

## Элементы методологии лучевой диагностики в онкологии: визуализация и измерение известного

Н.Н. Колотилов

ГУ «Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины»

*Мышление есть управление процессами памяти*  
Р. Флеш

*Никогда не бывало никакого нового знания, которое до некоторой степени не определялось бы знанием, ему предшествовавшим*  
М. Бунге

Научное исследование следует подавать как своеобразную технологию трех М: Методологии, Методов, Методик [2].

Методология науки – учение о принципах построения, формах и способах научного познания.

Научное творчество направлено на решение оригинальных задач или на оригинальный подход к старым задачам, дающий неизвестные ранее результаты.

Та или иная единица научного знания считается новой, если она отвечает требованиям нетривиальности (прагматической значимости), научности и к моменту ее создания отсутствует в списке ранее установленных научных знаний.

**Цель статьи** – обозначить некоторые аспекты повышения информативности и углубления интерпретации диагностических изображений злокачественных новообразований.

Клиническая эффективная деятельность относительно молодой лучевой диагностики (117 лет – рентгенографии, 56 лет – инфракрасной термографии, 42 – КТ, 32 – МРТ) реализуется в семиотическом пространстве нормальной и патологической анатомии, физиологии, биохимии, биофизики и вычислительной техники.

Интерпретация полученных изображений происходит путем «приведения относительно неизвестного к относительно известному».

Успех лечения больных со злокачественными новообразованиями, зависит прежде всего от своевременной и правильной постановки диагноза: определение нозологической формы и гистологического типа опухоли, степени ее распространения в организме. Любое диагностическое изображение (оптическое, микроскопическое, КТ, МРТ) – это текст, который предстоит проявить через термины, слова, цифры. Плановность изложения текста определяется той или иной классификацией. Согласно [2] классификация – соподчинение объектов для установления связей между ними и прагматического ориентирования в многообразии объектов.

**Классификация распространенности первичной раковой опухоли TNM** является общепринятой. Приблизительно 1 раз на 10 лет «Международный противораковый союз» публикует ее новую редакцию.

В отечественном справочнике по онкологии классификация TNM определена в качестве языка общения специалистов, представляющих различные школы, страны и этнические группы(!). Уже поэтому некоторые ее положения несовершенны и спорны. А обязательность ее применения не исключает необходимости её совершенствования.

**Каждая новая классификация, безусловно, отражает последние научные достижения доказательной медицины.** Так, например, уже в 5 редакции (1997г.) классификации рака яичка введены онкомаркеры: лактатдегидрогеназа,  $\alpha$ -фето-протеин и хорионический гонадотропин.

Классификацию опухолей проводят до лечения на основании результатов

физикальных, лучевых, лабораторных и эндоскопических методов, цитологического и / или гистологического исследований биоптатов, хирургической ревизии [6, 8, 17, 25].

Для раковых опухолей многих локализаций в рамках категорий Т и N постепенно вводятся градации линейных размеров новообразований и пораженных лимфатических узлов. Эту тенденцию можно проиллюстрировать следующим примером.

**В классификации 1987г. (4 редакция)** первичная раковая опухоль поджелудочной железы (ПЖЖ) по категории Т определялась следующим образом:

- Т<sub>1</sub> - опухоль ограничена ПЖЖ;
- Т<sub>2</sub> - опухоль распространяется на 12-перстную кишку или желчный проток, или перипанкреатические ткани;
- Т<sub>3</sub> - распространение на желудок, селезенку.

**В классификации 1997г. (5 редакция):**

- Т<sub>1</sub> - опухоль ограничена ПЖЖ <2 см;
- Т<sub>2</sub> - опухоль ограничена ПЖЖ > 2 см;
- Т<sub>3</sub> - опухоль распространяется на 12-перстную кишку, желчный проток, перипанкреатические ткани (забрюшинная жировая клетчатка, включая брыжейку, большой и малый сальник, брюшину);
- Т<sub>4</sub> - распространение на желудок, селезенку, ободочную кишку, большие сосуды (воротная вена, чревной ствол, верхняя брыжеечная и общая печеночная артерии и вены, кроме сосудов селезенки).

**В классификации 2002г. (6 редакция)** содержание категорий Т<sub>1</sub> и Т<sub>2</sub> не изменилось, но изменилась суть (акцент переместился на кровеносные сосуды) Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub> [17]:

- Т<sub>3</sub> - опухоль распространяется за пределы

ПЖЖ, но без поражения чревного ствола или верхней брыжеечной артерии;

- Т<sub>4</sub> - опухоль распространяется на чревной ствол или верхнюю брыжеечную артерию (нерезектабельная первичная опухоль).

Следует отметить градацию размеров в **национальной японской классификации рака ПЖЖ (1993)**, в которой категория Т детализирована следующим образом [17,25]: TS1 - размеры опухоли в наибольшем измерении не превышают 2 см; TS2 - размеры опухоли занимают интервал от 2 до 4 см; TS3 - размеры опухоли занимают интервал от 4 до 6 см; TS4 - размеры опухоли в наибольшем измерении превышают 6 см.

Недостатком классификации является отсутствие указаний на конкретный способ определения размеров новообразований.

Полнота хирургической резекции зависит от точности дооперационного / интраоперационного определения размеров раковой опухоли. Морфометрическая верификация показывает, в частности, на примере опухолей ПЖЖ, что все технологии медицинской визуализации имеют достоверную тенденцию к занижению размеров новообразований при дооперационном стадировании (табл. 1)

Макроскопические и микроскопические границы опухолей практически никогда не совпадают. Визуально определяемые на операции контуры опухоли реально никогда не соответствуют КТ/МРТ/эхографическим контурам той же опухоли [5, 6]. Этот феномен устойчиво ускользает от обсуждения и, тем более, от детального исследования. Естественно отсутствует конкретное общеприемлемое решение.

Таблица 1

**Верификация размеров опухолей ПЖЖ [6]**

Технология	Количество наблюдений	Морфометрический размер, мм	Радиологический размер, мм
КТ	85	49,9 ± 19,1	31,4 ± 12,8
МРТ	40	52,0 ± 19,3	33,2 ± 14,8
УЗИ	80	49,8 ± 18,4	38,8 ± 12,7
эндо УЗИ	55	51,3 ± 21,5	36,5 ± 14,8

Общий принцип стадирования заключается в объединении в отдельные группы (стадии) случаев новообразований со сходной картиной распространенности опухолевого процесса. Предельно возможное количество таких групп колеблется от 4 до 20. Минимальное число групп новообразований наблюдается при четырехстадийной классификации.

Значительно большее число признаков стадирования по системе TNM: количество категорий T (размеры первичной опухоли) и N (число пораженных регионарных лимфатических узлов) может колебаться от 2 до 4. Категория M имеет только 3 градации. В зависимости от той или иной анатомической зоны меняется как количество категорий T, N, M, так и их значения. Существенный недостаток стадирования по TNM [8] – неоднородность классификационных категорий. Существующие категории TNM имеют либо количественное, либо вероятностно-прогностическое значение. Под количественными понимаются категории, описывающие размеры опухоли, размеры и количество пораженных лимфатических узлов, под вероятностно-прогностическими – критерии, свидетельствующие об операбельности (неоперабельности) процесса, а также возможности выхода опухоли за пределы органа или системы органов при метастазировании. Неоднородность классификационных категорий лежит в основе внутреннего противоречия существующей системы стадирования. Изначально задуманная как универсальная, она, по сути, таковой не является. Категории TNM не являются универсальными для описания размеров (объема) опухоли в разных частях одного и того же организма. В разных анатомических зонах организма под одним и тем же значением категории T понимается разный объем опухолевой ткани. Использование вероятностно-прогностических категорий, одинаковых для всех органов и систем, в силу анатомических особенностей организма не возможно. Все это противоречит принципам универсальности классификации по TNM.

Исследования, в которых путем анализа

уже известных данных находят новые факторы закономерности – явление обычное в научном поиске. Уже более 10 лет в СНГ используется новая технология КТ – мультиспиральная или мультидетекторная КТ, которая позволяет получать цифровые изображения по скорости объемного кровотока, объему кровотока, времени транзита, времени пика, микрососудистой плотности, а также 3-мерные изображения кровеносных сосудов.

Ангиогенез - процесс образования новых кровеносных сосудов, который происходит в нормальных и патологических измененных тканях эукариотических организмов под влиянием ауто- и паракринных регуляторов. Биологическое значение ангиогенеза состоит в поддержании в организме оптимальной плотности кровеносных сосудов, обеспечивающих попадание в ткани и органы кислорода, питательных веществ, сигнальных молекул и циркулирующих клеток, а также выведение продуктов клеточного метаболизма. Ангиогенез активируется во время эмбрионального и раннего постнатального периодов развития. Во взрослом организме инициацию ангиогенеза отмечают редко, и он строго ограничен во времени (несколько суток при овуляции, недели при заживлении ран и месяцы в случае формирования плаценты).

Стрессиндуцированный белок – фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС) или фактор проницаемости сосудов – является основным регулятором ангиогенеза. Повышение концентрации ФРЭС в опухоли сопровождается усилением инвазии, метастазирования, подавлением иммунного противоопухолевого ответа организма, склонностью к рецидивированию, худшему прогнозу, уменьшением выживаемости. Экспрессия ФРЭС, например, при раке молочной железы, предстательной железы, почечноклеточном раке коррелирует с повышением микрососудистой плотности в опухоли, что само по себе служит предиктором исхода лечения.

Определение количественно-качественных показателей перфузии, ангиоархитектоники

злокачественных опухолей, безусловно, формирование адекватной новой терминологии, осознанное использование визуализируемого и измеряемого, несмотря на то, что визуализируется и измеряется уже известное – архитектура сосудов и показатели перфузии (табл. 2)

Таблица 2

**Результаты исследования кровоснабжения и васкуляризации злокачественных опухолей**

Год, источник	Объект	Выводы
1	2	3
1969 [13]	642 белые мыши и крысы беспородные, низко- и высококачественных линий с карциномой Эрлиха, саркомой 45, опухолями, индуцированными полициклическими ароматическими углеводами	Рост экспериментальной опухоли вызывает в организме существенные изменения интенсивности капиллярного кровотока и кровонаполнения, которые распространяются на большинство органов. Изменения в органах зависят от стадии процесса и имеют более выраженный характер на стороне поражения. Возникающие изменения имеют локальный характер. Каждой опухоли присуща характерная топография изменений, зависящая от генетических особенностей.
1974 [9]	Лабораторные животные с перевивными опухолями	Для организма – опухоленосителя характерны: диспропорция между количеством артерий и вен – преобладание венозного русла над артериальным; замедление циркуляции крови пропорционально злокачественности опухоли и свидетельствует о степени недостаточности функции миокарда; природа кровеносных сосудов стромы опухолей – плюс размножение эндотелия сосудов, минус их дифференцировка; отсутствие/неполноценность функционально активных элементов – артериал, прекапиллярных сфинктеров и нервных окончаний.
1971-1985 [18, 19]	Раковые опухоли молочной, предстательной желез	Интенсивный рост опухоли начинается только тогда, когда она прорастает капиллярами и формируется сосудистая сеть. Скорость роста опухоли пропорциональна степени ее васкуляризации. При нарушении этого соответствия происходит некролизация ишемизированных участков. Митотическая активность опухолевых клеток снижается по мере удаления от капилляра. Скорость пролиферации эндотелия сосудов опухоли значительно выше, чем в нормальных тканях. Если опухоль возникла, то любому увеличению опухолевой популяции должно предшествовать подрастание капиллярной сети. Способность опухоли вызывать подрастание к ней сосудов и неопластическая трансформация не являются взаимосвязанными событиями.

1	2	3
		Воздействие подавляющее ангиогенез и не влияющие непосредственно на опухолевые клетки, приводят к торможению роста опухоли или к ее регрессии.
1986 [1]	67 больных с плоскоклеточным раком гортани, T <sub>3</sub> N <sub>0-1</sub> . Гистологическое исследование до лучевой терапии, СОД 60-62 Гр в течение 76-78 дней с интервалом 30-30 дней в середине курса.	При слабой васкуляризации (до 5 сосудов в поле зрения) частота полной регрессии опухоли наблюдалась у 51,6 % больных, 5-летняя выживаемость – у 32,3 %; при средней (от 5 до 10 сосудов) – 54,0 % и 41,0 % соответственно, при высокой (более 10 сосудов) – 100 % и 78 % соответственно.
1988 [15]	Злокачественные опухоли челюстно-лицевой области, легких и пищевода.	Характерные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы и, в частности, миокардиодистрофия.
2005 [14]	71 относительно здоровый испытуемый; 107 больных с раковыми опухолями гортани, околоносовых пазух	Высокая частота патологических деформаций сонных артерий (P < 0,01) и незамкнутости большого артериального круга. Установлено при помощи мультиспиральной КТ.
2007 [7]	10 практически здоровых испытуемых; 17 больных раком гортани и верхнечелюстной пазухи	Достоверная гипоперфузия серого и белого вещества головного мозга. Установлено при помощи мультиспиральной КТ.
2009 [3]	Биопсийный материал 61 пациента (в возрасте от 37 до 77 лет) с плоскоклеточным раком гортани до комбинированного лечения. Показатели микрососудистого русла: микрососудистая плотность – МСП, суммарный периметр сосудов – СПС, суммарная площадь поперечного сечения сосудов – СППС.	МСП прямо пропорциональна увеличению категории Т: от Т <sub>2</sub> до Т <sub>4</sub> (недостоверно). МСП > медианы – безрецидивная выживаемость 84,3 % длительностью 3,7 ± 1,6 года; МСП < медианы – 49,4 % (p<0,01) и 2,9 ± 1,7 года (p=0,08) соответственно. СПСС > медианы (14370 мкм/мм <sup>2</sup> ): 5-летняя безрецидивная выживаемость 83,4 %, СПСС < медианы: 52,9 %. Высокая СПСС соответствует низкой частоте рецидивирования и метастазирования (недостоверно). СПСС прямо пропорциональна категории Т (недостоверно, уровень тенденции). СПС: медиана 32870 мкм <sup>2</sup> /мм <sup>2</sup> . Самостоятельно не информативный показатель (у цитируемых авторов при данном дизайне исследования). При сочетании высоких МСП и СПС безрецидивная 5-летняя выживаемость 93,3 %, при низких – 52,4 % (Cox's F-test, p=0,00001).

Одна из характерных особенностей кровеносной системы: многократное ветвление сосудов. Способ ветвления различен: отход боковых ветвей от главного ствола (ответвление), деление главного ствола на две или более ветви (разветвление или бифуркация). Считают, что в симметричных у органах влияние анатомических факторов на ответвление и разветвление практически отсутствует.

Учитывая возможности линейных и угловых измерений в стандарте DICOM, следует обратить внимание на 2 известных в математической биологии показателя [16]. Оптимальное значение угла ответвления  $\phi_{\text{опт}}$ :

$$\phi_{\text{опт}} = \arccos (R_1^4 / R_0^4),$$

где  $R_0$  и  $R_1$  - радиусы основного и ответвленного сосудов. При разветвлении основного сосуда с  $R_0$  на 2 сосуда одинакового радиуса ( $R_1 = R_2$ )  $R_0 = 0,794 R_1$ .

Сравнение должных и реальных угловых и линейных величин обеспечивает получение дополнительной, возможно, диагностически значимой информации.

КТ/МРТ изображение опухоли дает интегральное представление размерах, форме, структуре и контурах. Контур опухоли на диагностических изображениях считается отражением ее биологического потенциала агрессивности местного роста и в определенной степени - степени ее злокачественности. Клиническое течение раковых опухолей с четким контуром более благоприятно, с нечетким - менее благоприятно. По мнению исследователей характер контура более информативен, чем другие показатели: регионарное распространение процесса, размера опухоли.

Характерная особенность любых изображений пиксельной структуры - наличие информации о геометрических соотношениях в области интереса. Для любой области можно подсчитать набор простейших численных характеристик: радиологический размер,

площадь, периметр, компактность, фрактальная размерность. Последние 2 показателя позволяют объективно характеризовать и сравнивать очаги поражения любых размеров и формы.

Контур опухоли отображается последовательностью пикселей. Сложная пространственная геометрия контура может быть описана с помощью аппарата фрактальной геометрии (геометрии хаоса).

Опухоли на КТ/МРТ изображениях, как правило, имеют округлые, овальные формы, но в то же время, учитывая их пиксельную микроструктуру, следует рассматривать их как сложные многоугольники. Для окружностей, квадратов и других многоугольников отношение периметра к квадратному корню или охватываемой площади не зависит от размера многоугольника:

$$K = \text{периметр} / (\text{площадь})^{1/2},$$

где  $K$  - компактность

## ВЫВОДЫ

Определенные перспективы совершенствования классической или создания новой классификации распространенности опухолевого процесса связаны с использованием показателей ангиоархитектоники и перфузии злокачественных опухолей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балмуханов С.Б., Шарапова М.А., Борисевич Н.В. Васкуляризация - прогностический показатель радиочувствительности рака гортани // Мед. радиология. - 1986. - № 12. - С. 19-22.
2. Гоберман В.А. Технология научных исследований. Методы. Модели. Оценки. - М.: Изд-во МГУ, 2001. - 390 с.
3. Горбань Н.А., Тен В.П., Панкратов В.А. Ангиогенез в плоскоклеточном раке гортани и его прогностическое значение // Вопр. онкологии. - 2009. - № 1. - С. 46-50.
4. Горбунова В.А. Новые направления в лекарственном лечении злокачественных опухолей: опухолевый ангиогенез и антиангиогенные препараты // Мед. радиология. - 2003. - № 6. - С. 29-42.
5. Дедов И.И., Беленков Ю.Н., Беличенко О.И. Магнитно-резонансная томография в диагностике

- заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы и надпочечников. – М.: Медицина, 1997. – 160 с.
6. Захарова О.П. Компьютерно-томографические признаки резектабельности рака поджелудочной железы. Автореф. дис....канд. мед. наук. – М., 2012. – 25с.
7. Колотилов Н.Н. Влияние опухолей ЛОР-органов на мозговой кровоток // Журнал Академии медицинских наук Украины. - 2007. - № 3. - С. 588-591.
8. Косых Н.Э., Савин С.З., Линденбрaten В.Д. Виртуальные информационные модели в задачах радиологии // Радиология-практика. – 2004. - № 2. – С.36-39.
9. Крылова Н.В. Кровеносные сосуды опухолей. – М.: Изд-во УДН, 1974. – 232с.
10. Лісняк І.О. Неоваскуляризація і пухлинний ріст: Автореф. дис....д-ра біол. наук: 14.01.07 / ІЕПОР. - К., 2004. - 29с.
11. Новак О.Є., Лісняк І.О., Чехун В.Ф. Ангіогенез у розвитку злоякісних пухлин: теоретичні і практичні аспекти // Онкологія. – 2002. - № 4. – 251 с.
12. Осинский С., Ваупель П. Микрофизиология опухолей. - К.: Наукова думка, 2009.- 256с.
13. Протасов Р.Л. К динамике изменений органного кровотока при экспериментальном опухолевом росте. Автореф. дис....канд. мед. наук.- К., 1969.-18 с.
14. Розенфельд Л.Г., Колотилов Н.Н., Макомела Н.М. Мультиспиральная компьютерная томография: нормальная и патологическая анатомия артерий головы и шеи // Журнал ушных, носовых і горлових хвороб. - 2005. - № 6. - С. 33-38.
15. Старосельский И.В. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и его коррекция при лечении онкологических больных. Автореф. дис....д-ра мед. наук: 14.00.14; 14.00.06 / ИПО им. Р.Е. Кавецкого. – К., 1988. – 46с.
16. Фурсова П.В., Левич А.П., Алексеев В.Л. Экстремальные принципы в математической биологии // Усп. биол. наук. – 2003. - № 2. – С. 115-137.
17. Шалимов С.А. Рак поджелудочной железы (современное состояние проблемы) / С.А. Шалимов, Д.С. Осинский, В.А. Черный, Й. Клифф, Г. Фрисс. – К.: Основа, 2007. – 320с.
18. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications // N. Engl. J. Med. – 1971. – v. 285. – P. 1182-1186.
19. Folkman J. Tumor angiogenesis // Adv. Cancer Res. – 1985. – v. 43. – P. 175-203.
20. Hagedorn H.G., Nerlich A.G. Microvessel density and endothelial basement membrane composition in laryngeal squamous cell carcinomas// Acta Otolaryngol. - 2000.- Vol. 120. - P. 891-898.
21. Kanijo T, Yokose T, Hasebe T. et al. Potential role of microvessel density in predicting radiosensitivity of T1 and T2 stage laryngeal squamous cell carcinoma treated with radiotherapy // Clin. Cancer Res. - 2000. - № 6. - P. 3159 - 3165.
22. Kerbel R.S. Tumor angiogenesis // N. Engl. J. Med. – 2008. – v. 358. – P. 2039-2049.
23. Krecicki T., Dus D., Kozlak J. et al. Quantitative evaluation of angiogenesis in laryngeal cancer by digital image measurement of the vessel density // Auris Nasus Larynx. - 2002. - Vol. 29. - P. 271-276.
24. Lu Y.Y., Shen P, Ding W. Study on the relationship between microvascular density and prognosis in laryngeal cancer// Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi. - 2000. - Vol. 14.- P. 538-539.
25. Makomela N.M., Zabudska L.R. Magnetic resonance imaging of pancreatic cancer staging in the Japanese classification // Лучевая диагностика, лучевая терапия. - 2012.-№1.-С. 24-29.
26. Pietruszewska W., Kobos J., Gryczy ski M. Microvessel density and endothelial area in assessment of angiogenesis in patients with laryngeal cancer // Otolaryngol. Pol. - 2003. - Vol. 57.- P. 5-15.
27. Ribatti D. History of reseach on tumor angiogenesis. – Netlerlands: Springer, 2009. – 125p.
28. Weidner N., Semple J.P., Welch W.R., Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis - correlation in invasive breast carcinoma // New Engl. J. Med. - 1991. - Vol. 324. - P. 1-8.
29. Weidner N., Folkman J., Pozza F. et al. Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma // J. Natl. Cancer Inst. - 1992. - Vol. 84. - P. 1875-1887.
30. Weidner N., Carroll PR., Blumenfeld W., Folkman J. Tumor angiogenesis correlate with metastasis in invasive prostate carcinoma// Amer. J. Pathol. - 1993. - Vol. 143. - P. 401-409.

---

### Элементы методологии лучевой диагностики в онкологии: визуализация и измерение известного

Н.Н. Колотилов

Сформулированы некоторые элементы методологии лучевой диагностики в онкологии в плане классификации распространенности опухолевого процесса и ангиогенеза опухоли.

---

### The methodology elements of radiology in oncology: visualization and measurement of the known

N. Kolotilov

There are formulated some elements of the methodology of beam diagnostics in oncology in terms of the classification of the tumor and tumor angiogenesis process.