

**А.Д. Рыжков¹, С.В. Ширяев¹, Г.Н. Мачак², Н.В. Кочергина¹,
Я.А. Щипахина¹, А.С. Крылов¹, А.С. Неред¹**

ОФЭКТ/КТ в контроле лечения костных метастазов остеосаркомы методом ультразвуковой термоабляции

**A.D. Ryzhkov¹, S.V. Shiryaev¹, G.N. Machak², N.V. Kochergina¹,
Ya.A. Shchiphakhina¹, A.S. Krylov¹, A.S. Nered¹**

SPECT/CT in Treatment Monitoring of Bone Metastases of Osteosarcoma with Ultrasound Thermal Ablation Method

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Цель: Показать возможности ОФЭКТ/КТ-контроля лечения метастазов в костях остеосаркомы с помощью ультразвуковой термоабляции.

Материал и методы: ОФЭКТ/КТ-наблюдение за больным с метастазами в костях остеосаркомы, подвергшимся лечению ультразвуковой термоабляцией.

Результаты: С помощью ОФЭКТ/КТ выявлен метастаз остеосаркомы в костях. Осуществлено динамическое наблюдение в процессе лечения. Эффект от лечения, вызываемый термоабляцией, проявляется в ранние сроки (наблюдался через 1 мес. Эффект от лечения заключается в отсутствии накопления остеотропного радиофармпрепарата, меченного ^{99m}Tc, в зоне проведенного лечения.

Выводы: ОФЭКТ/КТ исследование является демонстративным методом раннего определения степени патологического метаболизма в костных метастазах остеосаркомы при лучевой терапии и ультразвуковой термоабляции. ОФЭКТ/КТ является эффективным методом контроля лечения метастазов в костях с помощью лучевых методов лечения.

Ключевые слова: ОФЭКТ/КТ, ультразвуковая термоабляция, костные метастазы остеосаркомы

Purpose: To demonstrate the diagnostic capabilities to control effects of HIFU treatment in patient with osteosarcoma bone metastases by SPECT-CT method.

Material and methods. SPECT/CT treatment monitoring of the patient with bone metastases of osteosarcoma after ultrasound ablation.

Results: Metastases were detected in the SPECT/CT-pictures. The dynamic observation during the treatment was carried. The effect of the treatment caused by thermoablative manifests in the early stages (observed after 1 month). The effect of the treatment is the lack of accumulation-seeking radiopharmaceutical labeled with ^{99m}Tc in the treatment area.

Conclusion: SPECT/CT study is a demonstrative method for early determination of pathological metabolism degree at bone metastases of osteosarcoma after HIFU. SPECT/CT is an effective method of treatment monitoring of bone metastases with use of HIFU therapies.

Key words: SPECT/CT, HIFU, osteosarcoma bone metastases

Использованные сокращения:

МРТ – магнитно-резонансная томография
КТ – компьютерная томография
ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПЭТ – позитронная эмиссионная томография

Введение

Внедрение в клиническую практику гибридных технологий, основанных на сочетании возможностей и преимуществ радионуклидных и рентгенологических методов исследования, открывает новые возможности не только более точной первичной диагностики, но контроля эффективности лечения злокачественных опухолей.

Это особенно важно для лечения больных метастазами в костях. Общеизвестно, что костные метастазы являются угрожающим жизни развитием опухолевого процесса, и раннее их обнаружение и контроль лечения способны снизить частоту и тяжесть скелетных осложнений.

РФП – радиофармпрепарат
УЗ – ультразвуковой
ЭД – эффективная доза
HIFU – High Intensive Focused Ultrasound
HU – коэффициент Хаунсфилда

Одними из самых трудно поддающимися лечению опухолями являются внутрикостные метастазы остеосаркомы. Совершенствование традиционных методик системного лечения (полихимиотерапия), с одной стороны, и привлечение методов локального воздействия, с другой стороны, позволяют надеяться, что эффективность лечения повысится.

В последние годы у этих пациентов изучаются возможности различных видов термоабляции, в том числе ультразвуковой [1–7].

Опубликованные материалы свидетельствуют о том, что ультразвуковая абляция – High Intensive Focused Ultrasound (HIFU) является перспективным методом лечения как первичных костных опухолей, так и метастазов в костях. Идея использовать высоко-

¹ Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина Минздрава РФ, Москва. E-mail: adryzhkov@rambler.ru
² НИИ травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. Минздрава РФ, Москва

¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia. E-mail: adryzhkov@rambler.ru
² N.N. Priorov Central Research Institute of Traumatology and Orthopaedics. Moscow, Russia

энергетический фокусированный ультразвук для разрушения патологической ткани родилась более 60 лет назад. Очаг некроза при целенаправленном фокусированным ультразвуковым воздействием был получен в 1940 г. [8].

Ультразвуковая абляция базируется на трех известных механизмах. Основным является механизм собственно абляции (лат. *ablatio*, отнятие — направленное разрушение ткани (опухоли, эктопического водителя ритма сердца без физического удаления ткани): ультразвук высокой энергии при фокусировке за счет линзы излучателя в небольшой зоне вызывает моментальное, в течение одной секунды, повышение температуры до 90 °С, достаточное для развития коагуляционного некроза [9]. Вторым является механизм акустической кавитации, приводящий к тканевому некрозу в результате действия механического и термического стресса [10]. Повреждения сосудов опухоли, возникающие в процессе ультразвуковой абляции, являются третьим механизмом повреждения ткани [11].

Мониторинг осуществляется с помощью методов функциональной визуализации (сцинтиграфия, ОФЭКТ, ПЭТ) и методов анатомо-топографической визуализации (КТ, МРТ, цифровая разностная ангиография). В последнее десятилетие в клиническую практику активно внедряется комбинированный метод — ОФЭКТ/КТ [12–15]. Смысл применения биологически различных методов лучевой диагностики состоит в необходимости получения информации как о состоянии перфузии опухолевой ткани и клеточной функции, так и о пространственных и морфоструктурных изменениях в очаге опухолевого поражения [16, 17].

Цель работы — оценка возможности применения гибридного ОФЭКТ/КТ — исследования в диагностике и контроле лечения внутрикостных метастазов остеосаркомы.

Материалы и методы

Возможности комбинированной ОФЭКТ/КТ-диагностики в выявлении признаков регрессии костных метастазов остеосаркомы демонстрирует следующий клинический пример.

Пациент 36 лет с диагнозом: остеосаркома нижней трети правой бедренной кости, состояние после комбинированного лечения в 2011 г. (неoadьювантная полихимиотерапия по схеме AP: 2 курса — доксорубицин и цисплатин в/в, 3 курса — цисплатин в/арт, после чего выполнено оперативное вмешательство — резекция нижней трети правой бедренной кости с замещением дефекта эндопротезом правого коленного сустава). Гистологическое заключение: изменения соответствуют остеосаркоме бедренной кости с выраженным лечебным патоморфозом, объем некротизированной опухоли 93 %.

Проведено 3 курса адьювантной химиотерапии по схеме IE: 1 курс цисплатин 170 мг в/в за 2 ч в 3 дня + циклофосфан 700 мг в/в за 1 ч в 1 день + доксорубицин 90 мг за 2 ч в 1 день, 1 курс химиотерапии по схеме циклофосфан 700 мг в/в 1 ч, доксорубицин 90 мг в/в 48 ч.

В мае 2012 г. прогрессирование заболевания: выявлен солитарный метастаз в задних отделах крыла левой подвздошной кости (15.05.2012). Лучевая терапия области верхней половины левой подвздошной кости 20.11.2012–13.12.2012, РД — 2,5 Гр, СД изоэффективно 52 Гр при облучении 5 раз в неделю в разовой дозе 2 Гр с эффектом.

В феврале 2014 г. выявлен метастаз в шейке правой бедренной кости (остеопластический, без внекостного компонента, состояние кортикального слоя в проекции опухоли не нарушено).

Рекомендована УЗ-термоабляция очага в правой бедренной кости. Данный пациент находился на постоянном мониторинге и регулярно, с интервалом 3 мес, проходил рентгенорадионуклидное исследование.

Комплексное рентгенорадиологическое исследование проводилось в 2 этапа. Первым этапом являлось получение сцинтиграфического изображения скелета в режиме сканирования всего тела с в/в с остеотропного радиофармпрепарата, меченного ^{99m}Tc (фосфотех). Сцинтиграфия всего тела проводилась в положении больного лежа на спине с использованием коллиматора низких энергий фотонного излучения с высоким разрешением (LEHR). Вводимая активность составила 444 МБк. Эффективная доза 2,5 мЗв. Регистрация импульсов проводилась на энергетическом пике 140 кэВ.

Исследования проводились через 3 ч после внутривенного введения РФП. Продолжительность планарного сцинтиграфического исследования составляла 15 мин (скорость движения стола 15 см/мин). После получения сцинтиграфического изображения всего тела производилась визуальная оценка полученного изображения с целью определения локализации очагов накопления РФП.

Вторым этапом проводилась ОФЭКТ/КТ, получение эмиссионных радионуклидных и трансмиссионных рентгеновских томограмм исследуемого участка тела и совмещенных изображений (fusion). Интерпретация результатов ОФЭКТ/КТ проводилась по стандартной методике и пакету программ, приданных системе Simbia. Исследования выполнялись на комбинированной ОФЭКТ/КТ системе Simbia T2 фирмы Siemens (низкоэнергетичной) с 2-срезовой конфигурацией КТ (толщина среза 5 мм, шаг спирали — 1,5 мм, размер фокусного пятна согласно IAS 60 360 составлял 0,8×0,4 мм/8°, 0,8×0,7 мм/8°). Использовались следующие параметры ОФЭКТ:

матрица 128×128, 64 угловых позиции при вращении детекторов, время записи на один угол вращения составило 20 с. Эффективная доза рассчитывалась по формуле: $E = \text{CTDI}_{\text{vol}} \times L \times K_1 \times K_2$, где CTDI_{vol} – объемный компьютерно-топографический индекс, L – длина сканирования в см, $K_1 = 1$ – дозовый коэффициент для возраста пациента, $K_2 = 0,019$ – дозовый коэффициент для области исследования. Она составила 2,9 мЗв, а суммарная эффективная доза (ОФЭКТ + КТ) равна 4,5 мЗв.

Результаты и обсуждение

Пациенту неоднократно поводилась сцинтиграфия костей с момента поступления в клинику перед лечением по поводу основного заболевания. В послеоперационном периоде он лечился и наблюдался по поводу солитарного метастаза остеосаркомы в левой подвздошной кости, состояние после лучевого лечения.

При очередном обследовании на планарной остеосцинтиграмме выявлен очаг гипераккумуляции РФП в проекции проксимального отдела правой бедренной кости (рис. 1).

Проведено ОФЭКТ/КТ-исследование уровня таза – верхних третей бедренных костей для более точного определения топике поражения и исследо-

вания метаболических и структурных особенностей выявленного очага. Ввиду того, что картина при остеосцинтиграфии плоскостная, не был исключен также вариант метастатического поражения пахового лимфоузла, что уже встречалось в нашей практике.

Выявленный очаг повышенного накопления РФП в проксимальном отделе правой бедренной кости полностью соответствует метастазу остеосаркомы (рис. 2).

12.03.2014 и 14.03.2014 проведено 2 сеанса ультразвуковой термоабляции на аппарате НАIFU в области остеопластического метастаза в шейке правой бедренной кости.

При следующем исследовании 15.04.2014 (рис. 3) обращает на себя внимание практически полное отсутствие накопления РФП в зоне проксимального отдела правого бедра, распространяющееся не только на костную ткань, но и на окружающие мягкие ткани.

При ОФЭКТ/КТ видим отсутствие изменений в правом бедре: очаг пластической деструкции с низким уровнем накопления РФП – 46 % (1090 НУ) – без динамики. Снижена аккумуляция РФП как в костной ткани, так и в окружающих мягких тканях. При этом КТ-картина мало изменилась, отмечен некоторый рост плотности в ед. Хаунсфилда. Таким образом, основная диагностическая информация получена с помощью радионуклидного метода ОФЭКТ.

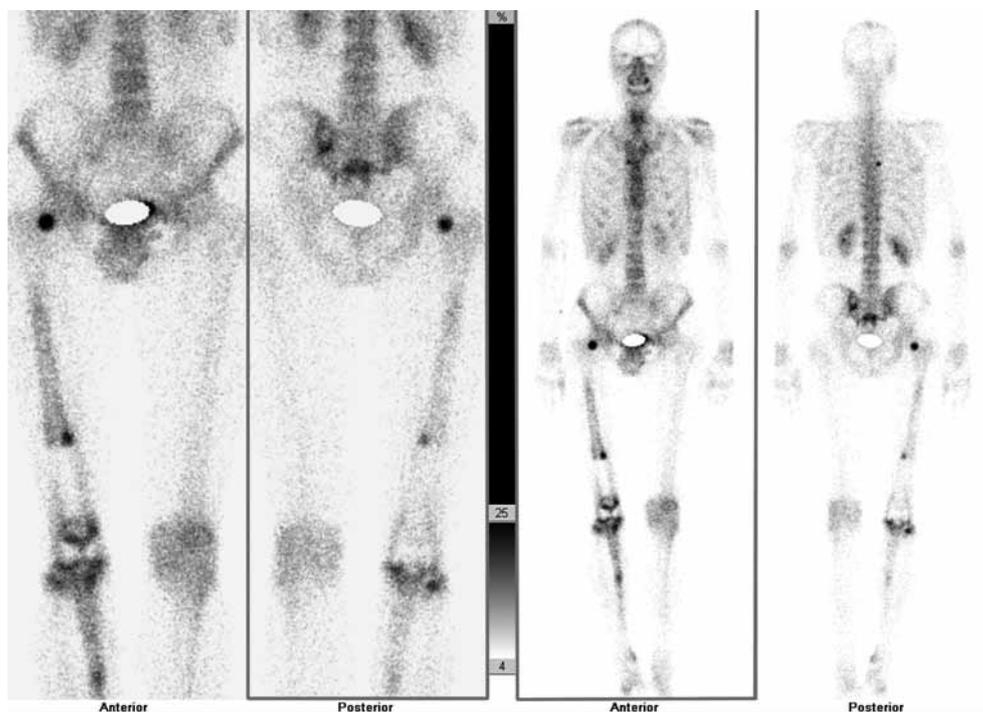


Рис. 1. Состояние после резекции правой бедренной кости с эндопротезированием правого коленного сустава.

На остеосцинтиграммах определяется дефект накопления РФП соответственно установленному эндопротезу с повышением накопления РФП в местах его креплений. Определяются очаги повышенного накопления РФП в области крыла левой подвздошной кости (состояние после лучевой терапии, без динамики в течение двух лет наблюдения), в проекции хирургической шейки правой бедренной кости, в крестце S4–5 (возможно, посттравматические изменения), правой половине 6-го грудного позвонка

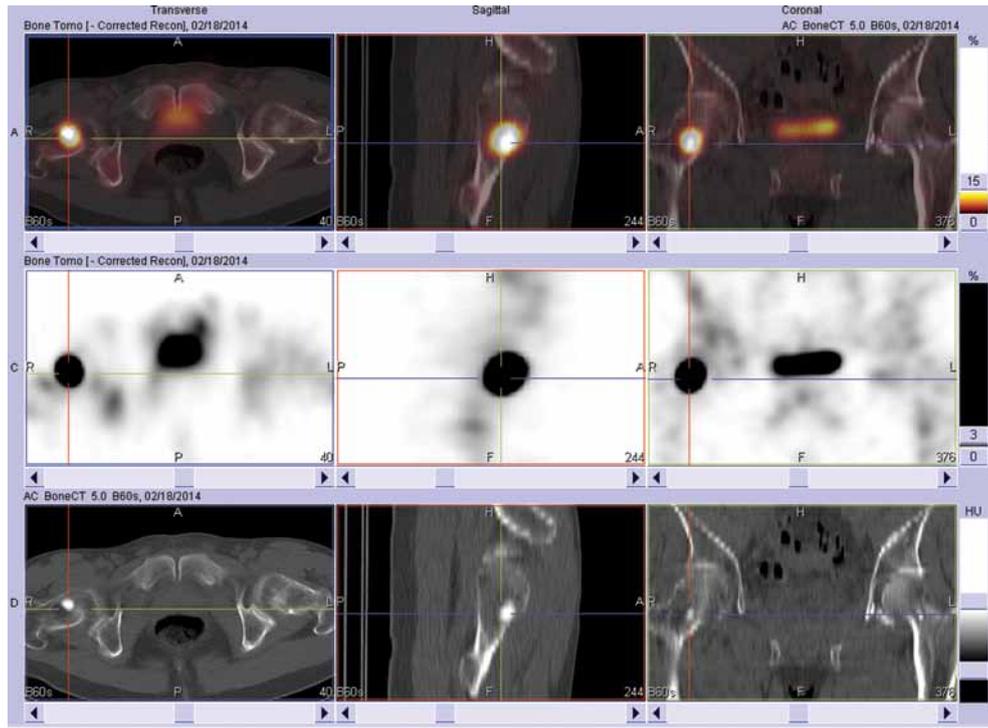


Рис. 2. В проксимальном метафизе правой бедренной кости (в области хирургической шейки) определяется очаг пластической деструкции с высоким уровнем накопления РФП – 7500 % (958 HU)

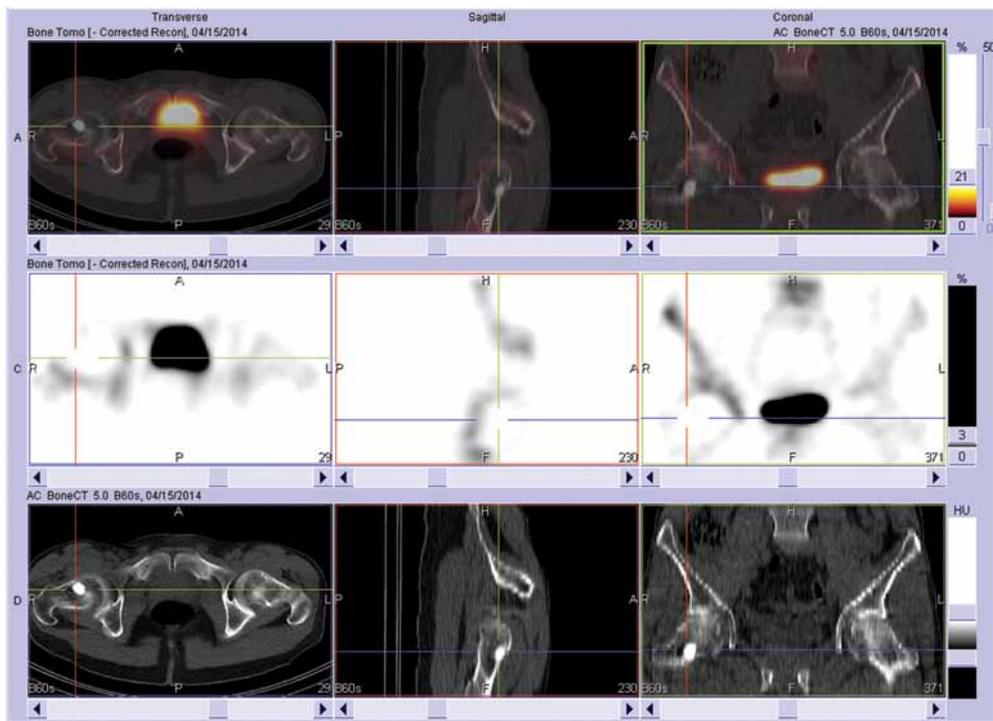


Рис. 3. На томограммах проксимальном метафизе правой бедренной кости (в области хирургической шейки) определяется очаг пластической деструкции с низким уровнем накопления РФП – 44 % (977–1096 HU) – уровень накопления РФП более чем вдвое ниже нормы. **Заключение: метастаз остеосаркомы в правой бедренной кости, состояние после лечения. Выраженная положительная динамика**

Заключение

Таким образом, ОФЭКТ/КТ-исследование является очень демонстративным методом, способным выявлять нюансы, которые при раздельном применении этих технологий диагностики могли быть не выявлены или трактованы неверно.

Так, впервые мы наблюдаем эффект ультразвуковой абляции при лечении метастазов в костях. Эффект от лечения (вызываемый абляцией коагуляционный некроз всех тканей, которые попадают на пути пучка) проявляется очень быстро и наглядно. Интересно, что дефект накопления РФП имеет округлую форму и, очевидно, обусловлен направлением ультразвуковой волны и соответствует ее диаметру, отраженному от фокусированной линзы при УЗ-абляции. Отсутствие включения РФП в первую очередь отражает нарушение регионарной гемодинамики. Это является следствием, как минимум, одного из эффектов УЗ-абляции, а именно, повреждения сосудов опухоли, приводящего к локальному отсутствию кровоснабжения. РФП просто не доставляется в данную область. Кроме того, контрастное отсутствие включения РФП (так называемая минус-ткань) вполне соответствует проявлениям вероятного некроза тканей. Данное наблюдение демонстрирует очевидные преимущества комбинированного метода ОФЭКТ/КТ в диагностике и динамическом наблюдении больных с метастатическим поражением костей и позволяет рекомендовать более широкое применение данного метода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Назаренко Г.И., Хитрова А.Н., Краснова Т.В., Богданов Е.Г. Инновационный метод ультразвуковой абляции опухолей человека (обзор литературы и собственные наблюдения) // Ультразвуковая и функциональная диагностика. № 70. 4/2008.
2. Chen W., Zhu H., Zhang L., Li K. et al. Primary bone malignancy: effective treatment with high-intensity focused ultrasound ablation // Radiology. 2010. Vol. 255. № 3. P. 967–978. doi: 10.1148/radiol.10090374.
3. Li C., Wu P., Zhang L., Fan W. et al. Osteosarcoma: limb salvaging treatment by ultrasonographically guided high-intensity focused ultrasound // Cancer. Biol. Ther. 2009. Vol. 8. № 12. P. 1102–1108. Epub 2009 Jun 27.
4. Li C., Wu P., Zhang L., Fan W. et al. Noninvasive treatment of malignant bone tumors using high-intensity focused ultrasound // Cancer. 2010. Vol. 15. P. 116. № 16. P. 3934–3942. doi: 10.1002/cncr.25192.
5. Orgera G., Monfardini L., Della Vigna P. et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) in patients with solid malignancies: evaluation of feasibility, local tumour response and clinical results // Radiol Med. 2011. Vol. 116. № 5. P. 734–748. doi: 10.1007/s11547-011-0634-4. Epub 2011 Feb 1.
6. Wu F., Chen WZ., Bai J. et al. Pathologic changes in human malignant carcinoma treated with high-intensity focused ultrasound // Ultrasound Med. Biol. 2001. Vol. 27. P. 1099–1106.
7. Yu W., Tang L., Lin F. et al. High-intensity focused ultrasound: Noninvasive treatment for local unresectable recurrence of osteosarcoma // Surg. Oncol. 2014. Nov. 14. pii: S0960-7404(14)00075-9. doi: 10.1016/j.suronc.2014.10.001.
8. Lynn J.G., Zwemer R.L., Chick A.J. et al. A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology // J. Gen. Physiol. 1942. Vol. 26. P. 179–193.
9. Clement G.T. Perspectives in clinical uses of high-intensity focused ultrasound // Ultrasonics. 2004. Vol. 42. P. 1087–1093.
10. Mason T.J. A sound investment // Chem Ind. 1998. P. 878–882.
11. Wu F., Chen WZ., Bai J. et al. Tumor vessel destruction resulting from high-intensity focused ultrasound in patients with solid malignancies // Ultrasound Med Biol. 2002. Vol. 28. P. 535–542.
12. Крживицкий П.И., Канаев С.В., Новиков С.Н. ОФЭКТ/КТ в диагностике метастатического поражения скелета // Вопросы онкологии. 2014. Т. 60. № 1. С. 56–63.
13. Caglar M., Tuncel M., Velipasoglu Z., Karakaya J. Incremental diagnostic value of SPECT/CT in patients with suspected bone metastases // J. Nucl. Med. 2013. Vol. 54. P. 418–425.
14. Keidar Z., Israel O., Krausz Y. SPECT/CT in tumor imaging: technical aspects and clinical applications // Semin. Nucl. Med. 2003. Vol. 33. P. 205–218.
15. Utsunomiya D., Shiraishi S., Imuta M. et al. Added value of SPECT // CT fusion in assessing suspected bone metastasis: comparison with scintigraphy alone and nonfused scintigraphy and CT. Radiology. 2006. Vol. 238. P. 264–271.
16. Buck K., Nekolla S., Ziegler S. SPECT/CT // J. Nucl. Med. 2008. Vol. 49. P. 1305–1319. doi: 10.2967/jnumed.107.050195.
17. Romer W., Nomayr A., Uder M. et al. SPECT-guided CT for evaluating foci of increased bone metabolism classified as indeterminate on SPECT in cancer patients // J. Nucl. Med. 2006. Vol. 47. P. 1102–1106.

Поступила: 18.01.2016

Принята к публикации: 28.09.2016