

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Predrag R. Ćirković

**EVALUACIJA MORFOLOŠKIH  
PARAMETARA TUMORA  
MUSKULOSKELETNOG SISTEMA PRE I  
NAKON NEOADJUVANTNE  
HEMIOTERAPIJE PRIMENOM TEHNIKA  
MAGNETNE REZONANCE**

doktorska disertacija

Beograd, 2018

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Predrag R. Ćirković

**EVALUATION OF MORPHOLOGICAL  
PARAMETERS OF MUSCULOSKELETAL  
SYSTEM TUMORS BEFORE AND AFTER  
NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY  
USING MAGNETIC RESONANCE  
TECHNIQUE**

Doctoral Dissertation

Beograd, 2018

## MENTOR

Prof. dr Ružica Maksimović, radiolog, vanredni profesor Medicinskog fakulteta  
Univerziteta u Beogradu.

## ČLANOVI KOMISIJE

Prof. dr Zorica Milošević, radiolog, vanredni profesor Medicinskog fakulteta  
Univerziteta u Beogradu

Prof. dr Jelena Sopta, patolog, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u  
Beogradu

Prof. dr Miloš Mojović, fizikohemičar, vanredni profesor Fakulteta za fizičku hemiju  
Univerziteta u Beogradu

*Posvećeno Maši, Nedi i Tari*

# EVALUACIJA MORFOLOŠKIH PARAMETARA TUMORA MUSKULOSKELETNOG SISTEMA PRE I NAKON NEOADJUVANTNE HEMIOTERAPIJE PRIMENOM TEHNIKA MAGNETNE REZONANCE

Sažetak

## Uvod

Muskuloskeletni tumori su heterogena grupa oboljenja koja predstavljaju značajan dijagnostički i klinički izazov, kako u pogledu lečenja, tako i medicinskih istraživanja. Uvođenje hemioterapije je poboljšalo prognozu, doprinelo povećanju procenta izlečenja, ali i pored svega neuspeh terapije je i dalje prisutan. Zbog toga rani prediktor tumorskog odgovora na primenjenu hemioterapiju bi bio veoma koristan, omogućavajući onkologu da na vreme promeni i primeni drugu terapiju u slučaju neuspeha prethodne. Kod pacijenata kod kojih se primenjuje neoadjuvantna hemioterapija, najpouzdaniji prognostički faktor je histopatološki procenjen procenat nekroze u vreme hirurške intervencije. Međutim, ovaj parametar nije moguće znati pre i u toku hemioterapije, pa postoji potreba za identifikovanjem prognostičkih faktora koji će biti poznati pre i za vreme hemioterapije. Jedan od tih mogućih prognostičkih faktora je protonska spektroskopija (MRS), koja se zasniva na mogućnosti detekcije markera maligniteta u zoni od interesa, a s obzirom na stanovište da tumorski metabolički parametri mogu pružiti vrednu prognostičku informaciju.

**Cilj rada** je evaluacija pouzdanosti volumetrije i MR spektroskopije u proceni terapijskog odgovora muskuloskeletnih tumora, zasnovana na korelaciji nalaza volumetrije i MR spektroskopije sa patohistološkim nalazima.

## Materijal i metode

Istraživanje je sprovedeno u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije, u periodu od januara 2010. godine do decembra 2017. godine. U prospektivnu studiju je uključeno 42 pacijenta sa novootkrivenim malignim tumorima muskuloskeletnog sistema kod kojih nije započeta hemioterapija, starosti od 5 godina do 57 godina, u trenutku inicijalne hospitalizacije radi lečenja primarnog muskuloskeletnog tumora. Svim pacijentima

uključenim u studiju prethodno je izvršena biopsija tumorske promene i utvrđena patohistološka dijagnoza. U cilju dijagnostike i istraživanja svim pacijentima su urađeni pregledi magnetnom rezonancijom i spektroskopija magnetnom rezonancijom, pre započinjanja terapije, kao i nakon tri odnosno četiri ciklusa neoadjuvantne hemioterapije, neposredno preoperativno. Pregledi magnetnom rezonancijom su obavljani na aparatu Magnetom Avanto 1,5T (Siemens, Erlangen, Nemačka) uz korišćenje zavojnica koje su adekvatne veličine, oblika i tehničkih karakteristika za pregled regije od interesa. Volumetrija je rađena u 3D aplikaciji Carestream PACS-a verzija 12.0.0.5756 manuelnim ictavanjem kontura tumora na svim preseccima postkontrastne studije na kojima se tumorska masa pojavila, i softverskom interpolacijom koja je rezultovala izračunavanjem zapremine tumora. Spektroskopija magnetnom rezonancijom se izvodi na osnovu protokola koji je osmišljen unutar same ustanove u kojoj su izvođeni pregledi, korišćenjem single-voxel spektroskopske sekvence sa odnosom TR/TE 1530/100 ms i 192 ponavljanja, u izabranoj zapremini od interesa (voxel), različite veličine od 10 do 16 mm. U cilju procene pouzdanosti volumetrije i MR spektroskopije u proceni terapijskog odgovora muskuloskeletnih tumora, promene njihovih vrednosti pre i nakon sprovedene hemioterapije su upoređene sa procentom tumorske nekroze dobijenim postoperativno.

## **Rezultati**

U grupi muskuloskeletnih tumora koju smo mi obrađivali najčešći su bili osteosarkomi (20 pacijenata), zatim Ewing sarkomi (14), a za njima slede ekstraskoletni Ewing sarkom (2), alveolarni rabdomiosarkom (2), dediferentovani hondrosarkom (1), atipični teratoidni/rabdoidni tumor (1), maligni švanom (1) i atipičnoi soft-part sarkom (1). Na osnovu histoloških kriterijuma Huvos-ove klasifikacije procenta tumorske nekroze nakon neoadjuvantne hemiterapije, pacijenti se svrstavaju u dve grupe, sa dobrim i lošim odgovorom na primenjenu hemioterapiju. U grupu sa dobrim tumorskim odgovorom svrstano je 29 pacijenata, dok se u grupi sa lošim odgovorom nalazi 13 pacijenata. Procenti promene zapremine tumora i promene koncentracije holina su razvrstani takođe u dve grupe, tako da su pacijenti podeljeni na taj način da su ovi procenti izvedeni iz standardnog MR pregleda i protonske MR spektroskopije vezani za

pacijenta koji se nalazi u grupi sa lošim ili dobrim odgovorom. Poređenjem procenta promene zapremine sa histološkim procentom nekroze u grupi sa lošim tumorskim odgovorom dobijena je statistički značajna negativna korelacija ( $p=0,014$ ), dok se u istoj grupi javila visoko statistički značajna negativna korelacija, ali poređenjem procenta promene koncentracije holina sa histološkim procentom nekroze ( $p=0,000$ ). Sa druge strane, poređenjem procenta promene zapremine sa histološkim procentom nekroze u grupi sa dobrim tumorskim odgovorom nije dobijena statistički značajna korelacija ( $p=0,104$ ), dok je u istoj grupi, ali poređenjem procenta promene koncentracije holina sa histološkim procentom nekroze dobijena statistički visoko značajna negativna korelacija ( $p=0,001$ ).

## **Zaključak**

Volumetrijska procena zasnovana na promeni zapremine tumora u toku neoadjuvantne hemioterapije nije pouzdan i adekvatan metod za evaluaciju tumorskog odgovora na primenjenu neoadjuvantnu hemioterapiju. Sa druge strane, promene nivoa holina u regiji spektra, ustanovljene protonskom MR spektroskopijom, mogu da posluže kao rani i senzitivni indikator metaboličkog odgovora na primenjenu hemioterapiju.

## **Ključne reči**

Magnetna rezonancija, protonska spektroskopija, holin, volumetrija, hemioterapija, muskuloskeletni, tumor, procena

**Naučna oblast:** Radiologija

**Uža naučna oblast:** Onkologija

# EVALUATION OF MORPHOLOGICAL PARAMETERS OF MUSCULOSKELETAL SYSTEM TUMORS BEFORE AND AFTER NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY USING MAGNETIC RESONANCE TECHNIQUE

Abstract

## Introduction

Musculoskeletal tumours are represented by heterogeneous group of diseases with significant diagnostic and clinical challenge, both in terms of treatment as well as medical research. Although introduction of chemotherapy improved overall prognosis and survival, the therapy failure is still present. Therefore, the early predictor of the tumor response to the applied chemotherapy would be very useful, allowing the oncologist to alter and apply another therapy in the event of a failure of the previous one. In patients with applied neoadjuvant chemotherapy, the most reliable prognostic factor is the histopathologically estimated percentage of necrosis at the time of surgery. However, this parameter can not be known before and during chemotherapy, thus there is a need to identify new prognostic factors for this time point. One of these possible prognostic factors is proton spectroscopy (MRS), which is based on the ability to detect malignancy markers in the area of interest through the tumor metabolic parameters.

**The aim** of the thesis is to evaluate the reliability of volumetry and magnetic resonance (MRI) spectroscopy in assessing the therapeutic response of musculoskeletal tumors, based on the correlation of volumetric and MRI spectroscopic data with pathohistological findings.

## Material and Methods

The research was conducted at the Institute of Oncology and Radiology of Serbia, in the period between January 2010 and December 2017. The study was designed as prospective study which involved 42 patients at the time of initial hospitalization for the treatment of newly discovered primary musculoskeletal tumors. The age of the enrolled



patients ranged from 5 to 57 years. In all involved patients chemotherapy has not still been initiated, while biopsy of tumor and subsequent pathohistological diagnosis has already been provided. For the purpose of diagnostics and research, all patients were examined by standard MRI protocol for tumors of musculoskeletal region with addition of MRI spectroscopy. MRI scans were performed initially on diagnosis, before chemotherapy and surgery and then straight before surgical treatment i.e. after 3<sup>rd</sup> or 4<sup>th</sup> cycle of neoadjuvant chemotherapy. MRI examinations were performed with a 1.5T Magnetom Avanto (Siemens, Erlangen, Germany) using coils of adequate size, shape and technical characteristics for the region of interest. Volumetry was performed in the 3D application of Carestream PACS (version 12.0.0.5756) by manually plotting of tumor contour at all postcontrast images at which the tumor mass appeared, and subsequent software interpolation that resulted in the calculation of tumor volume. MRI spectroscopy was conducted on the basis of a protocol that was designed within the institution itself and it involved a single-voxel spectroscopic sequence with a TR / TE ratio of 1530/100 ms and 192 repetitions, in a selected volume of interest (voxel) of different sizes from 10 to 16 mm. In order to assess the reliability of volumetry and MR spectroscopy in assessing the therapeutic response of musculoskeletal tumors, changes in their values before and after chemotherapy were compared with the percentage of tumor necrosis obtained postoperatively.

## **Results**

In the analysed group of musculoskeletal tumors the most common were osteosarcomas (20 patients), followed by Ewing sarcomas (14), extraskeletal Ewing sarcomas (2), alveolar rhabdomyosarcomas (2), dedifferentiated chondrosarcoma (1), atypical theratoid/rhabdoid tumor (1), malignant schwannoma (1), and atypical soft-part sarcoma (1). All patients were classified into two groups, with poor and good response to the applied chemotherapy, according to the histological criteria developed by Huvos for classification of tumor necrosis after neoadjuvant chemotherapy. The group with good tumor response counted 29 patients, while 13 patients were in the group with poor response. Furthermore, those two groups were also applied on classification of the results of tumor volume and choline concentration change that derived from a standard

MR examination and proton MR spectroscopy. In the group with poor tumor response, a statistically significant negative correlation was observed in comparison of the volume change with the histological percentage of necrosis ( $p = 0.014$ ), as well as in comparing of the choline concentration change with the histological percentage of necrosis ( $p = 0.000$ ). Conversely, in the group with good tumor response comparing the volume change with the histological percentage of necrosis a statistically significant correlation was not obtained ( $p = 0.104$ ), although comparison of the choline concentration change with histological percentage of necrosis in the same group demonstrated statistically highly significant correlation ( $p = 0.001$ ).

## **Conclusion**

Volumetric assessment based on alterations in tumor volume during neoadjuvant chemotherapy is not a reliable and adequate method for evaluation of tumor responses to applied neoadjuvant chemotherapy. Conversely, changes in choline levels in the region of the spectrum, assessed by proton MR spectroscopy, can present an early and sensitive indicator of the metabolic response to applied chemotherapy.

## **Keywords**

magnetic resonance, proton spectroscopy, choline, volumetry, chemotherapy, musculoskeletal, tumor, assessment

**Scientific area:** Radiology

**Narrow scientific field:** Oncology

## SADRŽAJ:

|  |    |
|--|----|
| 1 . UVOD.....  | 1  |
| 1.1. UČESTALOST MUSKULOSKELETNIH TUMORA .....                                | 2  |
| 1.2. ETIOLOGIJA MUSKULOSKELETNIH TUMORA.....                                 | 3  |
| 1.3. KLASIFIKACIJA MUSKULOSKELETNIH TUMORA .....                             | 4  |
| 1.4. BIOLOŠKO PONAŠANJE MUSKULOSKELETNIH TUMORA.....                         | 10 |
| 1.5. DIJAGNOSTIKA MUSKULOSKELETNIH TUMORA.....                               | 11 |
| 1.5.1. ANAMNEZA .....  | 12 |
| 1.5.2. FIZIKALNI NALAZ.....  | 13 |
| 1.5.3. BIOHEMIJSKA ISPITIVANJA.....  | 13 |
| 1.5.4. PATOHISTOLOŠKA VERIFIKACIJA.....                                      | 14 |
| 1.5.5. HISTOLOŠKO ODREĐIVANJE GRADUSA MUSKULOSKELETNIH<br>TUMORA.....        | 15 |
| 1.5.6. SISTEM ODREĐIVANJA STADIJUMA MUSKULOSKELETNIH<br>TUMORA.....          | 16 |
| 1.6. VIZUALIZACIJA MUSKULOSKELETNIH TUMORA.....                              | 20 |
| 1.6.1. RADIOGRAFIJA .....  | 20 |
| 1.6.2. SCINTIGRAFIJA.....  | 23 |
| 1.6.3. POZITRONSKA EMISIONA TOMOGRAFIJA.....                                 | 24 |
| 1.6.4. ANGIOGRAFIJA.....   | 24 |
| 1.6.5. ULTRAZVUK.....  | 25 |
| 1.6.6. KOMPJUTERIZOVANA TOMOGRAFIJA .....                                    | 27 |
| 1.6.7. MAGNETNA REZONANCIJA.....   | 28 |
| 1.6.7.1. Vizualizacija magnetnom rezonancijom .....                          | 28 |
| 1.7. MAGNETNA REZONANCIJA MUSKULOSKELETNOG SISTEMA .....                     | 29 |
| 1.7.1. Tehnika pregleda muskuloskeletnog sistema magnetnom rezonancijom..... | 30 |
| 1.7.1.1. Izbor parametara snimanja (pulsne sekvencije).....                  | 30 |
| 1.7.1.2. Izbor zavojnica .....   | 31 |

|  |    |
|--|----|
| 1.7.2. Karakteristike muskuloskeletnih tumora na snimku dobijenom magnetnom rezonancijom .....                   | 31 |
| 1.7.3. Interpretacija snimka magnetne rezonancije .....  | 32 |
| 1.7.4. Karakterizacija tkiva magnetnom rezonancijom .....  | 35 |
| 1.7.4.1. Difuzija (diffusion-weighted imaging – DWI).....  | 35 |
| 1.7.4.2. Perfuzija (Perfusion MR imaging) .....  | 36 |
| 1.7.4.3. Protonska MR spektroskopija (Metabolička tehnika) .....   | 37 |
| 1.8. PRAĆENJE EFEKATA TERAPIJE .....   | 38 |
| 1.8.1. Preoperativno praćenje .....  | 38 |
| 1.8.2. Postoperativno praćenje.....  | 41 |
| 1.8.3. Promene na kostima kao posledica zračenja .....   | 42 |
| 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....  | 43 |
| 3. MATERIJAL I METODE .....  | 44 |
| 3.1. Pacijenti .....   | 44 |
| 3.2. Metode .....  | 45 |
| 3.3. Statistička analiza .....   | 50 |
| 4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA.....   | 52 |
| 4.1. Deskriptivna analiza ispitivanih pacijenata .....   | 52 |
| 4.2. Patohistološka analiza tumora ispitivanih pacijenata .....  | 57 |
| 4.3. Radiološka analiza tumora ispitivanih pacijenata .....  | 61 |
| 4.4. Korelacija radioloških karakteristika tumora sa patohistološki procenjenim procentom tumorske nekroze ..... | 65 |
| 5. DISKUSIJA .....   | 69 |
| 6. ZAKLJUČCI .....   | 84 |
| 7. LITERATURA .....  | 85 |

## 1 . UVOD

Muskuloskeletni tumori su heterogena grupa oboljenja koja predstavljaju značajan dijagnostički i klinički izazov, kako u pogledu lečenja, tako i medicinskih istraživanja. U kategoriju primarnih tumora kostiju se svrstavaju i tumoru slične lezije, što spektar primarnih neoplastičnih i pseudoneoplastičnih promena u kostima čini izuzetno širokim. Klinički pristup u dijagnostikovanju i lečenju muskuloskeletnih tumora mora biti multidisciplinarnan, što podrazumeva saradnju ortopedskog hirurga ili onkološkog hirurga, patologa, radioterapeuta i/ili interniste (medikalnog onkologa) i radiologa. Dijagnostički proces odvija se u više faza i podrazumeva kliničko i laboratorijsko ispitivanje, vizualizaciju promene i biopsiju radi njene patohistološke verifikacije. Po dobijanju patohistološke dijagnoze sprovodi se jedan od raspoloživih terapijskih modaliteta, hemioterapija, zračna terapija ili hirurško lečenje.

Pre razvoja adjuvantne i neoadjuvantne hemioterapije, čak i lokalizovani potencijalno izlečivi tumori kostiju imali su stopu smrtnosti veću od 80%. Uvođenje hemioterapije je poboljšalo prognozu, doprinelo povećanju procenta izlečenja, ali i pored svega neuspeh terapije je i dalje prisutan. Primena hemioterapije je skopčana sa razvojem rezistentnih klonova ćelija tumora na primenjeni lek, kao i sa određenim nivoom toksičnosti. Zbog toga rani prediktor tumorskog odgovora na primenjenu hemioterapiju bi bio veoma koristan, omogućavajući onkologu da na vreme promeni i primeni drugu terapiju u slučaju neuspeha prethodne.

Kod malignih tumora odsustvo metastaza prilikom inicijalnog stažiranja je najvažniji prognostički faktor. Kod pacijenata kod kojih se primenjuje neoadjuvantna hemioterapija, najpouzdaniji prognostički faktor je histopatološki procenjen procenat nekroze u vreme hirurške intervencije. Međutim, ovaj parametar nije moguće znati pre i u toku hemioterapije. Drugi prognostički faktori su veličina tumora kao i lokalizacija tumora, poslednji je važan u odnosu na resektabilnost. Oba ova faktora nemaju tu težinu i značaj da bi se na osnovu njih uradila stratifikacija i individualizacija terapije. Godište pacijenta i stopa rasta tumora mogu takodje imati uticaj na krajnji ishod.

Kod malignih tumora muskuloskeletnog sistema postoji potreba za identifikovanjem prognostičkih faktora koji će pomoći u proceni efikasnosti primenjene

terapije i ukoliko je terapijski odgovor loš poštediti pacijenta daljih efekata neefikasne terapije uz mogućnost promene i okretanju drugim terapijskim modalitetima.

Magnetna rezonancija (MR) je „zlatni standard“ za dijagnostičku karakterizaciju tumora muskuloskeletnog sistema, uzimajući u obzir karakteristike koje su predstavljene visokom rezolucijom, tkivnim kontrastom i multiplanarnim kapacitetima. Naprednija MR tehnika, kakva je protonska spektroskopija (MRS), omogućava poboljšanje dijagnostičke preciznosti MR metode u celini, pogotovo u proceni malignog potencijala lezije.

Protonska spektroskopija (MRS) se zasniva na mogućnosti detekcije markera maligniteta u zoni od interesa. Marker maligniteta koji je najviše predmet istraživanja MR spektroskopije muskuloskeletnih tumora je povišen nivo holina. Oslanjajući se na stanovište da tumorski metabolički parametri mogu pružiti vrednu prognostičku informaciju, protonska spektroskopija (MRS) može da posluži u evaluaciji tumora muskuloskeletnog sistema.

## **1.1. UČESTALOST MUSKULOSKELETNIH TUMORA**

Primarni tumori muskuloskeletnog sistema su retki u poređenju sa tumorima drugih organa i sistema. Uopšteno gledajući, sarkomi kostiju čine 0,2% svih malignih lezija. Međutim, primarni tumori kostiju su treći po učestalosti među tumorima u adolescentnoj i populaciji mlađih odraslih. Primarni koštani tumori pokazuju bimodalnu distribuciju, najčešće se javljaju u drugoj deceniji života i posle 60-te godine. Poređenje incidence koštanih tumora sa incidencom tumora mekih tkiva ukazuje da se koštane neoplazme pojavljuju po stopi koja predstavlja jednu desetinu one po kojoj se pojavljuju mekotkivni tumori. Među malignim tumorima osteosarkom je najčešći i čini 35% svih primarnih sarkoma kostiju i 56% malignih tumora kostiju koji se javljaju u toku prve dve dekade života. Hondrosarkom je drugi najčešći maligni tumor, sa učestalošću od 25%, a treći je Ewing sarkom, koji čini 16% svih malignih tumora kostiju. Hordomi i maligni fibrozni histiocitomi/nediferentovani sarkom su mnogo manje zastupljeni, i čine 8% i 5% svih malignih tumora kostiju (1).

Tri najčešća sarkoma mekih tkiva su maligni fibrozni histiocitom, liposarkom i leiomiosarkom. Ovi tumori su povezani sa anatomskom lokalizacijom, tako da su na

nivou ekstremiteta najčešći tumori maligni fibrozni histiocitom i liposarkom, dok su liposarkom i leiomiosarkom najviše zastupljeni retroperitonealno i u trbušnoj duplji. Iako se sarkomi mekih tkiva mogu pojaviti bilo gde u telu, donji ekstremiteti su najčešće mesto nastanka (2).

Benigni tumori mekih tkiva su lokalizovani površno u 99% slučajeva.

Sekundarni maligni tumori kosti znatno su češći nego primarni.

## 1.2. ETIOLOGIJA MUSKULOSKELETNIH TUMORA

Bez obzira na brzi tehnološki napredak i naučna otkrića u vezi sa muskuloskeletnim tumorima, manje su još uvek poznati njihovi stvarni uzroci.

Faktori rizika za nastanak sarkoma kostiju i sarkoma mekih tkiva koji se navode su: iradijacija (terapijska ili akcidentalna), izlaganje hemijskim agensima (na primer, vinil hlorid, arsen), imunodeficijencija, prethodne povrede (ožiljci, opekotine, prelomi), hronične tkivne iritacije (implanti, limfedem, hronični osteomijelitis), neurofibromatoza, Paget-ova bolest, koštani infarkti, nasledni tumorski sindromi (hereditarni retinoblastom, Li-Fraumeni sindrom).

Trauma, kao i frakture i amputacije se pominju kao etiološki faktori kod osteosarkoma (3). Maligna alteracija benignih lezija opisana je kod benignih tumora kostiju porekla hrskavice (hondrom, osteohondrom) i fibrozne displazije (obično poliohistotskog tipa), ali se, s obzirom na učestalost ovih benignih tumora kostiju, retko javlja. Opisani su tumori kostiju udruženi sa hroničnim osteomijelitisom, vitamin D-rezistentnom osteomalacijom, osteogenezis imperfekta i infarktom kosti. Kod dece sa retinoblastomom postoji povećani rizik za kasniji nastanak osteosarkoma donjih ekstremiteta. Maligna alteracija kod Paget-ove bolesti se javlja u oko 1% slučajeva i najčešće ide u pravcu osteosarkoma, a ređe fibrosarkoma ili malignog fibroznog histiocitoma. Kod dece sa Li-Fraumeni sindromom, koji je povezan sa genetskom mutacijom p53 tumor supresor gena, postoji povećan rizik nastajanja rbdomiosarkoma i osteosarkoma, kao i drugih tipova tumora uključujući i karcinom dojke (1,2).

Vinil-hlorid, neorganski arsen, anabolički steroidi, kao i hirurški implantati, šrapneli se povezuju sa pojavom angiosarkoma i malignog fibroznog histiocitoma/nediferentovanog sarkoma.

Limfedem, kongenitalni ili stečeni, je redak uzrok razvoja angiosarkoma ekstremiteta.

Iradijacija (terapijska ili akcidentalna) je poznat kancerogeni faktor, iako su, x ili gama zračenjem indukovani tumori retki. Tumori kostiju i sarkomi mekih tkiva se javljaju posle dužeg latentnog perioda, koji može da iznosi od 4 do 10 godina, pa i duže, i njihovo nastajanje je obrnuto proporcionalno primljenoj dozi (manja doza – duži latentni period). Tumori kostiju indukovani zračenjem češće se javljaju kod dece nego kod odraslih. Najčešći, zračenjem izazvani tumori kostiju su osteosarkom i fibrosarkom, dok se ređe javljaju hondrosarkom i maligni fibrozni histiocitom/nediferentovani sarkom (3).

Virusna etiologija osteosarkoma sugerisana je imunofluorescentnim studijama i eksperimentima na životinjama. Dva DNK virusa su povezana sa pojavom sarkoma mekih tkiva. Humani herpes virus 8 (HHV8) se povezuje sa Kapoši sarkomom, dok se Epštejn-Bar virus vezuje sa nastankom subtipa leiomiosarkoma. Naravno, veza između virusne infekcije i pojave sarkoma kod imunosupresovanih pacijenata je češća.

### 1.3. KLASIFIKACIJA MUSKULOSKELETNIH TUMORA

Napredak u razumevanju biološkog ponašanja i brojne studije sprovedene poslednjih godina koje se bave genetikom tumora obezbedile su detaljnije citogenetske i molekularne informacije koje su omogućile precizniju klasifikaciju muskuloskeletnih tumora. Primarni muskuloskeletni tumori se klasifikuju prema tipu i poreklu ćelija od kojih nastaju.

Široko je prihvaćena klasifikacija muskuloskeletnih tumora Svetske Zdravstvene Organizacije (WHO), a trenutno je na snazi četvrto izdanje objavljeno februara 2013. godine (1).

Tabela 1. WHO klasifikacija muskuloskeletnih tumora

| <b>I TUMORI MEKIH TKIVA</b> |         |                              |
|-----------------------------|---------|------------------------------|
| Adipocitni tumori           | Benigni | Lipom                        |
|                             |         | Lipomatoza                   |
|                             |         | Lipomatoza nerva             |
|                             |         | Lipoblastom/Lipoblastomatoza |
|                             |         | Angiolipom                   |
|                             |         | Miolipom mekih tkiva         |
|                             |         | Hondroidni lipom             |
|                             |         | Ekstrarenalni angiomiolipom  |



|   |   |  |
|---|---|--|
|   |   | Ekstradrenalni miolipom  |
|   |   | Vretenastih ćelija/Pleomorfni lipom  |
|   |   | Hibernom   |
|   | Intermedijarni<br>(lokalno agresivni)     | Atipični lipomatozni tumor/dobro<br>diferentovani liposarkom<br>❖ Adipocitni (lipoma-like)<br>❖ Sklerozantni<br>❖ Inflamatorni |
|   | Maligni                                   | Dediferentovani liposarkom   |
|   |   | Miksoidni liposarkom   |
|   |   | Pleomorfni liposarkom  |
|   |   | Liposarkom koji nije svrstan u druge<br>grupe  |
| Fibroblastični/<br>miofibroblastični tumori | Benigni                                   | Nodularni fascitis   |
|   |   | Proliferativni fascitis  |
|   |   | Proliferativni miozitis  |
|   |   | Miozitis osifikans   |
|   |   | Fibrozealni pseudotumor prstiju  |
|   |   | Ishemični fascitis   |
|   |   | Elastofibrom   |
|   |   | Infantilni fibrozni hamartom   |
|   |   | Fibromatoza vrata  |
|   |   | Juvenilna hijalina fibromatoza   |
|   |   | Fibromatoza inkluzionog tela   |
|   |   | Fibrom tetivne ovojnice  |
|   |   | Dezmoplastični fibroblastom  |
|   |   | Mamarni tip miofibroblastoma   |
|   |   | Fibrom kalcifikovane aponeuroze  |
|   |   | Angiomiofibroblastoma  |
|   |   | Celularni angiofibrom  |
|   |   | Nuhalni tip fibroma  |
|   |   | Gardner fibrom   |
|   |   | Kalcifikujući fibrozni tumor   |
|   | Intermedijarni<br>(lokalno agresivni)     | Plantarna/palmarna fibromatoza   |
|   |   | Fibromatoza dezmoidnog tipa  |
|   |   | Lipofibromatoza  |
|   |   | Fibroblastom džinovskih ćelija   |
|   | Intermedijarni<br>(retko metastazirajući) | Dermatofibrosarkoma protuberans<br>❖ Fibrosarkomatozni<br>❖ Pigmentovani   |
|   |   | Solitarni fibrozni tumor<br>❖ Maligni  |
|   |   | Inflamatorni miofibroblastični tumor   |
|   |   | Niskogradusni miofibroblastični<br>sarkom  |
|   |   | Miksoinflamatorni fibroblastični<br>sarkom/ Atipični miksoinflamatorni<br>fibroblastični tumor                                 |
|   |   | Infantilni fibrosarkom   |
|   | Maligni                                   | Adultni fibrosarkom  |
|   |   | Miksofibrosarkom   |
|   |   | Niskogradusni fibromiksoidni sarkom  |
|   |   | Sklerozantni epiteloidni fibrosarkom   |
| Takozvani fibrohistiocitni                  | Benigni                                   | Tenosinovijalni tumor džinovskih   |

|                                     |   |   |
|-------------------------------------|---|---|
| tumori                              |   | čelija<br>❖ Lokalizovani<br>❖ Difuzni<br>❖ Maligni  |
|                                     | Intermedijarni<br>(retko metastazirajući) | Pleksiformni fibrohistiocistični tumor  |
|                                     |   | Tumor džinovskih čelija mekih tkiva   |
| Tumori glatkih mišića               | Benigni                                   | Leiomiom dubokih mekih tkiva  |
|                                     | Maligni                                   | Leiomiosarkom (izuzev kože)   |
| Pericitni (perivaskularni) tumori   |   | Glomus tumor (i varijante)<br>❖ Glomangiomatoza<br>❖ Maligni glomus tumor                             |
|                                     |   | Miopericitom<br>❖ Miofibrom<br>❖ Miofibromatoza   |
|                                     |   | Angioleiomioma  |
| Tumori poprečno-prugastih mišića    |   | Rabdomiom<br>❖ Adultni<br>❖ Fetalni<br>❖ Genitalni  |
|                                     |   | Embrionalni rabdomiosarkom  |
|                                     |   | Alveolarni rabdomiosarkom   |
|                                     |   | Pleomorfni rabdomiosarkom   |
|                                     |   | Vretenastih čelija/sklerozantni rabdomiosarkom  |
| Vaskularni tumori                   | Benigni                                   | Hemangiom<br>❖ Sinovijalni<br>❖ Venski<br>❖ Arteriovenski hemangiom/malformacija<br>❖ Intramuskularni |
|                                     |   | Epiteloidni hemangiom<br>❖ Angiomatoza<br>❖ Limfangiom  |
|                                     | Intermedijarni<br>(lokalno agresivni)     | Kapošiformni hemangioendoteliom   |
|                                     | Intermedijarni<br>(retko metastazirajući) | Retiformni hemangioendoteliom   |
|                                     |   | Papilarni intralimfatični angioendoteliom   |
|                                     |   | Kompozitni hemangioendoteliom   |
|                                     |   | Pseudomiogenični (epiteloidni sarkoma – like) hemangioendoteliom                                      |
|                                     |   | Kapoši sarkom   |
|                                     | Maligni                                   | Epiteloidni hemangioendoteliom  |
|                                     |   | Angiosarkom mekih tkiva   |
| Hondro-osealni tumori               |   | Hondrom mekih tkiva   |
|                                     |   | Ekstraskeletni mezenhimalni hondrosarkom  |
|                                     |   | Ekstraskeletni osteosarkom  |
| Gastrointestinalni stromalni tumori |   | Benigni gastrointestinalni stromalni tumor  |
|                                     |   | Gastrointestinalni stromalni tumor, neodređenog malignog potencijala                                  |
|                                     |   | Gastrointestinalni stromalni tumor, maligni   |
| Tumori ovojnice nerava              | Benigni                                   | Švanom (uključujući varijante)  |

|                                   |  |   |
|-----------------------------------|--|---|
|                                   |  | Melanotični švanom  |
|                                   |  | Neurofibrom (uključujući varijante)<br>❖ Pleksiformni neurofibrom |
|                                   |  | Perineuriom<br>❖ Maligni perineuriom                              |
|                                   |  | Granular cell tumor   |
|                                   |  | Dermalni miksom ovojnice nerava                                   |
|                                   |  | Solitarni cirkumskriptni neurom                                   |
|                                   |  | Ektopični meningiom   |
|                                   |  | Nazalna glijalna heterotopija                                     |
|                                   |  | Benigni Triton tumor  |
|                                   |  | Hibridni tumor ovojnice nerava                                    |
|                                   | Maligni                                | Maligni tumor ovojnice perifernih nerava                          |
|                                   |  | Epiteloidni tumor ovojnice nerava                                 |
|                                   |  | Maligni Triton tumor  |
|                                   |  | Maligni granular cell tumor                                       |
|                                   |  | Ektomezenhimoma   |
| Tumori neodređene diferencijacije | Benigni                                | Akralni fibromiksom   |
|                                   |  | Intramuskularni miksom (uključujući celularnu varijantu)          |
|                                   |  | Jukstaartikularni miksom  |
|                                   |  | Duboki („agresivni“) angiomiksom                                  |
|                                   |  | Pleomorfni hijalinizirajući angiektatični tumor                   |
|                                   |  | Ektopični hamartomatozni timom                                    |
|                                   | Intermedijarni (lokalno agresivni)     | Hemosiderotični fibrolipomatozni tumor                            |
|                                   | Intermedijarni (retko metastazirajući) | Atipični fibroksantom   |
|                                   |  | Angiomatozni fibrozni histiocitom                                 |
|                                   |  | Osificirajuću fibromiksoidni tumor<br>❖ Maligni                   |
|                                   |  | Miksni tumor NOS  |
|                                   |  | Miksni tumor NOS, maligni   |
|                                   |  | Mioepiteliom  |
|                                   |  | Mioepitelialni karcinom   |
|                                   |  | Fosfaturični mezenhimalni tumor, benigni                          |
|                                   |  | Fosfaturični mezenhimalni tumor, maligni                          |
|                                   | Maligni                                | Sinovijalni sarkom NOS<br>❖ vretastih ćelija<br>❖ bifazični       |
|                                   |  | Epiteloidni sarkom  |
|                                   |  | Alveolarni soft-part sarkom                                       |
|                                   |  | Clear cell sarkom mekih tkiva                                     |
|                                   |  | Ekstraskeletalni miksoidni hondrosarkom                           |
|                                   |  | Ekstraskeletalni Ewing sarkom                                     |
|                                   |  | Dezmoplastični tumor malih okruglih ćelija                        |
|                                   |  | Ekstrarenalni rabdoidni tumor                                     |
|                                   |  | Neoplazma sa perivaskularnom epiteloidnih ćelija diferencijacijom |

|   |   |   |
|---|---|---|
|   |   | (PEComa)<br>❖ PEComa NOS, benigni<br>❖ PEComa NOS, maligni<br>❖ Intimalni sarkom  |
| Nediferentovani/<br>neklasifikovani sarkomi       |   | Nediferentovani sarkom vretenastih<br>ćelija  |
|   |   | Nediferentovani pleomorfni sarkom   |
|   |   | Nediferentovani sarkom okruglih ćelija  |
|   |   | Nediferentovani epiteloidni sarkom  |
|   |   | Nediferentovani sarkom NOS  |
| <b>II TUMORI KOSTI</b>                            |   |   |
| Hondrogeni tumori                                 | Benigni   | Osteohondrom  |
|   |   | Hondrom<br>❖ Enhondrom<br>❖ Periostalni hondrom   |
|   |   | Osteohondromiksom   |
|   |   | Subungvalna egzostoza   |
|   |   | Bizarna parostalna osteohondromatozna<br>proliferacija  |
|   |   | Sinovijalna hondromatoza  |
|   | Intermedijarni<br>(lokalno agresivni)                           | Atipični kartilaginozni<br>tumor/hondrosarkom gradus I  |
|   |   | Hondromiksoidni fibrom  |
|   | Intermedijarni<br>(retko metastazirajući)                       | Hondroblastom   |
|   | Maligni   | Hondrosarkom gradus II, gradus III<br>❖ Primarni centralni<br>❖ Sekundarni centralni<br>❖ Sekundarni periferni<br>❖ Periostalni |
|   |   | Dediferentovani hondrosarkom  |
|   |   | Mezenhimalni hondrosarkom   |
|   |   | Clear cell hondrosarkom   |
| Osteogeni tumori                                  | Benigni   | Osteom  |
|   |   | Osteid osteom   |
|   | Intermedijarni<br>(lokalno agresivni)                           | Osteoblastom  |
|   | Maligni   | Niskogradusni centralni osteosarkom   |
|   |   | Konvencionalni osteosarkom<br>❖ Hondroblastični<br>❖ Fibroblastični<br>❖ Osteoblastični   |
|   |   | Teleangiektatični osteosarkom   |
|   |   | Osteosarkom malih ćelija  |
|   |   | Sekundarni osteosarkom  |
|   |   | Parostealni osteosarkom   |
|   |   | Periostealni osteosarkom  |
|   |   | Visokogradusni površinski osteosarkom   |
| Osteoklastni tumori bogati<br>džinovskim ćelijama | Benigni   | Džinovskih ćelija lezija malih kostiju  |
|   | Intermedijarni<br>(lokalno agresivni,<br>retko metastazirajući) | Tumor džinovskih ćelija kostiju   |
|   | Maligni   | Malignost u tumoru džinovskih ćelija<br>kostiju   |
| Fibrogeni tumori                                  | Benigni   | Dezmoplastični tumor kostiju  |

|  |   |   |
|--|---|---|
|  | Maligni   | Fibrosarkom kostiju                                     |
| Fibrohistiocitni tumori  | Benigni   | Benigni fibrozni histiocitom/<br>neosificirajući fibrom |
| Ewing sarkom/ Primitivni neuroektodermalni tumor                             |   | Ewing sarkom/ Primitivni neuroektodermalni tumor (PNET) |
| Hematopoetski tumori   |   | Plasma cell mijelom                                     |
|  |   | Maligni limfomi   |
| Notohordalni tumori  | Benigni   | Benigni notohordalni tumor                              |
|  | Maligni   | Hordom  |
| Vaskularni tumori kosti  | Benigni   | Hemangiom   |
|  | Intermedijarni<br>(lokalno agresivni,<br>retko metastazirajući)   | Epiteloidni hemangiom                                   |
|  | Maligni   | Epiteloidni hemangioendoteliom                          |
|  |   | Angiosarkom   |
| Miogeni tumori/ Tumori glatkih mišića kosti                                  | Benigni   | Leiomiom kosti  |
|  | Maligni   | Leiomiosarkom kosti                                     |
| Lipogeni tumori kosti  | Benigni   | Lipom kosti   |
|  | Maligni   | Liposarkom kosti  |
| Neuralni tumori kosti  |   | Neurilemom (švanom)                                     |
| Epitelialni tumori kosti   |   | Adamantinom   |
|  |   | Metastaze koje zahvataju kosti                          |
| Tumori nedefinisanog neoplastičnog porekla                                   |   | Aneurizmalna koštana cista                              |
|  |   | Jednostavna koštana cista                               |
|  |   | Fibrozna displazija                                     |
|  |   | Osteofibrozna displazija                                |
|  |   | Langerhans cell histiocitoza                            |
|  |   | Erdhaim-Chester-ova bolest                              |
|  |   | Hamartom zida grudnog koša                              |
| <b>III KONGENITALNI SINDROMI POVEZANI SA KOŠTANIM I TUMORIMA MEKIH TKIVA</b> |   |   |
| Albright-ova nasledna osteodistrofija  | Kalcifikati mekih tkiva i osteomi   |   |
| Bannayan-Riley-Ravalcaba sindrom   | Lipomi, hemangiomi  |   |
| Beckwith-Wiedemann-ov sindrom  | Embriionalni rabdomiosarkomi, miksomi, fibromi, hamartomi   |   |
| Bloom-ov sindrom   | Osteosarkomi  |   |
| Carney-ev kompleks   | Srčani i drugi miksomi, melanocitni švanomi   |   |
| Cherubism  | Neurofibromi, maligni tumori omotača perifernih nerava, švanomi   |   |
| Diafizealna medularna stenoza  | Maligni fibrozni histiocitom/nediferentovani sarkom   |   |
| Enhondromatoza: Ollier-ova bolest i Maffucci sindrom                         | Enhondromi, hondrosarkomi, hemangiomi vretenastih ćelija, hemangiomi, angiosarkomi  |   |
| Familijarna adenomatozna polipoza  | Osteomi, epidermoidne ciste, dezmoidni tip fibromatoze, lipomi, familijarna infiltrativna fibromatoza, juvenilni nazofaringealni angiofibromi, Gardner fibromi, rabdomiosarkomi |   |
| Li-Fraumeni sindrom  | Osteosarkomi, rabdomiosarkomi i drugi sarkomi mekih tkiva   |   |
| Lipomatoza, simetrična   | Lipomi, lipomatoze glave  |   |
| Mazabraud sindrom  | Poliostotska fibrozna displazija, osteosarkomi, intramuskularni miksomi   |   |
| McCune-Albright-ov sindrom   | Poliostotska fibrozna displazija, osteosarkomi  |   |
| Multipla osteohondromatoza   | Osteohondromi, hondrosarkomi  |   |
| Miofibromatoza   | Miofibromi  |   |

|  |  |
|--|--|
| Neurofibromatoza tip 1                 | Neurofibromi, maligni tumori omotača perifernih nerava |
| Neurofibromatoza tip 2                 | Švanomi  |
| Paget-ova bolest kosti, familijarna    | Osteosarkomi   |
| Proteus sindrom                        | Lipomi   |
| Retinoblastoma sindrom                 | Osteosarkomi, sarkomi mekih tkiva                      |
| Rabdoidni predisponirajući sindrom     | Maligni rabdoidni tumori                               |
| Rothmund-Thomson-ov sindrom            | Osteosarkomi   |
| Rubinstein-Taybi sindrom               | Miogenični sarkomi                                     |
| Venske malformacije sa glomus ćelijama | Glomus tumori  |
| Werner-ov sindrom                      | Različiti koštani i tumori mekih tkiva                 |

#### 1.4. BIOLOŠKO PONAŠANJE MUSKULOSKELETNIH TUMORA

Tumori koji nastaju u kosti i mekim tkivima imaju karakterističan obrazac biološkog ponašanja, s obzirom na njihovo zajedničko mezenhimalno poreklo i anatomsko okruženje. Histološki se sarkomi klasifikuju u tri grupe, niskogradusni, intermedijarnog gradusa i visokogradusni. Svrstavanje tumora u određenu grupu se zasniva na morfologiji tumora, raznolikosti pleomorfizma, atipiji, mitozama i nekrozi. Stepem ili gradus predstavlja nivo biološke agresivnosti tumora i poklapa sa verovatnoćom metastaziranja (4).

Sarkomi obrazuju mekotkivne, solidne mase koje rastu centrifugalno, uz postojanje periferije tumorske lezije koja je najmanje maturirana. Za razliku od benignih promena čiju pravu kapsulu izgrađuju komprimovane normalne ćelije, sarkomi su okruženi reaktivnom zonom, ili pseudokapsulom, koja je sastavljena od tumorskih ćelija i fibrovaskularne zone reaktivnog tkiva. Visokogradusni sarkomi imaju loše definisanu reaktivnu zonu koja može biti lokalno infiltrisana tumorom. Pored toga, ovi sarkomi mogu da probiju pseudokapsulu i formiraju metastaze, koje se nazivaju “skip” metastaze u okviru istog anatomskog kompartmenta gde je lokalizovan i primarni tumor. Po definiciji, ovo su lokoregionalne mikrometastaze koje nisu prenete preko cirkulacije. Niskogradusni sarkomi uobičajeno zalaze u reaktivno zonu, ali retko formiraju “skip” čvoriće izvan te zone (5).

Sarkomi se šire duž puta najmanjeg otpora i u početku rastu unutar anatomskog kompartmenta u kome su nastali. U kasnijim fazama prirodni zidovi tog odeljka se narušavaju, tako koštani tumori razaraju korteks kosti u kojoj su nastali i direktno se šire u susedna meka tkiva. Sarkomi mekih tkiva mogu da nastanu između odeljaka

(ekstrakompartmentalno) ili na anatomskom mestu koje nije oivičeno prirodnom barijerom kao što su intermuskularne i subkutane fascije.

Direktno širenje tumora kroz hrskavicu zgloba je retko, zahvatanje zgloba se može javiti kao rezultat patološke frakture sa otvaranjem zglobne pukotine, ili perikapsularnim pružanjem. Strukture koje prolaze kroz zglob (na primer, ukršteni ligamenti) služe kao put za rast tumora. Transkapsularne “skip” metastaze se javljaju kod 1% svih osteosarkoma (1, 2, 4).

Koštani i sarkomi mekih tkiva se diseminuju skoro isključivo putem krvi. Hematogeno širenje sarkoma ekstremiteta se manifestuje zahvatanjem plućnog parenhima ili kostiju. Abdominalni i pelvični sarkomi mekih tkiva itipično mestastaziraju u jetru i pluća. Prognoza pacijenata sa koštanim i sarkomima mekih tkiva kod kojih inicijalno postoje metastaze u regionalnim limfnim čvorovima, koje nisu česte, je slična onoj koja se vezuje za pacijente sa istim tumorima kod kojih se inicijalno registruju udaljene metastaze (1, 2, 5).

Većina pacijenata sa visokogradusnim primarnim koštanim tumorima, za razliku od onih sa sarkomima mekih tkiva, inicijalno imaju udaljene mikrometastaze. Zbog toga se, izlečenje pacijenata sa visokogradusnim primarnim koštanim tumorima može postići samo primenom i sistemske hemioterapije i hirurgije. Sarkomi mekih tkiva imaju manji metastatski potencijal u odnosu na primarne koštane sarkome (4).

## **1.5. DIJAGNOSTIKA MUSKULOSKELETNIH TUMORA**

U dijagnostikovanju muskuloskeletnih tumora zajedno učestvuju kliničar (hirurg i/ili internista), radiolog i patolog. Uvid u veličinu i proširenost tumorske mase, izgled njenih ivica, prisustvo ili odsustvo zahvatanja regionalnih limfnih čvorova i udaljenih metastaza, u velikoj meri doprinosi evaluaciji prognoze oboljenja i proceni najcelishodnijeg planiranja terapije.

Dijagnostička procedura kod muskuloskeletnih tumora podrazumeva:

- anamnezu
- fizikalni nalaz
- biohemijska ispitivanja
- vizuelizaciju promene

- patohistološku verifikaciju
- procenu stadijuma bolesti

### 1.5.1. ANAMNEZA

Iako je pol pacijenta nekarakterističan dijagnostički parametar primećeno je da se pojedine vrste muskuloskeletnih tumora javljaju češće kod muškaraca odnosno žena.

Kod muškaraca se češće javljaju Ewing sarkom, osteosarkom i hondrosarkom, dok se mijelom, maligni limfom, liposarkom, maligni fibrozni histiocitom, adamantinom i sarkomi mekih tkiva nešto češće sreću kod muškog pola. Od benignih lezija osteoid osteom, osteoblastom, hondromiksoidni fibrom, solitarna cista kosti, neosificirajući fibrom i miozitis osifikans češće se nalaze kod muškog nego kod ženskog pola. Sa druge strane, osteoklastom se češće javlja kod ženskog pola, a od benignih lezija, kod žena se češće nalaze aneurizmalna koštana cista, fibrozna displazija i mrki tumor kod hiperparatiroidizma (5).

U većini slučajeva osteosarkom i Ewing sarkom se javljaju kod mlađih od 30 godina, fibrosarkom, maligni osteoklastom i parostealni osteosarkom između treće i četvrte decenije, a hondrosarkom i mijelom posle četvrte decenije (1, 2, 3). Benigne lezije za koje je karakteristično da se javljaju pre 30-te godine su neosificirajući fibrom, solitarna koštana cista, aneurizmalna koštana cista, hondroblastom i eozinofilni granulom (5).

Kada su u pitanju pojedini tumori mekih tkiva, postoji relacija između tipa tumora, simptoma, lokalizacije, godina starosti i pola. Lipomi su bezbolni, retko se javljaju u rukama, potkolenicama i stopalima, i nisu uobičajeni kod dece. Multipli (angio)lipomi su ponekad bolni i češći su kod mladih muškaraca, dok su angioleiomiomi često bolni, češće se javljaju u potkolenicama žena srednjih godina. Polovina vaskularnih tumora se pojavljuje kod pacijenata mlađih od 20 godina (4).

Embrionalni rhabdomiosarkomi se javljaju skoro isključivo kod dece, sinovijalni sarkomi uglavnom kod mlađih odraslih, dok se pleomorfni visokogradusni sarkomi, liposarkomi i leiomiosarkomi pojavljuju dominantno kod pacijenata starije životne dobi (1, 2).

Bol i/ili otok su prisutni u većine pacijenata sa benignim ili malignim koštanim tumorima, u nekoj od faza bolesti. Primarni koštani tumori mogu dugo vremena da budu



asimptomatski. Bol se pogoršava sa vremenom, duže traje i može se lokalizovati. Intenzivan početak i intenzivni bolovi mogu ukazivati na intratumorsko krvarenje, kolikvaciju ili zahvaćenost periosta. Otok je manje značajan u ranoj dijagnostici, prisutan je u kasnijim fazama bolesti (4).

Funkcionalne promene anatomske regije u kojoj se tumor nalazi se javljaju ranije kod tumora lokalizovanih u blizini zglobova, kao što su osteoblastomi, hondroblastomi, tumori džinovskih ćelija i svi tipovi sarkoma.

Većina sarkoma mekih tkiva ekstremiteta i zidova grudnog koša i abdomena su bezbolni, zadesno otkriveni tumori, koji ne utiču na funkciju ili opšte stanje pacijenta bez obzira na često veliku zapreminu tumora (4,5).

Eventualno prethodno primenjena terapija može da utiče na tok bolesti i promenu fizičkog statusa (fiziikalna terapija, na primer, može da dovede do diseminacije tumora).

### **1.5.2. FIZIKALNI NALAZ**

Fizikalno ispitivanje podrazumeva lokalni nalaz (veliĉine tumora, konzistencija, odnosi u sve tri dimenzije) i promene u drugim sistemima koje mogu biti udružene sa muskuloskeletnim tumorima. Tako, na primer, uvećanje jetre se sreće kod Gaucher-ove bolesti, limfoma, leukemija i multifokalnog eozinofilnog granuloma, kožne promene braon boje i boje "bele kafe" kod poliohistične fibrozne displazije udružene sa prevremenim pubertetom (McCune-Albright-ov sindrom) i multiplih neosificirajućih fibroma udruženih sa ekstraskoletnim anomalijama (Jaffe-Campanacci sindrom), insipidni dijabetes i egzoftalmus kod multifokalnog eozinofilnog granuloma (Hand-Schüller-Christiansen trijas).

### **1.5.3. BIOHEMIJSKA ISPITIVANJA**

Kod većine muskuloskeletnih tumora biohemijske analize su nespecificne. Ipak, pojedini parametri mogu biti od znaĉaja u dijagnostikovanju određenih lezija.

Povećane vrednosti alkalne fosfataze se javljaju kod osteoblastičnog osteosarkoma, opsežnog kalusa, Paget-ove bolesti, osteoblastičnih metastaza karcinoma dojke ili prostate, kao i u pojedinim slučajevima poliohistične fibrozne displazije i

hiperparatiroidizma. Uvećanje kisele fosfataze se javlja kod Gaucher-ove bolesti ili ćelija metastatskog karcinoma prostate.

Eozinofilija se sreće kod eozinofilnog granuloma, ehinokoka i granulocitne leukemije, dok se neutrofilijamože javiti kod osteomijelitisa i retko Ewing sarkoma. Anemija može biti prisutna kod limfoma i leukemija, hroničnih infekcija i Ewing sarkoma, atipične ćelije bele loze kod limfoma i leukemija, a povećanje vrednosti globulina kod hronične infekcije, mijeloma i osteoblastoma (1).

#### **1.5.4. PATOHISTOLOŠKA VERIFIKACIJA**

Kao poslednja procedura u dijagnostičkom algoritmu koristi se biopsija, čiji je rezultat patohistološka verifikacija otkrivene lezije, a u cilju daljeg planiranja terapije.

Prema načinu pristupa leziji, biopsija može biti zatvorena (punkciona ili aspiraciona) ili otvorena (incizionna, ekscizionna, ex tempore).

Zatvorene biopsije se izvode brzo, jeftine su, a rizik od nastanja infekcija, fraktura ili diseminacije tumora je mali. Nažalost, količina materijala dobijena aspiracionom biopsijom često je nedovoljna.

Iako invazivnija po pacijenta i skuplja, otvorena biopsija se koristi kod većine muskuloskeletnih tumora. Najvažnije prednosti otvorene biopsije nad zatvorenom su u količini uzetog materijala koji je dovoljan za histološku i ultrastrukturnu analizu tumora, što mogućnosti dijagnostičke greške svode na minimum, kao i direktan uvid hirurga u makroskopske karakteristike lezije. Pošto se pri definitivnom hirurškom tretmanu odstranjuje i bioptička trasa (zbog smanjenja rizika od lokalnog recidiva i mogućih komplikacija), stav je da isti hirurg izvodi obe procedure (6).

Materijal dobijen ciljanom biopsijom lezije ili odstranjivanjem dela ili kompletne tumorske mase, biva podvrgnut makroskopskoj i mikroskopskoj analizi.

Pod makroskopskom analizom tumora podrazumeva se određivanje veličine, oblika, boje i konzistencije tumora, izgled tkiva na preseku, prepoznavanje tkivnih struktura, prisustvo kapsule (pseudokapsule), itd.

Mikroskopskom analizom se određuje histološki tip i podtip tumora, stepen celularnosti, anaplazija, pleomorfizam, nukleo-citoplazmatski odnos, veličina jedra,

prisustvo nukleolusa, distribucija hromatina, broj mitozna i njihov tip, hiperhromazija, nekroza, krvarenje, fibroza strome i matriks (7).

Imunohistohemija se zasniva na procesu selektivnog prikazivanja antigena (proteina) ćelija tkivnog uzorka, koji se oslanja na princip vezivanja antitela za specifični antigen. Imunohistohemijski markeri koji se identifikuju kod određenih muskuloskeletnih tumora, između ostalih, su: CD15 i CD30 kod Hodžkin-vog limfoma, CD117 (KIT) kod gastrointestinalnog stromalnog tumora i mast cell tumora, CD10 (CALLA) kod karcinoma renalnih ćelija i akutne limfoblastne leukemije, CD20 kod B ćelijskog limfoma, CD3 kod T ćelijskog limfoma, CD99 kod Ewing sarkoma (4).

### **1.5.5. HISTOLOŠKO ODREĐIVANJE GRADUSA MUSKULOSKELETNIH TUMORA**

Gradiranje, zasnovano samo na histološkim parametrima, određuje stepen maligniteta i mogućnost razvoja udaljenih metastaza. Poznavanje gradusa tumora je značajan ne samo dijagnostičko/terapijski parametar već i prognostički faktor kod pacijenata sa muskuloskeletnim tumorima.

Prema stepenu anaplazije maligni tumori se, generalno, dele na tri gradusa (7):

- Gradus 1. Anaplazija je minimalna ili jedva primetna. Ove tumore je teško razlikovati od benignih lezija koje potiču od istog tkiva.
- Gradus 2. Anaplazija je umerenog stepena i u većini slučajeva malignitet se može verifikovati samo na osnovu citoloških karakteristika.
- Gradus 3. Anaplazija je veoma izražena, sa brojnim bizarnim ćelijskim aberacijama, nepravilnim mitozama i naglašenim regresivnim promenama.

Nekoliko sistema gradiranja, koji se zasnivaju na različitim histološkim parametrima, je predstavljeno i pokazalo se da koreliraju sa prognozom. Dva najvažnija histološka parametra su mitotički indeks i raširenost tumorske nekroze. Preporučuje se trogradusni sistem. Gradus ukazuje na verovatnoću razvoja udaljenih metastaza i dužinu ukupnog preživljavanja. Dva najšire korišćena sistema su NCI (United States National Cancer Institute) i FNCLCC (French Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer) sistem (4, 5).

Prema metodologiji usvojenoj 1984. godine i dopunjenoj 1999. Godine, NCI sistem koristi kombinaciju parametara koja uključuje histološki tip, celularnost, pleomorfizam i mitotički indeks za svrstavanje tumora u graduse 1 ili 3. Ostali tipovi sarkomu su klasifikovani u gradus 2 ili 3 zavisno od raširenosti tumorske nekroze, gde je 15% nekroze određeno kao granica između dva gradusa.

FNCLCC sistem se zasniva na rezultatu koji se dobija procenom tri parametra: diferencijacije tumora, mitotičkog indeksa i raširenosti tumorske nekroze. Svakom parametru se dodeljuje određena numerološka vrednost, dok se histološki gradus dobija sabiranjem te tri dodeljene vrednosti. Histološki gradusi su podeljeni u tri grupe.

Pokazalo se da FNCLCC sistem u odnosu na NCI sistem ima bolju korelaciju sa ukupnim preživljavanjem i preživljavanjem bez metastaza. Sistem gradiranja se ne može primeniti u slučaju svih sarkoma, on nema prognostičku vrednost kod MPNST, a njegova upotreba se ne preporučuje kod angiosarkoma, ekstraskeltnog mikroidnog hondrosarkoma, alveoralnog soft-part sarkoma, clear cell sarkoma i epiteloidnog sarkoma (4).

### 1.5.6. SISTEM ODREĐIVANJA STADIJUMA MUSKULOSKELETNIH TUMORA

Još uvek ne postoji univerzalno prihvaćeni sistem određivanja stadijuma sarkoma mekih tkiva i koštanih sarkoma. Sistem koji se najčešće koristi za određivanje stadijuma sarkoma mekih tkiva je onaj ustanovljen od strane AJCC (American Joint Committee on Cancer), a koji se oslanja na Memorial Sloan Kettering sistem određivanja stadijuma i ne primenjuje se na rabdomiosarkome (5).

Tabela 2. Sistem AJCC za određivanje stadijuma sarkoma mekih tkiva

| Stadijum | Gradus      | Primarni tumor | Metastaze u regionalne limfne čvorove | Udaljene Metastaze |
|----------|-------------|----------------|---------------------------------------|--------------------|
| I A      | G1 ili G2   | T1a ili T1b    | N0                                    | M0                 |
| I B      | G1 ili G2   | T2a            | N0                                    | M0                 |
| II A     | G1 ili G2   | T2b            | N0                                    | M0                 |
| II B     | G3 ili G4   | T1a ili T1b    | N0                                    | M0                 |
| II C     | G3 ili G4   | T2a            | N0                                    | M0                 |
| III      | G3 ili G4   | T2b            | N0                                    | M0                 |
| IV       | bilo koji G | Bilo koji T    | N0 ili N1                             | M1                 |

IA – Niskogradusni, mali, površni ili duboki, IB – Niskogradusni, veliki, površni

IIA - Niskogradusni, veliki, duboki, IIB – Visokogradusni, mali, površni ili duboki, IIC - Visokogradusni, veliki, površni, III - Visokogradusni, veliki, duboki, IV – Svaki sa metastazama  
 G1 – Dobro diferentovan, G2 – Umereno diferentovan, G3 – Loše diferentovan, G4 – Nediferentovan

T1 – Tumor je jednak ili manji od 5 cm u najvećem dijametri, T1a – Tumor je površan (lezija ne zahvata superficijalnu fasciju), T1b – Tumor je duboko lokalizovan (lezija se nalazi dublje od superficijalne facije ili je zahvata, sve intraperitonealne visceralne lezije ili lezije koje invadiraju velike krvne sudove ili koje su lokalizovane u grudnom košu, glavi i vratu)

T2 – Tumor je veći od 5 cm u najvećem dijametri, T2a - Tumor je površan, T2b - Tumor je duboko lokalizovan

N0 – Bez metastaza u regionalnim limfnim čvorovima, N1 – Metastaze u regionalnim limfnim čvorovima, M0 – Bez udaljenih metastaza, M1 – Udaljene metastaze

Pored sistema za određivanje stadijuma sarkoma mekih tkiva, AJCC je razvio i sistem određivanja stadijuma primarnih malignih koštanih tumora.

Tabela 3. Sistem AJCC za određivanje stadijuma koštanih sarkoma

| Stadijum | Gradus          | Primarni tumor | Metastaze u regionalne limfne čvorove | Udaljene Metastaze |
|----------|-----------------|----------------|---------------------------------------|--------------------|
| I A      | G1 ili G2       | T1             | N0                                    | M0                 |
| I B      | G1 ili G2       | T2             | N0                                    | M0                 |
| II A     | G3 ili G4       | T1             | N0                                    | M0                 |
| II B     | G3 ili G4       | T2             | N0                                    | M0                 |
| III      | Nije definisano |                |                                       |                    |
| IVA      | Bilo koji G     | Bilo koji T    | N1                                    | M0                 |
| IVB      | Bilo koji G     | Bilo koji T    | Bilo koji N                           | M1                 |

G1 – Dobro diferentovan, G2 – Umereno diferentovan, G3 – Loše diferentovan, G4 – Nediferentovan. Ewing sarkom i maligni limfom su gradirani kao G4.

T1 – Tumor je ograničen korteksom kosti, T2 – Tumor se širi ekstraosealno

N0 – Bez metastaza u regionalnim limfnim čvorovima, N1 – Metastaze u regionalnim limfnim čvorovima, M0 – Bez udaljenih metastaza, M1 – Udaljene metastaze

Sa druge strane, MTS (Musculoskeletal Tumor Society) je usvojilo sistem određivanja stadijuma koji je originalno predstavio Enneking sa saradnicima, a koji se odnosi na maligne tumore mekih tkiva i koštane tumore (8).

Sistem se zasniva na kombinaciji sledeća tri parametra:

- Hirurški gradus tumora (G0, G1, G2) odgovara kombinaciji histološkog gradusa, biološke agresivnosti lezije i njenih kliničkih i radiografskih karakteristika. Svi benigni tumori imaju hirurško G0. Muskuloskeletni tumori se svrstavaju u malignome niskog gradusa (G1) i visokog gradusa (G2).
- Lokalizacija odnosno lokalna proširenost tumora (intrakompartmentalna – T0, T1 i ekstrakompartmentalna – T2) podrazumeva odnos tumora prema definisanim anatomskim strukturama. Intrakompartmentalna koštana lezija može biti inkapsulirana unutar kosti (T0), ili se širi u kosti, ali poštuje korteks i

artikularnu hrskavicu (T1). Ukoliko se proces širi van kosti u meka tkiva ili zglobni prostor on je ekstrakompartmentalni (T2). Tumori mekih tkiva se klasifikuju kao intrakompartmentalni (T1) ako su ograničeni prirodnim barijerama. Ekstrakompartmentalni tumor je onaj tumor koji se širi van granica kompartmenta u kome je nastao, ili onaj koji nastaje i razvija se ekstrakompartmentalno.

- Odsustvo udaljenih metastaza (M0) odnosno njihovo prisustvo (M1)

Tabela 4. Sistem Ennekinga i saradnika za određivanje stadijuma mekotkivnih i koštanih sarkoma.

| Stadijum | Gradus    | Lokalizacija | Metastaze |
|----------|-----------|--------------|-----------|
| I A      | G1        | T1           | M0        |
| I B      | G1        | T2           | M0        |
| II A     | G2        | T1           | M0        |
| II B     | G2        | T2           | M0        |
| III      | G1 ili G2 | T1 ili T2    | M1        |

G1 – Niski gradus, G2 – Visoki gradus

T1 – Intrakompartmentalni tumor, T2 – Ekstrakompartmentalni tumor

M0 – Bez regionalnih ili udaljenih metastaza, M1 – Regionalne ili udaljene metastaze

Treba imati u vidu da se Enneking-ova klasifikacija bazira na kliničkim podacima koji potiču iz vremena kada se hemioterapija nije primenjivala preoperativno. Upotreba neoadjuvantne hemioterapije, zbog smanjenja veličine tumora, kao i smanjenja učestalosti lokalnih recidiva tumora favorizuje poštredne operacije. Bez obzira, pošto je Enneking-ova klasifikacija zasnovana na biološkom ponašanju sarkoma mekih tkiva i koštanih sarkoma, aktuelna je i danas.

Enneking je formirao i sistem za određivanje stadijuma benignih koštanih tumora, koji je i danas najčešće korišćen (8).

Tabela 5. Enneking-ov sistem za određivanje stadijuma benignih koštanih tumora.

| Stadijum | Definicija | Biološko ponašanje                                | Tipični primeri       |                            |
|----------|------------|---|-----------------------|----------------------------|
|          |            |   | Mekotkivni tumori     | Koštani tumori             |
| 1        | Latentni   | Ostaje nepromenjen ili spontano zaceli            | Lipom                 | Neosificirajući fibrom     |
| 2        | Aktivni    | Progresivno raste, ograničen prirodnim barijerama | Angiolipom            | Aneurizmalna koštana cista |
| 3        | Agresivni  | Progresivno raste, bez ograničenja                | Agresivna fibromatoza | Tumor džinovskih ćelija    |

U zavisnosti od stepena agresivnosti lezije, sama hirurška procedura može da bude (5):

- Intralezionalna (transtumorska), što podrazumeva fragmentaciju ili kiretažu tumorske mase. Kod malignih tumora ova metoda je kontraindikovana.
- Ivična (marginalna) resekcija je odstranjivanje tumora u celini, ali hirurška granica prolazi ekstrakapsularno kroz okolnu reaktivnu zonu. Ne preporučuje se kod malignih tumora zbog visokog rizika od lokalnog recidiva.
- Široka resekcija (en block ekscizija) predstavlja odstranjenje tumora u celini sa 2-3 cm širokim slojem tkiva van pseudokapsule i peritumoralnog reaktivnog tkiva, tako da hirurška granica prolazi kroz zdravo, normalno tkivo intrakompartmentalno. Koristi se i kod visoko malignih sarkoma kosti udružena sa pre i postoperativnom hemioterapijom.
- Radikalna resekcija podrazumeva odstranjenje tumora, pseudokapsule, reaktivnog tkiva, okolnih mekih tkiva (5 cm u svim pravcima a 2 cm u dubinu), kod koštanih tumora zahvaćenog dela kosti i susednog zgloba, u jednom aktu, tako da hirurška granica prolazi kroz normalno tkivo, ekstrakompartmentalno. Postupak je adekvatan za visokogradusne maligne tumore, jer se zajedno sa tumorom odstranjuje i potencijalno kontaminirano tkivo.

U većini slučajeva, kod amputacije se lakše postižu radikalnije granice, nego kod poštednih zahvata.

Očuvanje ekstremiteta i njegove funkcije, uz minimalan rizik od lokalnog recidiva je, danas, osnovni cilj poštednog hirurškog pristupa. Bazični kriterijumi i tehnika poštednih operacija su:

- Magistralni neurovaskularni snop mora biti slobodan od tumora,
- Kod koštanih tumora, kost se može široko resecirati sa ekstraosalnim granicama u zdravom mišićnom tkivu u svim pravcima, uz
- Resekciju susednog zgloba sa kapsulom,
- Bioptička trasa i potencijalno kontaminirano tkivo se odstranjuju en block,
- Moguća je odgovarajuća motorna i mekotkivna rekonstrukcija sa regionalnom transpozicijom mišića.

Relativne kontraindikacije za poštedne intervencije su: zahvatanje magistralne neurovaskularne peteljke, neadekvatno urađena biopsija, infekcija, opsežno zahvatanje okolnih mekotkivnih struktura i patološka fraktura (8).

## **1.6. VIZUALIZACIJA MUSKULOSKELETNIH TUMORA**

Vizualizacione dijagnostičke metode omogućuju radiologu uvid u izmenjeni deo kosti i mekih tkiva. U rutinskoj praksi je veći broj vizuelizacionih tehnika, među kojima su najviše zastupljene radiografija, ultrazvučna dijagnostika, kompjuterizovana tomografija i posebno magnetna rezonancija, dok se retko primenjuje angiografija. Scintigrafija skeleta ima veću senzitivnost i omogućava preciznije procenjivanje broja postojećih lezija kostiju.

### **1.6.1. RADIOGRAFIJA**

Radiografija ciljane regije skeleta je inicijalna vizualizaciona dijagnostička metoda. Brojne karakteristike primarnih koštanih tumora mogu se prepoznati analizom dobijenog snimka:

- ❖ Broj lezija,
- ❖ Lokalizacija lezije,
- ❖ Karakterističan izgled destrukcije kosti
- ❖ Reakcija kosti na prisustvo tumora i njegovu aktivnost
- ❖ Step en intra i ekstraosealne proširenosti

Navedene karakteristike odražavaju biološku aktivnost tumora i mogu ukazivati na njihov benigni i maligni potencijal (9).

Od posebnog je značaja razlikovanje koštanih tumora od promena koje mogu biti uzrokovane traumom, infekcijom, metaboličkim ili endokrinim disbalansom, degenerativnim ili reumatoidnim oboljenjima, kao i od normalnih varijeteta skeletnog sistema.

U većini slučajeva radiografija nije dovoljno specifična za postavljanje definitivne dijagnoze. Vodeći parametri u interpretaciji radiografije su:

- **Solitarne ili multiple lezije kosti**



Primarni maligni koštani tumori su većinom solitarne lezije, dok se u malom broju slučajeva (1-2%) manifestuju kao multifokalne lezije. Najčešće maligne-multiple lezije su: sekundarni depoziti, maligni limfom, Ewing sarkom.

Najčešće benigne-solitarne lezije su: osteoid osteom, osteoblastom, hondroblastom, hondromiksoidni fibrom, osteoklastom, dezmoid tumor, aneurizmalna koštana cista i intraosalni ganglion, dok su benigne-multiple lezije: enhondromatoza, osteohondromatoza, fibrozna displazija (mono ili poliohistotska), eozinofilni granulom, M. Gaucher, hemangiomatoza i mrki tumor kod hiperparatiroidizma.

#### ○ **Lokalizacija procesa u kosti**

Određeni broj tumora pokazuje, u velikom procentu, predilekciju za pojedine anatomske regije kosti, kao i predilekciju da nastaju u meduli, korteksu i periostu.

Tako na primer, osteosarkom se najčešće javlja u metafizi, Ewing sarkom u dijafizi, a hondroblastom u epifizi kosti.

#### ○ **Tipovi koštane destrukcije**

Radiografski izgled koštane destrukcije kod intramedularnih tumora obično korelira sa stepenom patološke agresivnosti lezije. Tako je, Lodwick klasifikovao nalaze koštane destrukcije u tri osnovna tipa (10):

**Geografski tip destrukcije** se karakteriše prisustvom jedne ili više jasno ograničenih šupljina čiji je dijametar veći od 1 cm, sa jasnom prelaznom zonom, između izmenjenog dela i intaktne kosti. Među benignim procesima sreće se kod neosificirajućeg fibroma, a od spororastućih malignoma kod hondrosarkoma, fibrosarkoma, i kod 50% osteoklastoma.

**Izmljčani tip destrukcije** odlikuju šupljine dijametra 2-5 mm, sa tendencijom konfluiranja. Prelazna zona svake šupljine je iregularna. Najčešći benigni procesi sa ovim tipom destrukcije su osteomijelitis, eozinofilni granulom i Gaucher-ova bolest, a kod malignoma češće se viđa kod sekundarnih depozita, limfoma, mijeloma, fibrosarkoma i hondrosarkoma.

**Protkani tip destrukcije** odlikuje prisustvo brojnih sitnih šupljina (promera do 1 mm) koje nekad mogu biti teško vidljive. Prelaznu zonu je teško prepoznati, jer je široka i iregularna. Maligne lezije koje daju čisto litičnu ili litično-sklerotičnu sliku, su: Ewing sarkom, osteosarkom, limfom, leukemija, mijelom i metastatske promene. Kod

benignih lezija ovakav nalaz je redak i može se naći kod osteomijelitisa, eozinofilnog granuloma i u ranoj fazi Gaucher-ove bolesti.

Svaki od navedenih tipova koštane (kortikalne) destrukcije može se javiti izolovano ili u kombinaciji sa preostala dva.

○ **Odgovor kosti na tumor**

Na prisustvo ekspanzivnog procesa kost može reagovati mineralizacijom tumorskog matriksa, ivičnom sklerozom, periostalnim stvaranjem nove kosti, deformitetima i prisustvom mekotkivne komponente tumora (10).

**Tip mineralizacije tumorskog matriksa.** Zasenčenja unutar tumora mogu dati kalcifikacije u hrskavici, distrofični depoziti kalcijuma u nekartilaginoznim tumorima, koštani deo tumora ili reaktivno nastala kost. Radiografski se može prepoznati više tipova zasenčenja.

- Gusta oblačasta (cumulus cloud) zasenčenja udružena sa metafizealnom promenom, odsustvom frakture, mekotkivnom komponentom, sa ili bez Kodman-ovog trougla, patognomonična su za osteosarkom.
- Kokicama slična („popcorn-like“) zasenčenja su karakteristična za enhondrom ili fokuse enhondroma u sekundarnom hondrosarkomu. Prstenaste („ring-like“) konture lezije nastaju kao odgovor lamelarne kosti na prisustvo enhondroma. Dijametar ovih zasenčenja je 1-5 mm.
- Tačkasta („spotty“) i razbacana („windblown“) zasenčenja intramedularno ili u mekim tkivima su karakteristična za hondrosarkom. Učestalost kalcifikacija je manja kod hondrosarkoma nego kod enhondroma. Tačkasta zasenčenja su kružna, njihov dijametar se kreće od 1 mm do retko 1-2 cm.
- Razbacana-razmrljana zasenčenja predstavljaju reaktivno spongioznu kost i/ili distrofične kalcifikacije unutar ili po obodu lobula tumora. Brojna mala (od 0,5 mm) intramedularna zasenčenja daju radiografski staklast izgled. U 95% slučajeva ovakav nalaz je karakterističan za fibroznu displaziju.

**Kompletna ivična skleroza**, širine 0,5-4 mm, u 98% slučajeva ukazuje na benignu prirodu procesa. Međutim, ovaj radiografski znak je moguć nalaz i kod pojedinih niskogradusnih malignih tumora.

**Periostalno stvaranje nove kosti.** Kodman-ov trougao je nova periostalno stvorena kost na ivici lezije, najčešće se vidi kod osteosarkoma, retko kod

osteoklastoma, a od benignih lezija javlja se kod aneurizmalne koštane ciste, osteomijelitisa. Multiple, paralelne, periostalne linije (po tipu „lukovice“) najčešće se javljaju kod Ewing sarkoma, osteomijelitisa i osteosarkoma dijafize. Perpendikularne periostalne linije (po tipu „sunčevih zraka“) viđaju se kod osteosarkoma sa ekstraosalnog propagacijom, Ewing sarkoma, periostealnog osteosarkoma i metastaza (najčešće karcinoma prostate). Može se sresti i kod hemangioma kostiju krova lobanje i teških hematopoetskih oboljenja (talasemija major i sickle-cell anemija). Debele, konveksne do eliptične periostalne naslage mogu se naći kod benignih iritativnih procesa, osteoid osteoma, trauma i infekcija.

**Deformiteti.** Deformiteti kosti nastaju usled njihovog remodeliranja, obično kao posledica fraktura i stvaranja kalusa, ili pak periostalnom koštanom produkcijom uzrokovanom tumorskim rastom. Sliku zakrivljenja ili „naduva“ je često udružena sa fibroznom displazijom i Paget-ovom bolešću. Slika balona ili „prsta u balonu“ se sreće kod aneurizmalne koštane ciste. „Mehurasti naduv kosti“ se sreće kod hondromiksoidnog fibroma, aneurizmalne koštane ciste i niskogradusnog sarkoma.

**Mekotkivna komponenta tumora** nastaje usled njegovog širenja izvan kosti, a javlja se kada je razorena kompletna debljina korteksa. U 90% slučajeva ovakav nalaz se javlja kod intramedularnih visokogradusnih sarkoma. Mekotkivna komponenta tumora se javlja i kod osteoklastoma niskog gradusa maligniteta, a od benignih lezija, kod aneurizmalne koštane ciste, a retko kod eozinofilnog granuloma.

- **Intra i ekstraosalna propagacija tumora**

Radiografija predstavlja dvodimenzionalnu sliku trodimenzionalne lezije, zbog toga imaju prednost kompjuterizovana tomografija (CT) i magnetna rezonancija (MR).

## **1.6.2. SCINTIGRAFIJA**

Scintigrafija je metoda koja ukazuje na mesta pojačane osteoblastne aktivnosti i povećane vaskularizacije. Tc 99m (radioaktivni tehnecijum), kojim su obeležena fosfatna jedinjenja, u sadašnjem trenutku je radiofarmak izbora za scintigrafiju kostiju. Tumori kosti, reparacija kosti, reaktivno stvorena kost, kao i pojačana vaskularizacija kosti usled povećane koncentracije radioizotopa na scintigramu daju tamne fokuse pojačanog vezivanja radiofarmaka ili „tople tačke“ („hot spots“). Scintigrafija verifikuje

lezije u ranijem stadijumu bolesti, ali fokus pojačanog nakupljanja može odgovarati traumi, degenerativnim, inflamatornim ili ekspanzivnim procesima (9).

Vodeće kliničke indikacije za scintigrafiju koštanog sistema su:

- verifikacija suspektnih lezija otkrivenih na radiografiji
- evaluacija nalaza na drugim kostima (diseminovano oboljenje) i
- procena aktivnosti radiografski otkrivenih lezija.

### **1.6.3. POZITRONSKA EMISIONA TOMOGRAFIJA**

Pozitronska emisiona tomografija ili PET se uobičajeno izvodi upotrebom fluorin-18-fluorodeoksiglukoze (FDG) kao markera. Ovaj radioaktivno obeleženi analog glukoze se intravenski aplikuje i zadržava se u ćelijama koje su metabolički aktivne, a to su predilekciono ćelije nekih tumora, koje pokazuju veće metaboličke potrebe. PET se često izvodi u kombinaciji sa kompjuterizovanom tomografijom (CT), pri čemu se formiraju hibridno fuzionisani snimci koji omogućavaju preciznu anatomsku lokalizaciju.

FDG PET se pokazala posebno korisna kao vizualizaciona tehnika kod pacijenata sa sarkomima. Mnogi tipovi sarkoma, uključujući Ewing sarkom, rabdomiosarkom, osteosarkom, i leiomiosarkom mogu se prikazati kako na primarnom mestu svog nastanka, tako i na mestima metastaza u vidu zona povišenog metabolizma (11).

### **1.6.4. ANGIOGRAFIJA**

Angiografija je, danas, rezervisana za strogo indikovane slučajeve i rutinski se koristi samo u ustanovama gde se intraarterijski instalira hemioterapija (12). U dijagnostici muskuloskeletnih tumora vrednost angiografije se prevashodno bazira na proširenosti lezije i odnosa tumorske mase sa magistralnim krvnim sudovima.

Preoperativna angiografija pruža informacije koje pomažu hirurgu da izabere plan anatomskog pristupa, kao i da proceni potrebu en block resekcije magistralnih krvnih sudova zajedno sa tumorom u zavisnosti od pravca pružanja krvnih sudova.

Povećao se broj intravaskularnih interventnih radioloških metoda koje imaju za cilj lokalnu aplikaciju hemioterapeutika i/ili embolizaciju nutritivnih sudova tumorske

mase. Intraarterijska administracija hemioterapije pruža mogućnost dobijanja redukcije vaskularizacije tumora, koja se pokazala kao indikator dobrog odgovora na primenjenu preoperativnu hemioterapiju.

### 1.6.5. ULTRAZVUK

Bez obzira što je ultrazvukom (US) moguće otkriti promene na korteksu, destrukciju ili pak njihovo odsustvo, kod primarnih tumora kostiju ultrazvuk se koristi prevashodno u evaluaciji karakteristika mekotkivne komponente tumora (tečno, semisolidno, solidno). U pacijenata koji su preoperativno lečeni hemioterapijom pojedini autori su našli da smanjenje tumorske mase i njeno razmekšanje govore u prilog pozitivnog odgovora tumora na primenjenu terapiju (13, 14, 15).

Ultrazvukom vođena zatvorena biopsija se može koristiti za uzimanje materijala iz mekotkivne komponente primarnih koštanih tumora ili velikih tumora mekih tkiva.

Ultrazvuk je lako dostupan, u „realnom vremenu“, nema jonizujućeg zračenje, isplativ, ali zavisi od umešnosti onoga koji izvodi ultrazvučni pregled, a pregled može biti znatno otežan kod gojaznih pacijenata.

Iako ultrazvuk nije dovoljno specifičan da omogući postavljanje histološke dijagnoze, tokom pregleda treba definisati sledeće karakteristike promene (13):

- ❖ Lokalizaciju koja podrazumeva određivanje tačne anatomske lokacije promene uključujući kompartmentalnu zahvaćenost, odnosa prema fasciji (površno, duboko), odnosa prema magistralnim krvnim sudovima (infiltracija ili bez infiltracije), i ako je moguće odnosa prema zglobovima i/ili kostima, odnosno susednim važnim strukturama.
- ❖ Veličinu koju treba prikazati u tri dimenzije
- ❖ Morfologiju koja podrazumeva određivanje strukture (cistična, solidna), oblik, ograničenost. U okviru solidne strukture treba identifikovati postojanje vaskularizacije, prisustvo ili odsustvo nekroze, prisustvo krvarenja, postojanje posteriornog akustičnog pojačanja ili slabljenja, sumnjive kalcifikacije.

Na osnovu karakteristika koje se mogu ustanoviti ultrazvukom, uspostavljeni su kriterijumi za svrstavanje pojedinih lezija u benigne, one koje treba kontrolisati ultrazvučno i one kod kojih je neophodno uraditi MR pregled (13).

**a. Kriterijumi za postavljanje dijagnoze benigne lezije su:**

1. lezija je oštro ograničena, cistična, bez ikakve solidne komponente, anehogena, sa posteriornim akustičnim pojačanjem, i bez interne vaskularizacije, takve su na primer jednostavne ciste, burzalne, sinovijalne ili ganglion ciste.
2. promena je homogena, oštro ograničena, inkapsulirana, kompresibilna, tokom ultrazvučnog praćenja bez promene (najmanje 6 meseci), takav je na primer superficijalni lipom.
3. lezije koje se karakterišu tortuoznim, tubularnim, anehogenim strukturama, tokom ultrazvučnog praćenja ne pokazuju promene (najmanje 6 meseci), takve su vaskularne malformacije.
4. superficijalne fibromatoze se karakterišu specifičnom lokalizacijom, površne su i u blizini tetivnih struktura, nodularne odnosno vretenaste, uglavnom hipoehogene, dobro vaskularizovane.
5. promene koje su centralno hiperehogene sa prisutnim posteriornim akustičkim slabljenjem, sa izdvajanjem hipoehogenog ruba, uz postojanje kompatibilne istorije bolesti, takvi su granulomi oko stranog tela.
6. mišićnu herniju određuje prisustvo ovalne formacije u subkutanom masnom tkivu koja je ehogenosti mišićnog tkiva, uz prekid kontinuiteta fascije.
7. Morton-ov neurom se opisuje kao ovalna, hipoehogena, intermetatarzalna masa.
8. Tumori omotača perifernih nerava dolaze u obzir samo u slučajevima dokazane neurofibromatoze, u smislu prikazivanja i praćenja tipičnih neurofibroma.

**b. Kriterijumi za lezije koje treba kontrolisati ultrazvučno:**

1. Naizgled posttraumatski hematoma ili praćenje ruptura mišića (interval praćenja, zavisno od veličine, je 3-6 nedelja).
2. Praćenje ili preoperativna evaluacija mekotkivnih formacija, koje su prethodno MR pregledom ispitane.

**c. Kriterijumi za lezije kod kojih je neophodno da se uradi MR pregled:**

1. svaki tumor kod koga postoji mogućnost malignosti.
2. kod lezija određenih lokalizacija, kao što su one koje su lokalizovane dublje od superficijalne mišićne fascije, zatim one koje se nalaze površno, ali su u bliskom kontaktu sa mišićnom fascijom ili prolaze kroz nju.
3. veličina preko 5 cm.

4. u slučaju svake kliničke ili ultrazvučne sumnje.
5. tumor na mestu prethodne ekscizije tumora
6. svaki tumor koji je nemoguće u potpunosti eksplorisati ultrazvučno.
7. morfologija kolor dopler protoka koja ukazuje na postojanje neoangiogeneze uključuje dezorganizovane krvne sudove, okluzije, stenozе ili trifurkacije.

#### **1.6.6. KOMPJUTERIZOVANA TOMOGRAFIJA**

Do pojave magnetne rezonancije kompjuterizovana tomografija (computerised tomography – CT) je bila neprikosnovena metoda u dijagnostici i proceni proširenosti muskuloskeletnih tumora. Relativno brzo izvođenje CT pregleda je korisno kod pacijenata koji su klaustrofobični ili nisu u stanju da ostanu mirni (11). Ograničenja i nedostaci kompjuterizovane tomografije uključuju nemogućnost, u velikom broju slučajeva, da obezbede specifičnu histološku dijagnozu mekotičnih tumora, i sa njom povezana radijaciona doza, koja je posebno bitna kod dece i trudnica (16). Kompjuterizovana tomografija karakteriše lezije na osnovu stepena atenuacije fokusiranog X zračnog snopa i pomoću složenih algoritama formira tomografsku aksijalnu sliku, koja može da se reformatira u koronarnu i sagitalnu ravan u cilju adekvatnije interpretacije (17). Specifičnoj zapremini tkiva se dodeljuje vrednost koja reprezentuje stepen atenuacije, a ta vrednost se zove Hounsfield-ova jedinica (HU).

Značaj kompjuterizovane tomografije zasniva se na (17):

- *Otkrivanju skrivenih lezija* posebno karličnih kostiju i kičmenog stuba.
- *Proceni proširenosti lezije.* Ovom metodom se najbolje mogu vizualizovati diskretne patološke frakture, inicijalna destrukcija kao i razaranje korteksa. Intramedularno se može odrediti dužina izmenjenog dela kosti, posebno medule (merenjem atenuacije) i tip mineralizacije tumorskog matriksa. U ekstraosalnog delu tumorske mase, mogu se prepoznati kalcifikacije, nekroza, hemoragija itd.
- *Procena tipa tumorskog matriksa.* Nemineralizovani matriks se sreće kod osteoklastoma i tumora fibrohistiocitnog porekla. Pahuljaste, tačkaste i prstenaste kalcifikacije su karakteristične za tumore porekla hrskavice, dok su oblačaste ili solidne tipične za osteoblastom ili osteosarkom.

- *Otkrivanje epicentra lezije.* Ovo se posebno odnosi na tumore sa intra i ekstraosalnog komponentom, pelvične ili torakalne lokalizacije.
- *Određivanje odnosa tumora i korteksa,* odnosno da li je rast tumora strogo usmeren put spolja ili postoji i širenje u medularni kanal.
- *Proceni daljeg dijagnostičkog pristupa.* Određivanje najreprezentativnijeg mesta za izvođenje biopsije sa ciljem izbegavanja nekrotičnih zona.

Još jedno potencijalno ograničenje ili nedostatak kompjuterizovane tomografije je alergija na jodni kontrast. Ozbiljne anafilaktične reakcije koje prate intravensku administraciju jodnog kontrasta su retke, ali kao rezultat imaju komplikaciju koja ugrožava život i zahteva hitno lečenje. Ne postoji ukrštena reakcija između alergije na jodni kontrast i alergije na gadolinijumom zasnovani kontrastni materijal, tako da pacijenti sa istorijom ozbiljne alergijske reakcije na jodno kontrastno sredstvo su često kandidati za izvođenje MR pregleda sa intravenskom aplikacijom kontrasta (18).

### **1.6.7. MAGNETNA REZONANCIJA**

Magnetnu rezonanciju (MR) prvi je otkrio I. Rabi u molekulskim snopovima vodonika 1939. godine (Nobelova nagrada 1945. godine). Fenomen magnetne rezonancije u čvrstom (parafin) i tečnom (voda) stanju tela koja obilno sadrže vodonik nezavisno su dobili Purcell i Bloch, četrdesetih godina prošlog veka (Nobelova nagrada 1952 godine) (19). Dobijanjem slike prostorne raspodele vode u biološkim sistemima (20) počinje era primene MR u vizualizaciji složenih sistema in vivo i in vitro. Prve snimke dela ljudskog organizma (karpus), dobijene ovom metodom su publikovane 1977. godine (21), mada njihov kvalitet nije zadovoljavao. Mozak je prvi put vizualizovan putem magnetne rezonancije 1980. godine (Howkes) i Aberdinu 1981. godine (22).

#### **1.6.7.1. Vizualizacija magnetnom rezonancijom**

MR tomografija je rekonstruisana slika tela nastala dešifrovanjem (prostornim razlaganjem) MR signala (23,24). Fizičke osobine elemenata zapremine tkiva (voxel) se preslikavaju u dvodimenzionalni piksel, a njegov intenzitet (kontrast slike) zavisi od



gustine vode (slobodnih protona vodonika) i relaksacionih vremena (T1 i T2). Intenzitet signala nekog organa je prevashodno povezan sa relaksacijom protona u tom organu. Tako će se tkiva sa dugim T1 relaksacionim vremenom pojaviti kao hipointenzna na MR slici, a ona sa dugim T2 kao hiperintenzna na T2 slici.

Osnovni parametri (pulsne sekvencije) za dobijanje T1W (Weighted-zbog nehomogenosti uzorka) i T2W slike su TR (vreme ponavljanja) i TE (vreme eha). T1W sliku odlikuju niske, a T2W sliku visoke vrednosti TR i TE u milisekundama (25,26).

Spin-eho je najzastupljenija tehnika u radu na MR. U zavisnosti od izbora TR i TE dobijamo T1 (kratko TR i TE) i T2 sliku (dugo TR i TE). Minimum MR pregleda podrazumeva korišćenje T1 i T2 sekvencija za dobijanje slike.

## **1.7. MAGNETNA REZONANCIJA MUSKULOSKELETNOG SISTEMA**

U evaluaciji brojnih patoloških stanja muskuloskeletnog sistema MR je postala metoda izbora. Ovo se posebno odnosi na ekstremitete koji su pogodni za pregled zbog odsustva kretanja u toku eksploracije.

Indikacije za pregled muskuloskeletnog sistema magnetnom rezonancijom:

1. Tumori kostiju, mekih tkiva i tumorima slične lezije
  - detekcija i procena proširenosti oboljenja
  - praćenje terapijskog odgovora
  - rano otrivanje rest/recidiva
2. Subakutne i hronične traume
3. Infekcije
4. Druga muskuloskeletna oboljenja

Kontraindikacije za pregled muskuloskeletnog sistema magnetnom rezonancijom:

1. Feromagnetni implantati i zadesna strana tela sa feromagnetnim svojstvima
2. Implantirani pace-maker i insulinske pumpe
3. Pacijenti sa kardio-respiratornim pomagalicama

Pacijenti sa implantatima od visokokvalitetnih legura (titanium, vitalium) mogu se pregledati na MR ukoliko poseduju uputstvo proizvođača sa tačnim sastavom implantata.

### **1.7.1. Tehnika pregleda muskuloskeletnog sistema magnetnom rezonancijom**

Pacijent se postavlja na ploču koja odgovara dimenzijama tunela aparata za magnetnu rezonanciju u koji se uvodi i u kome se obavlja pregled. Pri uvođenju u aparat određuje se centar snimanja odnosno centar regije od interesa. Od pacijenta se zahteva apsolutni mir za vreme boravka u aparatu. U toku pregleda postoji stalni vizualni i auditivni kontakt između lekara i/ili tehničara kod kontrolne konzole i pacijenta. Pregled vodi lekar-radiolog određivanjem pulsnih sekvencija, ravni preseka i izborom zavojnica.

#### **1.7.1.1. Izbor parametara snimanja (pulsne sekvencije)**

Svi pregledi počinju pilot sekvencijom koja je kratka i koristi za orijentaciju i određivanje preseka u regiji od interesa. Zona od interesa treba da bude velika samo onoliko koliko je neophodno da se prikaže lezija u celini, peritumorski edem i sloj susednog normalnog tkiva ili da se pouzdano prikažu nepalpabilne mase. Aksijalne sekvence su važne za definisanje granica tumora, određivanje zahvaćenosti kompartmenta, neurovaskularnih struktura, kostiju i zglobova. Debljina preseka ne bi trebalo da prelazi 5 mm, za manje tumore i manje regije od interesa poželjna debljina preseka je 3 mm. Prostor između preseka treba da je što manji, posebno kod intraosalnog dela tumora, jer male lezije mogu ostati neotkrivene. Da bi se prikazala tumorska formacija u celini, kod koštanih tumora "skip" lezije u okviru iste kosti u kojoj se nalazi i tumor, raširenost mekotkivne komponente, preporučuje se da kontinuirani snimci obuhvataju i zglob iznad i zglob ispod tumorske lezije.

Tumori treba da se mere u tri dimenzije, tako da sekvence treba da se izvedu u najmanje dve ravni.

Osnovni protokol koji se preporučuje uključuje T1W sekvencu i sekvencu sa gašenjem signala masti, obe paralelne sa dužom osovinom tumora. Aksijalne T2W sekvence i T2 sekvence sa gašenjem masti mogu pružiti dodatne informacije o strukturi tumora. Preporučuje se davanje intravenskog gadolinijumskog kontrastnog sredstva, ako je to moguće, i zavisno od stanja bubrežne funkcije. Postkontrastno bi trebalo uraditi sekvence u najmanje dve ravni (rutinski se podrazumeva da se ponovi prekontrastna T1W sekvence, koja pokriva dužu osovinu tumora, aksijalna T1W sekvence sa

gašenjem masti). Najčešće zabeleženi neželjeni efekti davanje intravenskog gadolinijumskog kontrastnog sredstva su glavobolja, muka, povraćanje i gastrointestinalne tegobe, a postoji i mogućnost ozbiljnih anafilaktoidnih reakcija i razvoja nefrogene sistemske fibroze (27).

Dodatne sekvence uključuju dinamične postkontrastne studije, difuzijske sekvence i MR spektroskopiju.

### **1.7.1.2. Izbor zavojnica**

Izbor zavojnica zavisi od anatomske oblasti koja se pregleda odnosno volumena ispitivanog sektora. Pri pregledu većih volumena karlice, toraksa i uporednog praćenja oba donja ekstremiteta koriste se zavojnice za telo. Za pregled manjih volumena koriste se posebno napravljene radiofrekventne zavojnice. Najčešće se upotrebljavaju površinske i zavojnice za ekstremitete. Zavojnice za telo i ekstremitete daju ujednačen intenzitet signala cele pregledane regije, dok se površinskim zavojnicama bolje vizualizuju strukture koje su neposredno uz zavojnicu, a homogenost i intenzitet signala opadaju sa povećanjem razdaljine. Radiofrekventne zavojnice se mogu koristiti samo kod pregleda manjih volumena, jer su opsezi zavojnica relativno mali (do 25 cm).

### **1.7.2. Karakteristike muskuloskeletnih tumora na snimku dobijenom magnetnom rezonancijom**

U osnovi, razlike T1 i T2 relaksacionih vremena su faktori u nastanku kontrasta. Ona su pozitivno korelisana sa sadržajem vode u sistemu. Protoni lipida takođe daju intenzivan MR signal tako da pri standardnim uslovima snimanja signal koji potiče iz nekog tkiva zavisi od relativnih količina vode i masti (lipida) u njema. Masna koštana srž ima istovetan signal kao i subkutana mast. Usled izraženije celularnosti i prisustva proteina, hematopoetično tkivo ima dugo T1 i dugo T2 relaksaciono vreme pa se crvena koštana srž razlikuju od masne. Poznavanje distribucije crvene koštane srži u toku rasta je imperativ za interpretaciju MR nalaza kod dece (28,29,30,31). Fiziološki u zavisnosti od starosti, odnos količine crvene i masne koštane srži se menja u korist masne, a ovaj proces se zove konverzija.

Na osnovu standardne MR analize ustanovljeno je da je T1 relaksaciono vreme tumora znatno produženo u odnosu na normalno tkivo (19). Pojava je pripisana povećanoj količini vode u tumoru i promenama u koncentraciji elektrolita. Razlike u vrednosti između relaksacionih vremena normalnog i tumorski izmenjenog tkiva rezultuju kontrastom na MR slici. Pošto tumor kosti rastom infiltrira normoanatomske strukture, ti delovi kosti su u većini slučajeva hipo do izointenzni na T1 i hiperintenzni na T2 snimcima. Jedino serozna tečnost ima duže relaksaciono vreme i daje hipo odnosno hiperintenzniji signal nego tumor na T1 i T2 snimcima. T1 sekvence se koriste radi definisanja normoanatomskih struktura i intraosalne proširenosti procesa, a T2 za prepoznavanje patološkog procesa.

### **1.7.3. Interpretacija snimka magnetne rezonancije**

U toku dijagnostičko/terapijskog procesa analiziraju se sledeći parametri: drugačiji MR signal promene (verifikacija lezije), proširenost (određivanje stadijuma bolesti), intenzitet signala i njegova homogenost (tkivne karakteristike promene), sa ciljem otkrivanja tumora odnosno rest/recidiva i evaluacije tumorskog odgovora na preoperativnu hemio i/ili radio terapiju.

#### **○ Verifikacija lezije**

MR se pokazala kao najpouzdanija metoda u detekciji muskuloskeletnih promena. Koronalni i sagitalni preseki su kod osteosarkoma i Ewing sarkom izuzetno pouzdani u otkrivanju broja, veličine i lokalizacije skip lezija (lezija na preskok). Ovo se posebno odnosi na skipove manje od 5 mm, za koje je scintigrafija nedovoljno senzitivna. Osim promena u signalu potrebno je poznavati i normalne varijante skeletnog sistema.

#### **○ Određivanje stadijuma bolesti**

Primarni zadatak po identifikaciji tumora je procena da li je tumorska masa lokalizovana intrakompartmentalno – T1 ili ekstrakompartmentalno – T2. U cilju određivanja adekvatnog stadijuma bolesti potrebno je evaluirati MR karakteristike koštane srži, korteksa, mekotkivne komponente koštanog tumora ukoliko je prisutna odnosno samog mekotkivnog tumora (11, 16).

- **Koštana srž.** Znajući normalan MR nalaz masne koštane srži i proces konverzije, potrebno je poznavati više mogućih tipova patoloških nalaza na MR:

rekonverzija (zamena masne crvenom koštanom srži), infiltracija (zamena koštane srži tumorskim tkivom), mijeloidna deplecija (odsustvo svih ćelija osim masnih), edem koštane srži i infarkt. Primarni koštani tumori se zajedno sa leukemijama, limfomima, metastazama odlikuju zamenom koštane srži tumorom. Od neekspanzivnih lezija ovakav nalaz se javlja kod osteomijelitisa. Za evaluaciju infiltracije koštane srži, T1W sekvenca pruža najadekvatnije informacije. U slučaju tumora dugih kostiju na koronalnim i sagitalnim T1W preseccima određuje se dužina izmenjenog dela i preciznije delineiragranica tumora. Na T2 snimcima i T2 sekvancama sa gašenjem masti tumorsko tkivo, u većini slučajeva, ima hiperintenzan SI. Step en celularnosti, sadržaj vode, hemoragija, nekroza, fibroza i inflamatorne promene mogu znatno uticati na T2 sliku. Lezije koje produkuju kost ili fibrozno tkivo na T1 i T2 slici su delom ili u celini hipointenzni. Edem koštane srži na mestu kontakta sa tumorom prikazuje se kao diskretna hipointenzija zona, u odnosu na tkivo tumora na T1, i hiperintenznija na T2 slici. Ivice edematoznog tkiva mogu biti oštre ili difuzne. Edem može i da maskira prave granice tumora unutar kosti (28). Upotrebom kontrastnog sredstva, STIR, sekvenci sa gašenjem masti, i sekvenci hemijskog pomaka edem se može bolje delineirati.

- **Korteks.** Na MR snimcima destrukcija korteksa manifestuje se iregularnim prekidom kontinuiteta u koji je interponiran drugačiji IS tumorskog tkiva. Tumori porekla korteksa ili periosta mogu se, ali ne moraju, širiti u medularni kanal, takođe i sarkomi mekih tkiva, u nekim slučajevima mogu proći korteks i širiti se intramedularno. Mineralizovane periostalne naslage se prikazuju kao solidne ili slojevite promene niskog intenziteta signala. Intraartikularna propagacija se sreće kod osteosarkoma i osteoklastoma.
- **Mekotkivna komponenta tumora odnosno tumor mekih tkiva.** Koštani tumori se mogu širiti u meka tkiva i susedne zglobove razarajući korteks, hijalinu hrskavicu ili direktno iz korteksa ili periosta u meka tkiva. Deo tumora u mekim tkivima se naziva mekotkivna (ekstraosalna) komponenta tumora. Svi primarni koštani tumori sa ekstraosalnom propagacijom su ekstrakompartmentalni i odgovaraju gradusu T2 (8). Tumori mekih tkiva mogu da budu intrakompartmentalni i ekstrakompartmentalni.

Kod mekotkivne komponente koštanog tumora i tumora mekih tkiva interpretacija nalaza mora sadržati sledeće karakteristike: lokalizaciju, odnos prema susednim anatomskim strukturama, veličinu, strukturu lezije (intenzitet signala i njegovu homogenost), izgled ivica, prisustvo peritumorskog edema, multifokalnost i satelitske lezije.

- **Lokalizacija** podrazumeva određivanje precizne anatomske lokacije lezije i njenu proširenost. Ovi parametri su osnova za svrstavanje tumora mekih tkiva u intrakompartmentalne ili ekstrakompartmentalne.
- **Odnos prema susednim anatomskim strukturama**, prevashodno odnos prema vaskularnim strukturama. Ukoliko postoji sloj normalnog mišićnog ili masnog tkiva između tumora i krvnih sudova, oni se smatraju slobodnim. Neposredni kontakt tumorske mase sa krvnim sudovima i obliteracija masnog tkiva oko adventicije sugeriše infiltraciju. Obuhvaćenost 2/3 obima krvnih sudova tumorom je pouzdan znak za infiltraciju (32). Pored vaskularnih struktura, kod tumora mekih tkiva određuje se i odnos prema fascijama (površna, duboka), zglobovima i/ili kostima, mišićima odnosno kompartmentima.
- **Veličina** se izražava u tri dimenzije. Ekstraosalna komponenta koštanih tumora se može iskazivati posebno ili zajedno sa intraosalnim delom tumora.
- **Struktura lezije**. Na osnovu analize T1, T2 i postkontrastnih T1 sekvenci može se odrediti da li je promena cistična ili solidna, homogena ili nehomogena, vaskularizovanost lezije, prisustvo ili odsustvo nekroze, postojanje krvarenja. Postoje lezije koje se mogu pouzdano odrediti na MR pregledu: lipom, ganglion cista, Baker-ova cista, burzitis, vaskularne malformacije, hematomi, miozitis osifikans, tumori ovojnice perifernih nerava (neurofibromi/švanomi), rupturi mišića, pigmentovani vilonodularni sinovitis i aneurizme.
- **Ivice tumora** u okolnim mekim tkivima mogu da budu jasne sa ili bez formirane pseudokapsule, delom jasne, delom iregularne i iregularne (infiltrativne). Tumorska masa može potiskivati ili infiltrirati okolna meka tkiva. Benigne lezije češće potiskuju okolna meka tkiva, dok ih maligne

potiskuju i infiltriraju. Stoga se kod malignih lezija mogu naći ivice koje su delom jasne delom infiltrativne.

- **Peritumorski edem** se definiše kao iregularno pojačanje intenziteta signala u mekim tkivima oko tumora na T2 snimcima. Javlja se i kod benignih i kod malignih tumora. Infekcija, inflamacija, zračna terapija i sekvele hirurških zahvata mogu takođe dati sliku edema. Prisustvo peritumorskog edema čini ivice tumora u većini slučajeva iregularnim.
- **Multifokalnost i satelitske lezije** podrazumeva određivanje multifokalnosti lezije, kao i lokalno prisutne satelitske lezije, uz diferenciranje najbližih pripadajućih patoloških limfnih nodusa.

#### **1.7.4. Karakterizacija tkiva magnetnom rezonancijom**

Konvencionalnim MR pregledom se dobijaju morfološki parametri koji omogućavaju određivanje proširenosti koštanih tumora i tumora mekih tkiva, ali postoje ograničenja kada je u pitanju razlikovanje benignih od malignih lezija, kao i određivanje histološke građe. Iako benigni tumori imaju homogen intenzitet signala, brojni su primeri da i maligne lezije daju sličan nalaz. Stepem nehomogenosti nalaza na T1 i T2 snimcima kod malignih tumora zavisi od tipa tumorskog matriksa, prisustva nekroze i hemoragije, masne degeneracije, stepena osifikovanja i kalcifikovanja (33). U cilju određivanja stepena agresivnosti lezije kod tumora mekih tkiva (kompatibilni mekotkivnoj komponenti koštanih tumora) koristi se veći broj kriterijuma: intenzitet signala i njegova homogenost, ivice tumora, zahvaćenost krvnih sudova, promene u okolnim tkivima, brzina rasta, veličina i lokalizacija, proširenost van kompartmenta i koštana destrukcija.

##### **1.7.4.1. Difuzija (diffusion-weighted imaging – DWI)**

DWI sekvence su napravljene na osnovu Braun-ovog kretanja vode na mikroskopskom nivou, tako da su osetljive na promene mikrodifuzije vode između intracelularnog i ekstracelularnog prostora. Prisutno je relativno neometano kretanje molekula vode u ekstracelularnom u odnosu na intracelularni prostor. Zbog toga se

restrikcija difuzija vode javlja kod tumora i vezuje se za povećanu celularnost, koja ograničava kretanje vode.

Postoje radovi koji ukazuju na korist DWI u evaluaciji muskuloskeletnih tumora, uključujući karakterizaciju fraktura pršljenova na terenu malignog oboljenja i određivanja tumora mekih tkiva kao benignih ili malignih (34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43). DWI se koristi za karakterizaciju prisutnih promena, ukoliko postoji rizik za razvoj recidiva tumora, kao i za praćenje efekata neoadjuvantne terapije kod sarkoma, na taj način što se utvrđuje prisustvo posterapijske intratumorske nekroze (37, 38, 44, 45, 46).

DW snimci se interpretiraju tako što se prati padanje intenziteta signala, koje je proporcionalno slobodnom kretanju molekula vode, i to kvantitativnom i kvalitativnom analizom. Tokom kvalitativne analize, vijabilno maligno tkivo pokazuje manji gubitak intenziteta signala na DW snimcima koji se dobijaju stepenastim povećanjem otežavanja difuzije, dok benigno tkivo ili maligno tkivo koje podleglo nekrozi gube intenzitet signala tokom DW pregleda.

ADC (apparent diffusion coefficient) mapa pruža kvantitativnu procenu difuzibilnosti lezije. ADC vrednosti kombinuju efekte difuzije i kapilarne perfuzije, i tako obezbeđuju meru protoka i razmaka molekula vode u tkivu od interesa. Tako je za ADC utvrđeno da je marker tumorske gustine ili celularnosti, takav da visoko celularne regije imaju nizak ADC (restrikcija kretanja vode) odnosno nizak IS, a nisko celularne regije će pokazivati visok ADC (kretanje vode bez restrikcije) odnosno povećan IS. Tri otežanja difuzije se koriste sa b vrednostima 50, 400 i 800 sec/mm<sup>2</sup>, koje pomažu dobijanje adekvatnih ADC merenja.

#### **1.7.4.2. Perfuzija (Perfusion MR imaging)**

Sekvence za izvođenje perfuzije omogućavaju uvid u vaskularizaciju tumora i one mogu biti izvedene različitim pulsним sekvencama.

Dinamička postkontrastna MR vizualizacija se izvodi brzim (obično volumetrijskim) gradijent eho sekvencama, koje se dobijaju iznad zone ili zapremine tkiva od interesa i ponavljaju se nekoliko puta posle intravenske administracije kontrastnog sredstva da bi se iskoristila postkontrastna svojstva tumora.



Analiza dinamičkih postkontrastnih MR snimaka se postiže nizom različitih metoda naknadne obrade podataka, tipično sa pravljenjem krive vreme-intenzitet iz regije od interesa. Tokom prvog prolaza, računa se na rano postkontrastno pojačanje intenziteta signala kod tkivne mikrovaskularizacije i perfuzije. Kasnije, kapilarna propustljivost i pojačanje intenziteta signala intersticijalnog prostora utiču na pojavu platoa, faze ispiranja („washout“ faze), ili postarterijalnog pojačanja intenziteta signala. Zato praćenje načina pojačanja intenziteta signala tokom vremena na krivi vreme-intenzitet omogućava uvid u vaskularnu farmakokinetiku tumora koja može da se proceni kvalitativno (karakterizacija obrasca pojačanja intenziteta signala) ili kvantitativno (izračunavanjem različitih farmakokinetičkih parametara kao što su srednji arterijski nagib ili vreme potrebno da se dostigne vrh postkontrastnog pojačanja intenziteta signala) (47, 48). Maligne lezije generalno pokazuju rano brzo postkontrastno pojačanje intenziteta signala i izraženiji nagib arterijskog postkontrastnog pojačanja intenziteta signala u poređenju sa benignim lezijama.

#### **1.7.4.3. Protonska MR spektroskopija (Metabolička tehnika)**

Protonska MR spektroskopija predstavlja sredstvo molekulske karakterizacije tumora magnetnom rezonancom. Signali vode, masti i drugih metabolita se dobijaju MR spektroskopijom iz specifičnog regiona od interesa i predstavljaju metabolički “otisak prsta” tog regiona. Ovom metodom se određuju biohemijski parametri za koje je utvrđeno da predstavljaju markere maligniteta i kao takvi obezbeđuju neinvazivnu metodu za razlikovanje malignih od benignih lezija (49).

Holin i njegovi derivati smatra se da predstavljaju važan sastojak fosfolipidnog metabolizma ćeliske membrane (50). Rezonancija jedinjenja koja sadrže holin (tCho) se nalazi na hemijskom pomaku 3,2 ppm koji se dobija in vivo protonskom MR spektroskopijom (49, 50). Povećanje tCho vrha smatra se da predstavlja povećanje biosinteze fosfolipida membrane i da je indikator povećane ćelijske proliferacije. Pored toga, povišenje tCho koncentracije u malignim tkivima može biti odraz povećane propustljivosti membrane kod ćelija koje se umnožavaju (51, 52, 53). Ex vivo studije su izvođene u cilju identifikacije različitih jedinjenja holina koja učestvuju u stvaranju tCho rezonancije na nivou hemijskog pomaka 3,2 ppm. Protonski spektri visoke

rezolucije koji su dobijani iz biopsijskih tkiva su pokazali da se tCho rezonancija sastoji od nekoliko superponiranih rezonanci, koje uključuju slobodni holin, fosfoholin, fosfatidilholin i glicerofosfoholin (54, 55, 56, 57, 58, 59).

Uopšteno, spektar se može dobiti korišćenjem tehnikom jednog voksel (single voxel) ili metodom više voksel (multi voxel). Tehnika jednog voksel definiše voksel kombinacijom tri ortogonalne ravni. Drugi tip tehnike lokalizacije, koja koristi pulsne gradijente magnetnog polja je metoda faznog kodiranja. Ona mapira prostornu distribuciju MR spektroskopskog signala koji se dobija iz cele pobuđene zapremine (49, 50, 51).

Odluka gde će biti postavljen MRS voksel zasniva se na pregledu morfologije lezije i kinetike akvizicije kontrastnog sredstva dok se pacijent nalazi u magnetu. Identifikacija dobrovaskularizovanih, vijabilnih delova tumora može pomoći određivanju zapremine od interesa i povećati pouzdanost protonske MR spektroskopije. Voksel treba da se postavi tako da zauzima što je više moguće hipervaskularizovanih polja unutar lezije (60).

Izmereni spektar tumora može biti prikazan kao odnos koji uzima u obzir stabilne metabolite, kao što su kreatin ili voda, ili mogu biti prikazani u vidu apsolutne koncentracije. Apsolutna kvantifikacija koncentracije metabolita pruža veći broj prednosti kada se evoluiraju podaci protonske MR spektroskopije. Dodatno, ovaj proces je delotvoran kada treba sprovesti komparativne studije za klinička istraživanja zasnovana na podacima koji se dobijaju iz različitih mesta.

## **1.8. PRAĆENJE EFEKATA TERAPIJE**

### **1.8.1. Preoperativno praćenje**

Uvođenje hemioterapije u protokol lečenja brojnih muskuloskeletnih malignoma znatno je popravilo prognozu bolesti i omogućilo sigurniji pristup sofisticiranim hirurškim procedurama. Ova vrsta terapije se može koristiti u preoperativnoj fazi lečenja, kao i postoperativno. Vrsta preoperativne hemioterapije, sa ili bez radioterapije, zavisi od gradusa tumora i tipa ćelija od kojih je sačinjen, odnosno koje dominiraju u

njemu (male, okrugle, vretenaste itd.). U terapiji Ewing-ovog sarkoma i drugih sarkoma malih ćelija kombinuje se sa radioterapijom.

Klinički i vizualizacioni kriterijumi koji se koriste za procenu efekata terapije na tumor delom su istovetni, a delom su prilagođeni osobenostima vizualizacionih tehnika.

*Klinička evaluacija* tumorskog odgovora se smatra nepouzdanom. Generalno, smanjenje otoka i povlačenje bola, kao i umanjenje vrednosti alkalne fosfataze govore u prilog pozitivnog reagovanja tumora na terapiju.

*Radiografija.* Izražena osifikacija, zadebljanje periosta i naglašena periostalna produkcija nove kosti koja oivičava tumorsku masu su radiografski parametri koji govore u prilog pozitivnog odgovora tumora na primenjenu terapiju. Sa druge strane navodi se da je izražena koštana produkcija prisutna kod osteosarkoma i sa pozitivnim i sa negativnim odgovorom (61).

*Ultrazvuk* može verifikovati smanjenje tumorske mase mekotkivnih tumora odnosno mekotkivne komponente koštanih tumora, kao i prisustvo nekroze, a ti parametri mogu govoriti u prilog pozitivnog odgovora tumora na primenjenu terapiju.

*Angiografija.* Ova se metoda danas retko koristi u cilju praćenja tumorskog odgovora i to prevashodno u ustanovama gde se primenjuje intraarterijska aplikacija citostatika.

*Kompjuterizovana tomografija (CT).* Pozitivan odgovor se manifestuje smanjenjem ili potpunim povlačenjem mekotkivne mase, ponovnim prikazom mišićnih grupa i njihovih granica i naglašenom centralnom ili perifernom kalcifikacijom.

*Magnetna rezonancija.* Mada je CT pouzdanija u praćenju promena u mineralizaciji (62), MR vizualizaciona metoda se u dve okolnosti koristi u proceni odgovara na terapiju primarnih muskuloskeletnih tumora. Prvi je posle neoadjuvantne hemioterapije i/ili radioterapije (preoperativno). Drugi je posle hirurškog tretmana u cilju razlikovanja postoperativne fibroze i zapaljenja od rezidualnog ili rekurentnog tumora. Ograničenja konvencionalne MR vizualizacije su povezana sa više mogućih ishoda koji mogu da se pojave nakon neoadjuvantne terapije:

- veličina mase može da ostane nepromenjena zbog nereagovanja na terapiju ili se može povećati takođe zbog nereagovanja na tretman,
- sa druge strane, može se povećati zbog intratumorskog krvarenja ili se
- veličina mase može smanjiti usled odgovora na terapiju.

Radi procene terapijskog odgovora daje se intravensko kontrastno sredstvo i može se upotrebiti za statički ili dinamički pregled.

Statički postkontrastni pregled ne pruža dovoljno detalja vezano za procenat posterapijske tumorske nekroze, ali može da navede na pogrešnu stranu, kod pacijenata koji ne pokazuju postkontrastno pojačanje intenziteta signala, zbog toga što je primećeno da sarkomi pokazuju i odgovore na terapiju u formi hijaline fibroze, nekroze i granulacionog tkiva (63). Dinamički postkontrastni MR pregled je tehnika koja koristi obrazac postkontrastno pojačanja intenziteta signala tumora tokom vremena. Korišćenjem dinamičkog postkontrastnog MR pregleda moguće je razlikovati tumorsko tkivo koje brzo postkontrastno pojačava intenzitet signala od zapaljenja i fibroznog tkiva koji sporo postkontrastno pojačavaju intenzitet signala.

Nekoliko studija je pokazalo da je primena DWI u proceni terapijskog odgovora korisna, kao i da ADC dobro korelira sa odgovorom primarnih koštanih tumora (37, 38, 46, 64, 65, 66, 67). Kada su u pitanju sarkomi mekih tkiva, pokazalo se da promene ADC koreliraju sa zapreminom tumora i terapijskim odgovorom (34, 45, 68).

MR spektroskopija se može koristiti u proceni terapijskog odgovora tako da se upoređuju posterapijski nivoi metabolita markera maligniteta sa njihovim preterapijskim vrednostima, Kad se nivo holina spusti ispod detektabilne vrednosti u tumoru, to znači da je prisutna značajna nekroza.

*Mikroskopska procena nekroze* odnosno procenat tumorske nekroze, kao deo patohistološke analize (posle hirurške resekcije) se pokazao kao najpouzdaniji parametar za procenu terapijskog odgovora (time i dužine preživljavanja pacijenata i rizika od lokalnog recidiva) kod pacijenata sa sarkomima. Ukoliko se u tumoru ne nađu vijabilne ćelije smatra se da je nekroza veća od 98%. Prisustvo vijabilnih ćelija u zoni veličine 0,5 – 1 mm definiše se kao nekroza od 90-95%. Ukoliko je u tumoru više od 10% vijabilnih tumorskih ćelija smatra se da su efekti preoperativne terapije slabi.

Tumorska nekroza se obično prikazuje primenom Huvos-ovog sistema koji se zasniva na 4 stepena gradacije (17, 38):

- Stadijum I, ispod 50% nekroze,
- Stadijum II, od 50 do 89% nekroze,
- Stadijum III, preko 90% nekroze sa prisustvom nekoliko fokusa vijabilnih tumorskih ćelija,

- Stadijum IV, 100% nekroze bez vijabilnih tumorskih ćelija.

Tumori svrstani u stadijume III i IV sa najmanje 90% tumorske nekroze smatraju se tumorima sa dobrim odgovorom na preoperativnu hemioterapiju. Na osnovu ovog histološkog kriterijuma, pacijenti se svrstavaju u dve grupe, sa dobrim odgovorom i lošim odgovorom. Oni sa preko 90% tumorske nekroze (stadijumi III i IV) su uvršteni u grupu sa dobrim odgovorom (good responder), dok su oni sa tumorskom nekrozom ispod 90% pripadaju grupi sa lošim odgovorom (poor responder) (69). Slab odgovor tumora na primenjenu terapiju zahteva njenu promenu ili prekid, sa konsekutivnim hirurškim tretmanom. Dobar odgovor obično ukazuje na bolju prognozu bolesti, kao i potrebu korišćenja istih agenasa postoperativno. Nažalost, histološka nekroza se može odrediti samo posle hirurškog zahvata. Zato bi bilo korisno kada bi postojala procena tumorskog odgovora preoperativno primenom neke od vizualizacionih metoda. Trenutno, odgovor se određuje korišćenjem RECIST (Response Evaluation Criteria for Solid Tumors) sistema koji koristi najdužu dimenziju lezije kao kvantitativnu meru (70). Međutim, ovaj sistem je doveden u pitanje zbog toga što ne uključuje tumorske volumetrijske vrednosti, promene u intenzitetu, metabolizmu, perfuziji, ili difuziju vode, koje su dostupne korišćenjem naprednih tehnologija, kao što su PET i MR (71, 72, 73). Poboljšanje RECIST kriterijuma je razvoj Choi kriterijuma koji uključuju promene denzita i intenziteta vezano za CT i MR snimanja, uz već korišćene promene veličine (74, 75, 76). Na kraju, zbog nedostataka RECIST i Choi kriterijuma, uključen je još jedan parametar u kriterijume odgovora radi bolje procene tumorskog metabolizma, standardna vrednost preuzimanja kontrasta (SUV) koji se dobija tokom PET pregleda, tako da novi skup kriterijuma čini PERCIST (PET Response Criteria in Solid Tumors), koji još uvek nije dovoljno ispitan (77).

### **1.8.2. Postoperativno praćenje**

U postterapijskoj fazi lokalna kontrola je od velikog značaja jer rano otkrivanje lokalnog recidiva ili rezidualnog tumora omogućava pravovremeno reagovanje i bolju prognozu po pacijenta. Artefakti porekla implantiranih metala (ploče, šrafovi, šine, igle) degradiraju sliku i otežavaju uvid u regiju od interesa. Na žalost, postoperativno zapaljenje i fibroza su prisutni u operativnoj loži i mogu da imaju više istih

karakteristika kao tumor na konvencionalnom MR snimanju, zbog toga što povremeno mogu da imaju izgled kao obrazovana masa (78, 79). Pošto postoperativno zapaljenje i fibroza mogu da izgledaju kao obrazovane mase, zbog toga se intravenska administracija kontrastnog sredstva rutinski primenjuje u cilju detekcije recidiva tumora u operativnoj loži. Rezidualni ili recidivni tumor, uopšteno gledajući, nakon aplikacije kontrastnog sredstva pojačavaju intenzitet signala rano i brzo, dok postoperativno zapaljenje i fibroza postepeno pojačavaju intenzitet signala tokom vremena.

DWI je takođe istraživana u cilju razlikovanja raznih tipova tkiva u operativnoj loži, uključujuću edem, higrome i recidive tumora (48).

Na kraju, MR spektroskopija je ispitivana kao postoperativni modalitet pregleda. Diferenciraju se dva spektralna obrasca, a ti su: prvi, kod pacijenata koji su podvrgnuti resekciji sa rekonstrukcijom kožnomišićnim reznjem, MR spektroskopija operativne lože pokazuje tipičan spektar karakterističan za mišiće operativne lože, i drugi, kod pacijenata koji nisu imali rekonstrukciju mišićnim reznjem, MR spektroskopija obično pokazuje zanemarljiv sadržaj holina, ukoliko nije prisutan lokalni recidiv tumor.

### **1.8.3. Promene na kostima kao posledica zračenja**

Promene koje se, kao posledica zračenja, javljaju na kostima mogu se podeliti na rane i kasne. Naime, u ranoj fazi koja traje oko dve nedelje od početka zračenja, na MR slici obično se ne nalaze nikakve promene. Međutim, ponekad se već posle desetak dana mogu verifikovati promene na FS ili STIR sekvencama, i odgovaraju edemu masti i nekrozi. Do treće nedelje se promene u koštanoj srži manifestuju povećanjem IS koje može biti lokalizovano ili difuzno. Opisane promene se mogu naći na T1 i STIR/FS sekvencama, dok ih je na T2 teže prepoznati. U retkim slučajevima koštana srž može reagovati fibrozom. Oko šeste nedelje od početka zračenja intenzitet signala dostiže svoj maksimum. Ovakav nalaz se može održati i dve godine posle zračenja. Kod mlađih osoba, podvrgnutih zračenju, nalazi se značajnije pojačanje signala posle terapije nego kod starijih, kod kojih je zamena crvene koštane srži masnom, kao fiziološki proces, već uzela maha. Prisustvo ovakvog nalaza i posle dve godine ukazuje na odsustvo rekonverzije masne koštane srži u crvenu (80).

## 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Radna hipoteza je da se praćenjem promena morfoloških karakteristika tumora i praćenjem promene vrednosti koncentracije holina u toku neoadjuvantne hemioterapije može adekvatno proceniti terapijski odgovor na primenjenu hemioterapiju.

Pouzdanost MR spektroskopije u proceni terapijskog odgovora muskuloskeletnih tumora u poređenju sa procentom tumorske nekroze, koji se pokazao kao najpouzdaniji parametar za procenu terapijskog odgovora, nije, još uvek, precizno definisana. Stoga je osnovni cilj ovog istraživanja evaluacija pouzdanosti MR spektroskopije u proceni terapijskog odgovora muskuloskeletnih tumora zasnovana na korelaciji nalaza MR spektroskopije sa patohistološkim nalazima. Pored toga, jedan od ciljeva je i evaluacija značaja promene volumena muskuloskeletnih tumora u proceni terapijskog odgovora, takođe, zasnovana na korelaciji sa patohistološkim nalazima.

Postavljeni ciljevi usmereni su ka istraživanju u više pravaca:

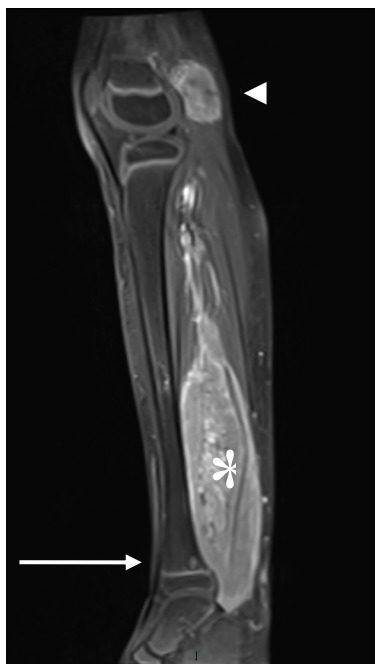
1. Praćenje promene volumena tumora na primenjenu neoadjuvantnu hemioterapiju.
2. Korelacija rezultata dobijenih promenom volumena tumora sa patohistološkim nalazima.
3. Utvrđivanje postojanja vrednosti koncentracije holina u tumorskom tkivu pre i posle primenjene terapije metodom MRS.
4. Praćenje promene vrednosti koncentracije holina u toku hemioterapije.
5. Korelacija rezultata dobijenih MRS sa patohistološkim nalazima.

### 3. MATERIJAL I METODE

#### 3.1. Pacijenti

Istraživanje je sprovedeno u Klinici za radiološku onkologiju i dijagnostiku Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije. U studiju su uključeni pacijenti sa novootkrivenim malignim tumorima muskuloskeletnog sistema kod kojih nije započeta hemioterapija.

Analizirani materijal obuhvata 42 pacijenata lečena u periodu od januara 2010. godine do decembra 2017. godine. Istraživanjem su obuhvaćeni pacijenti starosti od 5 godina do 57 godina, u trenutku inicijalne hospitalizacije radi lečenja primarnog muskuloskeletnog tumora. Studija je bila prospektivna.



Slika 1. Sagitalni presek T1W sekvence sa gašenjem masti rabdomyosarkoma desne potkolenice kod 8-godišnje devojčice urađene na preterapijskom MR pregledu. Pored glavne mase tumora (zvezdica) vidi se i metastaza distalne metafize desne tibije (strelica), kao i manja tumorska masa poplitealno desno (glava strelice).



Slika 2. Sagitalni presek T1W sekvence sa gašenjem masti rabdomyosarkoma desne potkolenice kod 8-godišnje devojčice urađene na MR pregledu urađenom posle sprovedene hemioterapije. Posle hemioterapije više se ne prikazuju ni glavna masa, ni poplitealna masa, kao ni metastaza distalne metafize desne tibije.



Svim pacijentima uključenim u studiju prethodno je izvršena biopsija tumorske promene i utvrđena patohistološka dijagnoza.

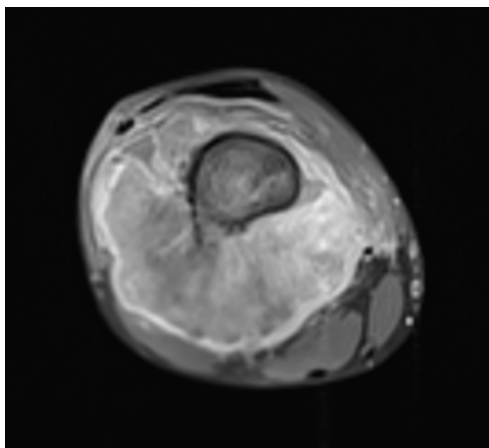
### 3.2. Metode

U cilju dijagnostike i istraživanja svim pacijentima su urađeni pregledi magnetnom rezonancijom i spektroskopija magnetnom rezonancijom, pre započinjanja terapije, kao i nakon tri odnosno četiri ciklusa neoadjuvantne hemioterapije, neposredno preoperativno, a na osnovu preporuka Evropskog udruženja medikalnih onkologa (ESMO) da se pre hirurškog lečenja sprovede minimum tri ciklusa neoadjuvantne hemioterapije (81) (Slika 1 i slika 2).

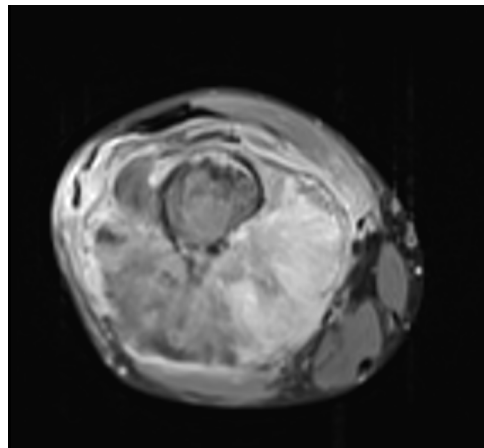
Pre izvođenja pregleda svi pacijenti su popunjavali jedinstveno uputstvo vezano za MR pregled koje uključuje pitanja koja se odnose na sigurnost i bezbednost izvođenja pregleda u zavisnosti od odgovara svakog pacijenta ponaosob. Ta pitanja imaju za cilj da se ustanovi da li pacijent ima ugrađen srčani stimulan ("pace-maker"), zatim da li ima ugrađene veštačke implante (različite ortopedske implante, srčane zaliske, stentove, staplere, implante oka ilil unutrašnjeg uha, insulinske ili urološke pumpe itd.), da li u telu ima metalna strana tela (metalni opiljci, šrapnel, metak itd.), da li imaju kontraceptivnu spiralu, zubne proteze, tetovaže ili „body piercing“, nikotinske ili nitroglicerinske flastere, da li se plaše zatvorenog prostora, i da se dobiju podaci o trudnoći. Ukoliko pacijent ima ugrađen neki vid veštačkog implanta neophodno je da dostavi od nadležnog lekara podatke o obliku i vrsti implanta (tip, proizvođač, MR kompatibilnost), sve u cilju bezbednog izvođenja pregleda. Pošto je obavezan deo pregleda i davanje kontrastnog sredstva, od pacijenata se zahtevalo da imaju određene biohemijske analize (kalijum, urea, kreatinin), u svrhu uvida u stanje bubrežne funkcije, a sa tim u vezi i procene izvodljivosti ovog dela pregleda. Pored uvida u stanje bubrežne funkcije, zbog potrebe aplikacije kontrastnog sredstva, dodatni deo predstavlja i upitnik vezan za alergije, a u cilju eventualne primene, ukoliko je to moguće, premedikacije radi sprečavanja mogućih neželjenih reakcija. Na kraju, kontrastno sredstvo koje se aplikuje nije bezbedno za plod. Još jedna mera sigurnosti izvođenja pregleda je i ta da pacijent pre nego što uđe u prostor u kome se izvodi pregled treba da skine periku, šminku, lak za kosu, naočare, aparat za sluh, šnale, značke, bedževe, sat, sve aparate, na

principu elektronskih kola ili magnetnih memorijskih jedinica, odnosno izvadi i skloni ključeve, metalni novac, olovke, upaljače i kreditne kartice.

Standardnim MR pregledom prikazuje se sama tumorska promena, njena lokalizacija, zahvaćeni organ, oblik, veličina, izgled i odnos sa susednim anatomskim strukturama (Slika 3 i slika 4). Softverski omogućenom volumetrijom dobija se zapremina tumora, koja je određivana na postkontrastnim serijama, koje omogućavaju precizniju identifikaciju tumorskih margina. Spektroskopija magnetnom rezonancijom služila je da se ustanovi postojanje holinskog spektra, softverskom obradom dobijana je koncentracija holina u tumoru. Nakon hirurške intervencije, patohistološkom analizom dobijan je procenat nekroze tumora, koji je upoređivan sa promenama zapremine tumora i koncentracije holina koje su registrovane posle neoadjuvantne hemioterapije.



Slika 3. Aksijalni presek postkontrastne T1W sekvence sa gašenjem masti osteosarkoma desnog femura kod 18-godišnjeg dečaka MR pregleda urađenog pre hemioterapije. Pregled je urađen zavojnicom za telo. Prisutna je velika tumorska masa koja intenzivno, nehomogeno pojačava IS.



Slika 4. Slika broj 1. Aksijalni presek postkontrastne T1W sekvence sa gašenjem masti osteosarkoma femura kod 18-godišnjeg dečaka MR pregleda urađenog posle hemioterapije. Pregled je urađen zavojnicom za telo. Tumorska masa je nešto veća u poređenju sa preterapijskim pregledom.

Pregledi magnetnom rezonancijom su obavljani na aparatu Magnetom Avanto 1,5T (Siemens, Erlangen, Nemačka) uz korišćenje zavojnica koje su adekvatne veličine, oblika i tehničkih karakteristika za pregled regije od interesa. Tehničke karakteristike aparata omogućavaju pregled i do 50 cm velike regije od interesa sa jačinom gradijenta

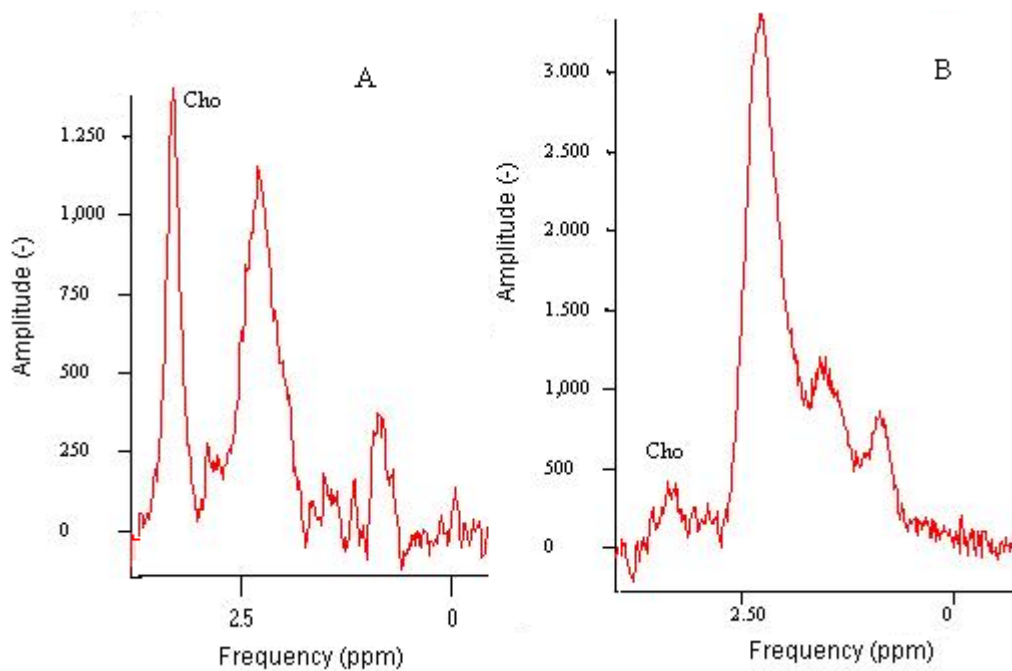
polja do 45 mT/m (efektivno 72 mT/m), koje su podržane softverskim paketom Syngo MR B 15. S obzirom na veličinu patoloških procesa u najvećem broju slučajeva koristi se matriks zavojnica za telo, a tamo gde veličina promene to dozvoljava, pre svega u regiji kolena, ali i lakta, 8-kanalna zavojnica za koleno, zatim u regiji potkolenice sa skočnim zglobovom i podlaktice sa ručnim zglobovom, 16-kanalna zavojnica za glavu.

Protokol za izvođenje standardnog MR pregleda podrazumeva korišćenje T1W i T2W spin eho sekvenci, bez i sa gašenjem masti (vreme ponavljanja (TR)/ vreme eha (TE) : 426/3600/15/104 ms; veličine matriksa 512x512), a postkontrastno se primenjuju T1 sekvence, takođe, bez i sa gašenjem masti. Zona od interesa, debljina preseka i razmak između preseka zavise od veličine tumora.

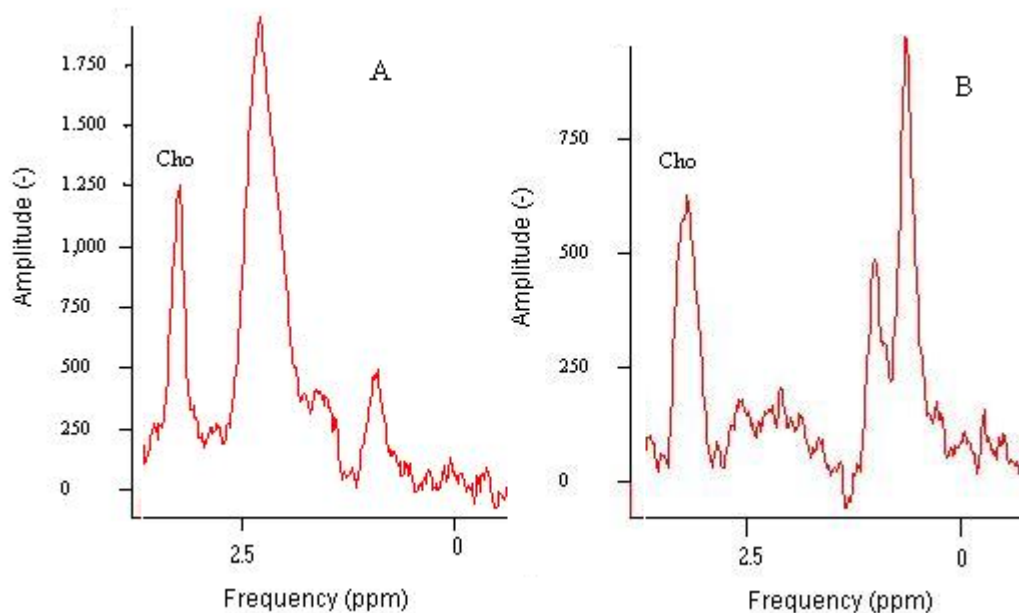
Spektroskopija magnetnom rezonancijom se izvodi na osnovu protokola koji je osmišljen unutar same ustanove u kojoj su izvođeni pregledi, korišćenjem single-voxel spektroskopske sekvence sa odnosom TR/TE 1530/100 ms i 192 ponavljanja, u izabranoj zapremini od interesa (voxel), različite veličine od 10 do 16 mm.

Zapreminski elemenat je biran tako da predstavlja najhomogenije moguće i karakteristično polje tumora za spektroskopsku studiju. Određivanje zapreminskog elementa je, takođe, vršeno na postkontrastnim serijama kao i softverski omogućena volumetrija, a zbog mogućnosti jednostavnijeg prepoznavanja vijabilnih delova tumora. Prepoznavanje vijabilnih delova tumora je posebno važno tokom pregleda rađenih nakon sprovedene neoadjuvantne hemioterapije, kada se intratumorski javljaju velike zone nekroze kao posledica primenjene terapije.

Homogenost zapreminskog elementa je postizana postavljanjem zapremine od interesa na mestima hiperintenziteta koja se vide na T2W sekvencama, kao i najvećeg postkontrastnog pojačanja intenziteta signala na T1W sekvencama sa gašenjem masti u cilju izbegavanja polja nekroza. Homogenizacija zapremine od interesa se postiže i izbegavanjem korteksa kosti, masti i mišića. Zone nekroze onemogućavaju adekvatnu spektroskopiju magnetnom rezonancijom, jer povećavaju nehomogenost lokalnog magnetnog polja, a time pojačavaju prisustvo "šuma" koji ometa dobijanje adekvatnog spektroskopskog signala i njegovu softversku obradu. U slučaju intraosalnog postavljanja zone zapreminskog elementa vodilo se računa da u njega ne bude uključen korteks kosti, iz istog razloga kao i kod zona nekroze.



Slika 5.  $^1\text{H}$  MR spektroskopija pacijenta sa patohistološki potvrđenim muskuloskeletnim tumorom pre (A) i posle trećeg ciklusa (B) hemioterapije. Na posterapijskom spektru (B) vidi se sniženje koncentracije holina.



Slika 6.  $^1\text{H}$  MR spektroskopija pacijenta sa dijagnostikovanim muskuloskeletnim tumorom pre (A) i posle trećeg ciklusa (B) hemioterapije. Posle sprovedene hemioterapije prisutna je slična koncentracija holina.

Pošto su muskuloskeletni tumori uglavnom heterogene strukture, prekontrastne studije su, između ostalog, služile i za isključivanje postojanja hemoragije, kao i uticaja parcijalnog efekta. Čist spektar koji se dobijao korišten je za merenja nivoa vode i masti. Protonski MR spektar je obrađivan LC modelom, na osnovu čega je izračunavana koncentracija holina. Postojanje značajnog nivoa holina u leziji je definisano nivoom od 3,2 ppm (Slike 5 i slika 6).

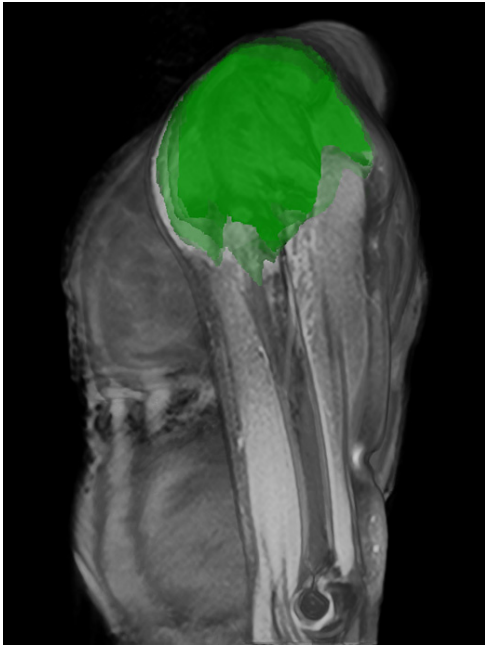
Reproducibilnost je bilo najteže postići, zbog same činjenice da se najveći broj tumora u određenom stepenu smanjivao na primenjenu terapiju. Kod primarnih koštanih malignih tumora, zona zapreminskog elementa je postavljana ili intraosalno ili u blizini zahvaćene kosti, tako da promene veličine tumora, a i zone nekroze uglavnom nisu uticale na korekciju pozicije zone zapreminskog elementa. Ukoliko nije bilo moguće postaviti zonu zapreminskog elementa, tokom izvođenja posterapijskih serija, na identično mesto zbog prisustva polja nekroze, birane su lokacije koje su najbliže moguće sa odgovarajućim karakteristikama vijabilnosti tumorskog tkiva. Veličinu zapreminskog elementa u većem broju slučajeva nismo menjali, korekcije u smislu njegovog smanjivanja, vršene su zbog značajnog smanjenja tumorske mase ili izbegavanja tumorske nekroze, koja bi mogla da kompromituje izvođenje MR spektroskopije.

Identifikacijom spektra holina, daljom softverskom obradom dobijana je koncentracija holina, čije su promene vrednosti praćene tokom pregleda izvođenih pre i posle primenjene neoadjuvantne hemioterapije. Te promene koncentracije holina upoređivane su sa patohistološkim procentom nekroze tumora dobijenim nakon izvedene hirurške resekcije.

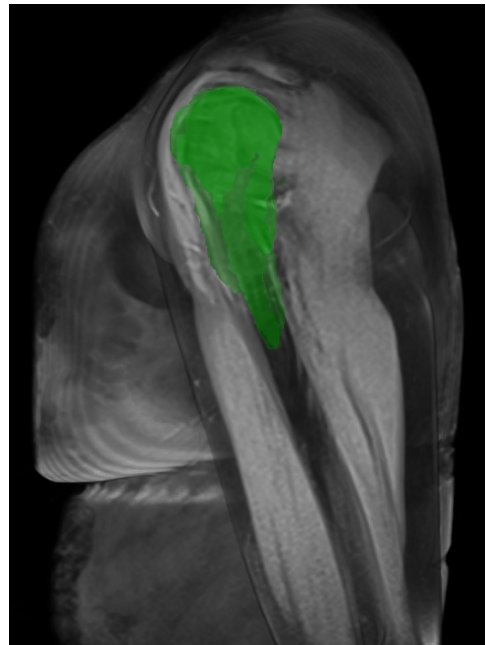
Korekcijom nehomogenosti lokalnog polja optimizovano je magnetno polje korišćenjem signala protona (shimming).

Kombinovani standardni pregled magnetnom rezonancijom i spektroskopija magnetnom rezonancijom zahteva za izvođenje do 50 minuta.

Volumetrija je rađena u 3D aplikaciji Carestream PACS-a verzija 12. 0.0.5756 manuelnim ictavanjem kontura tumora na svim presecima postkontrastne studije na kojima se tumorska masa pojavila, i softverskom interpolacijom koja je rezultovala izračunavanjem zapremine tumora (Slike 7 i slika 8).



Slika 7. Iscrtana kontura osteosarkoma i obeležena veličina tumora (zelena boja) levog humerusa kod 7-godišnje devojčice na preterapijski urađenom MR pregledu i sagitalnom preseku T1W sekvence sa gašenjem masti.



Slika 8. Iscrtana kontura tumora i obeležena veličina tumora (zelena boja) levog humerusa kod 7-godišnje devojčice na posterapijski urađenom pregledu i sagitalnom preseku T1W sekvence sa gašenjem masti

Intravenska administracija paramagnetnog kontrastnog sredstva (0,1 mmol/kg, Magnevist, Schering, Nemačka) je rađena i prilikom inicijalnog MR pregleda i tokom kontrolnog MR pregleda vršenog nakon sprovedene neoadjuvantne hemioterapije. Ni za vreme, a ni posle izvršenih MR pregleda nije se pojavio nikakav vid neželjene alergijske reakcije na aplikaciju kontrastnog sredstva.

### 3.3. Statistička analiza

Pacijenti su klasifikovani prema polu, godinama starosti, anatomskoj lokalizaciji tumora, lokalizaciji tumora prema zahvaćenom organu, patohistološki određenom tipu tumora. Prikazana je i distribucija pacijenata prema patohistološki određenom procentu nekroze, volumetrijski određenoj zapremini tumora pre i nakon primenjene neoadjuvantne hemioterapije u odnosu na procenat povećanja ili smanjenja zapremine,

procentu promene zapremine tumora posle hemioterapije u odnosu na patohistološki procenat nekroze, koncentraciji holina pre i nakon primenjene neoadjuvantne hemioterapije u odnosu na procenat smanjenja ili povećanja koncentracije holina, kao i procentu promene koncentracije holina u odnosu na patohistološki procenat nekroze.

Sve statističke analize su izvršene korišćenjem statističkog softvera SPSS, parametarskog t-testa, neparametarskih testova Wilcoxon-ovog testa i Spearman-ovog ranga koeficijenta korelacije, a  $p < 0.05$  vrednosti su smatrane statistički značajnim.

## 4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

Predstavljanje rezultata je urađeno u vidu tabela i grafikona, uz propratne diskusije, a u zavisnosti od prirode posmatrane varijable.

### 4.1. Deskriptivna analiza ispitivanih pacijenata

Od ukupno 42 obrađenih pacijenta sa novootkrivenim primarnim muskuloskeletnim tumorima muškaraca je bilo 26 ili 61,90 % i žena 16 odnosno 38,10 %.

Tabela 6. Distribucija pacijenata po polu

| Pol           | Broj      | %             |
|---------------|-----------|---------------|
| Muški         | 26        | 61,90         |
| Ženski        | 16        | 38,10         |
| <b>Ukupno</b> | <b>42</b> | <b>100,00</b> |

Grafikon 1. Distribucija pacijenata po polu

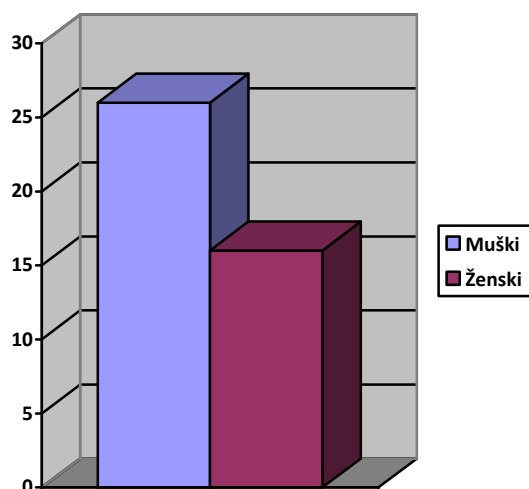




Tabela 7. Distribucija pacijenata prema godinama starosti u trenutku incijalnog MR pregleda

| Godine starosti | Broj pacijenata |               |
|-----------------|-----------------|---------------|
|                 | Broj            | %             |
| 5               | 1               | 2,4           |
| 6               | 1               | 2,4           |
| 7               | 3               | 7,1           |
| 8               | 1               | 2,4           |
| 11              | 1               | 2,4           |
| 14              | 3               | 7,1           |
| 15              | 3               | 7,1           |
| 16              | 4               | 9,5           |
| 17              | 4               | 9,5           |
| 18              | 5               | 11,9          |
| 20              | 1               | 2,4           |
| 21              | 1               | 2,4           |
| 22              | 1               | 2,4           |
| 23              | 1               | 2,4           |
| 24              | 2               | 4,8           |
| 27              | 1               | 2,4           |
| 28              | 2               | 4,8           |
| 29              | 1               | 2,4           |
| 33              | 1               | 2,4           |
| 37              | 1               | 2,4           |
| 39              | 2               | 4,8           |
| 46              | 1               | 2,4           |
| 57              | 1               | 2,4           |
| <b>Ukupno</b>   | <b>42</b>       | <b>100,00</b> |

Tabela 7. prikazuje distribuciju pacijenata prema godinama starosti. Uočava se da je najveći broj pacijenata bio starosti 16, 17 i 18 godina. Medijana iznosi 17,5, sa standardnom devijacijom 10.89.

Grafikon 2. Distribucija bolesnika prema godinama starosti

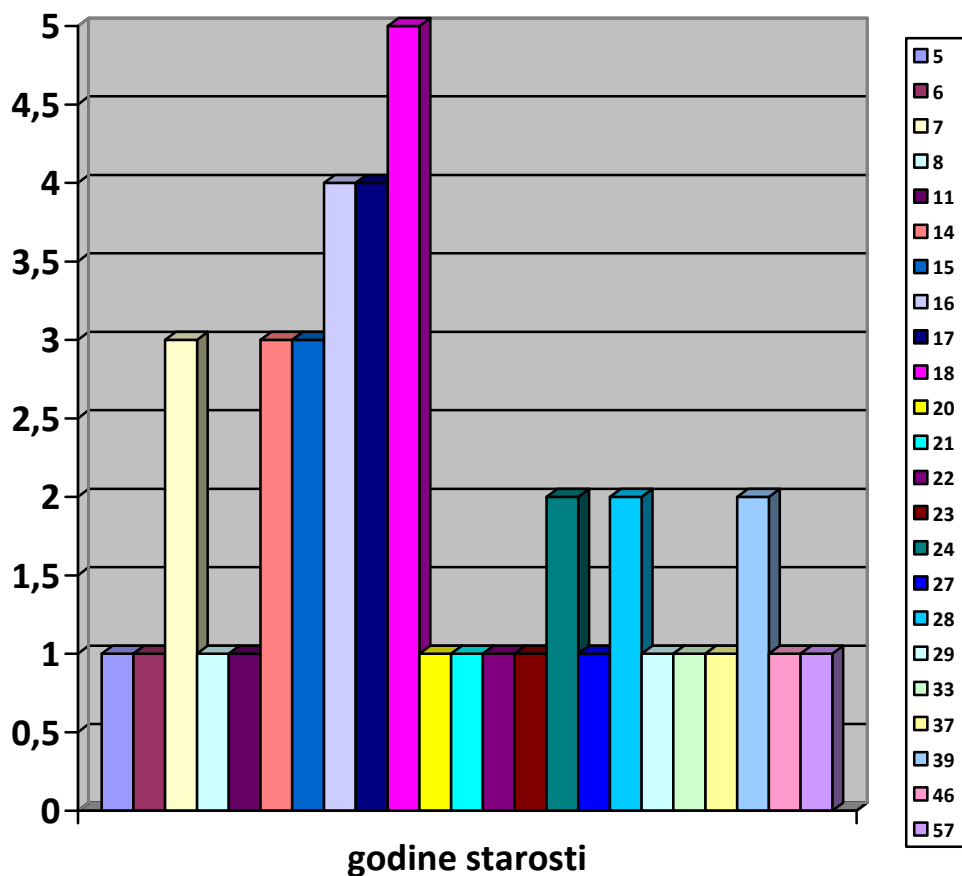


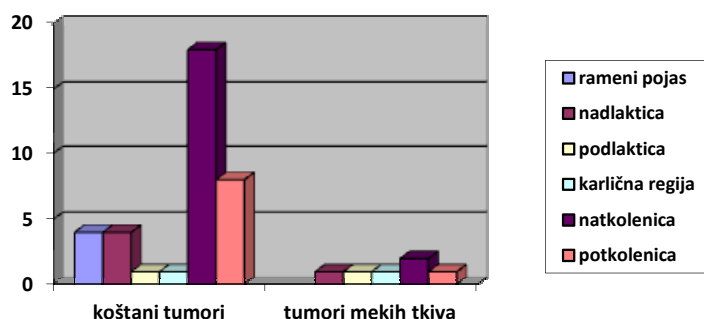
Tabela 8. Raspodela pacijenata prema anatomskoj lokalizaciji muskuloskeletnih tumora

| Anatomska lokalizacija | Muskuloskeletni tumori |              |                    |              | Ukupno    |               |
|------------------------|------------------------|--------------|--------------------|--------------|-----------|---------------|
|                        | Koštani tumori         |              | Tumori mekih tkiva |              |           |               |
|                        | Broj                   | %            | Broj               | %            | Broj      | %             |
| Rameni pojas           | 4                      | 9,52         |                    |              | 4         | 9,52          |
| Nadlaktica             | 4                      | 9,52         | 1                  | 2,38         | 5         | 11,91         |
| Podlaktica             | 1                      | 2,38         | 1                  | 2,38         | 2         | 4,76          |
| Karlična regija        | 1                      | 2,38         | 1                  | 2,38         | 2         | 4,76          |
| Natkolenica            | 18                     | 42,86        | 2                  | 4,76         | 20        | 47,62         |
| Potkolenica            | 8                      | 19,06        | 1                  | 2,38         | 9         | 21,43         |
| <b>Ukupno</b>          | <b>36</b>              | <b>85,72</b> | <b>6</b>           | <b>14,28</b> | <b>42</b> | <b>100,00</b> |

Raspodela pacijenta prema anatomskoj lokalizaciji muskuloskeletnih tumora prikazana na tabeli 3 pokazuje da ubedljivo najveći broj muskuloskeletnih tumora

pripada koštanim tumorima sa 85,72 % ili kod 36 pacijenata što odgovara i uzrastu najvećeg broja pacijenata u našoj studiji kod kojih su registrovani tumori. Među anatomskim lokalizacijama dominira regija natkolenice, u kojoj je dijagnostikovani tumor kod 20 pacijenata ili 47,62%, sledi je regija potkolenice sa 9 pacijenata odnosno 21,43%. Ostale anatomske lokalizacije bitno se ne razlikuju po ukupnom broju pojavljivanja.

Grafikon 3. Raspodela pacijenata prema anatomskoj lokalizaciji muskuloskeletnih tumora



Grafikon 3. jasnije ističe dominantnu učestalost anatomske lokalizacije natkolenice kao mesta razvoja muskuloskeletnih tumora.

Tabela 9. Raspodela pacijenata prema anatomskoj lokalizaciji koštanih tumora

| Anatomska lokalizacija | Koštani tumori |            |
|------------------------|----------------|------------|
|                        | Broj           | %          |
| Skapula                | 2              | 5,55       |
| Klavikula              | 2              | 5,55       |
| Humerus                | 4              | 11,11      |
| Radijus                | 1              | 2,78       |
| Sakrum                 | 1              | 2,78       |
| Femur                  | 18             | 50,00      |
| Tibija                 | 5              | 13,89      |
| Fibula                 | 3              | 8,34       |
| <b>Ukupno</b>          | <b>36</b>      | <b>100</b> |

U našoj studiji femur je najčešća anatomsko lokalizacija koštanih tumora, na tom mestu tumor se pojavio kod 18 ili 50% pacijenata sa dijagnostikovanim primarnim koštanim tumorom. Sledeća lokalizacija po učestalosti je tibia, na tom mestu je tumor dijagnostikovao kod 5 odnosno 13,89% pacijenata, zatim humerus koji se javlja kao primarna lokalizacija tumora kod 4 ili 11,11% pacijenata, i po broju još jedna značajna anatomsko lokalizacija je fibula, koja se pojavila kao primarno mesto tumora kod 3 ili 8,34% pacijenata.

Grafikon 4. Raspodela pacijenata prema anatomskoj lokalizaciji koštanih tumora

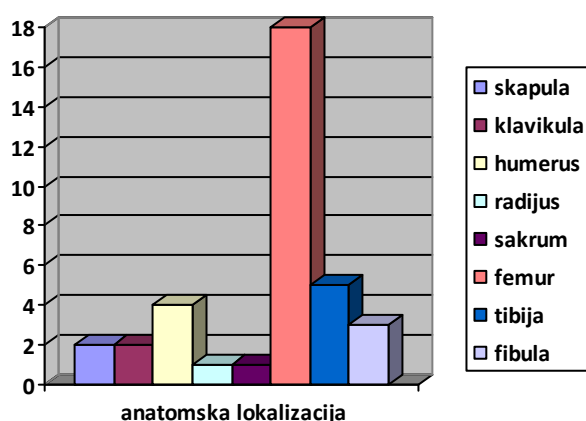
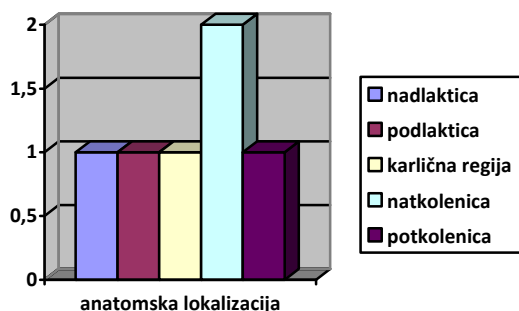


Tabela 10. Raspodela pacijenata prema anatomskoj lokalizaciji tumora mekih tkiva

| Anatomska lokalizacija | Tumori mekih tkiva |            |
|------------------------|--------------------|------------|
|                        | Broj               | %          |
| Nadlaktica             | 1                  | 16,67      |
| Podlaktica             | 1                  | 16,67      |
| Karlična regija        | 1                  | 16,67      |
| Natkolenica            | 2                  | 33,32      |
| Potkolenica            | 1                  | 16,67      |
| <b>Ukupno</b>          | <b>6</b>           | <b>100</b> |

S obzirom na mali uzorak tumora mekih tkiva, ne može se reći da se neka anatomsko lokalizacija posebno izdvaja po učestalosti, jedino što se može primetiti je to da je regija natkolenice prisutna kod 2 ili 33,32% pacijenta, dok su sve ostale lokalizacije zastupljene sa jednim pacijentom.

Grafikon 5. Raspodela pacijenata prema anatomskoj lokalizaciji tumora mekih tkiva



#### 4.2. Patohistološka analiza tumora ispitivanih pacijenata

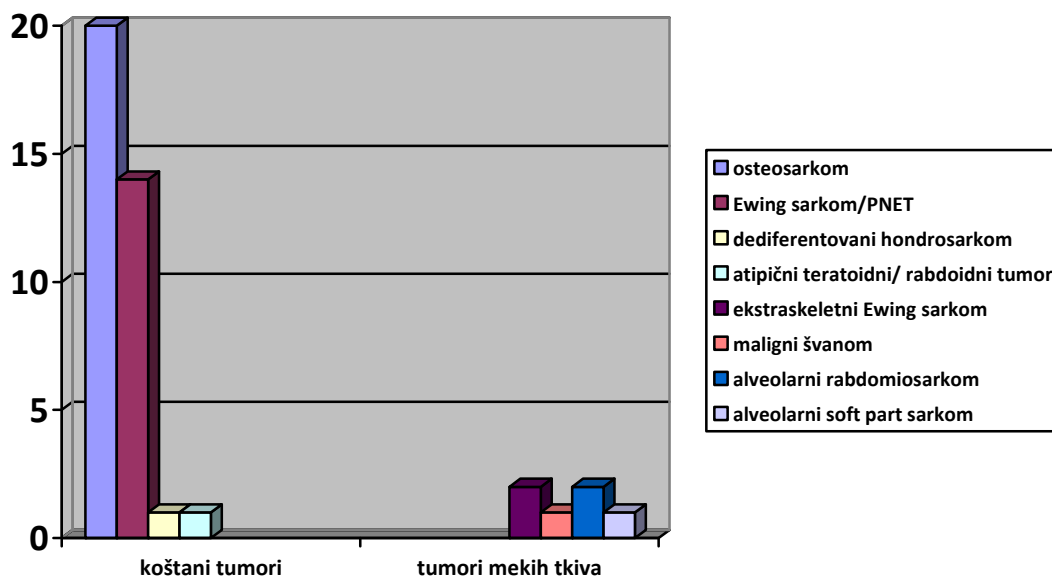
Tabela 11. Raspodela pacijenata prema patohistološki ustanovljenoj dijagnozi

| Patohistološka dijagnoza            | Muskuloskeletni tumori |              |                    |              | Ukupno    |               |
|-------------------------------------|------------------------|--------------|--------------------|--------------|-----------|---------------|
|                                     | Koštani tumori         |              | Tumori mekih tkiva |              | Broj      | %             |
|                                     | Broj                   | %            | Broj               | %            |           |               |
| Osteosarkom                         | 20                     | 45,24        |                    |              | 20        | 47,63         |
| Ewing sarkom/PNET                   | 14                     | 35,72        |                    |              | 14        | 33,33         |
| Dediferentovani hondrosarkom        | 1                      | 2,38         |                    |              | 1         | 2,38          |
| Atipični teratoidni/rabdoidni tumor | 1                      | 2,38         |                    |              | 1         | 2,38          |
| Ekstraskeletni Ewing sarkom         |                        |              | 2                  | 4,76         | 2         | 4,76          |
| Maligni švanom                      |                        |              | 1                  | 2,38         | 1         | 2,38          |
| Alveolarni rabdomiosarkom           |                        |              | 2                  | 4,76         | 2         | 4,76          |
| Alveolarni soft part sarkom         |                        |              | 1                  | 2,38         | 1         | 2,38          |
| <b>Ukupno</b>                       | <b>36</b>              | <b>85,72</b> | <b>6</b>           | <b>14,28</b> | <b>42</b> | <b>100,00</b> |

Tabela 11. ukazuje da su među muskuloskeletnim tumorima, a na osnovu patohistološki utvrđene dijagnoze najčešći osteosarkomi koji su se pojavili kod 19 pacijenata ili 45,24%. Sledeći po učestalosti su Ewing sarkomi/PNET koji su

dijagnostikovani kod 15 pacijenata ili 35,72%. Ostali dijagnostikovani tumori se bitno ne izdvajaju po učestalosti.

Grafikon broj 6. Raspodela pacijenata prema patohistološki ustanovljenoj dijagnozi



Grafikon 6. jasnije ističe dominantnu učestalost osteosarkoma i Ewing sarkoma u našoj studiji među muskuloskeletnim tumorima.

Tabela 12. Raspodela pacijenata prema anatomske lokalizaciji koštanih tumora i patohistološki ustanovljenoj dijagnozi

| Patohistološka dijagnoza            | Anatomska lokalizacija |            |            |                 |             |             | Ukupno    |               |
|-------------------------------------|------------------------|------------|------------|-----------------|-------------|-------------|-----------|---------------|
|                                     | Rame ni pojas          | Nadlaktica | Podlaktica | Karlična regija | Natkolenica | Potkolenica | Broj      | %             |
| Osteosarkom                         |                        | 4          |            |                 | 11          | 5           | 20        | 47,63         |
| Ewing sarkom/PNET                   | 4                      |            | 1          |                 | 6           | 3           | 14        | 33,33         |
| Dediferentovani hondrosarkom        |                        |            |            |                 | 1           |             | 1         | 2,38          |
| Atipični teratoidni/rabdoidni tumor |                        |            |            | 1               |             |             | 1         | 2,38          |
| Ekstraskoletni Ewing sarkom         |                        | 1          |            |                 | 1           |             | 2         | 4,76          |
| Maligni švanom                      |                        |            |            |                 | 1           |             | 1         | 2,38          |
| Alveolarni rabdomiosarkom           |                        |            | 1          |                 |             | 1           | 2         | 4,76          |
| Alveolarni soft part sarkom         |                        |            |            | 1               |             |             | 1         | 2,38          |
| <b>Ukupno</b>                       | <b>4</b>               | <b>5</b>   | <b>2</b>   | <b>2</b>        | <b>20</b>   | <b>9</b>    | <b>42</b> | <b>100,00</b> |

Grafikon 7. Raspodela pacijenata prema anatomskoj lokalizaciji koštanih tumora i patohistološki ustanovljenoj dijagnozi

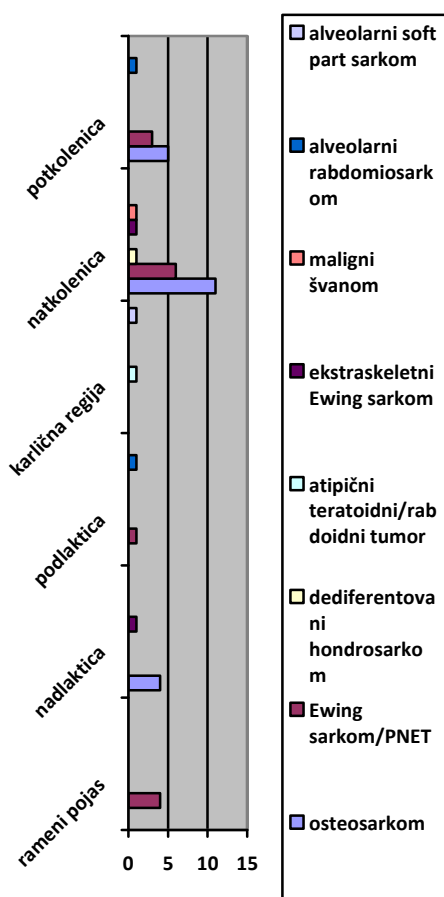


Tabela 12 i grafikon 7. ukazuju da su najčešće zastupljeni osteosarkomi natkolenice, koji su dijagnostikovani kod 11 ili 26,19% pacijenata, slede ih Ewing sarkomi/PNET natkolenice koji su prisutni kod 6 ili 14,29% pacijenata, njih prate osteosarkomi potkolenice koji su se javili kod 5 ili 11,91% pacijenata. Osteosarkom nadlaktice i Ewing sarkom/PNET ramenog pojasa su registrovani kod 4 ili 9,5% pacijenata.

Tabela 13. Raspodela pacijenata prema procentu tumorske nekroze primenom Huvos-ovog sistema klasifikacije

| Huvos-ov sistem klasifikacije | Procenat tumorske nekroze |               |
|-------------------------------|---------------------------|---------------|
|                               | Broj                      | %             |
| Ispod 50%                     | 13                        | 30,96         |
| 50 – 89%                      | 16                        | 38,10         |
| 90 - 99%                      | 9                         | 21,43         |
| 100%                          | 4                         | 9,50          |
| <b>Ukupno</b>                 | <b>42</b>                 | <b>100,00</b> |

Grafikon 8. Raspodela pacijenata prema procentu tumorske nekroze primenom Huvos-ovog sistema klasifikacije

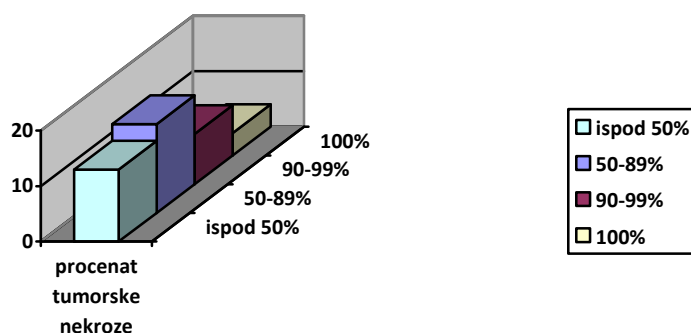


Tabela 13 i grafikon 8. pokazuju da se najčešći procenat tumorske nekroze nalazi u opsegu između 50 i 89%, i zastupljen je kod 16 odnosno 38,10% pacijenata, sledeći po učestalosti su procenti tumorske nekroze ispod 50%, koji su se javili kod 13 ili 30,96% pacijenata. Nažalost, najpovoljniji ishodi koji podrazumevaju procenat tumorske nekroze između 90 i 99% su prisutni kod 9 odnosno 21,43% pacijenata, a 100% procenat tumorske nekroze je zabeležen samo kod 4 ili 9,5% pacijenata.

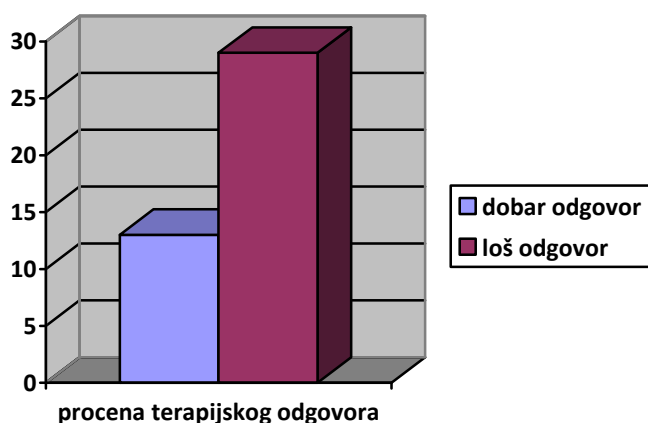
Na osnovu histoloških kriterijuma ovog sistema klasifikacije procenta tumorske nekroze nakon neoadjuvantne hemiterapije, pacijenti se svrstavaju u dve grupe, sa dobrim i lošim odgovorom na primenjenu hemioterapiju. U grupu pacijenata sa dobrim odgovorom svrstavaju se oni kod kojih je patohistološki dobijen procenat tumorske nekroze 90% i više. Tako da sledeća tabela i grafikon prikazuju tu podelu.



Tabela 14. Raspodela pacijenata prema proceni tumorskog odgovora na primenjenu neoadjuvantnu hemioterapiju.

| Procena terapijskog odgovora | Muskuloskeletni tumori |               |
|------------------------------|------------------------|---------------|
|                              | Broj                   | %             |
| Dobar odgovor                | 13                     | 30,95         |
| Loš odgovor                  | 29                     | 69,05         |
| <b>Ukupno</b>                | <b>42</b>              | <b>100,00</b> |

Grafikon 9. Raspodela pacijenata prema proceni tumorskog odgovora na primenjenu neoadjuvantnu hemioterapiju.



#### 4.3. Radiološka analiza tumora ispitivanih pacijenata

Tabela 15. Raspodela volumetrijski određene zapremine tumora u odnosu na procenat promene zapremine nakon sprovedene neoadjuvantne hemioterapije

| Procenat promene zapremine | Volumetrijski određena zapremina muskuloskeletnih tumora<br>Srednja vrednost $\pm$ SD (u cm <sup>3</sup> ) |                     |
|----------------------------|--|---------------------|
|                            | Pre neoadjuvantne hemioterapije  | Preoperativno       |
| Povećanje preko 50%        | 379,62   | 580,33              |
| Povećanje ispod 50%        | 740,23 $\pm$ 244,05  | 831,15 $\pm$ 290,50 |
| Smanjenje ispod 50%        | 674,46 $\pm$ 719,95  | 546,73 $\pm$ 624,12 |
| Smanjenje preko 50%        | 358,53 $\pm$ 291,86  | 120,76 $\pm$ 114,41 |

Izuzev vrednosti koje se odnose na povećanje zapremine muskuloskeletnih tumora za preko 50% i pored sprovedene neoadjuvantne hemioterapije, koje su zabeležene kod jednog pacijenta, u svim ostalim grupama prisutni su veliki rasponi. Zapremine tumora koje su izračunate u svim grupama pre neoadjuvantne hemioterapije se kreću od 26,85 cm<sup>3</sup> do 2819,54 cm<sup>3</sup>, dok se zapremine tumora u svim grupama, izračunate na preoperativnim pregledima, kreću od 11,86 cm<sup>3</sup> do 2685,29 cm<sup>3</sup>. Ti rasponi se najjednostavnije mogu objasniti velikom raznolikošću muskuloskeletnih tumora, različitom brzinom rasta i lokalizacijom.

Tabela 16. Distribucija pacijenata u odnosu na procenat promene zapremine tumora nakon sprovedene neoadjuvantne hemioterapije

| Procenat promene zapremine | Broj pacijenata |               |
|----------------------------|-----------------|---------------|
|                            | Broj            | %             |
| Povećanje preko 50%        | 1               | 2,38          |
| Povećanje ispod 50%        | 6               | 14,28         |
| Smanjenje ispod 50%        | 18              | 42,86         |
| Smanjenje preko 50%        | 17              | 40,48         |
| <b>Ukupno</b>              | <b>42</b>       | <b>100,00</b> |

Na tabelarnom i grafičkom prikazu primećuje se da se zapremina tumora kod najvećeg broja pacijenata smanjuje nakon primenjene neoadjuvantne hemioterapije, takav slučaj je zabeležen kod zbirno 35 ili 83,33% pacijenata, dok sa druge strane povećanje zapremine tumora i pored sprovedene neoadjuvantne hemioterapije je prisutno kod ukupno 7 ili 16,67% pacijenata.

Interesantno je da ima više pacijenata, a takvih je 17, kod kojih je došlo do smanjenja zapremine tumora preko 50% u odnosu na broj pacijenata koji imaju procenat tumorske nekroze jednak ili veći od 90%, kojih je bilo 13.

Grafikon 10. Distribucija pacijenata u odnosu na procenat promene zapremine tumora nakon sprovedene neoadjuvantne hemioterapije

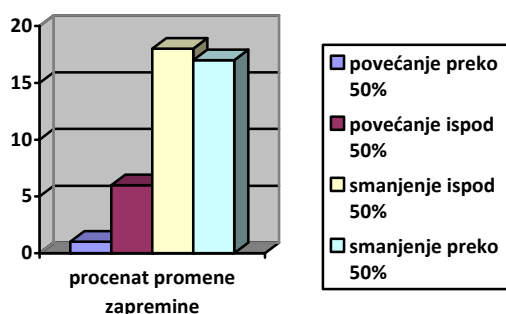


Tabela 17. Raspodela koncentracije holina određenog u tumoru u odnosu na procenat promene koncentracije holina nakon sprovedene neoadjuvantne hemioterapije

| Procenat promene koncentracije holina | Koncentracija holina<br>Srednja vrednost $\pm$ SD (u mmol/kg) |               |
|---------------------------------------|---|---------------|
|                                       | Pre neoadjuvantne hemioterapije                               | Preoperativno |
| Povećanje preko 50%                   | 3,2 $\pm$ 0,7   | 5,1 $\pm$ 0,7 |
| Povećanje ispod 50%                   | 3,1 $\pm$ 1,2   | 3,7 $\pm$ 1,7 |
| Nepromenjena                          | 2,5 $\pm$ 1,3   | 2,5 $\pm$ 1,3 |
| Smanjenje ispod 50%                   | 3,4 $\pm$ 1,7   | 2,7 $\pm$ 1,8 |
| Smanjenje preko 50%                   | 5,7 $\pm$ 2,9   | 1,7 $\pm$ 2,2 |

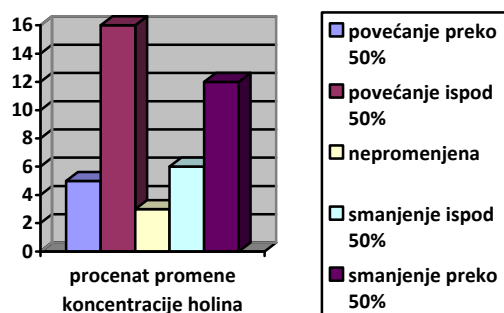
Ono što je karakteristično za našu studiju je činjenica da je kod svih pacijenata ustanovljeno postojanje značajne koncentracije holina, što je i razumljivo jer se radi uglavnom o muskuloskeletnim tumorima visokog stepena maligniteta. Koncentracije holina koje su dobijene u svim grupama pre neoadjuvantne hemioterapije se kreću od 1,9 mmol/kg do 7,2 mmol/kg, dok se koncentracije holina u svim grupama, registrovane na preoperativnim pregledima, kreću od 0,5 mmol/kg do 5,3 mmol/kg.

Tabela 18. Distribucija pacijenata u odnosu na procenat promene koncentracije holina nakon sprovedene neoadjuvantne hemioterapije.

| Procenat promene koncentracije holina | Broj pacijenata |               |
|---------------------------------------|-----------------|---------------|
|                                       | Broj            | %             |
| Povećanje preko 50%                   | 5               | 11,90         |
| Povećanje ispod 50%                   | 16              | 38,10         |
| Nepromenjena                          | 3               | 7,14          |
| Smanjenje ispod 50%                   | 6               | 14,29         |
| Smanjenje preko 50%                   | 12              | 28,57         |
| <b>Ukupno</b>                         | <b>42</b>       | <b>100,00</b> |

Tabela 18 i grafikon 11. ukazuju da se kod ukupno 21 ili 50% pacijenata povećava koncentracija holina nakon sprovedene hemioterapije, kod 3 ili 7,14% pacijenata koncentracija holina ostaje nepromenjena, dok se smanjenje koncentracije holina registruje kod 18 ili 42,86% pacijenata. Kao i u slučaju promene zapremine tumora, i broj pacijenata sa smanjenom koncentracijom holina preko 50% se ne poklapa se sa brojem pacijenata koji imaju procenat tumorske nekroze jednak ili veći od 90%, prvih je bilo 12, a drugih 13.

Grafikon 11. Distribucija pacijenata u odnosu na procenat promene koncentracije holina nakon sprovedene neoadjuvantne hemioterapije



#### 4.4. Korelacija radioloških karakteristika tumora sa patohistološki procenjenim procentom tumorske nekroze

Tabela 19. Raspodela volumetrijski određene zapremine tumora u odnosu na procenjeni tumorski odgovor i bez obzira na terapijski odgovor

| Procena terapijskog odgovora            | Volumetrijski određena zapremina muskuloskeletnih tumora<br>Srednja vrednost $\pm$ SD (u cm <sup>3</sup> ) |                                     |                                    |                 |
|---|--|-------------------------------------|------------------------------------|-----------------|
|   | Pre neoadjuvantne hemioterapije  | Preoperativno                       | Procenat promene zapremine         | Broj pacijenata |
| Dobar odgovor                           | 346,14 $\pm$ 305,21  | 122,14 $\pm$ 116,75                 | -64,15 $\pm$ 18,13                 | 13              |
| Loš odgovor                             | 639,88 $\pm$ 609,19  | 547,36 $\pm$ 567,16                 | -19,38 $\pm$ 31,52                 | 29              |
| <b>Bez obzira na terapijski odgovor</b> | <b>548,96<math>\pm</math>547,35</b>  | <b>415,74<math>\pm</math>513,08</b> | <b>-33,24<math>\pm</math>34,84</b> | <b>42</b>       |

Ovakvo grupisanje pacijenata omogućava lakše poređenje procenta promene zapremine tumora posle hemioterapije i histološkog procenta tumorske nekroze.

Tabela 20. Poređenje promene zapremine tumora pacijenata sa dobrim i lošim odgovorom Wilcoxon-ovim testom

| Procena terapijskog odgovora | Poređenje promene zapremine Wilcoxon-ovim testom |       |                 |
|------------------------------|--|-------|-----------------|
|                              | Z  | p     | Broj pacijenata |
| Dobar odgovor                | 2,433  | 0,015 | 13              |
| Loš odgovor                  | 3,180  | 0,001 | 29              |

Analizom dobijenih rezultata prikazana je statistički značajno smanjenje zapremine tumora nakon sprovedene neoadjuvantne hemioterapije u grupi sa lošim odgovorom ( $p < 0,05$ ), dok je u grupi sa dobrim odgovorom ustanovljeno statistički visoko značajno smanjenje zapremine tumora ( $p < 0,01$ ).

Tabela 21. Korelacija procenta promene zapremine tumora pacijenata sa dobrim i lošim odgovorom, kao i svih pacijenata zajedno sa histološki dobijenim procentom nekroze

| Procena terapijskog odgovora | Korelacija procenta promene zapremine sa histološki dobijenim procentom nekroze |       |                 |
|------------------------------|---|-------|-----------------|
|                              | $\rho$  | p     | Broj pacijenata |
| Dobar odgovor                | -0,472  | 0,104 | 13              |
| Loš odgovor                  | -0,450  | 0,014 | 29              |
| Svi pacijenti                | -0,708  | 0,000 | 42              |

Obradom dobijenih rezultata izdvojena je statistički značajna negativna korelacija između procenta promene volumetrijski određene zapremine tumora dobijene u grupi sa lošim tumorskim odgovorom i histološki procenjenog procenta tumorske nekroze ( $p < 0,05$ ). Sa druge strane, statistički značajna povezanost nije nađena između promene volumetrijski određene zapremine tumora dobijene u grupi sa dobrom tumorskim odgovorom nakon sprovedene hemioterapije i histološki procenjenog procenta tumorske nekroze ( $p > 0,05$ ). Analiza promene zapremine tumora kod svih pacijenata, bez obzira na tumorski odgovor, i histološki određenog procenta tumorske nekroze je pokazala statistički visoko značajnu negativnu korelaciju ( $p < 0,01$ ).

Tabela 22. Koncentracija holina određenog u tumoru u odnosu na procenjeni tumorski odgovor i bez obzira na terapijski odgovor

| Procena terapijskog odgovora            | Koncentracija holina<br>Srednja vrednost $\pm$ SD (u mmol/kg) |                                 |                                       |                 |
|---|---|---------------------------------|---------------------------------------|-----------------|
|   | Pre neoadjuvantne hemioterapije                               | Preoperativno                   | Procenat promene koncentracije holina | Broj pacijenata |
| Dobar odgovor                           | 5,55 $\pm$ 1,53   | 1,82 $\pm$ 1,10                 | -66,31 $\pm$ 21,62                    | 13              |
| Loš odgovor                             | 3,09 $\pm$ 0,65   | 3,60 $\pm$ 1,19                 | 15,69 $\pm$ 29,04                     | 29              |
| <b>Bez obzira na terapijski odgovor</b> | <b>3,85<math>\pm</math>1,52</b>                               | <b>3,05<math>\pm</math>1,42</b> | <b>-9,69<math>\pm</math>46,74</b>     | <b>42</b>       |

Vidno je da se u grupi sa lošim odovorom povećava koncentracija holina i pored sprovedene hemioterapije.

Tabela 23. Korelacija promene koncentracije holina određenog u tumoru pacijenata sa dobrim i lošim odgovorom

| Procena terapijskog odgovora | Korelacija promene koncentracije holina |       |                 |
|------------------------------|---|-------|-----------------|
|                              | t                                       | p     | Broj pacijenata |
| Dobar odgovor                | 8,507                                   | 0,000 | 13              |
| Loš odgovor                  | 3,027                                   | 0,005 | 29              |

Analizom dobijenih rezultata izdvojilo se statistički visoko značajno povećanje koncentracije holina određenog u tumoru pacijenata sa lošim odgovorom nakon sprovedene neoadjuvantne hemioterapije ( $p < 0,01$ ), dok je u grupi sa dobrim odgovorom ustanovljeno statistički visoko značajno smanjenje koncentracije holina ( $p < 0,01$ ).

Tabela 24. Korelacija procenta promene koncentracije holina određenog u tumoru pacijenata sa dobrim i lošim odgovorom, kao i svih pacijenata zajedno sa histološki dobijenim procentom nekroze

| Procena terapijskog odgovora | Korelacija procenta promene koncentracije holina sa histološki dobijenim procentom nekroze |       |                 |
|------------------------------|--|-------|-----------------|
|                              | $\rho$   | p     | Broj pacijenata |
| Dobar odgovor                | -0,814   | 0,001 | 13              |
| Loš odgovor                  | -0,741   | 0,000 | 29              |
| Svi pacijenti                | -0,898   | 0,000 | 42              |

Obradom dobijenih rezultata izdvojila se statistički visoko značajna negativna korelacija između promene koncentracije holina određenog u tumoru u grupi sa lošim odgovorom nakon sprovedene neoadjuvantne hemioterapije i histološki određenog procenta tumorske nekroze ( $p < 0,01$ ). Statistički visoko značajna negativna korelacija je ustanovljena i između promene koncentracije holina određenog u tumoru u grupi sa

dobrom odgovorom i histološki procenjenog procenta tumorske nekroze ( $p < 0,01$ ). U skladu sa prethodno navedenim podacima statističke obrade podataka, i analiza promene koncentracije holina kod svih pacijenata, bez obira na tumorski odgovor, i histološki određenog procenta tumorske nekroze je pokazala statistički visoko značajnu negativnu korelaciju ( $p < 0,01$ ).



## 5. DISKUSIJA

Procena terapijskog odgovora na primenjenu hemioterapiju je jedan od najvažnijih aspekata medicinske nege pacijenta, uzimajući u obzir da terapijske mogućnosti i izbor vremena za izvođenje hirurške intervencije zavisi od uspeha primenjene neoadjuvantne hemioterapije. Značaj procene efikasnosti primenjene hemioterapije se ogleda i u tome što je toksičnost hemioterapijskih lekova takva da pobuđuje oprez i zahteva stalno praćenje pacijenata tokom njihove primene. Procenat tumorske nekroze, kao deo patohistološke analize (posle hirurške resekcije) se pokazao kao najpouzdaniji parametar za procenu terapijskog odgovora (time i dužine preživljavanja pacijenata i rizika od lokalnog recidiva) kod pacijenata sa sarkomima. Slab odgovor tumora na primenjenu terapiju zahteva njenu promenu ili prekid, sa konsekutivnim hirurškim tretmanom. Zavisno od podataka koji se sreću u literaturi, najmanje 30 – 40% pacijenata ne pokazuje nikakav odgovor na hemioterapiju ili se registruje samo parcijalni odgovor (70, 74, 76).

U našoj studiji, pacijenti sa praktično nikakvim ili slabim terapijskim odgovorom čine 30%, što se slaže sa podacima iz literature, dok je skoro 70% pacijenata svrstano u grupu sa lošim odgovorom. Nažalost, histološka nekroza se može odrediti samo posle hirurškog zahvata. Zato bi bilo korisno kada bi postojala procena tumorskog odgovora preoperativno primenom neke od vizualizacionih metoda. Rana procena terapijskog odgovora može, sa jedne strane, da doprinese donošenju odluke o prekidu nepotrebnog izlaganja pacijenata agensima koji mogu da dovedu do razvoja ozbiljnih neželjenih efekata ili inicirati promenu hemioterapijskog pristupa, a sa druge strane, da dovede do promene vremena hirurškog tretmana i verovatno opsega hirurškog zahvata.

Softverski omogućena MR volumetrijska analiza muskuloskeletnih tumora je najblaže rečeno u povoju. Za razliku od muskuloskeletnog sistema, MR volumetrijska analiza tumora mozga je u pravom usponu, sa iznalaženjem novih tehnika za adekvatnije merenje i predlaganjem novih 3D sekvenci koje omogućavaju lakše prikupljanje podataka.

Studija koja se bavila promenom zapremine muskuloskeletnih tumora pre i posle sprovedene hemioterapije je ona koju su sprovedeli Shin i saradnici (82), a pacijentima je rađen standardan MR pregled uz dodatak 3D sekvence. Praćen je 41 pacijent sa

dijagnostikovanim osteosarkomom, tako što je veličina tumora merena pre i posle tri ciklusa neoadjuvantne hemioterapije, a zatim izračunavana zapremina tumora korišćenjem elipsoidne formule. Grupa koju su činili pacijenti sa dobrim odgovorom je pokazala veće smanjenje zapremine tumora nakon neoadjuvantne hemioterapije.

Studija koju su sprovedeli Abuda sa saradnicima (83) dizajnirana je tako da su korišćeni podaci i CT i MR vizualizacije za određivanje veličine i zatim izračunavanje po formuli zapremine tumora pre i posle neoadjuvantne hemioterapije. U istraživanje je uključeno 50 pacijenata sa dijagnostikovanim Ewing sarkomom. Prema objavljenim rezultatima nađena je statistički značajna povezanost između histološkog gradusa i promene zapremine tumora nakon neoadjuvantne hemioterapije.

Prvu studiju koja se nije oslanjala na elipsoidnu formulu izračunavanja zapremine sprovedeli su Moon i saradnici (84). Istraživanje je obuhvatilo 38 pacijenata sa patohistološki potvrđenim koštanim visokogradusnim osteosarkomima. Autori su polazili od stanovišta da promena zapremine tumora nakon hemioterapije ima prognostički značaj za ishod lečenja osteosarkoma. Pacijentima je rađen standardan MR pregled. Zapremine tumora su merene pre i posle tri ciklusa neoadjuvantne hemioterapije, korišćenjem MatLab programa, koji trodimenzionalni sumacioni softver. Promenu zapremine tumora su definisali razlikom između zapremine tumora pre hemioterapije i posle sprovedene hemioterapije. Rezultati koji su navedeni ukazuju da je grupa sa dobrim odgovorom imala za skoro 50% duži slobodan interval preživljavanja u odnosu na grupu sa lošim odgovorom. Navedeni su i nedostaci studije koji se ogledaju u tome da nisu mogli da izdvoje vijabilno tumorsko tkivo od nekrotičnog, hemoragičnog i inflamatornog kada je kalkulisana zapremina tumora. Totalna zapremina tumora je uključivala i vijabilno tumorsko tkivo, nekrozu, hemoragiju i inflamaciju. Autori su ipak zaključili da je promena zapremine tumora praćena reproducibilnim metodom važan prediktor slobodnog intervala preživljavanja kod pacijenata sa osteosarkomima.

Još jedno istraživanje se bavilo promenom zapremine muskuloskeletnih tumora pre i nakon sprovedene hemioterapije. U ispitivanje je bilo uključeno 14 pacijenata, među kojima je bilo 12 sa dijagnostikovanim osteosarkomom i 2 pacijenta sa malignim fibroznim histiocitomom. Svim pacijentima je urađen statički i dinamički MR pregled pre započinjanja hemioterapije i neposredno preoperativno. Zapremina tumora je izračunata korišćenjem formule za elipsoidne mase. Dalje su izračunali „tumor-

zapremina odnos“ koji su dobili deljenjem zapremine tumora posle terapije sa zapreminom tumora pre terapije. Tako dobijene vrednosti promene zapremine su svrstali u tri grupe, povećana, nepromenjena i smanjena. Poređenjem ovih grupa sa patohistološki određenom procenom procenta tumorske nekroze nije dobijena statistički značajna korelacija. U zaključku Amit i saradnici su naveli da iako se promenom zapremine tumora dobijaju neke informacije vezane za prirodu odgovora tumora na hemioterapiju, ne može se osloniti na volumetrijsku procenu kao adekvatan metod za evaluaciju tumorskog odgovora na primenjenu neoadjuvantnu hemioterapiju (85).

Naše istraživanje se pridružuje onom koje su sproveli Moon i saradnici time što je zapremina tumora dobijena korišćenjem 3D aplikacije Carestream PACS verzija 12.0.0.5756, tako što je manuelnim iscrtavanjem omogućena softverska interpolacija kojom je izračunavana zapremina tumora. Nedostaci koje su naveli Moon i njegovi saradnici pojavili su se i u našoj studiji. Veliki broj muskuloskeletnih tumora koji su bili predmet našeg ispitivanja pokazivao je preterapijsku tumorsku nekrozu, tako da je bilo veoma teško proceniti da li je nekroza koja postoji na posterapijskim odnosno preoperativnim pregledima jeste ili nije posledica primenjene hemioterapije. Prisutnu hemoragiju u tumoru nismo uvek uspevali da izdvojimo, a kada bi je i identifikovali iscrtavanje kontura nije bilo adekvatno zbog nejasnih granica. Bez obzira na to što su postkontrastne studije pridonosile preciznoj demarkaciji tumora, iscrtavanjem je u konture tumora uvek uključivana i određena minimalna zapremina perilezionog inflamiranog tkiva. Zbog svega toga orijentisali smo se na izračunavanje totalne tumorske zapremine, koja je uključivala i tumorsku nekrozu, hemoragiju i inflamaciju. Nakon hirurške intervencije prikupljen je i patohistološki procenjen procenat tumorske nekroze, a ovaj parametar predstavlja najpouzdaniji prognostički faktor za pacijente sa tumorima muskuloskeletnog sistema. Vrednosti procenta tumorske nekroze su raspoređene u 4 kategorije, a na osnovu primene Huvos-ovog sistema klasifikacije tumorskog odgovora na neoadjuvantnu hemioterapiju, iz kojih se, potom, pacijenti svrstavaju u dve grupe, sa lošim i dobrim odgovorom (17, 38). Dobar odgovor podrazumeva da se javio procenat nekroze tumora od 90% i više nakon sprovedene neoadjuvantne hemioterapije. U našem istraživanju nismo formirali posebne grupe na osnovu promene zapremine tumora nakon sprovedene hemioterapije, već su izračunati procenti promene zapremine tumora, a zatim su razvrstani takođe u dve grupe, tako da

su pacijenti podeljeni na taj način da su ovi procenti vezani za pacijenta koji se nalazi u grupi sa lošim ili dobrim odgovorom prema Huvos-ovoj klasifikaciji. Tako dobijene grupe su upoređene međusobno i sa patohistološki procenjenim procentom tumorske nekroze, a u cilju dobijanja stepena korelacije. Rezultati koje smo dobili ne koreliraju u svemu u poređenju sa histopatološki dobijenim procentom nekroze tumora. Naime, u grupi pacijenata sa lošim odgovorom na primenjenu hemioterapiju dobijamo statističkom analizom značajno smanjenje zapremine tumora, i pored toga što se u toj grupi nalazi trećina ukupnog broja pacijenata odnosno skoro polovina grupe koji imaju procenjen procenat nekroze ispod 50%. Dalje, poređenjem procenta promene zapremine tumora sa histopatološki određenim procentom nekroze, u grupi sa lošim odgovorom registruje se statistički značajna negativna korelacija, povećan procenat tumorske nekroze odgovara smanjenju zapremine tumora, dok u grupi sa dobrim odgovorom nije registrovana nikakva korelacija. Na osnovu ovih rezultata bliži smo zaključku koji su izneli Amit i saradnici (85), bez obzira što se ta studija bazira na izračunavanju zapremine tumora korišćenjem elipsoidne formule. Pouzdanost oslanjanja na promenu zapremine tumora kao prediktivnog faktora je kompromitovana, i samo na osnovu promene zapremine tumora ne može se donositi adekvatna procena terapijskog odgovora na primenjenu neoadjuvantnu hemioterapiju.

Pored histološke strukture, morfološkog izgleda, perfuzijskih i difuzijskih parametara, biohemijski procesi i okruženje su od osnovnog značaja za razumevanje tumorskog odgovora na primenjenu hemioterapiju. Detektujući i kvantifikujući spektralne signale vode, lipida i pojedinih metabolita, MR spektroskopija odražava metabolizam regiona od interesa. Zavisno od tehnike MR spektroskopije koja se primenjuje mogu se pratiti različiti metaboliti. Na primer, prva in vivo MR spektroskopska studija tumora registrovala je rezonanciju atoma fosfora ( $^{31}\text{P}$ ). Ove studije su pokazale da merljive varijacije metabolizma fosfolipida mogu da se detektuju, i da se koriste za dijagnostiku malignih tumora, kao i za praćenje odgovora na terapiju. Fosfornom-31 ( $^{31}\text{P}$ ) MR spektroskopijom se iz tkiva registruju signali metabolita koji sadrže fosfor, koji uključuju fosfokreatin, neorganski fosfor, i ATP (adenozin-trifosfat), a pomenuti metaboliti su od interesa vezano za fiziologiju i patologiju mišića. Istraživanjima je pokazano da fosforna ( $^{31}\text{P}$ ) MR spektroskopija ima potencijal za adekvatnu evaluaciju muskuloskeletnih masa i procenu odgovora na primenjenu

terapiju. Međutim, fosforna ( $^{31}\text{P}$ ) MR spektroskopija zahteva posebnu opremu za izvođenje, što zajedno sa prostornom rezolucijom ograničava njenu kliničku primenu. Sa druge strane, protonska ( $^1\text{H}$ ) MR spektroskopija je mnogo lakše integrisana u kliničku praksu, zbog toga što ne zahteva posebnu aparaturu i može da se izvede u okviru standardnog MR pregleda. Poboljšanja u akviziciji spektra i analizacionim tehnikama, uključujući „single-voxel“ i MR spektroskopsku vizualizaciju, zajedno sa pojačanim performansama gradijenta vodila su ka primeni protonske ( $^1\text{H}$ ) MR spektroskopije u evaluaciji muskuloskeletne patologije.

Protonska MR spektroskopija je potpunije istražena kada je u pitanju centralni nervni sistem nego što je to do sada postignuto kod muskuloskeletnog sistema, i za to postoji više razloga. Na prvom mestu, zbog razlike strukture tkiva i sadržaja vode između muskuloskeletnog sistema i mozga javljaju se i razlike u magnetnoj homogenosti, susceptibilnosti, efektima difuzije i mogućnosti MR tkivnog prikaza. Sledeće, odeljci masti i vode su kod muskuloskeletnog sistema značajno različiti u poređenju sa onima koji postoje u centralnom nervnom sistemu. Kada je u pitanju centralni nervni sistem, bela i siva masa mozga, cerebrospinalna tečnost i MR-om neprepoznata tkiva su ciljne strukture spektroskopskih istraživanja. Sa druge strane, pored vode, kod muskuloskeletnog sistema mišićno tkivo, kao i intra i ekstramiocelularni prostor su najvažniji mekotkivni kompartmenti spektralne analize, čime su se bavili Machann i saradnici (86), kao i Boesch sa saradnicima (87). Tako je kod muskuloskeletnog sistema veoma bitno koji će se tipovi tkiva uključiti ili isključiti u spektralnu analizu. Na kraju, zavojnice koje se koriste za pregled muskuloskeletnog sistema se razlikuju od onih koje se upotrebljavaju za evaluaciju centralnog nervnog sistema. Kod muskuloskeletnog sistema, upotreba različitih radiofrekventnih zavojnica za različite delove tela dovodi do različitosti jačine dobijenih signala, što komplikuje poređenje rezultata. Na dobijeni spektar metabolita utiču i rastojanje između zapremine od interesa i zavojnice, veličina lezije i samo tkivo koje je zahvaćeno patološkim procesom.

Protonska MR spektroskopija omogućava jedinstven uvid u biohemijski profil in vivo. Prva in vivo objavljena studija protonske MR spektroskopije koštanih i tumora mekih tkiva nije bila usmerena na nivo tCho od 3,2 ppm, ali su naredne studije izvođene sa protonskom MR spektroskopijom navele da je tCho rezonanca na nivou 3,2 ppm

uobičajeno prisutna kod malignih tumora dojke, prostate i grlića materice (55, 56, 57, 58). Neki autori su pokazali da povišen nivo tCho predstavlja indikator maligniteta kod muskuloskeletnih tumora, a koji je dobijen prilikom izvođenja in vivo protonske MR spektroskopije, kao i da se holinski vrh smanjuje ili nestaje kao odgovor na primenjenu hemioterapiju (59).

Maksimalna vrednost holina od 3,2 ppm koja se pojavljuje kod različitih malignih tumora je sastavljena od različitih komponenti, a to su fosfoholin, fosfatidil holina, glicerofosfoholina i slobodnog holina. Sve ove komponente su markeri ćelijske proliferacije i transfera kroz ćelijsku membranu, a uključene su i u sintezu i razgradnju ćelijske membrane. Porast fosfoholina i slobodnog holina se pokazalo karakterističnim kod različitih tipova tumora mozga, dojke i tumora prostate u studijama koje su podrazumevale in vivo i in vitro primenu protonske i fosforne spektroskopije (88, 89, 90, 91). Na primer, ukupno povećanje nivoa holina je prikazano kod transformacije epitelnih ćelija mlečne žlezde i prostate iz normalnih u maligne (92, 93). Ova istraživanja izazvala su značajnu pažnju u cilju sprovođenja protoske MR spektroskopije kod malignih muskuloskeletnih tumora.

Više studija je istraživalo mogućnost razlikovanja benignih od malignih tumora na osnovu nalaza protonske MR spektroskopije, a u vezi sa registrovanjem postojanja značajne visine maksimalnog nivoa holina u zapremini od interesa.

Tako je Wang sa saradnicima ustanovio postojanje značajne maksimalne vrednosti holina („holinskog vrha“) kod 18 od 19 pacijenata sa muskuloskeletnim malignim tumorima, ali i kod 3 od 17 pacijenata sa benignim tumorima. Tri benigna stanja kod kojih je registrovano postojanje holina uključuju perineurinom, tumor džinovskih ćelija i absces, dok jedini maligni tumor kod koga nije ustanovljeno postojanje holinskog nivoa je parostealni osteosarkom. Koristili su „single voxel“ tehniku MR spektroskopije na aparatu jačine 1,5 T. Zaključili su da je moguće razlikovanje benignih od malignih tumora na osnovu prisustva ili odsustva holina sa velikom pouzdanošću (60).

Sličnu studiju su sproveli i Russo sa saradnicima koji su pokazali senzitivnost 95% i specifičnost 83%. U njihovoj studiji holinski vrh nije registrovan samo kod pacijenta kod koga je dijagnostikovao dermatofibrosarkom. Kao i u prethodnoj studiji, i

u ovoj je kod 3 benigna stanja ustanovljeno postojanje holinskog vrha, i to kod dezmoidnog tumora, miozitis osifikansa i spiradenoma. (94).

Sledeće istraživanje koje se bavilo mogućnošću diferenciranja benignih od malignih muskuloskeletnih lezija je ono koje je realizovano u Brazilu. Ispitivanjem je obuhvaćeno 55 pacijenata sa patohistološki potvrđenim benignim i malignim muskuloskeletnim tumorima. Objavljeni rezultati mnogo ne odstupaju od prethodno iznesenih, nivo holina je registrovan kod 24 od 27 pacijenata sa patohistološki potvrđenim malignim tumorima muskuloskeletnog sistema. Maligni tumori kod kojih nije ustanovljeno postojanje nivoa holina su metastaza karcinoma dojke, gradus I intraosealni hondrosarkom i niskogradusni miksoidni liposarkom. Među benignim lezijama muskuloskeletnog sistema, nivo holina je utvrđen kod 2 od 28 pacijenata, i to kod intramuskularnog abscesa i dezmoidnog tumora (95).

Još jedno istraživanje koje je izvedeno u cilju evaluacije mogućnosti diferenciranja benignih od malignih tumora mekih tkiva i koštanih tumora sproveli su Doganay i saradnici. Oni su inicijalno uradili protonsku MR spektroskopiju, a potom je rađena biopsije u cilju postavljanja patohistološke dijagnoze. Holin nije detektovan kod pet malignih tumora, a to su dve metastaze karcinoma, mukoepidermoidni karcinom, karcinom skvamoznih ćelija i maligni fibrozni histiocitom, dok je holin registrovan kod dva benigna tumora, švanoma i paraganglioma (96).

Sledeća studija koja se bavila dijagnostikom muskuloskeletnih lezija je ona koju su sproveli Agarwal i saradnici. Rezultati koje su oni publikovali su slični onima koji se navode i kod prethodnih studija. Među benignim stanjima kod kojih je registrovano postojanje holina su dva tumora džinovskih ćelija, neurogeni tumor, burzitis i absces od ukupno 30 benignih stanja koliko su ispitali. Kao i u prethodno pominjanim studijama, i u ovoj su registrovani maligni tumori kod kojih nije detektovano postojanje holina, a među njima se nalaze četiri osteosarkoma, kao i po jedan tumor miksoidnog i hondroidnog porekla. Kao jedan od razloga zbog kojih holin nije detektovan kod ovih tumora navode dobru diferentovanost ovih tumora u odnosu na one kod kojih je holinski vrh registrovan. (97).

Sa druge strane, Fayad i saradnici su sproveli studiju prilikom koje su koristili „multi-voxel“ tehniku na aparatu jačine 1,5 T. Takođe su pokazali da se holin može detektovati u nizu malignih koštanih tumora (49).

Jedno od istraživanja koje se bavilo istom temom bilo je ono koje su sproveli Qi i saradnici, a koje sprovedeno na aparatu jačine 3T. Rezultati koje su oni objavili se praktično podudaraju sa onima koje su prikazale prethodne studije urađene na aparatima niže jačine magnetnog polja. Nivo holina registrovan kod malignih tumora je bio značajno viši od onog koji je registrovan kod benignih lezije, s tim da su lažno pozitivne nalaze imali kod 3 od 18 pacijenata, a lažno negativne kod 2 od 36 pacijenata (98).

U našem istraživanju značajan maksimalan nivo holina smo registrovali kod svih pacijenata uključenih u studiju, ali za razliku od prethodno navedenih ispitivanja pacijenti kod kojih smo mi vršili protonsku MR spektroskopiju su selektovani tako da je kod svih dijagnostikovan muskuloskeletni tumor visokog stepena maligniteta, a koji uključuju osteosarkome, Ewing sarkome, među kojima se nalaze i ekstraskeltni, dedifentovani hondrosarkom, atipični teratoidni/rabdoidni tumor, maligni tumor ovojnice perifernih nerava, alveolarni rabdomyosarkom i alveolarno soft part sarkom. Time je, na neki način, smanjena velika heterogenost muskuloskeletnih tumora. S obzirom na patohistološku dijagnozu, veličinu tumora i biološko ponašanje, nismo zabeležili lažno negativne rezultate. Cilj naše studije i nije bio istraživanje mogućnosti razlikovanja benignih od malignih tumora, jer smo se oslanjali na već pominjana ispitivanja koja su ukazala da se prisustvom ili odsustvom holinskog vrha mogu razlikovati maligni od benignih tumora muskuloskeletnog sistema sa velikom pouzdanošću.

Karakterizacija lezija se može izvršiti korišćenjem i „single-voxel“ i „multi-voxel“ tehnike, favorizovanje jedne od njih zavisi od autora. Najveći broj MR spektroskopskih studija muskuloskeletnih tumora su izvođene tehnikom jednog voksel (SVS) za dobijanje hemijskog signala iz jedne, kuboidne zapremine koja je lokalizovana u leziji od interesa. Akvizicija protonske MR spektroskopije zahteva dva dodatka sekvenci da bi se uklonili signali vode i masti. Jedan od načina da se ugase ovi signali je upotreba selektivnih pulseva hemijskog pomaka i metoda defazirajućeg gradijenta. Drugi način gašenja masti uključuje brižljivo biranje zapremine od interesa da bi se sprečila kontaminacija mašću, kao i korišćenje dužeg TE ili prostorno selektivnim pulsevima.

U našoj studiji koristili smo tehniku „single-voxel“. Primarni nedostatak ove sekvence je u tome da se dobijaju podaci iz jednog voksel, dok su prednosti ovog



metoda u tome da pozicija i veličina zapremine od interesa mogu da se kontrolišu jednostavno menjanjem frekvencije transmitera i jačine pulsnog gradijenta, kao i da se homogenost magnetnog polja lakše specifično prilagodi iznad zapremine od interesa. U odnosu na „multi-voxel“ tehniku, trajanje sekvence je kraće, što je bilo veoma značajno sa aspekta izvodljivosti istraživanja, s obzirom na starosnu strukturu pacijenata, prirodu oboljenja, veličinu tumora i u vezi sa tim prisutnim bolom, koji se i pored primenjene antidolorozne terapije pre izvođenja pregleda, pojačavao tokom pregleda i izazivao nevoljne pokrete koji su u nekoliko slučajeva kompromitovali izvođenje protonske MR spektroskopije. Zagovornici „multi-voxel“ tehnike ističu nekoliko prednosti koje ova tehnika ima. Prva je da se spektroskopski podaci dobijaju istovremeno iz više vokseli. Druga je da prostorna lokacija svakog vokseli može biti jednostavno povezana sa protonskim snimkom istog objekta. Treća je da se vokseli mogu pomeriti ka centru zapremine od interesa nakon prikupljanja podataka. Četvrta je da se metaboličke slike mogu izvući tako da predstavljaju lokalne varijacije specifičnog metabolita. Peta je da se spektar iz različitih vokseli može retrospektivno kombinovati da bi zajedno dobili bolji odnos signal-šum i preciznije definisali zapreminu od interesa za lezije nepravilnih kontura. Nedostaci ove metode su nepravilnosti osnovne linije koje su određene preakvizicionim odlaganjem zbog trenutnih vrtložnih nishodnih promena, lošija homogenost polja u odnosu na tehniku jednog vokseli sa lokalizovanim optimizovanjem polja (shimming) i dugačko vreme naknadne obrade podataka.

S obzirom da jedan broj benignih stanja pokazuje postojanje holina, u poslednje vreme se sve više pažnja posvećuje iznalaženju mogućnosti poboljšanja kvantitativne procene nivoa holina, a u cilju povećanja specifičnosti. Relativni kvantifikacioni metod podrazumeva izračunavanje odnosa nivoa određenih metabolita i odnosa nivoa metabolita i šuma. Izmereni spektar tumora može biti prikazan kao odnos koji uzima u obzir stabilne metabolite, kao što su kreatin ili voda. Međutim, moguće velike varijacije kreatina ili vode otežavaju korišćenje odnosa u tumorskim studijama, pogotovo u studijama koje se odnose na praćenje odgovora tumora na terapiju. Zbog toga, apsolutna kvantifikacija koncentracije metabolita pruža veći broj prednosti kada se evoluiraju podaci protonske MR spektroskopije. Na primer, poboljšava sposobnost karakterizacije patoloških i razvojnih promena nivoa metabolita i dalje pojačava snagu MRS u istraživanju procesa bolesti preko osnovnih biohemijskih studija. Dodatno, ovaj

proces je delotvoran kada treba sprovesti komparativne studije za klinička istraživanja zasnovana na podacima koji se dobijaju iz različitih mesta.

Brojne tehnike apsolutne kvantifikacije za MRS su predložene. Ove tehnike podrazumevaju kalibraciju signala dobijenog iz zapremine od interesa preko poređenja sa internim ili eksternim referentnim parametrom. Za internu referentnu vrednost koristi signal dobijen iz poznatog endogenog jedinjenja koje ima definisanu koncentraciju, kakva su kreatin ili voda. Nedostatak ove metode je u tome što postoji verovatnoća velikih oscilacija koncentracije vode ili kreatina unutar tkiva različitih pacijenata ili stanja bolesti. Za eksternu referentnu vrednost, vokal istih dimenzija i identičnih akvizicionih parametara se postavlja u fantomu koji sadrži referentno jedinjenje u poznatoj koncentraciji. Varijacije u geometriji zavojnice, RF homogenost i oštrina ugla nad regijom koju čini i tkivo od interesa i fantom za kalibraciju moraju biti uzeti u obzir i ako je neophodno ponoviti kalibraciju. Razlike u T1 i T2 sekvencama između fantoma i tkiva, tkiva i fantoma takođe treba razmotriti. Oba referentna metoda, i interni i eksterni, zahtevaju korekcije za različite relaksacione mere, koje je teško meriti kod svakog pacijenta (51, 53).

U našoj studiji koristili smo apsolutnu kvantifikaciju holina kod muskuloskeletnog sistema, koja je modifikacija ranije opisivanih holinskih kvantifikacija koje su se primenjivale kod evaluacije lezija u mozgu i dojčkama. Ovaj metod merenja apsolutne koncentracije holina kod muskuloskeletnog sistema podrazumeva korišćenje vode kao interne referentne vrednosti. Ključ upotrebe ove kvantifikacione metode nalazi se u tome da je sadržaj vode približno konstantan između voksla, lezija i pacijenata. Na žalost, ukupan sadržaj vode kod različitih muskuloskeletnih patoloških stanja nije uvek konstantan, čak i u normalnom mišiću su registrovane promene neposredno posle izlaganje fizičkoj aktivnosti (99, 100), ali trenutno je ovo jedini model koji nam je bio realno raspoloživ. U tom cilju je pregledano i 15 zdravih dobrovoljaca, da bi se dobili spektri i holina i vode. Jedna od studija koja primenjuje ovu kvantifikacionu metodu je i ona koju su sproveli Stratta i saradnici (101), uz korišćenje LC modela za softversko dobijanje apsolutne koncentracije.

Bez obzira na kvantifikacioni metod prikazivanja holina, postojanje njegovog određenog nivoa ili koncentracije omogućava dalje praćenje promena ovih vrednosti

tokom primene hemioterapije, pogotovo neoadjuvantne. Još uvek su ograničena iskustva sa kojima raspolažemo vezano za praćenje efekata hemioterapije kod tumora muskuloskeletnog sistema korišćenjem koncentracije holina odnosno promena koncentracije tokom primenjene hemioterapije.

Prvi pokušaj praćenja promene koncentracije holina tokom primene hemioterapije se odnosi na studiju koju su sprovedli Schwarz i saradnici. U studiji je ispitivana mogućnost korišćenja protonske MR spektroskopije kod ekstrakranijalnih limfoma i germ cell tumora, a u cilju praćenja tumorskog metabolizma in vivo tokom primene hemioterapije. Istraživanje je sprovedeno single-voxel tehnikom protonske MR spektroskopije pre primene hemioterapije, kao i tokom i posle administracije prvog ciklusa hemioterapije. Tokom ispitivanja, protonska MR spektroskopija pre i tokom prvog ciklusa hemioterapije je urađena kod 9 pacijenata. Promena odnosa holin-voda posle hemioterapije uzeta je kao metabolički marker značajan za procenu terapijskog odgovora. Kod 7 od 9 pacijenata dobijeno je smanjenje odnosa holin-voda na prvoj posterapijski urađenoj protonskoj MR spektroskopiji, a kod kojih je naknadno utvrđen parcijalni odgovor na primenjenu hemioterapiju. Kod preostala 2 pacijenta kod kojih se javila progresija bolesti, na prvoj posterapijskoj protonskoj MR spektroskopiji odnos holin-voda nije se bitno promenio. Autori zaključuju da na osnovu ovih preliminarnih rezultata, promene nivoa holina u regiji spektra mogu da posluže kao rani i senzitivni indikator metaboličkog odgovora na primenjenu hemioterapiju (102).

Na liniji prethodno iznesenih rezultata, Wang sa saradnicima (103) dizajniraju istraživanje tokom kojeg treba da se ispita mogućnost uvođenja promena nivoa holina kao biomarkera kliničkog odgovora malignih muskuloskeletnih tumora posle svakog ciklusa hemioterapije. Objavljeni su rezultati koji se odnose na dva pacijenta kod kojih je dijagnostikovano limfom i jednog pacijenta sa alveolarnim soft part sarkomom. Kod dva pacijenta sa limfomima registrovano je značajno sniženje nivoa holina, kao i odnosa nivoa holin-voda, što je bilo kompatibilno sa promenom veličine tumora kao odgovorom na primenjenu hemioterapiju. Značajno sniženje nivoa holina ili odnosa nivoa holin-voda nije zabeleženo kod pacijanta sa prisutnim alveolarnim soft part sarkomom, kao ni smanjenje tumorske mase. U daljem praćenju kod ovog pacijenta se ravila metastaska bolest pluća. Po njihovom iskustvu, varijacije u nivou vode su bile velike tokom perioda sprovođenja hemioterapije, što bi po njihovom mišljenju moglo da

se objasni nekrozom tumora i ćelijskom smrću. Zaključili su da u situaciji kada se efekti hemioterapije prate tokom sprovođenja same terapije, same promene nivoa holina su pokazale veću senzitivnost od odnosa nivoa holin-voda.

I jedna preklinička studija se bavila praćenjem promena koncentracije holina tokom primene hemioterapije, a sprovedli su je Madhu i saradnici (104). Ova studija je organizovana tako da su praćeni nivoi holina u radijaciono indukovanom fibrosarkomu, koji je implantiran miševima, pre i 24h posle primene hemioterapijskog agensa ZD6126 primenom in vivo i ex vivo protonske MR spektroskopije. Kod onih koji su tretirani hemioterapijskim agensom ZD6126 primećeno je značajno smanjenje nivoa totalnog holina, dok se u kontrolnoj grupi kod kojih je davan fiziološki rastvor značajno povećao nivo ukupnog holina, što je bilo u skladu sa biološkim ponašanjem takvog tipa tumora. Hemioterapijskim agensom ZD6126 indukovano smanjenje komponenti nivoa holina se povezuje sa smanjenjem transfera kroz ćelijsku membranu koji je vezan za nekrozu i ćelijsku smrt izazvanu prekidom cirkulacije koju pomenuti agens izaziva. U zaključku autori navode da neinvazivnim merenjem protonskom MR spektroskopijom nivoa holina in vivo dobija se biomarker tumorskog odgovora na pomenuti agens kod radijaciono indukovanih fibrosarkoma (104).

Istraživanje veoma slično onom koje je sproveo Wang sa saradnicima, dizajnirao je Hsieh sa svojim saradnicima (105). U istraživanje je uključeno ukupno 3 pacijenta sa koštanim i tumorima mekih tkiva, i to 2 pacijenta sa dijagnostikovanim limfomima i jedan sa alveolarnim soft part tumorom. Urađena su 23 pregleda protonskom MR spektroskopijom „single-voxel“ tehnikom na aparatu jačine 1,5T. Zapremina od interesa je birana tako da pokriva zonu ranog pojačanja intenziteta signala nakon prve dinamičke postkontrastne sekvence. Praćene su promene koncentracije holina, odnosa holin-zapremina i odnosa holin-voda, i svi ovi parametri su bili značajno sniženi, sve do nule na kontrolnim protonskim MR spektroskopijama. Kod ovih pacijenata, i veličina tumora se značajno smanjila. Veličina tumora, koncentracija holina, odnos holin-zapremina i odnos holin-voda su kod pacijenta sa alveolarnim soft part sarkomom bitno nepromenjeni tokom i posle hemioterapije, tako da su vrednosti koncentracije holina, odnos holin-zapremina i odnos holin-voda ostale visoke tokom kontrolnih protonskih MR spektroskopija. U zaključku se navodi da se rane metaboličke promene posle primenjene hemioterapije mogu identifikovati in vivo protonskom MR

spektroskopijom, i da sniženje nivoa holina nakon primenjene hemioterapije kod koštanih tumora i tumora mekih tkiva korelira sa odgovorom dobijenim dinamičkim MR pregledom i veličinom tumora. Na kraju, informacije koje obezbeđuju dinamički MR pregled, kao i protonska MR spektroskopija mogu da poboljšaju dijagnostičku specifičnost MR pregleda vezano za praćenje terapije muskuloskeletnih tumora.

Subhawong sa saradnicima (69) je objavio rezultate protonskih MR spektroskopija koje su urađene kod 4 pacijenta kod kojih je sprovedena hemioterapija. Vrednosti koje su navedene odnose se na jednog pacijenta sa osteosarkomom kod koga je pomenuta vrednost koncentracije holina od 0,6 mmol/kg, a koji je svrstan u tumore sa lošim odgovorom jer je patohistološki utvrđen procenat nekroze tumora od 10%, dok je kod preostala 3 pacijenta sa dobro reagujućim tumorima detektovan oskudan, diskretan holinski vrh. Svi dobro reagujući tumori su imali patohistološki ustanovljen procenat nekroze od 100%, a uključuju dva Ewing sarkoma i jedan maligni fibrozni histiocitom, sada nediferentovani sarkom. Osnovna mana ovih rezultata je što autori nisu tim istim pacijentima uradili preterapijske protonske MR spektroskopije.

Naše istraživanje za razliku od svih prethodno pominjanih je kompletnije. Na prvom mestu, broj pacijenata uključenih u istraživanje je bio značajno veći u odnosu na sve prethodno pomenute. Naime, u našoj studiji ukupan broj pacijenata je bio 42, dok je među pomenutim studijama najveći broj pacijenata koji su učestvovali u ispitivanju bio 9. Dalje, u našoj studiji je, za razliku od ostalih, izvršena korelacija naših rezultata istraživanja sa patohistološkim nalazima, odnosno patohistološki ustanovljenim procentom tumorske nekroze nakon sprovedene neoadjuvantne hemioterapije. Svim pacijentima uključenim u studiju uspešno su urađene protonske MR spektroskopije pre i posle primenjene hemioterapije, neposredno preoperativno. Neposredno preoperativno podrazumeva izvođenje standardnog MR pregleda i protonske MR spektroskopije nakon sprovedenih tri ili četiri ciklusa neoadjuvantne hemioterapije, a na osnovu ESMO preporuka za izvođenje neoadjuvantne hemioterapije. Preporuka je Evropskog udruženja medikalnih onkologa (ESMO) da se pre hirurškog lečenja sprovede minimum tri ciklusa neoadjuvantne hemioterapije (81). Hemioterapijski protokoli koji su primenjivani u zavisnosti od dobijene patohistološke dijagnoze nisu predmet našeg istraživanja, već metaboličke promene u samim tumorima koje su izazvane delovanjem hemioterapijskih agenasa, a koje mogu da se detektuju protonskom MR

spektroskopijom. Procenti promene koncentracije holina su razvrstani takođe u dve grupe, tako da su pacijenti podeljeni na taj način da su ovi procenti izvedeni iz standardnog MR pregleda i protonske MR spektroskopije vezani za pacijenta koji se nalazi u grupi sa lošim ili dobrim odgovorom prema Huvos-ovoj klasifikaciji (17, 38). Tako dobijene grupe su upoređene međusobno i sa patohistološki procenjenim procentom tumorske nekroze, a u cilju dobijanja stepena korelacije. Smanjenje koncentracije holina se javilo kod 18 od 42 pacijenta, dok je kod ostalih koncentracija ostala nepromenjena ili veća nakon neoadjuvantne hemioterapije. Analizom dobijenih rezultata izdvaja se nekoliko zanimljivih zapažanja. Kada je u pitanju grupa sa lošim odgovorom na primenjenu hemioterapiju, statističkom obradom se dobija visoko značajno povećanje koncentracije holina nakon primenjene terapije, a poređenjem sa histopatološki određenim procentom nekroze registruje se visoko značajna negativna korelacija, što znači manji histopatološki procenat nekroze, povećava se koncentracija holina. Sa druge strane, kod grupe sa dobrim odgovorom, statističkom analizom se izdvaja značajno smanjenje koncentracije holina, kao i visoko značajna negativna korelacija, visoke vrednosti procenta tumorske nekroze odgovaraju značajnom smanjenju koncentracije holina u tumoru. S obzirom na ovakve rezultate statističke obrade podataka, protonska MR spektroskopija predstavlja nadu da će se naći parametar procene tumorskog odgovora na sprovedenu neoadjuvantnu hemioterapiju, na koji se neće morati da čeka do hirurškog lečenja.

Iako se MRS uspešno primenjuje u evaluaciji muskuloskeletnog sistema, brojni faktori mogu da doprinesu razvoju tehničke greške. Tkiva muskuloskeletnog sistema su heterogena, dovodeći do velikih varijacija u nehomogenosti lokalnog magnetnog polja u regiji iz koje se prikupljaju podaci. Spektri dobijeni bez ili sa loše odrađenim „shimming-om“ odlikuju se povećanjem koeficijenta varijacija izmerenih koncentracija metabolita. Da bi se obezbedila konzistencija spektralnog kvaliteta, „shimming“ lokalnog magnetnog polja treba da se uradi za svakog pacijenta.

Na kraju, protonska MR spektroskopija zahteva dodatna istraživanja što se tiče muskuloskeletnog sistema. Uobičajeno, promene nivoa holina se objašnjavaju kao rezultat alteracije ćelijske proliferacije. Nekoliko studija sprovedenih u poslednjih desetak godina su naglasile ulogu nekoliko onkogenih i drugih biomarkera u kontroli holinskog metabolizma (106, 107, 108). Na primer, Ki-67, P-gp, p53, TLS-CHOP,

ciklini, survivin, TERT i aktivirani asociirani receptor tirozin kinaze c-kit su izdvojeni kod različitih tipova sarkoma mekih tkiva (109, 110). Prikazivanje najvećeg broja prethodno navedenih biomarkera u kliničkim uslovima je još uvek izvan mogućnosti MR spektroskopije, ali razvoj molekularne vizualizacije će sigurno pružiti mogućnost za istraživanje ovih puteva holinskog metabolizma.

## 6. ZAKLJUČCI

1. Uloga MR vizualizacije i protonske MR spektroskopije u praćenju terapijskog odgovora muskuloskeletnih tumora konstantno napreduje.
2. Istraživanje je pokazalo da promene zapremine tumora na primenjenu neoadjuvantnu hemioterapiju, kao i korelacija rezultata dobijenih promenom zapremine tumora sa patohistološkim nalazima ne predstavljaju pouzdan i adekvatan izbor za procenu terapijskog odgovora na primenjenu neoadjuvantnu hemioterapiju.
3. Koncentracija holina je ustanovljena kod svih pacijenata pre i posle primenjene neoadjuvantne hemioterapije.
4. Promene koncentracije holina posle primenjene hemioterapije, kao i poređenje grupa sa dobrim i lošim tumorskim odgovorom pokazalo je da se praćenjem promene koncentracije holina može proceniti efikasnost hemioterapije.
5. Korelacijom procenta promene koncentracije holina sa histopatološki određenim procentom tumorske nekroze nakon sprovedene hemioterapije dobijeni su rezultati koji mogu da posluže kao rani i senzitivni indikator metaboličkog odgovora na primenjenu hemioterapiju.
6. Relativno mali uzorak na kome je sprovedeno ovo ispitivanje zahteva dodatna istraživanja radi potvrde naših rezultata, ali ipak, na kraju, može se reći da protonska MR spektroskopija predstavlja nadu da će se naći parametar procene tumorskog odgovora na sprovedenu neoadjuvantnu hemioterapiju, na koji se neće morati da čeka do hirurškog lečenja.



## 7. LITERATURA

1. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorm P, Mertens F. World Health Organisation Classification of tumours: Tumours of Soft Tissue and Bone. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2013.
2. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. World Health Organisation Classification of tumours: Tumours of Soft Tissue and Bone. 3rd ed. Geneva: WHO Press; 2002.
3. Helms CA. Fundamentals of Skeletal Radiology. 4th ed. Saunders; 2014.
4. Coindre JM, Terrier P, Bui NB, Bonichon F, Collin F, Le Doussal V, et al. Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma. A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *J Clin Oncol.* 1996;14(3):869–77.
5. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, et al. *AJCC Cancer Staging Manual.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
6. Wiesel SW, Delahay JN. *Principles of Orthopaedic Medicine and Surgery.* 1st ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001.
7. Atanacković M. *Patologija kostiju i zglobova.* Beograd: Naučna knjiga; 1990.
8. Enneking WF. Staging of musculoskeletal neoplasms. *Skeletal radiol.* 1985; 13: 183-94.
9. Mirra JM. *Bone tumors.* Philadelphia, London: Lea & Febiger; 1989.
10. Lodwick GS, Wilson AJ, Farrel C, Virtama P, Dittrich F. Determining growth rates of focal lesions of bone from radiographs. *Radiology.* 1980; 134: 577-83.
11. Morley N, Omar I. Imaging evaluation of musculoskeletal tumors. *Cancer Treat Res.* 2014; 162: 9-29.
12. Meyer WH, Malawer MM. Osteosarcoma: Clinical features and evolving surgical and chemotherapeutic strategies. *Pediatric Clinics of North America.* 1991; 38: 317-48.
13. Noebauer-Huhmann IS, Weber MA, Lalam RK, Trattinig S, Bohndorf K, Vanhoenacker F, et al. Soft tissue tumors in adults: ESSR-Approved guidelines for diagnostic imaging. *Seminars in Musculoskeletal Radiology.* 2015; 19 (5): 475-82.

14. Ritchie DA. Commentary on ultrasound for initial evaluation and triage of clinically suspicious soft-tissue masses. *Clin Radiol*. 2009; 64 (6): 622-3.
15. Campbell R. Ultrasound of soft tissue masses. In: Allan PL, Baxter GM, Weston MJ eds. *Clinical Ultrasound*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier; 2011.
16. Aisen AM, Martel W, Braunstein EM, McMillin KI, Phillips WA, Kling TF. MRI and CT evaluation of primary bone and soft-tissue tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 1986; 146(4):749–56.
17. Ilaslan H, Sundaram M. Advances in musculoskeletal tumor imaging. *Orthop Clin North Am*. 2006; 37(3):375–91.
18. McCollough CH, Guimarães L, Fletcher JG. In defense of body CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2009; 193 (1): 28-39.
19. Damadian R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science*. 1971; 171: 1151-53.
20. Lauterbur PC. Image formation by induced local action examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature*. 1973; 242: 190-2.
21. Hinshaw WS, Bottomley PA, Holland GN. Radiographic thin-section image of the human wrist by magnetic resonance imaging. *Nature*. 1977; 270: 722-3.
22. Bydder GM. Magnetic resonance imaging: present status and future perspectives. *British Journal of Radiology*. 1988; 61: 889-97.
23. Bloch F. Nuclear induction. *Phys Rev*. 1946; 70: 466-74.
24. Andrew ER. NMR imaging. *Chem Res*. 1983; 16: 114-22.
25. Pykett IL. NMR imaging in medicine. *Sci American*. 1982; 246: 78-88.
26. Partian J, Roo PVB. *Nuclear magnetic resonance (NMR) imaging*. Saunders; 1983.
27. Pettersson H, Eliasson J, Egund N, Rooser B, Willen H, Rydholm A, et al. Gadolinium-DTPA enhancement of soft tissue tumors in magnetic resonance imaging – preliminary clinical experience in five patients. *Skeletal Radiol*. 1988; 17: 319-23.
28. Moore SG, Bisset GS III, Siegal MJ, Donaldson JS. Pediatric musculoskeletal MR imaging. *Radiology*. 1991; 179: 345-60.

29. Hinshaw WS, Andrew ER, Bottomly PA, Holland GN, Moore WS, Worthington BS. An in vivo study of the forearm and hand by thin section NMR imaging. *British Journal of Radiology*. 1979; 52: 36-43.
30. Brady TJ, Gebhardt MC, Pyckett IL, Buonanno FS, Newhouse JH, Burt KT, et al. NMR imaging of forearms in healthy volunteers and patients with giant-cell tumor of bone. *Radiology*. 1982; 144: 549-52.
31. Cohen EK, Kressel HY, Frank TS, Fallon M, Burk DL Jr, Dalinka MK, et al. Magnetic resonance imaging of bone marrow disease in children. *Radiology*. 1984; 151: 715-8.
32. Hudson TM, Schiebler M, Springfield DS, Hawkins IF Jr, Enneking WF, Spanier SS. Radiologic imaging of osteosarcoma: role in planning surgical treatment. *Skeletal Radiol*. 1983; 10: 137-46.
33. Spindrich J. MRI in musculoskeletal neoplasms. Book of abstracts. Prague: ESDIR; 1994.
34. Einarsdóttir H, Karlsson M, Wejde J, Bauer HC. Diffusion-weighted MRI of soft tissue tumours. *Eur Radiol*. 2004;14(6):959-63.
35. Baur A, Stäbler A, Brüning R, Bartl R, Krödel A, Reiser M, et al.. Diffusion-weighted MR imaging of bone marrow: differentiation of benign versus pathologic compression fractures. *Radiology*. 1998;207(2):349-56.
36. Herneth AM, Philipp MO, Naude J, Funovics M, Beichel RR, Bammer R, et al.. Vertebral metastases: assessment with apparent diffusion coefficient. *Radiology*. 2002;225(3):889-94.
37. Hayashida Y, Hirai T, Yakushiji T, Katahira K, Shimomura O, Imuta M, et al.. Evaluation of diffusion-weighted imaging for the differential diagnosis of poorly contrast-enhanced and T2-prolonged bone masses: Initial experience. *J Magn Reson Imaging*. 2006;23(3):377-82.
38. Hayashida Y, Yakushiji T, Awai K, Katahira K, Nakayama Y, Shimomura O, et al.. Monitoring therapeutic responses of primary bone tumors by diffusion-weighted image: Initial results. *Eur Radiol*. 2006;16(12):2637-43.
39. Nagata S, Nishimura H, Uchida M, Sakoda J, Tonan T, Hiraoka K, et al.. Diffusion-weighted imaging of soft tissue tumors: usefulness of the apparent diffusion coefficient for differential diagnosis. *Radiat Med*. 2008;26(5):287-95.

40. Namimoto T, Yamashita Y, Awai K, Nakaura T, Yanaga Y, Hirai T, et al.. Combined use of T2-weighted and diffusion-weighted 3-T MR imaging for differentiating uterine sarcomas from benign leiomyomas. *Eur Radiol.* 2009;19(11):2756–64.
41. Oka K, Yakushiji T, Sato H, Yorimitsu S, Hayashida Y, Yamashita Y, et al.. Ability of diffusion-weighted imaging for the differential diagnosis between chronic expanding hematomas and malignant soft tissue tumors. *J Magn Reson Imaging.* 2008;28(5):1195–200.
42. Van Rijswijk CS, Kunz P, Hogendoorn PC, Taminiau AH, Doornbos J, Bloem JL. Diffusion-weighted MRI in the characterization of soft-tissue tumors. *J Magn Reson Imaging.* 2002;15(3):302–7.
43. Yakushiji T, Oka K, Sato H, Yorimitsu S, Fujimoto T, Yamashita Y, et al.. Characterization of chondroblastic osteosarcoma: gadolinium-enhanced versus diffusion-weighted MR imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2009;29(4):895–900.
44. Chenevert TL, Meyer CR, Moffat BA, Rehemtulla A, Mukherji SK, Gebarski SS, et al. Diffusion MRI: a new strategy for assessment of cancer therapeutic efficacy. *Mol Imaging.* 2002;1(4):336–43.
45. Dudeck O, Zeile M, Pink D, et al.. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging allows monitoring of anticancer treatment effects in patients with soft-tissue sarcomas. *J Magn Reson Imaging.* 2008;27(5):1109–13.
46. Oka K, Yakushiji T, Sato H, Hirai T, Yamashita Y, Mizuta H. The value of diffusion-weighted imaging for monitoring the chemotherapeutic response of osteosarcoma: a comparison between average apparent diffusion coefficient and minimum apparent diffusion coefficient. *Skeletal Radiol.* 2010;39(2):141–6.
47. Van Rijswijk CS, Geirnaerd MJ, Hogendoorn PC, Taminiau AH, Van Coevorden F, Zwinderman AH, et al.. Soft-tissue tumors: value of static and dynamic gadopentetate dimeglumine-enhanced MR imaging in prediction of malignancy. *Radiology.* 2004;233(2):493–502.
48. Baur A, Huber A, Arbogast S, Dürr HR, Zysk S, Wendtner C, et al.. Diffusion-weighted imaging of tumor recurrences and posttherapeutical soft-tissue changes in humans. *Eur Radiol.* 2001;11(5):828–833.

49. Fayad LM, Bluemke DA, McCarthy EF, Weber KL, Barker PB, Jacobs MA. Musculoskeletal tumors: use of proton MR spectroscopic imaging for characterization. *J Magn Reson Imaging*. 2006;23(1):23–8.
50. Fayad LM, Barker PB, Bluemke DA. Molecular characterization of musculoskeletal tumors by proton MR spectroscopy. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2007;11(3):240–5.
51. Fayad LM, Barker PB, Jacobs MA, Eng J, Weber KL, Kulesza P, et al. Characterization of musculoskeletal lesions on 3-T proton MR spectroscopy. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(6):1513–20.
52. Fayad LM, Salibi N, Wang X, Machado AJ, Jacobs MA, Bluemke DA, et al. Quantification of muscle choline concentrations by proton MR spectroscopy at 3 T: technical feasibility. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(1):W73–9.
53. Fayad LM, Wang X, Salibi N, Barker PB, Jacobs MA, Machado AJ, et al. A feasibility study of quantitative molecular characterization of musculoskeletal lesions by proton MR spectroscopy at 3 T. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195(1):W69–75.
54. Lee CW, Lee JH, Kim DH, Min HS, Park BK, Cho HS, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of musculoskeletal lesions at 3 T with metabolite quantification. *Clin Imaging*. 2010;34(1): 47-52.
55. Millis K, Weybright P, Campbell N, Fletcher JA, Fletcher CD, Cory DG, et al. Classification of human liposarcoma and lipoma using *ex vivo* proton NMR spectroscopy. *Magnetic Resonance in Medicine*. ;41(2): 257–67.
56. Kvistad KA, Bakken IJ, Gribbestad IS, Ehrnholm B, Lundgren S, Fjosne HE et al. Characterization of neoplastic and normal human breast tissues with in vivo (1)H MR spectroscopy. *J. Magn. Reson. Imaging*. 1999; 10(2): 159-64.
57. Yeung DKW, Cheung HS, Tse GMK. Human breast lesions: Characterization with contrast-enhanced in vivo proton MR spectroscopy: initial results. *Radiology*. 2001;220(1): 40-6.
58. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak H, Narayan P, Carroll P, Nelson SJ. Three-dimensional H-1 MR spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high (0.24–0.7 cm<sup>3</sup>) spatial resolution. *Radiology*. 1996;198(3): 795-805.

59. Allen JR, Prost RW, Griffith DW, Erickson SJ, Erickson BA. In vivo proton (H1) magnetic resonance spectroscopy for cervical carcinoma. *American Journal of Clinical Oncology*. 2001;24(5): 522-9.
60. Wang CK, Li CW, Hsieh TJ, Chien SH, Liu GC, Tsai KB. Characterization of bone and soft-tissue tumors with in vivo 1H MR spectroscopy: initial results. *Radiology*. 2004;232(2): 599-605.
61. Kumpan W, Lechner G, Wittich GR, Salzer-Kuntschik M, Delling G, Kotz R, et al. The angiographic response of osteosarcoma following preoperative chemotherapy. *Skeletal Radiol*. 1986; 15: 96-102.
62. Pettersson H, Gillespy T, Hamlin DJ, Enneking WF, Springfield DS, Andrew ER, et al. Primary musculoskeletal tumors: examination with MR imaging compared with conventional modalities. *Radiology*. 1987;164(1): 237-41.
63. Roberge D, Skamene T, Nahal A, Turcotte RE, Powell T, Freeman C. Radiological and pathological response following pre-operative radiotherapy for soft-tissue sarcoma. *Radiother Oncol*. 2010;97(3): 404-7.
64. Zhao M, Pipe JG, Bonnett J, Evelhoch JL. Early detection of treatment response by diffusion-weighted 1H-NMR spectroscopy in a murine tumour in vivo. *Br J Cancer*. 1996;73(1): 61-4.
65. Uhl M, Saueressig U, van Buiren M, et al.. Osteosarcoma: preliminary results of in vivo assessment of tumor necrosis after chemotherapy with diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging. *Invest Radiol*. 2006;41(8): 618-23.
66. Uhl M, Saueressig U, Koehler G, et al.. Evaluation of tumour necrosis during chemotherapy with diffusion-weighted MR imaging: preliminary results in osteosarcomas. *Pediatr Radiol*. 2006;36(12): 1306-11.
67. Lang P, Wendland MF, Saeed M, et al.. Osteogenic sarcoma: noninvasive in vivo assessment of tumor necrosis with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology*. 1998;206(1): 227-35.
68. Vossen JA, Kamel IR, Buijs M, Liapi E, Georgiades CS, Hong K, et al.. Role of functional magnetic resonance imaging in assessing metastatic leiomyosarcoma response to chemoembolization. *J Comput Assist Tomogr*. 2008;32(3): 347-52.

69. Subhawong TK, Wang X, Durand DJ, Jacobs MA, Carrino JA, Machado AJ, et al. Proton MR spectroscopy in metabolic assessment of musculoskeletal lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198: 162-172.
70. Schuetze SM, Baker LH, Benjamin RS, Canetta R. Selection of response criteria for clinical trials of sarcoma treatment. *Oncologist*. 2008;13(Suppl 2): 32-40.
71. Coindre JM. Grading of soft tissue sarcomas: review and update. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130(10): 1448-53.
72. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2): 228-47.
73. Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, Nguyen BB, Terrier P, Collin F, et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol*. 1997;15(1): 350-62.
74. Jaffe CC. Response assessment in clinical trials: implications for sarcoma clinical trial design. *Oncologist*. 2008;13(Suppl 2): 14-8.
75. Choi H. Response evaluation of gastrointestinal stromal tumors. *Oncologist*. 2008;13(Suppl 2): 4-7.
76. 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;251(2): 447-56.
77. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*. 2009;50(Suppl 1): 122S-50S.
78. Griffiths HJ, Thompson RC, Nitke SJ, Olson PN, Thielen KR, Amundson P. Use of MRI in evaluating postoperative changes in patients with bone and soft tissue tumors. *Orthopedics*. 1997;20(3): 215-20.
79. Vanel D, Shapeero LG, De Baere T, et al.. MR imaging in the follow-up of malignant and aggressive soft-tissue tumors: results of 511 examinations. *Radiology*. 1994;190(1): 263-8.

80. Yankelevitz DF, Hanschke CI, Knapp PH, Nisce L, Yi Y, Cahil P. Effect of radiation therapy on thoracic and lumbar bone marrow: evaluation with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1991; 157: 87-92.
81. The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014; 25 (suppl 3): 102-12.
82. Shin KH, Moon SH, Suh JS, Yang WI. Tumor volume change as a predictor of chemotherapeutic response in osteosarcoma. *Clin Orthop.* 2000;376: 200-8.
83. Abudu A, Davies AM, Pynsent PB, Mangham DC, Tilman RM, Carter SR, et al. Tumor volume as a predictor of necrosis after chemotherapy in Ewing's sarcoma. *J Bone Joint Surg Br.* 1999; 81:317-22.
84. Moon SH, Shin KH, Suh JS, Yang WI, Noh JK, Hahn SB, et al. Tumor volume change after chemotherapy as a predictive factor of disease free survival for osteosarcoma. *Yonsei Med J.* 2005;46: 119-24.
85. Amit P, Malhotra A, Kumar R, Kumar L, Kumar Patro D, Elangovan S. Evaluation of static and dynamic MRI for assessing response of bone sarcomas to preoperative chemotherapy: Correlation with histological necrosis. *Indian J Radiol Imaging.* 2015 Jul-Sep; 25(3): 269-75.
86. Machann J, Stefan N, Schick F. (1)H MR spectroscopy of skeletal muscle, liver and bone marrow. *Eur J Radiol.* 2008; 67(2): 275-84.
87. Boesch C. Musculoskeletal spectroscopy. *J Magn Reson Imaging.* 2007;25(2): 321-38.
88. Negendank W. Studies of human tumors by MRS: a review. *NMR Biomed.* 1992;5(5): 303-24.
89. Podo F. Tumour phospholipid metabolism. *NMR Biomed.* 1999;12(7): 413-39.
90. Ronen SM, Leach MO. Imaging biochemistry: applications to breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2001;3(1): 36-40.
91. Ackerstaff E, Glunde K, Bhujwala ZM. Choline phospholipid metabolism: a target in cancer cells? *J Cell Biochem.* 2003;90(3): 525-33.
92. Aboagye EO, Bhujwala ZM. Malignant transformation alters membrane choline phospholipid metabolism of human mammary epithelial cells. *Cancer Res.* 1999;59:80-4.



93. Ackerstaff E, Pflug BR, Nelson JB, Bhujwala ZM. Detection of increased choline compounds with proton nuclear magnetic resonance spectroscopy subsequent to malignant transformation of human prostatic epithelial cells. *Cancer Res.* 2001;61(9):3599–603.
94. Russo F, Mazzetti S, Grignani G, De Rosa G, Aglietta M, Anselmetti GC, et al. In vivo characterisation of soft tissue tumours by 1.5-T proton MR spectroscopy. *Eur Radiol* 2012;22: 1131-9.
95. Costa FM, Vianna EM, Domingues RC, Setti M, Meohas W, Rezende JF, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy and perfusion magnetic resonance imaging in the evaluation of musculoskeletal tumors. *Radiol Bras.* 2009;42(4): 215-23.
96. Doganay S, Altinok T, Alkan A, Kahraman B, Karakas HK. The role of MRS in the differentiation of benign and malignant soft tissue and bone tumors. *Eur Radiol.* 2011; 79: 33-7.
97. Agarwal S, Kundu ZS, Kumar S, Sangwan SS. Single voxel <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of musculoskeletal mass lesions. *Clin Cancer Investig J.* 2014;3:66-71.
98. Qi ZH, Li CF, Li ZF, Zhang K, Wang Q, Yu DX. Preliminary study of 3T 1H MR spectroscopy in bone and soft tissue tumors. *Chin Med J (Engl).* 2009;122(1): 39-43.
99. Forsberg AM, Nilsson E, Werneman J, Bergström J, Hultman E. Muscle composition in relation to age and sex. *Clin Sci (Lond).* 1991;81:249–56.
100. Fotedar LK, Slopis JM, Narayana PA, Fenstermacher MJ, Pivarnik J, Butler IJ. Proton magnetic resonance of exercise-induced water changes in gastrocnemius muscle. *J Appl Physiol.* 1990;69:1695–701.
101. Stratta M, Robba T, Regis G, Clementi V, Faletti C. 1 H-MR spectroscopy in bone and soft tissue lesions: our ongoing experience. *ECR; 2013; Vienna, Austria.*
102. Schwarz AJ, Maisey NR, Collins DJ, Cunningham D, Huddart Rand, Leach MO. Early in vivo detection of metabolic response: a pilot study of 1H MR spectroscopy in extracranial lymphoma and germ cell tumours, *Br. J. Radiol.* 2002;75: 959-66.

103. Wang CK, Hsieh TJ, Jaw TS, Lin JN, Liu GC, Li CW. Clinical application of in vivo proton (1 H) MR spectroscopy in musculoskeletal tumors. *Spectroscopy*. 2005;19: 181-90.
104. Madhu B, Waterton JC, Griffiths JR, Ryan AJ, Robinson SP. The response of RIF-1 fibrosarcomas to the vascular-disrupting agent ZD6126 assessed by in vivo and ex vivo 1H magnetic resonance spectroscopy. *Neoplasia*. 2006;8(7): 560-7.
105. Hsieh TJ, Li CW, Chuang HY, Liu GC, Wang CK. Longitudinally monitoring chemotherapy effect of malignant musculoskeletal tumors with in vivo proton magnetic resonance spectroscopy: An initial experience. *J Comput Assist Tomogr*. 2008;32: 987-94.
106. Glunde K, Jacobs MA, Bhujwala ZM. Choline metabolism in cancer: implications for diagnosis and therapy. *Expert Rev Mol Diagn*. 2006;6(6):821–9.
107. Glunde K, Serkova NJ. Therapeutic targets and biomarkers identified in cancer choline phospholipid metabolism. *Pharmacogenomics*. 2006;7(7):1109–23.
108. Glunde K, Bhujwala ZM. Metabolic tumor imaging using magnetic resonance spectroscopy. *Semin Oncol*. 2011;38(1):26–41.
109. Ottaiano A, De Chiara A, Fazioli F, Talamanca AA, Mori S, Botti G, et al. Biological prognostic factors in adult soft tissue sarcomas. *Anticancer Res*. 2005;25(6C):4519–26.
110. Borden EC, Baker LH, Bell RS, Bramwell V, Demetri GD, Eisenberg BL, et al. Soft tissue sarcomas of adults: state of the translational science. *Clin Cancer Res*. 2003;9(6):1941–56.

## SPISAK SKRAĆENICA

ADC - apparent diffusion coefficient

AJCC – American Joint Committee on Cancer/Američki zajednički komitet protiv raka

CT – Computerised Tomography/Kompjuterizovana tomografija

DCE – Dinamički postkontrastni pregled

DWI – Diffusion Weighted Imaging/Difuzija

ESMO – Evropsko udruženje medikalnih onkologa

FDG – Fluorin-18-fluorodeoksiglukoza

FNCLCC – French Federaton Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer/Francuska federacija nacionalnih instituta protiv raka

FS – Fat saturated

GD- DTPA – Gadolinijum - dietilentriamin penta-acetatna kiselina

HHV8 – Humani herpes virus 8

HU – Hounsfield-ove jedinice

SI/IS – signal intensity/intenzitet signala

MR – Magnetna rezonancija

MRS – Spektroskopija magnetnom rezonancijom

MTS – Musculoskeletal Tumor Society

NCI – United States National Cancer Institut/Nacionalni institut protiv raka Sjedinjenih Država

PECom – Neoplazma sa perivaskularnom epitelnih ćelija diferencijacijom

PERCIST – PET Response Criteria in Solid Tumors/PET kriterijumi za procenu odgovora solidnih tumora

PET – Pozitronska emisiona tomografija

RECIST – Response Evaluation Criteria for Solid Tumors/Kriterijumi evaluacije odgovora solidnih tumora

RF - Radiofrekventni talas

STIR – Short-time inversion recovery

SUV – Standardna vrednost preuzimanja kontrasta

SVS – Single voxel spectroscopy/Spektroskopija jednim vokselom

T1W – T1 Weighted/T1 spin eho sekvenca

T2W – T2 Weighted/T2 spin eho sekvenca

tCho – Rezonancija jedinjenja koja sadrže holin

TE – Vreme eha

TR – Vreme ponavljanja

US – Ultrasound/Ultrazvuk

WHO – World Health Organization/Svetska zdravstvena organizacija

## **BIOGRAFIJA AUTORA**

### **Mr sci med dr Predrag Ćirković**

Rođen u Beogradu, 31.08.1972. godine.

Obrazovanje:

- Osnovnu školu i gimnaziju završio u Beogradu.
- Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisao 01.07.1991. po šestogodišnjem programu studija. Diplomirao 20.07.1998. godine sa srednjom ocenom 8,64.
- Poslediplomske studije započeo 1998/99. godine na katedri iz Hirurške anatomije.
- Magistarsku tezu pod nazivom: „PREDNOSTI RANOG KONZERVATIVNOG LEČENJA POVREDA EKSTENZIONIH TETIVA PRSTIJU ŠAKE U DEČIJEM UZRASTU” čiji je mentor bio doc. dr Zoran Golubović odbranio novembra 2005. godine.
- Specijalizaciju iz radiologije završio februara 2006. godine sa vrlo dobrim uspehom.
- Odlukom veća naučnih oblasti medicinskih nauka, na IX sednici održanoj 01.11.2011. odobrena mu je izrada doktorske disertacije sa temom: „EVALUACIJA MORFOLOŠKIH PARAMETARA TUMORA MUSKULOSKELETNOG SISTEMA PRE I NAKON NEOADJUVANTNE HEMIOTERAPIJE PRIMENOM TEHNIKA MAGNETNE REZONANCE“, a za mentora je određena tada doc. dr Ružica Maksimović.

Podaci o zaposlenju:

- Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije Novi Beograd, od 31.08.1998. do 30.08.1999. godine, radno mesto doktora medicine – pripravnika.
- Institut za onkologiju i radiologiju Srbije u Beogradu od 01.04.2002. godine.

Publikovao:

- Više radova u domaćim i stranim časopisima, kao i zbornicima nacionalnih i stranih skupova.

Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisani Predrag Ćirković

broj upisa \_\_\_\_\_

### Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

**„Evaluacija morfoloških parametara tumora muskuloskeletnog sistema pre i nakon neoadjuvantne hemioterapije primenom tehnika magnetne rezonance“**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 24.04.2018.



Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Predrag Ćirković

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program \_\_\_\_\_

Naslov rada „**Evaluacija morfoloških parametara tumora muskuloskeletnog sistema pre i nakon neoadjuvantne hemioterapije primenom tehnika magnetne rezonance**“

Mentor Prof. dr Ružica Maksimović

Potpisani Predrag Ćirković

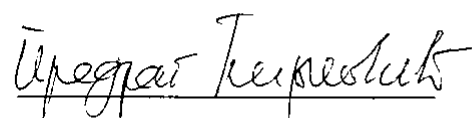
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 24.04.2018.





Prilog 3.

## Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

**„Evaluacija morfoloških parametara tumora muskuloskeletnog sistema pre i nakon neoadjuvantne hemioterapije primenom tehnika magnetne rezonance“**

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

U Beogradu, 24.04.2018.

Potpis doktoranda



1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.

2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.

4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.

5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.