
36. Модников О.П. Современные подходы к лечению множественного метастатического поражения костей / О.П. Модников, Г.А. Новиков, В.В. Родионов // курс лекций по паллиативной помощи онкологическим больным /под ред. Г.А. Новикова, В.И. Чисова, О.П. Модникова.- М., 2004. Т1.С.493-540.
37. Моисеенко В.М. Лечение больных солидными опухолями с метастатическим поражением костей /В.М. Моисеенко //Клиническая онкология (избранные лекции) /под ред. В.М Моисеенко, А.Ф. Урманчеевой.- СПб.,2006. Т.1. С.131-144.
38. Осипов О.В., Карякин А.В. Качество жизни пациентов после радикального лечения локализованного рака предстательной железы. // Вестник РНЦРР. 2013. № 4(13). С.17.
39. Павлов Д.Г., Трофименко И.А., Бойков И.В. Качественный и количественный анализ диффузионно-взвешенных изображений костного мозга в норме в различные возрастные периоды. // «Medline.ru». 2013. Т14, №3, С.773-788. <http://www.medline.ru/public/art/tom14/art62.html> (дата обращения: 08.09.2016).
40. Панышин Г.А. Эффективность дистанционной терапии метастатических поражений костей скелета у пациентов с гормонорезистентным раком предстательной железы /Г.А. Панышин, А.Д. Каприн, Е.В. Хмелевский и соавт. // Онкоурология. Материалы II конгресса российского общества онкоурологов. Тезисы. Москва 2007. С. 34.
41. Паша С.П., Терновой С.К. Радионуклидная диагностика. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 208 с.
42. Пташников Д.А. Комплексная лучевая диагностика злокачественных опухолей позвоночника / Д.А. Пташников, В.Д. Усиков, А.Д.Усикова и соавт. // Невский радиологический форум «Из будущего в настоящее». – Санкт-Петербург, 2003.- С.105.
43. Рамешвили Т.Е. Лучевая диагностика заболеваний позвоночника и спинного мозга (трудности и ошибки КТ и МРТ) / Т.Е. Рамешвили, Г.Е. Труфанов // Невский

- радиологический форум «Из будущего в настоящее». – Санкт-Петербург, 2003.- С. 59-60.
44. Рейнберг С.А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов. –Москва. - 1964. – Т2. –С.461-480.
 45. Рыжков А.Д., Ширяев С.В., Оджарова А.А., Аплеивеч Н.Н., Остеосцинтиграфия метастазов в кости с фосфатными соединениями, меченными ^{99m}Tc . // Медицинская радиология и радиационная безопасность 2007. Т:52. Н:4. С:62-68.
 46. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Панышин Г.А., Гафанов Р.А. Роль и место системной радиотерапии в комплексном лечении гормонрезистентного рака предстательной железы. // Вопросы онкологии. 2015. №1. С.31-33.
 47. Трофименко И.А., Павлов Д.Г., Берген Т.А. Методология диффузионно-взвешенных изображений всего тела. // Медицинская визуализация. 2013. №6. С.124-132.
 48. Труфанов Е. Г. Рентгеновская компьютерная томография: Руководство для врачей/Под ред. проф. Г.Е. Труфанова и С.Д. Рудя. – СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2008. – 1183 – 1189с.
 49. Хмелевский Е.В., Боженко В.К., Панышин Г.А. и др. Факторы прогноза эффективности лучевой терапии метастатических поражений скелета.//Российский онкологический журнал. 2006. №4. С.16-19.
 50. Чиссов В.И., Давыдов М.И, Онкология: нац. руководство. М. ГЭОТАР-Медиа, 2008. С.863.
 51. Чиссов В.И., Тепляков В.В., Седых С.А., Франк Г.А. Вертебро- и остеопластика в лечении пациентов с опухолевыми поражением костей. // Росс. онколог. журнал. 2009. №(3). С4-8.
 52. Чойнозов Е. Л., Балацкая Л.Н., Дубский С.В., Чижевская С.Ю., Куприянова И.Е., Красавина Е.А. Качество жизни онкологических больных. Монография, Томск, Печ.Ман. 2011. С.152.
 53. Шавладзе З.Н, Березовская Т.П., Неледов Д.В, Лукьянова Е.В. Диагностика метастатического поражения скелета у больных раком молочной железы: сравнительная оценка МРТ ВСЕГО ТЕЛА и сцинтиграфии скелета. // Медицинская визуализация. 2008. №3. С.105-116.
 54. Шотемор Ш.Ш. К дифференциальной рентгенодиагностике остеопорозов позвоночника // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1975.- № 6. – С.79-88.
 55. Электронное периодическое издание «Онкология». <http://www.oncology.ru/specialist/treatment/standards/bone/spine.pdf> дата обращения 1.09.16.
 56. Agrawal A, Purandare N, Shah S, Puranik A, Banavali S, Rangarajan V. Response assessment in metronomic chemotherapy: RECIST or PERCIST? // Indian J Nucl Med. 2014. N.29(2). P. 74-80.
 57. Ahlawat S, Khandheria P, Subhawong TK, Fayad LM. Differentiation of benign and malignant skeletal lesions with quantitative diffusion weighted MRI at 3T. // Eur J Radiol. 2015. N.84(6). P.1091-7.

58. Al Nakouzi N, Bawa O, Le Pape A, et. all. The IGR-CaP1 xenograft model recapitulates mixed osteolytic/blastic bone lesions observed in metastatic prostate cancer. // *Neoplasia*. 2012. N.14(5). P. 376-87.
59. Alba E, Calvo L, Albanell J, De la Haba JR, Arcusa Lanza A, Chacon JI, Sanchez-Rovira P, Plazaola A, Lopez Garcia-Asenjo JA. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. // *Ann. Oncol.* 2008. N. 23(12). P.3069
60. Amri R, Bordeianou LG, Sylla P, Berger DL. Variations in Metastasis Site by Primary Location in Colon Cancer. // *J Gastrointest Surg*. 2015. y 2. [Epub ahead of print]
61. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Gkiomisi A, Bisbinas I et al. Comparative effect of zoledronic acid versus denosumab on serum sclerostin and dickkopf-1 levels of naive postmenopausal women with low bone mass: a randomized, head-to-head clinical trial. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. N.98(8). P.3206-12.
62. Andrea T. D. Skeletal Metastasis. // *Surgical Pathology Clinics*. 2012. V.5, N 1. P. 287-300.
63. Barabasch A., Kraemer N.A., Ciritsis A., et al. Diagnostic accuracy of diffusion-weighted magnetic resonance imaging versus positron emission tomography/computed tomography for early response assessment of liver metastases to Y90-radioembolization. *Invest Radiol*. 2015. V. 50. No. 6. P. 409-415.
64. Bekelman JE, Epstein AJ, Emanuel EJ. Single- vs multiple-fraction radiotherapy for bone metastases from prostate cancer. // *JAMA*. 2013. N.310(14). P.1501
65. Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, Chen LL, Podoloff DA. We should desist using RECIST, at least in GIST. // *J Clin Oncol*. 2007. V.1. N.25(13). P.1760-4.
66. Berquist T.H. *MRI of the Musculoskeletal System*, 5 ed. – Lippincott Williams and Wilkins. 2006. P.875-902.
67. Bertelli G, Paridaens R Optimal sequence of hormonotherapy in advanced breast cancer. // *Curr Opin Oncol*. 2006. N. 18(6). P.572-7.
68. Blackledge MD, Collins DJ, Tunariu N, Orton MR, Padhani AR, Leach MO, Koh DM . Assessment of treatment response by total tumor volume and global apparent diffusion coefficient using diffusion-weighted MRI in patients with metastatic bone disease: a feasibility study. // *PLoS*. 2014. N.7. 9(4):e91779.
69. Bley TA, Wieben O, Uhl M. Diffusion-weighted MR imaging in musculoskeletal radiology: applications in trauma, tumors, and inflammation. // *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2009. N.17(2). P.263-75.
70. Bombardieri E, Setti L, Kirienko M, Antunovic L, Guglielmo P, Ciocia G. Which metabolic imaging, besides bone scan with ^{99m}Tc-phosphonates, for detecting and evaluating bone metastases in prostatic cancer patients? An open discussion. // *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2015. N.59(4). P.381-99.
71. Botsa E, Mylona S, Koutsogiannis I, Koundouraki A, Thanos L. CT image guided thermal ablation techniques for palliation of painful bone metastases. // *Ann Palliat Med*. 2014. N.3(2). P.47-53.
72. Bowtell R. Medical imaging: Colourful future for MRI. // *Nature*. 2008. N.453(7198). P. 993-4

73. Brandon D, Alazraki A, Halkar KR, Alazraki NP. The Role of Single-Photon Emission Computed Tomography and SPECT/Computed Tomography in Oncologic Imaging. // *Seminars in Oncology*. 2011. V. 38. N.1. P.87-108.
74. Bretsch M, Fränze A, Merz M, Hillengass J, Semmler W, Bendl R Assessing treatment response of osteolytic lesions by manual volumetry, automatic segmentation, and RECIST in experimental bone metastases. // *Acad Radiol*. 2014. N.21(9) P.1177-84.
75. Bristow AR, Agrawal A, Evans AJ, Burrell HC, Cornford EJ. Can computerised tomography replace bone scintigraphy in detecting bone metastases from breast cancer? A prospective study. // *Breast*. 2008. V.17. N.1. P.98-103.
76. Brook R.C., Tung K., Oeppen R. Batson's plexus and retrograde venous spread of malignancy: a pictorial review. // *Cancer Imaging*. 2014. N.14. P. 40.
77. Carl A. Burtis Edward R. Ashwood, and David E. Bruns Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 2012, Fifth Edition. Chapter 52. P. 1733-1801.
78. Castell F, Cook GJ. Quantitative techniques in 18FDG PET scanning in oncology. // *Br. J. Cancer*. 2008. N.98(10). P.1597-601.
79. Chakraborty D, Bhattacharya A, Mete UK, Mittal BR. Comparison of 18F fluoride PET/CT and 99mTc-MDP bone scan in the detection of skeletal metastases in urinary bladder carcinoma. // *Clin Nucl Med*. 2013. N.38(8). P.616-21.
80. Chang Z, Wang C. Treatment assessment of radiotherapy using MR functional quantitative imaging. // *World J Radiol*. 2015. V.28. N.7(1). P.1-6.
81. Cheson BD. Staging and response assessment in lymphomas: the new Lugano classification. // *Chin Clin Oncol*. 2015. N.4(1). P.5.
82. Chiu N, Probyn L, Raman S, McDonald R, et. all: Radiological changes on CT after stereotactic body radiation therapy to non-spine bone metastases: a descriptive series. // *Ann Palliat Med*. 2016. N.5(2). P. 116-24.
83. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, Chen LL, Podoloff DA, Benjamin RS. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. // *J Clin Oncol*. 2007. V.1. N.25(13). P.1753-9.
84. Choy P, Garry A., Principles of MRI Physics. Abdominal Imaging. 2011. P.44-52.
85. Christopher J.P, Charito L. The Evolution of Nuclear Medicine and the Musculoskeletal System. // *Radiologic Clinics of North America*. 2009. V.47. N.3. P.505-532.
86. Chu S, Karimi S, Peck KK, Yamada Y, et al.. Measurement of blood perfusion in spinal metastases with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: evaluation of tumor response to radiation therapy. // *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013. V.15. N.38(22). P. 1418-24.
87. Ciray I, Aström G, Sundström C, Hagberg H, Ahlström H Assessment of suspected bone metastases. CT with and without clinical information compared to CT-guided bone biopsies. // *Acta Radiol*. 1999. N.38(5). P.890-5.
88. Clyde F., Nansy V., Anderson MW, Kaplan PA. Musculoskeletal MRI, Second Edition. 2009. Chapter 2. P.20-49.
89. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. // *Cancer Treat Rev*. 2001. N.27. P.165–176

90. Collignon J, Gennigens C., Jerusalem J., Muscoskeletal PET imaging assessment of response to therapy for bone metastases: is it still a challenge in oncology? // *PET Clinics*. 2010. V.5. N.3. P.311-326.
91. Costelloe CM, Murphy WA, Chasen BA - Musculoskeletal pitfalls in 18F-FDG PET/CT: pictorial review. // *AJR Am J Roentgenol*. 2009. N.193. P.26-30.
92. Cueva L, Liévano P, Navarro P, Arroyo E, Añaños M, et al.. Indication for bone scans in early breast cancer staging. // *Rev Esp Med Nucl*. 2009. N.28(6). P.273-7.
93. Daffner R.H., Lupetin A.R., Dash N., et al: MRI in the detection of malignant infiltration of bone marrow. // *AJR Am J Roentgenol* 1991. N.146. P.353-358
94. Damerla V, Packianathan S, Boerner PS, Jani AB. Recent developments in nuclear medicine in the management of bone metastases: a review and perspective. // *Am. J. Clin. Oncol*. 2005. N.28(5). P.513-20.
95. Diel I.J., Jaschke A., Solomayer E.F., Gollan C., Bastert G., Sohn C., et al: Adjuvant oral clodronate improves the overall survival of primary breast cancer patients with micrometastases to the bone marrow: a long-term follow-up. // *Annals of Oncology*. 2008. N.19. P.2007-2011.
96. Dietrich O, Biffar A, Baur-Melnyk A, Reiser MF. Technical aspects of MR diffusion imaging of the body. // *Eur J Radiol*. 2010. N.76(3). P.314-22.
97. Dotan ZA. Bone imaging in prostate cancer. // *Nat Clin Pract Urol*. 2008.N.5(8). P.434-44.
98. Dougall WC, Chaisson M. The RANK/RANKL/OPG triad in cancer-induced bone diseases. // *Cancer Metastasis Rev*. 2006. N.25(4). P.541-9.
99. Drobil-Unterberger A. Palliative radiation of bone metastasis in the spine for symptom control and stabilisation: indication and limits. // *Wien Med Wochenschr*. 2006. V.156 N.10. P.245-50.
100. Eitan A., Clemos M. Should a biopsy be recommended to confirm metastatic disease in women with breast cancer? // *Lancet Oncology*. 2009. V.10, N.10 P. 933-935
101. Evangelista L, Panunzio A, Polverosi R, Ferretti A, et. all. : Early bone marrow metastasis detection: the additional value of FDG-PET/CT vs. CT imaging. // *Biomed Pharmacother*. 2012. N.66(6). P.448-53.
102. Fakhri MG. Metastatic Colorectal cancer: Current state and future directions. // *J Clin. Oncol*. 2015. N.27. P.59-76. [Epub ahead of print]
103. Fujino M, Suzuki K, Nishio M, Nishiyama N, Osaka Y Strategy of radiation therapy for bone metastases and MSCC in breast cancer patients. // *Breast Cancer*. 2011.N.18(4). P. 238-43.
104. Gabriele D, Collura D, Oderda M, Stura I, et. all. Is there still a role for computed tomography and bone scintigraphy in prostate cancer staging? An analysis from the EUREKA-1 database. // *World J Urol*. 2016.N.34(4). P. 517-23.
105. Gaia Sch, Diana M. Tait, Tim W.R. Briggs, and Ian E. Smith A Solitary Bone Lesion in a Patient With Previous Breast Cancer and the Importance of Bone Biopsy: A Case Report and a Review of Guidelines Clinical Practice Points. // *Clinical Breast Cancer*. 2013.V.13. N.1. P.77-80.
106. Galasko CS. Mechanisms of lytic and blastic metastatic disease of bone. // *Clin Orthop Relat Res*. 1982. V. 169. P.20-7.

107. Gandage S, Kachewar S, Aironi V, Nagapurkar A. A comparative study of whole body DWIBS MRI versus bone scan for evaluating skeletal metastases. // *Australas Med J*. 2012. N. 5(12). P.619-22.
108. Gartrell BA, Saad F. Managing bone metastases and reducing skeletal related events in prostate cancer. // *Nat Rev Clin Oncol*. 2014. N.11(6). P.335-45.
109. Geith T, Schmidt G, Biffar A, Dietrich O et. all. Comparison of qualitative and quantitative evaluation of diffusion-weighted MRI and chemical-shift imaging in the differentiation of benign and malignant vertebral body fractures. // *AJR Am J Roentgenol*. 2012. N.199(5). P.1083-92.
110. Gonzalez-Angulo AM, Morales-Vasquez F, Hortobagyi GN. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. // *Adv Exp Med Biol*. 2007. N.608. P.1-22.
111. Grados F, Fechtenbaum J, Flipon E, Kolta S, et. all. Radiographic methods for evaluating osteoporotic vertebral fractures. // *Joint Bone Spine*. 2009. N.76(3). P. 241-7.
112. Guise TA, Mohammad KS, Clines G, Stebbins EG, Wong DH, Higgins LS, Vessella R, Corey E, Padalecki S, Suva L, Chirgwin JM. Basic mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic bone metastases. // *Clin Cancer Res*. 2006. V.15. N.12. P. 6213s-6216s.
113. Hall AC, Mattison RJ. New methods for assessing response in acute myeloid leukemia. *Curr Opin Hematol*. 2015. N.22(2). P.132-8.
114. Herneth AM, Ringl H, Memarsadeghi M, Fueger B, Friedrich KM, Krestan C. Diffusion weighted imaging in osteoradiology. // *Top Magn Reson Imaging*. 2007. N.18(3). P.203-12.
115. Hill T, D'Alessandro P, Murray K, Yates P. Prognostic factors following pathological fractures. // *ANZ J Surg*. 2015. N.85(3). P.159-63.
116. Homann G, Mustafa DF, Ditt H, Spengler W, Kopp HG, Nikolaou K, Horger M. Improved detection of bone metastases from lung cancer in the thoracic cage using 5- and 1-mm axial images versus a new CT software generating rib unfolding images: comparison with standard ¹⁸F-FDG-PET/CT. // *Acad Radiol*. 2015. V.22(4). P.505-12.
117. Hopfer O, Gawliczek A, Kiehl MG. Tumor-induced hypercalcemia. // *Internist (Berl)*. 2013. N.54(9). P.1043-50.
118. Horn P, Jakobsen EH, Madsen JS, Brandslund I. New Approach for Interpreting Changes in Circulating Tumour Cells (CTC) for Evaluation of Treatment Effect in Metastatic Breast Cancer. // *Transl Oncol*. 2014. N.7(6). P.694-701.
119. Houssami N, Costelloe CM. Imaging bone metastases in breast cancer: evidence on comparative test accuracy. // *Ann. Oncol*. 2012. V.23(4). P. 834-43.
- 120.
121. Huisman M, Lam MK, Bartels LW, Nijenhuis RJ, Moonen CT, Knuttel FM, Verkooijen HM, van Vulpen M. Feasibility of volumetric MRI-guided high intensity focused ultrasound (MR-HIFU) for painful bone metastases. // *J Ther Ultrasound*. 2014. N.10. P.2:16.
122. Husband JE, Guy R. Magnetic resonance imaging in oncology. - *Gut* - Dec 1992; 33(12); 1587-9.
123. Huyge V, Garcia C, Vanderstappen A, Alexiou J, Gil T, Flamen P. Progressive osteoblastic bone metastases in breast cancer negative on FDG-PET. // *Clin Nucl Med*. 2009. N.34(7). P.417-20.

124. International Agency for research on cancer. http://globocan.iarc.fr/Pages/DataSource_and_methods.aspx (дата обращения 1.09.16)
125. Ito S, Kato K, Ikeda M, Iwano S, Makino N, Tadokoro M. Comparison of 18F-FDG PET and bone scintigraphy in detection of bone metastases of thyroid cancer. // J. Nucl. Med. 2007. V.48(6). P. 889-95.
126. Jambor I, Kuisma A, Ramadan S, Huovinen R, Sandell M, Kajander S, Kemppainen J, Kauppila E. Prospective evaluation of planar bone scintigraphy, SPECT, SPECT/CT, 18F-NaF PET/CT and whole body 1.5T MRI, including DWI, for the detection of bone metastases in high risk breast and prostate cancer patients: SKELETA clinical trial. // Acta Oncol. 2015. N.2. P.1-9.
127. Jaramillo D. Whole-body MR imaging, bone diffusion imaging: how and why? // *Pediatr Radiol*. 2010. N. 40(6). P. 978-84.
128. Kato K, Iwano S, Ito S, Abe S, Fujita N, Yamashiro K, Yamamoto S, Naganawa S. Comparison of ¹⁸F-fluoride PET/CT, ¹⁸F-FDG PET/CT and bone scintigraphy (planar and SPECT) in detection of bone metastases of differentiated thyroid cancer: a pilot study. // *Br J Radiol*. 2014. N.87. P.1034.
129. Kayhan A, Yang C, Soylu FN, Lakadamyalı H, Sethi I, Karczmar G, Stadler W, Oto A. Dynamic contrast-enhanced MR imaging findings of bone metastasis in patients with prostate cancer. // *World J Radiol*. 2011. V.28. N.10. P.241-5.
130. Keller ET, Brown J. Prostate cancer bone metastases promote both osteolytic and osteoblastic activity. // *J Cell Biochem*. 2004. V.1 N.91(4). P.718-29.
131. Khoo MM, Tyler PA, Saifuddin A, Padhani AR. Diffusion-weighted imaging (DWI) in musculoskeletal MRI: a critical review. // *Skeletal Radiol*. 2011. N. 40(6). P. 665-81.
132. Khosla S, Bilezikian JP, Dempster DW, Lewiecki EM, Miller PD, Neer RM, Recker RR. Benefits and risks of bisphosphonate therapy for osteoporosis. // *J Clin Endocrinol Metab*. 2012. N.97(7). P.2272-82.
133. Kim HS, Kim JH, Choi DR. Single-lesion measurement per organ for assessing tumor response in advanced gastric cancer. // *Oncology*. 2015. N.88(2). P.69-75.
134. Kim YI, Kang HG, Kim JH, Kim SK. Closed intramedullary nailing with percutaneous cement augmentation for long bone metastases. // *Bone Joint J*. 2016. N.98-(5). P.703-9.
135. Kim YP, Kannengiesser S, Paek MY, Kim S, Chung TS, Yoo YH. Differentiation between focal malignant marrow-replacing lesions and benign red marrow deposition of the spine with T2*-corrected fat-signal fraction map using a three-echo volume interpolated breath-hold gradient echo Dixon sequence. // *Korean J Radiol*. 2014. N.15(6). P.781-91.
136. Koga S, Tsuda S, Nishikido M, Ogawa Y., et al. The diagnostic value of bone scan in patients with renal cell carcinoma. // *J Urol*. 2001. N.166(6). P. 2126-8.
137. Koh D.M., Blackledge M., Padhani A. R. et al. Whole-body diffusion-weighted MRI: tips, tricks, and pitfalls. // *Am. J. of Roentgenol*. 2012. N.199. P.252-262.
138. Kozlow W, Guise TA. Breast cancer metastasis to bone: mechanisms of osteolysis and implications for therapy. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2005. N.10(2). P.169-80.

139. Larson SR, Zhang X, Dumpit R, Coleman I, et. all.: Characterization of osteoblastic and osteolytic proteins in prostate cancer bone metastases. // *Prostate*. 2013. N.73(9). P.932-40.
140. Lecouvet FE, El Mouedden J, Collette L, Coche E, Danse E, Jamar F, Machiels JP. Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? // *Eur Urol*. 2012. N.62(1). P. 68-75.
141. Lee S, Jee WH, Jung JY, Lee SY, Ryu KS. MRI of the lumbar spine: comparison of 3D isotropic turbo spin-echo SPACE sequence versus conventional 2D sequences at 3.0 T. // *Acta Radiol*. 2015. N.56(2). P. 174-81.
142. Linton KD, Catto JW. Whole-body magnetic resonance imaging and prostate cancer metastases: a new gold standard of detection, but does it help us and at what cost? *Eur Urol*. 2012. N.62(1). P.76-7.
143. Liu NB, Zhu L, Li MH, Sun XR, Hu M, Huo ZW. Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in comparison to bone scintigraphy, CT and 18F-FDG PET for the detection of bone metastasis. // *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2013. V.14(6).P. 3647-52.
144. Low RN, Gurney J. Diffusion-weighted MRI (DWI) in the oncology patient: value of breathhold DWI compared to unenhanced and gadolinium-enhanced MRI. // *J Magn Reson Imaging*. 2007. N.25(4). P. 848-58.
145. Low RN. Diffusion-weighted MR imaging for whole body metastatic disease and lymphadenopathy. // *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2009. N.17(2). P.245-61.
146. Lukens JN, Gamez M, Hu K, Harrison LB. Modern brachytherapy. *Semin Oncol*. 2014. N.41(6). P.831-47.
147. Luna A, Vilanova JC, Alcalá Mata L. Total body MRI in early detection of bone metastasis and its indication in comparison to bone scan and other imaging techniques. // *Arch Esp Urol*. 2015 V. 68(3). P.371-90.
148. Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011. V.5 . N. 79(4). P.965-76.
149. Magland JF, Li C, Langham MC, Wehrli FW. Pulse sequence programming in a dynamic visual environment: SequenceTree. // *Magn Reson Med*. 2015. N3. P.7.
150. Mandrekar SJ, An MW, Meyers J, Grothey A, Bogaerts J, Sargent DJ. Evaluation of alternate categorical tumor metrics and cut points for response categorization using the RECIST 1.1 data warehouse. // *J Clin Oncol*. 2014. V.10 N.32(8). P.841-50.
151. Mantyh PW. Bone cancer pain: from mechanism to therapy. *Curr Opin Support. // Palliat Care*. 2014. N.8(2). P.83-90.
152. Maralani PJ, Lo SS, Redmond K, Soliman H, et. all. Spinal metastases: multimodality imaging in diagnosis and stereotactic body radiation therapy planning. // *Future Oncol*. 2016. N.15.
153. McQuay HJ, Collins SL, Carroll D, Moore RA, Derry S. Withdrawn: Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. // *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. N.11. P.1793.

154. Meeuse JJ, van der Linden YM, van Tienhoven G, Gans RO, Leer JW, Reyners AK, Efficacy of radiotherapy for painful bone metastases during the last 12 weeks of life: results from the Dutch Bone Metastasis Study. // *Cancer*. 2010. N.116(11). P. 2716-25
155. Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. // *J. Nucl. Med.* 2006. N.47(2). P.287-97
156. Michael L. Waller, Fahmid U. Chowdhury The basic science of nuclear medicine. // *Orthopaedics and Trauma*. 2011. V.25. N.2. P. 91-108.
157. Michoux N, Simoni P, Tombal B, Peeters F, Machiels JP, Lecouvet F. Evaluation of DCE-MRI postprocessing techniques to assess metastatic bone marrow in patients with prostate cancer. // *Clin Imaging*. 2012. N.36(4). P.308-15.
158. Mosavi F, Johansson S, Sandberg DT, Turesson I, Sörensen J, Ahlström H. Whole-body diffusion-weighted MRI compared with (18)F-NaF PET/CT for detection of bone metastases in patients with high-risk prostate carcinoma. // *AJR Am J Roentgenol*. 2012. N.199(5). P.1114-20.
159. Müller D, Bauer JS, Zeile M, Rummeny EJ, Link TM. Significance of sagittal reformations in routine thoracic and abdominal multislice CT studies for detecting osteoporotic fractures and other spine abnormalities. // *Eur Radiol*. 2008. N. 18(8). P.1696-702.
160. Müller DA, Capanna R. The surgical treatment of pelvic bone metastases. // *Adv Orthop*. 2015. N.20(15). P.52-63.
161. Nakamura N., Tsunoda H., Kikuchi M, Honda S, Shikama N. Frequency and Clinical Significance of Previously Undetected Incidental Findings Detected on CT Simulation Scans for Breast Cancer Patients. // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2011. V.81. N.2. P.251-252.
162. O'Connor JP, Tofts PS, Miles KA, Parkes LM, Thompson G, Jackson A. Dynamic contrast-enhanced imaging techniques: CT and MRI. // *Br J Radiol*. 2011. V.84. N2. P.112-20.
163. Ortiz A, Lin SH. Osteolytic and osteoblastic bone metastases: two extremes of the same spectrum? // *Recent Results Cancer Res*. 2012. N.192. P.225-33.
164. Özgüroglu M, Esen Ersavasti G, Demir G, Aki H, Demirelli F, Kanberoglu K, Mandel N, Büyükcunal E. Magnetic resonance imaging of bone marrow versus bone marrow biopsy in malignant lymphoma. // *Pathol Oncol Res*. 1999. N.5(2). P.123-8.
165. Padalkar P, Tow B. Predictors of survival in surgically treated patients of spinal metastasis. // *Indian J Orthop*. 2011. N.45(4). P.307-13.
166. Padhani AR, Makris A, Gall P, Collins DJ, Tunariu N, de Bono JS. Therapy monitoring of skeletal metastases with whole-body diffusion MRI. // *J Magn Reson Imaging*. 2014. N.39(5). P.1049-78.
167. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast // *Lancet*. – 1889. VI.133. P.571-573.
168. Palmedo H, Marx C, Ebert A, Kreft B, Ko Y, Türler A, Vorreuther R, Göhring U, Schild HH. Whole-body SPECT/CT for bone scintigraphy: diagnostic value and effect on patient management in oncological patients. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* . 2014. N. 41(1). P. 59-67.

169. Parvez T, Al-sisi H, Ibraheim I. What next after hormonotherapy in cancer prostate? // *J Coll Physicians Surg Pak*. 2003. N.13(10). P.606-10.
170. Patrawala S, Maley A, Greskovich C, Stuart L, Parker D, Swerlick R, Stoff B. Discordance of histopathologic parameters in cutaneous melanoma: Clinical implications. // *J Am Acad Dermatol*. 2016. N.74(1). P.75-80
171. Patrick DL, Cleeland CS, von Moos R, Fallowfield L, Wei R. Pain outcomes in patients with bone metastases from advanced cancer: assessment and management with bone-targeting agents. // *Support Care Cancer*. 2015. N.23(4). P.1157-68.
172. Paul MS. *Oncologic Imaging* Chapter 33, 591-609 Copyright © 2012 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.
173. Pavlakakis N, Schmidt R, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. // *Cochrane Database Syst Rev*. 2005. N.20;(3). P.3474.
174. Petera J, Filip S, Slampa P, Soumarová R, Coupek P, Zatloukal P. - Management of inoperable carcinoma of the breast by curative radiotherapy and chemohormonotherapy. // *Onkologie*. 2001. N.24(3). P.263-6.
175. Peyruchaud O. Mechanisms of bone metastasis formation. // *J Soc Biol*. 2007. N.201(3). P.229-36.
176. Prommer E. Palliative Oncology: Denosumab. // *Am J Hosp Palliat Care*. 2014. N.13. doi:1049909114539035. [Epub ahead of print]
177. Pronzato P, Rondini M. Hormonotherapy of advanced prostate cancer. // *Ann. Oncol*. 2011. N. 16,(4). P.80-84.
178. Qu X, Huang X, Yan W, Wu L A meta-analysis of ¹⁸FDG-PET-CT, ¹⁸FDG-PET, MRI and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with lung cancer. // *Eur J Radiol*. 2012. N.81(5). P.1007-15.
179. Răileanu I, Rusu V, Talbot JN, Aide N, Hugentobler A, Montravers F, Grahek D, Kerrou K. Correlation in imaging techniques for the early detection of bone metastases in a case of breast cancer. // *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2004. N.108(1). P.210-3.
180. Reyes C, Hitz M, Prieto-Alhambra D, Abrahamsen B. Risks and Benefits of Bisphosphonate Therapies. // *J Cell Biochem*. 2015. N.20. P.10.
181. Riffel P, Michaely HJ, Morelli JN, Paul D, Kannengiesser S, Schoenberg SO. Fast inner-volume imaging of the lumbar spine with a spatially focused excitation using a 3D-TSE sequence.// *Acad Radiol*. 2015. N.22(4). P.423-9.
182. Roodman G.D. Mechanisms of bone metastasis // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – V.350. P.1655-1664.
183. Roodman G.D., Silbermann R. Mechanisms of osteolytic and osteoblastic skeletal lesions. // *Bonekey Rep*. 2015. V.28. N.4. P.753.
184. Rummel WD, Weishaar J. The value of routine roentgen investigation of the skeleton in patients with operable breast cancer. // *Chirurg*. 1970. V. 41(4). P. 174-6.
185. Rybak LD, Rosenthal DI. Radiological imaging for the diagnosis of bone metastases. // *Q J Nucl Med*. 2001. N.45(1). P. 53-64.
186. Sailer AM, Douwes DC, Cappendijk VC, Bakers FC, Wagemans BA, Wildberger JE, Kessels AG, Beets-Tan RG. RECIST measurements in cancer treatment: is there a role for physician assistants? - A pilot study. // *Cancer Imaging*. 2014. V.22. N.14. P.12.

187. Schalldach U, Drescher W, Endert G, Hegemann R, Keinert K, Schumann E. The effectiveness of radiologic skeletal diagnosis (combination of skeletal scintigraphy with roentgen diagnosis) for the determination of bone metastases in breast cancer. // *Zentralbl Chir.* 1981. N.106(20). P.1383-6.
188. Scutellari PN, Antinolfi G, Galeotti R, Giganti M. Metastatic bone disease. Strategies for imaging. // *Minerva Med.* 2003. N.94(2). P.77-90.
189. Seki Y, Wakaki K. Pathological findings in a case of bone marrow carcinosis due to gastric cancer complicated by disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy. // *Int J Hematol.* 2016. N.29. P.1. [Epub ahead of print]
190. Skougaard K, Nielsen D, Jensen BV, Hendel HW. Comparison of EORTC criteria and PERCIST for PET/CT response evaluation of patients with metastatic colorectal cancer treated with irinotecan and cetuximab. // *J Nucl Med.* 2013. N.54(7). P.1026-31.
191. Spiro J, Maintz D, Persigehl T. Response criteria for malignant melanoma: RECIST and irRC. // *Radiologe.* 2015.N.55(2). P.127-35.
192. Stecco A, Lombardi M, Leva L, Brambilla M, Negru E. Diagnostic accuracy and agreement between whole-body diffusion MRI and bone scintigraphy in detecting bone metastases. // *Radiol Med.* 2013. N.118(3). P. 465-75.
193. Sue Ch, Gopinath G, Gary J.R. Miscellaneous Cancers (Lung, Thyroid, Renal Cancer, Myeloma, and Neuroendocrine Tumors): Role of SPECT and PET in Imaging Bone Metastases. // *Seminars in Nuclear Medicine.* 2009. V.39. N.6. P.416-430.
194. Sun G, Jin P, Liu XW, et. all. Cementoplasty for managing painful bone metastases outside the spine. // *Eur Radiol.* 2014. N.24(3). P.731-7.
195. Sutcliffe P, Connock M, Shyangdan D, Court R, Kandala NB, Clarke A. A systematic review of evidence on malignant spinal metastases: natural history and technologies for identifying patients at high risk of vertebral fracture and spinal cord compression. // *Health Technol Assess.* 2013. N.17(42). P.1-274.
196. Tagliabue L, Schillaci O. SPECT/CT in oncology: the fusion of two imaging modalities is a new standard of care. // *J Nucl Med Imaging.* 2007. N.51(4). P. 285-9.
197. Takahashi S. Strategy of therapy for bone metastases of cancer. // *Clin Calcium.* 2014. N.24(8). P.1145-52.
198. Tartar M, Comstock EC, Kipper MC. Breast Cancer Imaging, First Edition. 2008. Chapter 8, P.368-434.
199. Tehranzadeh J., Mnyamneh W., Ghavam C., et al: Comparison of CT and MR imaging in musculoskeletal neoplasms. // *J Comput Assist Tomogr* 1989. N.13. P.466-472
200. Tessa BG, Scott S, Terrance DP. The Clinical Evaluation of Bone Tumors. // *Radiologic Clinics of North America.* 2011. V.49. N.6. P. 1079-1093 ©
201. Tokito T, Shukuya T, Akamatsu H, Taira T, Ono A, Kenmotsu H, Naito T, Murakami H, Takahashi T, Endo M, Yamamoto N. Efficacy of bevacizumab-containing chemotherapy for non-squamous non-small cell lung cancer with bone metastases. // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2013. N.71(6). P.1493-8.
202. Toth DF, Töpker M, Mayerhöfer ME, Rubin GD, Furtner J, Asenbaum U, Karanikas G, Weber M, Czerny C, Herold CJ, Ringl H Rapid detection of bone metastasis at thoracoabdominal CT: accuracy and efficiency of a new visualization algorithm. // *Radiology.* 2014. N.270(3). P. 825-33.

203. Utsunomiya D, Shiraishi S, Imuta M, Tomiguchi S, Kawanaka K, Morishita S, Awai K, Yamashita Y. Added value of SPECT/CT fusion in assessing suspected bone metastasis: comparison with scintigraphy alone and nonfused scintigraphy and CT. // *Radiology*. 2006. N.238(1). P. 264-71.
204. Vanel D, Casadei R, Alberghini M, Razgallah M, Busacca M, Albisinni U. MR imaging of bone metastases and choice of sequence: spin echo, in-phase gradient echo, diffusion, and contrast medium. // *Semin Musculoskelet Radiol*. 2009. N.13(2). P.97-103.
205. Vilain D, Hameg A, Tainturier C. A review of bone scintigraphy in metastases from urological malignancies in adults. // *Prog Urol*. 2008. N.18. P. 202-7.
206. Webb RW, William E. Brant, and Nancy M. Major *Fundamentals of Body CT* , Third edition Chapter 1, 11-39 Copyright 2006, 1998, 1991, Elsevier Inc.
207. Westhoff PG, de Graeff A, Monninkhof EM, Bollen L, Dijkstra SP, van der Steen-Banasik EM, van Vulpen M, Leer JW, An easy tool to predict survival in patients receiving radiation therapy for painful bone metastases. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014. V.15. N.90(4). P.739-47.
208. Woolf DK, Padhani AR, Makris A. Assessing response to treatment of bone metastases from breast cancer: what should be the standard of care? // *Ann Oncol*. 2015. N.26(6). P. 1048-1057.
209. Wu JS, Monk G, Clark T, Robinson J, Eigl BJ, Hagen N Palliative radiotherapy improves pain and reduces functional interference in patients with painful bone metastases: a quality assurance study. // *Clin Oncol*. 2006. N. 18(7). P. 539-44
210. Wu LM, Chen FY, Jiang XX, Gu HY, et. all. 18F-FDG PET, combined FDG-PET/CT and MRI for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a systematic review and meta-analysis. // 2012. N.81(2). P. 303-11.
211. Yang HL, Liu T, Wang XM, Xu Y. Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing ¹⁸F-FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. // *Eur Radiol*. 2011. N.21(12). P.2604-17.
212. Youmans H. R. *Principles of Chemotherapy*. 2008. Chapter 112. P.1236-1242.
213. Yuen KK, Shelley M, Sze WM, Wilt T, Mason MD. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. // *Cochrane Database Syst Rev*. 2006. V.18 N.(4). P.6250.
214. Zhang SJ, Hu Y, Cao J, Qian HL, Jiao SC, Liu ZF, Tao HT, Han L. Analysis on survival and prognostic factors for cancer patients with malignancy-associated hypercalcemia. // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014.N.14(11). P.6715-9.