

Методика магнитно-резонансной диффузии в диагностике метастатического поражения аксиального скелета: предварительные данные

И. А. Трофименко^{1,2}, Т. А. Берген^{*,3}

¹ ГБУЗ «Городская больница № 40», отделение лучевой диагностики, г. Санкт-Петербург

² ФГБ ВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России, кафедра рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики, г. Санкт-Петербург

³ НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-главный» ОАО «Российские железные дороги», рентгеновское отделение № 1, г. Новосибирск

Magnetic Resonance Diffusion in Diagnostic Metastatic Lesion of Axial Skeleton: Preliminary Results

I. A. Trofimenko, T. A. Bergen

Реферат

Проведен анализ опыта применения магнитно-резонансной диффузии всего тела для диагностики метастатического поражения костей аксиального скелета. Было обследовано 107 пациентов, из них 86 — контрольная группа и 21 — с наличием верифицированного метастатического процесса костной ткани. В сумме было произведено 526 измерений значений измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) в нормальной костной ткани, в верифицированных метастатических очагах и в очагах, подозрительных на неоплазию. Как известно, при диагностике метастатического поражения костной ткани изолированное применение МР-диффузии без количественного анализа измеряемого коэффициента диффузии и морфологических последовательностей облада-

Abstract

We have made the analysis to estimate the experience of whole body diffusion weighted imaging for diagnosing bony lesion of oncology patients. 107 patients were examined: 86 of them — control group, 21 — with verified bony metastasis. Summary we have done 526 measurements of apparent coefficient diffusion (ADC) value in normal bone tissue, in verified bone metastatic lesion and in suspected bone metastatic lesions. As it is known, isolated application DWI without ADC has very poor diagnostic possibilities. It is very important to take into account the ADC value. The average value in the control group was $0,52 \pm 0,10 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ and it was statistically less than in the group with bone metastases — $1,43 \pm 0,54 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ($p < 0,0001$). The whole-body diffusion-

* Берген Татьяна Андреевна, кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог кабинета магнитно-резонансной томографии рентгенологического отделения № 1 НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-главный» ОАО «Российские железные дороги».

Адрес: 630003, г. Новосибирск, ул. Владимировский спуск, д. 2А.
Тел.: +7 (383) 220-77-77. Электронная почта: tbergen@yandex.ru

ет низкими диагностическими возможностями. Очень важно при диагностике костных метастазов учитывать значение ИКД. Среднее значение ИКД в контрольной группе составило $0,52 \pm 0,10 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ и было статистически достоверно ниже, чем в группе с метастазами в кости $1,43 \pm 0,54 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ($p < 0,0001$). Начальный опыт применения диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии всего тела показал, что данная методика демонстрирует большой потенциал в выявлении и дифференциальной диагностике метастатического и неопухолевого поражения костной ткани. Средние значения ИКД в неизменном костном мозге и костных метастазах демонстрируют статистически значимые различия.

Ключевые слова: магнитно-резонансная диффузия всего тела, диффузионно-взвешенные изображения, магнитно-резонансная томография, метастаз, кость.

weighted imaging showed highly potential results in identifying both differential diagnostic metastatic and non-neoplastic bone lesions. Average ADC value in normal bone tissue and bone metastases statistically demonstrate significant differences.

Key words: whole-body diffusion-weighted imaging, magnetic resonance imaging, diffusion weighted imaging, metastatic lesion, bone.

Актуальность

Известно, что метастазы составляют 70 % злокачественных новообразований скелета [2]. Потенциал к костному метастазированию имеют практически все злокачественные опухоли, и по данным аутопсии частота поражения скелета встречается у 30 % онкологических пациентов. В наибольшей степени такой тип метастазирования присущ опухолям предстательной, щитовидной и молочной железы, а также опухолям легкого и почки, частота вторичного поражения скелета у таких пациентов достигает 70–80 % [7]. У детей метастатическое поражение костей преимущественно встречается при опухоли Вильмса и нейробластомах [12].

Поражение костей при злокачественных опухолях развивается по гематогенному пути, что определяет преимущественную локализацию метастазов в богато кровоснабжаемом губчатом веществе. Ввиду этого очаги преимущественно формируются в позвонках

(60 %), костях таза и черепа, реже — в грудине, ребрах и проксимальных отделах длинных трубчатых костей [2].

Наличие костных метастазов является абсолютным противопоказанием к проведению радикального хирургического лечения и соответственно имеет огромное значение в определении тактики ведения пациента.

На сегодняшний день основным методом диагностики вторичного поражения скелета при злокачественных опухолях является остеосцинтиграфия с мечеными $^{99\text{m}}\text{Tc}$ фосфатами. Известными ограничениями данного метода являются низкое пространственное разрешение, низкая чувствительность к остеолитическим метастазам, а также сложности в дифференциальной диагностике метастатического поражения и неопухолевых изменений костного мозга (отек при дегенеративных и вос-

палительных изменениях, переломах) [3]. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой характеризуется более высокой чувствительностью к остеолитическим метастазам, однако обладает ограниченным пространственным разрешением и в целом менее доступна [1]. Кроме того, в некоторых анатомических областях (пояснично-крестцовый отдел позвоночника, кости черепа, лопатка) высокая гликолитическая активность неизмененных тканей способна маскировать наличие костных метастазов [4].

Компьютерная томография (КТ) имеет значение уточняющего метода, поскольку ввиду фактора лучевой нагрузки выполнение КТ всего скелета не находит клинического применения. Однако в целом метод характеризуется высокой специфичностью в определении природы костной деструкции.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет визуализировать непосредственно костный мозг и выявлять метастазы на этапе до деструкции костных трабекул [6]. До недавнего времени основными импульсными последовательностями, применяемыми для оценки состояния костного мозга, являлись T1-спин-эхо и инверсия восстановления с коротким временем релаксации T1 (STIR), чувствительные к отеку костного мозга, сопутствующему как остеолитическим, так и остеобластическим метастазам, а также T1-градиентное эхо с применением технологии DIXON (in-phase + out of phase), позволяющие оценить соотношение воды и жира в структуре костного мозга [5]. Большой интерес в оценке изменений структуры костного мозга также представляет МР-диффузия — методика, основанная на регистрации броуновского движения

молекул воды в тканях тела человека [10]. Данная методика получила широкое распространение в нейрорадиологии, исследованиях органов живота и малого таза. В последние годы благодаря техническому усовершенствованию современных МР-систем стало возможным получение диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) всего тела на свободном дыхании и в достаточно короткое время, что делает методику потенциально интересной в скрининге отдаленных метастазов злокачественных опухолей [9, 13]. Большим преимуществом методики является отсутствие ионизирующего излучения и необходимости введения радиоизотопных препаратов, а также относительно небольшое время сбора данных.

Цель: оценка количественных показателей МР-диффузии в интактном костном мозге и при его метастатическом поражении.

Материалы и методы

Группа исследования состояла из 107 пациентов, прошедших МРТ всего тела в наших учреждениях в период с сентября 2012 г. по апрель 2013 г. Для оценки состояния аксиального скелета получали ДВИ в виде 5 блоков в аксиальной плоскости с последующим построением многоплоскостных реконструкций, а также T1-ВИ и STIR в сагиттальной плоскости для исследования позвоночника (в виде 3 последовательных серий) и в аксиальной — для исследования костей таза. Сбор данных ДВИ происходил с толщиной среза 5 мм, без расстояния между срезами, для минимизации артефактов подавление сигнала от жировой ткани достигалось с помощью алгоритма инверсии-восстановления; использовались 2 фактора взвешенно-

сти b — 50 и 900 $\text{мм}^2/\text{с}$, обсчет измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) осуществлялся на основании карт, автоматически генерируемых МР-системой (табл.). Общее время сбора данных составляло 30 мин.

Контрольная группа состояла из 86 пациентов, в том числе бессимптомных добровольцев, без метастатического поражения аксиального скелета. Средний возраст исследуемых составил 54 года.

У каждого пациента проводилось измерение ИКД неизмененного костного мозга в 5 точках, из которых 3 точки выбирались в телах позвонков различных отделов позвоночника и 2 точки — в костях таза. Таким образом, в контрольной группе было выполнено 430 измерений; область интереса (ROI) выбирали вручную, исключая межпозвонковые диски и паравертебральные мягкие ткани. Неизмененным считался костный мозг, де-

Технические параметры импульсных последовательностей, использованных при исследовании

Последовательность	Толщина среза, мм	Число срезов	Расстояние между срезами, мм	Поле обзора, мм	Матрица	TR/TE, мс	Число усреднений	Ширина полосы пропускания, гц/пиксель	Время сбора данных, мин
ДВИ	5	30	20	380	150 × 192	12900/104	4	1302	2,23
T2-tirm sag, позвоночник	3	13	10	240	205 × 256	4000/38	1	190	1,58
T1-ВИ sag, позвоночник	3	13	10	240	240 × 320	650/13	1	200	1,46
T2-hasteirm, малый таз	4	30	20	380	256 × 256	1500/78	2	501	1,3
T1-in-out-of-phase, малый таз	6	30	10	380	168 × 256	129/2.2 и 4,4	1	410	0,44

монстрирующий типичные сигнальные характеристики на морфологических (T1-ВИ и STIR) последовательностях вне зависимости от сигнальных характеристик на ДВИ.

Группа пациентов с метастатическим поражением аксиального скелета состояла из 21 пациента, средний возраст составил 56 лет, т.е. существенно не отличался от контрольной группы. Распределение первичных опухолей в основной группе осуществлялось следующим образом: опухоли молочной железы ($n = 9$), предстательной железы ($n = 6$), рак легкого ($n = 4$), рак почки ($n = 2$). Верификация очаговых изменений в позвоночнике и костях таза осуществлялась с помощью сцинтиграфии, ПЭТ, традиционной МРТ и/или КТ; для измерений ИКД вручную выбирали зону интереса (ROI), ориентируясь на очаговые изменения сигнальных характеристик на морфологических последовательностях для исключения неизмененного костного мозга. Всего в основной группе было выполнено 96 измерений.

В группу исследования намеренно не включались пациенты с патологическими переломами на фоне костных метастазов, а также пациенты с миеломой.

В каждой группе определяли средние значения ИКД для всех выполненных измерений с расчетом стандартного отклонения; для сопоставления полученных данных применялся t-тест.

Результаты и их обсуждение

В группе с костными метастазами мы наблюдали различные сигнальные характеристики патологических очагов на ДВИ – большинство очагов (84 %) характеризовались сигналом повышенной интенсивности. Однако в 16 % случаев сигнал оставался изогипоинтенсивным,

и очаги не визуализировались на фоне окружающего интактного костного мозга, что можно объяснить феноменом T2-вымывания и/или наличием склеротического компонента. В свою очередь, в контрольной группе в костном мозге позвонков и костей таза выявлялись множественные участки, характеризующиеся ярким сигналом на ДВИ. При анализе сигнальных характеристик данных участков на морфологических последовательностях становилось очевидным, что они соответствуют красному костному мозгу, отеку (асептические воспалительные изменения вдоль замыкательных пластинок тел позвонков, а также в фасетках дугоотростчатых суставов) и гемангиомам.

Таким образом, на основании только лишь изменений МР-сигнала на ДВИ дифференцировать неопластическое поражение от неопухолевых изменений не представляется возможным. В доступной литературе представлен ряд работ, иллюстрирующих низкие диагностические возможности МР-диффузии в случае ее применения изолированно от количественного анализа ИКД и морфологических последовательностей [8, 14, 15].

Среднее значение ИКД в контрольной группе составило $0,52 \pm 0,10 \times 10^{-3}$ мм²/с и было статистически достоверно ниже, чем в группе с метастазами в кости, — $1,43 \pm 0,54 \times 10^{-3}$ мм²/с ($p < 0,0001$).

Статистически значимых различий между средними значениями ИКД в зависимости от первичной нозологии в подгруппе с костными метастазами также не было выявлено. При количественном анализе МР-диффузии в контрольной группе мы не наблюдали значимого различия средних значений ИКД кост-

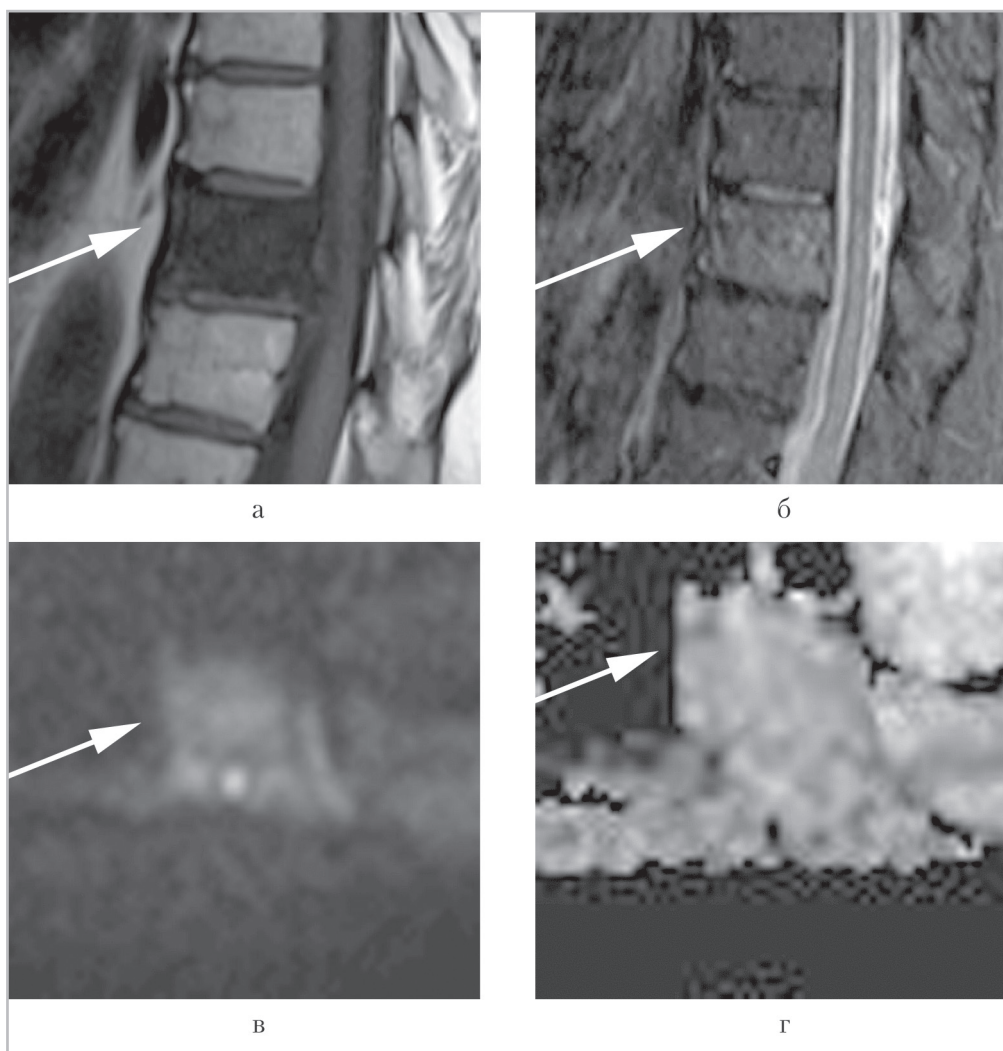


Рис. 1. Метастазы рака легкого в позвонки. Патологический инфильтрат, totalmente выполняющий тело грудного позвонка (указан стрелкой), имеет типичные сигнальные характеристики на T1-ВИ (а) и STIR (б); на ДВИ (в) инфильтрат выглядит гиперинтенсивным, ИКД (г) составляет $1,5 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$

ного мозга в позвонках различных отделов позвоночника, а также в позвонках и костях таза.

Полученные нами данные согласуются с данными литературы: средние значения ИКД для неизмененного костного мозга, по данным ряда авторов, варьируют от $0,23$ до $0,67 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$, тогда как средние значения при метастатическом и первичном опухолевом поражении костного мозга соответствуют

более высоким значениям — $0,92$ – $1,37 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$. Эта зависимость является обратной по отношению к значениям ИКД для опухолей других (не костных) локализаций, что можно объяснить особенностями строения костного мозга, в частности, относительно небольшим объемом внеклеточного матрикса и высоким содержанием гидрофобной жировой ткани, ограничивающей скорость диффузии молекул воды.

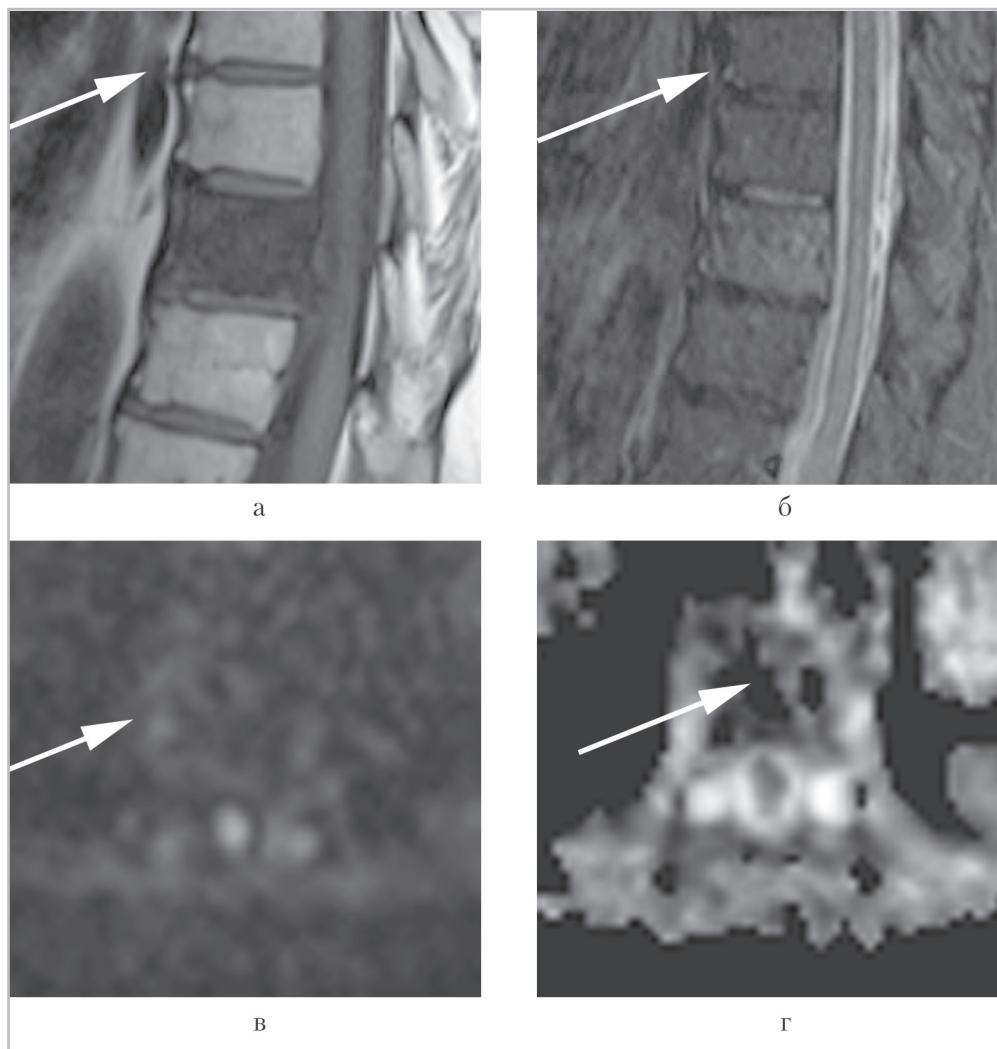


Рис. 2. Та же пациентка. В смежном неизменном позвонке желтый костный мозг (*указан стрелкой*) имеет типичные сигнальные характеристики на T1-ВИ (*а*) и STIR (*б*), на ДВИ (*в*) он характеризуется гипоинтенсивным сигналом, ИКД (*г*) составляет $0,8 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$

Важно отметить, что значение ИКД зависит от максимального b-фактора, используемого при сборе данных. Этот факт находит отражение в относительной неоднородности средних значений, по данным различных авторов, так как максимальные значения b-фактора в различных работах варьируют от 500 до 1400 $\text{мм}^2/\text{с}$ [11].

Данная работа имеет ряд ограничений. Во-первых, нами не учитывались

различия сигнальных характеристик на ДВИ и значений ИКД в остеолитических и остеобластических метастазах, так как не у всех пациентов имелись данные КТ нужных областей и соответственно не все очаги могли быть достоверно классифицированы. Во-вторых, при исследовании показателей ИКД в интактном костном мозге мы не рассматривали отдельно красный и желтый костный мозг, а в соответствии с данными литературы

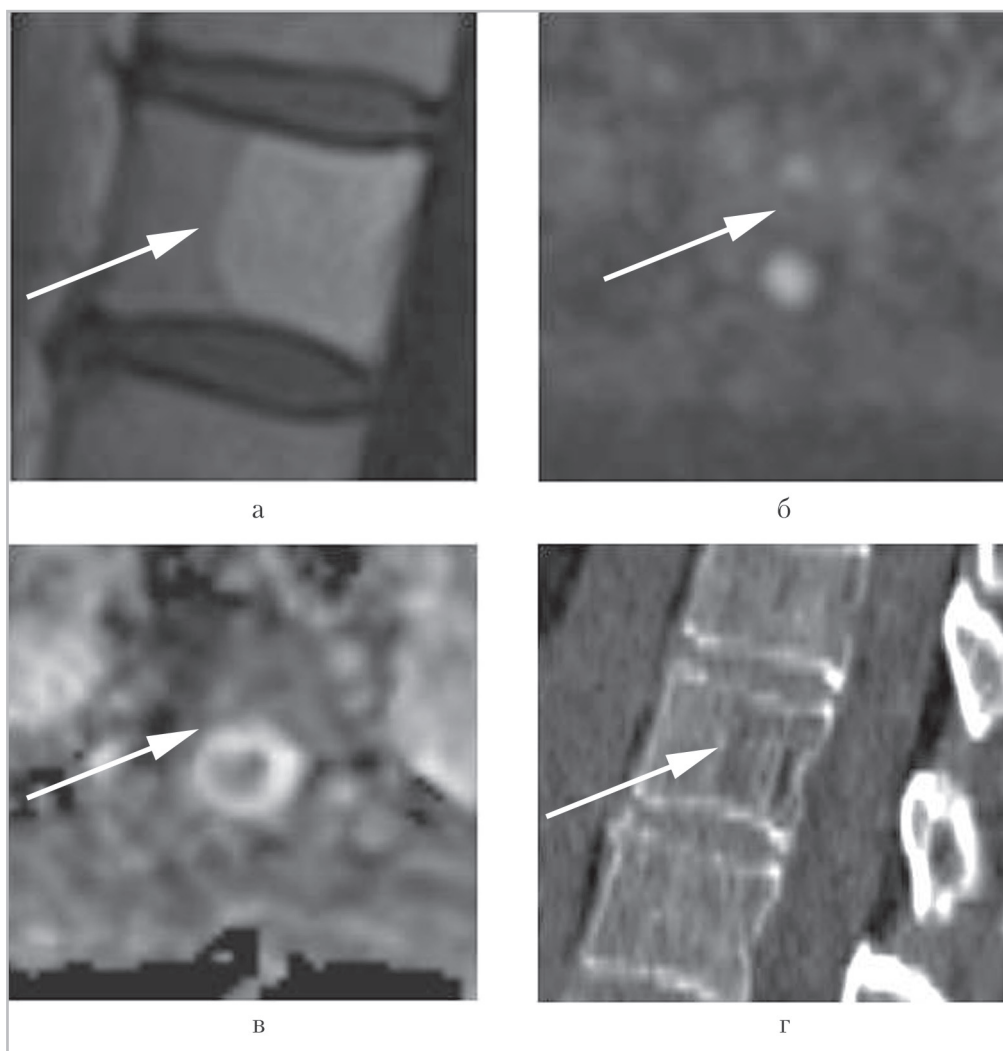


Рис. 3. Гемангиома в грудном позвонке у пациентки с раком молочной железы. Гемангиома (стрелка) характеризуется гиперинтенсивным сигналом на T1-ВИ (а), изоинтенсивна смежному костному мозгу на ДВИ (б) и ИКД (в), коэффициент диффузии составляет $0,8 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$. На сагиттальном реформате КТ (г) (исследование выполнено из-за мультифокального поражения легких) определяется типичная трабекулярная перестройка, характерная для гемангиом

следует ожидать различия средних значений ИКД в зависимости от клеточного состава костного мозга.

Выводы

Методика МР-диффузии демонстрирует большой потенциал в выявлении костных метастазов злокачественных опухолей и дифференциальной диагностике

доброкачественных и злокачественных очаговых изменений костного мозга. Для характеристики выявленных очагов необходим комплексный анализ морфологических (T1-ВИ и STIR) последовательностей, ДВИ и ИКД. Средние значения ИКД в неизмененном костном мозге и костных метастазах демонстрируют статистически значимые различия.

Список литературы

1. Гранов А. М., Тютин Л. А. Позитронная эмиссионная томография: Руководство для врачей. СПб., 2008. С. 182–188.
2. Крживицкий П. И. Клинико-лучевая диагностика метастатического поражения скелета // *Практ. онкология*. 2011. Т. 12. N 3. С. 103–111.
3. Лишманов Ю. Б., Чернов В. И. Радионуклидная диагностика для практических врачей. Томск, 2004. С. 280–285.
4. Abe K., Sasaki M., Kuwabara Y. et al. Comparison of 18FDG PET with ^{99m}Tc HDMP scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with breast cancer // *An. Nucl. Med.* 2005. V. 19. P. 573–579.
5. Chan J. H. M., Peh W. C. G., Tsui E. Y. K. et al. Acute vertebral body compression fractures: discrimination between benign and malignant causes using apparent diffusion coefficients // *Br. J. of Radiol.* 2002. V. 75. P. 207–214.
6. Evans A. J., Robertson J. F. Magnetic resonance imaging versus radionuclide scintigraphy for screening in bone metastases // *Clin. Radiol.* 2000. Aug. V. 55. N. 8. P. 653–654.
7. Greenspan A., Jundt G., Remagen W. Differential diagnosis in orthopaedic oncology. 2nd ed. / Ed. by Lippincott Williams & Wilkins, 2007. P. 458–478.
8. Herneth A. M., Philipp M. O., Naude J. et al. Vertebral metastases: assessment with apparent diffusion coefficient // *Radiol.* 2002. V. 225. P. 889–894.
9. Koh D.M., Blackledge M., Padhani A. R. et al. Whole-body diffusion-weighted MRI: tips, tricks, and pitfalls // *Am. J. of Roentgenol.* 2012. V. 199. P. 252–262.
10. Lenz C., Klarhöfer M., Scheffler K. et al. Assessing extracranial tumors using diffusion-weighted whole-body MRI // *Z. Med. Phys.* 2011. May. V. 21. N. 2. P. 79–90.
11. Messiou C., Collins D.J., Giles S. et al. Assessing response in bone metastases in prostate cancer with diffusion-weighted MRI // *Eur. Radiol.* 2011. Oct. V. 21. N. 10. P. 2169–2177.
12. Meyers S. P. MRI of bone and soft tissue tumors and tumorlike Lesions / Ed. by Thieme. Stuttgart; N. Y., 2008. 116 p.
13. Padhani A. R., van Ree K., Collins D. J. et al. Assessing the relation between bone marrow signal intensity and apparent diffusion coefficient in diffusion-weighted MRI // *Am. J. of Roentgenol.* 2013. N. 200. P. 163–170.
14. Wu L. M., Gu H.Y., Zheng J. et al. Diagnostic value of whole-body magnetic resonance imaging for bone metastases: A systematic review and meta-analysis // *J. Magn. Reson. Imag.* 2011. V. 34. P. 128–135.
15. Zhou X. J., Leeds N. E., McKinnon G. C., Kumar A. J. Characterization of benign and metastatic vertebral compression fractures with quantitative diffusion MR-imaging // *Am. J. Neuroradiol.* 2002. V. 23. P. 165–170.

Сведения об авторах

Трофименко Ирина Анатольевна, кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог кабинета магнитно-резонансной томографии кафедры рентгенологии и радиологии (с курсом ультразвуковой диагностики) ФГБ ВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России, г. Санкт-Петербург.
Адрес: 197706, г. Санкт-Петербург, ул. Борисова, д. 9.
Тел.: +7 (911) 766-97-70. Электронная почта: itrof-01@yandex.ru

Берген Татьяна Андреевна, кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог кабинета магнитно-резонансной томографии рентгенологического отделения № 1 НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-главный» ОАО «Российские железные дороги».
Адрес: 630003, г. Новосибирск, ул. Владимирский спуск, д. 2А.
Тел.: +7 (383) 220-77-77. Электронная почта: tbergen@yandex.ru

Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурентных интересов.