

Возможности магнитно-резонансной томографии в уточнении степени злокачественности хондросаркомы костей

А. В. Федорова, к.м.н., н.с.¹
 Н. В. Кочергина, д.м.н., проф., в.н.с.^{1,2}
 А. Б. Блудов, к.м.н., н.с.¹
 И. В. Булычева, д.м.н., врач-патоморфолог¹
 Е. А. Сушенцов, к.м.н., зав. отделением онкоортопедии¹
 О. Г. Спирина, к.м.н., врач-рентгенолог¹
 Я. А. Щипахина, к.м.н., н.с.¹
 А. С. Неред, к.м.н., врач-рентгенолог³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва

³Сеть медицинских центров ООО «Медскан», Москва

Role of magnetic resonance imaging in prediction of chondrosarcoma of bone grade

A. V. Fedorova, N. V. Kochergina, A. B. Bludov, I. V. Boulycheva, E. A. Sushentsov, O. G. Spirina, Ya. A. Shchipakhina, A. S. Nered

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Medscan Co.; Moscow, Russia

Резюме

Цель. Определить диагностическую ценность стандартной МРТ в уточнении степени злокачественности хондросарком костей на предоперационном этапе. **Материалы и методы.** Были проанализированы данные МРТ без внутривенного контрастирования 70 пациентов с хондросаркомами (по 35 пациентов в группах низко- и высокозлокачественных хондросарком). Вычислялись весовые коэффициенты информативности отдельно для «обучающей» и «экзаменационной» выборок, на основе которых создавалось «решающее правило» для разграничения групп низко- и высокозлокачественных хондросарком. **Результаты.** Чувствительность метода составила 87,0 %, специфичность – 95,6 %, точность – 91,3 %. **Заключение.** Магнитно-резонансная томография является высокоинформативным методом предсказания степени злокачественности хондросарком на предоперационном этапе ведения пациентов.

Ключевые слова: опухоли костей, хондросаркома, магнитно-резонансная томография, степень злокачественности.

Summary

Purpose. Determining the diagnostic value of magnetic resonance imaging in the accurate definition of chondrosarcoma of bone grade at the pre-surgery examination. **Material and methods.** We analyzed examination data (magnetic resonance imaging with no contrast enhancement) of 70 patients with chondrosarcoma (35 patients with low-grade chondrosarcoma and 35 patients with high grade chondrosarcoma). Informative weighted coefficients were determined separately for 'learning' and 'examination' samples. On the basis of weighted coefficients, the decisive rule was created for differentiation between low-grade and high-grade chondrosarcoma. **Results.** The sensitivity of the method was 87.0 %, specificity was 95.6 %, total correct classification was 91.03 %. **Conclusion.** Magnetic resonance imaging is a highly informative method for prediction of chondrosarcoma grade at the pre-surgery examination.

Key words: bone tumor, chondrosarcoma, magnetic resonance imaging, grade.

Введение

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 случаев саркомы кости [2]. По данным патоморфологического исследования, на основании различных признаков выделяют три степени дифференцировки хондросарком (Grade 1–3) [9]. В классификации ВОЗ выделяют две группы хондросарком – низкозлокачественные (НЗХС) и высокозлокачественные (ВЗХС).

К опухолям низкой степени злокачественности относят хондросаркомы G1 и светлоклеточные хондросаркомы, к высокозлокачественным – хондросаркомы G2–3, а также мезенхимальные и дедифференцированные хондросаркомы [2]. Наиболее значимым прогностическим фактором и решающим критерием 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. 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 [6], в 37,7% случаев степень злокачественности, по итогам исследования послеоперационного материала, оказалась выше, в оставшихся 62,3% – не изменилась. Это объясняется такой особенностью хондросарком, как гетерогенность структуры: в данной опухоли одновременно могут присутствовать участки с различной степенью дифференцировки. Разница в степени дифференцировки на этапе биопсии и этапе исследования операционного препарата говорит о том, что при проведении биопсии материал был взят не из участка опухоли 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 помощь врачам-клиницистам и патоморфологам может оказать врач-рентгенолог, так как 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).

Первые результаты работ, основанных на сопоставлении данных МРТ и патоморфологических исследований хондросарком, появились в начале 90-х годов [3] [7]. Полученные данные не позволяли выявить достоверные различия в изображении гистологических типов хондросарком, а также установить степень дифференцировки.

В исследовании 1997 года Janzen и соавт. [5] был впервые отмечен такой признак разграничения НЗХС и ВЗХС, как отек мягких тканей на уровне поражения (достоверно чаще встречался для ВЗХС).

В исследовании Нye Jin Yoo и соавт. [8] 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 [1]. При многофакторном анализе статистическую значимость в данном исследовании показали следующие признаки: увеличение поперечных размеров кости, наличие периостальной реакции, внекостного компонента и размер опухоли.

Таким образом, проблема дифференциальной диагностики НЗХС и ВЗХС окончательно не решена и по-прежнему стоит остро, так как непосредственно определяет тактику хирургического лечения данных пациентов и прогноз опухолевого процесса.

Цель исследования

Улучшение и оптимизация дифференциальной диагностики хондросарком путем уточнения возможности МРТ в определении низко- и высокозлокачественных форм.

Материалы и методы

В исследование включены результаты обследования 70 пациентов с хрящобразующими опухолями

костей, находившихся на обследовании и лечении в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии имени Н. Н. Блохина в 2011–2017 годах.

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

Преобладала локализация опухоли в длинных трубчатых костях, количество пациентов в данной группе составило 39 (56,0%) человек. Вторыми по частоте встречаемости опухолями были опухоли костей таза – 23 (33,0%) пациента. Реже встречались опухоли позвонков и лопаток – по 4 (5,5%) случая. Встречались как внутрикостные опухоли, так и поверхностные хондросаркомы (на фоне костно-хрящевых экзостозов, в одном случае – юстакортикальная хондросаркома).

В выборку были включены как первичные хондросаркомы, так и вторичные (на фоне костно-хрящевых экзостозов и энхондром).

Все пациенты были разделены на две равные группы – НЗХС (Grade 0–1) и ВЗХС (Grade 2–3 и недифференцированная хондросаркома) по 35 человек в каждой.

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

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

Таким образом, для большинства пациентов степень дифференцировки опухоли была определена по данным гистологического исследования. 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. Такой участок маркировался отдельно.

Для вычисления весовых коэффициентов информативности (ВКИ) использовались данные о 46 объектах, которые были включены в «обучающую» выборку. Из них на группы НЗХС и ВЗХС приходилось по 23 объекта. Остальные 24 объекта были включены в «экзаменационную» выборку (также по 12 объектов в каждой группе).

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

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

Таблица
Показатели информативности МРТ

Показатель	«Обучающая» выборка, %	«Экзаменационная» выборка, %
Чувствительность	87,0	66,7
Специфичность	95,6	100,0
Точность	91,3	83,3

Результаты и обсуждение

Были отобраны наиболее информативные признаки, 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.

Для группы ВЗХС наиболее информативным признаком 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»); 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»).

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 эпиметафизе трубчатой кости (ВКИ «+70»); ровность контура (ВКИ «+69») и «вздутие» коркового слоя (ВКИ «+69»).

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

Показатели информативности «обучающей» и «экзаменационной» выборок для МРТ представлены в таблице.

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

Полученные нами данные не противоречат литературным источникам. Так же, 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) и 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 (ложноположительный результат). 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 внескостного компонента, изменений со стороны коркового слоя кости и окружающих тканей, а также нечеткости и неровности контура.

Ошибки классификации НЗХС как ВЗХС (ложноотрицательный результат) 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.

Приведем пример классификации объекта с использованием «решающего правила» (см. рис.).

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). Корковый слой на фоне опухоли истончен более чем на половину толщины (–69). Разволокнения (+4) и мелкоочаговой деструкции (+8) коркового 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).



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

Этот случай является примером истинно отрицательного результата.

Данный случай был прослежен. 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.

Выводы

Разработано и проверено «решающее правило», которое является суммой ВКИ статистически достоверных признаков, разграничивающих НЗХС и ВЗХС, которое позволило уточнить информативность (чувствительность, специфичность и точность) МРТ в разграничении ВЗХС и НЗХС.

Чувствительность метода (то есть его способность выявлять группу низкоккачественных хондросарком) составила 87,0%, специфичность (способность выявлять группу высококкачественных хондросарком) – 95,5%, точность (частота правильной классификации) – 91,3%.

МРТ является высокоинформативным методом предсказания степени злокачественности хондросарком на предоперационном этапе ведения пациентов. Для уменьшения количества ошибочных заключений патоморфологов в разграничении НЗХС и ВЗХС на этапе биопсии в алгоритм обследования пациента до операции рекомендуется включать стандартную МРТ.

Список литературы

1. Douis H. The imaging of cartilaginous bone tumors. II. Chondrosarcoma. H. Douis, A. Saifuddin. *Skeletal Radiol.* 2013. Vol. 42 (5). P. 611–626.
2. Fletcher C, Bridge J, Hogendoorn P, Mertens F, eds.: *WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone*, 4th edn. Lyon: IARC; 2013.
3. Geirmaerd M. J. Cartilaginous tumors: correlation of gadolinium-enhanced MR imaging and histopathologic findings. M. J. Geirmaerd, J. L. Bloem, F. Eulerink et al. *Radiology.* 1993. Vol. 186 (3). P. 813–817.
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. 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.
6. 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. Inf.* 2015. Vol. 65 (9). P. 468–475.
7. 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.
8. 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.
9. Нейштадт Э. Л. Опухоли и опухолеподобные заболевания костей. Э. Л. Нейштадт, А. Б. Маркочев. М.: Фолиант, 2007. 344 с.

Для цитирования: Федорова А. В., Кочергина Н. В., Блудов А. Б., Булычева И. В., Сушенцов Е. А., Спирина О. Г., Щипахина Я. А., Неред А. С. Возможности магнитно-резонансной томографии в уточнении степени злокачественности хондросаркомы костей. Медицинский алфавит. 2020; (38): 21–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-38-21-24>.

For citation: Fedorova A. V., Kochergina N. V., Bludov A. B., Boulycheva I. V., Sushentsov E. A., Spirina O. G., Shchipakhina Ya. A., Nered A. S. Role of magnetic resonance imaging in prediction of chondrosarcoma of bone grade. Medical alphabet. 2020; (38): 21–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-38-21-24>.

