

*На правах рукописи*

**ФЕДОРОВА АЛЕКСАНДРА ВЛАДИМИРОВНА**

**СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ  
ХРЯЩЕОБРАЗУЮЩИХ ОПУХОЛЕЙ СКЕЛЕТА**

14.01.12 – онкология

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Стилиди Иван Сократович).

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор  
доктор медицинских наук

**Кочергина Наталия Васильевна**  
**Булычева Ирина Владиславовна**

**Официальные оппоненты:**

**Смирнов Александр Викторович**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории лучевой диагностики федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; профессор кафедры рентгенологии и ультразвуковой диагностики академии постдипломного образования федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»;

**Мачак Геннадий Николаевич**, доктор медицинских наук, онколог консультативно-диагностического центра для взрослых федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:** Московский научно–исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «17» октября 2019 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте [www.ronc.ru](http://www.ronc.ru).

Автореферат разослан «.....» ..... 2019 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

**Кадагидзе Заира Григорьевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования и степень ее разработанности

Хондросаркомы являются третьей по частоте выявляемости группой первичных злокачественных опухолей, поражающих костную ткань у взрослых после миеломы и остеосаркомы, и составляет до 20% всех сарком кости (WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone, Fletcher C et al eds, 2013). Гистологически, на основании различных признаков Нейштадт Э.Л., Маркочев А.Б., 2007) выделяют 3 степени дифференцировки хондросарком (Grade 1-3). По классификации ВОЗ 2013 г., к опухолям низкой степени злокачественности относят хондросаркомы G1 и светлоклеточные хондросаркомы, к высокозлокачественным – хондросаркомы G2-3, а также мезенхимальные и недифференцированные хондросаркомы (WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone, Fletcher C et al eds, 2013). В случае, когда затруднительно однозначно отнести хрящобразующий процесс к доброкачественному или злокачественному по данным лучевых и гистологических методов, используется термин «атипичная хрящевая опухоль» – «atypical cartilaginous tumor». По тактике лечения эти образования, наравне с хондросаркомами Grade 1, следует относить к опухолям низкой степени злокачественности. Стоит также учитывать, что для хондросарком свойственно рецидивирование с понижением степени дифференцировки (Bjornsson J, McLeod RA, Unni KK et al. 1998).

Определение степени злокачественности хрящобразующей опухоли на этапе первичной диагностики является наиболее значимым прогностическим фактором, и решающим критерием для выбора тактики лечения данных пациентов, т.к. непосредственно определяет частоту локорегионарного рецидивирования и метастазирования. С точки зрения выбора тактики лечения, наиболее важно точно дифференцировать высокозлокачественные опухоли от опухолей низкой степени злокачественности и доброкачественных процессов. Для опухолей высокой степени злокачественности (Grade 2-3) методом выбора является радикальное иссечение опухоли или ее удаление единым блоком, при опухолях низкой степени злокачественности и доброкачественных (Grade 0-1)

возможно иссечение в пределах здоровых тканей (Gelderblom H, 2008). Следует учитывать, что степень дифференцировки опухоли зачастую отличается при исследовании материала, полученного при биопсии на первичном этапе обследования пациентов, и послеоперационного материала (Konishi E et al, 2015). Это объясняется гетерогенностью структуры опухоли, в которой одновременно могут присутствовать участки с различной степенью дифференцировки (Dahlin D.C., 1956; Mirra J.M., 1985), и говорит о том, что при проведении биопсии материал был взят не из участка с наименьшей степенью дифференцировки (Welkerling, H., 1991). Это диктует необходимость более тщательного подхода к выбору участка опухоли, из которого будет взята биопсия на первичном этапе, а также анализа как можно большего количества образцов из различных участков опухоли на этапе исследования операционного материала. В этом вопросе врачам-клиницистам и патоморфологам может помочь врач-рентгенолог, т.к. несмотря на то, что «золотым стандартом» определения дифференцировки опухолей является проведение гистологического исследования, с внедрением новых диагностических методов появилась возможность косвенно оценить гистологическую структуру опухоли по данным лучевых методов, а также указать на участок опухоли с наименьшей степенью дифференцировки *in vivo*.

По литературным данным, наиболее перспективным методом для выявления участка опухоли с наименьшей степенью дифференцировки, является магнитно-резонансная томография (МРТ).

В России исследований, посвященных дифференциальной диагностике хондросарком различной степени злокачественности по данным лучевых методов, не проводилось.

### **Цель исследования**

Улучшение и оптимизация дифференциальной диагностики хондросарком путем уточнения возможности лучевых методов в определении низкоккачественных и высококкачественных форм.

### **Задачи исследования**

1. Разработать совокупность дифференциально-диагностических критериев («решающие правила») хондросарком высокой и низкой степени злокачественности для МРТ.
2. Определить информативность (чувствительность, специфичность и точность) разработанного «решающего правила» МРТ в разграничении хондросарком высокой и низкой степени злокачественности.
3. Провести сравнительную характеристику информативности МРТ и других методов лучевой диагностики в разграничении хондросарком высокой и низкой степени злокачественности.
4. Разработать алгоритм обследования пациентов с хондросаркомами на дооперационном этапе диагностики.

### **Методы и методология исследования**

Были получены и проанализированы данные комплексного диагностического обследования 70 пациентов, разделенных поровну (по 35 человек) на 2 группы: низкоквалифицированных хондросарком (НЗХС) и высококвалифицированных хондросарком (ВЗХС). Отдельно анализировались признаки стандартной рентгенографии, рентгеновской компьютерной томографии, стандартной магнитно-резонансной томографии, качественные, полуколичественные и количественные признаки методики магнитно-резонансной томографии с динамическим контрастированием (МРТ-ДК).

Для разработки и проверки «решающего правила» вычислялись весовые коэффициенты информативности (ВКИ) различных признаков, отдельно для каждого диагностического метода. ВКИ вычислялись на «обучающей» выборке. Затем с помощью «решающего правила» определялась информативность разработанных признаков на «экзаменационной» выборке. Диагностическую информативность методов в группах оценивали с помощью параметров чувствительности, специфичности и точности.

### **Научная новизна**

Впервые разработана и внедрена методика магнитно-резонансной томографии с динамическим контрастированием с использованием ультрабыстрых протоколов исследования для дифференциальной диагностики низко- и высокозлокачественных хондросарком.

Впервые на основании многофакторного анализа разработаны «решающие правила», основанные на совокупности признаков с их ВКИ, полученных с использованием различных лучевых методов для дифференциальной диагностики НЗХС и ВЗХС.

Впервые проведен сравнительный анализ информативности различных лучевых методов с использованием разработанных «решающих правил» для дифференциальной диагностики НЗХС и ВЗХС.

Впервые на основании разработанных «решающих правил» обоснованы оптимальные алгоритмы обследования больных с хондросаркомами.

Впервые в России проведено сравнение данных, полученных методами лучевой диагностики хрящобразующих опухолей различной степени злокачественности с результатами патоморфологических исследований.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Разработана новая методология разграничения хрящевых опухолей различной степени дифференцировки на основе вычисления ВКИ статически значимых дифференциально-диагностических признаков НЗХС и ВЗХС. Сформированы «решающие правила», основанные на сумме ВКИ различных признаков, полученных на «обучающих выборках», которые проверены на «экзаменационных выборках». Разработанная методология позволила сравнить точность дифференциальной диагностики НЗХС и ВЗХС трех методов (рентгенологического, РКТ, МРТ) и комплексной диагностики с применением всех методов для оптимизации алгоритма обследования больных до операции. Цифровая база изображений хрящобразующих опухолей и «решающие правила» могут быть использованы для создания специализированного программного продукта – систем поддержки принятия решений (СППР). Полученные результаты

исследования могут быть внедрены в процесс последипломного образования и использованы в практической деятельности врачей. Разработанные оптимальные алгоритмы обследования больных с хондросаркомами улучшат качество дифференциальной диагностики, сократят время исследования и уменьшат его стоимость.

### **Личный вклад**

Автором проведен поиск и углубленный анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, осуществлен набор проспективного и архивного материала (данных рентгенографии, РКТ и МРТ, в том числе методики МРТ-ДК), проанализированы результаты обследования пациентов, создана база данных и осуществлена ее статистическая обработка. Автором самостоятельно выполнены все лучевые методы обследования пациентов.

### **Соответствие паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – онкология, области исследований п.3 «Разработка и совершенствование программ скрининга и ранней диагностики» и п.5 «Совершенствование методов лучевой терапии и радиохирургии»; 14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия, области исследований п.1. «Лучевая диагностика: диагностика патологических состояний различных органов и систем человека путем формирования и изучения изображений в различных физических полях (электромагнитных, корпускулярных, ультразвуковых и др.)» и п.3. «Область применения: диагностика любых заболеваний; лечение в основном злокачественных онкологических заболеваний».

### **Положения, выносимые на защиту**

На основании проведенного анализа данных, полученных при комплексном обследовании пациентов с НЗХС и ВЗХС, разработаны «решающие правила», при помощи которых возможно разграничить группы НЗХС и ВЗХС с высокой точностью.

Разработанные «решающие правила» представлены совокупностью различных признаков с их ВКИ. Совокупность признаков с их ВКИ позволяет

отнести опухоль к группе НЗХС либо ВЗХС.

Сравнительный анализ информативности «решающих правил» различных лучевых методов позволяет доказательно обосновать алгоритм обследования больных с хондросаркомами. В алгоритме обследования больных для дифференциальной диагностики НЗХС и ВЗХС наибольшей информативностью обладает стандартная МРТ. Преимуществ комплексного обследования пациентов (по данным всех диагностических методов – рентгенографии, РКТ, МРТ, в том числе МРТ-ДК с оценкой качественных, полуколичественных и количественных параметров) не выявлено.

### **Внедрение результатов исследования**

Фрагменты работы неоднократно докладывались на различных научно-практических мероприятиях, в том числе с международным участием. Разработанные алгоритмы обследования и признаки для дифференциальной диагностики НЗХС и ВЗХС используются при обследовании первичных пациентов с подозрением на наличие хрящевой опухоли, обращающихся в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры «Рентгенологии и Радиологии» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

### **Апробация**

Апробация диссертации состоялась 19 июня 2018 года на совместной конференции с участием отделения хирургического №1 (опухолей опорно-двигательного аппарата) и отделения хирургического №9 (вертебральной хирургии) отдела общей онкологии, отделения нейрохирургического, отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей, отделения клинической фармакологии и химиотерапии, отделения хирургического №2 (диагностики опухолей), отделения хирургического №13 (клинических биотехнологий) торако-абдоминального отдела НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отделения радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии, отделения хирургического №3 отдела общей онкологии НИИ детской онкологии ФГБУ

«НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

### Публикации

По материалам диссертации опубликовано 5 научных работ в рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК при Минобрнауки России.

### Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 2 глав собственных исследований, заключения и выводов, иллюстрирована 15 рисунками и 14 таблицами. Список литературы содержит 115 источников, из них 9 отечественных и 106 зарубежных.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы

*Характеристика проанализированного материала.* В исследование включены результаты обследования 70 пациентов с хрящеобразующими опухолями, находившихся на обследовании и лечении в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2011-2017 г. Характеристика больных по полу и возрасту представлена в таблице 1.

**Таблица 1** – Общая характеристика исследуемой группы

	Количество больных 70	
	Абсолютное количество	%
Пол:		
мужчины	31	44%
женщины	39	56%
Возраст:		
10-20 лет	1	1%
21-30 лет	11	16%
31-40 лет	14	20%
41-50 лет	13	19%
51-60 лет	17	24%
61-70 лет	11	16%
старше 70 лет	3	4%

Все пациенты не получали до начала обследования химиотерапию и лучевую терапию.

Большинство выявленных опухолей были первичными – 65 пациентов (93%), 5 пациентов (7%) были с рецидивными хондросаркомами.

Преобладала локализация опухоли в длинных трубчатых костях, количество пациентов в данной группе составило 39 человек (56%). Вторыми по частоте встречаемости опухолями были опухоли костей таза – 23 пациента (33%). Реже встречались опухоли позвонков и лопаток – по 4 случая (5,5%) Данные о распределении пациентов по локализации опухоли представлены в таблице 2.

**Таблица 2** – Распределение пациентов по локализации опухоли

Локализация опухоли	Количество больных 70	
	Абсолютное количество	%
длинные трубчатые кости	39	56%
кости таза	23	33%
позвонки	4	5,5%
лопатки	4	5,5%

Все пациенты были разделены поровну на 2 группы – НЗХС (Grade 0-1) и ВЗХС (Grade 2-3 и дедифференцированная хондросаркома), по 35 человек в каждой группе.

Диагноз ВЗХС во всех случаях был подтвержден на основании морфологического исследования послеоперационного материала.

Среди пациентов группы НЗХС морфологически диагноз был подтвержден у 26 пациентов (37%). В оставшихся 9 случаях (13%) диагноз НЗХС был установлен на основании динамического наблюдения пациента по данным лучевых методов обследования сроком не менее 6 месяцев (пациент относился в группу НЗХС, если выявленные по данным лучевых методов обследования изменения в костях сохранялись без динамики).

Таким образом, для большинства пациентов степень дифференцировки опухоли была определена по данным гистологического исследования (61 человек – 87%). При этом на морфологических исследованиях присутствовал врач-

рентгенолог. Он отмечал участок, который по данным лучевых методов исследования был подозрителен на участок опухоли с наименьшей степенью дифференцировки. Данный участок маркировался отдельно.

Распределение пациентов по итоговой степени дифференцировки опухоли представлено в таблице 3.

**Таблица 3** – Распределение пациентов по итоговой степени дифференцировки

	Количество больных 70	
	Абсолютное количество	%
Grade 0	10	14%
Grade 1	16	23%
Grade 2	25	36%
Grade 3	9	13%
Дедифференцировка	1	1%
Grade 0-1 (подтверждено динамическим наблюдением)	9	13%

**Инструментальные методы обследования.** Пациентам проводились следующие исследования: планарная рентгенография в двух проекциях на аппаратах SIEMENS SIREGRAPH; рентгеновская компьютерная томографии на аппарате SIEMENS серии SOMATOM в «костном» и «мягкотканном» режимах, в поперечной проекции с толщиной среза 3-5 мм; магнитно-резонансная томография проводилась на аппарате SIEMENS MAGNETON 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 обязательно включала импульсную последовательность (ИП) спин-эхо (spin-echo – SE) со взвешенными изображениями (ВИ) в T1, T2 и режиме с подавлением жира в T2 или Pd (proton density), а также STIR (short time inversion recovery). Толщина среза составляла 3-5 мм, разрешение от 384x384 до 512x512. Данные магнитно-резонансной томографии с динамическим контрастированием состояли из качественных

(характер накопления) и полуколичественных признаков (форма графической кривой накопления и выведения контрастного вещества (КВ)). Методика МРТ-ДК предусматривала использование 100-200 повторяющихся ультрабыстрых серий с болюсным введением КВ после третьей серии со скоростью 3-5 мл/сек. при помощи инжекторной системы MEDRAD SPECTRIS SOLARIS EP. Каждая серия длилась 1,5-3 сек. и включала односрезовый протокол импульсной последовательности градиентного эха (GRE – gradient echo). В качестве протокола применялся двумерный FLASH 2D (fast low-angle shot) в T1 ВИ, с толщиной среза 15 мм и разрешением 256x256 при поле зрения (field of view – FOV) 350-400 мм<sup>2</sup>. После завершения исследования проводилась постпроцессинговая обработка полученных данных в приложении «Mean Curve» программного обеспечения консоли аппарата Siemens Magnetom Avanto 1,5T.

Для каждого метода был разработан ряд признаков, которые впоследствии были проанализированы.

**Методы статистического анализа результатов.** Для обработки клинических данных и признаков по данным методов лучевой диагностики был применен пакет программ «АСТА», разработанный в лаборатории медицинской кибернетики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России для анализа медико-биологических данных. С помощью этих программ были проведены: бинарная статистика с вычислением коэффициентов Стьюдента, анализ на основании тестов хи-квадрат ( $\chi^2$ ) и точного критерия Фишера. Вычислялись коэффициенты информативности Вапника-Червоненкиса. Многофакторный анализ клиничко-лучевых признаков состоял в построении «решающих правил» (по методу Байеса), использующих различные наборы признаков. При многофакторном анализе каждый признак приобретал «весовой коэффициент информативности» (ВКИ), который определялся частотой встречаемости данного признака в группах НЗХС и ВЗХС. Для разграничения НЗХС и ВЗХС на основании совокупности признаков с их ВКИ создавалось «решающее правило» (по методу Байеса) для каждого метода исследования.

Диагностическую информативность метода в группах НЗХС и ВЗХС оценивали с помощью чувствительности, специфичности и точности, прогностической ценности положительного (ПЦПР) и отрицательного (ПЦОР) результатов. Чувствительность в контексте данного исследования – это способность метода выявлять группу НЗХС. Специфичность в контексте данного исследования – это способность метода выявлять группу ВЗХС. Точность – степень близости полученного результата к принятому опорному значению (в данном исследовании – к 100%).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### *Информативность рентгенографии в разграничении НЗХС и ВЗХС.*

Были проанализированы данные стандартной рентгенографии 63 пациентов с хондросаркомами (28 пациентов в группе НЗХС и 35 пациентов в группе ВЗХС). Для вычисления ВКИ использовались данные о 39 объектах, которые были включены в «обучающую выборку». Из них 16 объектов относилось к группе НЗХС и 23 – к группе ВЗХС. Остальные 24 объекта были включены в «экзаменационную» выборку (по 12 объектов в каждой группе).

Пороговое значение для разграничения групп НЗХС и ВЗХС составило 0. Признаки, характерные для группы ВЗХС, имеют значение меньше 0; признаки, характерные для группы НЗХС, имеют значение больше либо равное 0.

Для группы ВЗХС наиболее информативным был признак «нечеткость контура» с ВКИ «-289». Далее по информативности в порядке убывания следовали признаки: невозможность определить состояние коркового слоя (ВКИ «-230»); наличие смешанной деструкции (ВКИ «-208»); увеличение объема окружающих мягких тканей (ВКИ «-201»); уплотнение окружающих мягких тканей (ВКИ «-195»); разрушение коркового слоя с формированием внекостного компонента (ВКИ «-179»); сомнительные случаи, при которых невозможно определить наличие разволокнения коркового слоя (ВКИ «-161»); крупноочаговая деструкция кости (ВКИ «-150»); локализация опухоли в костях таза (ВКИ «-146»); локализация опухоли в позвонках (ВКИ «-110»); истончение/подрытие изнутри

коркового слоя более чем на половину (ВКИ «-110»); разволокнение коркового слоя (ВКИ «-110»); отсутствие плотных включений в структуре зоны деструкции (ВКИ «-101»); исход опухоли из кости «костной ножкой» (ВКИ «-98»).

Наиболее информативными признаками для выявления группы НЗХС стали следующие: отсутствие зоны деструкции кости по данным рентгенографии (ВКИ «+194»); отсутствие изменений со стороны коркового слоя (ВКИ «+154»); четкость контура (ВКИ «+98»); локализация опухоли в метафизе трубчатой кости (ВКИ «+98»); локализация опухоли в длинных трубчатых костях (ВКИ «+70»); «вздутие» коркового слоя с формированием тонкой периостальной скорлупы (ВКИ «+69»); локализация опухоли в эпиметадиафизе трубчатой кости (ВКИ «+69»); отсутствие увеличения объема окружающих мягких тканей (ВКИ «+47»); локализация опухоли в метадиафизе трубчатой кости (ВКИ «+40»); отсутствие уплотнения окружающих мягких тканей (ВКИ «+38»); наличие в структуре опухоли равномерных плотных включений (ВКИ «+15»).

**Таблица 4** – Показатели информативности стандартной рентгенографии

<b>Показатель</b>	<b>«Обучающая» выборка</b>	<b>«Экзаменационная» выборка</b>
Чувствительность	75%	58,3%
ПЦПР	80%	87,5%
Специфичность	87%	91,7%
ПЦОР	83,3%	68,8%
Точность	82%	75%

**Информативность рентгеновской компьютерной томографии в разграничении НЗХС и ВЗХС.** Были проанализированы данные рентгеновской компьютерной томографии с мультипланарной реконструкцией 62 пациентов с хондросаркомаами (28 пациентов в группе НЗХС и 34 – в группе ВЗХС). Для вычисления ВКИ использовались данные о 39 объектах, которые были включены в «обучающую» выборку. Из них на группу НЗХС приходилось 16 пациентов, на группу ВЗХС – 23. Остальные 23 объекта были включены в «экзаменационную» выборку (12 объектов в группе НЗХС и 11 – в группе ВЗХС).

Пороговое значение для разграничения групп НЗХС и ВЗХС составило 0. Признаки, характерные для группы ВЗХС, имеют значение меньше 0; признаки, характерные для группы НЗХС, имеют значение больше либо равно 0.

Для группы ВЗХС наиболее информативным был признак неоднородность структуры с ВКИ «-289». Далее по информативности в порядке убывания следовали следующие признаки: нечеткость контура (ВКИ «-283»); разрушение коркового слоя с формированием внекостного компонента (ВКИ «-219»); мелкоочаговая деструкция коркового слоя и потеря дольчатости структуры (ВКИ по «-179»); расположение опухоли параостально (ВКИ «-161»); рост опухоли «костной ножкой» (ВКИ «-154»); наличие внекостного компонента (ВКИ «-151»); локализация опухоли в костях таза (ВКИ «-147»); отсутствие в структуре опухоли плотных включений, а также наличие участков с разными видами минерализации (ВКИ по «-139»); отсутствие в структуре опухоли «хрящевых» оссификатов (также ВКИ «-139»); локализация опухоли в позвонках, а также в эпиметафизах длинных трубчатых костей (ВКИ по «-110»); локализация опухоли в лопатках (ВКИ «-70»); наличие разволокнения коркового слоя (ВКИ «-69»).

Наиболее информативными признаками для выявления группы НЗХС стали следующие: отсутствие внекостного компонента (ВКИ «+195»); неизменный корковый слой (ВКИ «+179»); однородность внутренней структуры (ВКИ «+89»); расположение опухоли в метафизе трубчатой кости (ВКИ «+85»); дольчатость структуры опухоли (ВКИ «+76»); четкость контура (ВКИ «+75»); «вздутие» коркового слоя с формированием тонкой периостальной скорлупы (ВКИ «+69»); расположение опухоли в эпиметадиафизе трубчатой кости (ВКИ «+69»); расположение опухоли в длинной трубчатой кости (ВКИ «+51»); расположение опухоли в метадиафизе трубчатой кости (ВКИ «+47»).

**Таблица 5** – Показатели информативности РКТ

<b>Показатель</b>	<b>«Обучающая» выборка</b>	<b>«Экзаменационная» выборка</b>
Чувствительность	81,25%	50%
ПЦПР	100%	100%
Специфичность	100%	100%
ПЦОР	88,5%	64,7%
Точность	92,3%	73,9%

***Информативность МРТ без внутривенного контрастирования (стандартной МРТ) в разграничении НЗХС и ВЗХС.*** Были проанализированы данные МРТ без внутривенного контрастирования 70 пациентов с хондросаркомаами (по 35 пациентов в группах НЗХС и ВЗХС). Для вычисления ВКИ использовались данные о 46 объектах, которые были включены в «обучающую» выборку. Из них на группы НЗХС и ВЗХС приходилось по 23 объекта. Остальные 24 объекта были включены в «экзаменационную» выборку (также по 12 объектов в каждой группе). Пороговое значение для разграничения групп НЗХС и ВЗХС составило 0. Признаки, характерные для группы ВЗХС, имеют значение меньше 0; признаки, характерные для группы НЗХС, имеют значение больше либо равное 0.

Для группы ВЗХС наиболее информативным была неоднородность структуры (ВКИ «-277»). Далее в порядке убывания следовали следующие признаки: разрушение коркового слоя с формированием внекостного компонента (ВКИ «-219»); отек окружающих мягких тканей (ВКИ «-201»); отсутствие дольчатости структуры опухоли (ВКИ «-195»); наличие перифокального отека костного мозга (ВКИ «-161»); расположение опухоли поверхностно (ВКИ «-160»); наличие «хрящевой шапочки» более 2 см (ВКИ «-155»); наличие «костной ножки» (ВКИ «-154»); локализация в костях таза (ВКИ «-147»); отсутствие жировых включений (ВКИ «-138»); нечеткий контур (ВКИ «-125»); локализация в позвонках (ВКИ «-110»); локализация в эпиметафизе трубчатой кости (ВКИ «-110»).

Наиболее информативными признаками для выявления группы НЗХС стали следующие: наличие в структуре опухоли жировых включений (ВКИ «+294»); отсутствие внекостного компонента (ВКИ «+235»); неизменный корковый слой (ВКИ «+208»); истончение коркового слоя менее чем на половину толщины (ВКИ «+179»); однородность структуры опухоли (ВКИ «+98»); локализация в метафизе трубчатой кости (ВКИ «+170»); локализация в трубчатой кости (ВКИ «+89»); отсутствие отека окружающих тканей (ВКИ «+83»); интрамедуллярная локализация опухоли (ВКИ «+79»); дольчатость структуры опухоли (ВКИ «+74»);

локализация опухоли в эпиметадиафизе трубчатой кости (ВКИ «+70»); ровность контура (ВКИ «+69») и «вздутие» коркового слоя (ВКИ «+69»).

**Таблица 6** – Показатели информативности МРТ без внутривенного контрастирования

Показатель	«Обучающая» выборка	«Экзаменационная» выборка
Чувствительность	87%	66,7 %
ПЦПР	95,2%	100%
Специфичность	95,6%	100%
ПЦОР	88%	75%
Точность	91,3%	83,3%

*Информативность МРТ с внутривенным контрастированием в разграничении НЗХС и ВЗХС.* Были проанализированы данные МРТ с внутривенным контрастированием 57 пациентов с хондросаркомами (22 пациента их группы НЗХС и 35 пациентов из группы ВЗХС). Для вычисления ВКИ использовались данные о 29 объектах, которые были включены в «обучающую» выборку. Из них на группу НЗХС приходилось 13 объектов, на группу ВЗХС – 16 объектов. Остальные 28 объектов были включены в «экзаменационную» выборку (9 из группы НЗХС и 19 – из группы ВЗХС). Пороговое значение для разграничения групп НЗХС и ВЗХС составило 0. Признаки, характерные для группы ВЗХС, имеют значение меньше 0; признаки, характерные для группы НЗХС, имеют значение больше либо равное 0.

Для группы ВЗХС наиболее информативным признаком было начало контрастирования опухоли по сравнению с магистральной артерией до 3 секунд (ВКИ «-283»). Далее в порядке убывания информативности следовали следующие признаки: гетерогенный характер накопления опухолью контрастного препарата (ВКИ «-239»); III тип кривой наиболее интенсивно контрастируемого участка опухоли (ВКИ «-170»); максимальная интенсивность накопления контрастного вещества (Peak Enhancement) участка опухоли более 100 (ВКИ «-129»); максимальная интенсивность накопления контрастного вещества (Peak Enhancement) всего объема опухоли более 50 (ВКИ «-88»); крутизна кривой накопления/выведения контрастного вещества (Steepest Slope – SS) участка

опухоли более 5 %/сек (ВКИ «-75»); максимальная толщина контрастированного ободка по периферии долек более 0,2 см (ВКИ «-70»); крутизна кривой накопления/выведения контрастного вещества (Steepest Slope – SS) всего объема опухоли до 3 %/сек (ВКИ «-60»); II тип кривой всего объема опухоли (ВКИ «-57»); крутизна кривой накопления/выведения контрастного вещества (Steepest Slope – SS) всего объема опухоли более 3 %/сек (ВКИ «-19»); максимальная интенсивность накопления контрастного вещества (Peak Enhancement) всего объема опухоли до 50 (ВКИ «-19»); III тип кривой всего объема опухоли (ВКИ «-17»); IV тип кривой всего объема опухоли (ВКИ «-16»); IV тип кривой наиболее интенсивно контрастируемого участка опухоли (ВКИ «-16»).

Наиболее информативным признаком для выявления группы НЗХС стало начало контрастирования опухоли по сравнению с магистральной артерией более 3 секунд (ВКИ «+98»). Далее в порядке убывания информативности следовали следующие признаки: II тип кривой наиболее интенсивно контрастируемого участка опухоли (ВКИ «+93»); максимальная интенсивность накопления контрастного вещества (Peak Enhancement) участка опухоли до 100 (ВКИ «+91»); I тип кривой наиболее интенсивно контрастируемого участка опухоли (ВКИ «+53»); V тип кривой всего объема опухоли (ВКИ «+53»); однотипный характер контрастирования во всех отделах опухоли (ВКИ «+32»); V тип кривой наиболее интенсивно контрастируемого участка опухоли (ВКИ «+24»); I тип кривой всего объема опухоли (ВКИ «+24»); крутизна кривой накопления/выведения контрастного вещества (Steepest Slope – SS) участка опухоли менее 5 %/сек (ВКИ «+21»); максимальная толщина контрастированного ободка по периферии долек до 0,2 см (ВКИ «+3»).

**Таблица 7 – Показатели информативности МРТ-ДК**

<b>Показатель</b>	<b>«Обучающая» выборка</b>	<b>«Экзаменационная» выборка</b>
Чувствительность	53,85	88,8%
ПЦПР	87,5%	88,85
Специфичность	93,75%	94,75
ПЦОР	71,43%	94,7%
Точность	75,86%	92,9%

**Информативность комплексного обследования пациентов в разграничении НЗХС и ВЗХС.** В выборку были включены пациенты с хондросаркомами, которым было проведено комплексное обследование, включающее данные рентгенографии, РКТ, МРТ и методики МРТ-ДК. Были проанализированы данные 55 пациентов с хондросаркомами (21 пациента из группы НЗХС и 34 пациентов из группы ВЗХС). Для вычисления ВКИ использовались данные о 34 объектах, которые были включены в «обучающую» выборку. Из них на группу НЗХС приходилось 11 объектов, на группу ВЗХС – 23 объектов. Остальные 22 объекта были включены в «экзаменационную» выборку (10 из группы НЗХС и 12 – из группы ВЗХС). Была проанализирована совокупность всех признаков, показавших свою информативность в предыдущих главах.

**Таблица 8** – Показатели информативности комплексного обследования пациентов

<b>Показатель</b>	<b>«Обучающая» выборка</b>	<b>«Экзаменационная» выборка</b>
Чувствительность	72,7%	50%
ПЦПР	100%	100%
Специфичность	100%	100%
ПЦОР	88,5%	70,6%
Точность	91,2%	77,3%

**Таблица 9** – Сравнение усредненных (для всего массива пациентов, которым было проведено комплексное обследование) показателей информативности различных методов обследования по данным комплексного обследования пациентов.

<b>Метод</b>	<b>Чувствительность</b>	<b>Специфичность</b>	<b>Точность</b>
Рентгенография	68%	89%	79%
РКТ	86,8%	100%	86%
МРТ без контрастирования	80%	97%	89%
МРТ с динамическим контрастным усилением	65%	94%	83%
Комплекс	62%	100%	86%

Во всех случаях специфичность метода (то есть способность метода выявлять группу ВЗХС) оказалась выше чувствительности (то есть его способности выявлять группу НЗХС).

## ВЫВОДЫ

1. Разработанное и проверенное «решающее правило», которое является суммой ВКИ статистически достоверных признаков, разграничивающих НЗХС и ВЗХС, позволило уточнить информативность (чувствительность, специфичность и точность) стандартной МРТ и МРТ-ДК.

2. Статистически достоверными признаками для ВЗХС оказались: неоднородность структуры опухоли, разрушение коркового слоя с формированием внекостного компонента, отек окружающих мягких тканей, отсутствие дольчатости структуры опухоли, наличие перифокального отека костного мозга, начало контрастирования опухоли по сравнению с магистральной артерией до 3 секунд.

3. Статистически достоверные признаки для выявления группы НЗХС следующие: наличие в структуре опухоли жировых включений, отсутствие внекостного компонента, неизмененный корковый слой, истончение коркового слоя менее чем на половину толщины, одинаковая структура опухоли в различных ее участках, начало контрастирования опухоли по сравнению с магистральной артерией более 3 секунд.

4. Сравнительная характеристика точности «решающих правил» МРТ и других методов лучевой диагностики в разграничении НЗХС и ВЗХС показала следующее. Наивысшая точность (частота правильной классификации НЗХС и ВЗХС в обеих выборках «обучающей и «экзаменационной») была в группе стандартной МРТ (без внутривенного контрастирования,) – 89%. далее следовали: группа комплексного обследования с применением всех методов – 86% и РКТ – 86%. Точность диагностики МРТ-ДК – составила 83%, рентгенодиагностики – 79%. При этом специфичность «решающих правил» для всех методов лучевой

диагностики и для комплекса (т.е. способность методов выявляться ВЗХС) оказалась выше чувствительности (т.е. способности методов выявляться НЗХС).

5. Для уменьшения количества ошибочных заключений патоморфологов в разграничении НЗХС и ВЗХС в алгоритм обследования до операции достаточно включать стандартную МРТ, поскольку преимуществ комплексного обследования пациента (по данным рентгенографии, РКТ, стандартной МРТ, дополненной МРТ-ДК) по сравнению со стандартной МРТ не выявлено.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Оптимальным методом обследования первичного пациента с подозрением на хрящеобразующую опухоль является стандартная методика МРТ, поскольку наше исследование не выявило преимуществ комплексного обследования пациентов с использованием всех методов лучевой диагностики (рентгенографии, РКТ, МРТ, МРТ ДК). Стандартная МРТ позволяет с высокой точностью выявить участок опухоли с наименьшей степенью дифференцировки.

2. Обследование пациента по данным лучевых методов диагностики должно проводиться до биопсии опухоли, т.к. именно по данным лучевых методов возможно выявление участка хондросаркомы с наименьшей степенью дифференцировки.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Федорова, А.В.** Трудности дифференциальной диагностики гетеротопического оссификата и мезенхимальной хондросаркомы: клиническое наблюдение. / А.В. Федорова, Н.В. Кочергина, И.В. Булычева, Я.А. Щипахина, Е.А. Сушенцов, А.С. Неред, А.Б.Блудов. // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. — 2017. — №2. — С. 50 – 56.

2. Сушенцов, Е.А. Индивидуальное эндопротезирование на основе 3D-технологий после резекции костей таза. / Е.А. Сушенцов, Э.Р. Мусаев, Д.И. Софронов, **А.В. Федорова**, А.М. Степанова, О.С. Ефименко, Г.Е. Дженжера, М.Д.

Алиев. // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. — 2017. — №3. — С. 14 – 20.

3. Мусаев, Э.Р. Вторичная хондросаркома таза. Клинический пример и обзор литературы. / Э.Р. Мусаев, Д.И. Софронов, Е.А. Сушенцов, Н.С. Бабкин, **А.В. Федорова**, С.А. Щипахин. // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. — 2017. — №4. — С. 17 – 22.

4. Булычева, И.В. Синовиальный хондроматоз позвоночника. Клиническое наблюдение. Обзор литературы. / И.В. Булычева, **А.В. Федорова**, Н.В. Кочергина, А.С. Неред, Я.А. Щипахина, А.Б. Блудов, Э.Р. Мусаев // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. — 2017. — №4. — С. 23 – 27.

5. **Федорова, А.В.** Возможности магнитно-резонансной томографии с контрастированием в уточнении степени дифференцировки хондросаркомы: клиническое наблюдение. / А. В. Федорова, Н. В. Кочергина, И. В. Булычева, Е. А. Сушенцов, А. С. Неред, Я. А. Щипахина, А. Б. Блудов. // Бюллетень сибирской медицины. — 2018. — №3. — С. 235 – 241.