

**федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н.Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

ФЕДОРОВА АЛЕКСАНДРА ВЛАДИМИРОВНА

**СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ
ХРЯЩЕОБРАЗУЮЩИХ ОПУХОЛЕЙ СКЕЛЕТА**

14.01.12 – онкология

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор

Кочергина Наталия Васильевна

Доктор медицинских наук

Булычева Ирина Владиславовна

Москва — 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. РОЛЬ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ В РАЗГРАНИЧЕНИИ ХОНДРОСАРКОМ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	9
1.1. Общая характеристика хондросарком.....	9
1.2. Особенности клинического ведения пациентов с хондросаркомами	14
1.3. Возможности МРТ в определении степени злокачественности хондросарком	16
1.4. Возможности рентгенологических методов (рентгенография, РКТ) в разграничении хондросарком различной степени злокачественности.....	24
1.5. Возможности радиоизотопных методов (РИД, ПЭТ/КТ) в диагностике хондросарком различной степени злокачественности	27
1.6. Оценка согласованности заключений рентгенологов и патоморфологов	31
1.7. Заключение	32
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ И СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА	35
2.1. Общая характеристика пациентов	35
2.2. Рентгенография	39
2.3. Рентгеновская компьютерная томография (РКТ).....	40
2.4. Магнитно-резонансная томография (МРТ).....	42
2.5. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография (ДВ-МРТ) ..	44
2.6. Магнитно-резонансная томография с динамическим контрастированием (МРТ-ДК).	44
2.7. Методы статистического анализа.	48
ГЛАВА 3. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НИЗКОЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ И ВЫСОКОЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ХОНДРОСАРКОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.....	50
3.1. Информативность клинических и анамнестических данных в разграничении НЗХС и ВЗХС	50

3.2. Информативность рентгенографии в разграничении НЗХС и ВЗХС	53
3.3. Информативность рентгеновской компьютерной томографии в разграничении НЗХС и ВЗХС.....	61
3.4. Информативность МРТ без внутривенного контрастирования в разграничении НЗХС и ВЗХС.....	69
3.5. Информативность диффузионно-взвешенной МРТ в разграничении НЗХС и ВЗХС.....	78
3.6. Информативность МРТ с внутривенным контрастированием в разграничении НЗХС и ВЗХС.....	80
3.7. Информативность комплексного обследования пациентов в разграничении НЗХС и ВЗХС	91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	93
ВЫВОДЫ	100
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	102

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы 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 [1]. Гистологически, на основании различных признаков (таких как клеточная плотность, размеры, форма и структура ядра опухолевых клеток, ядерно-цитоплазматическое отношение, митотическая активность, структура межклеточного вещества, инфильтративный рост и других – [2]) 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 дедифференцированные хондросаркомы [1]. Важной особенностью является риск озлокачествления доброкачественных хрящобразующих опухолей Grade 0. По литературным данным, риск возникновения вторичной хондросаркомы на фоне ранее существовавшей энхондромы составляет около 5% при солитарном поражении, а на фоне множественных энхондром при болезни Олье (множественный хондроматоз костей) и синдроме Маффуччи (врожденный ангиохондроматоз: сочетание различных сосудистых мальформаций с дисхондроплазией) увеличивается до 10-20%. Вторичные хондросаркомы на фоне ранее существовавшего костно-хрящевого экзостоза возникают с частотой около 1% при солитарном поражении, до 5% – на фоне множественных экзостозов. 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» [1]. 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 [3].

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 (Grade 0-1) возможно иссечение в пределах здоровых тканей [4]. Следует учитывать, что степень дифференцировки опухоли зачастую отличается при исследовании материала, полученного при биопсии на первичном этапе обследования, и послеоперационного материала [5]. Это объясняется гетерогенностью внутренней структуры опухоли, в которой одновременно могут присутствовать участки с различной степенью дифференцировки, и говорит о том, что при проведении биопсии материал был взят не из участка с наименьшей степенью дифференцировки. 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*. Наиболее

перспективным методом, более точно отражающим макроструктуру опухоли, 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 низкозлокачественных и высокозлокачественных форм хондросарком.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи:**

1. Разработать совокупность дифференциально-диагностических критериев («решающие правила») хондросарком высокой и низкой степени злокачественности для МРТ.

2. Определить информативность (чувствительность и специфичность) 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: НЗХС и ВЗХС. Отдельно анализировались клинические данные, признаки стандартной рентгенографии, рентгеновской компьютерной томографии, стандартной магнитно-резонансной томографии, качественные,

полуколичественные и количественные признаки методики МРТ-ДК.

Для разработки и проверки «решающего правила» вычислялись ВКИ различных признаков, отдельно для каждого диагностического метода, а также для клинических признаков. ВКИ вычислялись на «обучающей» выборке. Затем с помощью «решающего правила» определялась информативность разработанных признаков на «экзаменационной» выборке. Диагностическую точность 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 весовыми коэффициентами информативности (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 методов лучевой диагностики хрящобразующих опухолей различной степени злокачественности с результатами патоморфологических исследований.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Разработанные «решающие правила», основанные на совокупности ВКИ признаков различных лучевых методов, повысят качество дифференциальной диагностики НЗХС и ВЗХС, так как могут быть использованы как в обучающем процессе последипломного образования, так и в практической деятельности

врачей. Разработанные оптимальные алгоритмы обследования больных с хондросаркомаами улучшат качество дифференциальной диагностики, сократят время исследования и уменьшат его стоимость.

Основные положения, выносимые на защиту

1. 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.

2. Разработанные «решающие правила» представлены совокупностью различных признаков с их весовыми коэффициентами информативности (ВКИ). Совокупность признаков с их ВКИ позволяет отнести опухоль к группе НЗХС либо ВЗХС.

3. Сравнительный анализ информативности «решающих правил» различных лучевых методов позволяет обосновать алгоритм обследования больных с хондросаркомаами. В алгоритме обследования больных для дифференциальной диагностики НЗХС и ВЗХС наибольшей информативностью обладает комплексное обследование пациентов по данным всех диагностических методов (клинико-anamнестических данных, рентгенографии, РКТ, МРТ, в том числе МРТ-ДК с оценкой качественных, полуколичественных и количественных параметров).

Внедрение результатов исследования

Фрагменты работы неоднократно докладывались на съездах лучевых диагностов и научно-практических конференциях. 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.

ГЛАВА 1. РОЛЬ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ В РАЗГРАНИЧЕНИИ ХОНДРОСАРКОМ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Общая характеристика хондросарком

Хондросаркома – злокачественная опухоль, характеризующаяся способностью продуцировать хрящевую ткань. Как самостоятельная нозологическая единица хондросаркома впервые была описана в 1931 году [6], а в 1939 году Американской коллегией хирургов на основании этой работы выделена из группы остеосарком в отдельную нозологическую форму в классификации опухолей костей [7]. В структуре выявляемости опухолей, поражающих костную ткань у взрослых, хондросаркома занимает третье место после множественной миеломы и остеосаркомы, и составляет по данным различных исследований от 10-15% до 20-27% всех первичных опухолей костей [8, 9] [10, 11] [12]. Большинство хондросарком поражают кости, редко встречается внескелетный вариант опухоли [13]. Хондросаркомы подразделяются на типичные (англ. «conventional»), которые составляют до 90% всех хондросарком, и нетипичные разновидности, к которым относят такие особые гистологические формы хондросарком, как светлоклеточная, мезенхимальная и дедифференцированная.

По происхождению выделяют первичный вариант хондросаркомы (возникает в неизмененных костях) и вторичный (на фоне ранее существовавших процессов – энхондром, костно-хрящевых экзостозов, болезни Олье и др.). Важной особенностью является риск озлокачествления доброкачественных хрящеобразующих опухолей [1], при этом риск возрастает при множественном характере первичного поражения [14]. Вторичная хондросаркома на фоне ранее существовавшей энхондромы возникает, по разным источникам, в 5% при солитарном поражении, а на фоне множественных энхондром при болезни Олье (множественный хондроматоз костей) и синдроме Маффуччи (врожденный ангиохондроматоз: сочетание различных сосудистых мальформаций с дисхондроплазией) риск увеличивается до 10-20%. Вторичные хондросаркомы на

фоне ранее существовавшего костно-хрящевого экзостоза возникают с частотой около 1% при солитарном поражении, до 5-20% – на фоне множественных экзостозов [15].

По расположению в кости выделяют центральный (изначально внутрикостный) вариант хондросаркомы, и поверхностный. При этом в группу поверхностных хондросарком относят вторичные хондросаркомы на фоне костно-хрящевых экзостозов и экхондром, а также редкую первичную юстакортикальную разновидность хондросаркомы.

Гистологически, на основании различных признаков (таких как клеточная плотность, размеры, форма и структура ядра, ядерно-цитоплазматическое отношение, митотическая активность, структура межклеточного вещества и других – [2] [16]) выделяют 3 степени дифференцировки хондросарком (Grade 1-3) [17] [18] [19]. В последней классификации ВОЗ от 2013 г. введен новый термин «атипичная хрящевая опухоль / хондросаркома G1». Он используется в тех случаях, когда затруднительно однозначно отнести опухоль к доброкачественному или злокачественному варианту по данным лучевых и гистологических методов. По тактике лечения эти образования относят к низкозлокачественным хондросаркомам (НЗХС).

В отличие от многих разновидностей костных и мягкотканых сарком, степень дифференцировки хондросаркомы напрямую отражает ее клиническое течение [20] [21] [22] [23] [24] [25] [26] [27] [28] [29]. По-видимому, хондросаркома определенной степени дифференцировки является самостоятельным патогенетическим состоянием с предсказуемым биологическим потенциалом и ожидаемым клиническим проявлением [27] [30] [31].

Основным клиническим проявлением хондросаркомы является боль [7]. Поскольку опухоль растет относительно медленно, анамнез боли может быть длительный – от нескольких месяцев до нескольких лет. Стоит отметить, что боль является важным дифференциально-диагностическим критерием в разграничении доброкачественных и злокачественных хрящевых опухолей: энхондрома не сопровождается болью и, как правило, является случайной находкой, костно-

хрящевой экзостоз также не болезненен сам по себе, но может проявляться болью при объемном воздействии на близлежащие нервные структуры.

При расположении опухоли вблизи сустава может отмечаться ограничение его подвижности. Иногда хондросаркома сопровождается отеком, припухлостью и пальпируемой опухолью.

Хрящевые опухоли степени дифференцировки G1 (атипичные хрящевые опухоли) относятся к высокодифференцированным опухолям, обладают цитологическими характеристиками сходными с хондромой, отличия минимальны и субъективны в интерпретации патоморфолога [32, 33] [25] [34]. В целом, клеточность хондросарком G1 выше, чем при хондромах, встречается большее количество двуядерных элементов, клеток с «пухлыми» ядрами и «раскрытым» хроматином. Чаще при G1 можно обнаружить инфильтративную тенденцию роста с фокусами эрозии эндоста и внедрением в пространства между прилежащими структурами губчатой кости. В целом, атипичная хрящевая опухоль / хондросаркома G1 относится к медленно прогрессирующим, медленно растущим, локально агрессивным опухолям со склонностью к рецидивам [35].

Хондросаркома умеренной степени дифференцировки G2 отличается от атипичной хрящевой опухоли G1 повышением клеточности опухолевых структур. Распределение клеток в хрящевом матриксе может быть как равномерным, так и кластерообразным, с промежуточными матриксными бесклеточными пустотами. Опухолевые хрящевые клетки «пухлые», с «раскрытым» хроматином, ядра увеличены, в большинстве клеток присутствуют четко очерченные крупные ядрышки. Часто встречаются двуядерные клеточные элементы, появляются многоядерные клетки с резко атипичными ядрами. Чрезвычайно характерны миксоидные изменения матрикса. Хондросаркома G2 является локально агрессивной опухолью с высокой степенью вероятности местного рецидивирования. Незначительный процент (от 10 до 15% по данным различных авторов) [36] [34] опухолей метастазируют в легкие, реже в лимфатические узлы, печень. Типичным проявлением является местный рецидив с узлами в

прилежащих к основному очагу тканях. С увеличением количества рецидивов хондросаркомы G1, степень дифференцировки опухоли снижается до G2.

Низкодифференцированные высокозлокачественные хондросаркомы G3 характеризуются более высокой клеточностью, более выраженными признаками цитологической атипии клеток, а также митотической активностью. Большинство полей зрения имеют признаки умеренной степени дифференцировки G2, и лишь на отдельных участках опухоль может быть классифицирована как низкодифференцированная G3. Наличие митозов в хрящевой опухоли является важным признаком, опухоль, по всем критериям соответствующая умеренной степени дифференцировки G2, но с большим количеством митозов относится к низкодифференцированному варианту G3. Данные опухоли высоко агрессивны, обладают быстрым ростом и высокой склонностью к метастазированию – более чем в 50% случаев [37]. Тенденция к понижению степени дифференцировки рецидивов сохраняется, зачастую с увеличением числа рецидивов степень дифференцировки смещается с начальной G2 в сторону G3, далее опухоль способна трансформироваться в дедифференцированный вариант.

Дедифференцированная хондросаркома характеризуется наличием в структуре одновременно как компонента хрящевой опухоли, так и низкодифференцированного компонента по типу типичной остеосаркомы, недифференцированной плеоморфной саркомы либо фибросаркомы, причем отмечается четкая граница между компонентами опухоли. Прогноз пациентов с дедифференцированной хондросаркомой наименее благоприятный [38]. Данные генетического анализа дедифференцированной хондросаркомы говорят о едином происхождении обоих компонентов, т.к. в них обоих имеются одинаковые генетические aberrации с наличием дополнительных изменений в дедифференцированном участке [39] [40] [41] [42].

Мезенхимальная хондросаркома также характеризуется наличием в опухоли двух компонентов различной структуры: хрящевого и недифференцированного мелкоклеточного [1]. Данные опухоли также характеризуются определенными хромосомными аномалиями [43] [44] [45].

Для светлоклеточных хондросарком характерна особая гистологическая картина с наличием в ее структуре клеток со светлой, «пустой» цитоплазмой. Опухоль характеризуется отсроченным метастазированием в легкие, что диктует необходимость длительного контроля данных пациентов [46]. Опухоль также характеризуется специфическими хромосомными нарушениями [47] [48] [49] [50].

По классификации ВОЗ 2013 г. [1], к низкоккачественным хондросаркомам (НЗХС) относят хондросаркомы G1 и такую отдельную гистологическую разновидность хондросаркомы, как светлоклеточная хондросаркома; к высококкачественным хондросаркомам (ВЗХС) относят хондросаркомы G2-3, а также мезенхимальные и дедифференцированные хондросаркомы [1] [12] [51]. В группу опухолей хрящевой природы относят также целый ряд доброкачественных процессов, характеризующихся способностью продуцировать хрящевую ткань: костно-хрящевые экзостозы, хондромы (энхондромы и экхондромы), остеохондромиксомы, подногтевые экзостозы, причудливая аномальная остеохондроматозная пролиферация (болезнь Нора), синовиальный хондроматоз. В группу хрящевых опухолей промежуточной степени злокачественности относят хондробластому (которая способна метастазировать в легкие) и хондромиксидную фиброму (которая характеризуется локально агрессивным ростом). Все эти процессы не относятся к злокачественным опухолям костей, однако требуют дифференциальной диагностики с хондросаркомами.

НЗХС следует дифференцировать с указанными выше доброкачественными хрящевыми опухолями, а также с такими опухолями, как гигантоклеточная опухоль и фиброзная дисплазия. ВЗХС дифференцируют с другими злокачественными опухолями костной ткани – остеосаркомами, опухолями семейства саркомы Юинга / примитивными нейроэктодермальными опухолями (ОССЮ/ПНЭО).

1.2. Особенности клинического ведения пациентов с хондросаркомами

Определение степени злокачественности хрящеобразующей 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 [16] [3] [52] [53] [54] [55] [56] [5] [57]. С понижением степени дифференцировки хондросаркомы повышаются риски локального рецидивирования и метастазирования, а также увеличивается смертность [34] [58] [52] [59] [56]. Именно поэтому с точки зрения выбора тактики лечения, наиболее важно точно дифференцировать высокозлокачественные опухоли от опухолей низкой степени злокачественности и доброкачественных процессов. Методом выбора для лечения хондросарком всегда является хирургический, т.к. опухоль (за исключением ее мезенхимальной и дедифференцированной разновидностей) показывает низкую чувствительность к воздействию лучевой терапии и химиотерапии [4] [60] [22] [7] [5]. Для опухолей высокой степени злокачественности (Grade 2-3) методом выбора является радикальное иссечение опухоли и ее удаление единым блоком [4] [61] [52], при доброкачественных опухолях и НЗХС (Grade 0-1) возможно иссечение в пределах здоровых тканей с последующей локальной терапией (криотерапия, фенолизация) [62, 63] [64] [65]. В настоящий момент теряет значимость точное разграничение хондром (G0) и НЗХС (G1), т.к. с введением термина «атипичная хрящевая опухоль» процессы, подозрительные в отношении хондросаркомы G1, рекомендуется вести как НЗХС [4].

В настоящий момент ведется также поиск таргетной терапии для пациентов с хондросаркомами [66] [67].

При адекватном объеме хирургического вмешательства прогноз пациентов достаточно благоприятный. По данным Nuvos [68], 5-летняя выживаемость больных со злокачественными хрящевыми опухолями вне зависимости от объема операции составляет 79%, 10-летняя – 76%; по данным клиники Мейо [3] – 77% и

66% соответственно. Степень дифференцировки опухоли коррелирует с выживаемостью пациентов. По данным недавнего японского исследования 2015 г. Konishi и соавторов [5] 5-летняя и 10-летняя выживаемость больных составляла соответственно 98,7% и 95,1% для опухолей со степенью дифференцировки опухоли G1, 84,5% и 71,7% – для G2, и 33,1% и 33,1% – для G3. Результаты этого исследования не противоречат данным предыдущих исследований, в которых отмечались следующие сроки 5-летней выживаемости: 89-96% (G1), 63-90% (G2), 39-80% (G3), и сроки 10-летней выживаемости: 77-95% (G1), 58-85% (G2), 29-50% (G3) [16] [52] [55] [56] [69].

Для тактики ведения данных пациентов также немаловажно, что именно для хондросарком свойственно упоминавшееся ранее рецидивирование опухоли с понижением степени дифференцировки в приблизительно 13% случаев [4] [3] [16] [70].

Следует учитывать, что степень дифференцировки опухоли зачастую отличается при исследовании материала, полученного при биопсии на первичном этапе обследования, и послеоперационного материала. По данным японского исследования 2015 г. Konishi и соавторов [5], куда вошло 69 пациентов с хондросаркомами различной степени злокачественности, в 37,7% случаев степень злокачественности опухоли по итогам исследования послеоперационного материала оказалась выше, в оставшихся 62,3% не изменилась. Сходные результаты на меньшей выборке (39 пациентов) были получены в 2003 году в исследовании Lerma и соавторов [71] – совпадение степени дифференцировки при анализе биопсийного и послеоперационного материала составляло 85%, в оставшихся 15% степень дифференцировки также понижалась при исследовании операционного материала. Аналогичные результаты были получены в 2013 г. Yoshimura и соавторами [72]. В этом исследовании у половины пациентов с степенью предоперационной дифференцировки G1 отмечалось ее понижение до G2 при анализе послеоперационного материала (6 из 12 пациентов).

Ошибки в установлении степени дифференцировки хондросаркомы на этапе биопсии объясняются в первую очередь гетерогенностью структуры опухоли, что

было описано Dahlin еще в 1956 г. [73]. О том, что в хондросаркоме одновременно могут присутствовать участки с различной степенью дифференцировки, писали также Mirra и соавторы [74], при этом отмечалось, что подобное строение опухоли может говорить о ее прогрессии из более дифференцированной в менее дифференцированную. Понижение степени дифференцировки на этапе анализа операционного материала свидетельствует о том, что при проведении биопсии материал был взят не из участка с наименьшей степенью дифференцировки [58] [75]. Важно отметить, что многократное проведение биопсии опухоли крайне нежелательно, т.к. влечет за собой повышение риска локального рецидивирования и метастазирования [76]. 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.

Интересные результаты показало исследование 2009 года Jennings и соавторов [12], в которое вошло 78 пациентов. При постановке точной степени дифференцировки (grade 1, 2 либо 3) совпадение результатов анализа материала при биопсии и послеоперационного материала составило 86%. В то время как при постановке степени злокачественности (разделение хондросарком на НЗХС и ВЗХС без точного определения степени дифференцировки) процент совпадения диагнозов увеличивался до 94%. При этом стоит отметить, что для выбора тактики хирургического лечения принципиальное значение имеет именно степень злокачественности опухоли, а не точная степень ее дифференцировки.

1.3. Возможности МРТ в определении степени злокачественности хондросарком

В вопросе выбора места наименьшей степени дифференцировки опухоли 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*. Наиболее перспективным методом, более точно отражающим макроструктуру опухоли, является магнитно-резонансная томография (МРТ).

Первые результаты работ, основанных на сопоставлении данных МРТ и патоморфологических исследований хондросарком, появились в начале 90-ых годов. В исследовании 1992 г. Varma DG и соавторов [77] впервые были проведены МР-патоморфологические сопоставления – сравнены данные МРТ и патоморфологического исследования операционного материала. В исследование вошел 21 пациент с хондросаркомой, прошедший хирургическое лечение. Кроме того, у всех пациентов данные были сопоставлены также с рентгенографией, а в 13 случаях – с данными рентгеновской компьютерной томографии (РКТ). В исследовании было показано, что МРТ дает более точную информацию о распространенности и внутренней структуре опухоли, чем рентгенография и РКТ. В частности, МРТ позволила выявить дольчатость структуры хондросарком, автором были описаны сигнальные характеристики хрящевой ткани, а также описаны особенности ее контрастирования (накопление контрастного препарата по периферии хрящевых долек в фиброваскулярных септах). МРТ также позволяла выявить в структуре опухоли кистозный компонент и зоны некроза. Были также точно выявлены границы опухоли как в пределах кости (внутрикостная протяженность), так и от окружающих мягких тканей. Однако рентгенологические методы показали большую точность в выявлении участков минерализации в структуре опухоли, а также характера изменения коркового слоя опухоли. Полученные данные не позволяли выявить достоверных различий в лучевом отображении гистологических типов хондросарком, а также установить степень дифференцировки. В том числе, в исследовании было показано, что размер опухоли не коррелирует с степенью дифференцировки опухоли, т.к. опухоль наибольшего размера в данной выборке имела степень дифференцировки G1. В исследовании было высказано предположение, что НЗХС характеризуются оссификацией во всем объеме опухоли и не распространяются в окружающие

мягкие ткани, в то время как ВЗХС, напротив, имеют в своей структуре лишённые минерализации участки и формируют внекостные компоненты. Однако статистического обсчета этих данных проведено не было.

В 1993 г. Geirnaerdт и соавторы [78] провели сопоставление данных МРТ с внутривенным контрастированием и результатов патоморфологического исследования. В исследование вошло 34 пациента с хондросаркомами и доброкачественными хрящевыми опухолями. Стоит отметить, что в данном исследовании к ВЗХС были отнесены только опухоли со степенью дифференцировки G3; хондросаркомы G1 и G2 были отнесены к НЗХС, что противоречит современной классификации хондросарком. Доброкачественные костно-хрящевые экзостозы (3 случая) накапливали контрастный препарат по периферии «хрящевой шапочки» в виде тонкого ободка, чему по данным патоморфологического исследования соответствовала фиброваскулярная ткань, покрывающая аваскулярный хрящ. В структуре самой «хрящевой шапочки» сосуды не выявлялись. 22 из 27 НЗХС (в данном исследовании – G1 и G2) накапливали контрастный препарат септально – только по периферии отдельных хрящевых долек, чему по данным патоморфологического исследования также соответствовала фиброваскулярная строма вокруг отдельных хрящевых долек. Три из 27 НЗХС накапливали контрастный препарат только по периферии, аналогично костно-хрящевым экзостозам. Из 4 ВЗХС одна характеризовалась гетерогенным накоплением контрастного препарата (по данным патоморфологического исследования – дедифференцированная хондросаркома: небольшой участок хондросаркомы grade 2 в сочетании с участком фибросаркомы). Оставшиеся 3 ВЗХС характеризовались гомогенным накоплением контраста (1 случай) и гетерогенным с участками гомогенного контрастирования по типу узлов (2 случая). Эти три хондросаркомы имели степень дифференцировки grade 3, микроскопически дифференцированных хрящевых долек, разделенных фиброваскулярными септами, не выявлялось – опухоли были представлены гомогенными опухолевыми массами с участками некроза. Таким образом, в данном исследовании было показано, что

дифференцированный, организованных в дольки хрящ накапливает контрастный препарат по периферии долек, в фиброваскулярных перегородках. Было высказано предположение, что этот критерий может являться значимым в разграничении НЗХС и ВЗХС.

В 1995 г. Veuckeleer и соавторы [79] провели исследование на выборке из 79 хондросарком и 79 опухолей другой гистологической природы. Задачами стояло определение возможностей МРТ в разграничении хрящевых и не хрящевых опухолей, а также в разграничении хрящевых опухолей различной степени дифференцировки. Исследование выявило относительно высокую чувствительность и меньшую специфичность МРТ (92,3% и 76,5% соответственно) в разграничении энхондром и НЗХС по комбинации следующих признаков: наличие в структуре септ с низкой интенсивностью МР-сигнала в режиме T2 и накопления в них контрастного препарата по типу «колец и полуколец». В исследовании не приведено количественных показателей разграничения НЗХС и ВЗХС, авторы лишь отмечают, что для постановки диагноза ВЗХС в большинстве случаев достаточно данных рентгенологических методов.

В 1996 г. в исследовании Veuckeleer и соавторов [80] на выборке из 68 пациентов была оценена информативность МРТ в дополнении к рутинному рентгенологическому исследованию у пациентов с хондросаркомами. Авторами был сделан вывод, что несмотря на дополнительные возможности МРТ, стандартная рентгенография является достаточно информативным методом для диагностики хрящеобразующих опухолей на первичном этапе. По данным авторов, разграничение хрящевых опухолей на доброкачественные и злокачественные, а также на высоко- и низко-дифференцированные возможно уже по данным планарной рентгенографии. МРТ позволяла более точно оценить локальную распространенность опухолевого процесса, а также показывала свою информативность в «сложных» диагностических ситуациях (например, при подозрении на озлокачествление предшествующего доброкачественного процесса).

В исследовании 1997 г. Janzen и соавторов [81] на выборке из 23 пациентов было проанализировано изменение МР-сигнала костного мозга вокруг хрящевой опухоли, а также изменение МР-сигнала мягких тканей на уровне поражения. В данном исследовании также к ВЗХС были отнесены только опухоли со степенью дифференцировки G3. По данным исследования, для энхондром не было характерно изменение МР-сигнала как вокруг опухоли, так и в мягких тканях на уровне поражения. Изменение МР-сигнала костного мозга вокруг опухоли (по типу отека) отмечалось как при НЗХС, так и при ВЗХС (таким образом, признак не имеет диагностической ценности в разграничении НЗХС и ВЗХС). Однако изменение МР-сигнала мягких тканей на уровне поражения достоверно чаще встречалось при ВЗХС по сравнению с НЗХС. При этом авторы отмечают, что протяженность данных изменений также была больше при ВЗХС. Дополнительно авторы уточняют, что данные изменения лучше определялись в последовательности STIR по сравнению с режимом T2. В завершение, авторы проводят сопоставление данных МРТ с результатами патоморфологического исследования. Изменение сигнала от костного мозга вокруг опухолей соответствовало фибро-вазкулярным и хроническим воспалительным изменениям, в структуре которых во всех случаях опухолевых клеток выявлено не было. Изменение МР-сигнала мягких тканей на уровне поражения во всех случаях соответствовало их отеку, также без признаков опухолевой инфильтрации.

Murphey и соавторы в 2003 г. опубликовали статью [11], посвященную сопоставлению данных лучевых методов исследования с данными патоморфологического исследования. В статье были охарактеризованы различные типы хондросарком на основании наблюдений авторов, при этом статистических расчетов в данном исследовании не проводилось. Большая часть статьи посвящена разграничению энхондром и хондросарком, однако упоминалась также дифференциальная диагностика между НЗХС и ВЗХС без упоминания о степени дифференцировки. В частности, отмечалось, что ВЗХС чаще имеют в своей структуре крупные неминерализованные участки, а также характеризуются литической деструкцией кости без четких контуров по типу «изъеденности

молью». Кроме этого, авторы называли большой размер внекостного компонента отличительной чертой ВЗХС, а также особенности структуры этого компонента на МРТ в режиме T2 (несколько более низкий МР-сигнал). Авторы говорят и об особенностях контрастирования ВЗХС: наличие в их структуре участков более интенсивного контрастирования (диффузного либо в виде «узлов»). Также в статье отмечалась большая информативность РКТ в выявлении внекостного компонента по сравнению с рентгенографией, а к преимуществам МРТ относили ее возможности в оценке состояния окружающих мягких тканей. Отмечалась высокая информативность обоих методов в оценке состояния коркового слоя кости (также по сравнению с рентгенографией).

В 2009 году в исследовании Нye Jin Yoo и соавторов [82] было проанализировано 42 случая хондросарком (28 НЗХС G1 и 14 ВЗХС G2-3). При однофакторном анализе были выделены следующие признаки, позволяющие разграничить эти группы хондросарком: наличие в центральном отделе неконтрастируемой зоны с кровоизлияниями, некрозом или миксоматозом (достоверно чаще у ВЗХС); наличие в структуре жировых включений (достоверно чаще в НЗХС); сохранная дольчатость внутренней структуры (достоверно чаще у НЗХС); формирование внекостного компонента (достоверно чаще у ВЗХС); наличие в центральном отделе крупной зоны, не накапливающей контрастный препарат (достоверно чаще у ВЗХС). При патоморфологическом исследовании неконтрастируемой зоне с высокой интенсивностью МР-сигнала в режиме T1 в ВЗХС соответствовали либо участки кровоизлияния, либо некроза или миксоматоза. При многофакторном регрессионном анализе подтвердили свою значимость такие признаки, как наличие внекостного компонента и жировых включений. Кроме того, в исследовании было показано, что с понижением степени дифференцировки хрящевые опухоли на отдельных участках в целом теряют специфические признаки, говорящие об их хрящевой природе, такие как дольчатость структуры и контрастирование по периферии отдельных долек (в виде септ).

В российском исследовании 2011 г. Берченко и Шугаевой [83] было проанализировано 458 хондросарком, которые были разделены на 3 группы в

соответствии со степенью дифференцировки. Исследование было посвящено патоморфологическим аспектам диагностики, и в нем не была проанализирована корреляция между лучевыми методами и степенью дифференцировки опухоли, однако описательно были даны характеристики лучевых методов для хондросарком низкой степени злокачественности. Как важные признаки авторы выделили следующие: четкие границы поражения, «вздутые» контуры кости, утолщение кортикального слоя кости на уровне поражения (что авторы связывают с инфильтративным ростом опухоли по гаверсовым и фолькмановским каналам). В данном исследовании авторы также говорят о том, что для оценки локальной распространенности опухоли наиболее информативна МРТ.

В крупном британском исследовании 2013 г. Douis и соавторов [84] были проанализированы МР-признаки отличия НЗХС от ВЗХС. В исследование вошли 179 случаев центральных хондросарком длинных трубчатых костей. При однофакторном анализе были выделены следующие значимые признаки в разграничении НЗХС и ВЗХС: утолщение коркового слоя, деструкция коркового слоя, увеличение поперечных размеров кости, наличие активной (сопровождающейся отеком периоста) периостальной реакции, реактивный отек костного мозга и реактивный отек прилежащих мягких тканей вокруг опухоли, увеличение объема окружающих мягких тканей за счет отека, наличие внекостного компонента. Средний размер для НЗХС составлял в исследовании 5,5 см, средний размер ВЗХС – 11,8 см. При многофакторном анализе свою статистическую значимость в данном исследовании показали следующие признаки: увеличение поперечных размеров кости, наличие периостальной реакции, наличие внекостного компонента и размер опухоли. Стоит подчеркнуть, что в данном исследовании проводился анализ МРТ без внутривенного контрастирования.

Одним из основных недостатков исследования Douis и соавторов, по их же словам, был анализ данных МРТ без контрастного усиления. Работ, посвященных дифференциальной диагностике между группами НЗХС (G1) и ВЗХС (G2-G3) по данным МРТ с контрастом, нами не найдено. Однако представляет интерес

исследование 2000 г. Geirnaerdт и соавторов [85], в котором были проанализированы различия хондросарком и доброкачественных хрящеобразующих опухолей по данным МРТ с динамическим контрастным усилением на выборке из 37 пациентов. Были выделены следующие признаки: ранее (в пределах 10 секунд) начало контрастирования у хондросарком (чувствительность признака – 89%, специфичность – 84%) и ранее экспоненциальное (быстрое прогрессивное) накопление контраста хондросаркомами (чувствительность признака – 61%, специфичность – 95%). Авторы объясняют полученные результаты морфологическими особенностями данных опухолей: отсутствием новообразованных опухолевых сосудов между хрящевыми дольками энхондром и, напротив, наличием фиброваскулярной стромы между дольками хондросарком [74, 85]. По данным этого исследования, зоны хондросарком, накапливающих контрастный препарат не по периферии долек в виде септ, а “узловато” (в виде очагов), имели наименьшую степень дифференцировки.

Также в 2013 г. в уже упоминавшемся ранее исследовании Yoshimura и соавторов [72] были проанализированы результаты методов лучевой диагностики в разграничении НЗХС и ВЗХС на небольшой выборке пациентов (17 человек). У НЗХС чаще встречался симптом оссификации по типу «колец и полуколец» практически во всем объеме опухоли по данным рентгенографии и РКТ (чувствительность 67%, специфичность 100%). В то же время в ВЗХС этот симптом выявлялся только в отдельных участках опухоли (что еще раз подтверждает гетерогенную внутреннюю структуру опухоли; чувствительность 100%, специфичность 67%). Также для ВЗХС было более характерно подрывие изнутри коркового слоя (чувствительность 80%, специфичность 83%) и его разрушение с формированием внекостного компонента (чувствительность 100%, специфичность 67%). По данным МРТ для НЗХС было характерно наличие в структуре жировых включений в режиме T1 (чувствительность 67%, специфичность 90%), а также при контрастировании отмечалось накопление контрастного препарата по типу «колец и полуколец» большей частью опухоли

(чувствительность 67%, специфичность 100%). Для ВЗХС же был отмечен признак формирования внекостного компонента, а симптом «колец и полуколец» при контрастировании выявлялся только в отдельных участках опухоли, а не во всем ее объеме, как в НЗХС.

1.4. Возможности рентгенологических методов (рентгенография, РКТ) в разграничении хондросарком различной степени злокачественности

Работы по сопоставлению данных методов лучевой диагностики и патоморфологического исследования проводились и до внедрения МРТ в повседневную клиническую практику, однако анализ рентгенограмм, РКТ и радиоизотопных методов показал их меньшую информативность.

Исследователи отмечали достаточно высокую информативность рентгенографии в оценки внутрикостной распространенности опухоли [86], в то же время для оценки внекостного компонента рекомендовали проведение РКТ [87]. В ряде исследований [88] [89] [90] край опухоли (четкий или нечеткий) рассматривался как дифференциально-диагностический критерий между доброкачественными и злокачественными процессами. Согласно Feldman [91], интенсивность минерализации в хрящевой опухоли по данным РКТ коррелировала со степенью ее дифференцировки (чем выше степень минерализации опухоли, тем выше степень ее дифференцировки). Также именно РКТ позволяла выявить в структуре опухоли участок некроза, наличие которого говорило в пользу злокачественности анализируемой хрящевой опухоли.

Lodwick и соавторы в 1980 г. [86] предложили классификацию первичных опухолей костей по типу деструкции по данным рентгенографии, известную в настоящее время как классификация литических типов деструкции по Lodwick. В ней было выделено 3 типа деструкции, 1 тип подразделялся на 3 подгруппы. Типу 1А соответствовала «географическая» деструкция с наличием тонкого склеротического ободка по периферии. Типу 1В – «географическая» деструкция с четким, ровным, но не склерозированным контуром. Типу 1С – «географическая» деструкция с четким неровным контуром. Типу 2 – деструкция по типу

«изъеденности молью» кости (литическая с нечетким неровным контуром). Типу 3 – неоднородная мелкоочаговая литическая деструкция с нечетким неровным контуром. По данным авторов, в случае хондросарком (119 наблюдений) тип деструкции обратно коррелировал с 5-летней выживаемостью пациентов (типу 1 соответствовала высокая выживаемость, для типа 3 выживаемость снижалась). Сопоставления данных с степенью дифференцировки опухолей проведено не было, однако авторы утверждают, что определение типа деструкции может прогнозировать биологическое поведение опухоли наравне с определением ее степени дифференцировки.

В 1984 г. Rosenthal и соавторы [36] проанализировали 20 случаев хондросарком: данные рентгенологических методов (рентгенографии и РКТ) были сопоставлены с данными патоморфологии. Авторами были выделены следующие критерии отличия ВЗХС от НЗХС: нечеткий неровный контур опухоли, концентрический характер роста опухоли, наличие крупного внекостного компонента, неравномерность и неоднородность оссификации в структуре опухоли (в том числе наличие в ее структуре крупных неоссифицированных участков), наличие в структуре зоны некроза (участков жидкостной плотности). Стоит отметить, что ни один из этих признаков сам по себе не являлся достоверным критерием выявления ВЗХС, однако по совокупности этих критериев постановка диагноза ВЗХС становилась возможной: авторами была разработана система «malignancy index» – «индекса злокачественности», для вычисления которого каждому из перечисленных выше признаков присваивался 1 балл, значение до 1,5 баллов соответствовало НЗХС, более 1,5 – ВЗХС.

В этом же исследовании [36] 11 из 20 пациентам была проведена ангиография. Ее результаты не были проанализированы статистически, однако авторы отмечают, что 4 из 6 ВЗХС были гиперваскулярны, а 4 из 5 НЗХС были гиповаскулярны.

В 1986 г. в исследовании Brown и соавторов [92] на данных РКТ был проанализирован характер вовлечения в опухолевый процесс коркового слоя

кости. В исследование были включены различные опухоли костей, в том числе 15 хондросарком. Были выделены 3 типа деструкции коркового слоя: к 1 типу относилось ремоделирование коркового слоя по типу тонкой периостальной скорлупы вокруг опухоли; к 2 типу – локальное нарушение целостности коркового слоя с распространением опухоли в окружающие мягкие ткани в виде внекостного компонента; к 3 типу – распространение опухоли в окружающие мягкие ткани при сохранном корковом слое, как правило, опухоль окутывала корковый слой снаружи (вероятно, авторы имели ввиду распространение опухоли через гаверсовы каналы при сохранной целостности коркового слоя – симптом «окутывания»). Отмечалось следующее распределение хондросарком по типам деструкции коркового слоя: к 1 типу относилось 4 опухоли, к 2 типу – 5, к 3 типу – 6 хондросарком. Отмечалась корреляция данных результатов с степенью дифференцировки опухоли: большинство опухолей 1 типа классифицировались как хондросаркомы G1, 2 типа – как G2, и 3 типа – как G3.

В немецком исследовании 1989 г. Reuther и соавторов [93] проанализировано 50 случаев вторичных хондросарком на фоне костно-хрящевых экзостозов. Результаты рентгенологических методов сопоставляли с данными патоморфологического исследования. В данном исследовании не было установлено связи между типом и особенностями минерализации в опухоли и ее гистологическим строением.

Jurik и соавторы в 1995 г. [94] провели исследование на выборке из 49 пациентов с хондросаркомами, в котором сопоставляли результаты рентгенографии с степенью дифференцировки опухоли. Авторами были выделены типичные и нетипичные рентгенологические признаки хондросарком. К типичным была отнесена литическая деструкция кости с крапчатой минерализацией в структуре для центральных хондросарком, а также наличие околокостно расположенной опухоли мягкотканной рентгенологической плотности с нечетким контуром, с оссификатами в структуре – для периферических хондросарком (т.е. вторичных на фоне костно-хрящевых экзостозов и поверхностных). К нетипичным признакам интрамедулярных и

периферических хондросарком относилась литическая деструкция без крапчатой оссификации, периостальное костеобразование, а также изначально пластическая деструкция. По результатам исследования был сделан вывод, что нетипичные проявления достоверно чаще встречались у пациентов с степенью дифференцировки G2-G3 (ВЗХС) и, соответственно, с большей частотой рецидивов и метастазов. Авторы исследования также отмечают высокую информативность РКТ и МРТ в определении локальной распространенности опухоли, в связи с чем рекомендуют дополнять рутинную рентгенографию при хондросаркомах одним из данных методов.

В 2016 г. Kang и соавторы [95] проанализировали данные 6 НЗХС и 25 ВЗХС у пациентов с хондросаркомой тазовой локализации. По данным авторов, у НЗХС чаще встречались такие признаки, как однородная (равномерная) оссификация по типу полуколец и арок, а у ВЗХС – неоднородная гетерогенная оссификация с наличием неминерализованных участков и разрушение коркового слоя с формированием внекостного компонента. Из-за небольшой и неравнозначной выборки пациентов выводов о статической значимости данных признаков сделано не было.

1.5. Возможности радиоизотопных методов (РИД, ПЭТ/КТ) в диагностике хондросарком различной степени злокачественности

Радиоизотопная диагностика (РИД) не показала свою значимость в уточнении степени дифференцировки хондросарком [96]. По данным Douis и соавторов [97], РИД также не дает значимой дополнительной информации в оценке распространенности процесса в скелете (из 195 наблюдений хондросарком вторая опухоль (множественность поражения) по данным метода была выявлена только в одном случае).

Ряд исследований был посвящен поиску отличий между доброкачественными и злокачественными хрящевыми опухолями по данным РИД. В 1995 г. Kobayashi и соавторы [98] на выборке из 37 пациентов по данным РИД с Tc-99m показали, что для большинства хондросарком свойственно

высокоинтенсивное накопление радиофармпрепарата (РФП), в то время как для доброкачественных хрящевых процессов – низкое, либо полное его отсутствие. Аналогичное исследование на выборке из 22 пациентов провели в 2002 г. Hendel и соавторы [99], однако были получены другие результаты: достоверной разницы в накоплении РФП доброкачественными и злокачественными процессами выявлено не было. В обеих группах большинство опухолей (73%) характеризовались относительно высоким накоплением РФП, в оставшихся случаях и те и другие не накапливали Tc-99m.

В ранее упоминавшемся ранее исследовании Murphey и соавторов (2000 г.) был выделен визуальный критерий, значительно более часто встречающийся у хондросарком по сравнению с энхондромами (накопление РФП более высокое, чем в переднем верхнем отделе гребней подвздошных костей) [11]. Также было отмечено, что в хондросаркомах отмечается более гетерогенная гиперфиксация РФП.

В 2005 г. Higuchi и соавторы [100] провели на 22 пациентах исследование с метаболитом thallium-201 (Tl-201). Оценка результатов проводилась по шкале, в которой 0 соответствовало отсутствию гиперфиксации РФП, а 4 – гиперфиксация сопоставимая с накоплением сердцем. Все случаи НЗХС (3 энхондромы G0 и 8 хондросарком G1), а также большинство хондросарком G2 (4 из 5) получили оценку 0. Оставшийся один случай хондросаркомы G2, а также единственный случай G3 получили оценку 1, оценки 2 и 3 получили случаи мезенхимальной и дедифференцированной хондросарком. Авторами был сделан вывод, что отсутствие накопления Tl-201 говорит о том, что у пациента, вероятнее всего, имеет место НЗХС.

В 2010 г. Кауа и соавторы [101] провели исследование с тем же метаболитом (Tl-201) на выборке из 19 пациентов. Пациенты были разделены на группы в соответствии со степенью дифференцировки хондросарком. Во всех случаях хондросаркомы G3 (7 пациентов), а также в 2 из 5 случаях хондросаркомы G2 отмечалось повышение накопления РФП. В оставшихся 3 случаях хондросарком G2 и во всех 7 случаях хондросарком G1 гиперфиксации

РФП не отмечалось. Данные результаты говорят о том, что метод позволяет выделить НЗХС и хондросаркомы G3, в то же время остается сложность диагностики хондросаркомы G2.

Таким образом, достоверных данных о различии в накоплении РФП между ВЗХС и НЗХС в литературе не представлено.

Следует отдельно подчеркнуть, что по данным приведенных выше исследований, а также исследования Argos и соавторов [102], некоторые метаболиты, используемые при проведении РИД, могут давать ложно-отрицательный результат при хондросаркомах костей (в частности, автор отмечает возможность ложно-отрицательного результата при использовании одного из наиболее популярных метаболитов для оценки состояния костной ткани Tc-99m-sestamibi, а также Tl-201).

В последние годы отмечается активное внедрение в клиническую практику такого совмещенного метода диагностики, как ПЭТ/КТ (позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с РКТ), который позволяет наравне с локальной распространенностью опухоли оценить распространенность процесса в организме в целом.

В 1999 г. Aoki и соавторы [103] на малой выборке пациентов (11 человек) по данным ПЭТ/КТ с активным метаболитом глюкозы (ФДГ – фтордезоксиглюкоза) сравнили значение параметра SUV (standartized uptake value) для различных опухолей хрящевой природы. Были выявлены значимые статистические результаты в разграничении доброкачественных (5 пациентов) и злокачественных (6 пациентов) хрящевых опухолей (SUV от 0,7 до 1,3 (среднее значение $0,96 \pm 0,22$) и от 1,3 до 3,3 ($2,23 \pm 0,80$) соответственно). В связи с малой выборкой пациентов, сравнение значений SUV для хондросарком различной степени дифференцировки не представляло статистической значимости.

В исследовании 2000 г. Schulte и соавторов [104] была сравнена активность ФДГ в различных доброкачественных и злокачественных опухолях. В статье приведены результаты для опухолей различной тканевой дифференцировки, в группе хрящевых опухолей авторы отмечают большую активность ФДГ у ВЗХС

по сравнению с НЗХС (в статье приведены статистические данные для общих групп сарком различной степени дифференцировки).

В 2004 г. Brenner и соавторы [105] на выборке из 31 пациента по данным ПЭТ/КТ с ФДГ сравнили значение SUV у групп хондросарком с различной степенью дифференцировки. Были получены средние значения SUV для каждой группы: SUV = 3,38 +/- 1,61 для G1 (15 пациентов), SUV = 5,44 +/- 3,06 для G2 (13 пациентов) и SUV = 7,1 +/- 2,61 для G3 (3 пациента). Помимо этого, достоверные различия SUV были получены при сравнении группы рецидивирующих либо метастазирующих хондросарком (10 пациентов) с группой, у которой при динамическом наблюдении не было выявлено прогрессирования заболевания (значения SUV соответственно 6,42 +/- 2,7 и 3,74 +/- 2,22). Чувствительность данного параметра составила 90%, специфичность – 76%. Таким образом, ПЭТ/КТ показывает свою значимость в предсказании не только степени дифференцировки опухоли, но и ее биологического потенциала.

В 2009 г. в исследовании Purandare и соавторов [106] на выборке из 12 пациентов были оценены возможности ПЭТ/КТ с ФДГ в выявлении озлокачествления в костно-хрящевых экзостозах. Среднее значение SUV для остеохондром составило 0,8-1,3, для вторичных хондросарком на фоне остеохондром – 3,3-6,9. В одном наблюдении исследование позволило также выявить в опухоли участок дедифференцировки с SUV = 11,4.

В исследовании 2016 г. Jesus-Garcia и соавторов [107] было проанализировано 36 пациентов с хрящевыми опухолями, авторы ставили своей задачей разграничение доброкачественных и злокачественных хрящевых опухолей по данным ПЭТ/КТ с ФДГ. По результатам данного исследования, пограничным значением SUV был рассчитан интервал 2,0-2,2 (при значениях меньше 2 достоверно выявлялась доброкачественная хрящевая опухоль, более 2,2 – злокачественная). Интервал от 2,0 до 2,2 расценен как диагностически сомнительный и требующий дополнительных методов обследования для установки точного диагноза.

В завершение, представляет интерес анализ литературных данных, опубликованный Subhawong и соавторами в 2017 г. [108]. Авторы собрали вместе данные 8 статей и в общей сложности 166 пациентов с хрящевыми опухолями, которым было проведено ПЭТ/КТ с глюкозой. Были получены следующие результаты: максимальный SUV доброкачественных хрящевых опухолей был достоверно ниже злокачественных, и составлял $1,6 \pm 0,7$ (для злокачественных – $4,4 \pm 2,5$). При этом понижение степени дифференцировки коррелировало с повышением SUV: для НЗХС (G0-1) $SUV=2 \pm 0,7$, для ВЗХС (G2-3) $SUV = 6 \pm 3,2$. Специфичность метода для выявления ВЗХС составила 99%.

1.6. Оценка согласованности заключений рентгенологов и патоморфологов

В вопросе взаимодействия врача-рентгенолога и патоморфолога представляет интерес исследование 2007 г., в котором оценивался уровень согласованности заключений о степени дифференцировки хрящеобразующих опухолей [109]. При пересмотре данных 46 пациентов с хрящевыми опухолями, девяти патоморфологам и восьми рентгенологам, специализирующимся на изучении костно-мышечной патологии, было предложено отнести процесс к доброкачественному (G0), низкоккачественному (G1) или высококачественному (G2-3). Результаты оценивались с использованием Каппа статистики. По результатам исследований, коэффициент согласованности был оценен как удовлетворительный (0,345) среди рентгенологов и средний (0,443) среди патоморфологов. При этом повышение коэффициента рентгенологов до среднего отмечается в выборке из 20 пациентов, где были представлены данные МРТ, по сравнению с выборкой, где были лишь данные рентгенологических методов (рентгенография, РКТ). Стоит также отметить, что в исследовании было показано, что случаи, в оценке которых отмечалось расхождение мнений рентгенологов, также вызывали расхождения и у патоморфологов. В исследовании также приведены данные о том, что согласованность специалистов (патоморфологов) при постановке степени дифференцировки других опухолей (остеосарком, сарком мягких тканей,

опухолей молочной железы, а также меланомы) по литературным источникам выше. Помимо этого, согласованность заключений была ниже при разграничении ВЗХС и НЗХС по сравнению с выбором между доброкачественным и злокачественным процессом. Это указывает на актуальность поиска критериев различия именно между ВЗХС и НЗХС. Результаты этого исследования также подтверждают значимую роль МРТ в дифференциальной диагностике хрящеобразующих опухолей различной степени злокачественности, а также диктуют необходимость более тесного взаимодействия врача-рентгенолога и патоморфолога при определении степени злокачественности хондросарком, коррелирующей со степенью их дифференцировки.

1.7. Заключение

Проведенный анализ литературных данных диктует необходимость подчеркнуть ряд моментов:

1. В 2013 г., в последнем пересмотре классификации костных и мягкотканых опухолей ВОЗ, была выделена новая нозологическая единица – «атипичная хрящевая опухоль / хондросаркома grade 1», куда были отнесены все сомнительные случаи высокодифференцированных хрящевых опухолей. В этой же классификации все хрящевые опухоли были разделены на две группы – НЗХС, куда относятся атипичные хрящевые опухоли / хондросаркомы grade 1 и светлоклеточные хондросаркомы, и ВЗХС, куда были отнесены хондросаркомы grade 2 и 3, а также мезенхимальные и дедифференцированные варианты хондросарком. Данные группы отличаются по клиническому подходу: для первой достаточно экономного иссечения опухоли в пределах здоровых тканей, для второй необходимо расширенное хирургическое вмешательство по онкологическим стандартам.

2. Предположение о степени злокачественности хондросаркомы по данным лучевых методов важно не просто на предхирургическом этапе ведения пациента, но и уже на этапе, предшествующем биопсии, т.к. именно врач-

рентгенолог способен показать клиницисту участок, который наиболее вероятно имеет наименьшую степень дифференцировки.

3. В литературе наибольшее внимание уделяется дифференцировке между доброкачественными и злокачественными хрящевыми опухолям, и в то же время отмечается относительно небольшое количество исследований, посвященных разграничению НЗХС и ВЗХС. Это диктует необходимость более подробного изучения данного вопроса, т.к. в настоящий момент именно степень злокачественности опухоли является основным критерием для выбора объема хирургического лечения пациентов с хондросаркомаами.

4. МРТ является наиболее информативным методом в разграничении НЗХС и ВЗХС, поскольку позволяет наиболее точно выявить структуру опухоли и ее локальную распространенность, что также является важным критерием для выбора тактики хирургического лечения данных пациентов. При этом отмечается небольшое количество крупных исследований по разграничению этих опухолей, а исследований на основе МРТ с динамическим контрастным усилением, по литературным данным, не проводилось вообще.

5. Отмечается недостаток и противоречивость литературных данных в разграничении хондросарком различной степени злокачественности по данным рентгенологических методов (рентгенографии и РКТ), Данные методы являются более доступными, чем МРТ, а тем более МРТ с контрастированием, что диктует необходимость более подробного изучения возможностей рентгенологических методов в разграничении НЗХС и ВЗХС.

6. В литературе нет крупных исследований, раскрывающих вопрос дифференциальной диагностики НЗХС и ВЗХС по данным стандартной остеосцинтиграфии. Существует ряд исследований, посвященных разграничению хондросарком различной степени дифференцировки по данным ПЭТ, однако данный метод является дорогим и высокотехнологичным, что ставит под сомнение вопрос его применения для множества пациентов как рутинного метода обследования.

7. Отмечается также низкая согласованность в заключениях как между рентгенологами, так и между рентгенологом и патоморфологом (которая проанализирована в единственной работе), что говорит о необходимости более тесного сотрудничества специалистов, а также разработки более четких критериев разграничения хондросарком различной степени злокачественности.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ И СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

2.1. Общая характеристика пациентов

В базу данных были включены результаты комплексного обследования 70 пациентов с хрящевыми опухолями костей. Из них 58 пациентов (83%) представлены проспективным материалом за 2016-2017 г., данные остальных 12 пациентов (17%) были проанализированы ретроспективно. Все пациенты были комплексно обследованы в рентгенодиагностическом отделении ФГБУ «НМИЦО им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, а также в лаборатории радиоизотопной диагностики НМИЦО. В выборке незначительно преобладали пациенты женского пола, количество которых составило 39 пациенток (56%), количество пациентов мужского пола составило 31 пациент (44%) (Рис. 1).

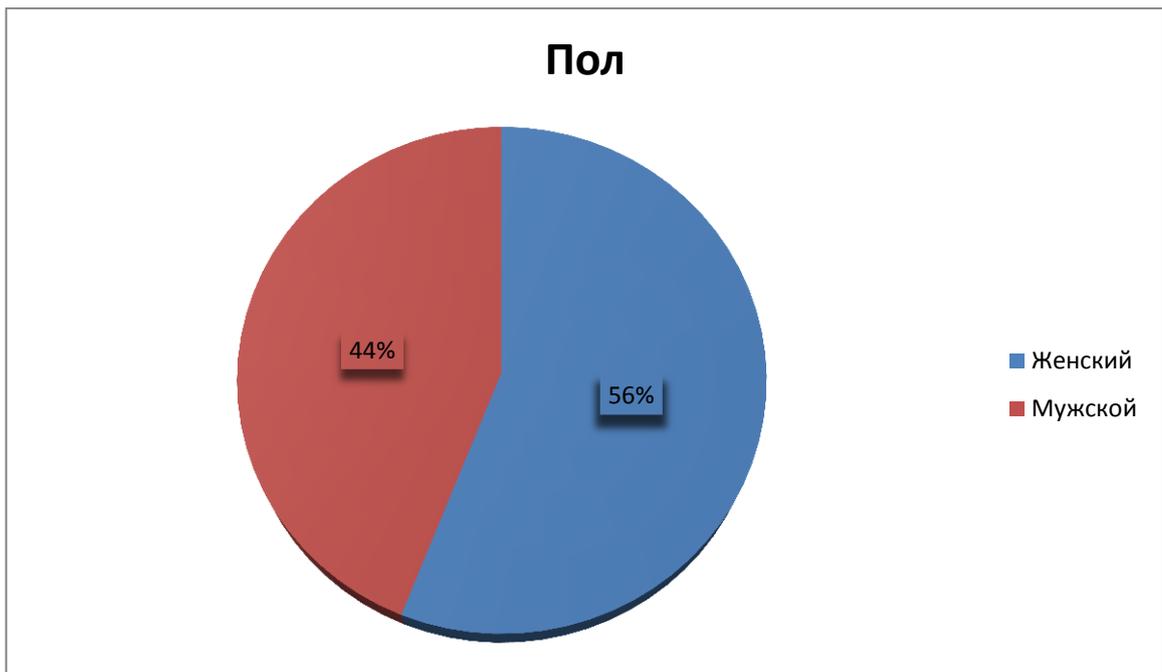


Рисунок 1 – Распределение пациентов по полу

Большинство выявленных опухолей были первичными – 65 пациентов (93%), 5 пациентов (7%) были с рецидивными хондросаркомами (Рис. 2). При этом в исследование были включены только те пациенты с рецидивными хондросаркомами, которым в качестве предшествующего лечения было

проведено только оперативное вмешательство, т.к. известно, что степень дифференцировки изначальной и рецидивной хондросарком может не совпадать. Пациенты, получившие ранее лучевую либо химиотерапию, были исключены из исследования.

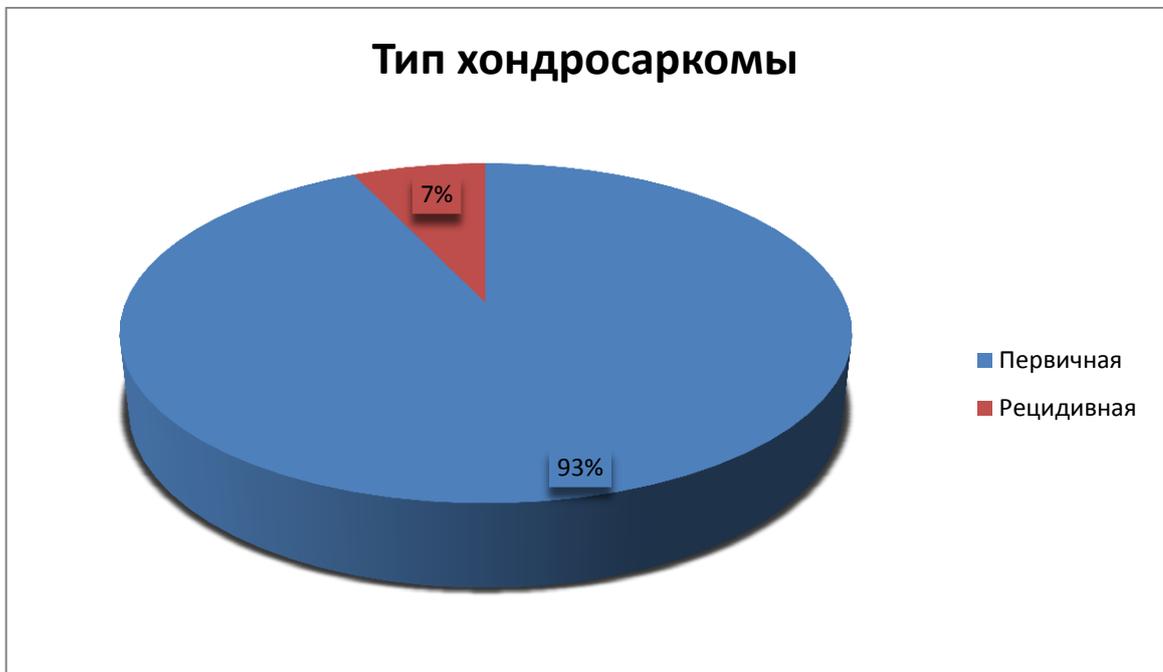


Рисунок 2 – Распределение пациентов по типу опухоли

Возраст пациентов варьировал в пределах от 17 до 78 лет. Распределение пациентов по возрастным группам представлено на Рис. 3.

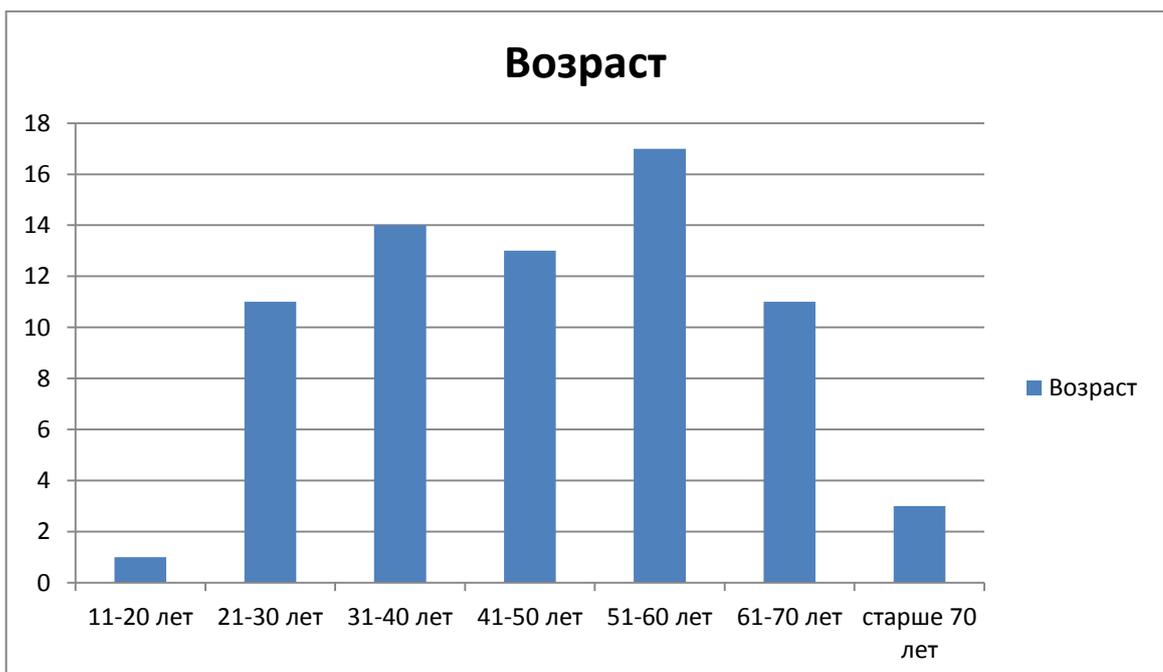


Рисунок 3 – Распределение пациентов по возрасту

Преобладала локализация опухоли в длинных трубчатых костях, количество пациентов в данной группе составило 39 человек (56%). Вторыми по частоте встречаемости опухолями стали опухоли костей таза – 23 пациента (33%). Реже встречались опухоли позвонков и лопаток – по 4 случая (5,5%) (Рис. 4).

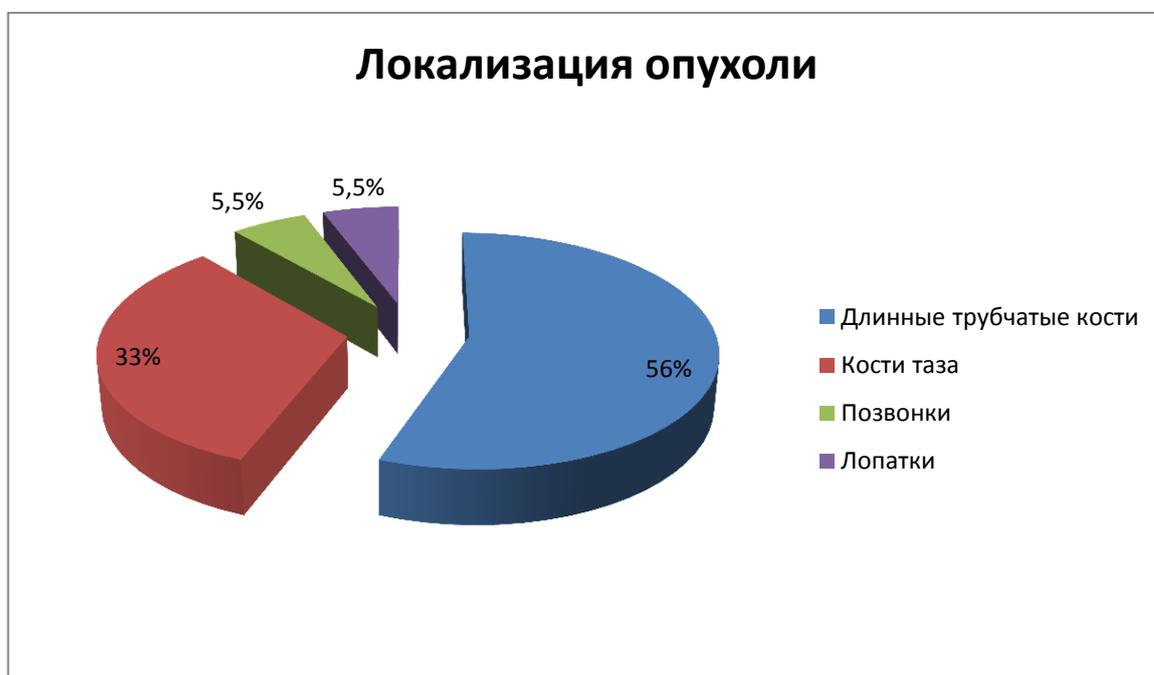


Рисунок 4 – Распределение пациентов по локализации опухоли

У малой доли пациентов (6 человек – 8 %) в анамнезе имелась предшествующая травма, большинство пациентов не отмечали предшествующей опухоли травмы (64 человека – 92%).

У большинства пациентов (39 человек – 55%) отмечалось наличие болевого синдрома различной степени выраженности. 13 пациентов (19%) не отмечали болевого синдрома. Для 18 пациентов (26%) нет данных о наличии болевого синдрома.

Также пациенты отмечали наличие визуально определяемой (19 человек – 27%) и пальпируемой (38 человек – 56%) опухоли. У оставшейся части пациентов (17%) при клиническом осмотре опухоль не определялась.

Все пациенты были разделены поровну на 2 группы – НЗХС и ВЗХС (по 35 человек в каждой группе – 50%).

Диагноз ВЗХС во всех случаях был подтвержден на основании морфологического исследования послеоперационного материала. Из этих 35 пациентов 25 человек (71% в группе, или 36% от общего числа пациентов в исследовании) имели итоговую степень дифференцировки grade 2. 9 пациентов (26% в группе и 13% от общего числа пациентов) имели степень дифференцировки grade 3. Одному пациенту (3% в группе и 1% от общего числа пациентов) на основании данных морфологического исследования был установлен диагноз дедифференцированной хондросаркомы.

Среди пациентов группы НЗХС морфологически диагноз был подтвержден у 26 пациентов (74% в группе, или 37% от общего числа пациентов в исследовании). В оставшихся 9 случаях (26% в группе, или 13% от общего количества пациентов) диагноз НЗХС был установлен на основании динамического наблюдения пациента по данным лучевых методов сроком не менее 6 месяцев (пациент относился в группу НЗХС, если выявленные по данным лучевых методов обследования изменения в костях сохранялись без динамики). Из 26 пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом степень дифференцировки G1 определялась у 16 пациентов (46% в группе и 23% от общего количества пациентов). Степень дифференцировки G0 была установлена 10 пациентам (29% в группе и 14% от общего числа пациентов).

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.

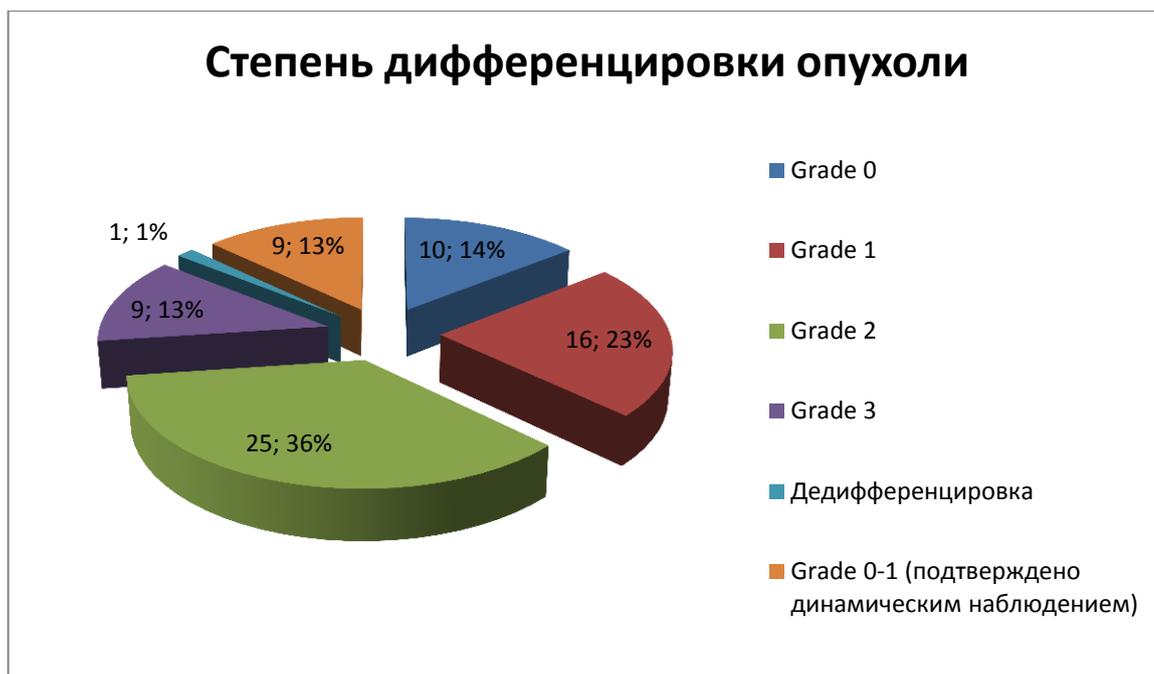


Рисунок 5 – Распределение больных по итоговой степени дифференцировки опухоли

Статистические расчеты в исследовании проводились в двух группах – НЗХС и ВЗХС.

2.2. Рентгенография

Планарная рентгенография проводилась на аппарате Siemens YSIO. При локализации опухоли в костях таза проводилось исследование в одной прямой проекции, при других локализациях выполнялось исследование в двух проекциях. Рентгенография была проведена 63 пациентам (90%). При этом в группе ВЗХС рентгенография была проведена всем 35 пациентам (100%), в группе НЗХС – 28 пациентам (80%).

Были выработаны следующие рентгенографические признаки, которые впоследствии были проанализированы:

- Локализация в скелете
- Локализация в кости
- Соотношение с костью (интрамедуллярное либо поверхностное расположение)
- Размер (максимальная протяженность) деструкции в см

- Вид деструкции (мелкоочаговая литическая, крупноочаговая литическая, смешанная)
- Четкость контура
- Ровность контура
- Характер распределения плотных включений – участков минерализации (однородное, неоднородное, включений нет)
- Наличие хрящевых типов оссификации (крапчатых, глыбчатых, а также оссификатов по типу колец и полуколец)
- Состояние коркового слоя (неизмененный, истонченный, «вздутый», разрушенный, переходит на костную ножку)
- Разволоknение коркового слоя
- Мелкоочаговая деструкция коркового слоя
- Периостальная реакция (агрессивная, неагрессивная, нет)
- Наличие по периферии опухоли склеротического отграничения от окружающей ткани
- Увеличение объема окружающих мягких тканей
- Уплотнение окружающих мягких тканей
- Атрофия окружающих мягких тканей
- Наличие патологического перелома
- Признаки консолидации перелома (формирование костной мозоли)
- Вовлечение в процесс суставной поверхности

2.3.Рентгеновская компьютерная томография (РКТ)

РКТ проводилась на аппарате Siemens Somatom Emotion 6. Пациентам выполнялось стандартное исследование в аксиальной проекции с толщиной среза от 0,3 до 0,5 см в «костном режиме», с последующим построением мультипланарных реконструкций в коронарной и сагиттальной проекциях.

РКТ была проведена 62 пациентам (89%). При этом в группе НЗХС РКТ была проведена 27 пациентам (77%), в группе ВЗХС – 34 пациентам (97%).

Для последующего анализа были отобраны следующие КТ-признаки:

- Локализация в скелете
- Локализация в кости
- Соотношение с костью (интрамедуллярное либо поверхностное расположение)
- Размер (максимальная протяженность) деструкции в см
- Вид деструкции (мелкоочаговая литическая, крупноочаговая литическая, смешанная)
- Четкость контура
- Ровность контура
- Характер распределения плотных включений – участков минерализации (однородное, неоднородное, включений нет)
- Наличие в структуре хрящевых типов оссификатов (крапчатых, глыбчатых, колец и полуколец)
- Состояние коркового слоя (неизмененный, истонченный, «вздутый», разрушенный, переходит на костную ножку)
- Разволокнение коркового слоя
- Мелкоочаговая деструкция коркового слоя
- Периостальная реакция (агрессивная, неагрессивная, нет)
- Наличие по периферии опухоли склеротического отграничения от окружающей ткани
- Увеличение объема окружающих мягких тканей
- Атрофия окружающих мягких тканей
- Наличие патологического перелома
- Признаки консолидации перелома (формирование костной мозоли)
- Вовлечение в процесс суставной поверхности
- Внутренняя структура опухоли (однородная, неоднородная)
- Дольчатость строения опухоли
- Наличие в структуре опухоли кист

- Наличие хрящевой шапочки
- Толщина хрящевой шапочки в см
- Наличие внекостного компонента
- Признаки вовлечения в процесс (врастания) в окружающие структуры
- Распространение опухоли в полость сустава

Для анализа по данным РКТ были отобраны все признаки, проанализированные ранее по данным рентгенографии, а также были добавлены дополнительные КТ-признаки (однородность внутренней структуры опухоли, дольчатость строения опухоли, наличие в структуре опухоли кист, наличие хрящевой шапочки, толщина хрящевой шапочки в см, наличие внекостного компонента, признаки вовлечения в процесс (врастания) в окружающие структуры, распространение опухоли в полость сустава).

2.4.Магнитно-резонансная томография (МРТ)

МРТ проводилась пациентам на аппарате Siemens Magnetom Avanto 1,5 Т с использованием спинальных катушек (spinal coil) и абдоминальной катушки (body coil).

Стандартная методика предусматривала применение импульсной последовательности спин-эхо (spin-echo – SE) с взвешенными изображениями (ВИ) T1, T2 и в режиме с подавлением сигнала от жировой ткани (FS) в T2, либо протокол TIRM (turbo inversion recovery magnitude). Для пациентов стандартно выполнялись протоколы T2 ВИ и T2 ВИ с одним из типов жироподавления в коронарной проекции, T2 ВИ в сагиттальной проекции, а также T1 ВИ, T2 ВИ и T2 ВИ с жироподавлением в аксиальной проекции. В ряде случаев исследование дополнялось другими типами протоколов (T1 ВИ в коронарной проекции, T2 ВИ с жироподавлением в сагиттальной проекции и др.). Толщина срезов во всех случаях составляла от 0,3 до 0,5 см, разрешение – от 384x384 до 512x512, поле зрения – от 250 до 500 мм².

Стандартная МРТ была проведена всем 70 пациентам (100%).

Для анализа были выработаны следующие МР-признаки:

- Локализация в скелете
- Локализация в кости
- Соотношение с костью (интрамедуллярное либо поверхностное расположение)
- Размер (максимальная протяженность) опухоли в см
- Четкость контура
- Ровность контура
- Состояние коркового слоя (неизмененный, истонченный, «вздутый», разрушенный, переходит на костную ножку)
- Разволокнение коркового слоя
- Мелкоочаговая деструкция коркового слоя
- Периостальная реакция
- Атрофия окружающих мягких тканей
- Наличие патологического перелома
- Признаки консолидации перелома
- Вовлечение в процесс суставной поверхности
- Внутренняя структура опухоли (однородная, неоднородная)
- Дольчатость строения опухоли
- Наличие в структуре опухоли кист
- Наличие хрящевой шапочки
- Толщина хрящевой шапочки в см
- Наличие внекостного компонента
- Признаки вовлечения в процесс (врастания) в окружающие структуры
- Распространение опухоли в полость сустава
- Наличие в структуре опухоли жировых включений
- Наличие перифокального отека костного мозга
- Отек окружающих мягких тканей

Для анализа по данным МРТ были отобраны признаки, определявшиеся ранее по данным рентгенографии и РКТ, которые можно оценить по данным МРТ. Таким образом, были исключены признаки, оценка которых по МРТ затруднительна (такие как вид деструкции, наличие различных оссификатов, склеротического ободка). Также были добавлены признаки, оценка которых возможна только по данным МРТ (наличие в структуре опухоли жировых включений, наличие перифокального отека костного мозга, наличие отека окружающих мягких тканей).

2.5. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография (ДВ-МРТ)

В 52 случаев (74%) пациентам, которым проводилась стандартное МР-исследование, дополнительно выполнялась методика ДВ-МРТ. Исследование было проведено 23 пациентам из группы НЗХС (66%) и 29 пациентам из группы ВЗХС (83%).

Применялся многосрезовый протокол сверхбыстрой эхопланарной импульсной последовательности спин-эхо (SE-EPI – spin-echo echo-planar) в аксиальной проекции с использованием трех значений параметра b (b value), равных 50, 400 и 600 с/мм². Толщина среза составляла 6 мм, разрешение 192x192 при поле зрения от 250 до 500 мм². Значение TE (echo time) составляло 90, TR (repetition time) – 5000. После проведения исследования для количественного анализа диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) автоматически строились ИКД-карты для истинного коэффициента диффузии (ИКД, ADC – apparent diffusion coefficient), который определялся выделением на карте области интереса (ROI – Region of Interest) в мм²/с. Определялся средний ИКД для всего объема опухоли, а также максимальное значение ИКД.

2.6. Магнитно-резонансная томография с динамическим контрастированием (МРТ-ДК).

В дополнение к стандартной методике МР-исследования 57 пациентам (81%) была также проведена МРТ-ДК с применением водорастворимого

контрастного вещества (КВ) на основе хелата гадолиния (Gd), что позволяло оценивать перфузию в опухоли. Из них 35 пациентов относились к группе ВЗХС (100%) и 22 пациента – к группе НЗХС (63%).

В качестве протокола МРТ-ДК применялся односрезовый протокол импульсной последовательности градиентного эха (GRE – gradient echo) двумерный FLASH 2D (fast low-angle shot) в T1 ВИ со 100 повторяющимися ультрабыстрыми сериями. Продолжительность каждой серии - 1,5 сек. Толщина среза составляла 15 мм, разрешение – 256x256 при поле зрения 400 мм². Применялась косая проекция, выстраиваемая в каждом случае индивидуально, точное расположение среза определялось при преконтрастном МР-исследовании таким образом, чтобы захватить наибольший по площади объем опухоли и в то же время визуализировать также магистральный сосуд. В качестве КВ применялся препарат «Омнискан» 0,5 (Nucomed) в дозировке 10 мл. КВ вводилось внутривенно болюсно через три серии от начала исследования со скоростью 3-5 мл/с. Введение КВ осуществлялось инъекторной системой Medrad Spectris Solarise, которое дополнялось инфузией 20 мл физиологического раствора после основного болюса, что позволяло направить в венозную систему остающийся в системе проводников объем КВ.

После завершения исследования проводилась постпроцессинговая обработка полученных данных в приложении «Mean Curve» программного обеспечения консоли аппарата Siemens Magnetom Avanto 1,5Т. На наиболее показательной серии динамического контрастирования выбирались для сравнения различные зоны интереса (ROI - region of interest): магистральный артериальный сосуд (ROI1), наиболее интенсивно контрастируемый участок опухоли (ROI2) и весь объем опухоли (ROI3). Для каждого ROI автоматически определялись четыре параметра: площадь в мм², показатель наибольшей (Max), наименьшей (Min) и средней (Mean) интенсивности сигнала. Таким образом, на первом этапе постпроцессинга проводился качественный анализ получаемых изображений, т.е. характер и интенсивность распределения КВ в опухоли. На втором этапе полуколичественного анализа определялось изменение интенсивности сигнала в

зависимости от времени с построением графических кривых накопления/выведения КВ в выбранных ROI. На основании литературных данных выделяется 5 видов кривой накопления/выведения КВ (Рис. 6).

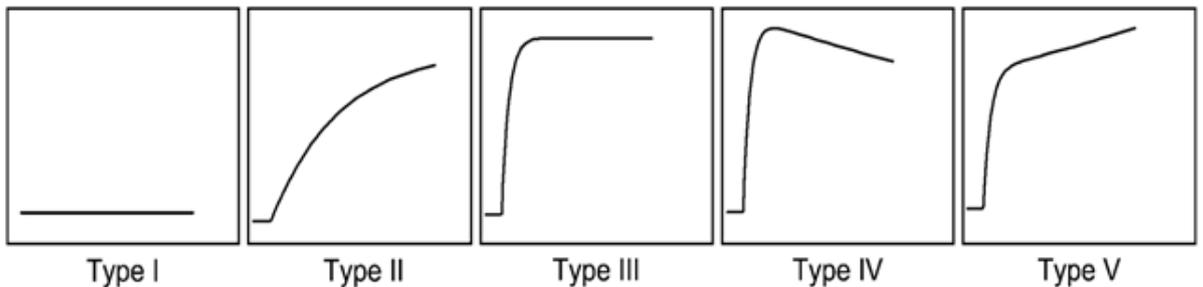


Рисунок 6 – Типы графических кривых накопления/выведения КВ по данным Verstraete et al. [65]. Ось X отражает время исследования (T), ось Y – интенсивность сигнала (SI – signal intensity). Тип I – отсутствие накопления и выведения КВ; Тип II– «мышечный тип»; Тип IV– «артериальный тип»; Тип III и V – характерны для различных тканей

На последнем этапе, на основании изменения интенсивности сигнала по времени, проводился количественный анализ полученных данных с определением следующего ряда параметров:

- время начала контрастирования интересующей зоны (T_{start}) в опухоли по сравнению с временем появления контрастного препарата в магистральном артериальном сосуде.
- скорость нарастания интенсивности сигнала по времени в начальной «перфузионной» фазе, что графически отображается в виде степени наклона («крутизны») кривой Steepest Slope (SS) и рассчитывается в %/с по формуле (Рис 7).
- максимальная интенсивности накопления КВ Peak Enhancement (PE), которая рассчитывается по формуле (Рис. 7).

Peak enhancement : $[(SI_{max} - SI_{base})/SI_{base}] \times 100\%$
 Steepest slope : $[(SI_{end} - SI_{prior})/SI_{base} \times T] \times 100\%/sec$

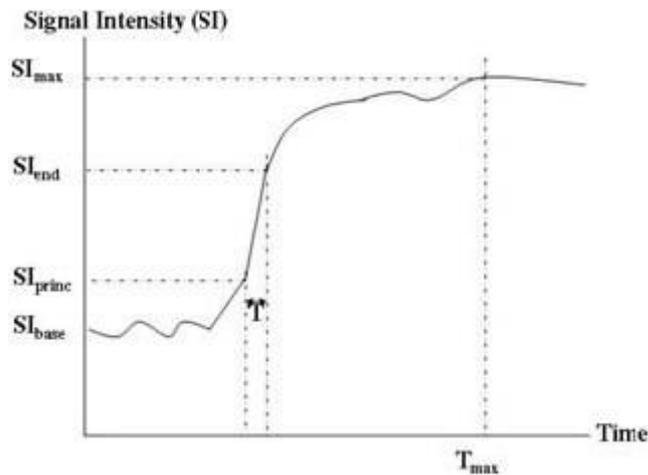


Рисунок 7 – Графическое изображение крутизны кривой (Steepest Slope) накопления/выведения КВ, максимальной интенсивности накопления (Peak Enhancement) и формулы их расчета [65]. SI_{max} – максимальная интенсивность сигнала в зоне интереса. SI_{base} – интенсивность сигнала до начала введения контрастного вещества, рассчитывается как среднее значение интенсивности сигнала трех первых серий. SI_{prior} – интенсивность сигнала в момент наиболее «резкого» изменения показателя интенсивности сигнала на начальных этапах контрастирования в момент T_{prior} . SI_{end} – интенсивность сигнала в момент прекращения резкого прогрессирующего накопления КВ в момент T_{end} . T – абсолютная величина, отражающая разницу между T_{prior} и T_{end} .

Для анализа МРТ-ДК были отобраны следующие качественные, полуколичественные и количественные признаки:

- Начало контрастирования опухоли по сравнению с магистральной артерией в секундах
- Характер накопления контрастного препарата (гомогенный и гетерогенный)

- Максимальная толщина контрастированного ободка по периферии долек в см
- Тип кривой всего объема опухоли
- Тип кривой наиболее интенсивно контрастируемого участка опухоли
- Крутизна кривой накопления/выведения контрастного вещества (Steepest Slope – SS) всего объема опухоли в %/сек
- Крутизна кривой накопления/выведения контрастного вещества (Steepest Slope – SS) участка опухоли в %/сек
- Максимальная интенсивность накопления контрастного вещества (Peak Enhancement) всего объема опухоли
- Максимальная интенсивность накопления контрастного вещества (Peak Enhancement) участка опухоли

2.7. Методы статистического анализа.

Для обработки клинических данных и признаков по данным методов лучевой диагностики был применен пакет программ «АСТА», разработанный в лаборатории медицинской кибернетики НМИЦО им. Н.Н. Блохина для анализа медико-биологических данных. С помощью этих программ были проведены: бинарная статистика с вычислением коэффициентов Стьюдента, анализ на основании тестов хи-квадрат (χ^2) и точного критерия Фишера [110] [111] [112] [113]. Вычислялись коэффициенты информативности Вапника-Червоненкиса [114]. Многофакторный анализ клиничко-лучевых признаков состоял в построении «решающих правил» (по методу Байеса [114]), 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 точность 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.

$$Ч (\%) = \frac{ИПР}{ИПР + ЛОР} \times 100$$

Специфичность в контексте данного исследования – это способность метода выявлять группу ВЗХС.

$$С (\%) = \frac{ИОР}{ИОР + ЛПР} \times 100$$

Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР):

$$ПЦПР (\%) = \frac{ИПР}{ИПР + ЛПР} \times 100$$

Прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР):

$$ПЦОР(\%) = \frac{ИОР}{ИОР + ЛОР} \times 100$$

Точность - степень близости полученного результата к принятому опорному значению (в данном исследовании - к 100%).

ГЛАВА 3. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НИЗКОЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ И ВЫСОКОЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ХОНДРОСАРКОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.

3.1. Информативность клинических и анамнестических данных в разграничении НЗХС и ВЗХС

Были проанализированы клиничко-анамнестические данные 70 пациентов с хондросаркомаами (по 35 пациентов в группах НЗХС и ВЗХС).

Для вычисления коэффициентов «решающих правил» 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). Из 9 разработанных признаков было отобрано 7 статистически достоверных, на основе которых было разработано «решающее правило». 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.

Таблица 1 – Клиничко-анамнестические данные и их ВКИ

ВЗХС	Признаки	НЗХС
	Пол	
-70	<i>Мужской</i>	
	<i>Женский</i>	50
	Рецидивная опухоль	
-161	<i>Да</i>	
	<i>Нет</i>	18
	Наличие опухоли визуально	
-161	<i>Да</i>	
	<i>Нет</i>	43
	Наличие опухоли пальпаторно	
<i>Продолжение таблицы 1</i>		

-161	<i>Да</i>	
	<i>Нет</i>	143
	Болевой синдром	
-125	<i>Да</i>	
	<i>Нет</i>	23
	<i>Нет данных</i>	270
	Длительность болевого синдрома	
	<i>Несколько недель (до месяца)</i>	0
	<i>Несколько месяцев (до полугода)</i>	51
-195	<i>От полугода до года</i>	
-249	<i>Несколько лет</i>	
	Нарушение функции конечности/ограничение объема движений	
-208	<i>Да</i>	
	<i>Нет</i>	27

Как показано в таблице 1, наиболее информативным признаком для группы ВЗХС стал болевой синдром в течение нескольких лет с ВКИ «-249». Далее в порядке убывания по информативности следовали следующие признаки: наличие нарушения функции конечности либо ограничения объема движений (ВКИ «-208»), длительность болевого синдрома от полугода до года (ВКИ «-195»), наличие рецидивной опухоли (ВКИ «-161»), наличие опухоли визуально и пальпаторно (ВКИ по «-161» для каждого признака), наличие болевого синдрома (ВКИ «-125») и мужской пол (ВКИ «-70»).

Наиболее информативным признаком для НЗХС было отсутствие опухоли пальпаторно (ВКИ «+143»). Далее в порядке убывания информативности следовали признаки: болевой синдром длительностью от месяца до полугода (ВКИ «+51»), женский пол (ВКИ «+50»), отсутствие опухоли визуально (ВКИ «+43»), отсутствие нарушения функции и ограничение объема движений (ВКИ

«+27»), отсутствие болевого синдрома (ВКИ «+23») и первичный характер опухоли (ВКИ «+18»).

Для уточнения информативности «решающего правила» была сформирована «экзаменационная» выборка, куда вошли данные о 12 пациентах из группы НЗХС и 12 пациентах из группы ВЗХС.

Параметры информативности «обучающей» и «экзаменационной» выборок представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Показатели информативности клинико-анамнестических данных

Показатель	«Обучающая» выборка	«Экзаменационная» выборка
Чувствительность	91,3%	58,3%
ПЦПР	100%	100%
Специфичность	100%	100%
ПЦОР	92%	70,6%
Точность	95,6%	79,2%

Как показано в таблице 2, специфичность, т.е. способность метода определять ВЗХС, для обоих выборок составила 100%. Чувствительность была ниже, и составила для «экзаменационной» выборки 58,3%.

Все ошибки (ЛОР в группе НЗХС) были обусловлены поверхностной локализацией опухолей (вторичные хондросаркомы на фоне костно-хрящевых экзостозов). Такие признаки, как наличие опухоли визуально и пальпаторно, оказались более характерны для ВЗХС, и давали большие отрицательные ВКИ. Однако, вторичные НЗХС на фоне костно-хрящевых экзостозов также, как правило, определяются визуально и пальпаторно. Кроме того, такая локализация опухоли может обуславливать наличие болевого синдрома за счет давления на регионарные нервные структуры, а наличие болевого синдрома также более характерно для ВЗХС. Таким образом, ошибки порождало развитие опухоли в отделах костей, расположенных поверхностно и легко доступных пальпации

(таких, как лопатка, задний комплекс позвонка, задне-медиальный отдел крыла подвздошной кости).

Также следует отметить достаточно низкий положительный ВКИ для признака «отсутствие болевого синдрома». Это может объясняться тем, что пациенты с НЗХС могут отмечать наличие болевого синдрома, не связанного непосредственно с опухолью (например, иррадиирующие боли из близлежащего сустава за счет артроза, либо травматических изменений, при которых НЗХС является случайной находкой).

3.2. Информативность рентгенографии в разграничении НЗХС и ВЗХС

Были проанализированы данные стандартной рентгенографии 63 пациентов с хондросаркомаами (28 пациентов в группе ЗХС и 35 пациентов в группе ВЗХС).

Для вычисления коэффициентов «решающих правил» 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).

Из 20 разработанных признаков было отобрано 9 статистически достоверных, на основе которых было разработано «решающее правило». 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.

Таблица 3 – Данные рентгенографии и их ВКИ

ВЗХС	Признаки	НЗХС
	Локализация в скелете	
-110	<i>Позвонки</i>	
-146	<i>Таз</i>	
	<i>Длинные трубчатые кости</i>	70
-69	<i>Лопатки, ребра, грудина</i>	
-41	<i>Невозможно определить</i>	

	Локализация в кости	
	<i>Метафиз трубчатой</i>	98
-69	<i>Эпиметафиз трубчатой</i>	
	<i>Метадиафиз трубчатой</i>	40
	<i>Эпиметадиафиз трубчатой</i>	69
-110	<i>Позвонки</i>	
-146	<i>Таз</i>	
-69	<i>Лопатки, ребра, грудина</i>	
-41	<i>Невозможно определить</i>	
	Вид деструкции	
-150	<i>Крупноочаговая литическая</i>	
	<i>Смешанная, преимущественно литическая</i>	0
	<i>Смешанная, преимущественно пластическая</i>	0
-208	<i>Смешанная</i>	
	<i>Не выявляется</i>	194
-98	<i>Опухоль исходит «костной ножкой»</i>	
	Характеристика контура	
	<i>Контур четкий</i>	98
-289	<i>Контур нечеткий</i>	
	<i>Невозможно определить</i>	0
	Наличие в структуре плотных включений (участков минерализации)	
-101	<i>Включений нет</i>	
	<i>Имеются однотипные включения</i>	15
-70	<i>Имеются участки разных видов минерализации</i>	
-70	<i>Невозможно определить</i>	

	Состояние коркового слоя	
	<i>Не изменен</i>	154
	<i>Истончен/подрыт изнутри менее чем на половину</i>	0
-110	<i>Истончен/подрыт изнутри более чем на половину</i>	
	<i>«Вздут» (сформирована периостальная скорлупа)</i>	69
-179	<i>Разрушен с формированием внекостного компонента</i>	
-69	<i>Переходит на «костную ножку»</i>	
-230	<i>Невозможно определить</i>	
	Разволоknение коркового слоя	
-110	<i>Да</i>	
-6	<i>Нет</i>	
-161	<i>Невозможно определить</i>	
	Увеличение объема окружающих мягких тканей	
-201	<i>Да</i>	
	<i>Нет</i>	47
	Уплотнение окружающих мягких тканей	
-195	<i>Да</i>	
	<i>Нет</i>	38

Как показано в таблице 3, 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»). Наименее информативными оказались следующие признаки: наличие участков разных видов минерализации и невозможность определить наличие плотных включений (ВКИ по «-70»); расположение опухоли в лопатках, ребрах и грудице (ВКИ «-69»); локализация опухоли в эпиметафизе трубчатой кости (ВКИ «-69»); переход коркового слоя на костную ножку (ВКИ «-69»); невозможность определить локализацию опухоли по данным рентгенографии (ВКИ «-41»); отсутствие разволокнения коркового слоя (ВКИ «-6»).

Наиболее информативными признаками для выявления группы НЗХС стали следующие: отсутствие зоны деструкции 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»).

Для проверки информативности «решающего» правила была сформирована «экзаменационная» выборка, куда вошли данные 12 пациентов с НЗХС и 12 пациентов с ВЗХС.

Параметры информативности «обучающей» и «экзаменационной» выборок представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Показатели информативности стандартной рентгенографии

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

В обеих выборках показатель специфичности выше, чем показатель чувствительности, что говорит о большей информативности стандартной рентгенографии в выявлении ВЗХС.

Большинство ошибок при классификации объекта из группы ВЗХС как НЗХС (ЛПР) возникали при малых размерах опухолевых узлов, которые плохо визуализировались при стандартной рентгенографии. В двух случаях внутрикостно расположенные опухоли имели относительно «доброкачественные» проявления по данным рентгенографии. В двух других случаях расположенные в мягких тканях параостально рецидивный опухолевый узел и первичный опухолевый узел плохо дифференцировались по данным стандартной рентгенографии из-за отсутствия в их структуре оссификатов, а также отсутствия деструкции прилежащей кости.

Ошибочная классификация НЗХС как ВЗХС (ЛОР) объяснялась следующими причинами. В двух случаях высокие отрицательные ВКИ объяснялись расположением опухолей в костях таза, что является более характерным признаком для ВЗХС. Также в одном из этих случаев имела место

вторичная хондросаркома на фоне костно-хрящевого экзостоза, за счет чего в данном случае также был получен высокий отрицательный ВКИ по пунктам «увеличение объема прилежащих мягких тканей» и «уплотнение прилежащих мягких тканей». Также имелся отдельный неверно классифицированный случай вторичной на фоне костно-хрящевого экзостоза НЗХС, исходящий из метафиза бедренной кости, который также получил высокие отрицательные ВКИ за счет увеличения объема и уплотнения прилежащих мягких тканей.

На рисунках 8 и 9 показаны примеры классификации объектов с использованием «решающего правила».

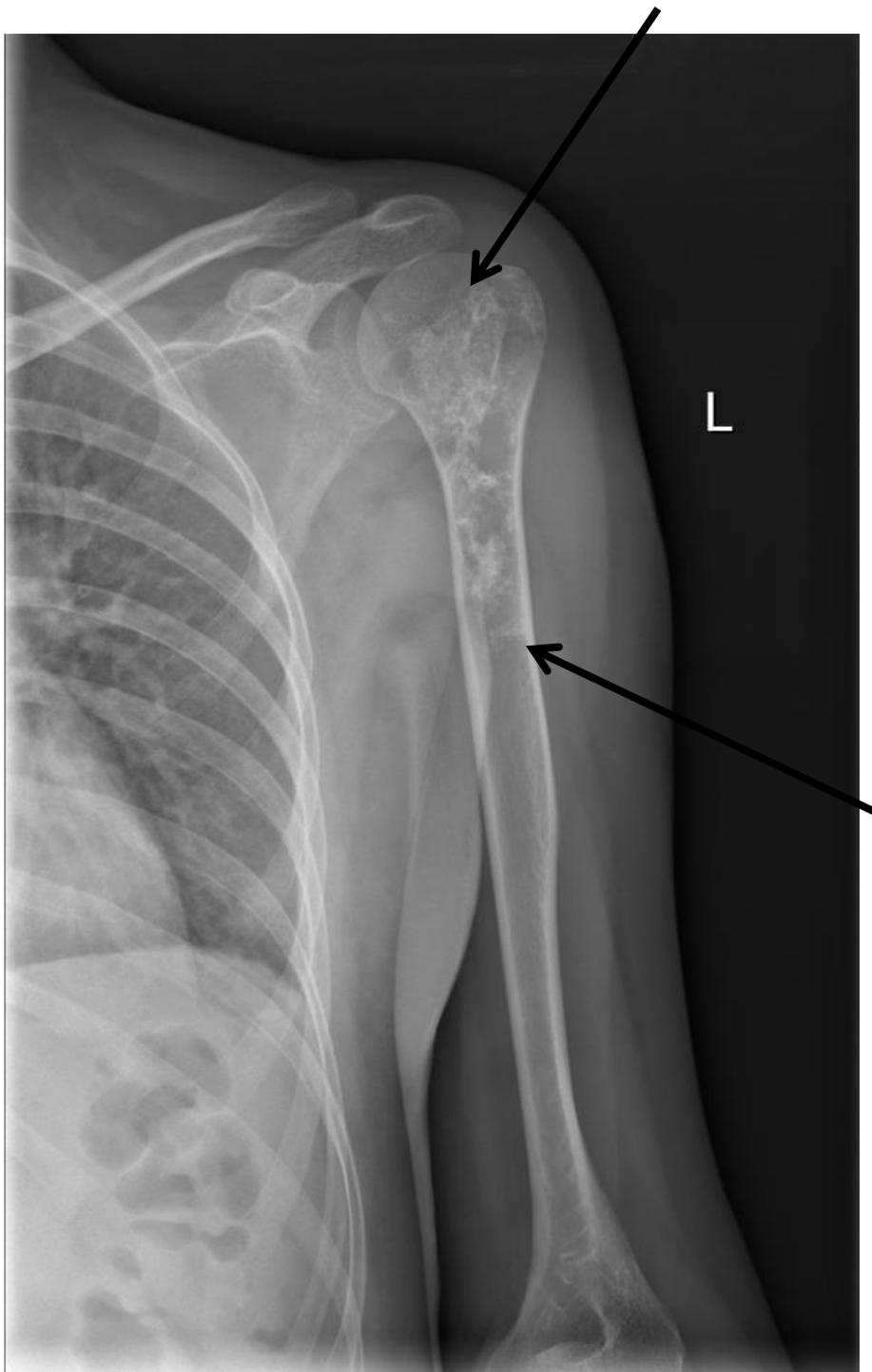


Рисунок 8 – Рентгенография в прямой проекции. Пациентка Е., 46 лет, жалобы на боли в области плечевого сустава

Пример 1 (Рис. 8).

Заключение «решающего правила»: опухоль из группы НЗХС.

В проксимальном эпиметадиафизе (+69) левой плечевой кости (+70) выявляется смешанная деструкция (-208) с четким контуром (+98). В структуре зоны деструкции отмечаются равномерные плотные включения (+15). Кортикальный

слой на этом фоне не изменен (+154), его разволокнения не отмечается (-6). Прилежащие мягкие ткани не увеличены в объеме (+47) и не уплотнены (+38).

Сумма ВКИ «решающего правила» составила «+277», что выше порогового значения (0) и позволяет отнести опухоль к группе НЗХС.

По данным патоморфологического исследования послеоперационного материала пациентке поставлен диагноз «атипичная хрящевая опухоль / хондросаркома grade 1» (группа НЗХС).

Данный случай является примером истинно положительного результата.



Рисунок 9 – Рентгенография в прямой проекции. Пациент Д., 46 лет, жалобы на наличие пальпируемого опухолевого образования

Пример 2 (Рис. 9).

Заключение «решающего правила»: опухоль из группы ВЗХС.

Из крыла правой подвздошной кости (-146) исходит опухоль мягкотканной рентгенологической плотности с нечетким контуром (-289), с наличием в ее структуре плотных однотипных включений (+15). Корковый слой не разволокнен (-6). Прилежащие мягкие ткани увеличены в объеме (-201) и уплотнены (-195).

Сумма ВКИ «решающего правила» составила «-821», что ниже порогового значения (0) и позволяет отнести опухоль к группе ВЗХС.

По данным патоморфологического исследования послеоперационного материала пациенту поставлен диагноз «хондросаркома grade 2» (группа ВЗХС).

Данный случай является примером истинно отрицательного результата.

3.3. Информативность рентгеновской компьютерной томографии в разграничении НЗХС и ВЗХС

Были проанализированы данные рентгеновской компьютерной томографии с мультипланарной реконструкцией 62 пациентов с хондросаркомами (по 28 пациентов в группе НЗХС и 34 – в группе ВЗХС).

Для вычисления коэффициентов «решающих правил» 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).

Из 27 разработанных признаков было отобрано 12 статистически достоверных, на основе которых было разработано «решающее правило». 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.

Таблица 5 – Данные РКТ и их ВКИ

ВЗХС	Признаки	НЗХС
	Локализация в скелете	
-110	<i>Позвонки</i>	
-147	<i>Таз</i>	
	<i>Длинные трубчатые кости</i>	51
-70	<i>Лопатки, ребра, грудина</i>	
	Локализация в кости	
	<i>Метафиз трубчатой</i>	85
-110	<i>Эпиметафиз трубчатой</i>	
	<i>Метадиафиз трубчатой</i>	47
	<i>Эпиметадиафиз трубчатой</i>	69
-110	<i>Позвонки</i>	
-147	<i>Таз</i>	
-69	<i>Лопатки, ребра, грудина</i>	
	Четкость контура	
	<i>Да</i>	75
-283	<i>Нет</i>	
	Ровность контура	
	<i>Да</i>	0
-34	<i>Нет</i>	
	Наличие в структуре плотных включений (участков минерализации)	
-139	<i>Включений нет</i>	
	<i>Имеются однотипные включения</i>	13
-139	<i>Имеются участки разных видов минерализации</i>	
	Наличие «хрящевых» типов включений	
-6	<i>Да</i>	
-139	<i>Нет</i>	

	Состояние коркового слоя	
	<i>Не изменен</i>	179
	<i>Истончен/подрит изнутри</i>	41
	<i>«Вздут» (сформирована периостальная скорлупа)</i>	69
-219	<i>Разрушен с формированием внекостного компонента</i>	
-154	<i>Переходит на «костную ножку»</i>	
	Разволокнение коркового слоя	
-69	<i>Да</i>	
-30	<i>Нет</i>	
	Мелкоочаговая деструкция коркового слоя	
-179	<i>Да</i>	
-11	<i>Нет</i>	
	Однородность внутренней структуры опухоли	
	<i>Да (основной объем опухоли представлен тканью одной рентгенологической плотности)</i>	89
-289	<i>Нет (в структуре определяются участки различной рентгенологической плотности)</i>	
	Дольчатость	
	<i>Да</i>	76
-179	<i>Нет</i>	
	Наличие внекостного компонента	
-151	<i>Да</i>	
	<i>Нет</i>	195
-161	<i>Опухоль расположена поверхностно</i>	

Как показано в таблице 5, для группы ВЗХС наиболее информативным был признак неоднородность внутренней 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, ребрах либо грудине (ВКИ «-70»), наличие разволокнения коркового слоя (ВКИ «-69»). Наименее информативными показали себя следующие признаки: неровный контур (ВКИ «-34»); отсутствие разволокнения коркового слоя (ВКИ «-30»); отсутствие мелкоочаговой деструкции коркового слоя (ВКИ «-11») и наличие в структуре хрящевых оссификатов (ВКИ «-6»).

Наиболее информативными признаками для выявления группы НЗХС стали следующие: отсутствие внекостного компонента (ВКИ «+195»); неизмененный 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»). Наименее информативными оказались следующие признаки: истончение/подрытие изнутри коркового слоя (ВКИ «+41»); наличие в структуре опухоли однотипных плотных включений (ВКИ «+13»); ровность контура (ВКИ «0»).

Для проверки информативности «решающего правила» везде кавычки была сформирована «экзаменационная» выборка, куда вошли данные 12 пациентов с НЗХС и 11 пациентов с ВЗХС.

Параметры информативности «обучающей» и «экзаменационной» выборок представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Показатели информативности РКТ

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

В обеих выборках показатель специфичности выше, чем показатель чувствительности, что говорит о большей информативности РКТ в выявлении ВЗХС.

Так же, как и в литературе, в нашем исследовании высокой информативностью обладают такие признаки, как характеристика края опухоли и особенности ее минерализации.

Ошибки отнесения объектов из группы НЗХС в группу ВЗХС (ЛОР) обусловлены следующими причинами. В большинстве случаев высокие отрицательные значения ВКИ получались за счет локализации опухоли в костях таза, что является более характерным признаком для ВЗХС. Также часто встречались ошибки отнесения вторичных НЗХС на фоне костно-хрящевых экзостозов за счет группы связанных друг с другом признаков: «наличие костной ножки», «переход коркового слоя на костную ножку» и «расположение опухоли параостально», которые в сумме дают крупные отрицательные ВКИ. В одном случае имела место локализация опухоли в лопатке и наличие внекостного компонента, что также более характерно для ВЗХС, однако может встречаться и

при НЗХС. В одном случае интрамедуллярно расположенная опухоль (НЗХС) была неоднородна по внутренней структуре и не имела выраженной дольчатости в своей структуре, что обусловило ее высокие отрицательные ВКИ. В одном случае отрицательную сумму ВКИ получила опухоль, расположенная в позвонке и имевшая внекостный компонент.

Следует отметить, что в целом отрицательные значения ВКИ различных признаков по абсолютным величинам были больше положительных, что, вероятно, связано с особенностью выборки, в которой преобладали ВЗХС. Именно поэтому наличие у НЗХС одного либо двух признаков, более характерных для ВЗХС, сразу же ошибочно относило данную опухоль к группе ВЗХС. Таким образом, метод РКТ обладает большей специфичностью (т.е. способностью выявлять ВЗХС) и значительно меньшей чувствительностью (т.е. способностью выявляться НЗХС). Также «перевес» отрицательных значений ВКИ в сторону ВЗХС может объясняться тем, что и НЗХС, и ВЗХС в целом могут иметь сходную структуру, за исключением тех отдельных участков ВЗХС, которые имеют более низкую степень дифференцировки. Таким образом, только на отдельных участках опухоль может проявлять себя как ВЗХС за счет наличия дополнительных, «более агрессивных» признаков (таких, как формирование внекостного компонента, мелкоочаговая деструкция коркового слоя, наличие участка неоднородности структуры и т.д.). Вероятно, этими же причинами объясняется тот факт, что некоторые очевидно «доброкачественные» признаки (такие как отсутствие мелкоочаговой деструкции коркового слоя, либо его разволокнения) также имеют в «решающем правиле» небольшой отрицательный ВКИ.

На рисунках 10 и 11 показаны примеры классификации объектов с использованием «решающего правила».

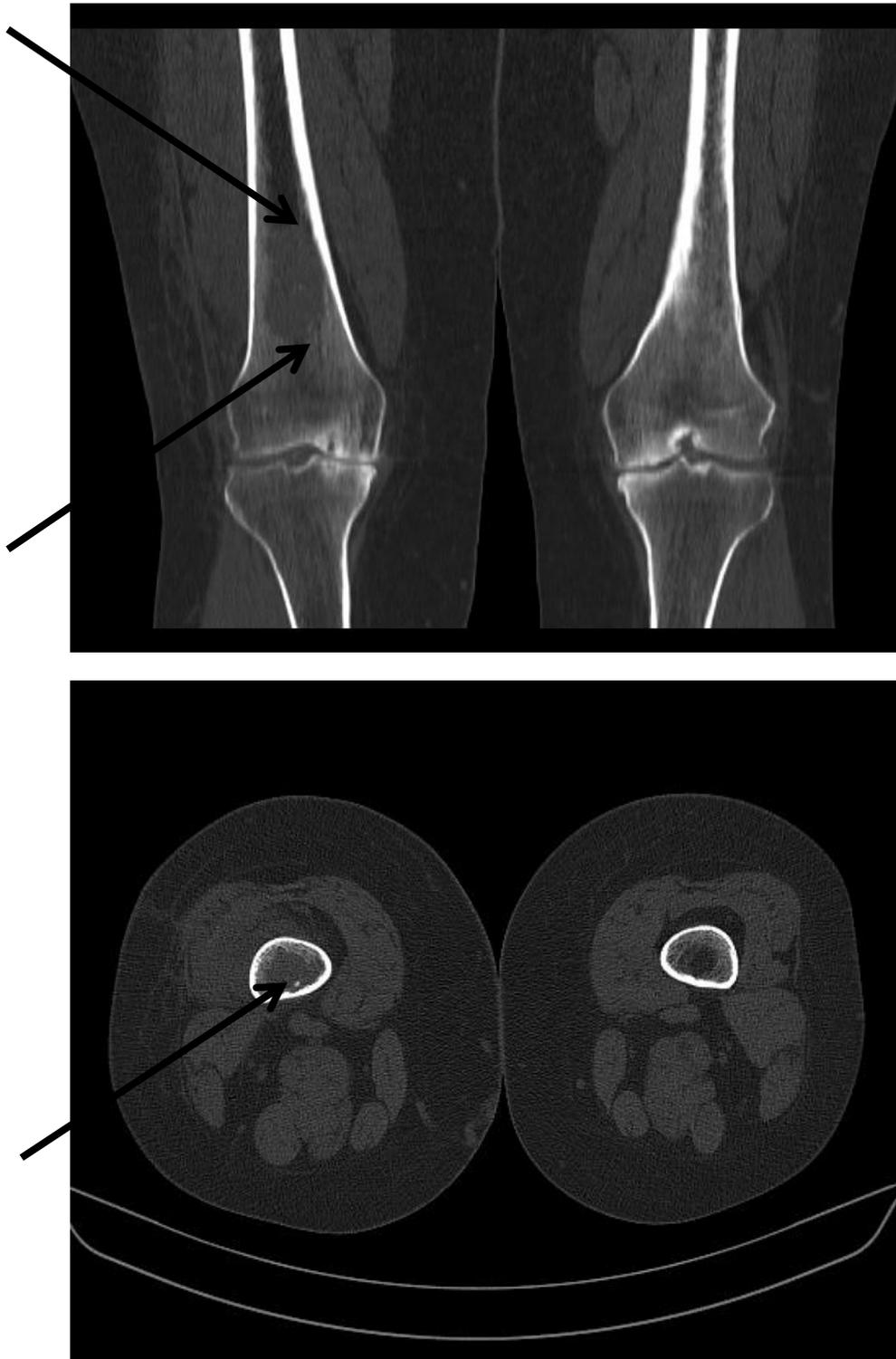


Рисунок 10 – РКТ, коронарная реконструкция (а) и аксиальный срез (б). Пациентка С., 52 года, находка при обследовании по поводу болей в коленном суставе

Пример 3 (Рис. 10).

Заключение «решающего правила»: опухоль из группы НЗХС.

В дистальном метадиафизе (+47) правой бедренной кости (+51) выявляется опухоль мягкотканной рентгенологической плотности с четким (+75) ровным (0) контуром. В структуре опухоли имеются однотипные плотные включения (+13) по типу «крапа» (-6). Кортикальный слой не изменен (+179), разволокнения (-30) и мелкоочаговой деструкции (-11) кортикального слоя не отмечается. Внутренняя структура образования однородна (+89), отсутствует дольчатость строения (-179). Внекостный компонент не выявляется (+195).

Сумма ВКИ «решающего правила» составила «+423», что выше порогового значения (0) и позволяет отнести опухоль к группе НЗХС.

По данным патоморфологического исследования послеоперационного материала пациенту поставлен диагноз «атипичная хрящевая опухоль / хондросаркома grade I» (группа НЗХС).

Данный случай является примером истинно положительного результата.



Рисунок 11 – Пациент Г., 37 лет, жалобы на припухлость в подвздошной области, боли

Пример 4 (Рис. 11).

Заключение «решающего правила»: опухоль из группы ВЗХС.

Параостально (-161) вокруг ветвей правой лонной кости (-147) выявляется опухоль мягкотканной рентгенологической плотности с нечетким (-283) неровным (-34) контуром. В структуре опухоли оссификатов не отмечено (-139). Кортикальный слой костей таза при этом не изменен (+179), не разволокнен (-30), мелкоочагово не разрушен (-11). Структура опухоли однородная (+89), дольчатость структуры отсутствует (-179).

Сумма ВКИ «решающего правила» составила «-985», что ниже порогового значения (0) и позволяет отнести опухоль к группе ВЗХС.

По данным патоморфологического исследования послеоперационного материала пациенту поставлен диагноз «хондросаркома grade 2» (группа ВЗХС).

Данный случай является примером истинно отрицательного результата.

3.4. Информативность МРТ без внутривенного контрастирования 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 коэффициентов «решающих правил» 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).

Из 27 разработанных признаков было отобрано 15 статистически достоверных, на основе которых было разработано «решающее правило». 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.

Таблица 7 – Данные МРТ без контрастирования и их ВКИ

ВЗХС	Признаки	НЗХС
	Локализация опухоли в скелете	
-110	<i>Позвонки</i>	
-146	<i>Таз</i>	
	<i>Длинные трубчатые кости</i>	89
-69	<i>Лопатки, ребра, грудина</i>	
	Локализация опухоли относительно кости	
	<i>Интрамедуллярная</i>	79
-154	<i>Поверхностная «на ножке»</i>	
-69	<i>Поверхностная юстакортикальная</i>	
	Локализация опухоли в кости	
	<i>Метафиз трубчатой</i>	170
-110	<i>Эпиметафиз трубчатой</i>	
	<i>Метадиафиз трубчатой</i>	60
	<i>Эпиметадиафиз трубчатой</i>	70
-110	<i>Позвонки</i>	
-147	<i>Таз</i>	
-70	<i>Лопатки, ребра, грудина</i>	
	Четкость контура	
	<i>Да</i>	24
-125	<i>Нет</i>	
	Ровность контура	
	<i>Да</i>	69
-4	<i>Нет</i>	
	Состояние коркового слоя	
	<i>Не изменен</i>	208
	<i>Истончен/подрыт изнутри менее чем на половину</i>	179

-69	<i>Истончен/подрит изнутри более чем на половину</i>	
	<i>«Вздут» (сформирована периостальная скорлупа)</i>	69
-219	<i>Разрушен с формированием внекостного компонента</i>	
-154	<i>Переходит на «костную ножку»</i>	
	Разволокнение коркового слоя	
-69	<i>Да</i>	
	<i>Нет</i>	4
	Мелкоочаговая деструкция коркового слоя	
-109	<i>Да</i>	
	<i>Нет</i>	208
	Однородность структуры опухоли	
	<i>Структура однородна</i>	98
-277	<i>Структура неоднородная, с наличием кистозного компонента, либо зон некроза, либо участков солидной структуры, либо участков миксоматоза, либо кровоизлияний.</i>	
	Дольчатость структуры опухоли	
	<i>Да</i>	74
-195	<i>Нет</i>	
	Наличие «хрящевой шапочки»	
-155	<i>Да</i>	
	<i>Нет</i>	70
	Наличие внекостного компонента	
-150	<i>Да</i>	
	<i>Нет</i>	235

-160	<i>Опухоль расположена параостально</i>	
	Наличие жировых включений	
	<i>Да</i>	294
-138	<i>Нет</i>	
	Наличие перифокального отека костного мозга	
-161	<i>Да</i>	
	<i>Нет</i>	43
	Наличие отека прилежащих мягких тканей	
-201	<i>Да</i>	
	<i>Нет</i>	83

Следует отметить, что при МРТ стала более очевидна разница между положительными и отрицательными ВКИ ответов на вопросы кодификатора. Только для этого метода все «условно злокачественные» признаки всегда имеют отрицательные значения ВКИ, а «условно доброкачественные» - положительные. Вероятно, это связано с одинаковым количеством проанализированных случаев в каждой группе для этого метода, а также с большей информативностью МРТ в выявлении «условно доброкачественных» и «злокачественных» признаков.

Как показано в таблице 7, для группы ВЗХС наиболее информативным была неоднородность внутренней 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» (ВКИ «-155»); наличие «костной ножки» (ВКИ «-154»); наличие внекостного компонента (ВКИ «-150»); 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»); мелкоочаговая деструкция коркового слоя (ВКИ «-109»). Наименее информативными оказались следующие признаки: локализация в лопатках, ребрах и грудице (ВКИ «-70»); истончение коркового слоя более чем на половину толщины (ВКИ «-69»); разволокнение коркового слоя (ВКИ «-69») и неровность контура опухоли (ВКИ «-4»).

Наиболее информативными признаками для выявления группы НЗХС стали следующие: наличие в структуре опухоли жировых включений (ВКИ «+294»); отсутствие внекостного компонента (ВКИ «+235»); неизмененный 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»). Наименьшую информативность показали следующие признаки: локализация опухоли в метадиафизе трубчатой кости (ВКИ «+60»); отсутствие перифокального отека костного мозга (ВКИ «+43»); четкость контура (ВКИ «+24»); отсутствие мелкоочаговой деструкции коркового слоя (ВКИ «+8»); отсутствие разволокнения коркового слоя (ВКИ «+4»).

Для проверки информативности «решающего правила» была сформирована «экзаменационная» выборка, куда вошли данные 12 пациентов с НЗХС и 12 пациентов с ВЗХС.

Параметры информативности «обучающей» и «экзаменационной» выборок представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – 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%

Как показано в таблице 8, для МРТ, как и для других методов исследования, специфичность (т.е. способность метода выявлять группу ВЗХС) метода выше чувствительности (т.е. способности метода выявлять НЗХС).

Полученные нами данные не противоречат литературным источникам. Также, как и в литературе, высокими коэффициентами информативности обладают такие признаки, как наличие жировых включений в структуре опухоли для НЗХС, неоднородность ее внутренней структуры для ВЗХС, наличие (для ВЗХС) / отсутствие (для НЗХС) внекостного компонента, изменения (отек) со стороны прилежащих мягких тканей для ВЗХС.

В одном случае в «обучающей» выборке была допущена ошибка классификация объекта из группы ВЗХС как НЗХС (ЛПР). В данном случае имел место малых размеров рецидивный опухолевый узел, расположенный параостально около плечевой кости. Данный случай получил высокие положительные ВКИ за счет малых размеров и, вследствие этого, отсутствия таких типичных для ВЗХС признаков, как формирование внекостного компонента, изменений со стороны коркового слоя кости и окружающих тканей, а также нечеткости и неровности контура.

Ошибки классификации НЗХС как ВЗХС (ЛОР) зависели от различных причин. Тазовая локализация опухоли сама по себе уже давала высокие отрицательные ВКИ, свойственные в большей степени ВЗХС. Также высокие

отрицательные ВКИ были свойственны вторичным хондросаркомам на фоне костно-хрящевых экзостозов, за счет таких признаков, как параостальное расположение опухоли, наличие «костной ножки» и «хрящевой шапочки», а также, зачастую, отсутствие выраженной дольчатости в структуре «хрящевой шапочки». Кроме того, такие опухоли практически всегда вызывают отек прилежащих мягких тканей за счет давления опухоли на них, что также является признаком, в большей степени свойственным ВЗХС.

На рисунках 12 и 13 показаны примеры классификации объектов с использованием «решающего правила».

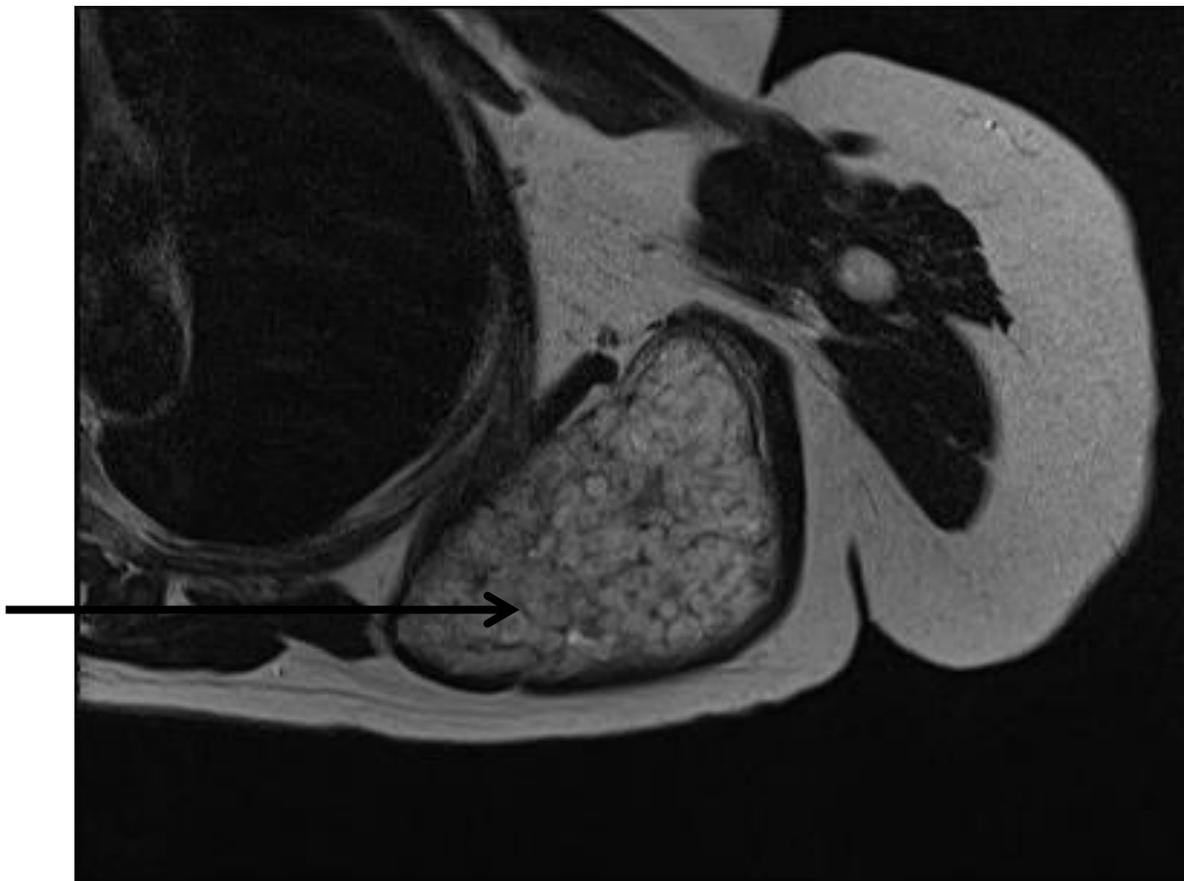


Рисунок 12 – МРТ в режиме T2, аксиальный срез. Пациентка Н., 56 лет, жалобы на припухлость в области лопатки

Пример 5 (Рис. 12).

Заключение «решающего правила»: опухоль из группы НЗХС.

В левой лопатке (-70) интрамедуллярно (+79) выявляется опухоль с четким (+24) ровным (+69) контуром, однородной структуры (+98), состоящая из множественных мелких хрящевых долек (+74). Кортикальный слой опухоли «вздут» (+69), не разволокнен (+4), мелкоочагово не разрушен (+8). Перифокального отека костного мозга (+43) и прилежащих мягких тканей (+83) не выявляется. Внекостный компонент не определяется (+235). Жировых включений в структуре опухоли нет (-138).

Сумма ВКИ «решающего правила» составила «+509», что выше порогового значения (0) и позволяет отнести опухоль к группе НЗХС.

По данным патоморфологического исследования послеоперационного материала пациенту поставлен диагноз «хондросаркома grade 1» (группа НЗХС).

Данный случай является примером истинно положительного результата.



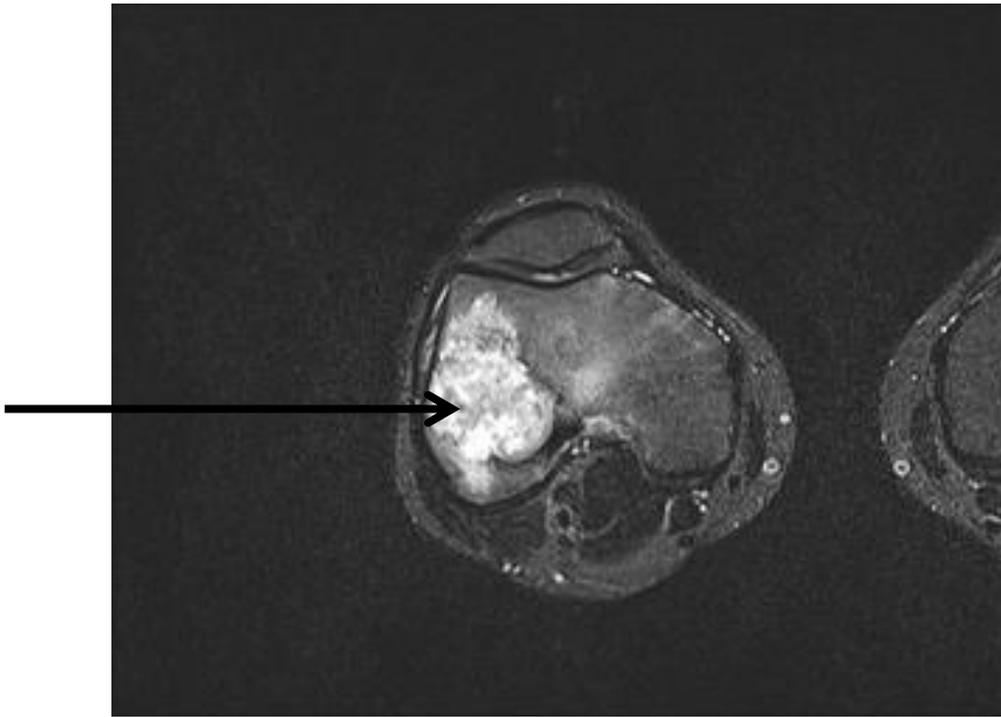


Рисунок 13 – МРТ в режиме T2 TIRM, коронарная проекция (а) и аксиальная проекция (б). Пациент Б., 36 лет, жалобы на боли в области коленного сустава

Пример 6 (Рис. 13).

Заключение «решающего правила»: опухоль из группы ВЗХС.

В дистальном эпиметафизе (-110) правой бедренной кости (+89) интрамедуллярно (+79) выявляется опухоль неоднородной структуры (-277), с нечетким (-125) неровным (-4) контуром, с перифокальным отеком костного мозга (-161). Кортикальный слой на фоне опухоли истончен более чем на половину толщины (-69). Разволокнения (+4) и мелкоочаговой деструкции (+8) кортикального слоя не отмечается. В структуре опухоли отсутствует дольчатость (-195). Внекостный компонент отсутствует (+235). Жировых включений не отмечается (-138). Отека прилежащих мягких тканей также нет (+83).

Сумма ВКИ «решающего правила» составила «-441», что ниже порогового значения (0) и позволяет отнести опухоль к группе ВЗХС.

По данным патоморфологического исследования послеоперационного материала пациенту поставлен диагноз «хондросаркома grade 2» (группа ВЗХС).

Данный случай является примером истинно отрицательного результата.

Этот случай был прослежен после операции. На предоперационной биопсии опухоли было получено морфологическое заключение «хондросаркома grade 1», вследствие чего была проведена экономная операция – экскохлеация опухоли с замещением дефекта костным цементом. Уже через месяц после операции на контрольном обследовании выявлен продолженный рост опухоли вокруг костного цемента. Этот случай является ярким примером того, что ошибочная диагностика опухоли из группы ВЗХС как НЗХС может привести к неадекватному объему оперативного вмешательства и, как следствие, к возникновению ранних рецидивов.

3.5. Информативность диффузионно-взвешенной МРТ в разграничении НЗХС и ВЗХС

Были проанализированы данные диффузионно-взвешенной МРТ 52 пациентов с хондросаркомами (23 пациента с НЗХС и 29 ВЗХС).

Для вычисления коэффициентов «решающих правил» использовались данные о 28 объектах, которые были включены в «обучающую» выборку. Из них на группы НЗХС и ВЗХС приходилось по 14 объектов. Остальные 24 объекта были включены в «экзаменационную» выборку (из них 9 – из группы НЗХС, 15 – из группы ВЗХС).

Были проанализированы 2 признака – АСД всей опухоли и максимальный АСД участка опухоли.

Таблица 9 – Данные диффузионно-взвешенной МРТ их ВКИ

ВЗХС	Признаки	НЗХС
	Значение АСД всей опухоли	
	<i>АСД менее чем 2200</i>	211
-111	<i>АСД более чем 2200</i>	
	Значение максимальный АСД участка опухоли	
	<i>АСД менее чем 2300</i>	201
-95	<i>АСД более чем 2300</i>	

Как следует из таблицы 9, значения коэффициента диффузии АСД 2200-2300 являются пограничными для разграничения НЗХС и ВЗХС (значения мене 2200 в большей степени характерны для НЗХС, более 2300 – для ВЗХС). Разброс значений объясняется гетерогенностью внутренней структуры опухоли, в которой одновременно присутствуют участки с различными значениями АСД, поэтому в нашей работе анализировалось среднее значение АСД выбранного участка.

Для проверки информативности «решающего правила» была сформирована «экзаменационная» выборка, куда вошли данные 9 пациентов с НЗХС и 15 пациентов с ВЗХС (всего 24 пациента).

Параметры информативности «обучающей» и «экзаменационной» выборок представлены в Таблице 8.

Таблица 10 – Показатели информативности диффузионно-взвешенной МРТ

Показатель	«Обучающая» выборка	«Экзаменационная» выборка
Чувствительность	71,4%	88,8%
ПЦПР	100%	72,7%
Специфичность	100%	80%
ПЦОР	77,7%	92,3%
Точность	85,7%	83,3%

Значение показателей чувствительности, специфичности и точности сопоставимы в обеих выборках.

3.6. 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 коэффициентов «решающих правил» 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).

Было проанализировано 9 разработанных признаков, которые оказались статистически достоверны.

Таблица 11 – Данные МРТ-ДК и их ВКИ

ВЗХС	Признаки	НЗХС
	Начало контрастирования опухоли по сравнению с магистральной артерией в секундах	
-283	<i>До 3</i>	
	<i>Более 3</i>	98
	Характер накопления контрастного препарата	
	<i>Гомогенный во всех участках опухоли</i>	32
-239	<i>Гетерогенный</i>	
	Максимальная толщина контрастированного ободка по периферии долек в см	
	<i>До 0,2</i>	3
-70	<i>Более 0,2</i>	
	Тип кривой всего объема опухоли	

	<i>I тип</i>	24
-57	<i>II тип</i>	
-17	<i>III тип</i>	
-16	<i>IV тип</i>	
	<i>V тип</i>	53
	Тип кривой наиболее интенсивно контрастируемого участка опухоли	
	<i>I тип</i>	53
	<i>II тип</i>	93
-170	<i>III тип</i>	
-16	<i>IV тип</i>	
	<i>V тип</i>	53
	Крутизна кривой накопления/выведения контрастного вещества (Steepest Slope – SS) всего объема опухоли в %/сек	
-60	<i>До 3</i>	
-19	<i>Более 3</i>	
	Крутизна кривой накопления/выведения контрастного вещества (Steepest Slope – SS) участка опухоли в %/сек	
	<i>До 5</i>	21
-75	<i>Более 5</i>	
	Максимальная интенсивность накопления контрастного вещества (Peak Enhancement) всего объема опухоли	
-19	<i>До 50</i>	
-88	<i>Более 50</i>	
	Максимальная интенсивность накопления контрастного вещества (Peak Enhancement) участка опухоли	
	<i>До 100</i>	91
-129	<i>Более 100</i>	

Как показано в таблице 11, 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»).

Для проверки информативности «решающего правила» была сформирована «экзаменационная» выборка, куда были включены данные 28 объектов (9 из группы НЗХС и 19 – из группы ВЗХС).

Параметры информативности «обучающей» и «экзаменационной» выборок представлены в Таблице 8.

Таблица 12 – Показатели информативности МРТ-ДК

Показатель	«Обучающая» выборка	«Экзаменационная» выборка
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%

Как показано в таблице 12, для МРТ-ДК, как и для других методов исследования, специфичность (т.е. способность метода выявлять группу ВЗХС) метода выше чувствительности (т.е. способности метода выявлять НЗХС).

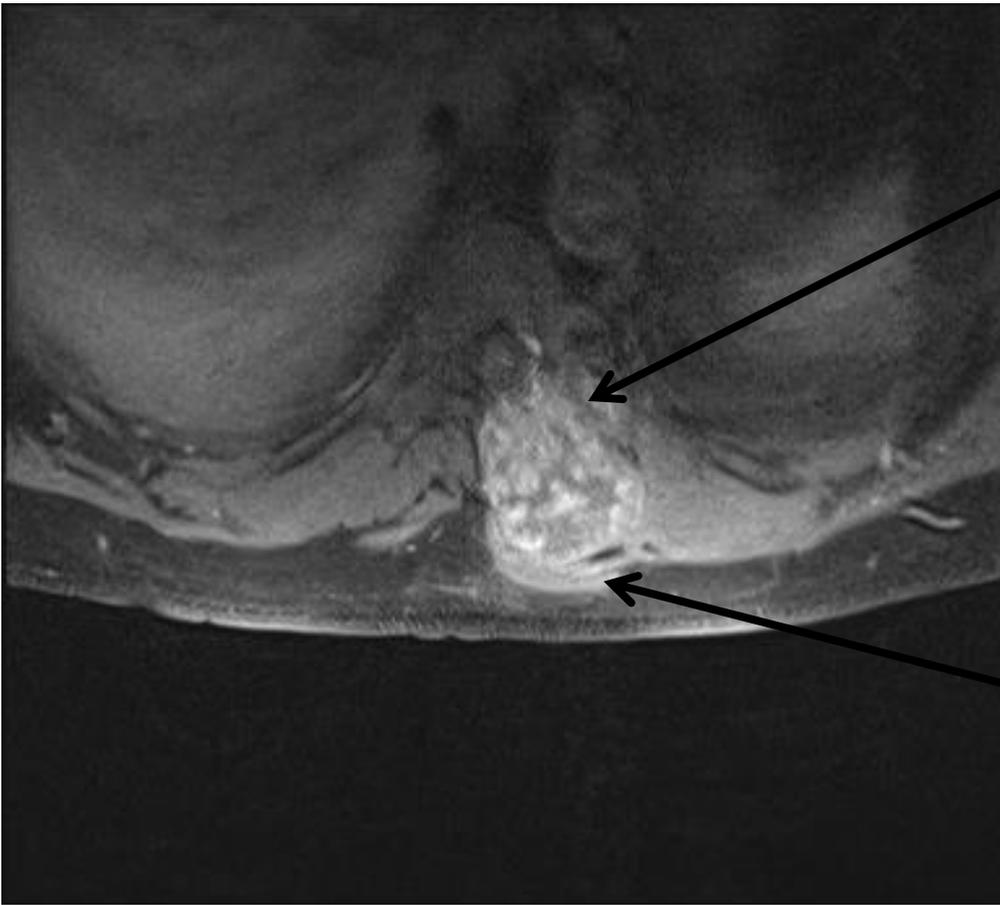
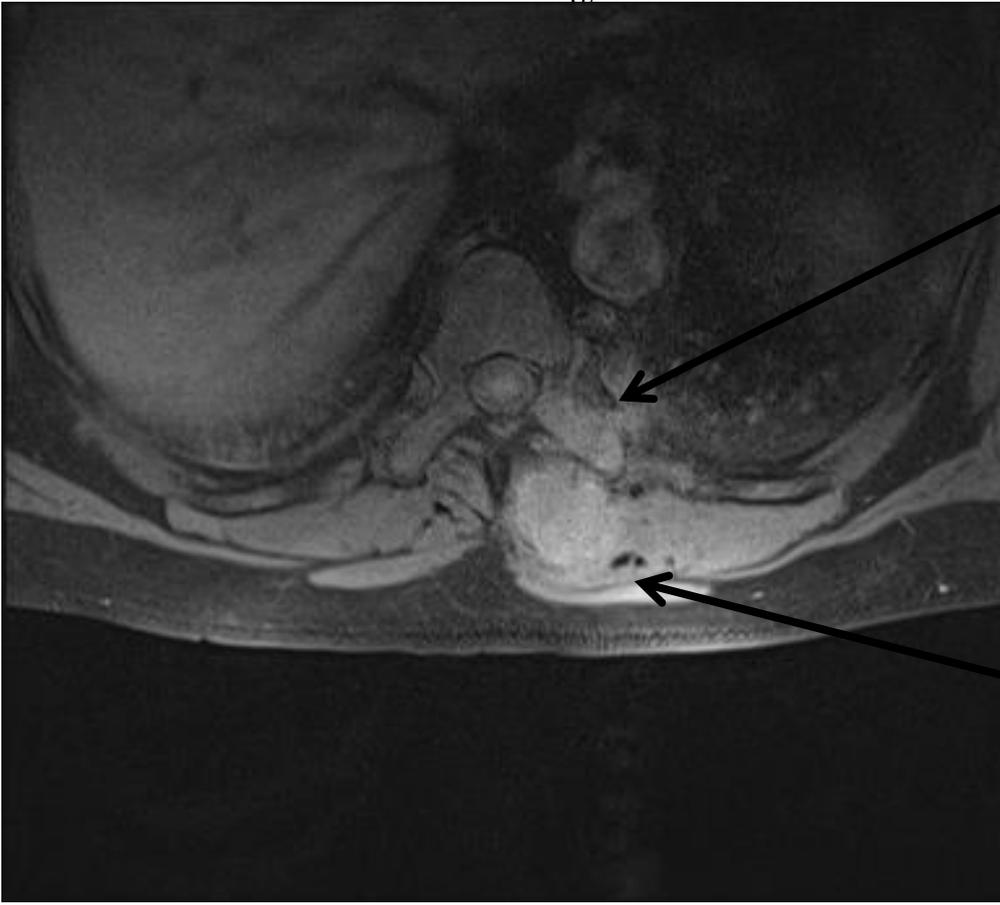
Следует отметить, что при анализе типа кривой, а также количественных параметров динамического контрастирования (Steepest Slope и Peak Enhancement) более информативными были значения этих признаков для участка опухоли, чем для всего объема опухоли. Это объясняется гетерогенностью внутренней структуры хондросарком, при которой основной объем опухоли может быть представлен высокодифференцированными элементами опухоли, и только на отдельных участках иметь более низкую степень дифференцировки. За счет этого основного, как правило, высокодифференцированного объема опухоли,

происходит усреднение значений признаков динамического контрастирования в сторону НЗХС.

Ошибка классификации ВЗХС как НЗХС (ЛПР) была допущена дважды – по одному разу в «обучающей» и в «экзаменационной» выборках. Данные ошибки, вероятно, связаны с тем, что срез динамического контрастирования для этих опухолей проходит не через участок с наименьшей степенью дифференцировки (grade 2 для обоих пациентов), а через участки со степенью дифференцировки grade 1. В некоторых случаях по нативному исследованию (до введения контрастного препарата) затруднительно точно выявить участок с наименьшей дифференцировкой, который, как правило, более четко визуализируется на постконтрастном исследовании.

Вероятно, ошибки классификации НЗХС как ВЗХС (ЛОР) связаны с особенностями васкуляризации отдельных опухолей. Во всех случаях высокие отрицательные ВКИ отмечались у этих пациентов за счет признака раннего начала контрастирования опухоли по сравнению с магистральной артерией, который имеет наибольший отрицательный ВКИ. Для всех ошибочно классифицированных пациентов время начала контрастирования составляло 3 секунды, что является пограничным значением в разграничении НЗХС и ВЗХС. Все случаи имели степень дифференцировки Grade 1 (ошибок не встречалось для опухолей со степенью дифференцировки Grade 0), что говорит о том, что, возможно, для этих опухолей на микроуровне уже имеются признаки перехода в более злокачественный вариант Grade 2, что будет уточнено при динамическом наблюдении данных пациентов.

На рисунках 14 и 15 показаны примеры классификации объектов с использованием «решающего правила».



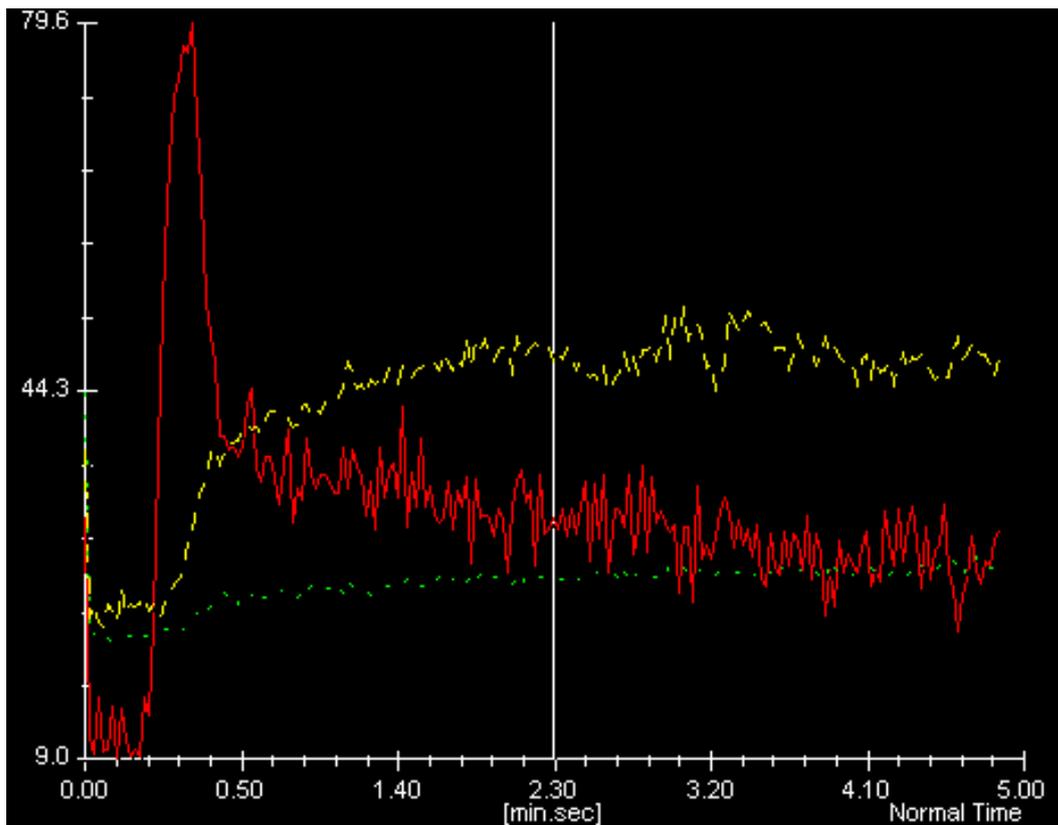
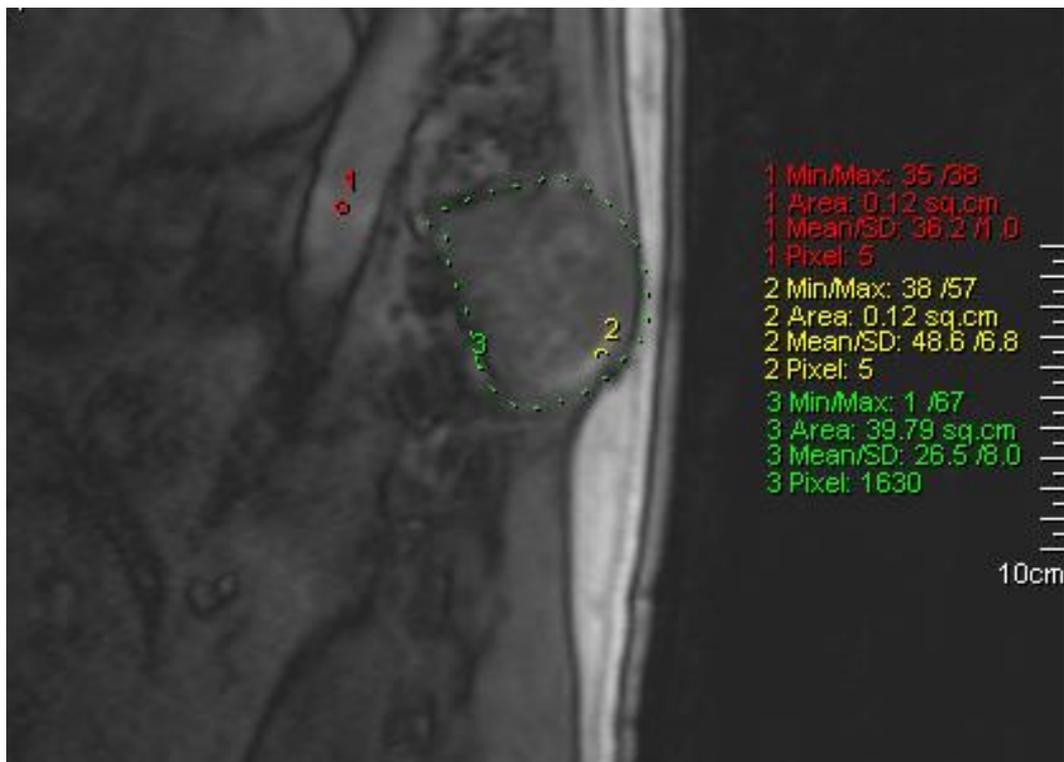


Рисунок 14 – МР-ДК, аксиальная проекция позвонка в режиме T1 FS до (а) и после (б) введения контрастного препарата; выбор зон интереса (в) на косой проекции и графики накопления/выведения контрастного препарата (г). Пациент И., 56 лет, жалобы на боли и пальпируемое образование

Пример 7 (Рис. 14).

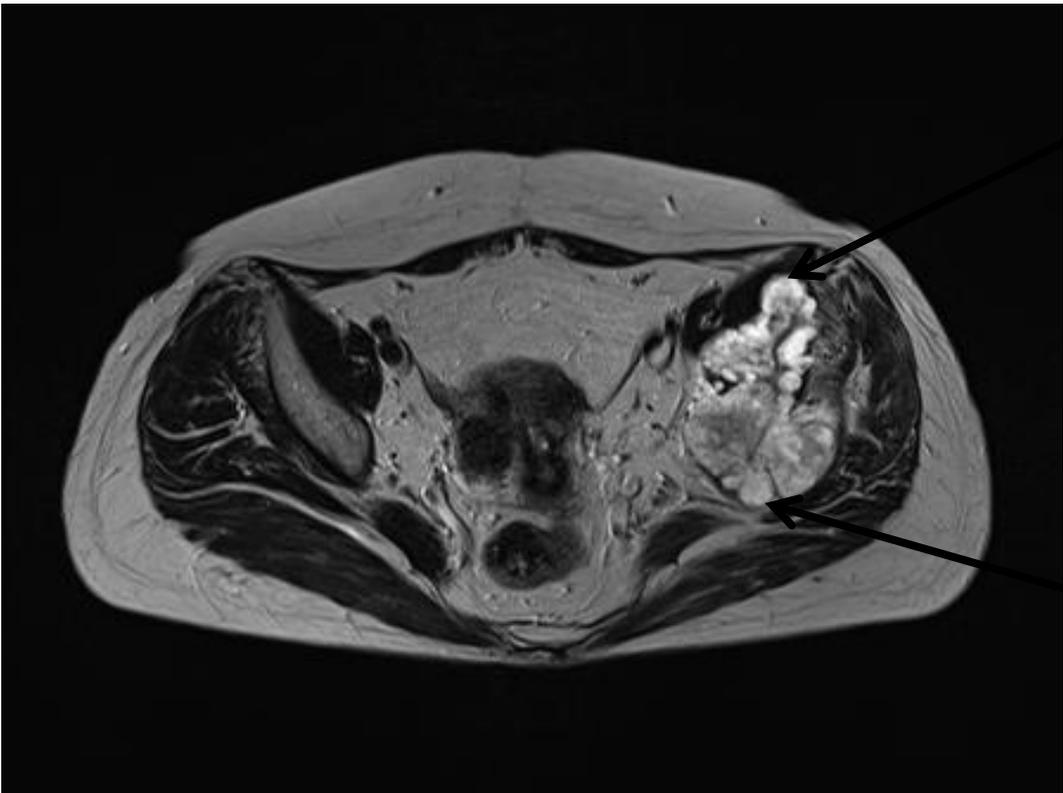
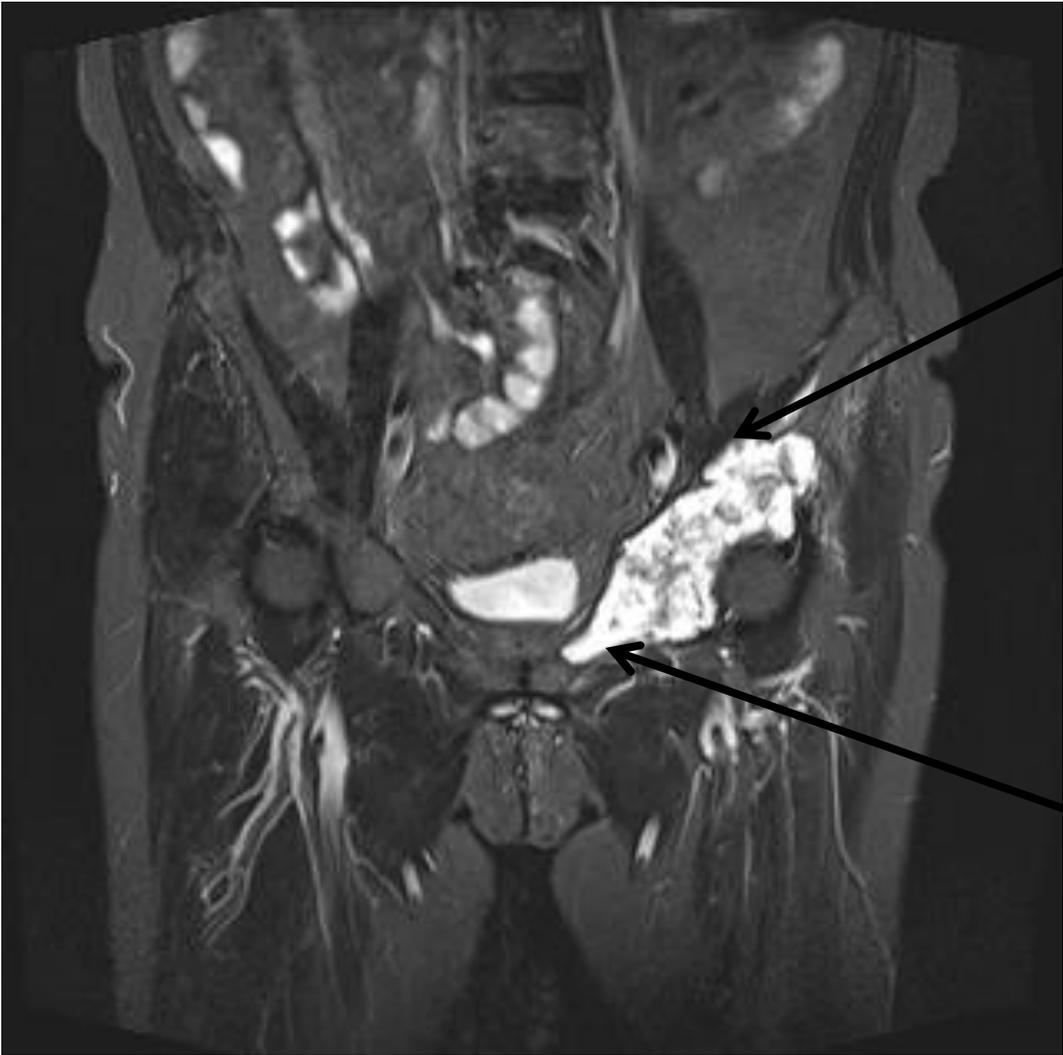
Заключение «решающего правила»: опухоль из группы НЗХС.

В левой половине заднего комплекса Th9 позвонка выявляется опухоль хрящевой структуры с внекостным компонентом. При внутривенном контрастировании опухоль однородно накапливает контрастный препарат (+32). Максимальная толщина контрастируемого «ободка» по периферии хрящевых долек – до 0,2 см (+3). Тип кривой накопления/выведения контрастного препарата всего объема опухоли – II (-57), участка опухоли – также II (+93). Время начала контрастирования опухоли по сравнению с магистральной артерией – 7 секунд (+98). Значение параметра Steepest Slope для всего объема опухоли – 3,45 %/с (-19), для участка опухоли – 3,9 %/с (+21). Значение параметра Peak Enhancement для всего объема опухоли – 42,3 (-19), для участка опухоли – 50,5 (+91).

Сумма ВКИ «решающего правила» составила «+243», что выше порогового значения (0) и позволяет отнести опухоль к группе НЗХС.

По данным патоморфологического исследования послеоперационного материала пациенту поставлен диагноз «хондросаркома grade I» (группа НЗХС).

Данный случай является примером истинно положительного результата.



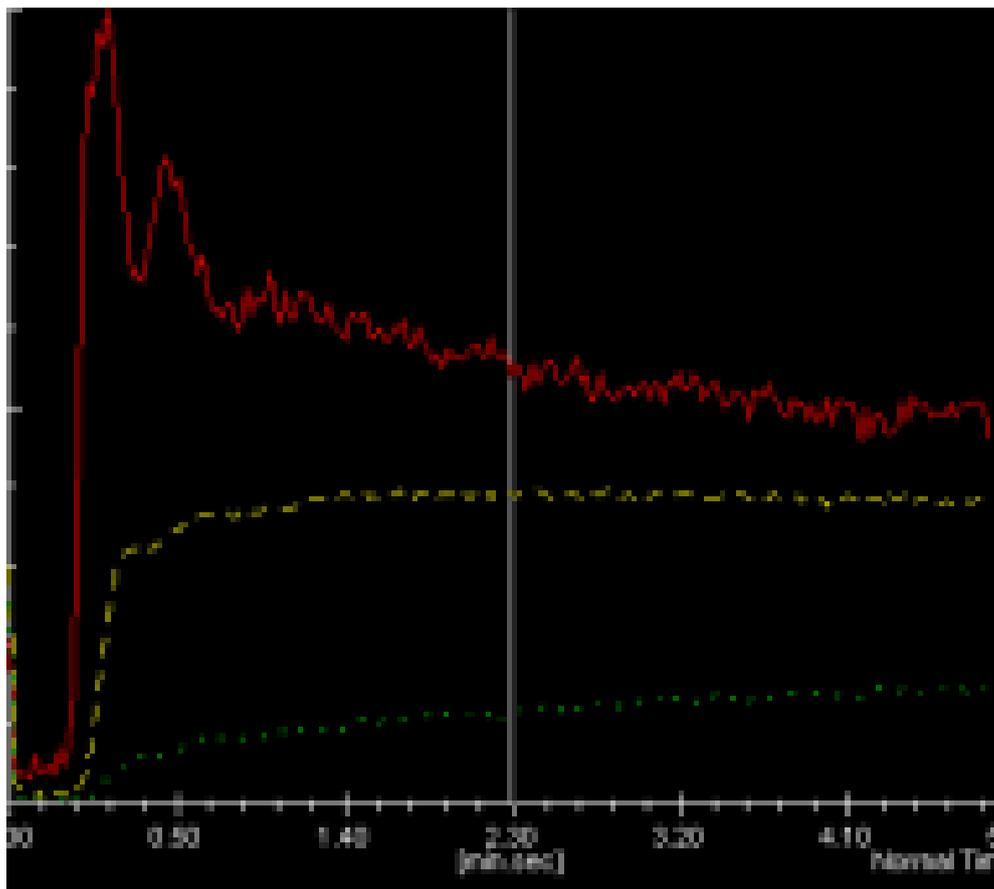
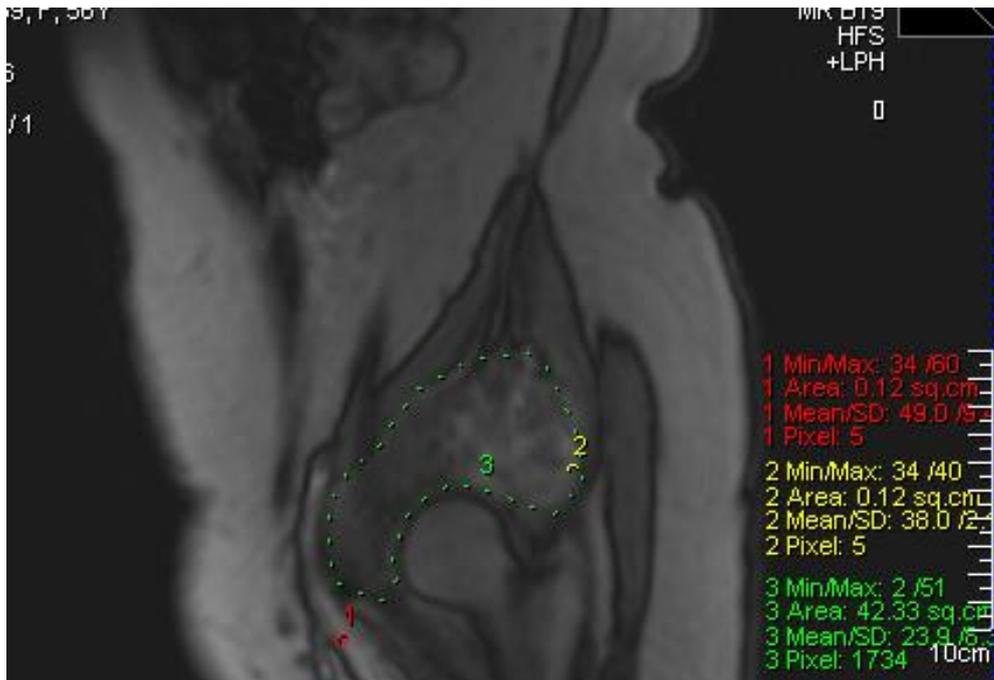


Рисунок 15 – МР-ДК, коронарная проекция в режиме T2 TIRM (а) и аксиальная проекция в режиме T2 (б); выбор зон интереса (в) и графики накопления/выведения контрастного препарата (г). Пациентка Б., 56 лет, жалобы на выраженный болевой синдром

Пример 8 (Рис. 15).

Заключение «решающего правила»: опухоль из группы ВЗХС.

В костях левой половины таза выявляется опухоль хрящевой структуры с внекостными компонентами. При внутривенном контрастировании опухоль гетерогенно накапливает контрастный препарат (-239). Максимальная толщина контрастируемого «ободка» по периферии хрящевых долек – до 0,7 см (-70). Тип кривой накопления/выведения контрастного препарата всего объема опухоли – II (-57), участка опухоли – III (-170). Время начала контрастирования опухоли по сравнению с магистральной артерией – 7 секунд (+98). Значение параметра Steepest Slope для всего объема опухоли – 3,98 %/с (-19), для участка опухоли – 14,6 %/с (-75). Значение параметра Peak Enhancement для всего объема опухоли – 83,2 (-88), для участка опухоли – 207,5 (-129).

Сумма ВКИ «решающего правила» составила «-661», что ниже порогового значения (0) и позволяет отнести опухоль к группе ВЗХС.

По данным патоморфологического исследования послеоперационного материала пациенту поставлен диагноз «хондросаркома grade 3» (группа ВЗХС).

Данный случай является примером истинно отрицательного результата.

Этот случай примечателен тем, что на этапе предоперационной биопсии пациентке был поставлен диагноз «хондросаркома Grade 1». При пересмотре МРТ в динамике за 2 месяца было отмечено, что общие размеры опухоли за период наблюдения сохранялись, однако на 1,5-2 см увеличился внекостный компонент по задней поверхности крыла подвздошной кости. При анализе операционного материала врач-рентгенолог предложил отдельно промаркировать данный участок опухоли. Гистологическое исследование показало, что основной объем опухоли был представлен тканью хондросаркомы Grade 1, и только отдельно промаркированный участок – элементами хондросаркомы Grade 3. Таким образом, данный случай является показательным примером, когда именно благодаря лучевым методам диагностики удалось точно определить окончательную степень дифференцировки хондросаркомы.

3.7. Информативность комплексного обследования пациентов в разграничении НЗХС и ВЗХС

В план комплексного обследования пациентов с хондросаркомами при отсутствии противопоказаний во всех случаях входит стандартная МРТ. Это связано с тем, что лечение хондросарком хирургическое, а для планирования операции во всех случаях необходима МРТ, позволяющая наиболее точно оценить локальную распространенность опухоли. РКТ входит в план предоперационного обследования при планировании большинства реконструктивных операций, особенно для опухолей тазовой локализации.

В выборку были включены пациенты с хондросаркомами, которым было проведено комплексное обследование, включающее в себя анализ клиничко-анамнестических данных, данных рентгенографии, РКТ, МРТ и методики МРТ-ДК. Были проанализированы данные 55 пациентов с хондросаркомами (21 пациента их группы НЗХС и 34 пациентов из группы ВЗХС).

Для вычисления коэффициентов «решающих правил» 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.

Параметры информативности «обучающей» и «экзаменационной» выборок представлены в Таблице 8.

Таблица 13 – Показатели информативности комплексного обследования пациентов

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

Как и для каждого метода по отдельности, для комплексного обследования пациентов характерно то, что показатель специфичности, т.е. способности методов выявлять ВЗХС (100%), выше показателя чувствительности, то есть способности методов выявлять НЗХС. Следует также отметить, что для комплексного обследования пациентов характерно наличие тех же повторяющихся ошибок в классификации объектов, что и для каждого метода по отдельности. При комплексном обследовании пациентов все ошибки были связаны с определением опухолей из группы НЗХС как ВЗХС (ЛОР – 8 случаев), обратной ситуации (т.е. определения ВЗХС как НЗХС – ЛПР) не возникало. Это говорит о том, что все диагностические методы с большей точностью выявляют условно «агрессивные», «высокозлокачественные» признаки.

В таблице 14 приведены общие показатели информативности всех методов обследования пациентов, в том числе комплексного обследования.

Таблица 14 – Сравнение общих показателей информативности различных методов обследования

Метод	Чувствительность	Специфичность	Точность
Клинико-анамнестические данные	91,3%	100%	95,6%
Рентгенография	68%	89%	79%
РКТ	86,8%	100%	86%
МРТ без контрастирования	80%	97%	89%
Диффузионно-взвешенная МРТ	88,8%	100%	85,7%
МРТ с динамическим контрастным усилением	65%	94%	83%
Комплекс	62%	100%	86%

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хондросаркомы занимают третье место по частоте выявляемости среди первичных злокачественных опухолей, поражающих костную ткань у взрослых после миеломы и остеосаркомы, и составляют до 20% всех сарком кости [1]. По данным патоморфологических исследований, на основании различных признаков выделяют 3 степени дифференцировки хондросарком (Grade 1-3) [2]. В классификации ВОЗ выделяют две группы хондросарком – низко- и высокозлокачественные. К опухолям низкой степени злокачественности относят хондросаркомы G1 и светлоклеточные хондросаркомы, к высокозлокачественным – хондросаркомы G2-3, а также мезенхимальные и дедифференцированные хондросаркомы [1]. Следует также отдельно подчеркнуть такую важную особенность хрящевых опухолей, как озлокачествление доброкачественных хрящевых образований Grade 0 [1]. Риск возникновения вторичной хондросаркомы на фоне ранее существовавшей энхондромы составляет около 5% при солитарном поражении, а на фоне множественных энхондром при болезни Олье (множественный хондроматоз костей) и синдроме Маффуччи (врожденный ангиохондроматоз: сочетание различных сосудистых мальформаций с дисхондроплазией) увеличивается до 10-20%. Вторичные хондросаркомы на фоне ранее существовавшего костно-хрящевого экзостоза возникают реже, с частотой около 1% при солитарном поражении, до 5% – на фоне множественных экзостозов. В классификации ВОЗ от 2013 г. [1] был введен новый термин – «атипичная хрящевая опухоль» – «atypical cartilaginous tumor». В данную группу хрящеобразующий процесс относится в том случае, когда затруднительно однозначно отнести образование к доброкачественному или злокачественному процессу по данным лучевых и гистологических методов. Подход к лечению таких пациентов аналогичен таковому при хондросаркоме Grade 1, таким образом, данные опухоли относят к опухолям низкой степени злокачественности. Следует также учитывать, что для хондросарком свойственно рецидивирование с

изменением дифференцировки [3], при этом как правило степень дифференцировки понижается.

Наиболее значимым прогностическим фактором и решающим критерием для выбора тактики лечения пациентов с хондросаркомами является определение степени злокачественности опухоли на этапе первичной диагностики. Именно степень злокачественности опухоли непосредственно определяет частоту локорегионарного рецидивирования и метастазирования хондросарком. Для выбора тактики лечения наиболее важно точно дифференцировать НЗХС и ВЗХС. Радикальное иссечение опухоли и ее удаление единым блоком применяется при лечении ВЗХС; при НЗХС возможно иссечение опухоли в пределах здоровых тканей [4].

Степень дифференцировки опухоли зачастую отличается при исследовании материала, полученного при биопсии на первичном этапе обследования, и послеоперационного материала. По данным японского исследования 174 пациентов с хондросаркомами различной степени злокачественности [5], в 37,7% случаев степень злокачественности по итогам исследования послеоперационного материала оказалась выше, в оставшихся 62,3% не изменилась. Это объясняется гетерогенностью внутренней структуры хондросарком, в которых одновременно могут присутствовать участки с различной степенью дифференцировки. Разница в степени дифференцировки на этапе биопсии и на этапе исследования операционного препарата говорит о том, что при проведении биопсии материал был взят не из участка опухоли с наименьшей степенью дифференцировки. Это говорит о необходимости более тщательно подходить 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 помощь врачам-клиницистам и патоморфологам может оказать 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

макроструктуру опухоли по данным лучевых методов, а также указать на участок опухоли с наименьшей степенью дифференцировки *in vivo*. В данном контексте наиболее перспективным методом, более точно отражающим макроструктуру опухоли, является магнитно-резонансная томография (МРТ).

Взаимодействие врача-рентгенолога и патоморфолога было рассмотрено в исследовании 2007 г., в котором оценивался уровень согласованности заключений о степени дифференцировки хрящобразующих опухолей [5]. При пересмотре данных 46 пациентов, девяти патоморфологам и восьми рентгенологам, специализирующимся на изучении костно-мышечной патологии, было предложено отнести процесс к доброкачественному, низко- или высокозлокачественному. По результатам исследований, общий коэффициент согласованности был оценен как удовлетворительный для рентгенологов и средний для патоморфологов. При этом повышение коэффициента рентгенологов до среднего отмечается в выборке, где были представлены данные МРТ, по сравнению с выборкой, где были лишь данные рентгенологических методов (рентгенография, рентгеновская компьютерная томография). Результаты этого исследования подтверждают значимую роль МРТ в дифференциальной диагностике хрящобразующих опухолей различной степени злокачественности, а также диктуют необходимость более тесного взаимодействия врача-рентгенолога и патоморфолога при определении степени злокачественности хондросарком.

Первые результаты работ, основанных на сопоставлении данных МРТ и патоморфологических исследований хондросарком, появились в начале 90-ых годов [77] [78]. Полученные данные не позволяли выявить достоверных различий в изображении гистологических типов хондросарком, а также установить степень дифференцировки.

В исследовании 1997 г. Janzen и соавторов [81] был впервые отмечен такой признак разграничения НЗХС и ВЗХС, как отек мягких тканей на уровне поражения (достоверно чаще встречался для ВЗХС).

Murphey и соавторы [11] впервые говорят об особенностях контрастирования хондросарком, и отмечают, что для ВЗХС характерна неравномерное распределение контрастного препарата в объеме опухоли (с участками более интенсивного контрастирования диффузного либо в виде «узлов»).

В исследовании Нye Jin Yoo и соавторов [82] были выделены следующие признаки, позволяющие разграничить хондросаркомы по степеням злокачественности: наличие в центральном отделе неконтрастируемой зоны с высокой интенсивностью МР-сигнала в режиме T1 (достоверно чаще у ВЗХС); наличие в структуре жировых включений (достоверно чаще в НЗХС); сохранная дольчатость внутренней структуры (достоверно чаще у НЗХС); формирование внекостного компонента (достоверно чаще у ВЗХС); наличие в центральном отделе крупной зоны, не накапливающей контрастный препарат (достоверно чаще у ВЗХС).

МР-признаки, позволяющие дифференцировать хондросаркомы высокой и низкой степени злокачественности в крупной выборке были выявлены в британском исследовании 179 пациентов [115]. При многофакторном анализе свою статистическую значимость в данном исследовании показали следующие признаки: увеличение поперечных размеров кости, наличие периостальной реакции, наличие внекостного компонента и размер опухоли. Стоит подчеркнуть, что в данном исследовании проводился анализ МРТ без внутривенного контрастирования.

При анализе рентгенологических методов (рентгенография, РКТ) основное внимание уделялось особенностям минерализации хондросарком [11] [91] [94] [95], а также характеристике края опухоли и степени вовлеченности коркового слоя [36] [86] [88] [89] [90] [92]. Исследователи отмечали, что для НЗХС характерна однородная минерализация опухолей, а также сохранный либо не полностью разрушенный корковый слой. Для ВЗХС, напротив, характерны участки отсутствия минерализации в структуре, а также деструкция коркового слоя костей с формированием внекостных компонентов.

Стандартная РИД не показала свою значимость в уточнении степени дифференцировки хондросарком [96] [100] [101].

ПЭТ представляется перспективным методом в разграничении НЗХС и ВЗХС. В ряде исследований с различными метаболитами получены достоверные различия SUV не просто для групп НЗХС и ВЗХС, но также для групп хондросарком по степени дифференцировки [105] [108].

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

Таким образом, проблема дифференциальной диагностики НЗХС и ВЗХС окончательно не решена и по-прежнему стоит достаточно остро, т.к. непосредственно определяется тактику хирургического лечения данных пациентов. Большое внимание уделяется признакам, которые позволяют разграничить доброкачественные и злокачественные хрящевые опухоли, и в то же время отмечается относительно небольшое количество исследований, посвященных разграничению НЗХС и ВЗХС. На основании литературных данных наиболее перспективным методом для решения данной задачи представляется МРТ с внутривенным контрастированием, в то же время отмечается недостаток работ, освещающих возможности рентгенологических методов в дифференциальной диагностике.

Целью данного исследования было улучшение и оптимизация дифференциальной диагностики хондросарком путем уточнения возможности лучевых методов в определении низкоккачественных и высококкачественных форм хондросарком.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Разработать совокупность дифференциально-диагностических критериев («решающие правила») хондросарком высокой и низкой степени злокачественности для МРТ.

2. Определить информативность (чувствительность и специфичность) 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.

Для решения поставленных задач были получены и проанализированы данные комплексного диагностического обследования 70 пациентов: по 35 пациентов в группах НЗХС и ВЗХС. Отдельно анализировались клинические данные, признаки стандартной рентгенографии, рентгеновской компьютерной томографии, стандартной магнитно-резонансной томографии, качественные, полуколичественные и количественные признаки методики МРТ-ДК.

Для разработки и проверки «решающего правила» вычислялись ВКИ различных признаков, отдельно для каждого диагностического метода, а также для клинических признаков. ВКИ вычислялись на «обучающей» выборке. Затем с помощью «решающего правила» определялась информативность клинических признаков на «экзаменационной» выборке.

Чувствительность клинико-anamнестических данных составила 91,3%, специфичность – 100%, точность – 95,6%.

Чувствительность рентгенографии составила 75%, специфичность – 91,7%, точность – 82%.

Чувствительность РКТ составила 81,25%, специфичность – 100%, точность – 92,3%.

Чувствительность МРТ без внутривенного контрастирования составила 87%, специфичность – 95,6%, точность – 91,3%.

Чувствительность МРТ-ДК составила 88,8%, специфичность – 94,75%, точность – 92,9 %.

При комплексном обследовании пациентов (с учетом клиничко-анамнестических данных, данных рентгенографии, РКТ, МРТ без контраста и МРТ-ДК) чувствительность составила 72,7%, специфичность – 100%, точность – 91,2 %.

Во всех случаях чувствительность метода (то есть его способность выявлять группу НЗХС) оказалась выше специфичности (то есть способности метода выявлять группу НЗХС).

ВЫВОДЫ

1. Разработанное и проверенное «решающее правило», которое является суммой весовых коэффициентов информативности (ВКИ) статистически достоверных признаков, разграничивающих НЗХС и ВЗХС, позволило уточнить информативность стандартной МРТ и МРТ-ДК. Для стандартной МРТ чувствительность метода (т.е. способность метода выявлять группу НЗХС) составила 80%, специфичность (т.е. способность метода выявлять группу ВЗХС) – 97%, точность (частота правильной классификации) – 89%. Для методики МРТ-ДК чувствительность составила 65%, специфичность – 94%, точность – 83%.

2. Сравнительная характеристика информативности «решающих правил» МРТ и других методов лучевой диагностики в разграничении НЗХС и ВЗХС показала следующее. Чувствительность по данным рентгенографии составила 68%, специфичность – 89%, точность – 79%. По данным РКТ – 68%, 100% и 86%. По данным стандартной МРТ – 80%, 97% и 89%. По данным МРТ-ДК – 65%, 94% и 83%. При этом специфичность «решающих правил» для всех методов лучевой диагностики (т.е. способность методов выявляться ВЗХС) оказалась выше чувствительности (т.е. способности методов выявляться НЗХС).

3. Точность диагностики «решающего правила» в группе пациентов, которым было проведено комплексное исследование, включавшее все виды лучевой диагностики – рентгенография, РКТ, стандартная МРТ и МРТ-ДК, – составила 86%.

4. При сравнении точности диагностики «решающего правила» комплексного обследования не выявлено его преимуществ по сравнению с точностью стандартной МРТ и составила 86%.

5. Для уменьшения количества ошибочных заключений патоморфологов в разграничении НЗХС и ВЗХС в алгоритм обследования необходимо включать либо стандартную МРТ, либо комплекс методов, включающий РКТ, МРТ, МРТ-ДК с целью выявления участка опухоли с наиболее низкой дифференцировкой опухоли.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВИ – взвешенное изображение
- ВКИ – весовой коэффициент информативности
- ВЗХС – высокозлокачественная хондросаркома
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- ДВ-МРТ – диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография
- ИОР – истинно-отрицательный результат
- ИПР – истинно-положительный результат
- КВ – контрастное вещество
- ЛОР – ложно-отрицательный результат
- ЛПР – ложно-положительный результат
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МРТ-ДК – магнитно-резонансная томография с динамическим контрастированием
- НЗХС – низкозлокачественная хондросаркома
- ОСГ – остеосцинтиграфия
- ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
- ОФЭКТ/КТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией
- ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата
- ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата
- ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
- ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией
- РКТ – рентгеновская компьютерная томография
- РИД – радиоизотопная диагностика
- РФП – радиофармпрепарат
- 18F-ФДГ – 18-фтор-дезоксиглюкоза
- 201Tl-хлорид – таллий-201-хлорид

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fletcher, C. WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone / eds. C. Fletcher, J. Bridge, P. Hogendoorn, F. Mertens. – 4th edn. – Lyon: IARC, 2013.
2. Нейштадт, Э.Л. Опухоли и опухолеподобные заболевания костей / Э.Л. Нейштадт, А.Б. Маркочев. – М.: Фолиант, 2007. – 344 с.
3. Bjornsson, J. Primary chondrosarcoma of long bones and limb girdles / J. Bjornsson, R.A. McLeod, K.K. Unni et al. // Cancer. – 1998. – Vol. 83(10). – P. 2105-2119.
4. Gelderblom, H. The clinical approach towards chondrosarcoma / H. Gelderblom, P.C. Hogendoorn, S.D. Dijkstra et al. // Oncologist. – 2008. – Vol. 13(3). – P. 320-329.
5. Konishi, E. Primary central chondrosarcoma of long bone, limb girdle and trunk: Analysis of 174 cases by numerical scoring on histology / E. Konishi, Y. Nakashima, M. Mano et al. // Pathol. Int. – 2015. – Vol. 65(9). – P. 468-475.
6. Geschickter, C.F. Tumors of Bone / C.F. Geschickter, M.M. Copeland. – New York, 1931.
7. Алиев, М.Д. Хондросаркома кости / М.Д. Алиев, Ю.Н. Соловьёв, Т.К. Харатишвили и др. – М.: ИНФРА-М, 2006.
8. Dahlin, D. Chondrosarcoma (primary, secondary, dedifferentiated, and clear cell). // Bone Tumors: general aspects and data on 8,542 cases / D. Dahlin, K.K. Unni. – 4th ed.: Springfield, Ill: Thomas, 1986. – P. 227-259.
9. Соловьёв, Ю.Н. Хрящобразующие опухоли. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Руководство для врачей / Ю.Н. Соловьёв; под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смольяникова. – М.: Медицина, 1993.
10. Schajowicz, F. Cartilage forming tumors // Tumor and tumorlike lesions of bone and joints; edn. Ed. F. Schajowicz. – New York: Springer-Verlag, 1981. – P. 160-204.
11. Murphey, M.D. From the archives of the AFIP: imaging of primary chondrosarcoma: radiologic-pathologic correlation / M.D. Murphey, E.A. Walker, A.J.

Wilson et al. // *Radiographics*. – 2003. – Vol. 23(5). – P.1245-1278.

12. Jennings, R. An evaluation of the diagnostic accuracy of the grade of preoperative biopsy compared to surgical excision in chondrosarcoma of the long bones / R. Jennings, N. Riley, B. Rose et al. // *Int. J. Surg. Oncol.* – 2010, 2010:270195. doi: 10.1155/2010/270195.

13. Finos, L. Primary extraskeletal myxoid chondrosarcoma of bone: Report of three cases and review of the literature / L. Finos, A. Righi, T. Frisoni et al. // *Pathol. Res. Pract.* – 2017. – Vol. 213(5). – P. 461-466.

14. Liu, J. Bone sarcomas associated with Ollier's disease / J. Liu, P.G. Hudkins, R.G. Swee et al. // *Cancer*. – 1987. – Vol. 59(7). – P.1376-1385.

15. Sanchez-Rodriguez, V. Value of the bone scintigraphy in multiple osteochondromatosis with sarcomatous degeneration / V. Sanchez-Rodriguez, F. Medina-Romero, M.A. Gomez Rodriguez-Bethencourt et al. // *Rev. Esp. Med. Nucl. Imagen. Mol.* – 2012. – Vol. 31(5). – P. 270-274.

16. Evans, H.L. Prognostic factors in chondrosarcoma of bone: a clinicopathologic analysis with emphasis on histologic grading / H.L. Evans, A.G. Ayala, M.M. Romsdahl // *Cancer*. – 1977. – Vol. 40(2). – P. 818-831.

17. Marco, R.A. Cartilage tumors: evaluation and treatment / R.A. Marco, S. Gitelis, G.T. Brebach et al. // *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* – 2000. – Vol. 8(5). – P. 292-304.

18. Welkerling, H. A reproducible and simple grading system for classical chondrosarcomas. Analysis of 35 chondrosarcomas and 16 enchondromas with emphasis on recurrence rate and radiological and clinical data / H. Welkerling, S. Kratz, V. Ewerbeck et al. // *Virchows Arch.* – 2003. – Vol. 443(6). – P.725-733.

19. Rozeman, L.B. Pathology of primary malignant bone and cartilage tumours / L.B. Rozeman, A.M. Cleton-Jansen, P.C. Hogendoorn // *Int. Orthop.* – 2006. – Vol. 30(6). – P. 437-444. doi: 10.1007/s00264-006-0212-x.

20. Bourgouin, P.M. Low-grade myxoid chondrosarcoma of the base of the skull: CT, MR, and histopathology / P.M. Bourgouin, D. Tampieri, Y. Robitaille et al. // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 1992. – Vol.16(2). – P. 268-273.

21. Crim, J.R. Diagnosis of low-grade chondrosarcoma / J.R. Crim, L.L. Seeger // *Radiology*. – 1993. – Vol. 189(2). – P. 503; discussion 504.
22. Eriksson, A.I. The management of chondrosarcoma of bone / A.I. Eriksson, A. Schiller, H.J. Mankin // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 1980. – Vol.153. – P. 44-66.
23. Ishida, T. Histological grading and morphometric analysis of cartilaginous tumours / T. Ishida, F. Kikuchi, R. Machinami // *Virchows Arch. A. Pathol. Anat. Histopathol.* – 1991. – Vol. 418(2). – P.149-155.
24. Mandahl, N. Chromosomal rearrangements in chondromatous tumors / N. Mandahl, S. Heim, K. Arheden et al. // *Cancer*. – 1990. – Vol. 65(2). – P. 242-248.
25. Mankin, H.J. The biology of human chondrosarcoma. II. Variation in chemical composition among types and subtypes of benign and malignant cartilage tumors / H.J. Mankin, K.P. Cantley, A.L. Schiller et al. // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 1980. – Vol. 62(2). – P. 176-188.
26. Meachim, G. Histological grading of chondrosarcomata / G. Meachim // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 1979. – Vol. 61-B(4). – P. 393-394.
27. Abenzoa, P. Dedifferentiated chondrosarcoma: an ultrastructural study of two cases, with immunocytochemical correlations / Abenzoa P, Neumann P, Manivel JC et al. // *Ultrastruct Pathol.* – 1986. – Vol.10(6). – P. 529-538.
28. Wick, M.R. Dedifferentiated chondrosarcoma of bone. An immunohistochemical and lectin-histochemical study / M.R. Wick, G.P. Siegal, S.E. Mills et al. // *Virchows Arch. A. Pathol. Anat. Histopathol.* – 1987. – Vol. 411(1). – P. 23-32.
29. Zalupski, M.M. A common cytogenetic abnormality and DNA content alterations in dedifferentiated chondrosarcoma / M.M. Zalupski, J.F. Ensley, J. Ryan et al. // *Cancer*. – 1990. – Vol. 66(6). – P.1176-1182.
30. Bertoni, F. Dedifferentiated peripheral chondrosarcomas. A report of seven cases / F. Bertoni, D. Present, P. Bacchini et al. // *Cancer*. – 1989. – Vol. 63(10). – P. 2054-2059.

31. Brandwein, M. Laryngeal chondrosarcomas: a clinicopathologic study of 11 cases, including two "dedifferentiated" chondrosarcomas / M. Brandwein, S. Moore, P. Som et al. // *Laryngoscope*. – 1992. – Vol. 102(8). – P. 858-867.
32. Kristensen, I.B. Chondrosarcoma. Increasing grade of malignancy in local recurrence / I.B. Kristensen, L.M. Sunde, O.M. Jensen // *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. A*. – 1986. – Vol. 94(2). – P.73-77.
33. Insabato, L. Chondrosarcoma with intranuclear cytoplasmic vacuoles / L. Insabato // *Hum. Pathol*. – 1992. – Vol. 23(9). – P. 1088.
34. Sanerkin, N.G. The diagnosis and grading of chondrosarcoma of bone: a combined cytologic and histologic approach / N.G. Sanerkin // *Cancer*. – 1980. – Vol. 45(3). – P. 582-594.
35. Orndal, C. Chromosomal abnormality t(9;22)(q22;q12) in an extraskeletal myxoid chondrosarcoma characterized by fine needle aspiration cytology, electron microscopy, immunohistochemistry and DNA flow cytometry / C. Orndal, B. Carlen, M. Akerman et al. // *Cytopathology*. – 1991. – Vol. 2(5). – P. 261-270.
36. Rosenthal, D.I. Chondrosarcoma: correlation of radiological and histological grade / D.I. Rosenthal, A.L. Schiller, H.J. Mankin // *Radiology*. – 1984. – Vol. 150(1). – P. 21-26.
37. Marcove, R.C. Chondrosarcoma of the pelvis and upper end of the femur. An analysis of factors influencing survival time in one hundred and thirteen cases / R.C. Marcove, V. Mike, R.V. Hutter et al. // *J. Bone Joint Surg. Am*. – 1972. – Vol. 54(3). – P. 561-572.
38. Grimer, R.J. Dedifferentiated chondrosarcoma: prognostic factors and outcome from a European group / R.J. Grimer, G. Gosheger, A. Taminiou et al. // *Eur. J. Cancer*. – 2007. – Vol. 43(14). – P. 2060-2065.
39. Bovee, J.V. Molecular genetic characterization of both components of a dedifferentiated chondrosarcoma, with implications for its histogenesis / J.V. Bovee, A.M. Cleton-Jansen, C. Rosenberg et al. // *J. Pathol*. – 1999. – Vol. 189(4). – P. 454-462.

40. Ropke, M. Genetic and epigenetic alterations in tumor progression in a dedifferentiated chondrosarcoma / M. Ropke, C. Boltze, H.W. Neumann et al. // *Pathol. Res. Pract.* – 2003. – Vol. 199(6). – P.437-444.
41. Grote, H.J. Mutation of p53 with loss of heterozygosity in the osteosarcomatous component of a dedifferentiated chondrosarcoma / H.J. Grote, R. Schneider-Stock, W. Neumann // *Virchows Arch.* – 2000. – Vol. 436(5). – P. 494-497.
42. Coughlan, B. p53 expression and DNA ploidy of cartilage lesions / B. Coughlan, A. Feliz, T. Ishida et al. // *Hum. Pathol.* – 1995. – Vol. 26(6). – P. 620-624.
43. Naumann, S. Translocation der(13;21)(q10;q10) in skeletal and extraskeletal mesenchymal chondrosarcoma / S. Naumann, P.A. Krallman, K.K. Unni et al. // *Mod. Pathol.* – 2002. – Vol. 15(5). – P.572-576.
44. Park, Y.K. Overexpression of p53 and rare genetic mutation in mesenchymal chondrosarcoma / Y.K. Park, H.R. Park, S.G. Chi et al. // *Oncol. Rep.* – 2000. – Vol. 7(5). – P.1041-1047.
45. Brown, R.E. Mesenchymal chondrosarcoma: molecular characterization by a proteomic approach, with morphogenic and therapeutic implications / R.E. Brown, J.L. Boyle // *Ann. Clin. Lab. Sci.* – 2003. – Vol. 33(2). – P.131-141.
46. Donati, D. Clear cell chondrosarcoma of bone: long time follow-up of 18 cases / D. Donati, J.Q. Yin, M. Colangeli et al. // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* – 2008. – Vol. 128(2). – P.137-142.
47. Nishio, J. Cytogenetic findings in clear cell chondrosarcoma / J. Nishio, J.D. Reith, A. Ogose et al. // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 2005. – Vol. 162(1). – P.74-77.
48. Masui, F. Clear cell chondrosarcoma: a pathological and immunohistochemical study / F. Masui, S. Ushigome, K. Fujii // *Histopathology.* – 1999. – Vol. 34(5). – P. 447-452.
49. Park, H.R. Differential expression of runx2 and Indian hedgehog in cartilaginous tumors / H.R. Park, Y.K. Park // *Pathol. Oncol. Res.* – 2007. – Vol. 13(1). – P.32-37.

50. Corradi, D. Aggressive clear cell chondrosarcomas: do distinctive characteristics exist?: a report of 4 cases / D. Corradi, P. Bacchini, N. Campanini et al. // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2006. – Vol. 130(11). – P.1673-1679.
51. Enneking, W.F. A system of staging musculoskeletal neoplasms / W.F. Enneking // Clin. Orthop. Related Res. – 1986. – Vol. 204. – P. 9-24.
52. Fiorenza, F. Risk factors for survival and local control in chondrosarcoma of bone / F. Fiorenza, A. Abudu, R.J. Grimer et al. // J. Bone Joint Surg. Br. – 2002. – Vol. 84(1). – P. 93-99.
53. Gitelis, S. Chondrosarcoma of bone. The experience at the Istituto Ortopedico Rizzoli / S. Gitelis, F. Bertoni, P. Picci et al. // J. Bone Joint Surg. Am. – 1981. – Vol. 63(8). – P.1248-1257.
54. Giuffrida, A.Y. Chondrosarcoma in the United States (1973 to 2003): an analysis of 2890 cases from the SEER database / A.Y. Giuffrida, J.E. Burgueno, L.G. Koniaris et al. // J. Bone Joint Surg. Am. – 2009. – Vol. 91(5). – P.1063-1072.
55. Lee, F.Y. Chondrosarcoma of bone: an assessment of outcome / F.Y. Lee, H.J. Mankin, G. Fondren et al. // J. Bone Joint Surg. Am. – 1999. – Vol. 81(3). – P. 326-338.
56. Pritchard, D.J. Chondrosarcoma: a clinicopathologic and statistical analysis / D.J. Pritchard, R.J. Lunke, W.F. Taylor et al. // Cancer. – 1980. – Vol. 45(1). – P. 149-157.
57. Deloin, X. Pelvic chondrosarcomas: surgical treatment options / X. Deloin, V. Dumaine, D. Biau et al. // Orthop. Traumatol. Surg. Res. – 2009. – Vol. 95(6). – P.393-401.
58. Welkerling, H. Morphological typing of chondrosarcoma: a study of 94 cases / H. Welkerling, T. Dreyer, G. Delling // Virchows Arch A Pathol. Anat. Histopathol. – 1991. – Vol. 418(5). – P. 419-425.
59. Soderstrom, M. No improvement in the overall survival of 194 patients with chondrosarcoma in Finland in 1971-1990 / M. Soderstrom, T.O. Ekfors, T.O. Bohling et al. // Acta Orthop. Scand.– 2003. – Vol. 74(3). – P. 344-350.

60. Mirra, J. Intramedullary cartilage- and chondroid-producing tumors // *Bone Tumors Clinical, Radiologic, and Pathologic Correlations*; edn. Ed. by J.M. Mirra R.H. Gold, eds. – Philadelphia: Lea & Febiger, 1989. – P.439-690.
61. Unni, K. Chondrosarcoma (primary, secondary, dedifferentiated, and clear cell) // *Dahlin's Bone Tumors General Aspects and Data on 11,087 Cases*. edn. Ed. by K. Unni, ed. – Philadelphia: Lippincot-Raven Publishers, 1996. – P. 71-108.
62. Leerapun, T. Surgical management of conventional grade I chondrosarcoma of long bones / T. Leerapun, R.R. Hugate, C.Y. Inwards et al. // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2007. – Vol. 463. – P.166-172.
63. Veth, R. Cryosurgery in aggressive, benign, and low-grade malignant bone tumours / R. Veth, B. Schreuder, H. van Beem et al. // *Lancet Oncol.* – 2005. –Vol. 6(1). – P. 25-34.
64. Hanna, S.A. Outcome of intralesional curettage for low-grade chondrosarcoma of long bones / S.A. Hanna, P. Whittingham-Jones, M.D. Sewell et al. // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2009. – Vol. 35(12). – P.1343-1347.
65. Verdegaal, S.H. Low-grade chondrosarcoma of long bones treated with intralesional curettage followed by application of phenol, ethanol, and bone-grafting / S.H. Verdegaal, H.F. Brouwers, E.W. van Zwet et al. // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2012. – Vol. 94(13). – P. 1201-1207.
66. Bovee, J.V. Emerging pathways in the development of chondrosarcoma of bone and implications for targeted treatment / J.V. Bovee, A.M. Cleton-Jansen, A.H. Taminiau et al. // *Lancet Oncol.* – 2005. – Vol. 6(8). – P. 599-607.
67. Ахов, А.О. Новые терапевтические подходы в лечении хондросарком // *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи* / А.О. Ахов, В.В.Тепляков, А.А. Феденко и др. – 2017. – № 2. – С.16-22.
68. Huvos, G.H. *Bone Tumors Diagnosis. Treatment and Prognosis.*– 3-nd edn. – Philadelphia: WB: Saunders, 1995.
69. Andreou, D. Survival and prognostic factors in chondrosarcoma: results in 115 patients with long-term follow-up / D. Andreou, S. Ruppin, S. Fehlberg et al. // *Acta Orthop.* – 2011. – Vol. 82(6). – P.749-755.

70. Kreicbergs, A. Prognostic factors in chondrosarcoma: a comparative study of cellular DNA content and clinicopathologic features / A. Kreicbergs, L. Boquist, B. Borssen et al. // *Cancer*. – 1982. – Vol. 50(3). – P. 577-583.
71. Lerma, E. Diagnosis and grading of chondrosarcomas on FNA biopsy material / E. Lerma, E. Tani, O. Brosjo et al. // *Diagn. Cytopathol.* – 2003. – Vol. 28(1). – P. 13-17.
72. Yoshimura, Y. Preoperative radiographic and histopathologic evaluation of central chondrosarcoma / Y. Yoshimura, K. Isobe, H. Arai et al. // *Arch Orthop. Trauma Surg.* – 2013. – Vol. 133(9). – P.1225-1231.
73. Dahlin, D.C. Chondrosarcoma, a surgical and pathological problem; review of 212 cases / D.C. Dahlin, E.D. Henderson // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 1956. – Vol. 38-A(5). – P.1025-1038.
74. Mirra, J.M. A new histologic approach to the differentiation of enchondroma and chondrosarcoma of the bones. A clinicopathologic analysis of 51 cases / J.M. Mirra, R. Gold, J. Downs et al. // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 1985. – Vol. 201. – P. 214-237.
75. Mercuri, M. Dedifferentiated chondrosarcoma / M. Mercuri, P. Picci, L. Campanacci et al. // *Skeletal Radiol.* – 1995. – Vol. 24(6). – P. 409-416.
76. Stoker, D.J. Needle biopsy of musculoskeletal lesions. A review of 208 procedures / D.J. Stoker, J.P. Cobb, J.A. Pringle // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 1991. – Vol. 73(3). – P. 498-500.
77. Varma, D.G. Chondrosarcoma: MR imaging with pathologic correlation / D.G. Varma, A.G. Ayala, C.H. Carrasco et al. // *Radiographics.* – 1992. – Vol.12(4). – P. 687-704.
78. Geirnaerd, M.J. Cartilaginous tumors: correlation of gadolinium-enhanced MR imaging and histopathologic findings / M.J. Geirnaerd, J.L. Bloem, F. Eulerink et al. // *Radiology.* – 1993. – Vol. 186(3). – P. 813-817.
79. De Beuckeleer, L.H. Magnetic resonance imaging of cartilaginous tumors: a retrospective study of 79 patients / L.H. De Beuckeleer, A.M. De Schepper, F. Ramon et al. // *Eur. J. Radiol.* – 1995. – Vol. 21(1). – P. 34-40.

80. De Beuckeleer, L.H. Magnetic resonance imaging of cartilaginous tumors: is it useful or necessary? / L.H. De Beuckeleer, A.M. De Schepper, F. Ramon // *Skeletal Radiol.* – 1996. – Vol. 25(2). – P.137-141.
81. Janzen, L. Intramedullary chondroid tumors of bone: correlation of abnormal peritumoral marrow and soft-tissue MRI signal with tumor type / L. Janzen, P.M. Logan, J.X. O'Connell et al. // *Skeletal Radiol.* – 1997. – Vol. 26(2). – P. 100-106.
82. Yoo, H.J. Differentiating high-grade from low-grade chondrosarcoma with MR imaging / H.J. Yoo, S.H. Hong, J.Y. Choi et al. // *Eur. Radiol.* – 2009. – Vol.19(12). – P. 3008-3014. doi: 10.1007/s00330-009-1493-4.
83. Берченко, Г.Н. Трудности диагностики хондросарком кости различной степени злокачественности / Г.Н. Берченко, О.Б. Шугаева // *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи.* – 2011. – № 4. – С. 21-29.
84. Douis, H. MRI differentiation of low-grade from high-grade appendicular chondrosarcoma / H. Douis, L. Singh, A. Saifuddin // *Eur. Radiol.* – 2014. – Vol. 24(1). – P. 232-240. doi: 10.1007/s00330-013-3003-y.
85. Geirnaerd, M.J. Cartilaginous tumors: fast contrast-enhanced MR imaging / M.J. Geirnaerd, P.C. Hogendoorn, J.L. Bloem et al. // *Radiology.* – 2000. – Vol. 214(2). – P.539-546.
86. Lodwick, G.S. Determining growth rates of focal lesions of bone from radiographs / G.S. Lodwick, A.J. Wilson, C. Farrell et al. // *Radiology.* – 1980. – Vol. 134(3). – P. 577-583.
87. Rosenthal, D.I. Computed tomography in bone and soft tissue neoplasm: application and pathologic correlation / D.I. Rosenthal // *Crit. Rev. Diagn. Imaging.* – 1982. – Vol. 18(4). – P. 243-278.
88. McLeod, R.A. Computed tomography of soft tissues and breast / R.A. McLeod, J.J. Gisvold, D.H. Stephens et al. // *Semin. Roentgenol.* – 1978. – Vol. 13(3). – P. 267-275.
89. Hayes, D.L. Use of computed tomography in diagnosis of soft-tissue tumors / D.L. Hayes R.A. McLeod, J.C. Wiltsie // *Mayo Clin. Proc.* – 1979. – Vol. 54(8). – P. 547-550.

90. Rose, J.S. Examen tomodensitometrique des extremités chez l'enfant / J.S. Rose, G. Herman // *Ann Radiol. (Paris)*. – 1979. – Vol. 22. – P.160-170.
91. Feldman, F. Cartilaginous tumors and cartilage-forming tumor-like conditions of the bones and soft tissues // *Encyclopedia of Medical Radiology*. – Volume 5, edn. Ed. by K. R. – Berlin: Springer, 1977. – P. 83-242.
92. Brown, K.T. Computed tomography analysis of bone tumors: patterns of cortical destruction and soft tissue extension. / K.T. Brown, S.V. Kattapuram, D.I. Rosenthal // *Skeletal Radiol.* – 1986. – Vol. 15(6). – P. 448-451.
93. Reuther, G. Radiomorphologic classification of central chondrosarcomas / G. Reuther, W. Mutschler // *Rofo*. – 1989. – Vol. 150(1). – P. 1-7.
94. Jurik, A.G. Imaging of chondrosarcoma with histopathological and prognostic correlation. An analysis of 49 cases mainly based on plain film radiography / A.G. Jurik, O. Jensen, J. Keller et al. // *Rofo*. – 1995. – Vol. 163(5). – P. 372-377.
95. Kang, Y. Chondrosarcoma of the para-acetabulum: correlation of imaging features with histopathological grade / Y. Kang, W. Yuan, X. Ding et al. // *Radiol. Med.* – 2016. – Vol. 121(12). – P. 897-904.
96. Hudson, T.M. Radionuclide bone scanning of medullary chondrosarcoma / T.M. Hudson, F.S. Chew, B.J. Manaster // *Am. J. Roentgenol.* – 1982. – Vol. 139(6). – P. 1071-1076.
97. Douis, H. Is bone scintigraphy necessary in the initial surgical staging of chondrosarcoma of bone? / H. Douis, S.L. James, R.J. Grimer et al. // *Skeletal Radiol.* – 2012. – Vol. 41(4). – P. 429-436.
98. Kobayashi, H. Diagnostic value of Tc-99m (V) DMSA for chondrogenic tumors with positive Tc-99m HMDP uptake on bone scintigraphy / H. Kobayashi, Y. Kotoura, M. Hosono et al. // *Clin. Nucl. Med.* – 1995. – Vol. 20(4). – P. 361-364.
99. Hendel, H.W. Utility of planar bone scintigraphy to distinguish benign osteochondromas from malignant chondrosarcomas / H.W. Hendel, S. Daugaard, A. Kjaer // *Clin. Nucl. Med.* – 2002. – Vol. 27(9). – P. 622-624.

100. Higuchi, T. Characterization of cartilaginous tumors with ²⁰¹Tl scintigraphy / T. Higuchi, J. Taki, H. Sumiya et al. // *Ann. Nucl. Med.* – 2005. – Vol. 19(2). – P. 95-99.

101. Kaya, G.C. Tumor grade-related thallium-201 uptake in chondrosarcomas / G.C. Kaya, Y. Demir, S. Ozkal et al. // *Ann. Nucl. Med.* – 2010. – Vol. 24(4). – P. 279-286.

102. Arsos, G. Low-grade chondrosarcomas: a difficult target for radionuclide imaging. Case report and review of the literature / G. Arsos, I. Venizelos, N. Karatzas et al. // *Eur. J. Radiol.* – 2002. – Vol. 43(1). – P. 66-72.

103. Aoki, J. FDG-PET in differential diagnosis and grading of chondrosarcomas / J. Aoki, H. Watanabe, T. Shinozaki et al. // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 1999. – Vol. 23(4). – P. 603-608.

104. Schulte, M. Grading of tumors and tumorlike lesions of bone: evaluation by FDG PET / M. Schulte, D. Brecht-Krauss, B. Heymer et al. // *J. Nucl. Med.* – 2000. – Vol. 41(10). – P.1695-1701.

105. Brenner, W. FDG PET imaging for grading and prediction of outcome in chondrosarcoma patients / W. Brenner, E.U. Conrad, J.F. Eary // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2004. – Vol. 31(2). – P.189-195.

106. Purandare, N.C. Integrated PET/CT in evaluating sarcomatous transformation in osteochondromas / N.C. Purandare, V. Rangarajan, M. Agarwal et al. // *Clin. Nucl. Med.* – 2009. – Vol. 34(6). – P. 350-354.

107. Jesus-Garcia, R. Is PET-CT an accurate method for the differential diagnosis between chondroma and chondrosarcoma? / R. Jesus-Garcia, A. Osawa, R.Z. Filippi et al. // *Springerplus.* – 2016. – Vol. 5. – P. 236.

108. Subhawong, T.K. F-18 FDG PET differentiation of benign from malignant chondroid neoplasms: a systematic review of the literature / T.K. Subhawong, A. Winn, S.S. Shemesh et al. // *Skeletal. Radiol.* – 2017. – Vol. 46(9). – P.1233-1239.

109. SLICED. Reliability of histopathologic and radiologic grading of cartilaginous neoplasms in long bones / *Skeletal Lesions Interobserver Correlation*

among Expert Diagnosticians Study Group // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2007. – Vol. 89(10). – P. 2113-2123.

110. Гублер, Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е.В. Гублер. – М.: Медицина, 1978. – С. 294.

111. Лакин, Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. – М.: Высшая школа, 1980. – 352с.

112. Урбах, В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях / В.Ю. Урбах. – М.: Медицина, 1975. – 297с.

113. Armitage, P. *Statistical methods in medical research* / P. Armitage, G. Berry // Oxford, 1988. – 559 p.

114. Вапник, В.Н. Теория распознавания образов / В.Н. Вапник, А.Я.Червоненкис. – М.: Наука, 1974. –416 с.

115. Douis, H. The imaging of cartilaginous bone tumours. II. Chondrosarcoma / H. Douis, A. Saifuddin // *Skeletal Radiol.* – 2013. – Vol. 42(5). – P. 611-626.