МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТА ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С САРКОМАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

***Я.А. Щипахина** – к.м.н., научный сотрудник[1]
А.Б. Блудов – к.м.н., научный сотрудник[1]
А.С. Неред – к.м.н., научный сотрудник[1]
Н.В.Кочергина – д.м.н., профессор, вед. науч. сотрудник[1,2]
О.А. Ануров – к.м.н., вед. науч. сотрудник [1]
Л.Е. Ротобельская – науч. сотрудник[1]

[1]*ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России*
115478 Россия, г. Москва, Каширское ш., 23
[2]*ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, кафедра рентгенологии и радиологии*
125993 Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

- саркома
- мягкие ткани
- химиотерапия
- МРТ
- оценка эффекта лечения

РЕЗЮМЕ:

Цель: определить диагностическую ценность магнитно-резонансной томографии с оценкой качественных признаков и изменений размеров опухоли в определении эффекта предоперационной химиотерапии у больных с саркомами мягких тканей конечностей на различных этапах обследования.

Материалы и методы: проанализированы данные 74 больных с саркомами мягких тканей конечностей, обследованных с помощью МР-исследования. В каждом случае оценивались качественные МР-признаки и размеры опухоли. Анализировались данные, полученные до, в процессе и после проведения предоперационной химиотерапии.

Результаты: в процессе лечения чувствительность, ассоциированная с группой с III-IV степенью лечебного патоморфоза, качественных признаков МРТ составила 73%, специфичность, ассоциированная с группой с I-II степенью лечебного патоморфоза – 88%, оценки максимального размера опухоли – 69% и 100%, соответственно. По окончании предоперационной химиотерапии показатели чувствительности и специфичности качественных признаков МРТ снизились до 50% и 78%, соответственно. При оценке максимального размера опухоли чувствительность снизилась до 31%, специфичность сохранялась наивысшей – 100%.

Заключение: МРТ с оценкой качественных признаков и изменений размеров опухоли является информативным методом в мониторинге больных с саркомами мягких тканей опорно-двигательного аппарата в процессе предоперационной химиотерапии.

Для цитирования: *Щипахина Я.А., Блудов А.Б., Неред С.А., Кочергина Н.В., Ануров О.А., Ротобельская Л.Е. Магнитно-резонансная томография в оценке эффекта предоперационной химиотерапии у больных с саркомами мягких тканей опорно-двигательного аппарата. Журнал Диагностическая и интервенционная радиология. 2017;11(1):18-27*

DIAGNOSTIC VALUE OF MRI IN THE EVALUATION OF THE PREOPERATIVE CHEMOTHERAPY OF MUSCULOSKELETAL SOFT TISSUE SARCOMAS

***Shchipakhina Ya. A.** – MD, PhD[1]
Bludov A. B. – MD, PhD[1]
Nered A. S. – MD, PhD[1]
Kochergina N. V. – MD, PhD, professor[1,2]
Anurova O. A. – MD, PhD[1]
Rotobelskaya L. E. – MD[1]

[1]*FSBI N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Healthcare of the RF*
Kashirskoe sh., 23, Moscow, Russian Federation 115478
[2]*Russian medical Academy of continuing professional education of the Ministry of Health of the Russian Federation*
2/1, ul. Barrikadnaia, Moscow, Russian Federation, 125993

KEY-WORDS:

- sarcoma
- soft tissues
- chemotherapy
- MRI
- therapy monitoring

ABSTRACT:

Aim: was to estimate the diagnostic value of MRI (qualitative and tumor size analysis) in the evaluation of preoperative chemotherapy in patients with soft tissue sarcomas on different stages of examination.

Material and methods: we analyzed data of 74 patients with soft tissue sarcomas. All patients underwent MRI. Patients were examined before, in the middle and at the end of the course of the preoperative chemotherapy.

Results: the sensitivity (predilection of Grade III-IV pathologic response) of qualitative MRI signs in the middle of the neoadjuvant chemotherapy (after 2-3 cycles) was 73%, the specificity (predilection of

Адрес для корреспонденции (Correspondence to): *Щипахина Янна Александровна (Shchipakhina Ya. A.), e-mail: yshchipakhina@gmail.com*

Grade I-II pathologic response) was 88%; 69% and 100% for maximum tumor size evaluation, correspondingly. At the end of the preoperative treatment, values of the sensitivity and specificity of qualitative MRI signs decreased to 50% and 78%, respectively, the sensitivity of maximum tumor size estimation decreased to 31%, while specificity remained the same – 100%.
Conclusion: MRI with qualitative and tumor size analysis is an informative method in assessment of preoperative chemotherapy of soft tissue sarcomas.

Введение

Саркомы мягких тканей (СМТ) представляют собой группу редких злокачественных новообразований разнообразного гистогенеза, объединенных общим происхождением из мезодермальных тканей. По данным различных авторов СМТ составляют менее 1% всех злокачественных опухолей у взрослых [1]. СМТ отличаются пестрой клинической картиной, частым рецидивированием, ранним появлением отдаленных гематогенных метастазов и, как правило, плохим прогнозом [2].

Выживаемость пациентов с саркомами мягких тканей зависит от адекватно и своевременно проведенного лечения. Стандартов лечения СМТ высокой степени злокачественности не существует, однако все исследования указывают на необходимость применения многокомпонентной терапии, включающей неоадъювантную (предоперационную) химиотерапию, хирургическое лечение и адъювантную химио- или химиолучевую терапию, адаптированную к степени лечебного патоморфоза удаленной опухоли [3]. По различным данным применение неоадъювантной химиотерапии позволяет достичь общей 5-летней выживаемости в 59-65% [4, 5].

«Золотым стандартом» оценки терапевтического лечения считается гистологическое определение степени лечебного патоморфоза опухоли (СЛП). Наиболее точная оценка ответа опухоли на проводимую терапию возможна только на оперированном материале после всех курсов предоперационной химиотерапии. Для более точного определения лечебного патоморфоза необходимо исследовать как можно больше образцов из различных участков удаленной опухоли. Данная система диагностики не лишена недостатков субъективного характера, как в момент отбора материала, так и при интерпретации данных [6].

На сегодняшний день не менее важной задачей является определение ответа опухоли после первых 2-3 курсов предоперационной химиотерапии. Ранняя и точная оценка ответа опухоли способствует улучшению непосредственных результатов за счет выявления опухолей слабо реагирующих на первоначальную схему лечения, прогнозированию локального контроля, планированию хирургического этапа лечения и целесообразности применения послеоперационной химио- или химиолучевой терапии.

Первая система критериев оценки эффекта предоперационного лечения с использованием методов лучевой диагностики была предложена ВОЗ в 1979 году [7]. Система критериев ВОЗ предусматривала оценку изменений произведения двух размеров в одной проекции – максимального и перпендикулярного к нему. Были выделены четыре степени ответа опухоли на проводимое лечение, регистрируемые не менее чем через 4 недели от его начала: полный ответ (CR – complete response), предусматривающий полное исчезновение опухоли, частичный ответ (PR – partial response) при уменьшении размеров ≥50%, прогрессирование заболевания (PD – progressive disease) при увеличении размеров на ≥25% и отсутствие изменений (NC – no change) при изменении размеров опухоли не отвечающих критериям PR и PD. Однако данная система оказалась неприемлемой в основном из-за отсутствия четких рекомендаций в измерении размеров опухоли и выборе контролируемых узлов [8].

В 2000 г. система критериев ВОЗ была пересмотрена и представлена как критерии оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors — RECIST 1.0) [9]. Согласно системе RECIST 1.0 лечебный эффект оценивают по изменениям одного максимального размера опухолевого узла или суммы максимальных размеров опухолевых узлов. От системы ВОЗ отличается пороговыми значениями для PR (уменьшение максимального размера опухоли на ≥30%) и для PD (увеличение максимального размера опухоли на ≥20%). Пересмотр системы RECIST 1.0 в 2009 году затронул в основном критерии оценки общей распространенности опухолевого процесса, при этом критерии оценки первичной опухоли в обновленной системе RECIST 1.1 остались прежними [10]. Наряду с этим в литературе имеются данные о том, что обе версии системы RECIST не позволяют предсказать гистологический ответ СМТ на предоперационную терапию и не коррелирует с показателями выживаемости [11,12].

Перспектива применения МР-исследования с оценкой качественных признаков при мониторинге больных в процессе предоперационной ХТ казалась поначалу многообещающей [13,14]. Однако анализ большого количества данных магнитно-резонансной томографии в оценке эффекта лечения сарком в сопоставле-

Статья поступила в редакцию в декабре 2016 года.

нии с данными гистотопографических срезов выявил ограниченность этого метода [15-17]. В процессе клинического применения оказалось, что отталкиваясь от характеристики сигнала на Т2 ВИ, невозможно отчетливо дифференцировать «живую» и подвергшуюся некрозу опухолевую ткань, отек и кровоизлияния [18]. Применение дополнительного протокола жироподавления STIR (short time inversion recovery) переоценивало объемы «живой» опухолевой ткани, ошибочно определяя ее в зонах, где гистологически обнаруживалась неопухолевая реактивная ткань [19,20].

Обобщая литературные сведения, следует отметить противоречивость мнений исследователей, изучающих информативность различных методов лучевой диагностики в оценке эффекта предоперационной ХТ, что отражается в широком разбросе показателей чувствительности и специфичности.

Цель: определить диагностическую ценность стандартной магнитно-резонансной томографии в оценке эффекта предоперационной химиотерапии у больных с саркомами мягких тканей опорно-двигательного аппарата на различных этапах обследования.

Задачи:

1. Разработать качественные и количественные признаки стандартной МРТ, на основании которых можно прогнозировать эффект предоперационной химиотерапии у больных с саркомами мягких тканей конечностей.
2. Разработать и отобрать наиболее информативные «решающие правила» (сумма «весовых коэффициентов информативности качественных, количественных признаков и их сочетаний) стандартной МРТ, на основании которых можно прогнозировать эффект предоперационной химиотерапии.
3. Провести сравнительную характеристику информативности качественных, количественных МРТ признаков и их сочетаний прогнозирования эффекта химиотерапии в процессе и по окончании лечения.
4. Разработать рекомендации использования стандартной МРТ для оценки эффекта предоперационной химиотерапии у больных саркомами мягких тканей.

Материалы и методы

Характеристика клинического материала и методы верификации результатов

В базу данных были включены сведения о 74 больных. Незначительно преобладали пациенты женского пола в соотношении 1:0,9. Возраст больных варьировал в пределах от 14 до 75 лет (среднее значение данного показателя составило 45 лет). У большинства пациентов (76% случаев), опухоль располагалась в мягких тканях нижних конечностей. При гистологическом исследовании и самым частыми видами опухоли были липосаркома (ЛСА) – 18(24%) наблюдений, синовиальная саркома (ССА) – 16 (22%) наблюдений, плеоморфная злокачественная фиброзная гистиоцитома/ недифференцированная плеоморфная саркома (ПЗФГ/НПСА) – 14(19%) случаев и лейомиосаркома (ЛМСА) – 8 (11%) наблюдений.

Из 74 больных 72(97%) была проведена предоперационная полихимиотерапия, 2(3%) пациентам – регионарная артериальная перфузия мелфоланом. Все больные подверглись хирургическому лечению, большинство из них – 67 (91%), в виде органосохраняющей операции и 7(9%) больных – в виде ампутации.

После проведения предоперационной химиотерапии и радикальной операции, опухоль исследовалась с целью установления степени лечебного патоморфоза. Лечебный патоморфоз I-II степени расценивался как отсутствие эффекта на проведенную ХТ, количество больных данной группы преобладало над больными с III-IV СЛП и составило 57(77%) и 17(23%) случаев соответственно.

Инструментальные методы обследования и этапы мониторинга больных

Проанализированы данные стандартной МРТ у 74 больных.

Магнитно-резонансная томография проводилась на аппарате SIEMENS MAGNETOM AVANTO 1,5T с применением катушек для тела (body coil). Стандартная методика предусматривала применение различных протоколов и проекций в зависимости от размеров и расположения опухоли и включала импульсную последовательность (ИП) спин-эхо (spin-echo – SE) со взвешенными изображениями (ВИ) в Т1, Т2 и режиме с подавлением жира в Т2 или Pd (proton density), а также STIR (short time inversion recovery). Толщина среза составляла 3-5 мм, разрешение от 384×384 до 512×512.

Признаки сравнивались в процессе проведения предоперационного лечения: первый раз – в процессе ХТ и второй раз – перед операцией после завершения неоадъювантной ХТ.

Для анализа были отобраны следующие качественные признаки МРТ:

- изменение характера сигнала опухоли;
- динамика компонента с изоинтенсивным сигналом (предполагаемого солидного компонента опухоли);
- динамика изменения кистозного компонента опухоли;
- характер содержимого кистозного компонента;
- динамика изменений зон кровоизлияний в опухоли;
- оценка контуров опухоли;
- динамика изменений контуров опухоли;
- динамика изменений толщины псевдокапсулы опухоли;

Таблица 1. **Качественные признаки стандартной МРТ с их ВКИ**

III-IV СЛП ВКИ	Признак	I-II СЛП ВКИ
	Оценка предполагаемого солидного компонента опухоли*	
-139	отсутствие	-
-	без динамики	+106
-	увеличение или появление новых солидных узлов	+40
-264	уменьшение или исчезновение	-
-	**Оценка кистозного компонента опухоли***	-
-18	без динамики	-
-	увеличение или появление	+125
-69	уменьшение или исчезновение	-
-	**Оценка зон кровоизлияний в опухоли***	-
-58	нет кровоизлияний	-
-	без динамики	+109
-	увеличение или появление	+91
-	**Оценка контуров опухоли***	-
-	преимущественно четкий контур	+69
-81	четкий контур на всем протяжении	-
-	преимущественно нечеткий контур	+92
-	**Толщина псевдокапсулы***	-
-	без динамики	+36
-92	увеличение толщины, появление псевдокапсулы	-
-	**Отек окружающих мягких тканей***	-
-69	нет отека	-
-	без динамики	+110
-	появление или увеличение	+69
-58	исчезновение или уменьшение	-

Примечание: *пороговое значение 0. * $p < 0,05$.*

- динамика изменения отека окружающих мягких тканей;
- динамика изменения отграничивающей жировой прослойки между опухолью и окружающими тканями.

При прилегании опухоли к кости или при ее врастании оценивалась динамика изменения площади врастания и динамика отека костного мозга.

Кроме качественных признаков, при МР-исследовании определялись количественные параметры в абсолютных и относительных значениях:

- изменение объема опухоли;
- изменение наибольшего размера опухоли/суммы наибольших размеров опухолевых узлов, измеренного вне зависимости от плоскости исследования;
- изменение наибольшего поперечного размера опухоли/суммы наибольших поперечных размеров опухолевых узлов, измеренного по аксиальным срезам.

Объем опухоли рассчитывался по стандартной методике как произведение трех максимальных размеров, определяемых на МР-исследованиях, умноженных на коэффициент 0,52 для опухолей сферической и неправильной формы и 0,78 – для опухолей цилиндрической формы.

Анализировались количественные параметры у 74 больных. Помимо этого, у 3-х больных, у которых наибольший объем опухоли был представлен кистозным компонентом, отдельно были измерены размеры предполагаемого солидного компонента, таким образом, количество случаев было принято за 77.

Методы статистического анализа результатов

В работе использована программа STATISTICA (версия 7.0, Statsoft Inc. США). Многофакторный анализ признаков проводился пакетом программ «АСТА», созданным лабораторией медицинской кибернетики «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» для обработки медико-биологических данных [21]. Помимо различных статистических программ в нем используются вероятностные математические методики, основанные на теоремах Байеса. При многофакторном анализе каждый признак приобретал «весовой коэффициент информативности», который определялся частотой встречаемости данного признака в группах с I-II СЛП и III-IV СЛП. В последующем на основании суммы «весовых коэффициентов информативности» признаков создавались «решающие правила» и отбиралось наиболее информативное из них.

Диагностическую ценность метода оценивали при помощи чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов. Чувствительность в контексте данного исследования – это способность метода предсказывать группу с III-IV СЛП, а специфичность – способность метода предсказывать группу больных с I-II СЛП.

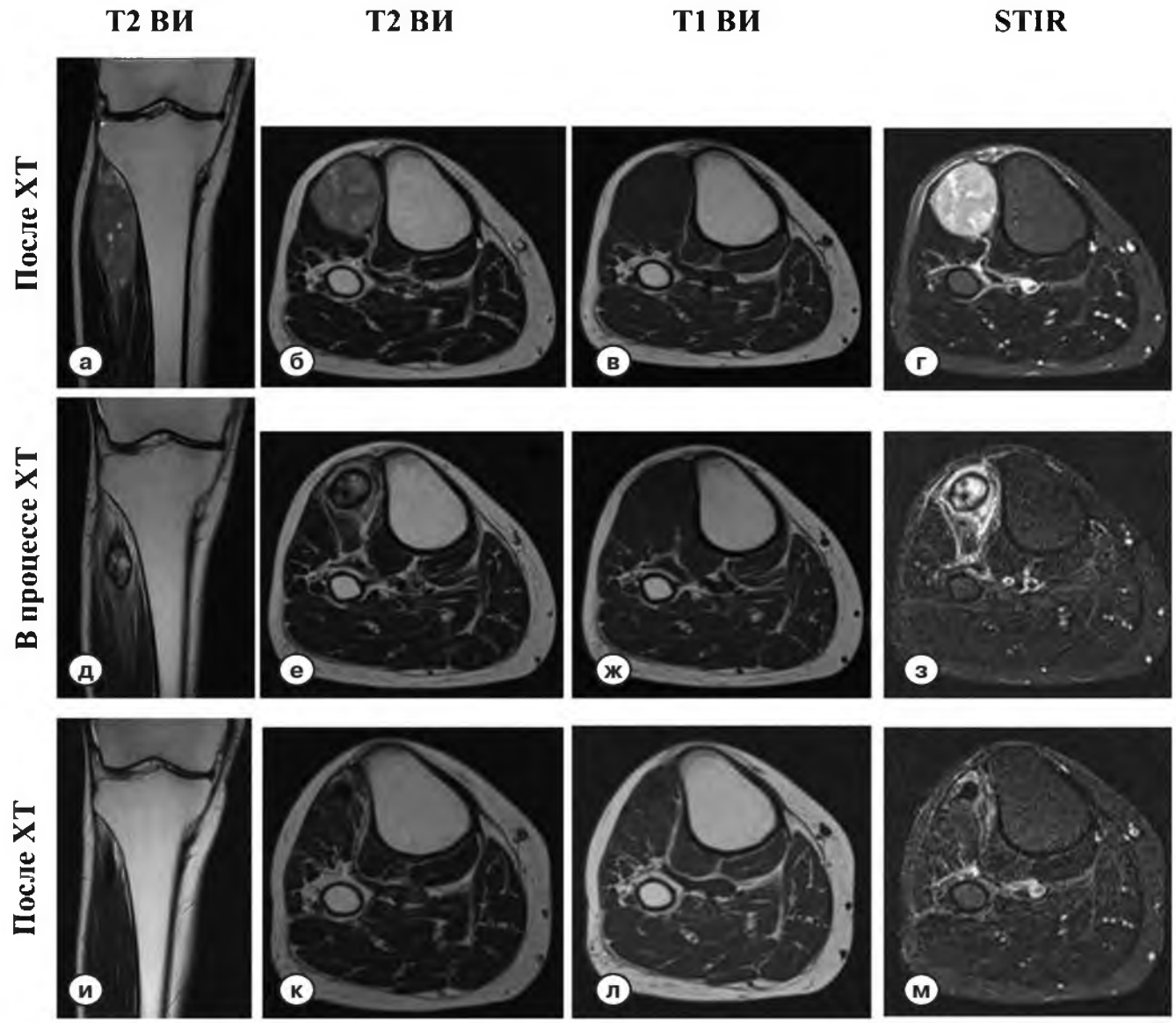

Рис. 1. *Больной Г., 50 лет. Злокачественная фиброзная гистиоцитома мягких тканей верхней трети правой голени. IV степень лечебного патоморфоза (резидуальные опухолевые клетки не обнаружены).*
МРТ без контрастного усиления до (а–г), в процессе (д–з) и после проведения ХТ (и–м).
а–г: до начала ХТ. В мягких тканях передне-наружной поверхности верхней трети правой голени определяется опухоль неоднородной солидной структуры. В структуре опухоли определяются единичные участки, которые по характеристикам сигнала соответствуют жидкости (некроз? миксоидно измененная ткань?). Опухоль имеет преимущественно четкие неровные контуры, на отдельных участках окружена псевдокапсулой.
д–з: после 3 курсов ПХТ. При сравнении с исследованием до ПХТ отмечается уменьшение доли предполагаемого солидного компонента в узле (-264), контуры опухоли стали четкими на всем протяжении (-81), увеличилась толщина псевдокапсулы опухоли (-92), однако появился отек окружающих мягких тканей (+69). В опухоли, как и при исследовании до ПХТ, отсутствуют зоны кровоизлияний (-58). Сумма ВКИ «решающего правила» на промежуточном этапе обследования составила (-426).
и–м: после 6 курсов ПХТ, перед операцией. После проведения предоперационной ХТ отмечается исчезновение предполагаемого солидного компонента в узле (-264), контуры опухоли остаются четкими на всем протяжении (-81), дальнейшее увеличение толщины псевдокапсулы (-92), а также уменьшение отека окружающих мягких тканей (-58). Зоны кровоизлияний в опухоли по-прежнему не определяются (-58). Сумма ВКИ «решающего правила» составила (-553).
По данным результатов обследования на обоих этапах и сумм ВКИ данный пациент относится к группе с III-IV СЛП.
Данный случай является истиноположительным результатом как на промежуточном, так и на конечном этапе обследования.

Таблица 2. **Показатели информативности стандартного МР-исследования**

В ПРОЦЕССЕ ХИМИОТЕРАПИИ			
Степень лечебного патоморфоза опухоли	**Предполагаемая степень лечебного патоморфоза опухоли по данным качественных признаков стандартного МР-исследования**		**Кол-во этапов обследования**
	I-II	**III-IV**	
III-IV степень лечебного патоморфоза	3	8	11
I-II степень лечебного патоморфоза	42	6	48
Количество этапов обследования	45	14	59
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ	ИПР/ИПР+ЛОР=8/11		72,7%
ПЦПР	ИПР/ИПР+ЛПР=8/14		57,1%
СПЕЦИФИЧНОСТЬ	ИОР/ИОР+ЛПР=42/48		87,5%
ПЦОР	ИОР/ИОР+ЛОР=42/45		93,3%
ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ			
III-IV степень лечебного патоморфоза	3	3	6
I-II степень лечебного патоморфоза	7	2	9
Количество этапов обследования	10	5	15
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ	ИПР/ИПР+ЛОР=3/6		50%
ПЦПР	ИПР/ИПР+ЛПР=3/5		60%
СПЕЦИФИЧНОСТЬ	ИОР/ИОР+ЛПР=7/9		77,8%
ПЦОР	ИОР/ИОР+ЛОР=7/10		70%

Результаты и обсуждение

Информативность магнитно-резонансной томографии в оценке эффекта лечения больных с саркомами мягких тканей опорно-двигательного аппарата

Для разработки семиотики стандартной МРТ были проанализированы данные у 74 больных, из которых на трех этапах: до, в процессе и после предоперационной ХТ обследованы 34 больных.

На двух этапах: до и после ХТ – 13 больных, до и в процессе лечения – 25, в процессе и после ХТ – 2.

Для уточнения информативности МРТ диагностики предсказания ответа опухоли в процессе и по окончании предоперационной ХТ сформированы две выборки, в которых применено отобранное «решающее правило», основанное на сумме ВКИ статистически достоверных признаков, которые показаны в **таблице 1** и на **рисунке 1**.

Первую выборку составили 59 этапов обследования, проведенных в процессе ХТ (34 этапа из группы больных, обследованных трижды, и 25 этапов из группы больных, обследованных дважды – до и в процессе ХТ). Вторая выборка составлена из 15 этапов обследования, проведенных до и по окончании ХТ. Выборка сформирована из 13 этапов группы больных, обследованных до и после ХТ и 2-х этапов из группы больных, обследованных дважды – в процессе и после ХТ). Полученные показатели представлены в **таблице 2**.

Как показано в **таблице 2**, в процессе ХТ в 8 из 11 случаев точно предсказан ответ опухоли на лечение (III-IV СЛП), т.е. чувствительность составила 73%. Отсутствие эффекта на лечение (I-II СЛП) предсказано в 42 из 48 случаев, специфичность составила 88%.

На этапе обследования больных после ХТ в половине случаев точно предсказана группа с III-IV СЛП, т.е. чувствительность составила 50%. Предсказание больных из группы с I-II СЛП дало положительный результат в 7 из 9 случаев, т.е. специфичность составила 78%.

В процессе ХТ и по ее окончании отмечаются более низкие показатели чувствительности при сравнении со специфичностью, что указывает на более высокую информативность МРТ в выявлении группы больных, не отвечающих на проводимое лечение. При этом нужно отметить, что показатели, как чувствительности, так и специфичности на конечном этапе обследования снижаются с 73% до 50% и с 88% до 78%, соответственно.

При сравнении с литературными данными следует отметить, что семиотика признаков магнитно-резонансной томографии для оценки эффекта химиотерапии не разработана. Имеется лишь упоминание о значимости отдельных признаков, характерных для группы больных, отвечающей на лечение, таких как уменьшение перитуморального отека и увеличение зон с высоким сигналом в T2 ВИ и T2 FS ВИ (предполагаемых зон некроза) в работах Vanel D. и Siegel M. [13, 14]. Однако анализ большого количества данных магнитно-резонансной томографии в оценке эффекта лечения сарком в сопоставлении с данными гистотопографических срезов выявил ограниченность этого метода [15-17].

Информативность оценки изменения размеров и объема опухоли в оценке эффекта лечения больных с саркомами мягких тканей конечностей

Для разработки изменения количественных парамет-

Рис. 2. *Больная Б., 45 лет. Лейомиосаркома мягких тканей левой ягодичной области, III степень лечебного патоморфоза. МРТ в корональной и аксиальной проекциях, Т2 ВИ до (а), в процессе (б) и после проведения ХТ (в).*
а: до начала ХТ. В мягких тканях левой ягодичной области определяется опухоль максимальный размер которой составляет 14,3 см.
б: после 3 курсов ПХТ. Максимальный размер опухоли уменьшился > 30% (-172).
в: после 8 курсов ПХТ, перед операцией. Максимальный размер опухоли уменьшился > 30% (-172).
По данным результатов обследования на обоих этапах при оценке изменений относительного изменения максимального размера опухоли (уменьшение > 30%) данный пациент относится к группе с III-IV СЛП. Данный случай является истиноположительным результатом, как на промежуточном, так и на конечном этапе обследования.

Таблица 3. **Показатели информативности изменения максимального размера опухоли**

Степень лечебного патоморфоза опухоли	Предполагаемая степень лечебного патоморфоза опухоли по данным изменений максимального размера опухоли		Кол-во этапов обследования
	I-II	III-IV	
В ПРОЦЕССЕ ХИМИОТЕРАПИИ			
III-IV степень лечебного патоморфоза	4	9	13
I-II степень лечебного патоморфоза	49	0	49
Количество этапов обследования	53	9	62
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ	ИПР/ИПР+ЛОР=9/13		69,2%
ПЦПР	ИПР/ИПР+ЛПР=9/11		81,8%
СПЕЦИФИЧНОСТЬ	ИОР/ИОР+ЛПР=49/49		100%
ПЦОР	ИОР/ИОР+ЛОР=49/51		96%
ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ			
III-IV степень лечебного патоморфоза	9	4	13
I-II степень лечебного патоморфоза	26	0	26
Количество этапов обследования	35	4	39
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ	ИПР/ИПР+ЛОР=4/13		30,8%
ПЦПР	ИПР/ИПР+ЛПР=4/4		100%
СПЕЦИФИЧНОСТЬ	ИОР/ИОР+ЛПР=26/26		100%
ПЦОР	ИОР/ИОР+ЛОР=26/35		74,3%

ров (объема и максимальных размеров опухоли/суммы максимальных размеров опухолевых узлов, измеренных вне зависимости от плоскости исследования и отдельно по аксиальным срезам в процессе лечения), анализировались данные 74 больных. Помимо этого, у 3 больных, у которых наибольший объем опухоли был представлен кистозным компонентом, отдельно были измерены параметры предполагаемого солидного компонента, таким образом, количество случаев было принято за 77. При этом в 37 случаях обследование

Таблица 4. **Сравнительная характеристика информативности изменения качественных, количественных и сочетанных признаков стандартной МРТ в определении эффекта предоперационной химиотерапии у больных с СМТ конечностей**

Методы диагностики	Информативность методов			
	В процессе ХТ		После ХТ	
	Чувствительность	Специфичность	Чувствительность	Специфичность
Качественные признаки МРТ	7/10=70%	20/24=83%	**9/10=90%**	**23/24=98%**
Оценка максимального размера опухоли	7/10=70%	24/24=100%	3/10=30%	23/24=98%
Качественные признаки МРТ + Оценка максимального размера опухоли	**8/10=80%**	**24/24=100%**	8/10=80%	23/24=98%

проводилось трижды: до, в процессе и после лечения. На двух этапах: до и после предоперационной ХТ – 13 больных, до и в процессе лечения – 25, в процессе лечения и после предоперационной ХТ – 2.

Для разработки «решающего правила» формировалась выборка, в которую внесены данные количественных показателей объема и максимальных размеров опухоли до и после лечения. Эта группа создана из данных 37 больных, обследованных трижды, и 13 больных с двумя этапами: до и после ХТ. Пороговое значение разграничения групп с различной степенью ответа опухоли на лечение было равно 0. Для предсказания группы больных с III-IV СЛП показатели ВКИ признаков были меньше ноля (<0), с I-II СЛП – больше или равно нолю (≥0).

Учитывая громоздкость разработанного «решающего правила», основанного на сумме ВКИ, отражающих изменения в процессе лечения всех количественных параметров, проведен сравнительный анализ информативности каждого параметра и различных их комбинаций. Наибольшей информативностью, сопоставимой с полным «решающим правилом» обладала оценка изменения только максимального размера опухоли/суммы максимальных размеров опухоли, измеренного вне зависимости от плоскости исследования, в относительных единицах. ВКИ этого признака составили: -172 – при уменьшении опухоли на проводимую терапию > 30%, +192 – при уменьшении ≤30% и +114 – при любой степени увеличения **(рис. 2)**.

Для уточнения информативности МРТ диагностики для предсказания ответа опухоли в процессе и по окончании предоперационной ХТ сформированы две выборки. В обеих выборках применено отобранное «решающее правило», основанное на сумме ВКИ оценки максимального размера опухоли/суммы максимальных размеров опухоли, измеренного вне зависимости от плоскости исследования, в относительных единицах. Первая выборка составлена из 62 промежуточных этапов обследования, проведенных в процессе ХТ (37 этапов из группы больных, обследованных трижды и 25 – из группы больных, обследованных дважды – до и в процессе ХТ). Вторая – составлена из 39 конечных этапов обследования, проведенных по окончании ХТ (37 этапов из группы больных, обследованных трижды и 2 - из группы больных, обследованных дважды – в процессе и после ХТ). В процессе лечения чувст-вительность составила 69%, специфичность – 100% **(табл.3)**.

По окончании предоперационной ХТ показатель специфичности сохраняется на 100% уровне, тогда как показатель чувствительности снижается до 31%. При этом сохраняется тенденция более высокого показателя специфичности как в процессе проведения ХТ, так и после ее окончания, что указывает на более высокую информативность предсказания группы больных с I-II СЛП.

Сравнивая представленные выше результаты со сведениями из литературных источников, следует указать на следующее. Уменьшение максимального размера опухоли/суммы максимальных размеров опухолевых узлов >30% в предсказании группы с III-IV СЛП сопоставимо с градациями систем RECIST для «частичного ответа» (PR) на проведенную терапию. Градация систем RECIST «стабилизация заболевания» (SD) при уменьшении наибольшего размера менее, чем на 30% и увеличение не более, чем на 20%, по результатам нашего исследования ассоциировалось с группой с I-II СЛП.

В литературе имеются противоречивые сведения относительно систем критериев RECIST, разработанных для оценки эффекта лечения солидных опухолей. Авторы систем RECIST 1.0 и RECIST 1.1 показали корреляцию между градациями степени ответа и показателями выживаемости, и продолжительности безрецидивного периода [22]. С другой стороны, имеется

ряд публикаций, в которых указывается на отсутствие связи между степенью ответа опухоли по системе RECIST со степенью лечебного патоморфоза, а также с показателями выживаемости [23, 24]. При сравнении двух систем критериев оценки эффекта предоперационного лечения (Choi и RECIST1.0) Stacchiotti S. с соавт. [25] получили сходные с нашим исследованием показатели чувствительности и специфичности системы RECIST, 32% и 100% (для III СЛП) и 41%, и 91% (для IV СЛП), соответственно. В нашем исследовании на всех этапах обследования показатели специфичности также превышали показатели чувствительности. При этом на этапе обследования больных после ХТ при сравнении с этапом в процессе ХТ отмечалось повышение показателя специфичности и снижение чувствительности. Данные результаты указывают на то, что с помощью оценки изменений объема и максимального размера/суммы максимальных размеров опухолевых узлов в процессе предоперационного лечения на всех этапах обследования лучше предсказывается группа больных с I-II СЛП. Снижение показателя чувствительности, вероятнее всего, связано с тем, что большинство опухолей при ответе на проводимое лечение значительно уменьшаются в размерах после первых 2-3 курсов ПХТ. В дальнейшем в большинстве наблюдений изменение размеров не столь значительное. В литературе встречаются публикации о том, что применение цитостатических химиотерапевтических препаратов не вызывает скорого уменьшения размеров опухоли, а в некоторых случаях наоборот, приводит к ее увеличению при ответе на проводимое лечение за счет увеличивающихся зон некроза, кровоизлияний или кистозной дегенерации [26, 27]. В нашем исследовании увеличение размеров опухоли практически у всех пациентов было признаком группы с I-II СЛП. Исключением был один больной с ПЗФГ/НПСА, у которого наибольший объем опухоли был изначально представлен кистозным компонентом. В процессе лечения он увеличился, при этом на промежуточном этапе отмечалось уменьшение, а на конечном – исчезновение предполагаемого солидного компонента. Только оценка изменений размеров и объема предполагаемого солидного компонента у этого пациента позволила правильно прогнозировать ответ опухоли на предоперационную ХТ.

Сравнительная характеристика информативности изменения параметров стандартной МРТ диагностики в оценке эффекта предоперационной химиотерапии у больных с саркомами мягких тканей и разработка рекомендаций

Для уточнения оптимальной информативности МРТ диагностики в оценке предоперационной ХТ нами был проведен сравнительный анализ данных стандартной МРТ с оценкой качественных признаков и оценки максимального размера опухоли, а также их сочетания в процессе и после ХТ. Результаты анализа приведены в **таблице 4**.

Как показано в **таблице 4**, в группе больных, состоящей из 34 пациентов, обследованных до, в процессе и после предоперационной ХТ, наивысшими показателями информативности в процессе ХТ обладали сочетанная оценка, как качественных признаков, так и изменений максимального размера опухоли (чувствительность и специфичность при этом составляют 80% и 100%, соответственно). После ХТ – наивысшая информативность получена при оценке только качественных признаков МРТ с показателями чувствительности 90%, специфичности – 98%.

Максимальное уменьшение размеров опухоли при III-IV степени лечебного патоморфоза происходит после первых 2-3 курсов ХТ. Стабилизация максимального размера опухоли или уменьшение его на 30% и менее по окончании ХТ снижает показатели информативности и чаще приводит к ложноотрицательному результату. ■

Список литературы/References

1. Fletcher C.D.M. WHO Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press. 2002;312 p.

2. Putnam J.B. Metastases from Sarcoma American Cancer Society Atlas of Clinical Oncology: Soft Tissue Sarcomas. Hamiliton - Ontario: BC Decker Inc. 2002; 266-278.

3. Алиев М.Д. Современные подходы к лечению сарком мягких тканей. *Практическая онкология.* 2004; 5(4):250-255.
Aliev M.D. Sovremennye podhody k lecheniju sarkom mjagkih tkanej[Modern approaches to the treatment of soft tissue sarcomas.]. *Prakticheskaja onkologija.* 2004; 5(4):250-255 [In Russ].

4. Pisters P.W.T., Patel S.R, Varma D.G.K., et al. Preoperative chemotherapy for stage IIIB extremity soft tissue sarcoma: long term results from single institution. *J. Clin.Oncol.* 1997;15:3481-3487.

5. Gortzak E., Azzarelli A., Buesa J. et al. A randomized phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for 'high-risk' adult soft-tissue sarcoma. *Europ. J. Cacer.* 2001; 37:1096-1103.

6. Lucas D.R., Kshirsagar M.P., Biermann J.S. et al. Histologic alterations from neoadjuvant chemotherapy in high-grade extremity soft tissue sarcoma: clinicopathological correlation. *Oncologist.* 2008;13(4):451-458.

7. WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. WHO Publication, Geneva. 1979;48:1-45.

8. Park J.O., Lee S.I., Song S.Y. et al. Measuring response in solid tumors: comparision of RECIST and WHO response criteria. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2003; 33: 533-537.

9. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A., et al.New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (RECIST guidelines). *J. Natl. Cancer Inst.* 2000;92:205-216.

10. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer.* 2009;45: 228-247.

11. Tuma R.S. Sometimes size doesn't matter: reevaluating RECIST and tumor response end points. *J. Natl. Cancer Inst.* 2006; 98: 1272-1274.

12. Gehan E.A., Tefft M.C. Will there be resistance to the RECIST (tumor Response Criteria in Solid Tumors. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000; 92: 179-181.

13. Vanel D., Lacombe M.J., Couanet D. et al. Musculoskeletal tumors: follow-up with MR imaging after treatment with surgery and radiation therapy. *Radiology.* 1987; 164(1): 243-245.

14. Siegel M.J. Magnetic resonance imaging of musculoskeletal soft tissue masses. *Radiol.Clin. North. Am.* 2001; 39(4):701-720.

5. Fletcher B.D., Reddick W.E., Taylor J.S. Dynamic MR imaging of musculoskeletal neoplasm. *Radiology.* 1997; 200:869-872.

16. Biondetti P.R., Ehman R.L. Soft-tissue sarcomas: use of textural patterns in skeletal muscle as a diagnostic feature in postoperative MR imaging. *Radiology.* 1992:183(3):845-848.

17. Wang X., Jacobs M., Fayad L. Therapeutic Response in Musculoskeletal Soft Tissue Sarcomas: Evaluation by Magnetic Resonance Imaging. *NMR Biomed.* 2011;24(6):750-763.

18. Sanchez R.B., Quinn S.F., Walling A., et al Musculoskeletal neoplasms after intraarterial chemotherapy: correlation of MR images with pathologic specimens. *Radiology.* 1990;174:237-240.

19. Erlemann R., Sciuk J., Bosse A., et al. Response of osteosarcoma and Ewing sarcoma to preoperative chemotherapy: assessment with dynamic and static MR imaging and skeletal scintigraphy. *Radiology.* 1990; 175:791-796.

20. Glazer H.S., Lee K.T. J., Levitt R.G. et al Radiation fibrosis: differentiation from recurrent tumor by MR imaging. *Radiology.* 1985;156:721-726.

21. Глазкова Т.Г. Оценка качества методов диагностики и прогноза в медицине. *Вестник ОНЦ АМН России.* 1994;2: 3-11.

Glazkova T.G. Ocenka kachestva metodov diagnostiki i prognoza v medicine [Quality of assessment methods for diagnosis and prognosis in medicine.]. *Vestnik ONC AMN Rossii.* 1994;2:3-11 [In Russ].

22. Eisenhauer E.A. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer.* 2009;45:228-247.

23. Tuma R.S. Sometimes size doesn't matter: reevaluating RECIST and tumor response end points *J. Natl. Cancer Inst.* 2006;98:1272-1274.

24.Gehan E.A. Will there be resistance to the RECIST (tumor Response Criteria in Solid Tumors). *J. Natl. Cancer Inst.* 2000;92:179-181.

25. 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;251:447-456.

26. Carl Jaffe C. Response assistment in clinical trials: Implications for sarcoma clinical trial design. *Oncologist.* 2008;13(2):14-18.

27. Choi H. Response evaluation of gastrointestinal stromal tumors. H. Choi. *Oncologist.* 2008;13(2):4-7.