

**А.С. Крылов, А.Д. Рыжков, Я.А. Щипахина, М.О. Гончаров**

## **ПЕРФУЗИОННАЯ СЦИНТИГРАФИЯ С <sup>99m</sup>Tc-ТЕХНЕТРИЛОМ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ С ДИНАМИЧЕСКИМ КОНТРАСТИРОВАНИЕМ В ДИАГНОСТИКЕ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ**

**A.S. Krylov, A.D. Ryzhkov, Ya.A. Shchipakhina, M.O. Goncharov**

### **<sup>99m</sup>Tc-MIBI Perfusion Scintigraphy and Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Soft Tissue Sarcomas**

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

**Цель:** Определить возможности перфузионной сцинтиграфии с <sup>99m</sup>Tc-технетрилом в диагностике сарком мягких тканей.

**Материал и методы:** В исследование включены 34 первичных пациента с саркомами мягких тканей. Разработана и внедрена методика перфузионной сцинтиграфии с <sup>99m</sup>Tc-технетрилом. Метод сравнения – МРТ с динамическим контрастированием (МРТ-ДК).

**Результаты:** Выполнено 47 парных сравнительных исследований по определению показателей перфузии опухоли.

**Выводы:** 1) Разработана методика перфузионной сцинтиграфии с <sup>99m</sup>Tc-технетрилом для диагностики сарком мягких тканей. 2) Методики перфузионной сцинтиграфии с <sup>99m</sup>Tc-технетрилом и МРТ-ДК обладают схожими диагностическими возможностями в определении уровня перфузии сарком мягких тканей и при необходимости могут быть взаимозаменяемыми.

**Ключевые слова:** саркомы мягких тканей, перфузионная сцинтиграфия с <sup>99m</sup>Tc-технетрилом, МРТ с динамическим контрастированием

**Purpose:** To determine the ability of <sup>99m</sup>Tc-MIBI perfusion scintigraphy in the diagnosis of soft tissue sarcomas.

**Material and methods:** The study included 34 patients with primary soft tissue sarcomas. The methodology <sup>99m</sup>Tc-MIBI perfusion scintigraphy was developed and implemented. Comparison method is dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging (MRI).

**Results:** 47 paired relative studies were performed to determine tumor's perfusion.

**Conclusion:** 1) The method of perfusion scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-MIBI in the diagnosis of soft tissue sarcomas was developed. 2) The methods of perfusion scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-MIBI and MRI with dynamic contrast have similar diagnostic capabilities in determining the level of perfusion of soft tissue sarcomas and may be used interchangeably.

**Key words:** soft tissues sarcomas, <sup>99m</sup>Tc-MIBI perfusion scintigraphy, dynamic contrast-enhanced MRI

### **Введение**

Саркомы мягких тканей (СМТ) – группа различных по своим клиническим и морфологическим признакам злокачественных новообразований, происходящих из любых неэпителиальных внескелетных тканей. В эту группу также включены опухоли из шванновских клеток примитивной эктодермы и эндотелиальных клеток, выстилающих сосуды и мезотелий. Группа СМТ гетерогенна, что обусловлено их широкой гистогенетической вариабельностью. В биологическом поведении мягкотканые саркомы ведут себя по-разному: даже в пределах одной нозологической формы клинико-морфологические варианты ее существенно различаются между собой по агрессивности и клиническому поведению.

На СМТ приходится приблизительно 1 % всех злокачественных новообразований человека. Приблизительно треть заболевших составляют лица моложе 30 лет. Летальность на первом году достигает 22,3 %. При профилактическом осмотре выявляется только 6,3 % случаев СМТ. В детском возрасте саркомы мягких тканей по частоте занимают пятое место среди всех

злокачественных новообразований (девочки 6,4 %, мальчики – 5,1 %) [1].

Прогноз при СМТ неблагоприятный, что связано с их склонностью к раннему метастазированию. При IV стадии сарком мягких тканей 5-летняя выживаемость не превышает 20 % [1].

Своевременная комплексная диагностика СМТ является залогом успешного лечения и повышает 5-летнюю выживаемость [1].

Анатомо-топографические методы, такие как УЗИ, рентгенологическое исследование, РКТ, МРТ дают точную информацию о топографии и кровоснабжении опухоли, её связи с окружающими анатомическими структурами. Из методов структурной визуализации магнитно-резонансная томография с применением контрастных веществ (КВ) является одним из самых точных методов обследования. Поскольку СМТ являются хорошо васкуляризированными новообразованиями, применение дополнительных методик, позволяющих определять уровень перфузии, позволяет повысить информативность комплексной диагностики. Известно, что самые ранние изменения в опухоли во время лечения проявляются в виде нарушений её кровоснабжения. Применение методик,

позволяющих оценивать уровень перфузии опухоли, является необходимым условием для ранней оценки эффективности противоопухолевой терапии СМТ. МРТ с динамическим контрастированием (МРТ-ДК) позволяет определять уровень перфузии опухоли и с успехом может применяться для оценки эффективности противоопухолевого лечения [2, 3].

В оценке диагностических возможностей при новообразованиях различной локализации особое внимание, благодаря возможности выявления патологии уже на стадии функциональных изменений, уделяется методу ядерной медицины (ЯМ). Методики «функциональной визуализации» (гамма-сцинтиграфия и позитронная эмиссионная томография) позволяют количественно оценивать уровень биологической активности опухоли и контролировать эффективность проводимой химиотерапии на ранних стадиях (начиная с первого курса химиотерапии) [4–6].

Наиболее перспективной методикой диагностики опухоли мягкой тканью в ядерной медицине является позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, которая обладает высокой чувствительностью, а диагностическая аппаратура – высокой разрешающей способностью [4, 5, 7]. В России в клинической практике для диагностики мягкотканых опухолей помимо ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ используются два туморотропных радиофармпрепарата (РФП):  $^{67}\text{Ga}$ -цитрат и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрил (международное название  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI) [4, 5].  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрил является удобным для диагностического применения РФП с физической и методологической точек зрения (низкие лучевые нагрузки, удобство приготовления, быстрая аккумуляция в опухоли через 15–20 мин после внутривенного введения). Однако из-за физиологических особенностей биораспределения РФП имеет ограничения в диагностике опухолей органов живота и таза. Из обзора научной литературы известно, что сцинтиграфия с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом используется для решения нескольких диагностических задач:

- дифференциальная диагностика злокачественных и доброкачественных образований путём определения биологической активности опухоли;
- стадирование опухолевого процесса;
- оценка перфузии опухоли;
- оценка эффективности противоопухолевого лечения;
- прогнозирование эффективности химиотерапии.

Несмотря на то, что  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрил уже давно и с успехом применяется в ядерной медицине, некоторые его диагностические аспекты остаются неясными. На основании личного опыта применения  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрила в диагностике опухолей мягкой ткани и обзора научной литературы были сформулированы цель и задачи настоящей работы [8,9].

Цель исследования: повышение эффективности диагностики сарком мягкой ткани.

Задачи: 1) разработать методику перфузионной сцинтиграфии с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом для диагностики сарком мягкой ткани;

2) провести сравнение диагностических возможностей перфузионной сцинтиграфии с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом и МРТ с ДК в диагностике сарком мягкой ткани.

### Материал и методы

В наше исследование включены 34 пациента (синовиальная саркома – 13, злокачественная фиброзная гистиоцитома (ЗФГ) – 5, злокачественная шваннома – 4, липосаркома – 4, опухоль семейства саркомы Юинга/ПНЭО – 3, лейомиосаркома – 3, рабдомиосаркома – 2).

С целью получения достоверных результатов исследования применяли следующие критерии отбора пациентов:

- гистологическая верификация опухоли до лечения с определением степени её дифференцировки (Grade) и определением степени лечебного патоморфоза опухоли по окончании комплексного лечения;
- размер опухолевого образования не менее 2 см в наибольшем измерении (связано с ограниченным разрешением диагностической аппаратуры);
- до исследования больные не получали противоопухолевого лечения.

В настоящем исследовании нами была разработана методика динамической сцинтиграфии. При выборе подходящего для нашего исследования РФП (это визуализация сосудистой сети) мы остановились на  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетриле. Этот РФП обладает уникальными фармакокинетическими характеристиками:

- быстрое прохождение через сосудистое русло. Через несколько секунд после в/в введения РФП наступает визуализация патологической сосудистой сети опухоли. Через 2–3 мин РФП покидает сосудистое русло и начинает аккумулироваться в мягких тканях;
- туморотропные свойства. РФП накапливается большинством злокачественных опухолей. Визуализация происходит на 15–20 минуты после в/в введения;
- разная скорость «вымывания» РФП из опухоли, зависящая от индивидуальных особенностей злокачественных клеток и, в частности, от уровня Р-гликопротеина, отвечающего за выведение из клетки посторонних веществ. Это свойство РФП может использоваться для прогнозирования эффективности химиотерапии.

Принимая во внимание все эти свойства,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрил может с успехом использоваться не только для оценки опухолевой перфузии, но для определения активности опухолевых клеток и прогноза эффективности химиотерапии. То есть после одного в/в введения пациенту РФП можно получить

важную диагностическую информацию об опухоли в разные временные интервалы: её кровоснабжении, активности и устойчивости к химиотерапии. В настоящей работе мы исследовали только кровоснабжение опухоли.

Вводимая активность РФП составляла от 370 до 740 МБк. Исследования проводились на двухдетекторной гамма-камере Siemens (Symbia E) с использованием программ для обработки 3 Phase Bone. РФП вводили внутривенно струйно под жгутом, когда больной находился на аппарате. С момента снятия жгута начинали регистрацию.

Перфузионная фаза исследования включала 60 последовательных кадров по 2 с. Общая продолжительность исследования составляла 2 мин. Это время, когда основной пул РФП после внутривенного введения ещё не покинул кровеносные сосуды. На этой фазе определялся уровень кровоснабжения опухоли.

Обработка полученных результатов осуществлялась стандартными приемами путем сглаживания, контрастирования изображения и суммирования динамических кадров. На первом этапе обработки проводилась визуальная оценка полученных сцинтиграмм, которая заключалась в определении наличия или отсутствия гиперфиксации РФП в опухоли. На втором этапе проводили полуколичественный анализ уровня накопления РФП в патологическом очаге. Для этого на мониторе компьютера выбирались две зоны интереса. Первая зона интереса соответствовала патологическому очагу, а вторая отмечалась на симметричном участке в проекции здоровых тканей. Рассчитывали количественный показатель перфузии в патологическом очаге, выраженный в процентах. Применяли стандартизованную программу 3 Phase Bone, используемую для обработки результатов трехфазной остеосцинтиграфии.

Методом сравнения являлась магнитно-резонансная томография с динамическим контрастированием. В качестве протокола МРТ-ДК применялась двумерная импульсная последовательность Flash2D (fast low-angle shot) в T<sub>1</sub> взвешенные изображения со 100–200 повторяющимися ультрабыстрыми сериями. Каждая серия длилась 1,5–3 с. В качестве КВ применялся препарат «Омнискан».

### Результаты и обсуждение

Было выполнено 34 парных сравнительных исследований по определению показателей перфузии опухоли (перфузионная сцинтиграфия и МРТ-ДК) до лечения. У 13 из 34 пациентов исследование выполнено дважды (до лечения и перед операцией). Всего выполнено 47 парных исследований.

В соответствии с поставленной задачей исследования была определена взаимосвязь между показателями перфузионной сцинтиграфии и МРТ-ДК. Сравнивались количественные показатели перфузии

опухоли, полученные от двух методик: средний уровень аккумуляции РФП в опухоли ( $OH_{cp}$ ) и показатель средней интенсивности (Mean) динамического контрастирования всего объема опухоли. Для статистической обработки данных использовался ранговый корреляционный анализ по методу Пирсона с определением рангового коэффициента корреляции  $r$ , который показывает, в какой степени изменение значения одного признака сопровождается изменением значения другого в данной выборке (см. рис. 1). Использовалась программа для обработки исходных данных Statistica Ver.10.

Установлена прямая умеренная корреляционная зависимость. Доля объясняемой дисперсии 11,7%. Следует пояснить, что значения коэффициента изменяются в интервале от  $-1$  до  $+1$ . Крайние значения указывают на линейную зависимость признаков, нуль — на её отсутствие. Знак плюс или минус при коэффициенте указывает на направление связи. Доля объясняемой дисперсии — это доля варибельности одного признака, зависящая от варибельности другого.

Как видно из рассчитанных показателей корреляционного анализа, метод перфузионной сцинтиграфии с <sup>99m</sup>Tc-технетрилом и метод МРТ-ДК обладают схожими диагностическими возможностями в визуализации сосудистой сети опухоли. Иными словами, при удачной визуализации сосудистой сети опухоли одной методикой следует ожидать схожих результатов от другой, и наоборот.

Из литературы известно, что сцинтиграфия с <sup>99m</sup>Tc-технетрилом успешно используется для оценки эффективности лечения опухолей костей (преимущественно остеосаркомы) и мягких тканей.

Один из механизмов аккумуляции РФП в опухоли напрямую связан со степенью её кровоснабжения. СМТ представляют собой хорошо васкуляризированные опухоли. В процессе лечения патологическая со-

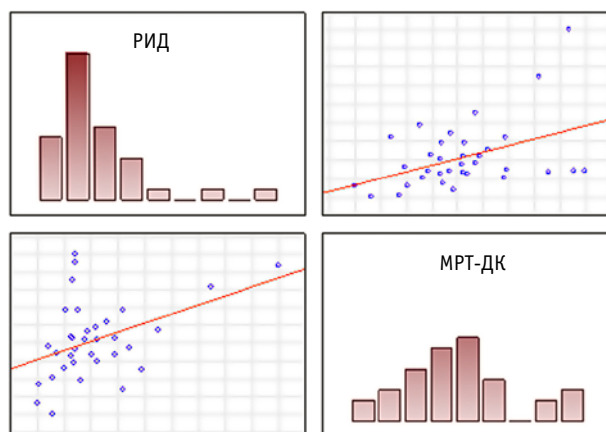


Рис. 1. Диаграмма, отражающая корреляционную связь между показателями перфузионной сцинтиграфии и МРТ-ДК.  $r = 0,3416$  ( $p < 0,05$ ),  $r^2 \times 100 = 11,7\%$

судистая сеть опухоли подвергается регрессии. Из литературных источников известно, что сцинтиграфию с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI можно использовать для оценки степени перфузии опухоли [10]. Следовательно, если противоопухолевое лечение приводит к регрессии сосудистой сети, то это должно отражаться на результатах сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI. Чем эффективнее противо-

опухолевое лечение, тем быстрее наступает регрессия кровеносной сети опухоли, что приводит к снижению уровня перфузии. Так, в исследовании Özcan Z. получена корреляционная зависимость между уровнем аккумуляции  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI в опухоли и степенью её перфузии, определяемая при динамической остеосцинтиграфии, равная  $r = 0,7$  ( $p < 0,05$ ) [11].

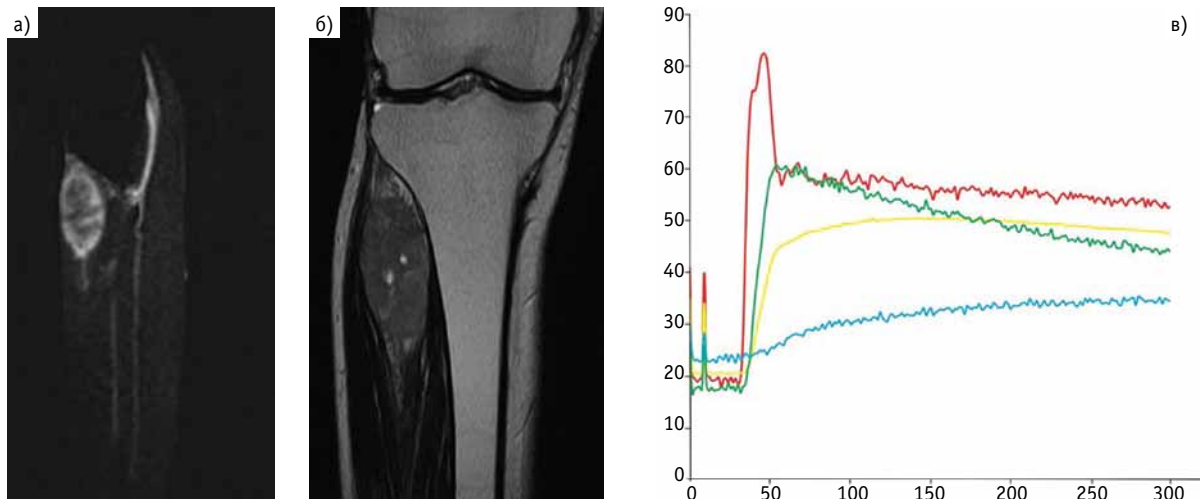


Рис. 2. МРТ правой голени с динамическим контрастированием до лечения: а) первые секунды исследования с динамическим контрастированием, sub T<sub>1</sub>. Определяется опухолевое образование, активно накапливавшее КВ; б) визуализация опухоли в режиме T<sub>2</sub>; в) перфузионные кривые; красный – артерия, жёлтый – опухоль целиком, зелёный – участок в опухоли, голубой – мышца

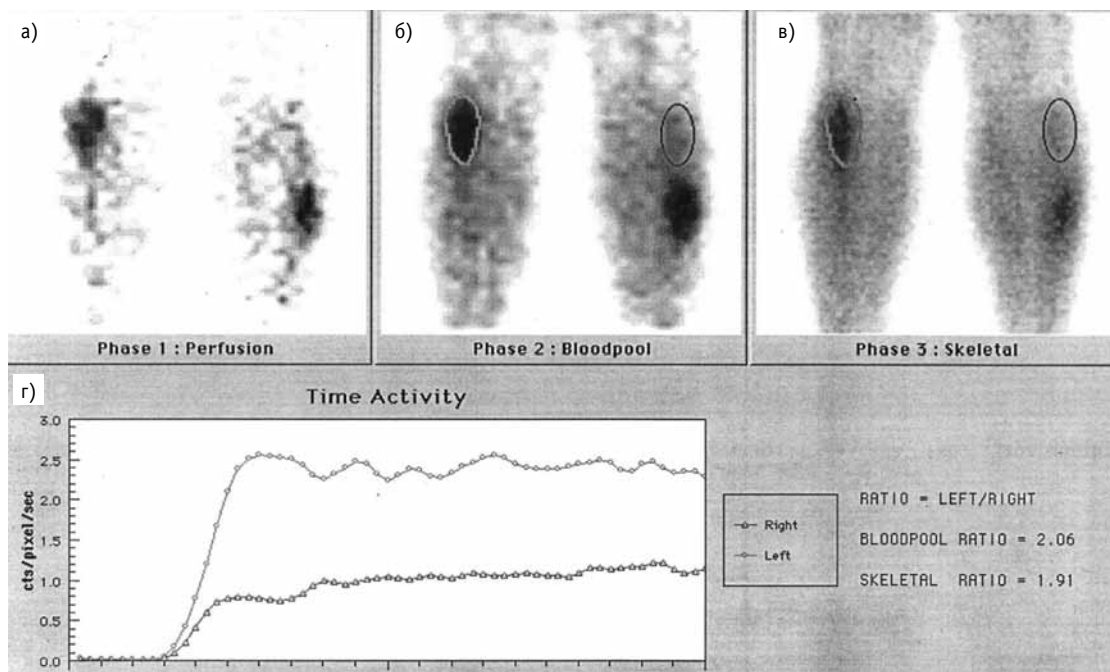


Рис. 3. Перфузионные сцинтиграммы голени с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом до лечения: а) первые секунды исследования, на которых визуализируются два патологических высоко васкуляризованных очага в правой и левой голени; б) статическая перфузионная сцинтиграмма, состоящая из 60 снимков в динамике; в) статическая отсроченная сцинтиграмма через 15 мин после внутривенного введения РФП; на этом этапе РФП уже покинул сосудистое русло; г) перфузионные кривые. Расчёт показателей накопления РФП по самому крупному очагу в правой голени. На графике верхняя кривая соответствует кровотоку опухоли, нижняя – мышечному кровотоку контрлатеральной области.  $\text{OH}_{\text{cp}} = 206\%$

Известно что, снижение уровня аккумуляции  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрила в опухоли в процессе лечения может происходить по двум основным причинам: 1) уменьшение перфузии опухоли; 2) снижение митохондриального индекса в результате некротических и пренекротических процессов в опухоли. Нарушение кровоснабжение опухоли происходит раньше, чем на-

ступают некротические изменения. Поэтому раннее определение эффективности проводимой химиотерапии у больных с СМТ должно быть направлено на контроль показателей перфузии опухоли. Для этих целей МРТ-ДК и сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом являются наиболее подходящими методами диагностики.

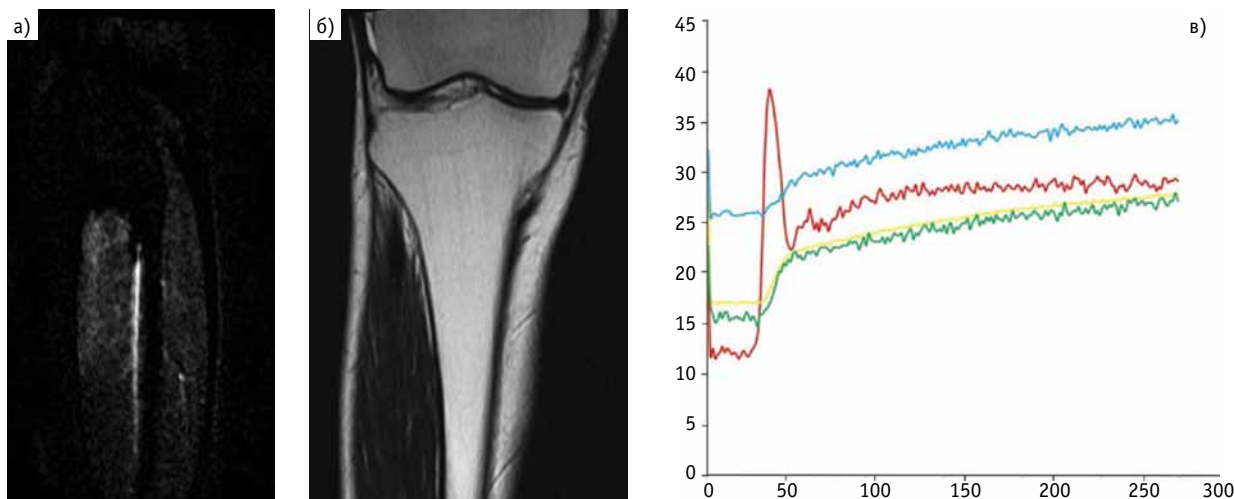


Рис. 4. МРТ правой голени с динамическим контрастированием. После химиотерапии. Опухоль не визуализируется: а) первые секунды исследования, динамический режим; б)  $T_2$  режим; в) перфузионные кривые; красный – артерия, жёлтый – опухоль целиком, зелёный – участок в опухоли, голубой – мышца

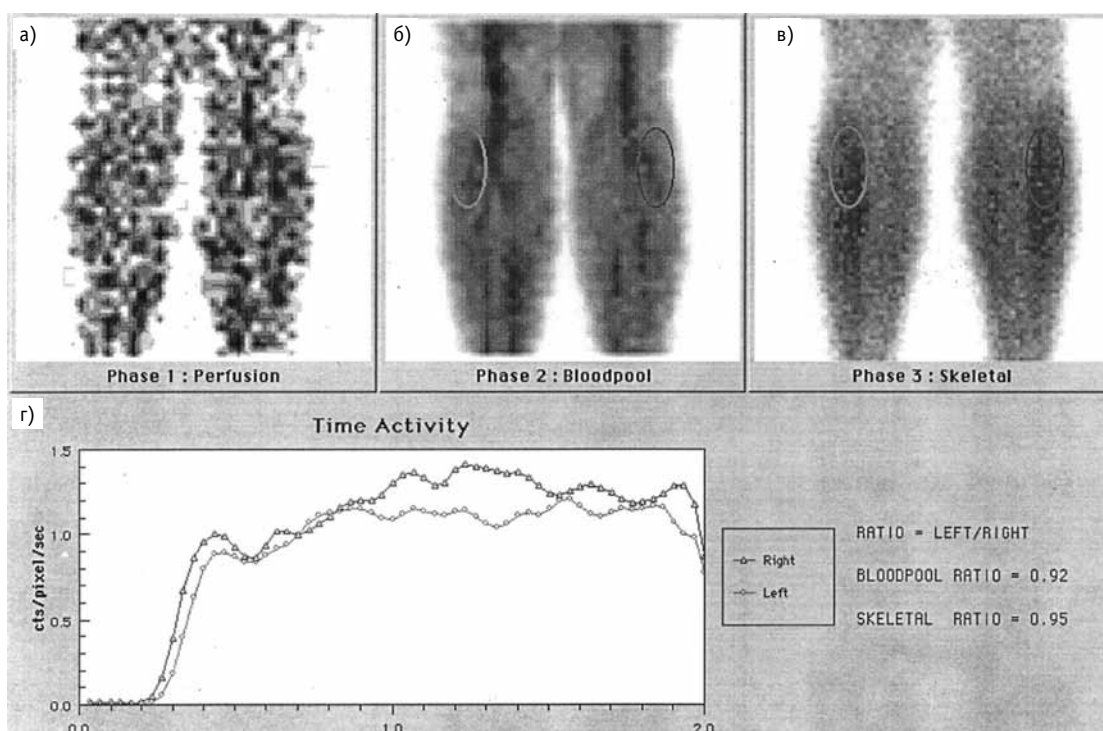


Рис. 5. Перфузионные сцинтиграммы голени с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом после химиотерапии: а) первые секунды исследования; б) статическая перфузионная сцинтиграмма, состоящая из 60 снимков в динамике; в) статическая отсроченная сцинтиграмма через 15 мин после внутривенного введения РФП; г) перфузионные кривые. Распределение кровотока симметричное, равномерное на всем протяжении фазы исследования. На графике верхняя кривая соответствует кровотоку в проекции опухоли, нижняя мышечному кровотоку контрлатеральной области. Кривые практически совпадают

Поскольку обе методики обладают схожими показателями, то при выборе той или иной из них следует учитывать методологические и экономические аспекты. Так, сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом является более предпочтительной с радиационно-гигиенической точки зрения, поскольку  $^{99m}\text{Tc}$  обладает малым периодом полураспада ( $T_{1/2} = 6,02$  ч), что обуславливает незначительную лучевую нагрузку на пациента. Кроме того, препарат доступен для любой лаборатории радионуклидной диагностики. Помимо определения перфузии опухоли, можно выполнить статическую сцинтиграфию как с туморотропным РФП через 15–20 мин после в/в введения, а через 3 ч – отсроченную статическую для расчёта индекса вымывания РФП из опухоли. Стоимость сканирования ниже, чем МРТ-ДК. Ограничением метода является невозможность диагностики опухолей живота и таза: из-за физиологической гиперфиксации РФП в органах мочевого выделения, кишечника и печени визуализация опухолей данных областей затруднена.

При МРТ-ДК отсутствуют лучевые нагрузки. Также МРТ-ДК является методом выбора при локализации опухолевого процесса в области живота и малого таза. Из недостатков метода следует указать высокую стоимость, которая складывается из цен самого исследования и контрастного препарата. Кроме того продолжительность исследования несопоставимо больше: 20–30 мин против 2 мин при перфузионной сцинтиграфии. У пациентов с выраженным болевым синдромом это может сыграть решающую роль в выборе в пользу сцинтиграфии.

Ниже приведен клинический пример.

Пациент Г., 50 лет, диагноз ЗФГ мягких тканей правого коленного сустава ( $G_3$ ). Состояние после хирургического лечения в 2010 г. Прогрессирование в октябре 2012 г. с метастатическим поражением лёгких и мягких тканей обеих голеней.

При обследовании: МРТ. В мягких тканях обеих голеней определяются опухолевые узлы неоднородной солидной структуры. Справа по передненаружной поверхности верхней трети голени размером  $71 \times 33 \times 37$  мм. Слева по передненаружной поверхности средней трети голени размером  $60 \times 36 \times 29$  мм (см. рис. 2 и 3). Гистологический диагноз подтверждён – ЗФГ,  $G_3$ . Госпитализирован в клинику для проведения полихимиотерапии (ПХТ).

Пациенту проведено 5 курсов ПХТ по схеме HD AI (ифосфомид, месна, доксорубин, нейпомакс). При контрольном обследовании при МРТ выявлено сокращение опухолевых узлов до  $54 \times 1 \times 9$  и  $28 \times 7 \times 7$  мм соответственно (см. рис. 4 и 5).

После 5 курсов ПХТ пациенту выполнена радикальная операция по удалению двух рецидивных узлов. Гистология: клиничко-морфологическая картина рецидива ЗФГ ( $G_3$ ), плеоморфного варианта с признаками IV степени патоморфоза.

## Выводы

1. Разработана методика перфузионной сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом для диагностики сарком мягких тканей.

2. Методики перфузионной сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом и МРТ-ДК обладают схожими диагностическими возможностями в определении уровня перфузии сарком мягких тканей и при необходимости могут быть взаимозаменяемыми.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. – М.: Издательская группа РОНЦ. 2014. 226 с.
2. Tang W.Q., Le W.J., Wang P.Z. et al. Evaluation of soft tissue lesions affecting the masticator space with dynamic contrast enhanced MRI // *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2013. Vol. 48. № 12. P. 711–715.
3. Meyer J.M., Perlewitz K.S., Hayden J.B. et al. Phase I trial of preoperative chemoradiation plus sorafenib for high-risk extremity soft tissue sarcomas with dynamic contrast-enhanced MRI correlates // *Clin. Cancer Res*. 2013. 15. № 19. P. 6902–6911.
4. Ширяев С.В. Ядерная медицина в онкологии // В сб. «Энциклопедия клинической онкологии» Под ред. М.И. Давыдова – М.: РЛС-2004. 2004. С. 117–125.
5. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Радионуклидная диагностика для практических врачей. – Томск: STT. 2004. 370 с.
6. Hicks R.J., Toner G.C., Choong P.F. Clinical applications of molecular imaging in sarcoma evaluation // *Cancer Imaging*. 2005. Vol. 5, P. 66–72.
7. Moon L., McHugh K. Advances in pediatric tumor imaging // *Arch. Dis. Child*. 2005. Vol. 90. № 6. P. 608–611.
8. Крылов А.С., Поляков В.Г., Ширяев С.В. Сцинтиграфия с  $^{67}\text{Ga}$ -цитратом и  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом в первичной диагностике сарком мягких тканей у детей // В сб. «Детская онкология» – М. 2011. № 1. С. 23–32.
9. Крылов А.С., Поляков В.Г., Ширяев С.В. Оценка эффективности лечения сарком мягких тканей у детей при помощи сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом и  $^{67}\text{Ga}$ -цитратом // В сб. «Онкопедиатрия» – М. 2014. №2. С.42–48.
10. Taki J., Sumiya H., Tsuchiya H. et al. Evaluating benign and malignant bone and soft-tissue lesions with Technetium-99m-MIBI scintigraphy // *J. Nucl. Med*. 1998. Vol. 39. № 5. P. 501–506.
11. Özcan Z., Burak Z., Erinc K. et al. Correlation of  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi uptake with blood- pool and osseous phase  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP uptake in malignant bone and soft-tissue tumours // *Nucl. Med. Commun*. 2001. Vol. 22, P. 679–683.

Поступила: 30.06.2016

Принята к печати: 28.09.2016