

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

УДК 616.831

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ МОНИТОРИНГА ЛЕЧЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ГЛИОМ И ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ ТОЧНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ПОМОЩИ ПЭТ С [¹¹C]МЕТИОНИНОМ

^{1,2}Т. Ю. Скворцова, ¹З. Л. Бродская, ¹Ж. И. Савинцева, ¹А. Ф. Гурчин
¹Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева РАН, Санкт-Петербург, Россия
²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

IMAGING CHALLENGES IN THE ASSESSMENT OF POSTTREATMENT GLIOMAS AND OPPORTUNITIES TO IMPROVE THE ACCURACY OF DIAGNOSIS USING PET WITH [¹¹C]METHIONINE

^{1,2}T. Yu. Skvortsova, ¹Z. L. Brodskaya, ¹Zh. I. Savintseva, ¹A. F. Gurchin
¹N. P. Bechtereva Institute of the human brain of Russian academy of sciences, St.-Petersburg, Russia
²St.-Petersburg State University, St.-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2014 г.

Авторский коллектив, включающий радиологов, специалиста по МРТ и нейрохирурга, предлагает комплексный подход к проблеме мониторинга лечения церебральных глиом. Анализ огромного первичного материала — ПЭТ с [¹¹C]метионином, МРТ, проведенных в динамике у 1038 больных с церебральными глиомами, — позволил разделить общий контроль лечения на три главные задачи: определение радикальности удаления опухоли, оценка эффективности лучевой и химиотерапии, дифференциальная диагностика продолженного роста и лучевых поражений головного мозга. Основой решения каждой задачи послужили критически осмысленные предложения D. Macdonald, более поздние критерии RANO (2010) и базовое положение о том, что метаболические изменения в опухоли, выявленные с помощью туморотропного препарата [¹¹C]метионина, предшествуют структурным изменениям, фиксируемым на МРТ. Детально рассмотрены преимущества и особенности ПЭТ-контроля радикальности хирургического удаления глиом, предложены ранние и надежные признаки продолженного роста глиом. В разграничении продолженного роста опухоли и лучевых поражений головного мозга авторы не только не обошли вниманием относительно новые понятия «псевдопрогрессии» и «псевдоответа», но и сформулировали их четкие признаки. Сопоставление структурных и метаболических параметров обеспечивает объективные критерии для индивидуальной оценки эффективности лечения.

Ключевые слова: церебральные глиомы, эффективность лечения, продолженный рост опухоли, псевдопрогрессия, псевдоответ.

Authors, including specialists in nuclear medicine, radiologist and neurosurgeon, offer a comprehensive approach to the challenges of brain tumor imaging in assessment of treatment response. Analysis of the vast raw material — PET with [¹¹C] methionine, MRI conducted in dynamics from 1038 patients with cerebral gliomas — allowed to divide the treatment control into 3 main tasks: control of tumor removal after surgery, assessment of the response to therapy and differential diagnosis of recurrent brain tumor and radiation-induced brain changes. The critical meaningful Macdonald criteria, recently proposed RANO criteria (2010) and basic principle that the metabolic changes in tumors revealed by PET using [¹¹C] methionine precede structural changes on MRI were the basis for solving the each problem. The article reviews the advantages and features of using PET in the assessment of glioma surgery and in early detection of glioma progression. Authors paid attention to the relatively new concept of «pseudoprogression» and «pseudoresponse» and formulated metabolic characteristics of these phenomena. Comparison of structural and metabolic parameters provides objective criteria for evaluating the effectiveness of individual treatment.

Key words: cerebral glioma, response assessment, recurrent glioma, pseudoprogression, pseudoresponse.

Глиальные опухоли головного мозга являются доминирующей нозологической формой среди первичных церебральных новообразований, их диагностика

и лечение остаются одними из труднейших проблем нейровизуализации и нейроонкологии. Обеспечение контроля лечения церебральных глиом необходимо

для объективизации его результативности, своевременной коррекции применяемых режимов терапии и выявления прогрессии болезни на фоне лечения или после его завершения. За последние 30 лет не прекращаются поиски более эффективных программ терапии, что требует от лучевой диагностики надежных и качественных методик для их оценки.

Точные и воспроизводимые критерии для определения ответа опухоли на терапию и прогрессирования опухолевого процесса являются критически важной частью оптимального лечения больного и эффективной оценки новых стратегий терапии. Стандартные критерии определения ответа при системной онкологической патологии основаны на измерении величины опухоли по ее максимальному диаметру. Особенности роста церебральных глиом диктуют несколько иной подход. В 1990 году D. Macdonald и соавт. предложили критерии для оценки ответа злокачественных глиом [1]. Эти критерии, первоначально базировавшиеся на КТ-исследовании, ознаменовали переход от субъективной интерпретации клинических и радиологических изменений к более объективной, радиологически обоснованной оценке. Критерии МакДональда используют контрастируемую часть опухоли как первичный объект измерения с учетом клинико-неврологического статуса больного и применения кортикостероидов. Для оценки размеров опухоли используют произведение двух максимальных взаимно перпендикулярных диаметров на наибольшем по площади срезе опухоли, полученном при компьютерной томографии (КТ) с контрастным усилением или в Т1-взвешенном режиме магнитно-резонансной томографии (МРТ) с использованием контрастного вещества. Эффективность терапии оценивают по выраженности «ответа опухоли на лечение», что в отечественной литературе принято обозначать как «регрессия» или «ремиссия»:

1) полная ремиссия (ПР) — исчезновение контрастируемой части опухоли, без появления новых зон поражения, при двух идентичных КТ- или МРТ-исследованиях, интервал между которыми составляет не менее 4 недель. Клиническое состояние больного должно оставаться стабильным или улучшаться без использования кортикостероидов, за исключением тех, которые применяются при недостаточности работы надпочечников;

2) частичная ремиссия (ЧР) — уменьшение опухоли в размерах не менее чем на 50%;

3) прогрессирование болезни (ПБ) — увеличение размеров опухоли на 25% и более;

4) другие ситуации расцениваются как стабилизация болезни (СБ).

Хотя критерии МакДональда изначально не были свободны от погрешностей, в частности связанных с трудностями точного измерения глиомы неправильной формы, они получили широкое распространение в нейроонкологии и позволяют сравнивать результа-

ты различных клинических исследований. Однако почти 20-летний опыт использования выявил серьезные ограничения этих критериев [2–4]. В их основе лежат изменения площади контрастирования, и размеры зоны КУ в злокачественных глиомах расцениваются как величина самой опухоли. Однако КУ неспецифично и отражает нарушение ГЭБ. На КУ влияет как изменение дозировки кортикостероидов, так и радиологическая технология. Кроме того, КУ не является чисто опухолевым феноменом, оно может развиваться вследствие множества неопухолевых причин: воспаление, эпилептичность, послеоперационные изменения, лучевой некроз. Как следствие, площадь КУ не может быть адекватным показателем величины опухоли или ее активности. При высокой чувствительности МРТ в выявлении продолженного роста опухоли (ПРО), составляющей около 87,2–95%, этот метод недостаточно надежен из-за низкой специфичности (23–62,5%) после проведенных операции, лучевой терапии (ЛТ), радиохирургии, химиотерапии либо различных комбинаций этих методов лечения [5, 6]. С увеличением агрессивности лечения, в частности локального, дифференциальная диагностика ПРО и изменений мозга, обусловленных радиационным воздействием, стала важной и сложной диагностической дилеммой. Кроме того, сочетание ЛТ с параллельным использованием цитотоксических препаратов, внедрение новых химиотерапевтических лекарств и препаратов таргетной терапии повысили выживаемость больных, но добавили сложности в картину опухолевого ответа на терапию и паттерн прогрессии [7]. У многих больных, подвергшихся облучению, часто с параллельной химиотерапией, происходит нарастание объема контрастного усиления и/или отека, которые могут быть ошибочно интерпретированы как прогрессия опухоли, в то время как фактически часть таких изменений вызвана ответной реакцией на лечение и не обусловлена ростом опухоли. Этот феномен известен как «псевдопрогрессия». Использование препаратов, подавляющих опухолевый ангиогенез, ведет к быстрому и заметному уменьшению постконтрастного усиления сигнала в опухоли на МРТ. При этом изменения могут сочетаться с продолжающимся инфильтративным ростом неконтрастируемой опухоли, что получило название «псевдоответ».

Осознание вышеперечисленных проблем и трудностей привело к созданию специальной рабочей группы для оптимизации критериев ответа злокачественных глиом на лечение, которая опубликовала в 2010 г. модифицированные критерии, названные RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) (таблица). Эта разработка явилась первым пересмотром ранее выдвинутых радиологических критериев, которая суммирует интернациональные усилия по адаптации и стандартизации оценки противоопухолевого лечения [8].

Как видно из таблицы, измерения контрастируемой опухоли в двух плоскостях с учетом неврологи-

ческого статуса и использования кортикостероидной терапии остались такими же, как и при критериях МакДональда, и все уровни ответа должны сохраняться в течение не менее 4 недель. Кроме того, была введена оценка МРТ-изображений в T2-ВИ и Flair-ИП, т. е. в анализ включена динамика изме-

ПЭТ с туморотропными радиофармпрепаратами (РФП) позволяет оценить особенности метаболизма опухолей и его изменения под воздействием терапии. Наш опыт установил предпочтительность применения [¹¹C]метионина в диагностике опухолей головного мозга и позволил считать его препаратом выбо-

Таблица

RANO-критерии оценки эффективности терапии злокачественных глиом

Критерий	Полный ответ*	Частичный ответ*	Стабилизация	Прогрессирование
T1-КУ	Нет	≤50%↓	<50%↓ — >25%↑	≥25%↑
T2/FLAIR	Стаб./↓	Стаб./↓	Стаб./↓	↑
Новый очаг	Нет	Нет	Нет	Может быть
Кортикостероиды	Нет	Стаб./↓	Стаб./↓	Не учитывают
Клин.статус	Стаб./↑	Стаб./↑	Стаб./↑	↓
Требования ответа	Все	Все	Все	Любой

Примечания: * должны поддерживаться в течение 4 недель, ↓ — уменьшение, ↑ — увеличение, стаб. — стабильный.

нений неконтрастируемой части опухоли. Достоверно доказано, что стандартная МРТ с КУ в режиме T1-ВИ может недооценивать объем метаболически активной опухоли, а определение диффузного опухолевого поражения часто осложняется отсутствием контрастирования в зоне инфильтративного роста глиом, имеющим повышенный сигнал на T2-ВИ и FLAIR-ИП. Однако точное установление генеза измененного сигнала представляет объективную трудность вследствие схожих характеристик МР-сигнала при перифокальном отеке, лучевой энцефалопатии и опухолевой инвазии. Существенным дополнением можно считать введение понятий измеряемых и неизмеряемых поражений, разработку методики оценки мультифокального поражения головного мозга и попытки очертить возможные решения проблем неспецифического постконтрастного усиления МР-сигнала после оперативного вмешательства и других видов терапии, а также ответа опухоли при использовании препаратов, подавляющих ангиогенез. К сожалению, даже RANO-критерии не вышли за рамки традиционной МРТ с использованием контрастного вещества, а попытки преодолеть низкую специфичность метода базируются, главным образом, на временных ограничениях.

Использование дополнительных возможностей нейровизуализации может помочь правильной интерпретации состояния опухолевого процесса и вещества мозга. Накапливающийся массив данных показывает перспективность внедрения функциональных методик МРТ, а также позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для уточнения категории ответа опухоли или установления генеза выявленных радиологических нарушений. Подчеркивается, что работа по адаптации критериев ответа глиом на лечение продолжается, и в будущем возможна инкорпорация патофизиологических и метаболических параметров поражения в критерии ответа.

ра как для первичной диагностики, так и для контроля лечения. Метаболизм аминокислот является важным аспектом опухолевой физиологии, и его оценка при ПЭТ с [¹¹C]метионином может использоваться как биомаркер ответа опухоли на лечение. Суррогатный маркер ответа опухоли на лечение, который можно было бы выявить раньше, чем сравнение серийных МРТ, обнаруживающих относительно медленные изменения в объеме опухоли, может повысить продолжительность жизни больных с опухолями головного мозга путем продления периода вторичного терапевтического лечения.

Проведенный анализ результатов ПЭТ с [¹¹C]метионином у 1038 больных с церебральными глиомами показал, что при помощи ПЭТ в мониторинге результативности лечения могут быть решены следующие задачи:

- 1) определение радикальности удаления опухоли;
- 2) оценка эффективности лучевой и химиотерапии;
- 3) дифференциальная диагностика продолженно-го роста опухоли и лучевых поражений мозга.

В ближайшем послеоперационном периоде ПЭТ позволила надежно объективизировать оставшуюся часть как злокачественных, так и доброкачественных опухолей в виде очага патологически повышенного накопления РФП с индексом накопления [¹¹C]метионина (ИН) выше, чем 1,4, независимо от времени послеоперационного исследования, что выгодно отличает данный метод от МРТ, имеющей четкие ограничения в сроках исследования. Разработанные нами ПЭТ-признаки позволили диагностировать остатки оперированной опухоли и дифференцировать их от изменений, возникших вследствие самого хирургического вмешательства. Мы доказали возможное послеоперационное снижение уровня накопления [¹¹C]метионина в остатках обильно васкуляризованных глиом, что делает целесообразным проведение контрольного ПЭТ-исследования до начала лучевой или химиотерапии.

Метаболизм опухоли является чувствительным маркером ответа глиом на проводимую химио- и лучевую терапию, который можно выявить раньше, до появления структурных изменений. ПЭТ позволяет определить изменения в биологическом поведении опухоли на основе мониторинга качественных и полуколичественных изменений в уровне захвата [^{11}C]метионина в специфической зоне интереса. В идеале при динамических ПЭТ-исследованиях больной должен иметь данные первичного обследования до начала лечения или непосредственно после операции. В этом случае наличие базовой оценки состояния опухоли способствует объективному сравнению с последующим контролем. Для разработки метаболических критериев ответа глиом на лечение мы сопоставили интенсивность накопления [^{11}C]метионина и величину очага повышенного накопления РФП при первом ПЭТ-исследовании с этими показателями в динамике, а также с продолительно-

накопления [^{11}C]метионина и относительный объем наиболее метаболически активной части опухоли (рис. 1). Нами установлен новый очень важный показатель: постепенное снижение ИН при прежних общих размерах опухоли, свидетельствующее о подавлении биохимической активности клеток, что полностью соответствовало стабильной клинической картине. После завершения лечения ПЭТ-признаком регресса глиомы служило исчезновение или значительное уменьшение очага повышенного накопления ^{11}C -метионина (рис. 2). Полный или частичный регресс метаболической активности в зоне первичной локализации опухоли документирован в течение 1–9 лет. У части больных после периода ремиссии различной продолжительности опухоль снова начинала расти. У большинства больных рост опухоли был сопряжен с увеличением ее размеров. Ясные границы опухоли на ПЭ-томограммах обеспечивают истинное представление об абсолютной

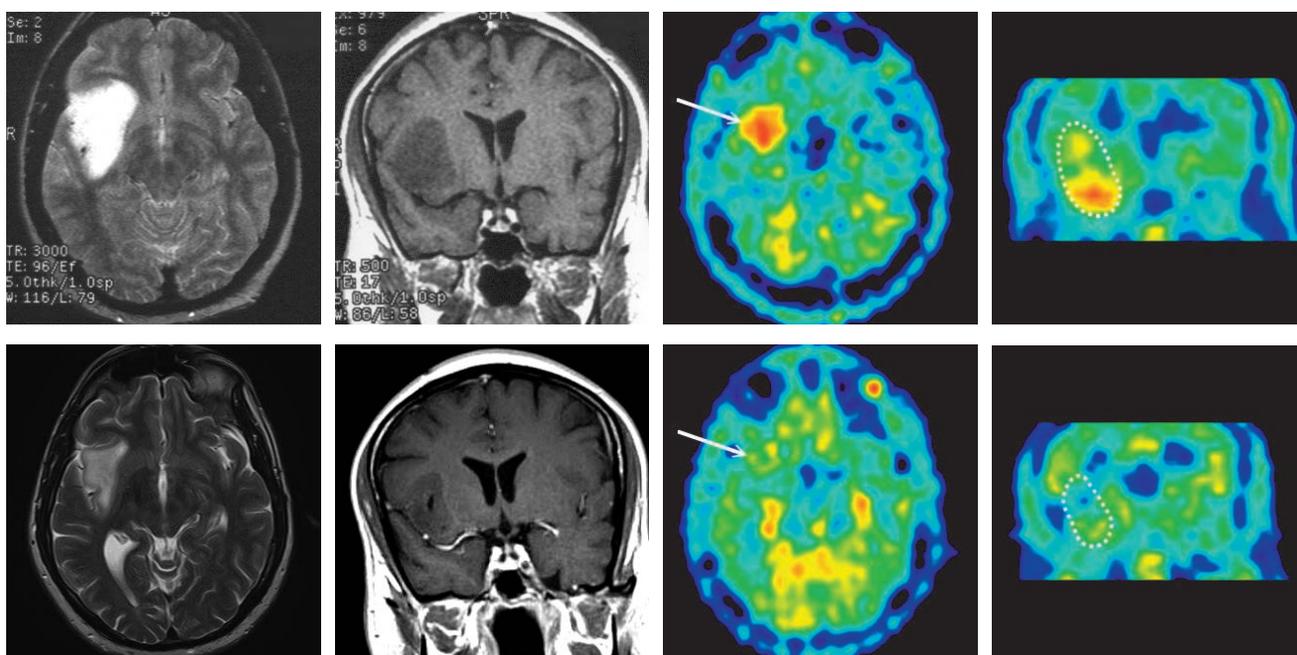


Рис. 1. Полный метаболический регресс фибриллярной астроцитомы правого островка Рейля.

Верхний ряд: МРТ и ПЭТ до лечения. На МРТ зона измененного МРТ-сигнала в правом островке Рейля, характеризующаяся повышенным накоплением [^{11}C]метионина с ИН=1,7 (стрелка, контур).

Нижний ряд: через 28 мес после первого исследования и курса химиотерапии. Положительная динамика на МРТ в виде уменьшения объема образования. При ПЭТ уровень захвата РФП в образовании нормализовался и не отличается от такового в неизменном веществе мозга (стрелка, контур) — полный метаболический ответ на лечение, сохраняющийся и при дальнейшем наблюдении.

стью безрецидивного периода и общей выживаемостью. Ответ опухоли на лечение включает как эволюцию опухолевой массы, так и ее метаболической активности, поэтому использовалась интегрированная оценка двух показателей. На основе полученных результатов выделены ПЭТ-критерии полного или частичного регресса опухоли, а также ПЭТ-показатели прогрессирования опухолевого процесса.

По нашим данным, при положительном ответе опухоли на лечение снижался ИН [^{11}C]метионина, уменьшались общие размеры очага повышенного

величине опухоли и, тем самым, при динамическом ПЭТ контроле корректно объективизируют малейшую отрицательную динамику. Одновременно уменьшалась или исчезала послеоперационная киста. Точное определение склонности глиомы к узловому или инфильтративному росту давало обоснование индивидуальному подходу в выборе тактики лечения: использование локальных вмешательств, таких как повторная операция, радиохирurgia или другие методики облучения, либо системного воздействия для инфильтративно растущих опухолей.

У половины больных нарастание размеров опухоли сопровождалось увеличением ИН, что отражало возросшую метаболическую активность глиомы.

чейвой и послеоперационной энцефалопатии при неоднозначности трактовки зон измененного сигнала на МРТ могло препятствовать точному контуриро-

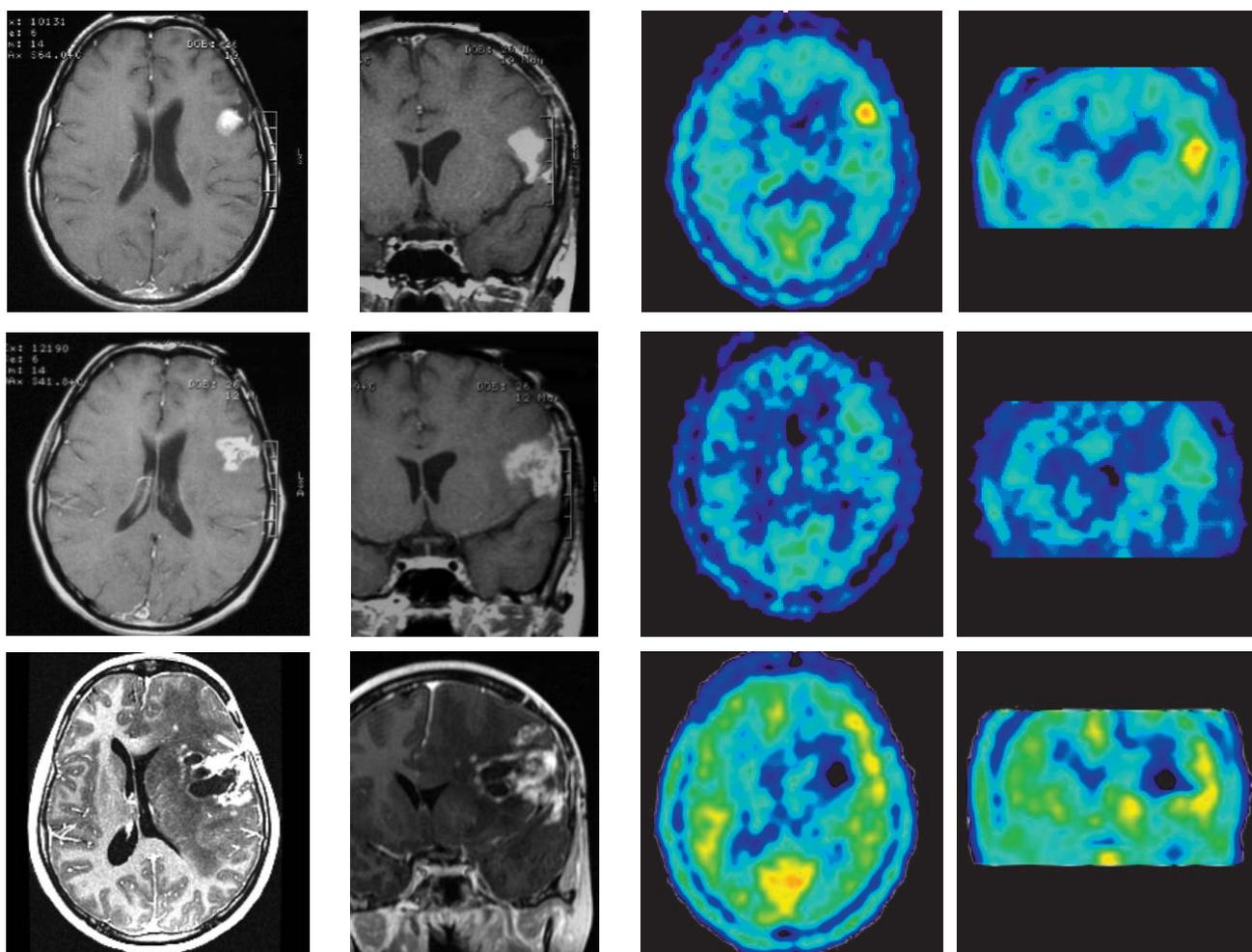


Рис. 2. Полный регресс продолженного роста глиобластомы после радиохирургии (РХ) в сочетании с прогрессирующим лучевым поражением.

Верхний ряд: на МРТ определяется новый очаг контрастного усиления в левой лобной доле. При ПЭТ с $[^{11}\text{C}]$ метионином выявлен очаг повышенного накопления РФП (ИН=1,8), подтверждающий продолженный рост опухоли.

Средний ряд: через 15 мес после РХ на МРТ отмечается увеличение очага контрастирования. При ПЭТ регистрируется четкое снижение уровня захвата РФП в опухоли (ИН=1,25), указывающее на развитие лучевого поражения в зоне радиохирургии, что и является причиной нарастания КУ.

Нижний ряд: через 45 мес после РХ на МРТ — резкое нарастание контрастирования с выраженным перифокальным отеком и масс-эффектом. При ПЭТ отмечается появление аметаболического очага, обусловленного некрозом, уровень фиксации $[^{11}\text{C}]$ метионина в зоне интереса не повышен, что позволяет интерпретировать отрицательную динамику на МРТ как прогрессирующий лучевой некроз. Патогистологическое исследование после повторной операции показало обширные некрозы в сочетании с микроскопическими участками глиомы.

У 37,8% больных метаболические признаки прогрессии были выявлены до появления признаков продолженного роста опухоли на МРТ. У половины этих больных при ПЭТ установлено изолированное нарастание метаболической активности структурного поражения. В этой ситуации величина зоны измененного сигнала на МРТ и возможные элементы КУ оставались стабильными, что создавало ложное впечатление о сохранении контроля опухоли. У других пациентов отмечено нарастание величины опухоли, которое не было очевидно при МРТ-исследовании (рис. 3). Отсутствие контрастного усиления в зоне инфильтративного роста глиомы на фоне лу-

ванию границ опухоли и измерению ее диаметров. В редких случаях (4 больных) высокая тропность $[^{11}\text{C}]$ метионина к опухолевой ткани обеспечила визуализацию мелких дистантных опухолевых узлов за 1–7 мес до появления каких-либо структурных изменений мозга в области интереса при МРТ с КУ.

Таким образом, возрастание ИН или долевого объема метаболически активной части в массиве опухоли могло появиться до ее общего увеличения, при прежних размерах и взаимоотношениях со смежными отделами мозга и ликворной системы. Этот факт имеет существенное теоретическое и практическое значение. По-видимому, в общей закономерно-

сти развития опухолевой ткани нарастание метаболической активности предшествует механическому росту, и это опережение столь заметно, что его можно уловить и документировать. Распознавание прогрессии опухоли в самой ранней метаболической

тионина опухолевой тканью, поэтому метаболические показатели ответа церебральных глиом на лечение не зависят от наличия контрастного усиления в опухоли и с равной эффективностью могут использоваться для мониторинга терапии не только злока-

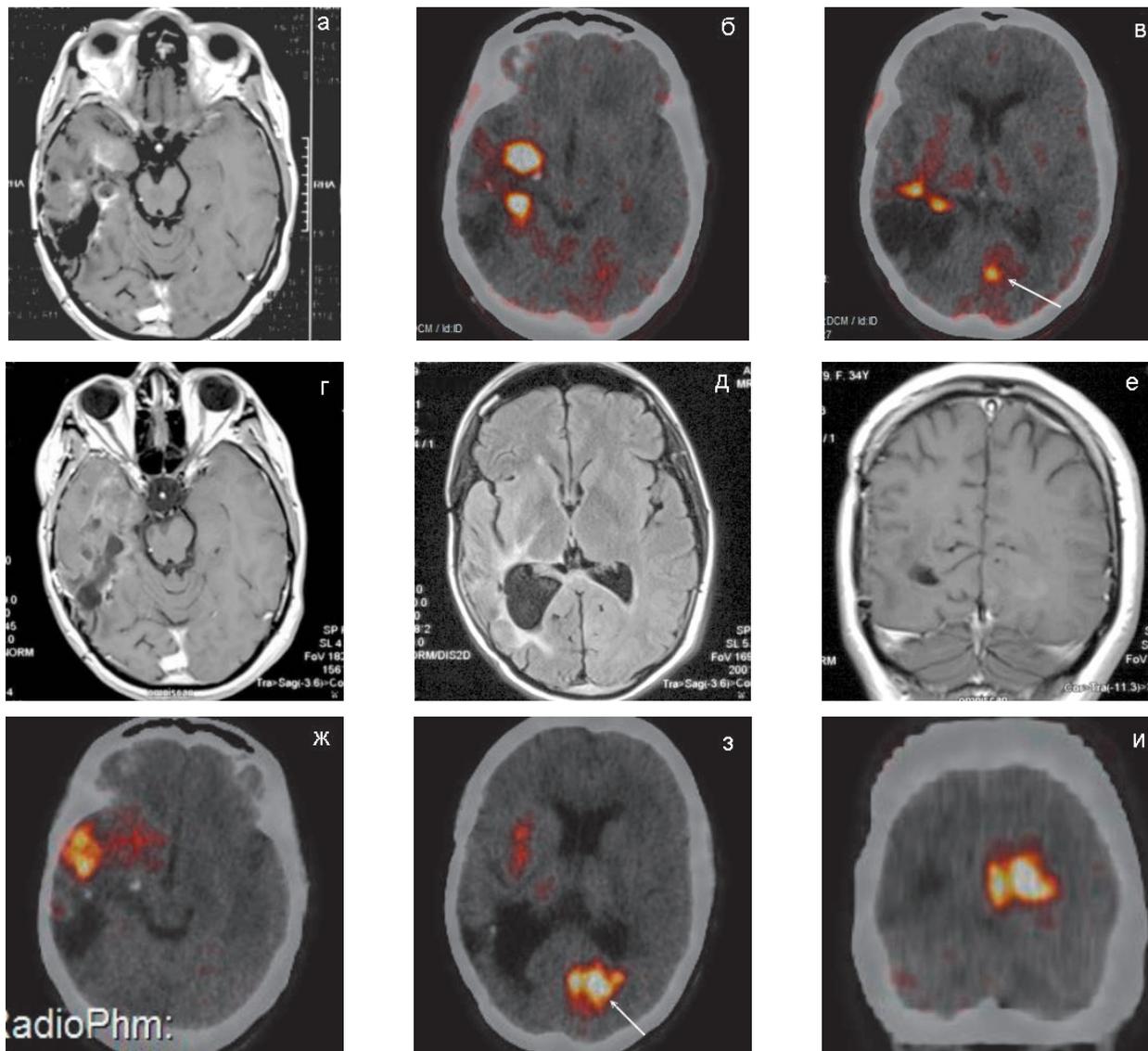


Рис. 3. Продолженный рост глиобластомы с прогрессией после дополнительной химиолучевой терапии.

Верхний ряд: МРТ и ПЭТ через 24 мес после операции. Нарастание КУ впереди послеоперационной кисты в правой височной доле (а). При ПЭТ/КТ выявлен очаг высокого накопления [¹¹С]метионина в зоне операции (б) и дополнительный очаг в левой затылочной доле (в, стрелка) без структурного аналога на МРТ — мультифокальный продолженный рост глиомы. *Средний и нижний ряд:* МРТ и ПЭТ/КТ через 7 мес после радиохирургии и таргетной терапии бевацизумабом. Уменьшение интенсивности контрастирования на МРТ (г), отсутствие явных изменений в левой затылочной доле (д, е). При ПЭТ/КТ появление высокого накопления РФП в латеральном отделе правой височной доле при снижении интенсивности захвата РФП в зоне радиохирургии (ж), увеличение очага в левой затылочной доле (з, и) — дальнейшая прогрессия опухоли в зоне операции и дистантно.

стадии имеет прогностическое значение и позволяет своевременно предпринять адекватные лечебные меры. Положительное предсказательное значение повышения ИН [¹¹С]метионина как признака прогрессии опухоли в качестве изолированного показателя или в сочетании с увеличением величины опухоли составило 96,6%.

Следует подчеркнуть, что нарушение ГЭБ существенно не влияет на интенсивность захвата [¹¹С]ме-

таболических, но и доброкачественных глиом. Радиологические критерии изначально предназначены для оценки злокачественных глиом и сфокусированы на изменениях контрастируемой части опухоли. Однако для доброкачественных глиом типично отсутствие КУ. Эти опухоли также характеризуются медленным темпом роста, поэтому для констатации увеличения величины глиомы на 25% может потребоваться длительный период наблюдения, что влечет за собой за-

держку в диагностике прогрессии опухоли. Другая проблема связана с частым отсутствием существенной динамики в объеме зоны измененного МР-сигнала при значительном улучшении клинико-неврологического статуса больного. Резидуальные изменения и активная опухолевая ткань не могут быть надежно разграничены. Многие больные с доброкачественными глиомами имеют продолжительный период стабильного процесса, при этом на МРТ наблюдается относительно неизменный очаг поражения, и нет клинических признаков ухудшения состояния больного. ПЭТ предоставляет комбинированную информацию об изменениях объема опухоли и ИН и, тем самым, уточняет предсказание ответа опухоли на лечение, который может быть недооценен при МРТ. Полный метаболический регресс опухоли может наблюдаться при сохранении структурных изменений мозга, расцениваемых как частичный ответ (см. рис. 1). Противоположные изменения метаболизма в виде увеличения ИН [^{11}C]метионина и долевого объема активной части опухоли, свидетельствующие об озлокачествлении опухоли, не говоря об увеличении размеров при повторных ПЭТ-исследованиях, позволяют своевременно диагностировать ее прогрессию.

Основными ПЭТ-показателями прогрессирующей глиальной опухоли при серийных исследованиях служат появление нового очага высокой фиксации [^{11}C]метионина в зоне операции и/или дистантно, нарастание ИН в остатке глиомы, увеличение очага повышенного накопления РФП, а также интегрированное возрастание ИН и величины патологического очага. Таким образом, динамическое наблюдение за больными с глиомами при помощи ПЭТ с [^{11}C]метионином является надежным методом раннего обнаружения их прогрессии и качественного изменения гистоструктуры, что обеспечивает объективные критерии для своевременной коррекции или инициации лечения до появления значительного нарастания величины опухоли по данным МРТ.

Псевдопрогрессия. В настоящее время стандарт терапии в лечении больных со злокачественными церебральными глиомами, главным образом глиобластомами, включает максимально возможный объем резекции новообразования с последующей лучевой терапией с параллельным или адьювантным применением цитотоксических препаратов, наиболее часто темозоломида (торговое наименование темодал). За период с 2000 до 2010 гг. используемый подход повысил двухлетнюю выживаемость больных с глиобластомами с 10% до 40% [9]. Одновременно установлено, что у многих больных, подвергшихся облучению, особенно в сочетании с параллельной химиотерапией, в ближайшие месяцы после завершения лучевой терапии (ЛТ) динамический контроль при помощи МРТ с методикой контрастного усиления может выявить нейрорадиологические признаки отека и нарастания контрастирования в области ложа удаленной опухоли.

Примерно у половины таких больных увеличение контрастирования представляет истинную прогрессию опухоли. Однако у другой половины КУ со временем убывает или остается неизменным при продолжении той же терапии, что свидетельствует о транзитном характере нарушений. Этот парадокс, получивший название псевдопрогрессия, чаще наблюдается при добавлении темозоломида во время курса облучения, но может развиться после изолированной лучевой терапии или радиохирургии [10, 11]. Больные с псевдопрогрессией обычно асимптоматичны, но при выраженных реакциях со стороны мозга может появиться и неврологическое ухудшение. Впервые феномен переходящих радиологических изменений был упомянут в 1979 г. W. Hoffmann и соавт. на группе больных, подвергшихся облучению и химиотерапии препаратом кармустином, а более полно охарактеризован в 2004 г. в исследовании M. de Wit и соавт. [12, 13]. Авторы этих статей описали КУ на МРТ в ближайший временной промежуток после радиотерапии, которое мимикрировало прогрессию глиомы, однако регрессировало или осталось стабильным при последующем контроле без изменения терапии. В 2007 г. Chamberlain и соавт. гистологически охарактеризовали псевдопрогрессию как некроз, без признаков опухолевой ткани, обусловленный лечением [14]. Исследования последних лет, в эру нового стандарта лечения глиобластом с применением темодала, показали, что средняя частота псевдопрогрессии составляет 19–28,9% от общего количества больных с глиобластомами [15, 16]. Как правило, псевдопрогрессия встречается в первые 3 месяца после окончания лечения (у 60% больных), но также может развиваться в срок от нескольких недель до 6 мес. после радиотерапии. Время возникновения этих радиологических нарушений совпадает с ранними отсроченными реакциями на лучевое воздействие, и псевдопрогрессия рассматривается как подострая реакция мозга на проведенное лечение [15]. Механизм ее развития точно не установлен, но предполагается, что в основе лежит усиленная локальная тканевая реакция с воспалительным компонентом и повышением проницаемости сосудистой стенки, приводящая к новому или прогрессирующему контрастному усилению на МРТ. С учетом частого развития лучевых эффектов у больных с глиобластомами с метилированием промоторной области гена MGMT (O6-метилгуанин-ДНК метилтрансфераза) некроз может быть следствием высокоэффективной химиорадиотерапии [16]. Механизм возникновения этого эффекта был предложен A. Chakvarti и соавт. (2006), которые показали, что темодал усиливает ответ глиобластомы на облучение при наличии метилирования промотора гена MGMT путем повреждения двойной спирали ДНК, которое является критическим фактором гибели клетки под влиянием иррадиации [17]. Следовательно, эти виды некроза не должны рассматриваться только как лучевые, так как они включают и действие химиорадиоте-

рапии на опухолевые клетки. Эффективная химио-радиотерапия может приводить к повреждению ГЭБ, что облегчает проникновение химиопрепарата в опухоль и усиливает его активность. Однако месяц спустя после окончания такой схемы лечения ГЭБ может еще оставаться поврежденным, что выражается в контрастном усилении на МРТ. Такое очаговое контрастирование на МРТ может быть даже больше по величине, чем опухоль до радиотерапии (поле облучения обычно больше размера самой опухоли), и имитировать прогрессию опухолевого процесса. Только после нескольких месяцев зона КУ может начать постепенно уменьшаться. Исходя из этих предпосылок, псевдопрогрессия может рассматриваться как аггравация ответа на антиопухолевую терапию, следствием которого является транзиторное поражение эндотелия сосудов, сопровождающееся воспалительной реакцией, с последующим регрессом без изменения лечения. Терминологически концепция псевдопрогрессии близка к хорошо известному раннему лучевому повреждению мозга, и текущее представление предлагает использовать термин «псевдопрогрессия» вместо «подострого лучевого поражения». Согласно определению, псевдопрогрессия подразумевает уменьшение радиологических изменений со временем, однако в некоторых случаях изменения могут трансформироваться и прогрессировать в типичный лучевой некроз.

Псевдопрогрессия является серьезной клинической проблемой, которая существенно осложняет диагностику продолженного роста церебральных опухолей и тактику лечения больных. Традиционные нейрорадиологические методы не позволяют дифференцировать истинную прогрессию опухоли и псевдопрогрессию. В настоящее время наиболее доступным и общепризнанным способом разграничения этих состояний является динамический МРТ-контроль. Анализ серийных МРТ-исследований документирует феномен псевдопрогрессии в случае уменьшения зоны контрастирования или ее исчезновения. Этот феномен заставляет пересмотреть сроки анализа данных больных в клинических исследованиях, в частности не рассматривать первые 12 недель после окончания химиолучевой терапии. RANO-критерии оговаривают, что в этот срок продолженный рост глиомы должен предполагаться, только если очаг КУ появляется за пределами 80% изоденсной линии облучения или при наличии гистологического подтверждения рецидивной опухоли.

В свете вышесказанного, оценка метаболического статуса пролеченной опухоли может оказать существенную помощь в трактовке генеза отрицательной динамики радиологической картины. В основе использования ПЭТ с [^{11}C]метионином при подозрении на продолженный рост опухоли лежат патофизиологические различия между активно растущей опухолевой тканью и реакциями мозга на терапию: повышенный транспорт и метаболизм аминокисло-

ты в пролиферирующей опухоли, и наоборот, низкий уровень метаболизма и сниженное накопление РФП в поражениях мозга, возникших в результате лечения. Мы разработали метаболические признаки псевдопрогрессии на основе анализа результатов ПЭТ 66 больных с глиомами головного мозга после комбинированного лечения с признаками ранней радиологической прогрессии в ложе первичной опухоли в виде появления или нарастания постконтрастного усиления сигнала на МРТ в сроки от 1 до 6 мес после завершения лучевой терапии. Согласно заключительному диагнозу больные были разделены на две группы: у 41 больного изменения расценены как псевдопрогрессия, у 29 больных диагностирована истинная прогрессия глиомы.

Псевдопрогрессия определена как раннее лучевое повреждение в зоне первичной локализации опухоли с последующим регрессом или стабилизацией радиологических и метаболических изменений по результатам динамического контроля с использованием МРТ и ПЭТ в течение последующего наблюдения сроком не менее 6 мес при стабильном клинико-неврологическом состоянии больных. При истинной прогрессии опухоли больные имели неудовлетворительный исход с нарастанием неврологического дефицита и радиологических нарушений с распространением поражения в смежные отделы головного мозга либо гистологически подтвержденный рост опухоли после повторной краниотомии или смертью от основного заболевания.

Несмотря на нарастание радиологических изменений, при псевдопрогрессии установлен регресс метаболической активности опухоли или отсутствие очагового повышения накопления [^{11}C]метионина соответственно зоне контрастирования на МРТ (рис. 4). Истинная прогрессия опухоли диагностирована при выявлении очага высокого накопления РФП, совпадающего с контрастно-позитивным очагом на МРТ. При динамическом контроле прогрессирование глиомы сопровождалось нарастанием интенсивности захвата РФП в зоне радиологических нарушений и/или увеличением объема очага высокого накопления [^{11}C]метионина. Индекс накопления [^{11}C]метионина при продолженном росте глиомы колебался 1,7 до 5,4 и статистически значимо отличался от такового при псевдопрогрессии (от 1,0 до 2,0). Пороговое значение ИН [^{11}C]метионина более 1,9 обеспечило дифференциацию истинной прогрессии опухоли от ее псевдопрогрессии с чувствительностью 83,5% и специфичностью 97%.

На МРТ через 2 мес после окончания лучевой терапии с одновременным приемом темозоламида появился очаг контрастирования (а), характеризующийся негативным результатом ПЭТ-исследования (б). Через 9 мес отмечен полный регресс контрастирования при продолжении терапии темозоламидом.

Как показали наши результаты, которые находятся в согласии с патоморфологическими данными, воз-

можны два основных варианта псевдопрогрессии. После тотального удаления глиомы развитие КУ на постконтрастной МРТ в ближайшие месяцы после лучевой терапии в сочетании с негативной ПЭТ-картинкой можно расценивать как изолированную подо-

метаболизма при ПЭТ-исследовании указывает на развитие подострой лучевой реакции.

Таким образом, несмотря на сходную отрицательную динамику данных структурной визуализации в виде прогрессирования КУ у больных с псевдопро-

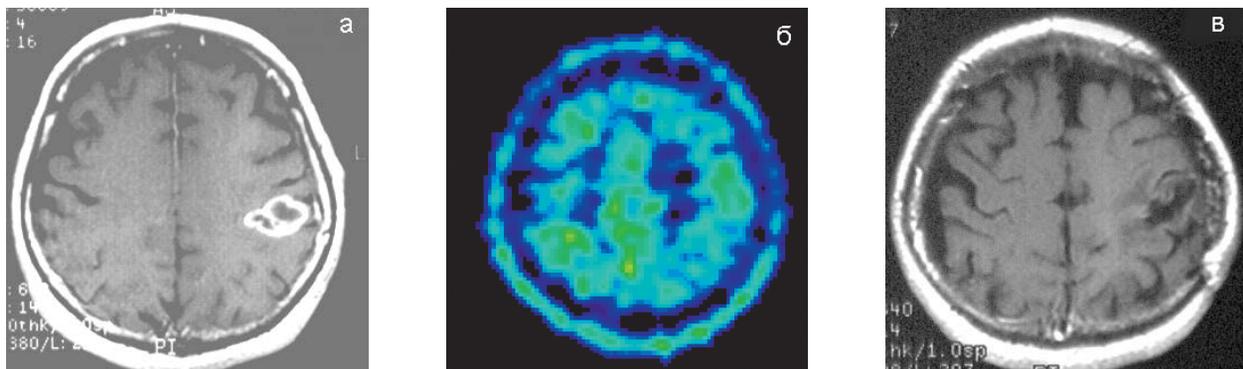


Рис. 4. Псевдопрогрессия глиобластомы левой теменной доли после химиолучевой терапии.

струю реакцию мозга на химиолучевое лечение. Однако в случаях неполного удаления глиомы, либо лечения опухоли без оперативного вмешательства лучевое повреждение развивается внутри или вблизи остатка опухоли, т.е. имеет место сочетание лучевого патоморфоза и опухолевых клеток. Известно, что наиболее часто патоморфологическая картина после комбинированного лечения глиомы включает сочетание лучевого патоморфоза ткани и остаточной/прогрессирующей опухоли [18]. При наличии опухолевой ткани точное разграничение между остаточной опухолью и ее прогрессией является ключевым моментом принятия решения о дальнейшем лечении. Предполагается, что при псевдопрогрессии патологические изменения включают элементы лучевого некроза, опухолевого некроза или жизнеспособных опухолевых клеток, с меньшей клеточной плотностью и пролиферативной активностью по сравнению с первичной опухолью до начала лечения [19]. Эта гипотеза включает два взаимодействующих патологических процесса, приводящих к псевдопрогрессии: транзиторное поражение сосудов и антипролиферативный эффект лечения на клетки глиомы. При ПЭТ-исследовании в таких случаях в зоне интереса регистрируется умеренно повышенный уровень фиксации РФП, часто в сочетании с аметаболическим очагом, обусловленным некрозообразованием, индуцированным облучением. Наиболее точная оценка динамики метаболизма глиомы возможна при сравнении с его исходным уровнем, до начала терапии. При эффективной терапии ее онкостатический и онколитический эффект, наряду с развитием лечебного патоморфоза вызывает снижение метаболической активности глиомы, и возникает расхождение между прогрессией структурной патологии и регрессом ее метаболической характеристики. Типичная комбинация повышенной проницаемости ГЭБ, отражающейся в феномене контрастного усиления на постконтрастной МРТ, и отсутствие высокого

прогрессией и истинной прогрессией глиомы, оба процесса значительно отличаются по своей метаболической характеристике и направленности динамики изменений метаболизма транспорта аминокислот. В этом аспекте ПЭТ с [^{11}C]метионином является перспективным биомаркером для разграничения истинной прогрессии церебральной глиомы и ее псевдопрогрессии. Невысокая метаболическая активность опухоли и ее снижение при динамическом ПЭТ-контроле позволяют исключить продолженный рост опухоли и интерпретировать развитие КУ как радиационный эффект.

Псевдоответ. Другой феномен, порождающий ограничения радиологических критериев ответа опухоли на лечение, — псевдоответ, подразумевающий уменьшение контрастирования в опухоли без истинного противоопухолевого эффекта [7, 20]. Больные, получившие антиангиогенетическую терапию, показывают очень быстрое и заметное уменьшение интенсивности КУ в опухоли. Один из таких препаратов, бевацизумаб (торговое название — авастин), содержит моноклональные антитела, которые селективно связываются с фактором роста эндотелия сосудов и блокируют его взаимодействие со специфическими рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток, что подавляет ангиогенез. Установлено, что препарат уменьшает плотность микрососудов в опухоли, снижает проницаемость ГЭБ и ингибирует рост опухоли. Быстрая нормализация проницаемости ГЭБ ведет к высоким цифрам радиологического ответа на лечение, варьирующим от 25% до 60% [21–24]. Однако такое очевидное уменьшение КУ, иногда спустя уже 1–2 дня после инициации лечения, может быть обусловлено не онколитическим эффектом терапии, а лишь уменьшением проницаемости ГЭБ. У 20–30% больных эти изменения могут сочетаться с продолжающимся инфильтративным ростом неконтрастируемой опухоли, схожим с церебральным глиоматозом, что находит отражение в увеличении

зоны измененного сигнала на T2-ВИ и FLAIR-ИП [25]. Подавление ангиогенеза может стимулировать другие пути опухолевой диссеминации с вовлечением собственной сосудистой сети мозга [26]. Несмотря на преклинические данные и результаты ряда исследований, вопрос о влиянии антиангиогенетической терапии на увеличение частоты диффузного и дистантного паттерна продолженного роста глиобластом остается дискуссионным. В работах последних лет не выявлено различий в паттернах рецидивных глиобластом у больных, получавших бевацизумаб, и больных, лечение которых осуществлялось по иной схеме [25, 27]. Тем не менее, независимо от лечения, отмечена тенденция к нарастанию частоты диффузного и дистантного продолженного роста глиобластом по мере прогрессирования болезни, что может быть результатом большей продолжительности жизни больных при современной терапии [28].

RANO-критерии предлагают дополнительную оценку гиперинтенсивного сигнала на T2-ВИ и FLAIR-ИП как суррогатного маркера неконтрастируемой опухолевой ткани с интактным ГЭБ. Допол-

на T2-ВИ, таких как лучевая лейкоэнцефалопатия, перифокальный отек, ишемические нарушения. Очевидные недостатки морфологических критериев при оценке эффективности антиангиогенетической терапии стимулируют поиск дополнительных маркеров, направленных на оценку патофизиологии выявленных структурных изменений. Высокая чувствительность ПЭТ с $[^{11}\text{C}]$ метионином в выявлении продолженного роста глиом и четкое разграничение инфильтративного роста опухоли от изменений мозга, имеющих неспецифическую природу, может оказать существенную помощь в трактовке результатов МРТ. Нарастание метаболизма и величины инфильтративной глиомы при ПЭТ-исследовании, несмотря на уменьшение контрастирования в зоне интереса на МРТ при терапии ингибиторами ангиогенеза, объективизирует «псевдоответ» глиомы (рис. 5). В исследовании больных злокачественными глиомами, получавших бевацизумаб и иринотекан, метаболические изменения, а не радиологический ответ по данным МРТ являлись предикторами общей выживаемости. В то же время у пациентов, ответивших на лечение по

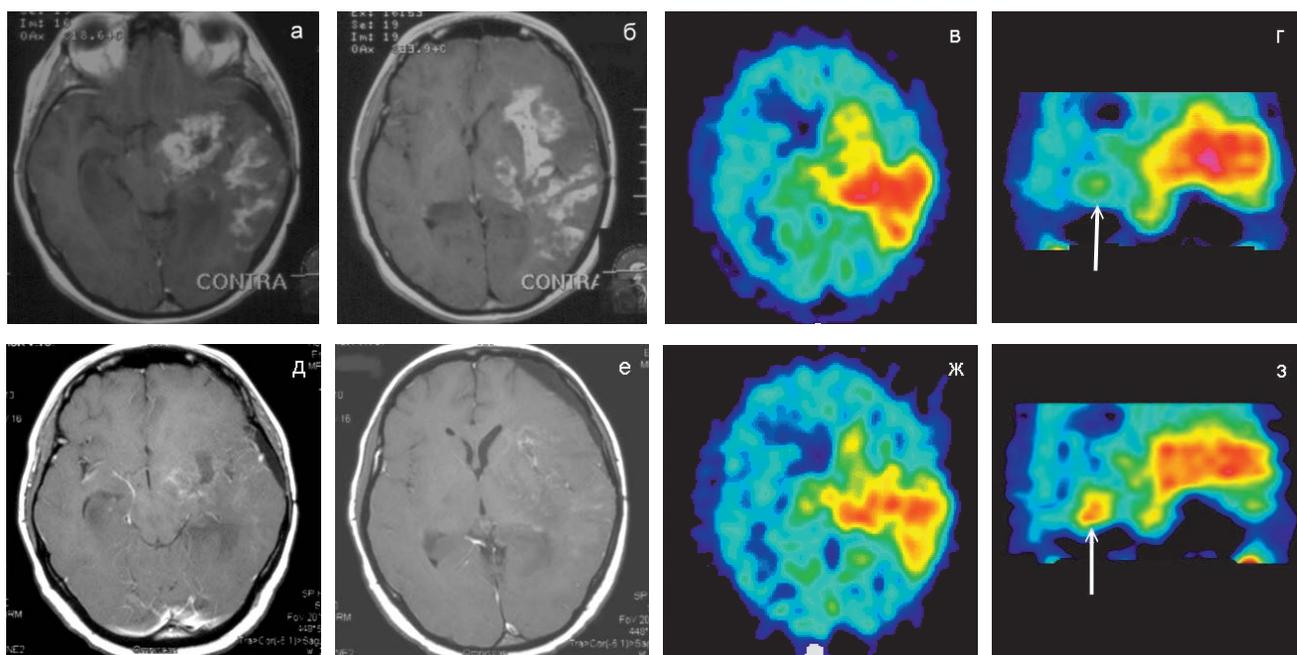


Рис. 5. Псевдоответ глиомы на антиангиогенетическую терапию.

Верхний ряд — МРТ и ПЭТ через 5,5 лет после удаления астроцитомы левой височной доли документируют диффузный продолженный рост глиомы, характеризующийся интенсивным контрастным усилением (а, б) и высоким накоплением РФП с ИН=2,6 (в, з). При ПЭТ дополнительно выявлен инфильтративный рост глиомы в правую височную долю (з, стрелка), который визуализируется на МРТ как зона измененного МР-сигнала без КУ (а).

Нижний ряд — МРТ и ПЭТ через 4 мес после начала терапии (бевацизумаб и иринотекан). Положительный ответ на лечение по результату МРТ в виде значительного уменьшения интенсивности контрастирования (д, е). При ПЭТ установлена прогрессия глиомы в виде нарастания метаболической активности и величины правосторонней неконтрастируемой части опухоли (з, стрелка) при сохранении высокого накопления РФП (ИН=2,4) в основном массиве глиомы (ж).

нительно оговаривается, что при использовании ингибиторов ангиогенеза о положительном ответе на терапию можно судить только в случае персистирования эффекта не менее 4 недель. Однако возникают сложности в разграничении неконтрастируемого инфильтративного роста глиомы и других расстройств, сопровождаемых гиперинтенсивным МР-сигналом

даным МРТ, не было четкой корреляции с выживаемостью без прогрессирования и это подтверждает тот факт, что современная нейрорадиология не может обеспечить исчерпывающую информацию об активности подобной таргетной терапии [29].

Таким образом, наш опыт использования ПЭТ с $[^{11}\text{C}]$ метионином у больных при мониторинге их

лечения показал, что метаболическая характеристика структурного поражения головного мозга позволяет отграничить истинную прогрессию опухоли от последствий химиолучевой терапии и точно оценить категорию ответа опухоли на проведенное лечение. Корректный диагноз является ключевым звеном дальнейшего лечения, которое значительно различ-

ся для больных с прогрессирующей опухолью или для больных с осложнениями предыдущей терапии. Ранняя идентификация успешного ответа опухоли на лечение или отсутствие ответа посредством ПЭТ может значительно влиять на дальнейшее ведение больного, обеспечив объективные критерии для оценки специфических лечебных стратегий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma / D. R. Macdonald, T. L. Cascino, S. C. Jr. Schold et al. // *J. Clin. Oncol.* — 1990. — Vol. 8. — P. 1277–1280.
2. End point assessment in gliomas: novel treatments limit usefulness of classical MacDonald's criteria / M. J. van den Bent, M. A. Vogelbaum, P. Y. Wen et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — Vol. 27. — P. 2905–2908.
3. Response criteria for glioma / A. G. Sorensen, T. T. Batchelor, P. Y. Wen et al. // *Nat. Clin. Pract. Oncol.* — 2008. — Vol. 5. — P. 634–644.
4. Interobserver variability in the radiological assessment of response to chemotherapy in glioma / M. J. Vos, B. M. J. Uitdehaag, F. Barkhof et al. // *Neurology.* — 2003. — Vol. 60. — P. 826–830.
5. Positron emission tomography with O-(2-[18F]fluoroethyl)-l-tyrosine versus magnetic resonance imaging in the diagnosis of recurrent glioma / W. Rachinger, C. Goetz, G. Po.pperl et al. // *Neurosurgery.* — 2005. — Vol. 57, № 3. — P. 505–511.
6. F-18 FDG PET-CT in patients with recurrent glioma: comparison with contrast enhanced MRI / A. Santra, R. Kumar, P. Sharma et al. // *Eur. J. Radiol.* — 2012. — Vol. 81, № 3. — P. 508–513.
7. Response assessment challenges in clinical trials of gliomas / P. Y. Wen, A. D. Norden, J. Drappatz, E. Quant // *Curr. Oncol. Rep.* — 2010. — Vol. 12. — P. 68–75.
8. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group / P. Y. Wen, D. R. Macdonald, D. A. Reardon et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — Vol. 28. — P. 1963–1972.
9. Controversies in the adjuvant therapy of high-grade gliomas / M. Holdhoff, S. A. Grossman // *Oncologist.* — 2011. — Vol. 16 (3). — P. 351–358.
10. Disease progression or pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy treatment: pitfalls in neurooncology / A. A. Brandes, A. Tosoni, F. Spagnoli et al. // *Neuro-Oncology.* — 2008. — Vol. 10. — P. 361–367.
11. Pseudoprogression in patients with glioblastoma multiforme after concurrent radiotherapy and temozolomide / E. Topkan, S. Topuk, E. Oymak et al. // *Am. J. Clin. Oncol.* — 2012. — Vol. 35, № 3. — P. 284–289.
12. Evaluation of malignant glioma patients during the postirradiation period / W. F. Hoffman, V. A. Levin, C. B. Wilson // *J. Neurosurg.* — 1979. — Vol. 50, № 5. — P. 624–628.
13. Immediate post-radiotherapy changes in malignant glioma can mimic tumor progression. / M. C. de Wit, H. G. Bruin, W. Eijkenboom et al. // *Neurology.* — 2004. — Vol. 63, № 3. — P. 535–537.
14. Early necrosis following concurrent Temozar and radiotherapy in patients with glioblastoma / M. C. Chamberlain, M. J. Glantz, L. Chalmers et al. // *J. Neurooncol.* — 2007. — Vol. 82, № 1. — P. 81–83.
15. Pseudoprogression and pseudoresponse: imaging challenges in the assessment of posttreatment glioma / Jr. L. C. Hygino da Cruz, I. Rodriguez, R. C. Domingues et al. // *Am. J. Neurorad.* — 2011. — Vol. 32, № 11. — P. 1978–1985.
16. Reis R. M. Early pseudoprogression following chemoradiotherapy in glioblastoma patients: The value of RANO evaluation / P. Linhares, B. Carvalho, R. Figueiredo et al. // *J. Oncol.* — 2013. — P. 690585. doi: 10.1155/2013/690585. Epub 2013 Aug 13.
17. Diagnostic dilemma of pseudoprogression in the treatment of newly diagnosed glioblastomas: the role of assessing relative cerebral blood flow volume and oxygen-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation status / D. S. Kong, S. T. Kim, E. H. Kim et al. // *Am. J. Neuroradiol.* — 2011. — Vol. 32, № 2. — P. 382–387.
18. Temozolomide-mediated radiation enhancement in glioblastoma: a report on underlying mechanisms / A. Chakvarti, M. G. Erkinen, U. Nestler et al. // *Clin. Cancer. Res.* — 2006. — Vol. 12. — P. 4738–4746.
19. Cancer therapy-associated CNS neuropathology: an update and review of the literature / A. Perry, R. E. Schmidt // *Acta. Neuropathol.* — 2006. — Vol. 111. — P. 197–212.
20. Pseudoprogression: relevance with respect to treatment of high-grade gliomas / J. Fink, D. Born, C. Marc et al. // *Current Treatment Options in Oncology.* — 2011. — Vol. 12. — P. 240–252.
21. Pseudoprogression and pseudoresponse in the treatment of gliomas / D. Brandsma, M. J. van den Bent // *Curr. Opin. Neurol.* — 2009. — Vol. 22, № 6. — P. 633–638.
22. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma / T. N. Kreisl, L. Kim, K. Moore et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — Vol. 27. — P. 740–745.
23. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme / J. J. Vredenburgh, A. Desjardins, J. E. Herndon et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25. — P. 4722–4729.
24. Advances in MRI assessment of gliomas and response to anti-VEGF therapy / W. B. Pope, J. R. Young, B. M. Ellingson // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* — 2011. — Vol. 11. — P. 336–344.
25. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma / H. S. Friedman, M. D. Prados, P. Y. Wen et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — Vol. 27. — P. 4733–4740.
26. Patterns of progression in malignant glioma following anti-VEGF therapy: perceptions and evidence / W. Wick, A. Wick, M. Weiler et al. // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* — 2011. — Vol. 11. — P. 305–312.
27. Anti-VEGF antibody treatment of glioblastoma prolongs survival but results in increased vascular cooption / J. L. Rubenstein, J. Kim, T. Ozawa et al. // *Neoplasia.* — 2000. — Vol. 2. — P. 306–314.
28. Response assessment of bevacizumab in patients with recurrent malignant glioma using [18F]fluoroethyl-l-tyrosine PET in compar-

ison to MRI / N. Galldiks, M. Rapp, G. Stoffels et al. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. — 2013. — Vol. 40. — P. 22–33.

29. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis / M. Paez-Ribes, E. Allen, J. Hudock et al. // Cancer Cell. — 2009. — Vol. 15. — P. 220–231.

30. Возможности ангиогенной терапии при рецидивах глиом высокой степени злокачественности / А. В. Смолин, Г. Л. Кобяков, А. В. Конев и др. // Фарматека. — 2009. — № 18. — С. 41–48.

Поступила в редакцию: 23.11.2013 г.
 Контакт: Жанна Савинцева lycaidas@gmail.com



prof. J. Kramer



prof. T. Trofimova

Welcome

from the ESSR 2014 Sports Imaging Subcommittee

PROGRAM
ESSR Sports Imaging Subcommittee
23–24 May 2014
Program for SPINE & UPPER LIMB

23 May 2014

09.00	– Registration for the meeting	
09.30–09.45	– Introduction:	Professor J. Kramer (Austria), Professor T. Trofimova (Russia)
09.45–13.25	Hall № 1 Pasternak	
09.45–10.10	A. Karantanas (Greece) – X - RAY (general) Shoulder - Elbow - Wrist/Hand	
10.10–10.30	E. McNally (Great Britain) – ULTRASOUND General Imaging (Tendons-Ligaments-Muscles)	
10.30–10.50	J. Kramer (Austria) – MR/CT IMAGING Technique: CT/MR (focus on MR/CT- Arthro)	
10.50–11.15	M. Shahabpour (Belgium) – ELBOW MR Imaging	
11.15–11.35	IMPINGEMENT SYNDROMES Upper Extremity (Joints)	
11.35–12.05	Coffee break	
12.05–12.30	A. Karantanas (Greece) – SPINE Inflammation + Infection	
12.30–12.55	J. Kramer (Austria) – SPINE Trauma + Degeration	
12.55–13.25	M. Shahabpour (Belgium) – WRIST + HAND	
13.30–14.30	LUNCH (restaurant Rodhenko)	

	№1 Pasternak 1+2	Hall №2 Pasternak 3	Hall №3 Pasternak 4
14.30–16.00	TUTORIAL TUTORIALS (3x)	TUTORIAL	TUTORIAL

24 May 2014

09.00–14.00	Hall № 1 Pasternak SHOULDER		
09.00–09.25	M. Padron (Spain) – MRI: Rotator cuff lesions		
09.25–09.50	K. Wörtler (Germany) – SLAP & Instability		
09.50–10.15	E. McNally (GB) – US: Rotator cuff lesions		
10.15–10.40	K. Wörtler (Germany)- Postop Imaging		
10.40–11.05	Coffee break		
	Hall №1 Pasternak 1+2	Hall №2 Pasternak 3	Hall №3 Pasternak 4
11.05–13.30	TUTORIAL	TUTORIAL	TUTORIAL
	CASE REPORTS (3x)		

CASE REPORTS 6 (3 on Friday + 3 on Saturday) x 25` (cases regarding the given lecture)

The organizing committee invites to register in advance for the event. Application form, including details: name, affiliation, phone number, e-mail, must be sent to the e-mail address: dirr_hot@mail.ru
 You will be registered only after confirmation of the Organizing Committee.

