

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

АВТОРЕФЕРАТ

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

Москва, 2016

Работа выполнена в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (директор - член- корр. РАН, профессор Солодкий В.А.).

Научные консультанты:

член–корреспондент РАН, профессор **Солодкий Владимир Алексеевич**
доктор медицинских наук, профессор **Котляров Петр Михайлович**

Официальные оппоненты:

- доктор медицинских наук, профессор **Троян Владимир Николаевич**,
ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко»
Минобороны России, центр лучевой диагностики, начальник центра

- доктор медицинских наук, профессор **Морозов Александр Константинович**,
ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России,
отделение лучевой диагностики, заведующий отделением

- доктор медицинских наук, профессор **Ткачев Сергей Иванович**, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, радиологическое отделение, ведущий научный сотрудник

Ведущее учреждение: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России

Защита диссертации состоится « 30 » января 2017 г. в 13.00 на заседании диссертационного совета Д.208.081.01 при ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д.86.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д.86.

Автореферат разослан « » декабря 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Цаллагова З.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

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, ограничению 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.

По данным современных методов визуализации сформулирован принцип «8 диагностических элементов», позволяющий достоверно судить о наличии начальной стадии метастатического поражения костных структур или прогрессировании заболевания. Определены критерии оценки результатов химио-лучевого лечения метастатического поражения костей по данным современных лучевых методов исследования. Сформулированы дифференцированные показания и 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. Разработана оригинальная методика анализа данных ДКУ- МРТ, позволяющая оценивать результат консервативного лечения метастатического поражения костей на более раннем этапе.

Практическая значимость работы.

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. Применение разработанных критериев оценки результатов химио-лучевого 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. 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.

Основные 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. Оценка метаболической активности с помощью оригинальной методики постпроцессинга МРТ-ДКУ позволяет достоверно оценивать эффект проведенного лечения на более раннем этапе.
3. 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.
4. 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.

Внедрение результатов работы в клиническую практику.

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 Рентгенодиагностики» 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Методы исследования и клиническая характеристика больных.

В работу включены результаты обследования 255 пациентов с метастатическим поражением костных структур.

Критериями отбора пациентов для исследования являлись:

1. Морфологически верифицированный диагноз первичного злокачественного новообразования любой локализации (рак молочной железы -121 пациент, рак предстательной железы – 46, рак легкого – 21, рак почки -16, рак эндометрия – 9 и др.).
2. Очаговое поражение костных структур по данным двух или более диагностических методов (магнитно-резонансная томография, мультиспиральная компьютерная томография, остеосцинтиграфия, однофотонно-эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией)
3. Применение в плане лечения больного лучевой и лекарственной терапии в различных 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 120 больных с сочетанием метастатического поражения и изменениями в костях доброкачественного характера, а так же 30 больных с верифицированным первичным ЗНО и изменениями в костях не метастатической природы.

Объект исследования. Основным объектом исследования являются 255 больных с метастатическими изменениями в костях. Учитывая множественность поражения у 237 больных, в исследование включен анализ нескольких метастатических очагов различных костных локализаций, общее количество метастатических изменений – 643.

Верификация полученных данных.

Костные изменения расценивались как метастатические при:

-совпадении результатов 2-х или более лучевых методов исследования

-наличии гистологической верификации из первичного очага

В 6 наблюдениях – по результатам аутопсии.

Разработанные критерии регресса и прогрессирования метастатического поражения костей подтверждены продолжительным (не менее 12 месяцев с начала лечения) периодом наблюдения и корреляцией с клиническим состоянием пациентов (уровнем болевого синдрома, таблица 1), а так же состоянием первичной опухоли и ее метастазов (лимфатические узлы, паренхиматозные органы), уровнем онкомаркеров. Рассчитаны статистические критерии достоверности.

Таблица 1. Уровень болевого синдрома по 10- бальной шкале боли у пациентов с метастатическим поражением костей.

Количество баллов	Характеристика	Пациенты
0-1	боль отсутствует или проявляется эпизодически	73
2 - 4	слабая боль	79
5 - 7	умеренная боль	63
8 - 9	сильная боль	38
10	самая сильная боль	1

Группы наблюдения. Весь контингент больных в зависимости от метода первичной диагностики метастатического поражения костей был разделен на две основные группы.

В первую группу вошли 123 больных (303 очагов наблюдения), у которых методом первичной диагностики и мониторинга являлась магнитно-резонансная томография, а дополнительным – остеосцинтиграфия. 96 больным, (225 очагов наблюдения), магнитно-резонансная томография была дополнена контрастным усилением, из которых у 57 (156 очагов наблюдения) было проведено динамическое контрастное усиление. 77 исследований (236 очагов наблюдения) были дополнены диффузионно-

взвешенными изображениями в различные сроки и интервалы в зависимости от плана и результатов лечения. В качестве уточняющего метода 38 больным была выполнена МСКТ.

Во вторую группу вошли 132 больных (340 очагов наблюдения), у которых методом диагностики и мониторинга являлась остеосцинтиграфия, а уточняющим методом – мультиспиральная компьютерная томография. У 83 пациентов (167 очагов наблюдения), использовались КТ-сканы болюсного контрастного усиления, полученные при первичной диагностике злокачественных новообразований органов брюшной полости и органов грудной клетки. 46 больным КТ была проведена в рамках гибридной ОФЭКТ.

В группу контроля включены изменения в костях не метастатической природы у 55 больных (131 очагов наблюдения) первой группы наблюдения, и 65 больных (147 очагов наблюдения) второй группы наблюдения, а так же 30 больных (89 очагов наблюдения) с верифицированным ЗНО без метастатического поражения костей. Общее число неметастатических изменений контрольной группы составило 367 зон наблюдения, их распределение представлено в таблице 2.

Таблица 2. Количество зон наблюдения неметастатического характера в костях у онкологических больных.

Вид патологии неметастатического характера	Количество зон наблюдения	Итого
Дегенеративно-дистрофические изменения	227	367
Воспаление/отек	57	
Посттравматические изменения	44	
Гемангиома	39	

В таблице 3 представлено распределение больных в зависимости от вида проводимого лечения на фоне приема бисфосфонатов всеми пациентами. Основной период наблюдения составил не менее 12 месяцев от начала специализированного лечения, исследования выполнялись в зависимости от

продолжительности курсов лучевой и химио-терапии, а так же по срочным клиническим показаниям, наиболее частым интервалом наблюдения были 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев.

Таблица 3. Распределение больных в зависимости от вида получаемого лечения.

Вид лечения \ Группы наб.	1 группа наблюдения (кол-во очагов)	2 группа наблюдения (кол-во очагов)
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

Результаты собственных исследований.

Нормальная анатомия костных структур в МР-КТ-изображениях. Для получения нормальной семиотической картины костных структур по данным стандартных и современных используемых методик, (динамическое контрастное усиление, диффузионно-взвешенные изображения) проанализированы данные 30 неизменных анатомических сегментов исследуемой выборки больных, а так же данные 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 следует отметить низкий уровень диффузии в костных структурах, (особенно, в костях таза), что подтверждается значениями измеряемого коэффициента диффузии, который в 75% зон измерений, (45/60), в числовом аппаратном выражении равнялся нулю. В 25%, (15/60),

значения ИКД были так же предельно низки и находились в диапазоне $0,1 - 0,2 \times 10^{-3}$. На основании анализа 46 измерений тел позвонков выявлена относительная разница в значениях ИКД желтого и красного костного мозга. Так, в 15 измерениях 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 желтого костного мозга значения ИКД были ниже и находились в пределах $0,1 - 0,2 \times 10^{-3}$.

Семиотика метастатического поражения костей обеих групп наблюдения до лечения по данным современных методов визуализации.

Проанализированы данные 255 больных (643 очага наблюдения) с метастатическим поражением костей.

В первой группе наблюдения, по данным сочетанного анализа МРТ и ОСГ выявлено 11 случаев единичного поражения (7 остеолитический, 4 остеобластический), при множественном поражении (292 очагов наблюдения), установлено 119 очагов смешанного характера, 103 – остеолитического, 70- остеобластического, проанализированы сигнальные характеристики.

На основании данных МРТ-ДКУ 57 больных, 156 очагов наблюдения, был предложен адаптированный 5-ти фазный протокол для исследования костных структур, используемый в ФГБУ «РНЦРР», таблица 4.

Таблица 4. Модифицированный протокол МРТ- ДКУ для исследования очагового поражения костей.

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

По результатам обследования выявлено 3 основных варианта распределения контрастного вещества, характерных для метастатического поражения костей любого характера, не подвергавшихся терапевтическому воздействию.

Вариант 1. Интенсивное накопление, быстрое вымывание. (18 больных, 51 очаг наблюдения). Наблюдался преимущественно в остеолитических очагах 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. Характерный признак – скорость накопления и скорость вымывания примерно равны, отсутствие других межфазовых делений.

Вариант 2. Интенсивное накопление, медленное вымывание, «промежуточный» тип. 26 пациентов, (74 очага наблюдения) встречался в очагах остеобластического, остеолитического или смешанного варианта поражения. Характерный признак – замедленное выведение, эффект «фазовое повторение» кривой по отношению к неизменным костным структурам, но с повышенным уровнем накопления парамагнетика в артериальную фазу в 2 и более раз.

Вариант 3. Интенсивное накопление, постепенное накопление. (31 наблюдение у 13 пациентов), характерный признак – накопление (отсутствие выведения) в отсроченную фазу (более 5 минут). Отмечено при остеобластических поражениях, локализующихся в костях таза при раке предстательной железы (21), раке молочной железы (5), при лимфоидном поражении остеолитического типа (6).

Установлен общий признак ДКУ для 3 вариантов - быстрое накопление парамагнетика в артериальную фазу в два и более раз (доверительный интервал 95%, Р ген.= 88,2%, ± 5,28%).

Методика «двойного построения». Одной из задач исследования было повышение эффективности методики ДКУ в диагностике и оценке

результатов лечения метастатического поражения костей. Были испробованы различные методологические подходы к проведению данной процедуры, однако результаты оказались неудовлетворительными. Было решено изменить подход к исследованию и улучшить качество диагностики за счет алгоритма постпроцессинга изображений, а не за счет технических модификаций самой процедуры. 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, устраняет эффект математического усреднения, особенно при проведении повторных исследований.

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 не метастатического характера. Полученные данные оценивались качественно и количественно за счет значений измеряемого коэффициента диффузии (таблица 5). В качестве референтного метода были использованы данные стандартной МРТ и МРТ-ДКУ.

Таблица 5. Значения измеряемого коэффициента диффузии исследуемой группы больных.

Патология \ ИКД	Значение ИКД Мин/макс	Стандартное отклонение
Костные метастазы, 236	$0,87 \times 10^{-3} - 2,17 \times 10^{-3}$	$0,79 \times 10^{-3}$
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 (аневризмальная 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 x 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. При наличии экстраоссального мягкотканого компонента показатели диффузии в них находились 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. 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 x 10⁻³. В то же время в 24 очагах наблюдениях метастатического характера (остеобластического и смешанного типа) значения ИКД составили 0,57 – 0,71 x 10⁻³. Таким образом, наличие указанных пограничных значений формирует, так называемую, «серую зону» в примерном диапазоне 0,6 – 1,1 x 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 6).

Таблица 6. Значения измеряемого коэффициента диффузии в неизменном костном мозге, костных очагах метастатического поражения и экстраоссальных компонента исследуемой группы больных.

Желтый костный мозг (30)	Красный костный мозг (30)	Метастазы		
		Костные, (236)		Экстраоссальный компонент, (41)
		Литические	Бластические	
Низкая инт МР-сигнала с высоким b-фактором (500+)	Интенсивность МР-сигнала b-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 x 10 ⁻³)	Относительно высокий ИКД (0,3 - 0,4 x 10 ⁻³)	парадоксально высокие значения ИКД		Низкие значения ИКД (<1,1 x 10 ⁻³)
		>1,2 x 10 ⁻³	<1,1 x 10 ⁻³	

Во второй группе наблюдения, по данным сочетанного анализа данных МСКТ, ОСГ или ОФЭКТ/КТ очаги метастатического поражения с наличием активного остеобластического процесса определялись в 234 случаях, (68,8%), в том числе у 3 человек с тотальным поражением скелета по типу «суперскана». Максимальный уровень накопления РФП находился в пределах +725%, минимальный в пределах +115%. В режиме слияния, или «fusion» при выполнении ОФЭКТ/КТ, 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, Плотность очагов вторичного поражения значительно варьировалась и зависела от преобладания остеолитического или остеобластического компонентов. У 91 обследованных на МСКТ больных, 62 больным исследование было дополнено болюсным контрастным усилением по поводу первичной злокачественной опухоли или ее метастазов, при этом в зону обследования попали 167 очагов наблюдения. Так, в плотных остеобластических очагах плотность при динамическом контрастном усилении может вообще не изменяться, или изменяться недостоверно. 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.

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. при 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, характеризующих различные параметры области изменений, не перекрывающие друг друга. Объективность данных диагностических элементов подтверждена результатами статистического анализа, демонстрирующих высокий уровень встречаемости расчетных значений в генеральной совокупности. 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 общее представление о характере изменений и позволяет предположить начальный диагноз.

Вторая группа *«клеточная организация»*, 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 «пролиферация», 7 и 8 элементы, относятся данные радионуклидных методов диагностики, характеризующих количество активных остеобластов нормального или атипического строения. При этом считаем возможным отнести в эту группу плотностные характеристики по данным МСКТ, позволяющие получить более точные сведения о характере распределения остеобластов и остеокластов в очаге поражения. 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 7.

Таблица 7. 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	1,1-2,1 x 10 ⁻³	0,7-1,1 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.

Диагностическая информативность методов, дифференцированные показания методов визуализации.

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%. 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%.

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%. 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%.

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.

Результаты 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.

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.

На основании анализа полученных данных (с учетом динамики результатов ДКУ, ДВИ, МСКТ, ОСГ, ОФЭКТ при различных типах поражения, а так же видов применяемого лечения в ранние и поздние сроки наблюдения) в общей сложности удалось установить, что положительный эффект консервативной терапии в первой группе наблюдения отмечался у 96 больных, а отрицательный у 27 больных. Во второй группе наблюдения положительный эффект отмечался у 107 больных, а отрицательный у 30 больных. Динамика изменения уровня болевого синдрома представлена в таблице 8.

Таблица 8. 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

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

Результаты МРТ- исследования 57 больных, 156 очагов наблюдения, помимо стандартной постпроцессинговой обработки, были так же проанализированы методикой «двойного построения». Как показал анализ, данная методика наиболее эффективна в начальные сроки наблюдения, а так же в тех случаях, когда визуальный эффект от проводимой терапии не однозначен, например, на фоне выраженных диффузно-инфильтративных изменений, что отмечалось в 47 наблюдениях. В этих случаях, уже при оценке первичных постконтрастных изображений можно получить наглядное количественное подтверждение качественной составляющей анализа. Методика позволяет визуализировать уровень неоднородности в исследуемой зоне за счет степени расхождения кривых в различные фазы гемодинамики. При этом расхождение кривых в сторону уменьшения соответствует положительной динамике в виде цитотоксического воздействия терапевтического агента в метастатическом очаге, вызывающем лизис и некроз тканей, что приводит к фрагментарному снижению кровотока. На поздних сроках, наоборот, появление синхронизации кривых свидетельствует о развитии посттерапевтических изменений с относительно

равномерным склерозированием всей патологической сети сосудов. Расхождение кривых в сторону увеличения соответствует прогрессированию метастатического процесса в виде появления более агрессивных участков метаболизма в очаге поражения.

Оценка разнонаправленных показателей динамики лечения по данным лучевых и МРТ 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.

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 очаговых поражений различных локализаций. Исключительного внимания, в таких наблюдениях, требует оценка единичных или единственных структурных изменений, попавших в зону исследования, т.к. с увеличением количества заинтересованных локализаций вероятность метастатического поражения значительно повышается. Учитывая высокую тропность к костному метастазированию большинства наиболее часто встречаемых

опухолей, появление разночтений в результате изменения картины костных структур у онкологических больных встречается достаточно часто. 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. 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 принципа «8 диагностических элементов» с использованием всего рассматриваемого спектра современных методов визуализации.

Анализ ошибок результатов консервативного лечения больных с костными метастазами. Выявленные ограничения методов визуализации. Дифференцированные показания.

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 частности, 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 для диагностики представляют неспецифические воспалительные процессы в следствие определенной активности происходящих изменений, возникающих после проведения лучевой терапии на область таза при раках тела и шейки матки, раке предстательной железы, раке прямой кишки.

Выявленные ограничения методов визуализации при оценке результатов лечения могут быть представлены следующим образом:

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

На основании выявленных возможностей и ограничений изучаемых методов визуализации установлены следующие показания:

-МРТ предпочтительна для контроля состояния костных метастазов в процессе 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 для оценки результатов 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 предпочтительна при оценке раннего эффекта лечения 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.

Критерии прогрессирования и регресса метастатического поражения костных структур под воздействием консервативного лечения по данным современных методов визуализации.

Важной особенностью разработанных критериев является пороговое значение числовых параметров методов, которое составляет 25%. Как показало исследование, колебания значений в пределах 15-20% могут быть обусловлены погрешностью метода, изначально выраженной неоднородностью измеряемого объекта. Критериями регресса метастатического поражения костей являются:

- 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 ИКД 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, на основании изложенного ранее принципа «8 диагностических элементов» приводим дифференцированные критерии с учетом ранних (1-4 месяца) и отсроченных (более 5 месяцев) положительных эффектов проводимого лечения. Основной сложностью оценки раннего положительного эффекта в костных очагах является отсутствие уменьшения их размеров, за исключением экстраоссальных мягкотканых компонентов. Приведенные данные позволяют достоверно обойти это ограничение за счет оценки функциональных метаболических изменений, таблицы 9, 10.

Таблица 9. Критерии положительного ответа на лечение остеолитического поражения с использованием принципа «8 диагностических элементов» в ранний и отсроченный периоды наблюдения.

	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. Эффект «задержка контрастирования»
ДВИ	Снижение интенсивности на изображениях с высоким b-	Снижение интенсивности
ДВИ-ИКД	Уменьшение значений более 25%	Постепенное уменьшение значений
HU	Изменение значений более 25%	Постепенное повышение значений
КДН	Повышение значений более 25%	Постепенное повышение значений

Таблица 10. Критерии положительного ответа на лечение остеобластического поражения с использованием принципа «8 диагностических элементов» в ранний и отсроченный периоды наблюдения.

	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 Эффект «задержка контрастирования»
ДВИ	Снижение интенсивности на изображениях с высоким b-	Снижение интенсивности
ДВИ-ИКД	Повышение значений более 25%	Постепенное уменьшение значений
HU	Уменьшение значений более 25%	Постепенное уменьшение значений
КДН	Уменьшение значений более 25%	Постепенное уменьшение значений

Основным признаком прогрессирования является появление новых очагов по данным всех диагностических методов, однако, у 27,8% больных прогрессирование онкологического процесса было связано не с появлением новых очагов, а изменением уже существующих:

-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%, ($p < 0,05$).

Так же приводим разделение признаков прогрессирования в зависимости от типа поражения и сроков наблюдения согласно принципу «8 диагностических элементов», таблицы 11,12.

Таблица 11. Критерии прогрессирования остеолитического поражения с использованием принципа «8 диагностических элементов» в ранний и отсроченный периоды наблюдения.

	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 значений более 25%	Повышение значений более 25%
HU	Уменьшение значений более 25%	Уменьшение значений более 25%
КДН	Уменьшение значений более 25%	Уменьшение значений более 25%

Таблица 12. Критерии прогрессирования остеобластического поражения с использованием принципа «8 диагностических элементов» в ранний и отсроченный периоды наблюдения.

	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 значений более 25%	Четко не определён
HU	Увеличение значений более 50%	Увеличение значений более 100%
КДН	Увеличение значений более 50%	Увеличение значений более 100%

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 течении 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. Использование оригинальной методики постпроцессинга данных ДКУ позволяет оценить степень терапевтического ответа при диффузно-инфильтративном или мелкоочаговом типе метастатического поражения на более раннем этапе. 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 ответа 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 или 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 – изменение характера фиксации радиометки на противоположный от изначального.
6. При отсутствии новых очагов поражения критерием прогрессирования являются: по данным МРТ - повышение максимального уровня и скорости накопления парамагнетика в артериальную фазу, 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 целесообразна 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 использовать принцип «8 диагностических элементов» с применением МР- динамического контрастного усиления и диффузионно-взвешенными изображениями, данными МСКТ, остеосцинтиграфии.
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 опубликованных работ.

1. Сергеев Н.И. МРТ в диагностике метастатического поражения костного скелета и оценке эффективности их лечения /Харченко В.П., Котляров П.М., Сергеев Н.И. // Сборник научных работ Всероссийского конгресса лучевых диагностов. 2007. С.334.
2. Сергеев Н.И. Диагностика и мониторинг эффективности лечения метастатического поражения костной системы по данным магнитно-резонансной томографии /Харченко В.П., Котляров П.М., Сергеев Н.И. // Сборник научных работ Невского радиологического форума. 2007. С.168-170.
3. Сергеев Н.И. Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике природы очаговых изменений костного скелета /Харченко В.П., Котляров П.М., Сергеев Н.И. // Сборник научных работ Всероссийского национального конгресса по лучевой диагностике и лучевой терапии. 2008. С.302-303.
4. Сергеев Н.И. ФУЗ-МРТ – новая методика лечения метастатических опухолей костей под контролем магнитно – резонансной томографии /Солодкий В.А., Котляров П.М., Панышин Г.А., Сергеев Н.И., Ильин М.А. // Радиология – Практика. 2010. №5. С.30.
5. Сергеев Н.И. Дифференциальная магнитно-резонансная диагностика доброкачественных и злокачественных поражений позвоночника /Сергеев Н.И., Котляров П.М., Солодкий В.А. // Электронный журнал «Вестник РНЦРР». 2010. Т10 http://vestnik.mcr.ru/vestnik/v10/papers/serg_v10.htm
6. Сергеев Н.И. Лучевые методы в диагностике метастатического поражения костной системы /Сергеев Н.И. // Медицинская визуализация. 2011. №4. С.46.
7. Сергеев Н.И. Метастатическое поражение костей при раке молочной железы по данным высокопольной магнитно-резонансной томографии /Сергеев Н.И., Котляров П.М., Солодкий В.А., Близнюков О.П. // Вестник РНЦРР. 2012. №12. http://vestnik.mcr.ru/vestnik/v12/papers/serg_v12.htm
8. Сергеев Н.И. Оценка эффективности химио-лучевого лечения при вторичном поражении позвоночника, костей таза по данным МРТ с использованием болюсного контрастного усиления и диффузионно-взвешенных изображений /Сергеев Н.И., Котляров П.М., Солодкий В.А. // Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2012. Т2. №2. С.525-526.
9. Сергеев Н.И. Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных поражений позвоночника по данным магнитно-резонансной томографии с использованием болюсного контрастного усиления /Сергеев Н.И., Нуднов Н. В. // Сборник научных работ Всероссийского конгресса «Рентгенорадиология в России.

- Перспективы развития». 2012. № 2 (3). С. 30.
http://vestnik.mcrr.ru/vestnik/v12/v12_congr.htm#P1
- 10.Сергеев Н.И. Диффузионно-взвешенные изображения в диагностике метастатического поражения позвоночника и костей таза /Сергеев Н.И., Котляров П.М., Солодкий В.А.// Сибирский онкологический журнал. 2012. № 6 (54). С.68.
 - 11.Сергеев Н.И. Магнитно-резонансная томография в оценке эффективности химиолучевого лечения при вторичном поражении позвоночника, костей таза /Сергеев Н.И., Котляров П.М., Солодкий В.А., Овчинников В.И. // Медицинская визуализация 2013. №1. С.109.
 12. Сергеев Н.И. Оценка эффективности химиолучевого лечения метастатического поражения костей по данным современных лучевых методов исследования /Сергеев Н.И., Котляров П.М., Нуднов Н.В., Солодкий В.А. // Сборник научных работ VII Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2013. 2013.С. 375.
 - 13.Сергеев Н.И. Оценка результатов химиолучевого лечения вторичного поражения костей по данным магнитно-резонансной томографии с динамическим контрастным усилением /Сергеев Н.И., Котляров П.М., Нуднов Н.В. // Лучевая диагностика и терапия. 2013. №3(4). С.89-92.
 - 14.Сергеев Н.И. Сравнительное исследование возможностей остеосцинтиграфии и магнитно-резонансной томографии всего тела в диагностике костных метастазов / Сергеев Н. И., Фомин Д.К., Котляров П.М., Нуднов Н.В., Солодкий В.А. // Медицинская визуализация. 2014. №4. С.107-114.
 - 15.Сергеев Н.И. Магнитно-резонансная томография с динамическим контрастным усилением в оценке эффективности химио-лучевого лечения при вторичном поражении позвоночника, костей таза /Сергеев Н.И., Солодкий В.А. // Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики. 2014. Т.3. N.2. С.372.
 16. Сергеев Н. И. Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных поражений позвоночника по данным магнитно-резонансной с использованием болюсного контрастного усиления. // Лучевая диагностика в онкологии. Новые диагностические лучевые технологии в онкологии. 2014. Т1. С36.
 17. Сергеев Н.И. Методика «двойного построения» при МРТ с динамическим контрастным усилением, применяемая для контроля химиолучевого лечения вторичного поражения костей. // Сибирский онкологический журнал. 2015. №1. С.26.
 18. Сергеев Н.И. Сравнительное исследование возможностей ОФЭКТ/КТ и магнитно-резонансной томографии всего тела в диагностики костных метастазов /Сергеев Н.И., Фомин Д.К., Котляров П.М., Солодкий В.А.// Вестник РНЦРР. 2015. Т.15. №3.
http://vestnik.mcrr.ru/vestnik/v15/papers/sergeev_v15-3.htm

19. Сергеев Н.И. Мультипараметрическая МРТ в диагностике метастатического поражения костных структур. // Вестник РНЦРР. 2015. Т. 15. №3. <http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v15/v15.htm>
20. Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных поражений позвоночника по данным магнитно-резонансной томографии с динамическим контрастным усилением /Сергеев Н.И., Котляров П.М. // Сборник научных работ VIII Международного неевского радиологического форума. 2015. С.612-613.
21. Сергеев Н.И. Магнитно-резонансная томография с динамическим контрастным усилением в оценке результатов химио-лучевого лечения вторичного поражения костных структур. // Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2015. Т. 5. №2. С.147-148.
22. Сергеев Н.И. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике очагового поражения позвоночника. // Сборник научных работ Конгресса российской ассоциации радиологов. 2015. С.283.
- 23.Сергеев Н.И. Методика «двойного построения» для оценки результатов химио-лучевого лечения метастатического поражения костей по данным магнитно-резонансной томографии с динамическим контрастным усилением / Сергеев Н. И., Котляров П.М., Нуднов Н.В., Солодкий В.А. // Методические рекомендации. М.: Реглет. 2015. 16 с.
24. Сергеев Н.И. Мультимодальная магнитно-резонансная томография в диагностике и лечении метастатического поражения костных структур / Сергеев Н. И., Котляров П. М.// Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики. 2016. Т 6. №2. С. 198.
25. Сергеев Н.И. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография в оценке химио-лучевого лечения метастатического поражения костных структур /Сергеев Н.И., Котляров П.М., Солодкий В.А.// Вестник РНЦРР. 2016. Т.16. №3. <http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v16/v16.htm#P1>
26. Сергеев Н.И. Современные представления о диагностике метастатического поражения скелета (обзор литературы) / Сергеев Н.И., Котляров П.М., Солодкий В.А. // Вестник РНЦРР. 2016. Т.16. №3. <http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v16/v16.htm#P1>

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