

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ С ПОМОЩЬЮ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ У БОЛЬНЫХ САРКОМАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Я.А. Замогильная, М.Д. Алиев

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, г. Москва

Саркомы мягких тканей (СМТ) представляют собой группу редких злокачественных новообразований, отличающихся чрезвычайным разнообразием морфологического строения, локализацией и клиническим течением болезни, объединенных общим происхождением из мезодермальных тканей. По данным различных авторов [1], СМТ составляют менее 1% всех злокачественных опухолей у взрослых. В 2009 году в России количество больных с первичными злокачественными опухолями мягких тканей у взрослых составило 2,4 случая на 100 000 населения [2]. При этом СМТ наиболее часто поражали лиц старше 45 лет, достигая максимума (10,3 случая на 100 000 населения) в возрастной группе старше 75 лет.

Выживаемость пациентов с СМТ зависит от адекватно и своевременно проведенного лечения. Последние десятилетия были ознаменованы достижениями биохимии, иммуногистохимии, молекулярной биологии, внедрение которых в клиническую практику лечения СМТ способствовало разработке новых методик терапии с учетом факторов прогноза заболевания [3]. Стандартов лечения СМТ высокой степени злокачественности не существует, однако все исследования указывают на необходимость применения многокомпонентной терапии, включающей неоадьювантную химиотерапию, хирургическое лечение и адьювантную химио- или химиолучевую терапию, адаптированную к степени лечебного патоморфоза удаленной опухоли [4]. По различным данным, применение неоадьювантной химиотерапии позволяет достичь общей 5-летней выживаемости в 59–65% [5].

«Золотым стандартом» оценки терапевтического лечения считается гистологическое определение степени лечебного патоморфоза (СЛП), которое

возможно только на оперированном материале после всех курсов предоперационной химиотерапии. В соответствии с классификацией Lucas и соавторов [6], выделяют четыре степени лечебного патоморфоза в зависимости от процентной доли резидуальных «живых» опухолевых клеток в удаленной опухоли; так, при I СЛП в опухоли определяется $\geq 50\%$ опухолевых клеток, при II – 6–49%, при III СЛП – $\leq 5\%$, при IV СЛП «живые» опухолевые клетки не обнаруживаются. Предоперационная химиотерапия СМТ считается эффективной, когда в исследуемом образце удаленной опухоли выявляется 5% и менее резидуальных опухолевых клеток [6]. Выраженный лечебный патоморфоз рассматривается как важный прогностический фактор, коррелирующий с выживаемостью пациентов и меньшим риском развития локального рецидива, а также как критерий, определяющий дальнейшую схему адьювантной ПХТ [7]. Однако наиболее важной задачей является необходимость выявления группы больных – резистентных или слабо реагирующих на проводимую ХТ на самых ранних этапах (после 2–3 курсов), когда гистологический анализ не применяется. В такой ситуации методы лучевой диагностики и ядерной медицины приобретают особую значимость в локальном контроле. В связи с чем в настоящее время в мире ведется активный поиск диагностических методов, позволяющих наиболее точно оценить результаты лечения с целью разработки дальнейшей тактики клинического ведения и наблюдения за больными СМТ на этапе, предшествующем гистологическому исследованию.

Критерии оценки эффективности предоперационной терапии на основе методов лучевой диагностики

Первая система критериев оценки эффективности предоперационного лечения с использованием методов лучевой диагностики была предложена ВОЗ в 1979 году, на основе которой впоследствии были

Адрес для корреспонденции

Замогильная Я.А.
E-mail: yzamogilnaya@gmail.com

разработаны системы RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) 1.0 (2000) и RECIST 1.1 (2009). Согласно RECIST, лечебный эффект оценивают по изменениям максимального размера опухолевого узла / суммы максимальных размеров опухолевых узлов в процессе терапии. Выделяют 4 степени ответа опухоли: полный ответ (CR — complete response), предусматривающий полное исчезновение опухоли, частичный ответ (PR — partial response), отсутствие изменений или стабилизация заболевания (NC/SD — no change / stable disease) и прогрессирование заболевания (PD — progressive disease). Системы ВОЗ и RECIST отличаются показателями процентного уменьшения размеров опухоли и способами их измерения. Система ВОЗ предусматривает оценку изменений двух взаимно перпендикулярных размеров, система RECIST — одного максимального размера опухолевого узла / суммы максимальных размеров опухолевых узлов. Пересмотр системы RECIST 1.0 в 2009 году затронул в основном критерии оценки общей распространенности опухолевого процесса, однако критерии оценки первичной опухоли в обновленной системе RECIST 1.1 остались прежними [8]. Несмотря на то что система RECIST 1.0 достаточно широко применялась в течение 9 лет, некоторые ее недостатки так и не были полностью решены даже в RECIST 1.1. В RECIST 1.1 по-прежнему предлагается ориентироваться на изменения максимального размера опухоли. Однако применение цитостатических химиотерапевтических препаратов в лечении сарком, действие которых основано на приостановлении процесса образования новых и на разрушении уже существующих патологических сосудов в опухоли, не вызывает скорого уменьшения размеров опухолевого узла, являющегося признаком ответа на проводимое лечение с учетом критериев ВОЗ и RECIST (1.0 и 1.1) [9, 10]. При использовании данных схем лечения размеры опухоли при эффективной химиотерапии могут оставаться прежними в течение длительного времени (до 4–6 мес от начала лечения), а также увеличиваться за счет зон кровоизлияний и некроза. Данный факт послужил предпосылкой к созданию новой системы критериев оценки эффективности предоперационной терапии сарком на основе новых функциональных методов (динамическая контрастная МРТ, РКТ-перфузия и ПЭТ с ^{18}F -ФДГ).

В 2004 году группой американских авторов во главе с Choi [11] была предложена своя система критериев оценки предоперационного лечения на основе РКТ с контрастированием. Данная система была разработана для гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО), также выделяет четыре степени ответа опухоли (CR, PR, SD и PD) и включает в себя одновременную оценку изменений максимального размера опухоли и ее плотности в

единицах Хаунсфилда до и после лечения. В исследовании Stacchiotti и соавторов данная система была адаптирована для МР-исследования с контрастированием с анализом изменения сигнала от опухоли и применена в оценке эффекта лечения больных с саркомами мягких тканей [12]. Согласно данному исследованию, чувствительность (предсказание группы больных, ответивших на лечение) критерия частичного ответа (PR) системы Choi в сравнении с системой RECIST составила 88 и 32% соответственно для группы с III СЛП и 82 и 41% соответственно для группы с IV СЛП. Специфичность (предсказание группы больных, не ответивших на лечение) данного критерия составила 100% для обеих систем для исключения III СЛП и 27 и 91% соответственно для исключения IV СЛП. Сравнительная характеристика систем критериев ВОЗ, RECIST и Choi представлена в таблице.

В 2009 г. Wahl и соавторами [9] была разработана система критериев PERCIST (PET Evaluation Response Criteria in Solid Tumors) на основе ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, которая также предусматривает четыре степени метаболического ответа опухоли на проведенное лечение. Применение ее на практике изучается.

Рентгенография, рентгеновская ангиография и рентгеновская компьютерная томография

Рентгенография является традиционным методом лучевой диагностики наряду с ультразвуковым исследованием, использующимся на первом диагностическом этапе СМТ. Рентгенологическое исследование позволяет сделать предположительный вывод о характере опухолевого процесса, однако имеет ограниченное применение в оценке эффективности предоперационной терапии СМТ. Применяя рентгенографию в оценке эффективности лечения СМТ, возможно лишь косвенно оценить изменение размеров опухоли, ее структуры и изменения прилежащей кости (зоны деструкции, периостальная реакция).

В настоящее время применение рентгеновской ангиографии (АГ) в оценке эффективности лечения сарком ограничено в связи с инвазивностью, субъективной качественной оценкой признаков, невозможностью корректной оценки при низко- и аваскулярных опухолях, а также высокой лучевой нагрузкой [13]. На современном этапе рентгеновская АГ преимущественно используется в качестве метода мониторинга только при применении в качестве терапии региональной химиотерапии у больных с саркомами мягких тканей и костей. В исследовании Olieman и соавторов [14] чувствительность данного исследования составила 78%, а специфичность — 100%. Тем не менее, несмотря на многообразие применяемых в мониторинге предоперационной химиотерапии неинвазивных методов лучевой диагностики и ядерной медицины,

Таблица. Сравнительная характеристика систем критериев ВОЗ, RECIST и Choi

Ответ опухоли	WHO (1979)	RECIST (2000, 2009)	Choi (2004)
CR	Полное исчезновение опухоли Отсутствие новых опухолевых узлов		
PR	≥50% уменьшение размеров опухоли	≥30% уменьшение суммы максимального размера опухоли/ суммы максимальных размеров опухолевых узлов	≥10% уменьшение максимального размера опухоли / суммы максимальных размеров опухолевых узлов или ≥15% снижение степени контрастирования опухоли
	Отсутствие новых опухолевых узлов		
NC/SD	Изменения в опухоли не отвечают критериям полного, частичного ответа опухоли, а также прогрессирования заболевания		
PD	≥25% увеличение размеров опухоли	≥20% увеличение максимального размера опухоли/суммы максимальных размеров опухолевых узлов	≥10% увеличение максимального размера опухоли/ суммы максимальных размеров опухолевых узлов и отсутствие критериев частичного ответа при неизменной степени контрастирования опухоли ИЛИ ≥15% увеличение степени контрастирования опухоли и отсутствие критериев частичного ответа по изменению размера опухоли
	Появление новых опухолевых узлов		

Объяснение в тексте.

рентгеновская АГ не теряет своей актуальности и по сей день, так как непосредственно отражает один из наиболее важных критериев – характер васкуляризации опухоли и его изменение в процессе проводимого лечения [14]. Помимо этого данный метод позволяет определить локализацию опухоли, ее приблизительные размеры, взаимоотношение с окружающими структурами, степень вовлечения в патологический процесс магистральных сосудов, что оказывается весьма важным при планировании хирургического вмешательства [15].

Рентгеновская компьютерная томография (РКТ) благодаря методу послойного получения изображений и высокой разрешающей способности с большой точностью позволяет оценивать изменения размеров опухоли, ее структуры (изменение плотности, определение зон некроза, кистозной дегенерации и «свежих» кровоизлияний), а также границ/контуров опухоли в процессе предоперационного лечения. Так же как и рентгенография, РКТ позволяет выявить участки минерализации в опухолевом узле, а также изменения в прилежащей к опухоли кости (периостальная реакция, краевая деструкция). Однако в диагностике и оценке эффекта лечения СМТ РКТ имеет ограниченное применение ввиду своей меньшей по сравнению с МРТ тканевой специфичностью.

Применение РКТ-ангиографии с оценкой изменений не только размеров, но и плотности опухолевого узла широко распространено в оценке эффекта лечения ГИСО [10, 11, 16]. В исследовании Choi было показано, что уменьшение максимального размера опухоли ≥10% или снижение ее плотности ≥15% при исследовании с контрастным усилением в 83% коррелирует с группой пациентов, ответивших на проведенное лечение, у которых отмечался более длительный безрецидивный период (timeto-tumourprogression – TTP). Однако применение РКТ-ангиографии в оценке эффективности лечения СМТ конечностей не нашло широкого распространения, встречаются лишь отдельные публикации, касающиеся применения данной методики [17].

Магнитно-резонансная томография, методика магнитно-резонансной томографии с динамическим контрастированием, методика диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии

Перспектива применения МР-исследования для оценки эффективности предоперационной ХТ казалась поначалу многообещающей [18]. Однако анализ большого количества данных магнитно-резонансной томографии в оценке эффективности ле-

чения сарком в сопоставлении с данными гистотопографических срезов выявил ограниченность этого метода [19]. В процессе клинического применения оказалось, что, отталкиваясь от характеристики сигнала на T2 ВИ, невозможно отчетливо дифференцировать «живую» и подвергшуюся некрозу опухолевую ткань, отек и кровоизлияния [20]. Применение дополнительного протокола жироподавления STIR (short time inversion recovery) переоценивало объемы живой опухолевой ткани, ошибочно определяя ее в зонах, где гистологически обнаруживалась неопухолевая реактивная ткань [21]. Применение статических постконтрастных изображений после предоперационной ХТ также не несет достоверной диагностической информации в разграничении больных, ответивших и не ответивших на лечение. Было доказано, что гистологически СМТ отвечают на предоперационное лечение формированием зон некроза, которые впоследствии организуются и замещаются грануляционной, фиброзной тканью, а также участками скопления гиалина [22]. В данном случае дифференциальный диагноз между остаточной опухолью, грануляционной тканью и воспалительными изменениями затруднителен, так как последние также накапливают контрастное вещество (КВ) при контрастном усилении [21, 23].

Появление новой методики магнитно-резонансной томографии с динамическим контрастированием (МРТ-ДК), продемонстрировало перспективу оценки эффективности проводимого лечения с высокой точностью [24]. Данная методика позволяет косвенным образом оценивать характер васкуляризации в различных участках опухоли, что коррелирует с наличием живой опухолевой ткани при патоморфологическом исследовании [25]. МРТ-ДК предусматривает применение ультрабыстрых протоколов сразу же после болюсного внутривенного введения КВ, что позволяет проследить его изначальное распределение в капиллярном русле и в межклеточном пространстве. Физиологические основы динамического контрастирования определяются характером кровоснабжения опухоли и зависят от количества, сопротивляемости и проницаемости стенки капилляров, а также от объема и состава межклеточного пространства [26]. Оценка

данных МРТ-ДК включает в себя качественную характеристику накопления КВ в опухоли, построение графических кривых накопления и выведения КВ в опухоли с определением времени начала контрастирования опухолевой ткани относительно появления КВ в ближайшей магистральной артерии и параметра «крутизны» кривой, а также, при наличии соответствующего программного обеспечения, количественный анализ параметров перфузии. Согласно литературным данным, при ответе опухоли на проводимое лечение диффузный тип накопления КВ сменяется на преимущественное периферическое контрастирование либо его отсутствие. Отмечается удлинение времени начала контрастирования опухоли относительно появления КВ в магистральной артерии, которое превышает 6 с, а также уменьшение показателя «крутизны» кривой, значение которого должно превышать 45%/с. Для «живой» опухолевой ткани наиболее характерен IV тип графической кривой накопления и выведения КВ, который при ответе опухоли на лечение сменяется на I или II (см. рисунок). Графические кривые III и V типов наиболее неоднозначны в своей интерпретации. Они могут быть характерны для сохраняющейся «живой» опухолевой ткани с участками некротических изменений или без них, а также для реактивной соединительной ткани, замещающей зоны опухолевой ткани, подвергшейся некрозу. Такая реактивная соединительная ткань может сопровождаться высокой степенью васкуляризации, особенно на самых ранних этапах ее формирования. Признаками ответа опухоли на проводимое лечение при оценке количественных показателей перфузии является снижение значений v_e (отражает объем межклеточного пространства), v_p (отражает объем внутрисосудистого пространства) и K_{trans} (коэффициент, характеризующий перераспределение КВ между v_e и v_p) в динамике по завершении предоперационной химиотерапии.

Использование методики МРТ-ДК в оценке эффективности лечения сарком позволило достигнуть точности в разделении групп больных, ответивших и не ответивших на проведенное лечение, в 87,5–100% [27, 28]. Ложноположительные результаты в данных исследованиях были обусловлены зонами сохраня-

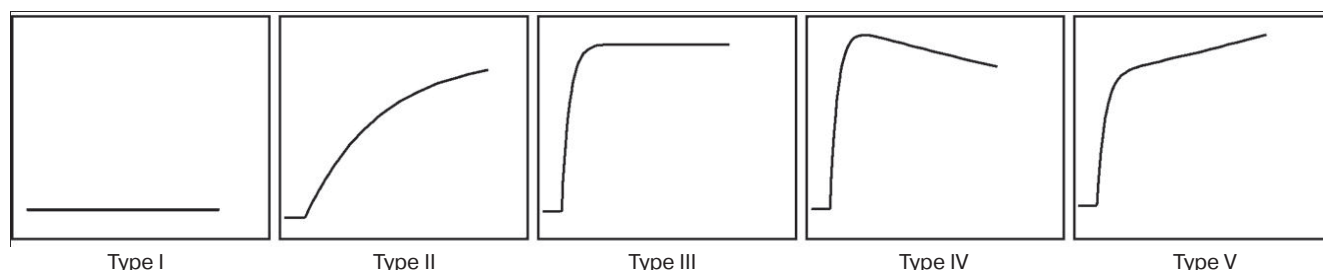


Рисунок. Различные типы графических кривых накопления/выведения контрастного вещества. Объяснения в тексте. Van Rijswijk C., Bloem J.L. Radiology. 2004, v. 233, p. 493-502.

ющейся живой опухолевой ткани в небольших по размерам участках (менее 3 мм²), диффузно разбросанных по всему опухолевому узлу. Такие участки вследствие ограниченной разрешающей способности методики могли не определяться. Причиной ложноотрицательных результатов обычно является наличие участков «несозревшей» васкуляризованной грануляционной ткани, которая может быть принята за остаточную опухолевую ткань на этапе, когда исследование проводится в ранние сроки после завершения ХТ [29].

Не менее обещающей методикой в оценке эффективности предоперационной ХТ, по данным литературы, является диффузионно-взвешенная МРТ (ДВ-МРТ). Было замечено, что ограниченная диффузия характерна для опухолевой ткани с высокой клеточностью, ограничивающей движение молекул воды. Таким образом, ДВ-МРТ позволяет косвенно судить о клеточном составе ткани и целостности клеточных мембран [11]. Появление в опухоли зон некроза при ДВ-МРТ характеризуется участками с повышенной подвижностью молекул воды, которые отличаются более высокими значениями измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), что контрастирует с зонами резидуальной опухолевой ткани с высокой клеточностью и ограниченной диффузией, а следовательно, низкими показателями ИКД [30]. По данным литературных источников [11, 31], изменения значений ИКД в процессе лечения коррелируют с изменением объема опухоли и ответом на проводимое лечение, при этом в группе пациентов, ответивших на предоперационную терапию, отмечают заметное повышение значения ИКД за счет появляющихся и увеличивающихся зон некроза.

УЗИ с доплерографией

УЗИ считается недорогим, неинвазивным и удобным в использовании методом, который наряду с рентгенографией применяется на первом диагностическом этапе при СМТ с целью обнаружения, а также навигации при проведении биопсии опухоли. Однако использование УЗИ с оценкой изменений размеров опухоли является неприемлемым ввиду того, что данный метод является операторзависимым и связан с субъективизмом фиксируемых результатов, а сами результаты исследования впоследствии не могут быть пересмотрены независимым экспертом даже при наличии полной видеозаписи исследования [8]. Дополнительное применение доплеровских методик (цветовое доплеровское картирование (ЦДК)) расширяет возможности УЗИ в оценке эффективности лечения, так как данный метод позволяет визуализировать характер кровотока в опухоли, а также особенности ее кровоснабжения. По данным различных авторов, чувствительность и специфичность УЗИ с ЦДК колеблется от 71 до

100% [32]. Полное исчезновение кровотока внутри опухоли является признаком, ассоциирующимся с ответом на проведенную терапию, в то время как сохранение кровотока характеризует отсутствие эффекта от лечения [33]. Помимо этого не менее важным является анализ количественных характеристик кровотока в артерии, питающей опухоль. Эти данные обычно сравниваются с данными кровотока с контралатеральной стороны. В исследовании Vander Woude и соавторов [32] использовались коэффициент пиковой систолической скорости, который рассчитывался как отношение данного показателя в питающей опухоль артерии к показателю с контралатеральной стороны, а также коэффициент индекса резистентности, рассчитанный таким же образом. В данном исследовании было отмечено, что больные, слабо или не реагирующие на лечение, характеризуются снижением или сохранением индекса резистентности в питающих опухоль артериях и высокими показателями пиковой систолической скорости. Соответственно, коэффициент пиковой систолической скорости сохранялся на прежнем уровне, а коэффициент индекса резистентности либо оставался без изменений, либо снижался. Однако для УЗИ характерна ошибочная оценка эффективности лечения низковаскуляризованных опухолей, составляющих до 4%, а также сарком, отличающихся выраженной неоднородностью структуры. По мнению Van der Wood и соавторов [32] и Bramer и соавторов [34], на современном этапе УЗИ с доплерографией необходимо использовать в качестве дополнительного метода, альтернативного методике МРТ-ДК.

Методы ядерной медицины

Базовым принципом радиоизотопной диагностики (РИД) в онкологии является функциональная количественная оценка уровня биологической активности опухолевых очагов за счет того, что радионуклиды и меченные им соединения после внутривенного введения пациенту включаются в биологические процессы организма. Такой подход обеспечивает возможность оценивать эффективность противоопухолевого лечения и даже прогнозировать течение заболевания [35]. В литературных источниках [36–39] при оценке эффективности лечения больных с саркомами наиболее часто встречаются данные об использовании ²⁰¹Tl-хлорида, ⁶⁷Ga-цитрата и ^{99m}Tc-MIBI (зарубежный аналог ^{99m}Tc-технетрила). Тем не менее наибольшее распространение в настоящее время получили препараты, меченные ^{99m}Tc, что обусловлено его коротким периодом полураспада (6,02 ч), что дает невысокие лучевые нагрузки на пациентов.

В своей работе Таки и соавторы [9] сравнили возможности ²⁰¹Tl-хлорида и ^{99m}Tc-MIBI в оценке эффективности предоперационной ХТ у больных

саркомами костей и мягких тканей. При количественном анализе коэффициентов накопления РФП были получены сходные данные для обоих индикаторов, было отмечено заметное снижение их накопления при ответе опухоли на проведенное лечение. В дополнение к этому оценивались данные трехфазной сцинтиграфии с ^{99m}Tc -MIBI, данные которой также коррелировали со степенью ответа опухоли на лечение ($r=0,80$). Кроме того, исследования *in vitro* и *in vivo* определили возможности ^{99m}Tc -MIBI как индикатора мультилекарственной устойчивости (МЛУ). МЛУ связана с повышенной экспрессией гена *ABCB1*, ответственного за гиперпродукцию Р-гликопротеина, с которым связано вымывание цитостатических химиотерапевтических препаратов. По данным литературы, ^{99m}Tc -MIBI также выводится с помощью Р-гликопротеина. Таким образом, механизм резистентности опухоли к ХТ отражается в снижении уровня захвата РФП, а уровень его «вымывания» из этих опухолей напрямую коррелирует с уровнем экспрессии Р-гликопротеина на поверхности клетки [40].

В литературе крайне скудно представлены сравнительные характеристики показателей информативности результатов сканирования с различными РФП, а их данные противоречивы. Так, одни авторы доказывают преимущество применения ^{99m}Tc -MIBI по сравнению с сцинтиграфией с ^{201}Tl -хлоридом для оценки эффективности лечения [41], другие утверждают, что применение ^{201}Tl -хлорида повышает качество оценки по сравнению с ^{67}Ga -цитратом [42], третьи высказываются об одинаковой эффективности ^{99m}Tc -MIBI и ^{201}Tl -хлорида [9].

В последнее время большой интерес привлекает метод позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), основанный на использовании различных агентов, меченных позитрон-излучающими радиоизотопами (моносахаридов, жирных кислот, аминокислот, гормонов, антител, пептидов и т. д.), тропных к тем или иным органам, системам или процессам. Усиленная в отличие от нормальных клеток утилизация глюкозы пролиферирующими опухолевыми клетками лежит в основе использования ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) в качестве радионуклидной методики дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей в целом и опухолей опорно-двигательного аппарата в частности. Было доказано, что уровень пролиферации опухолевых клеток пропорционален уровню аккумуляции ^{18}F -ФДГ в них, что позволяет определять не только степень клеточности и дифференцировки СМТ, но и оценивать эффективность проведенной ХТ [15]. За последнее десятилетие перспектива использования ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в оценке эффективности предоперационного лечения была неоднократно показана в различных исследованиях [10, 43]. Авторами предложено ори-

ентироваться на пороговые значения среднего или максимального стандартизированного уровня накопления (standardized uptake value – SUV) ^{18}F -ФДГ и процентного изменения накопления в динамике для разграничения групп пациентов с различной степенью ответа на проведенное лечение. Schuetze и соавторы [44] для выявления групп больных с различной степенью ответа на проведенную терапию предлагают ориентироваться на пороговое значение максимального SUV, равного 6,0 ($p=0,001$), и 40% уменьшение накопления ^{18}F -ФДГ ($p=0,05$) в процессе лечения. 40% и более снижение накопления ^{18}F -ФДГ также коррелировало с ответом на предоперационную ХТ в исследовании. Evilevitch и соавторы [45] сравнивали возможности оценки изменений размеров СМТ по системе RECIST и изменений метаболической активности с помощью ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в процессе предоперационного лечения. Авторами было показано, что 60% и более снижение накопления ^{18}F -ФДГ при ПЭТ имеет 100% чувствительность и специфичность, равную 71%, тогда как изменения размеров опухоли по системе RECIST, наоборот, отличались низкими показателями чувствительности – 25% и высокими специфичности – 100%. В последнее время появились данные применения ^{11}C -холина как перспективного РФП для ПЭТ. Группой японских ученых [46] были выявлены более высокие показатели чувствительности, специфичности и точности в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей опорно-двигательного аппарата при применении ^{11}C -холина при сравнении с ^{18}F -ФДГ – 92,3, 90 и 90,9% против 84,6, 80 и 81,8% соответственно. Данный препарат предполагается как перспективный и в использовании при оценке предоперационного лечения, однако требуется его дальнейшее изучение.

Отдельно стоит отметить методику ПЭТ/КТ в режиме исследования всего тела, которая представляет тандем двух методов: анатомо-топографического и функционального. В отличие от ПЭТ этот метод в оценке эффекта локального ответа расценивается как высокоточный и сопоставимый с МРТ-ДК [47]. Недостатками ПЭТ/КТ на сегодняшний день являются малая доступность, длительность и дороговизна исследования. ПЭТ/КТ относят в группу «методов, находящихся в процессе активной разработки». Полученные результаты ПЭТ/КТ требуют дальнейшего изучения на проспективном анализе большой группы пациентов в сопоставлении с другими методами лучевой диагностики для корректного определения его возможностей в оценке эффективности неoadъювантной ХТ.

Обобщая литературные сведения, необходимо отметить следующие положения. Внедрение в клиническую практику неoadъювантной ХТ увеличило выживаемость больных с СМТ и позволило в большинстве случаев производить органосохраняющие

операции. В связи с этим особую актуальность приобретает корректность оценки эффективности проводимой предоперационной ХТ, что непосредственно предоставляет возможность предсказывать прогноз, выявлять группу больных, не отвечающих на лечение, и подбирать наиболее оптимальную схему адьювантной ХТ. Особое место занимает группа больных, не подвергающаяся оперативному лечению. В такой ситуации методы лучевой диагностики и ядерной медицины остаются единственными способами мониторинга локального контроля. Наибольшее количество наблюдений приведены в статьях, посвященных методикам МРТ, из которых наиболее многообещающими являются МРТ-ДК и МРТ-ДВ. Доказано, что рентгенография и РКТ без контрастного усиления не имеют самостоятельного значения в оценке эффективности предоперационной ХТ, а в основном отражают лишь изменения прилежащих к опухоли костных структур. Рентгеновская АГ имеет ограничения по сравнению с другими рентгенологическими методами, поскольку является инвазивной, и используется только для оценки эффективности лечения у больных, у которых в качестве лечения применяется региональная химиотерапия. Публикации, посвященные методам ядерной медицины, отличаются разбросом информативности сцинтиграфии с использованием различных РФП и ПЭТ. Ультразвуковое исследование, дополненное доплерографией, самостоятельного значения не имеет и рекомендуется в качестве метода дополнения при невозможности использования других методов лучевой диагностики.

Стоит подчеркнуть, что для наиболее корректного мониторинга больных с СМТ в процессе предоперационной ХТ необходимо применять комплексный подход, сочетая методы лучевой диагностики и ядерной медицины. Несомненным остается тот факт, что оценка эффективности предоперационной химиотерапии на сегодняшний день остается актуальной и не до конца решенной задачей, требующей дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fletcher C.D.M. et al. WHO Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press. 2002.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2011, т. 22, № 3 (85), прил. 1, с. 54-92.
3. Бохян Б.Ю. Возможности лекарственного лечения локализованных сарком мягких тканей. Практическая онкология. 2004, т. 5, № 4, с. 264-267.
4. Алиев М.Д. Современные подходы к лечению сарком мягких тканей. Практическая онкология. 2004, т. 5, № 4, с. 250-255.
5. Gortzak E., Azzarelli A., Buesa J. et al. A randomized phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for 'high-risk' adult soft-tissue sarcoma. *Europ. J. Cancer*. 2001, v. 37, p. 1096-1103.
6. Lucas D.R., Kshirsagar M.P., Biermann J.S. et al. Histologic alterations from neoadjuvant chemotherapy in high-grade extremity soft tissue sarcoma: clinicopathological correlation. *Oncologist*. 2008, v. 13, No. 4, p. 451-458.
7. Eilber F.C., Rosen G., Eckardt J. et al. Treatment-induced pathologic necrosis: a predictor of local recurrence and survival in patients receiving neoadjuvant therapy for high-grade extremity soft tissue sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 2001, v. 19, No. 13, p. 3203-3209.
7. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer*. 2009, v. 45, p. 228-247.
8. Wahl R.L., Jacene H., Kasamon Y., Lodge M.A. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J. Nucl. Med.* 2009, v. 50 (Suppl. 1), p. 122S-150S.
9. Choi H., Charnsangavej C., de Castro Faria S. et al. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinibmesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *AJR*. 2004, v. 183, p. 1619-1628.
10. Choi H. Response evaluation of gastrointestinal stromal tumors. *The Oncologist*. 2008, v. 13, suppl. 2, p. 4-7.
11. Stacchiotti S., Collini P., Messina A. et al. High-grade soft-tissue sarcomas: tumor response assessment – pilot study to assess the correlation between radiologic and pathologic response by using RECIST and Choi criteria. *Radiology*. 2009, v. 251, p. 447-456.
12. Carrasco C.H., Charnsangavej C., Raymond A.K. et al. Osteosarcoma: angiographic assessment of response to preoperative chemotherapy. *Radiology*. 1989, v. 170, p. 839-842.
13. Olieman A.F., van Ginkel R.J., Hoekstra H.J. et al. Angiographic response of locally advanced soft-tissue sarcoma following hyperthermic isolated limb perfusion with tumor necrosis factor. *Ann. Surg. Oncol.* 1997, v. 4, No. 1, p. 64-69.
14. Schepper A.M. De Imaging of soft tissue tumors, third edition. 2005, p. 46-60.
15. Schuetze S.M., Baker L.H., Benjamin R.S., Canetta R. Selection of response criteria for clinical trials of sarcoma treatment. *The Oncologist*. 2008, v. 13 (suppl. 2), p. 32-40.
16. Yamamoto T., Kurosaka M., Soejima T., Fujii M. Contrast-enhanced three-dimensional helical CT for soft tissue tumors in the extremities. *Skeletal Radiol.* 2001, v. 30, p. 384-387.
17. Vanel D., Lacombe M.J., Couanet D. et al. Musculoskeletal tumors: follow-up with MR imaging after treatment with surgery and radiation therapy. *Radiology*. 1987, v. 164, No. 1, p. 243-245.
18. Wang X., Jacobs M., Fayad L. Therapeutic Response in Musculoskeletal Soft Tissue Sarcomas: Evaluation by Magnetic Resonance Imaging. *NMR Biomed.* 2011, v. 24, No. 6, p. 750-763.
19. Sanchez R.B., Quinn S.F., Walling A., Estrada J., Greenberg H. Musculoskeletal neoplasms after intraarterial chemotherapy: correlation of MR images with pathologic specimens. *Radiology*. 1990, No. 174, p. 237-240.
20. Erlemann R., Sciuk J., Bosse A. et al. Response of osteosarcoma and Ewing sarcoma to preoperative chemotherapy: assessment with dynamic and static MR imaging and skeletal scintigraphy. *Radiology*. 1990, No. 175, p. 791-796.
21. Roberge D., Skamene T., Nahal A. et al. Radiological and pathological response following pre-operative radiotherapy for soft-tissue sarcoma. *Radiother. Oncol.* 2010, v. 97, No. 3, p. 404-407.
22. Einarsson H., Wejde J., Bauer H. Pre-operative radiotherapy in soft tissue tumors. Assessment of response by static post-contrast MRI compared with histopathology. *Acta Radiologica*. 2001, v. 42, No. 1, p. 1-4.
23. Shapeero L.G., Vanel D., Verstraete K.L., Bloem J.L. Dynamic contrast-enhanced MRI for soft tissue sarcomas. *Semin. Musculoskeletal Radiol.* 1999, v. 3, No. 2, p. 101-113.

24. Hayes C., Padhani A.R., Leach M.O. et al. Assessing changes in tumor vascular function using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *NMR Biomed.* 2002, v. 15, p. 154-163.
25. Verstraete K.L., van der Woude H.J., Hogendoorn P.C.W. et al. Dynamic contrast-enhanced MR imaging of musculoskeletal tumors: basic principles and clinical applications. *J. Magn. Reson. Imaging.* 1996, v. 6, p. 311-321.
26. Erlemann R. Dynamic gadolinium-enhanced MR imaging to monitor tumor response to chemotherapy. *Radiology.* 1993, v. 186, p. 904.
27. Erlemann R., Sciuk J., Wuisman P. et al. Dynamic MR tomography in diagnosis of inflammatory and tumorous spaceoccupying growths of the musculoskeletal system. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr.* 1992, v. 156, p. 53-59.
28. Verstraete K.L., Bloem J.L. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Imaging of soft tissue tumors*, 3rd ed. De Schepper A.M. Springer. 2006, p. 73-92.
29. Le Bihan D., Turner R., Douek P., Patronas N. Diffusion MR imaging: clinical applications. *AJR.* 1992, v. 159, No. 3, p. 591-599.
29. Verstraete K.L., Bloem J.L. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Imaging of soft tissue tumors*, 3rd ed. De Schepper A.M. Springer. 2006, p. 73-92.
30. Le Bihan D., Turner R., Douek P., Patronas N. Diffusion MR imaging: clinical applications. *AJR.* 1992, v. 159, No. 3, p. 591-599.
31. Einarsdottir H., Karlsson M., Wejde J., Bauer H.C. Diffusion-weighted MRI of soft tissue tumors. *Eur. Radiol.* 2004, v. 14, No. 6, p. 336-343.
32. Van der Woude H.J., Bloem J.L., Schipper J. et al. Changes in tumor perfusion induced by chemotherapy in bone sarcomas: color Doppler flow imaging compared with contrast enhanced MR imaging and three-phase bone scintigraphy. *Radiology.* 1994, v. 191, p. 421-431.
33. Van der Woude H.J., Vanderschueren G. Ultrasound in musculoskeletal tumors with emphasis on its role in tumor follow-up. *Radiol. Clin. North Am.* 1999, v. 37, p. 753-766.
34. Bramer J.A., Gubler F.M., Maas M. et al. Colour Doppler ultrasound predicts chemotherapy response, but not survival in paediatric osteosarcoma. *Pediatr. Radiol.* 2004, v. 34, No. 8, p. 614-619.
35. Hicks R.J. Functional imaging techniques for evaluation of sarcomas. *Cancer Imaging.* 2005, v. 5, p. 58-65.
36. Estes D.N., Magill H.L., Thompson E.I. et al. Primary Ewing sarcoma: follow-up with Ga-67 scintigraphy. *Radiology.* 1990, v. 177, No. 2, p. 449-453.
37. Menendez L.R., Fideler B.M., Mirra J. Thallium-201 scanning for the evaluation of osteosarcoma and soft-tissue sarcoma. A study of the evaluation and predictability of the histological response to chemotherapy. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1993, v. 75, No. 12, p. 1880-1881.
38. Moustafa H., Riad R., Omar W. et al. ^{99m}Tc-MIBI in the assessment of response to chemotherapy and detection of recurrences in bone soft tissue tumors of the extremities. *QJ. Nucl. Med.* 2003, v. 47, p. 51-57.
39. Nagaraj N., Ashok G., Waxman A. et al. Clinical usefulness of serial ^{99m}Tc sestamibiscintigraphy in evaluating tumor response to preop chemotherapy in patients with bone and soft tissue sarcomas. *J. Nucl. Med.* 1995, v. 36, No. 5, p. 129P (Abstract).
40. Del Vecchio S., Ciarmiello A., Potena M.I. et al. *In vivo* detection of multidrug-resistant (MDR1) phenotype by ^{99m}Tc sestamibi scan in untreated breast cancer patients. *Eur. J. Nucl. Med.* 1997, v. 37, p. 286-289.
41. Schomacker K., Schicha H. Use of myocardial imaging agents for tumor diagnosis a success story? *Eur. J. Nucl. Med.* 2000, v. 27, p. 1845-1865.
42. Ramanna L., Waxman A., Binney G. et al. Thallium-201 scintigraphy in bone sarcoma: comparison with gallium-67 and technetium-MDP in the evaluation of chemotherapeutic response. *J. Nucl. Med.* 1990, v. 31, p. 567-572.
43. Jones D.N., McCowage G.B., Sostman H.D. et al. Monitoring of neoadjuvant therapy response of soft-tissue and musculoskeletal sarcoma using fluorine-18-FDG PET. *J. Nucl. Med.* 1996, v. 37, No. 9, p. 1438-1444.
44. Schuetze S.M., Rubin B.P., Vernon C. et al. Use of positron emission tomography in localized soft tissue sarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2005, v. 103, p. 339-348.
45. Evilevitch V., Weber W.A., Tap W.D. et al. Reduction of glucose metabolic activity is more accurate than change in size at predicting histopathologic response to neoadjuvant therapy in high-grade soft-tissue sarcomas. *Clin. Cancer Res.* 2008, v. 14, No. 3, p. 715-720.
46. Yanagawa T., Watanabe H., Inoue T. et al. Carbon-11 choline positron emission tomography in musculoskeletal tumors: comparison with fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J. Comput. Tomogr.* 2003, v. 27, No. 2, p. 175-182.
47. Iagaru A., Masamed R., Chawla S.P., Menendez L.R., Fedenko A., Conti P.S. F-18 FDG PET and PET/CT evaluation of response to chemotherapy in bone and soft tissue sarcomas. *Clin. Nucl. Med.* 2008, v. 33, No. 1, p. 8-13.

EVALUATION OF THE PREOPERATIVE THERAPY BY DIFFERENT METHODS OF VISUALISATION IN PATIENTS WITH SOFT TISSUE SARCOMAS

Zamogilnaya Y.A., Aliev M.D.

FGBU N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation