

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДИНАМИЧЕСКОЙ КОНТРАСТНОЙ МРТ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНОГО САРКОМОЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Я.А. Замогильная, Н.В. Кочергина, Б.Ю. Бохян, О.А. Анурова, А.Б. Блудов, А.С. Неред
Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, магнитно-резонансная томография, динамическая контрастная МРТ, оценка эффекта предоперационной терапии

Саркомы мягких тканей (СМТ) — редкие мезодермальные опухоли, которые составляют около 1% всех злокачественных опухолей у взрослых. По особенностям роста, клинического течения и прогнозу СМТ относятся к числу наиболее злокачественных опухолей. Выживаемость пациентов с саркомами мягких тканей зависит от адекватно и своевременно проведенного лечения. Достиagnутые в последние десятилетия успехи лечения сарком мягких тканей прежде всего связаны с разработкой и применением предоперационной полихимиотерапии (ПХТ). В связи с чем возрастает необходимость в оценке химиотерапии для коррекции тактики лечения. Разработка нового функционального метода визуализации, такого как динамическая контрастная МРТ с построением кривых накопления и выведения контрастного вещества (КВ), позволила более точно оценивать ответ на предоперационную ПХТ. Согласно литературным данным, динамическая контрастная МРТ обладает высоким потенциалом в определении характера васкуляризации участков в опухолевом узле, коррелирующих с наличием живой опухолевой ткани при патоморфологическом исследовании. Представленное в статье первое применение динамической контрастной МРТ у больного со светлоклеточной саркомой мягких тканей показало высокую информативность данного метода для оценки эффективности предоперационной ПХТ.

Введение

Неoadъювантная (индукционная) полихимиотерапия (ПХТ) — обязательный этап в лечении сарком мягких тканей и костей [1, 2]. Окончательным методом оценки терапевтического лечения считается гистологическое определение степени лечебного патоморфоза. Получение выраженного лечебного патоморфоза рассматривается как важный прогностический фактор, а также критерий, определяющий дальнейшую схему адъювантной ПХТ [3, 4]. Точная оценка ответа опухоли на проводимую терапию возможна только на основании изучения операционного материала после всех курсов предоперационной терапии. Количество курсов индукционной терапии и ее продолжительность частично зависят от ответа лечения. Возможность прогнозирования течения заболевания на основании ответа стандартной индукционной терапии позволяет определить группу неблагоприятного прогноза

для проведения более интенсивного лечения. Использование альтернативных схем на раннем этапе индукционной терапии позволяет увеличить частоту местных ответов и соответственно прогноз болезни. В связи с чем в настоящее время в мире ведется активный поиск диагностических методов, позволяющих наиболее точно оценить результаты лечения с целью разработки дальнейшей тактики клинического ведения и наблюдения за больными саркомами мягких тканей. На сегодняшний день наиболее точным методом оценки эффекта проводимого лечения считается магнитно-резонансная томография (МРТ), дополненная методиками динамической МРТ с контрастированием.

Случай

Больной Б., 58 лет, обратился в РОНЦ РАМН с жалобами на повторное появление опухолевого образования в мягких тканях области левого коленного сустава спустя 3 мес после хирургического лечения по месту жительства. Из анамнеза известно, что медленно растущая опухоль появилась за 7 мес до обращения к врачу. За месяц до поступления в стационар после механической травмы опухоль начала

Адрес для корреспонденции

Замогильная Я.А.

E-mail: yzamogilnaya@gmail.com

резко увеличиваться в размерах. Пациент получал физиотерапевтическое лечение, без эффекта. Проведено иссечение опухоли, при гистологическом исследовании выявлена саркома.

При осмотре по передней поверхности нижней трети левого бедра определяется опухолевое образование до 6 см в диаметре, покрывающее надколенник, мягко-эластичной консистенции, несмещаемое, безболезненное при пальпации. На коже под образованием определяется послеоперационный рубец.

При МРТ (рис. 1) в подкожно-жировой клетчатке кпереди от надколенника, сухожилия четырехглавой мышцы, латеральной и промежуточной широких мышц бедра на уровне нижней трети левого бедра определяется многоузловая опухоль неоднородной солидной структуры с наличием участков низкого сигнала во всех режимах исследования и единичных участков жидкостного сигнала. Размеры опухоли 5×7,8×2,5 см. Опухоль имеет четко-нечеткие неровные контуры, на большем протяжении окружена псевдокапсулой. Опухоль тесно прилежит к сухожилию четырехглавой мышцы бедра, латеральной и промежуточной широким мышцам бедра, к латеральному и медиальному удерживателям надколенника, а также к передней поверхности надколенника, истончает кожу до 1,8 мм. Бедерные артерия и вены в опухолевый процесс не вовлечены.

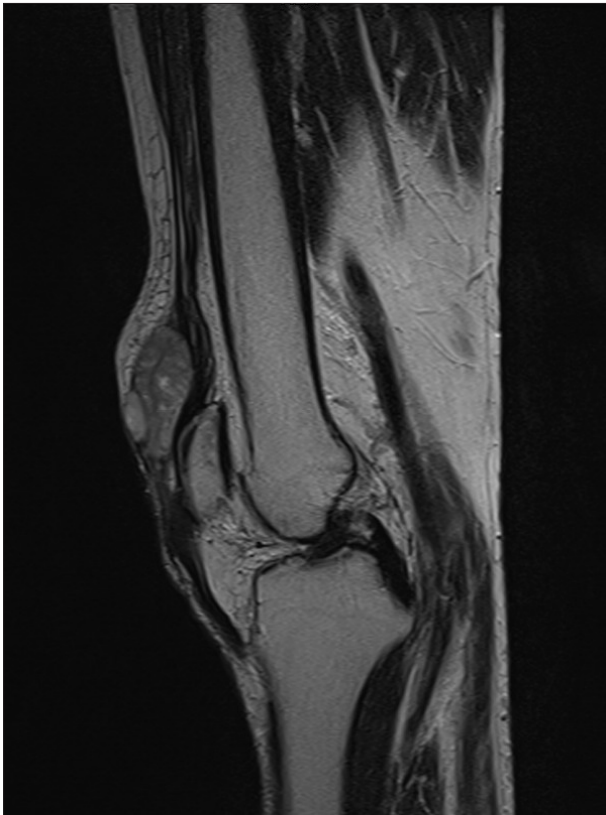


Рис. 1. МРТ-исследование области левого коленного сустава, T2-ВИ в сагиттальной проекции до лечения

При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании новообразование было классифицировано как светлоклеточная саркома III степени злокачественности по системе FNCLCC [5] (низкой степени дифференцировки с умеренно выраженной митотической активностью (17 митозов в 10 полях зрения ×400) и с очагами некроза до 50%).

По месту жительства пациенту было проведено 2 курса ПХТ (доксорубицин+ифосфамид).

При осмотре после 2 курсов ПХТ опухоль увеличилась до 11 см в диаметре, кожа над ней истончена.

По данным МРТ (рис. 2), при сравнении с предыдущим исследованием отмечается прогрессирование заболевания по системе RECIST [3] – увеличение размеров опухоли больше чем на 20% в наибольшем диаметре, структура приобрела выраженную неоднородность, преимущественно за счет увеличения количества участков некроза.



Рис. 2. МРТ-исследование области левого коленного сустава, T2-ВИ в сагиттальной проекции, выполненное через 3 мес (после 2 курсов ПХТ). Отмечается увеличение размеров опухоли больше чем на 20% в наибольшем диаметре, структура приобрела выраженную неоднородность

Пациенту проведено динамическое контрастное МРТ-исследование на 1,5T МР-томографе Siemens Avanto. Учитывая литературные данные [6, 9, 14, 15], был выбран следующий протокол исследования. В качестве контрастного вещества (КВ) использовался Омнискан (Nycomed) в дозе 15 мл, который вводился болюсно с использованием инжектора фирмы Medrad со скоростью 4 мл/с спустя 3 се-

рии динамического исследования, с последующим введением 20 мл физиологического раствора. Перед введением КВ при нативном МРТ-исследовании был выбран срез толщиной 15 мм, включающий изображение опухоли с наибольшей долей солидного компонента и ближайшей магистральной артерии. Считается, что изменения ткани опухоли на одном срезе отражают изменения, происходящие во всей опухоли в целом. Исследование проводилось в сагиттальной проекции с использованием Т1 градиент-эхо последовательности с интервалом в 3 секунды. Количество серий, в течение которых регистрировалось первичное накопление и распределение КВ, составило 100. После проведения постпроцессинга

(получение субтракционных изображений) были выбраны области интереса для построения кривых накопления/выведения КВ всей опухоли и отдельных участков. Для сравнения строились кривые перфузии КВ непораженных участков: подколенной артерии, мышц, сухожилий и костных структур.

Анализ изображений и кривых включал в себя несколько параметров: качественное распределение КВ в опухоли, форма кривой, время начала контрастирования опухоли (временной интервал между началом контрастирования артерии и опухоли) [9, 15] и предложенную многими авторами [16, 17] количественную оценку крутизны кривой (Steepest slope, SS) при первичном распределении КВ (%/сек).

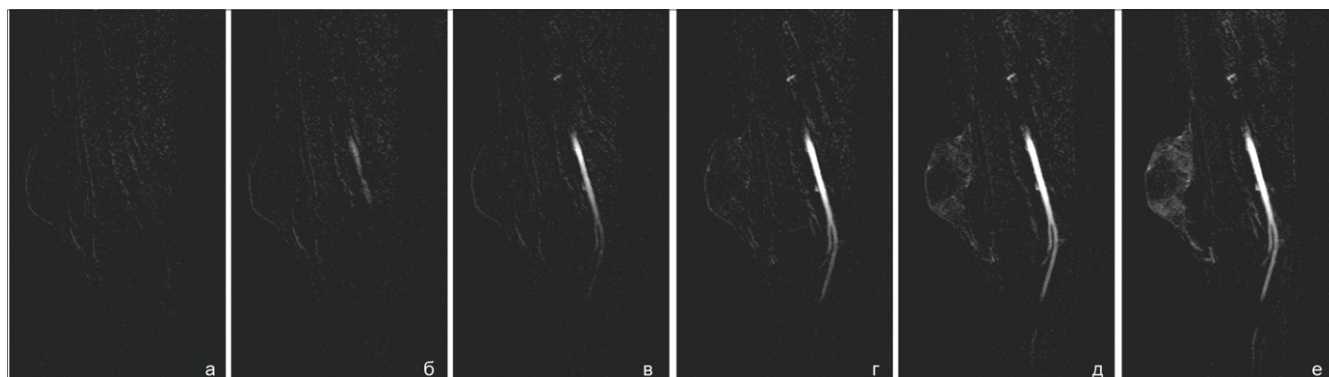


Рис. 3 а–е. На серии из 6 изображений динамической контрастной МРТ, выполненной в сагиттальной проекции, показано раннее начало контрастирования опухоли (г), в пределах 6 сек. от начала контрастирования подколенной артерии (б). Контрастирование опухоли неоднородно, преимущественно отмечается по периферии узла

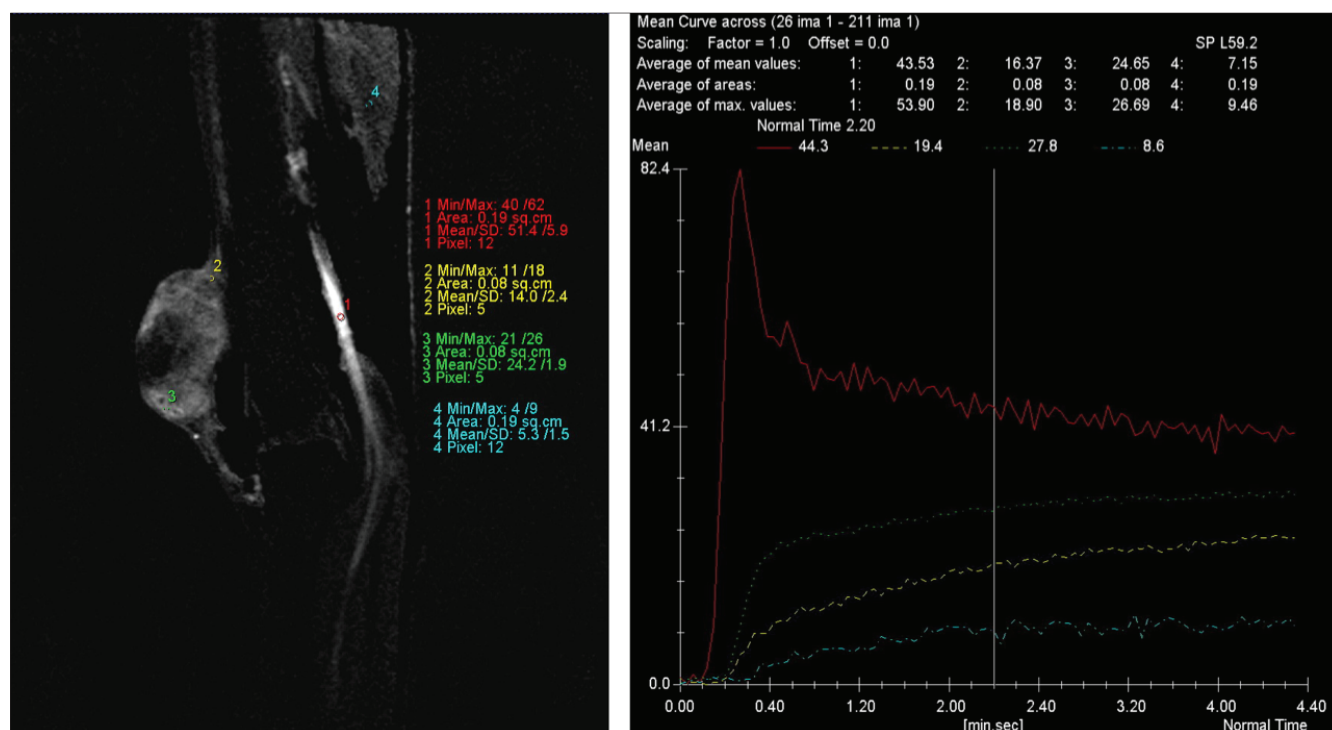


Рис. 4. Динамическая контрастная МРТ, выбор зон интереса с последующим построением графиков: 1 – подколенная артерия, контрастирующаяся по IV типу (SS=845,7%/сек); 2 – верхний полюс опухоли, V тип графика накопления КВ (SS=194,4%/сек); 3 – нижний полюс опухоли, III тип контрастирования (SS=131,9%/сек); 4 – двуглавая мышца бедра, тип контрастирования II (SS=19%/сек)

К параметрам, свидетельствующим о наличии «живой» опухолевой ткани, относятся изначально быстрое прогрессирующее накопление КВ (типы кривых III, IV, V), раннее начало контрастирования (≤ 6 секунд от начала контрастирования артерии), накопление КВ преимущественно по периферии опухоли [14, 18] и крутизна кривой (Steepest slope, SS) больше 45%/сек [16].

При динамической контрастной МРТ у пациента отмечается интенсивное накопление контрастного вещества опухолью преимущественно по периферии (рис. 3–4). Начало контрастирования определяется в пределах 6 сек от начала контрастирования подколенной артерии. Контрастирование неоднородно за счет наличия в опухоли слабо или неконтрастирующихся участков: зоны некроза, кровоизлияний и фиброзные перегородки. Кривые накопления контрастного вещества в различных участках опухолевого узла соответствуют типам III и V. Крутизна кривой (Steepest slope) в различных участках опухоли составила от 43,5 до 247,6%/сек. Характер контрастирования позволяет говорить о наличии в опухоли зон с высоким «живым» клеточным компонентом, что является признаком отсутствия ответа опухоли на химиотерапию.

Для гистологического исследования был выбран срез опухоли, совпадающий со срезом динамической МРТ (рис. 5). При микроскопическом исследовании маркированных участков опухоли (рис. 6) выявлено 15% очагов некроза и некробиоза опухоли и 85% резидуальной части опухоли — I степень лечебного патоморфоза [4].



Рис. 5. Срез удаленной опухоли, идентичный срезу при динамической контрастной МРТ. Опухоль представлена серовато-белой однородной тканью с очагами некроза и кровоизлияний красновато-желтого цвета диаметром 0,5 см в верхнем полюсе опухолевого узла

Обсуждение

Динамическая контрастная МРТ — неинвазивный метод, основанный на применении быстрых и ультрабыстрых протоколов, который в отличие от обычного контрастного исследования позволяет выявить раннее распределение КВ. Наибольшее применение данный метод получил в оценке эффекта предоперационной терапии, определении остаточной опухоли,

а также местного рецидива [6]. Физиологические основы динамического МРТ-исследования с контрастированием определяются характером кровоснабжения опухоли в целом или ее отдельно взятых зон. Характер контрастирования зависит от количества и проницаемости капилляров, а также от объема межклеточного пространства, в котором распределяется КВ [7–9]. Наиболее интенсивное кровоснабжение наблюдается в участках опухоли, где непосредственно имеется клеточный компонент. Динамическая МРТ с контрастированием позволяет оценивать клеточный компонент опухоли не напрямую, а опосредованно через васкуляризацию [10].

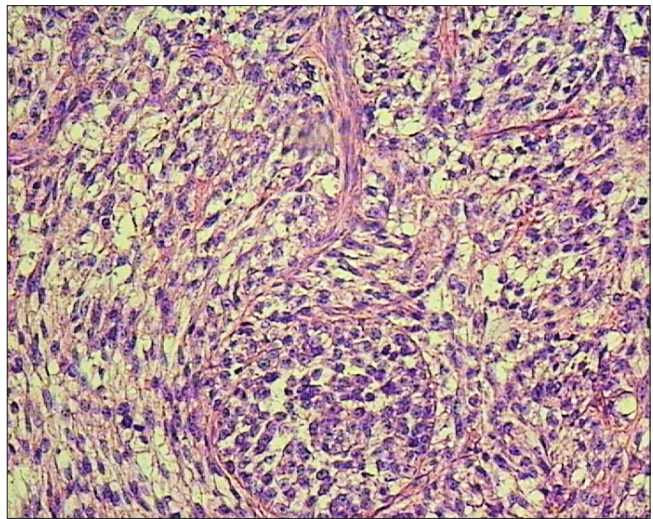


Рис. 6 а. Микроскопическое строение верхнего полюса светлоклеточной саркомы мягких тканей левого коленного сустава (окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 100$). Опухоль преимущественно состоит из дистрофически измененных полиморфных и веретенообразных клеток с очагами кровоизлияний и некроза

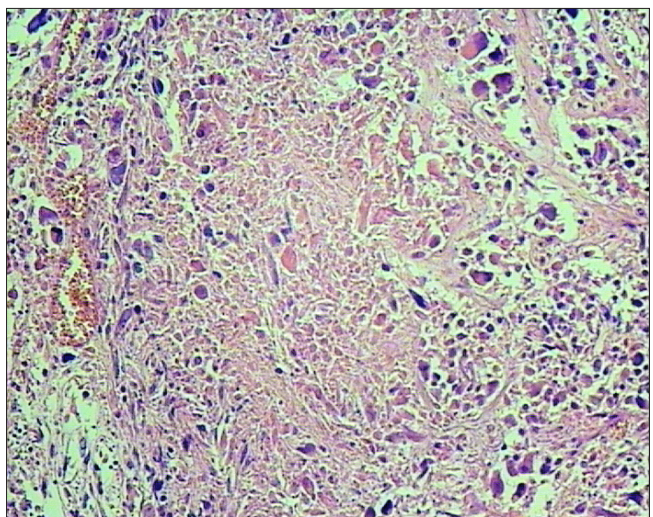


Рис. 6 б. Микроскопическое строение участка нижнего полюса опухоли (окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 100$). Опухоль состоит из полиморфных и веретенообразных клеток с небольшим количеством дистрофически измененных клеток

Определение доли клеточного компонента в опухоли имеет особое значение в оценке эффективности предоперационной химиотерапии. Группой американских авторов было отмечено, что широко применяемая на сегодняшний день система оценки эффективности предоперационной терапии RECIST, учитывающая лишь изменения размеров опухоли, полностью не отражает всех процессов, происходящих в ней. Размеры опухоли при эффективной химиотерапии могут оставаться прежними в течение длительного времени (до 4–6 мес от начала лечения), а также увеличиваться за счет зон кровоизлияний и некроза [11, 12]. Данные предпосылки послужили созданию новой системы критериев оценки эффективности предоперационной терапии на основе контрастных исследований, которая в лучшей степени отражает ответ опухоли на проводимое лечение. Наиболее точно определить наличие высокоvascularизированных участков в опухолевом узле позволяет динамическая контрастная МРТ.

Первое применение динамической контрастной МРТ у больного со светлоклеточной саркомой мягких тканей для оценки предоперационной ПХТ показало высокую информативность данной методики МРТ для выявления зон резидуальной опухолевой ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rosen G. Preoperative chemotherapy for soft tissue sarcomas: reinventing the wheel. *Skeletal Radiol.* 2008, v. 37, p. 597–599.
2. Vanel D. Musculoskeletal primary tumours: treatment evaluation and detection of recurrences. *Cancer Imaging.* 2007, v. 7, p. 150–151.
3. Schuetz S.M., Baker L.H., Benjamin R.S. et al. Selection of response criteria for clinical trials of sarcoma treatment. *The Oncologist.* 2008, v. 13, suppl. 2, p. 2–40.
4. Lucas D.R., Kshirsagar M. P., Biermann J.S. et al. Histologic alterations from neoadjuvant chemotherapy in high-grade extremity soft tissue sarcoma: clinicopathological correlation. *The Oncologist.* 2008, v. 13, p. 451–458.
5. Fletcher C.D., Unni K.K., Mertens F. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon, France: IARC, 2002.
6. De Schepper A.M., Vanhoenacker F., Gielen J. et al. Imaging of soft tissue tumors 3rd edition. Springer. 2006, ch. 6, p. 73–92.
7. Hayes C., Padhani A.R., Leach M.O. et al. Assessing changes in tumor vascular function using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *NMR Biomed.* 2002, v. 15, p. 154–163.
8. Baert A.L., Sartor K. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in oncology. Springer. 2005, ch. 1, p. 3–22.
9. Van Rijswijk C.S.P., Hogendoorn P.C.W., Taminiau A.H.M. et al. Synovial sarcoma: dynamic contrast-enhanced MR imaging features. *Skeletal Radiol.* 2001, v. 30, p. 25–30.
10. Delorme S., Knopp M.V. Non-invasive vascular imaging: assessing tumor vascularity. *Eur. Radiol.* 1998, v. 8, p. 517–527.
11. Carl Jaffe C. Response assessment in clinical trials: Implications for sarcoma clinical trial design. *The Oncologist.* 2008, v. 13, suppl. 2, p. 14–18.
12. Choi H. Response evaluation of gastrointestinal stromal tumors. *The Oncologist.* 2008, v. 13, suppl. 2, p. 4–7.
13. Stacchiotti S., Collini P., Messina A. et al. High-grade soft-tissue sarcomas: tumor response assessment – pilot study to assess the correlation between radiologic and pathologic response by using RECIST and Choi criteria. *Radiology.* 2009, v. 251, p. 447–456.
14. Einarsson H., Söderlund V., Skoog L. et al. Dynamic MRI and fine needle aspiration cytology in the evaluation of soft tissue lesions. *Skeletal Radiol.* 2003, v. 32, p. 695–700.
15. Van Rijswijk C.S.P., Geirnaert M.J.A., Hogendoorn P.C.W. et al. Soft-tissue tumors: Value of static and dynamic gadopentetate dimeglumine-enhanced MR imaging in prediction of malignancy. *Radiology.* 2004, v. 233, p. 493–502.
16. Verstraete K.L., Deene Y.D., Roels H. et al. Benign and malignant musculoskeletal lesions: dynamic contrast-enhanced MR imaging – parametric «first-pass» images depict tissue vascularization and perfusion. *Radiology.* 1994, v. 192, p. 835–843.
17. Fletcher B.D., Hanna S.L., Fairclough D.L. et al. Pediatric musculoskeletal tumors: use of dynamic, contrast-enhanced MR imaging to monitor response to chemotherapy. *Radiology.* 1992, v. 184, p. 243–248.
18. Van der Woude H.J., Verstraete K.L., Hogendoorn P.C.W. et al. Musculoskeletal tumors: does fast dynamic contrast enhanced subtraction MR imaging contribute to the characterization? *Radiology.* 1998, v. 208, p. 821–828.

Статья поступила 17.06.2011 г., принята к печати 20.07.2011 г.

Рекомендована к публикации А.А. Феденко

THE FIRST EXPERIENCE IN THE EVALUATION OF THE PREOPERATIVE CHEMOTHERAPY IN A PATIENT WITH A SOFT TISSUE SARCOMA USING DYNAMIC CONTRAST-ENHANCED MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Zamogilnaya Y.A., Kochergina N.V., Bokhyan B.Y., Anurova O.A., Bludov A.B., Nered A.S.
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow,
Russian Federation

Key words: soft tissue sarcoma, magnetic resonance, dynamic contrast enhancement, therapy monitoring

Soft tissue sarcomas (STS) are rare mesodermal tumors represent approximately 1% of malignant neoplasms in adults. The pattern of growth, clinical behaviour and prognosis refer soft tissue sarcomas to one of the most malignant tumors. The survival rate of the patients with STS mostly depends on the effective and early started treatment. Over the past decades, the success in the treatment of STS was reached due to development and use of neoadjuvant chemotherapy. That is why grows the necessity in evaluation of efficiency of chemotherapy to modify the initial therapeutic approach. A newer functional imaging technique, such as dynamic contrast-enhanced MRI (DCE MRI), is being developed for better evaluation of response to preoperative treatment. Review of the literature identifies a high potential of DCE MRI in detection of highly vascularized zones in tumor, which correlate with zones of residual viable tumor on pathologic examination. In this preliminary report of a clinical trial of DCE MRI is shown a high informativeness of the method in assessing of response to chemotherapy in a patient with clear cell sarcoma of soft tissues.