

Возможности мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в дифференциальной диагностике гистологического типа рака шейки матки на дооперационном этапе

Е.В. Тарачкова¹, М.А. Шориков¹, В.О. Панов^{1,2}, В.В. Кузнецов², Л.Ш. Усманова², И.Е. Тюрин^{1,2}

¹ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России;
Россия, 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр.1;

²НИИ КиЭР ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Елена Владимировна Тарачкова doctorkid@yandex.ru

Магнитно-резонансная томография (МРТ) — чувствительный и специфичный метод исследования при раке шейки матки (РШМ). В ряде работ показана возможность определить гистологический тип (плоскоклеточный рак и аденокарцинома) и степень дифференцировки данного вида опухолей, используя карты измеряемого коэффициента диффузии (ИКД-карты), составленные на основе диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) ($p < 0,05$). Мы проверили, возможна ли более точная оценка гистологического типа и степени дифференцировки опухоли на дооперационном этапе, используя более широкий комплекс МРТ-методик.

По данным мультипараметрической МРТ, включавшей получение T2-взвешенных изображений (ВИ), ДВИ с построением ИКД-карт и динамической МРТ с контрастным усилением, у 90 пациенток с гистологически верифицированным РШМ показало, что для аденокарциномы по сравнению с плоскоклеточным раком характерны более высокая интенсивность и меньшая неоднородность сигнала на T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани. Кроме того, для аденокарцином при динамическом МРТ-исследовании с контрастным усилением характерны кривые с постепенным более высоким изменением интенсивности МР-сигнала на T1-ВИ к 15 с после появления магнитно-резонансного контрастного средства (МРКС) в опухоли, монотонным увеличением интенсивности МР-сигнала (при наблюдении около 2,5 мин) после появления МРКС в опухоли, а для плоскоклеточного рака — с более низким изменением интенсивности МР-сигнала на T1-ВИ к 10–20 с после появления МРКС в опухоли с последующим двухфазным ходом кривой, зависимостью МР-сигнала от времени и формированием «плато» или даже наличием снижения сигнала к той же 125 с (около 2,5 мин), а также меньшей неоднородностью сигнала в период времени от 10–20 до 125 с (около 2,5 мин) после появления МРКС в опухоли. Различия статистически достоверны ($p < 0,05$), и по отдельности признаки показывают чувствительность и специфичность до 0,76 и 0,75 соответственно, а по данным бинарной логистической регрессии, объединяющей в комплекс все значимые параметры, — до 0,80 и 0,86 или 0,67 и 0,96 соответственно. Для низко- и высокодифференцированных аденокарцином было показано достоверное отличие неоднородности МР-сигнала опухоли по сравнению с непораженной тканью с показателями чувствительности и специфичности $\approx 1,00$; 0,83 (низкодифференцированные) и 0,75; 0,96 (высоккодифференцированные) соответственно.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, рак шейки матки, аденокарцинома, плоскоклеточные рак, дифференциальный диагноз

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-2-60-69

Possibilities of multiparametric MRI in the differential diagnosis of histological types of cervical cancer in the preoperative period

E.V. Tarachkova¹, M.A. Shorikov¹, V.O. Panov^{1,2}, V.V. Kuznetsov², L.Sh. Usmanova², I.E. Tyurin^{1,2}

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education of Russian Ministry of Health;
1 Build, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 123995, Russia,

²Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin, Russian Ministry of Health;
23 Kashirskoye shosse, Moscow, 115478, Russia

Magnetic resonance imaging (MRI) is sensitive and specific method of study in patients with cervical cancer (CC). A number of studies have demonstrated the possibility to determine histological type (squamous cell cancer and adenocarcinoma) and the degree of differentiation of this type of tumor by using the apparent diffusion coefficient maps (ADC-map) compiled on the basis of diffusion-weighted images (DWI) ($p < 0.05$). We have tested whether a more accurate assessment of the histological type and tumor grade in the preoperative stage is possible, by using a wide range of MRI techniques.

According to multiparametric MRI, which included T2-weighted imaging (WI), DWI with reconstruction of ADC-maps and dynamic MRI with contrast enhancement, performed in 90 patients with histologically verified cervical cancer, it was shown that adenocarcinoma is char-

acterized by a high intensity and less heterogeneity of MRI signal in fat-suppressed T2WI images as compared to squamous cell carcinoma. Furthermore, patients with adenocarcinomas who underwent dynamic MRI with contrast enhancement had curves with gradually higher change in MRI-signal intensity on T1WI images in 15 seconds after detection of the magnetic resonance contrast agent (MRCA) in tumor, continuous increase in MRI signal intensity (when observing for about 2.5 minutes) after detection of MRCA in tumor, while in case of squamous cell cancer – a lower variation in MRI signal intensity in T1WI mode to 10-20 second after detection of MRCA in the tumor followed by a biphasic course of the curve, dependence of MRI-signal on time and formation of the “plateau” or the same signal decrease down to 125 sec (about 2.5 min) as well as less signal heterogeneity in the period from 10-20 sec to 125 sec (about 2.5 min) after MRCA detection in tumor. The differences were statistically significant ($p < 0.05$), and had sensitivity and specificity up to 0.76 and 0.75, respectively for particular signs. According to binary logistic regression that combines all the relevant parameters in a complex – up to 0.80 and 0.86 or 0.96 and 0.67, respectively. For poorly- and well differentiated adenocarcinomas it was shown significant difference in heterogeneity of MRI signal of the tumor compared to unaffected tissue with the following sensitivity and specificity: ≈ 1.00 ; 0.83 (poorly differentiated) and 0.75; 0.96 (well differentiated) respectively.

Key words: magnetic resonance imaging, cervical cancer, adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, differential diagnosis

Введение

Рак шейки матки (РШМ) является социально значимым заболеванием, представляющим значительную угрозу общественному здоровью [1–4]. РШМ занимает 3-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин [1], в 2013 г. в мире зарегистрировано 12340 новых случаев выявления и 4030 случаев смерти [2, 3]. У 70–80 % больных инвазивным РШМ диагностируют плоскоклеточный рак (ПКР), у 10–20 % – аденокарциному, у 10 % – низкодифференцированный рак. Частота других злокачественных опухолей шейки матки составляет не более 1 % [5, 6].

Пациентки с аденокарциномой характеризуются большей частотой возникновения отдаленных метастазов, более агрессивным ростом, худшей 5-летней выживаемостью и требуют несколько иного подхода при лечении, прежде всего при выборе препаратов при проведении химиотерапии [7].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) в диагностике РШМ имеет большое значение в выявлении и оценке распространенности, а также при стадировании РШМ [8, 9]. Имеются данные о различии между аденокарциномой и ПКР различной степени дифференцировки, выявляемом при МРТ-исследовании при изучении карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД-карт) [10, 11]. Различия были достоверны, и исследования проводились на достаточно больших выборках (80 и 112 пациенток), но при обработке использовали усредненный сигнал срезов по всему объему шейки матки. Подобный способ измерения крайне трудоемок и едва ли может быть предложен в качестве рутинного в клинической практике даже в крупных специализированных центрах. Кроме того, есть методологическая проблема точности воспроизведения и построения этих ИКД-карт, особенно при использовании данных всего с 2 или 3 значениями β -фактора [12–14]. В то же время комплексных исследований, характеризующих особенности разных ги-

стологических типов РШМ на магнитно-резонансных (МР) изображениях, полученных с использованием разных МРТ-методик, в доступной нам литературе найти не удалось.

Цель исследования – определение возможностей мультипараметрической МРТ (мпМРТ), включавшей получение T2-взвешенных изображений (T2-ВИ), диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) с построением ИКД-карт и динамической МРТ с контрастным усилением (ДМРТКУ), в дооперационной оценке гистологического типа РШМ (ПКР или аденокарцинома) и степени дифференцировки опухоли. В связи с этим были поставлены следующие задачи:

- выявить, отличаются ли ИС для разных гистологических типов РШМ на T2-ВИ без подавления сигнала от жировой ткани и с его подавлением;
- выявить, отличаются ли кривые интенсивности накопления, полученные в ходе ДМРТКУ после введения МР-контрастного средства (МРКС), для разных гистологических типов РШМ;
- выявить, отличаются ли ИС и его однородность (стандартное отклонение) на отсроченных постконтрастных изображениях после проведения ДМРТКУ ткани для опухолей разного гистологического типа;
- оценить чувствительность и специфичность совокупности выявленных параметров при использовании всего комплекса данных мпМРТ в оценке гистологического типа опухоли РШМ и при разной степени злокачественности новообразований.

Материалы и методы

В ходе исследования были изучены клинические данные 90 пациенток с гистологически подтвержденным РШМ (74 – с ПКР, 16 – с аденокарциномой) в возрасте от 23 до 78 лет при медиане 43,5 года и 1-м и 3-м квантилях 36,5 и 52 года соответственно (данные в дальнейшем представлены как медиана (1-й квантиль, 3-й квантиль)). У 67 из них (возраст от 25 до 67, медиана 42 (36, 48)) также гистологически была опре-

делена степень дифференцировки опухоли (низко-, средне- и высокодифференцированная опухоль).

При подготовке к исследованию назначалась 2-дневная диета с запретом на газообразующие продукты. За день до исследования пациентки должны были разово принять слабительное средство в стандартной дозе и/или не менее чем за 12 ч до исследования – очищающую клизму. В день исследования – легкий завтрак, богатый углеводами, с минимальным количеством жидкости (но не позже, чем за 2 ч до исследования). За 10–15 мин до исследования – перорально прием спазмолитического средства дротаверин (Но-Шпа, Ниопик ГНЦ, Россия) в дозе 40–80 мг, либо при отсутствии в анамнезе запоров антиперистальтического средства М-холиноблокатора гиосцина бутилбромида (Бускопан, Boehringer Ingelheim, Германия) в дозе 10 мг. Исследования проводили при малом наполнении мочевого пузыря.

Исследования были проведены на аппаратах Magnetom Espree 1.5T, Magnetom Skyra® 3.0T (Siemens, Германия) с использованием многоканальной 12-элементной приемной катушки «для тела», которую укладывали на область малого таза пациенток, размещенных внутри аппарата в положении на спине, центрация на 2–3 см выше лобка пациента. При анализе данных исследования использованы следующие последовательности:

1. T2-ВИ на основе импульсной последовательности Turbo Spin Echo (T2-ВИ TSE) без и с частотным подавлением сигнала от жировой ткани в 3 ортогональных проекциях (сагиттальной, коронарной и косой аксиальной проекции перпендикулярно шейке матки) со следующими параметрами: поле зрения 320 мм, матрица изображения 384 384, толщина среза 3 мм, количество накоплений = 1, фактор ускорения = 17, TR/TE = 6300–8000 мс/132 мс.

2. ДВИ на основе эхопланарной импульсной последовательности с подавлением сигнала от жировой ткани частотно селективным инвертирующим импульсом и построением ИКД-карт со следующими параметрами: поле зрения 400 мм, матрица изображения 96 196, толщина среза от 3 до 4 мм, количество накоплений = 6, TR/TE = 370 мс/82 мс, β -фактор = 50, 800.

3. T1-ВИ на основе градиентного эха с помощью трехмерной (3D) импульсной последовательности VIBE (3D VIBE) с частотным подавлением сигнала от жировой ткани в аксиальной проекции до введения МРКС со следующими параметрами: поле зрения 240 мм, матрица изображения 243 320, толщина среза 2 мм, количество накоплений = 1, TR/TE/flip angle = 5,94 мс/2,08 мс/10°.

4. T1-ВИ на основе сверхбыстрого 3D-градиентного эха с помощью импульсной последовательности TWIST (3D TWIST) при неполном заполнении матрицы k-пространства в процессе динамического исследова-

ния (keyhole imaging) [15] и с частотным подавлением сигнала от жировой ткани в аксиальной проекции – 35 динамических серий по 4,8 с с введением МРКС со следующими параметрами: поле зрения 260 мм, матрица изображения 192 256, толщина среза 3 мм, количество накоплений = 1, TR/TE/flip angle = 4,6 мс/186 мс/12°, процент сбора центральной и периферической части k-пространства A = 51 % и B = 21 %, с последующим вычитанием МР-томограмм до контрастирования из соответствующих томограмм, полученных в различное время после введения МРКС, что позволяет уменьшить зависимость от неоднородности подавления МР-сигнала от жировой ткани и более точно определить зоны накопления МРКС. Общее время наблюдения – около 2,5 мин (125 с) после появления МРКС в опухоли.

5. T1-ВИ 3D VIBE с частотным подавлением сигнала от жировой ткани в аксиальной проекции после введения МРКС с теми же параметрами, что и до введения МРКС: поле зрения 240 мм, матрица изображения 243 320, толщина среза 2 мм, количество накоплений = 1, TR/TE/flip angle = 5,94 мс/2,08 мс/10°, с последующим вычитанием МР-томограмм до контрастирования из полученных томограмм в отсроченную фазу, что позволяет уменьшить зависимость от неоднородности подавления МР-сигнала от жировой ткани и более точно определить зоны накопления МРКС.

При проведении ДМРТКУ внутривенно вводили водорастворимое внеклеточное 1,0 молярное МРКС гадобутирол (Гадовист, Bayer, Германия) в дозе 7,5 мл со скоростью 2,5–3,0 мл/с. Общее время введения составляло не более 3 с.

Помимо нарушения анатомической картины (прежде всего зональной структуры шейки матки при РШМ) при МРТ специалисты оценивают такие параметры, как:

- ИС, т.е. насколько яркой или темной кажется структура на фоне окружающих тканей или при количественном анализе среднее значение ИС в области интереса (region of interest, ROI);

- неоднородность сигнала, т.е. наличие и степень выраженности неравномерности распределения сигнала структуры на фоне окружающих тканей или при количественном анализе разброс значений ИС внутри изучаемой области (ROI), который может быть оценен как абсолютное значение стандартного отклонения (CO) ИС или отношение CO к самой величине ИС в области интереса (ROI).

Данные характеристики доступны для простого визуального анализа, однако их можно оценить и количественно, используя стандартный интерфейс рабочей станции, что позволяет установить конкретные количественные референсные значения этих показателей. Оценивали ИС по абсолютному значению,

а также для устранения индивидуальных различий между пациентами интенсивность — как отношение ИС в области, соответствующей РШМ, к ИС большой ягодичной мышцы.

При измерении изменений интенсивности МР-сигнала на всех типах изображений использовали данные об ИС и СО ИС в выбранных вручную участках интереса (ROI) ткани шейки матки и использованной для нормировки МР-сигнала большой ягодичной мышцы (выбирали участки размером не менее 15 пикселей).

Используя изображения, полученные при вычитании МР-томограмм до и после введения МРКС, строили графики изменения ИС и его СО в зависимости от времени при ДМРТКУ, определяли ИС и его СО в тех же участках на постконтрастных изображениях в отсроченную фазу. По Т2-ВИ в 3 проекциях, ДВИ с построением ИКД-карт уточняли расположение опухоли.

Обработку и статистический анализ полученных данных осуществляли при помощи программ Microsoft Excel 10 с надстройкой Addinsoft XLStat, StatSoft STATISTICA 10 с применением критериев Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса, Данна, анализа ROC-кривых. Данные на графиках содержат медиану, 1-й и 3-й квантили и общий разброс данных, за исключением выбросов, выявленных методом множественной регрессии.

Для каждого полученного графика определяли точки перегиба, после которой скорость накопления МРКС опухолью менялась: к начальной и конечным участкам кривых проводили касательные прямые, а точку их пересечения считали точкой перегиба графика (точкой изменения скорости — изменения сигнала). В связи с вариабельностью положения точки перегиба она была принята за ноль отсчета времени t , именно время после точки перегиба приведено в таблицах. Относительную интенсивность сигнала (ОИС (t)) после прохождения точки перегиба вычисляли как отношение разности ИС в точке перегиба (ИС (0)) и в нескольких точках по ходу дальнейшего измерения (ИС (t)) (в настоящей статье представлены $t = 15, 30, 60$ и 110 с после перегиба) к ИС в точке перегиба, т. е.

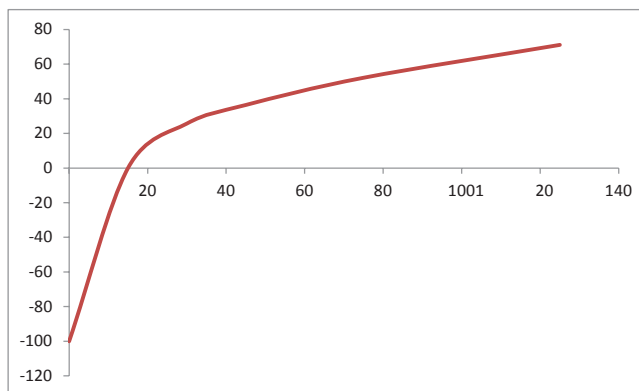
$$\text{ОИС } (t) = \frac{\text{ИС } (t) - \text{ИС } (0)}{\text{ИС } (0)} \times 100,$$

где ОИС (t) — относительная ИС в конкретный момент времени t , отсчитанный от точки перегиба, ИС (0) — ИС в точке перегиба, ИС (t) — ИС в определенном момент времени t .

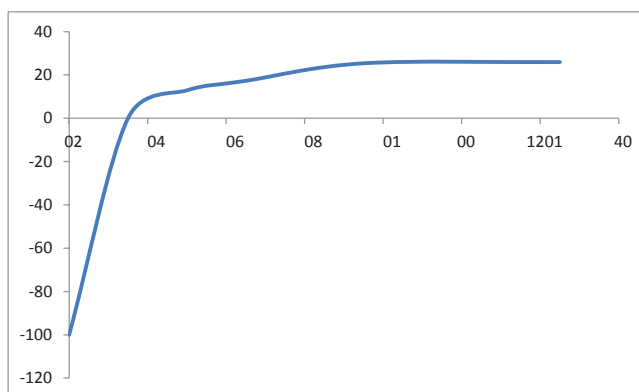
Результаты и обсуждение

После введения МРКС оба вида опухолей характеризовались (см. рисунок) фазой быстрого интен-

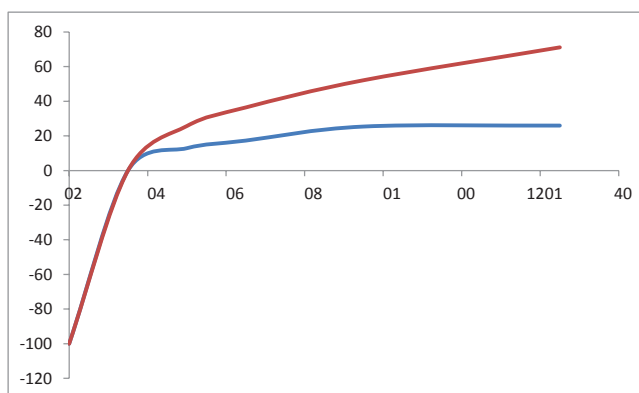
а



б



в



Характерный вид кривых накопления магнитно-резонансного контрастного средства для рака шейки матки — плоскоклеточного и аденокарцинома. По оси абсцисс — время от появления магнитно-резонансного контрастного средства в опухоли, по оси ординат — относительная интенсивность сигнала ткани опухоли: а — аденокарцинома (красная кривая), б — плоскоклеточный рак (синяя кривая), в — на одном графике две кривые вместе

сивного накопления контрастного препарата с соответствующим изменением ИС длительностью около 10–20 с (медиана 15 с) после появления агента в опухоли, которая являлась точкой перегиба

Таблица 1. Медиана и разброс критериев различий на T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани и T1-ВИ после введения МРКС в выделенной области (не менее 15 пикселей) для РШМ – плоскоклеточного и аденокарциномы

Критерий	<i>p</i>	Гистологический тип опухоли	Медиана	1-й квантиль	3-й квантиль
T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани					
1. ИС опухоли	0,05	ПКР	250,38	202,38	295,11
		Аденокарцинома	306,57	260,30	309,35
2. ИС опухоли/ ИС мышцы	0,03	ПКР	5,97	4,64	6,79
		Аденокарцинома	7,17	5,37	7,81
3. СО ИС опухоли/ ИС опухоли	0,02	ПКР	0,15	0,11	0,18
		Аденокарцинома	0,11	0,09	0,15
T1-ВИ после введения МРКС при ДМРТКУ					
4. ОИС(30)	0,01	ПКР	12,88	4,80	23,21
		Аденокарцинома	25,68	16,27	35,13
5. ОИС(45)	0,02	ПКР	17,27	7,98	35,98
		Аденокарцинома	36,40	19,18	46,51
6. ОИС(75)	0,005	ПКР	25,38	7,23	47,73
		Аденокарцинома	52,11	33,53	66,17
7. ОИС(125)	0,002	ПКР	25,93	6,60	69,97
		Аденокарцинома	71,09	41,34	100,38
8. ИС(125) / ИС(75)	0,02	ПКР	1,00	0,94	1,08
		Аденокарцинома	1,11	1,02	1,21
9. СО ИС(125)	0,04	ПКР	42,10	33,70	53,40
		Аденокарцинома	53,70	37,20	81,60
10. СО ИС(125) / ИС(125)	0,02	ПКР	0,15	0,11	0,21
		Аденокарцинома	0,22	0,17	0,28

Примечание. ВИ – взвешенное изображение, МРКС – магнитно-резонансное контрастное средство, РШМ – рак шейки матки, ПКР – плоскоклеточный рак, ИС – интенсивность сигнала, МРКС – магнитно-резонансное контрастное средство, ДМРТКУ – динамическая магнитно-резонансная томография с контрастным усилением, ОИС(*t*) – относительная интенсивность T1-ВИ при ДМРТКУ в момент времени *t* секунд после точки перегиба, СО ИС – стандартное отклонение интенсивности сигнала. Достоверность различий вычислена по критерию Манна–Уитни. Аденокарциномы в соответствии с полученными данными характеризуются более однородным и высокоинтенсивным сигналом на T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани, а также более интенсивным накоплением МРКС после точки перегиба.

Таблица 2. Медиана и разброс стандартного отклонения интенсивности сигнала на постконтрастных T1-ВИ в отсроченную фазу для рака шейки матки – плоскоклеточного типа и аденокарциномы при различной степени дифференцировки

Гистологический тип	Степень дифференцировки	Медиана	1-й квантиль	3-й квантиль
ПКР	Низкая	47,55	37,80	52,70
	Умеренная	34,25	30,00	46,50
	Высокая	32,10	28,70	41,40
Аденокарцинома	Низкая	25,65	24,95	29,75
	Умеренная	38,30	33,20	39,00
	Высокая	57,20	56,00	68,10

Примечание. Достоверность различий оценивали по критерию Краскелла–Уоллиса и уточняли попарным критерием Данна. Значимо отличаются высоко- и низкодифференцированная аденокарцинома ($p < 0,03$ – отмечены жирным шрифтом), в остальном достоверных различий не выявлено. Высокодифференцированные опухоли более неоднородные по сравнению с другими типами опухолей, низкодифференцированные – напротив, более однородные.

на кривой зависимости ИС от времени для обеих опухолей. Для аденокарцином в дальнейшем было характерно более интенсивное изменение МР-сигнала с последующим монотонным и также более быстрым продолжением накопления ($p < 0,003-0,04$). А для ПКР интенсивность МР-сигнала после 15 с была ниже, характерно было появление «двух фаз» на кривых зависимости ИС от времени после появления МРКС в опухоли: короткой фазы относительно медленного накопления в течение 60 с после точки перегиба (15 с) или с 15-й по 75-ю секунду после появления МРКС в опухоли с последующим выходом на плато или даже наличием снижения МР-сигнала к 125-й секунде после появления МРКС в опухоли. Таким образом, можно предположить возможность построения для аденокарциномы двухкомпарментной фармакокинетической модели накопления МРКС (кровь – ткань опухоли), а для ПКР – более сложной трехкомпарментной модели, возможно из-за наличия (частичного сохранения?) базальной мембраны по внутренней поверхности эпителия слизистой оболочки шейки матки, что может быть существенно для выбора тактики химиотерапии, так как определяет тип кровоснабжения и в конечном итоге биодоступность опухоли для препаратов.

Различия между аденокарциномой и ПКР были выявлены при анализе измерений ИС и СО ИС на Т2-ВИ с частотным подавлением сигнала от жировой ткани, а затем на Т1-ВИ при ДМРТКУ и в отсроченную фазу после внутривенного введения МРКС (табл. 1 и 2).

- На Т2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани аденокарциномы характеризуются более интенсивным и более однородным сигналом по сравнению с ПКР ($p < 0,03-0,05$).

- По результатам ДМРТКУ, начиная с 20-й секунды после появления МРКС в опухоли, величина ИС и скорость ее изменения на Т1-ВИ для аденокарциномы была достоверно выше по сравнению с ПКР ($p < 0,003-0,04$).

- На постконтрастных изображениях в отсроченную фазу дополнительно выявлено ($p < 0,03$), что:

- низкокодифференцированные аденокарциномы характеризуются более однородным сигналом по сравнению с умеренно- и высококодифференцированными аденокарциномами и ПКР любой степени дифференцировки;

- высококодифференцированные аденокарциномы характеризуются более неоднородным сигналом по сравнению с аденокарциномами другой степени дифференцировки и ПКР любой степени дифференцировки;

- для ПКР различной степени злокачественности достоверных различий выявить не удалось.

В связи с наличием на кривых для ПКР дополнительного перегиба в области около 75 с после появления МРКС в опухоли дополнительно оценили отношение ИС в этой точке и в конце измерения к 125-й секунде после появления МРКС: значение для ПКР оказалось близким к 1 в связи с выходом на плато, а для аденокарциномы – достоверно большее: 1,1. Именно вышеописанный параметр, а также относительная ИС через 75 с после появления МРКС в опухоли оказались наиболее чувствительными и специфичными параметрами (табл. 1, 3, 4). При оптимизации (достижении максимального значения) точности (суммы чувствительности и специфичности) они составляют около 0,75 для обоих гистологических типов.

По результатам анализа ROC-кривых именно характер накопления МРКС наилучшим образом характеризует гистологический тип опухоли. Детально влияние измеренных параметров и их референсных значений на чувствительность, специфичность и точность статистически достоверной дифференциальной диагностики ПКР и аденокарциномы показаны в табл. 3, 4. Дополнительные параметры могут быть полезны при необходимости более высокоспецифичного анализа и должны играть вспомогательную роль. Чтобы оценить их взаимный дополняющий вклад и значение в дифференциальной диагностике различных МРТ-характеристик всей совокупности предлагаемого комплексного подхода, была построена модель на основе бинарной логистической регрессии, что позволило оценить общую чувствительность и специфичность комбинации параметров.

Действительно, при оптимизации (достижение максимума значения) точности чувствительность и специфичность параметра объединяющей модели стали составлять соответственно 0,80 и 0,86 для аденокарциномы или 0,86 и 0,80 для ПКР (табл. 5). При использовании совокупности параметров по сравнению с данными в табл. 3, где представлены отдельные достоверно отличающиеся параметры, чувствительность и специфичность возрастает.

Постконтрастные изображения в отсроченную фазу оказались полезными только в случае введения в качестве дополнения после оценки вероятного гистологического типа как последующий шаг диагностики для выявления степени дифференцировки клеток опухоли: они позволяют с высокой чувствительностью и высокой специфичностью выявлять низко- и высококодифференцированные аденокарциномы. Первые характеризуются более однородным сигналом, чувствительность и специфичность при весьма высокой площади под ROC-кривой (0,90) для них составляют соответственно 0,75 и 0,96, вторые – напротив, более неоднородны и при также высокой площади под кривой (0,88) определяются с чувствительностью и специфичностью соответственно $\approx 1,00$ и 0,83. Численные пара-

Таблица 3. Таблица влияния различных магнитно-резонансных критериев определения плоскоклеточного рака шейки матки на точность, чувствительность и специфичность

Критерий	Площадь под кривой	Критическое значение	Чувствительность	Специфичность	Точность	Оптимизируемый параметр
T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани						
1. ИС опухоли	0,659	< 260,30	0,56	0,81	1,38	Максимальная точность
		< 213,48	0,28	0,87	1,16	Максимальная специфичность
		< 184,57	0,11	0,94	1,05	
2. ИС опухоли/ ИС мышцы	0,670	< 6,45	0,70	0,69	1,38	Максимальная точность
		< 5,33	0,39	0,91	1,20	Максимальная специфичность
		< 4,62	0,24	0,94	1,18	
3. СО ИС опухоли/ ИС опухоли	0,664	> 0,11	0,67	0,62	1,30	Максимальная точность
		> 0,15	0,43	0,81	1,25	Максимальная специфичность
		> 0,17	0,37	0,87	1,24	
		> 0,17	0,30	0,94	1,24	
T1-ВИ после введения МРКС при ДМРТКУ						
4. ОИС(30)	0,747	< 17,21	0,65	0,81	1,461	Максимальная точность
		< 15,33	0,58	0,87	1,46	Максимальная специфичность
		< 13,64	0,51	0,94	1,45	
		< -3,75	0,08	1,00	1,08	
5. ОИС(45)	0,726	< 20,42	0,59	0,81	1,41	Максимальная точность
		< 17,94	0,51	0,87	1,39	Максимальная специфичность
		< 11,24	0,36	0,94	1,30	
		< 9,88	0,35	1,00	1,35	
6. ОИС(75)	0,773	< 48,72	0,76	0,75	1,51	Максимальная точность
		< 39,14	0,65	0,81	1,46	Максимальная специфичность
		< 25,86	0,51	0,94	1,45	
		< 23,67	0,49	1,00	1,49	
7. ОИС(125)	0,764	< 49,59	0,68	0,81	1,49	Максимальная точность
		< 33,09	0,59	0,87	1,47	Максимальная специфичность
		< 19,05	0,46	0,94	1,40	
8. ИС(125)/ ИС(75)	0,731	< 1,06	0,70	0,75	1,45	Максимальная точность
		< 1,02	0,55	0,81	1,37	Максимальная специфичность
		< 1,01	0,51	0,87	1,39	
		< 0,95	0,28	0,94	1,22	
9. СО ИС(125)	0,683	< 49,80	0,69	0,75	1,44	Максимальная точность
		< 37,20	0,31	0,81	1,12	Максимальная специфичность
		< 36,60	0,31	0,87	1,19	
		< 31,40	0,18	0,94	1,11	
10. СО ИС(125)/ ИС(125)	0,676	< 0,17	0,61	0,75	1,36	Максимальная точность
		< 0,14	0,50	0,81	1,31	Максимальная специфичность
		< 0,13	0,45	0,87	1,32	
		< 0,10	0,20	0,94	1,14	

Примечание. ОИС(t) – относительная интенсивность сигнала, выраженная в процентах, по сравнению со значением в точке перегиба, СО ИС(t) – стандартное отклонение интенсивности сигнала, ИС(t) – интенсивность сигнала, t – время измерения, МРКС – магнитно-резонансное контрастное средство, ДМРТКУ – динамическая магнитно-резонансная томография с контрастным усилением. Приведены значения при максимизации точности, а также для специфичности в промежутке от 80 до 95 %. Жирным выделены значения, дающие при максимальной специфичности высокую точность, жирным курсивом – максимальную точность в целом по выборке. Площади под кривой достоверно ($p < 0,05$) превышают случайное гадание ($AUC = 0,5$). Наилучшим образом для оценки гистологического типа проявили себя параметры ОИС(75) и ОИС(125)/ОИС(75).

Таблица 4. Таблица влияния различных магнитно-резонансных критериев определения аденокарциномы шейки матки на точность, чувствительность и специфичность

Критерий	Площадь под кривой	Критическое значение	Чувствительность	Специфичность	Точность	Оптимизируемый параметр
T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани						
1. ИС опухоли	0,66	> 287,79	0,67	0,72	1,39	Максимальная точность
		> 305,06	0,53	0,79	1,32	
		> 308,79	0,27	0,81	1,07	Максимальная специфичность
		> 360,53	0,20	0,98	1,18	
2. ИС опухоли / ИС мышцы	0,68	> 6,31	0,73	0,70	1,43	Максимальная точность
		> 7,03	0,53	0,83	1,36	Максимальная специфичность
		> 7,85	0,20	0,89	1,09	
		> 9,64	0,07	0,98	1,05	
3. СО ИС опухоли / ИС опухоли	0,69	< 0,11	0,67	0,68	1,35	Максимальная точность
		< 0,10	0,40	0,81	1,21	Максимальная специфичность
		< 0,08	0,13	0,98	1,11	
T1-ВИ после введения МРКС при ДМРТКУ						
4. ОИС(30)	0,73	> 13,39	0,93	0,51	1,44	Максимальная точность
		> 15,29	0,87	0,57	1,44	
		> 17,16	0,80	0,64	1,44	
		> 27,02	0,53	0,80	1,33	Максимальная специфичность
		> 37,56	0,13	0,91	1,04	
		> 41,82	0,13	0,95	1,08	
5. ОИС(45)	0,726	> 20,04	0,80	0,59	1,39	Максимальная точность
		> 42,12	0,40	0,80	1,20	Максимальная специфичность
		> 55,17	0,20	0,91	1,11	
		> 60,28	0,13	0,95	1,08	
6. ОИС(75)	0,76	> 23,33	1,00	0,48	1,48	Максимальная точность
		> 47,73	0,73	0,75	1,48	Максимальная специфичность
		> 54,64	0,47	0,80	1,27	
		> 81,11	0,07	0,91	0,97	
		> 88,97	0,07	0,95	1,01	
7. ОИС(125)	0,75	> 48,57	0,80	0,67	1,47	Максимальная точность
		> 72,60	0,47	0,80	1,27	Максимальная специфичность
		> 81,28	0,33	0,91	1,24	
		> 91,42	0,33	0,95	1,28	
8. ИС(125) / ИС(75)	0,73	> 1,07	0,73	0,75	1,48	Максимальная точность
		> 1,10	0,60	0,80	1,40	Максимальная специфичность
		> 1,17	0,33	0,91	1,24	
		> 1,22	0,13	0,957	1,08	
9. СО ИС(125)	0,68	> 47,50	0,73	0,68	1,41	Максимальная точность
		> 55,80	0,40	0,80	1,20	Максимальная специфичность
		> 69,40	0,33	0,91	1,24	
		> 76,50	0,27	0,95	1,21	
10. СО ИС(125) / ИС(125)	0,69	> 0,16	0,80	0,61	1,41	Максимальная точность
		> 0,24	0,40	0,80	1,20	Максимальная специфичность
		> 0,31	0,07	0,91	0,97	

Примечание. ОИС(*t*) – относительная интенсивность сигнала, выраженная в процентах, по сравнению со значением в точке перегиба, СО ИС(*t*) – стандартное отклонение, ИС(*t*) – интенсивность сигнала, *t* – время измерения. Приведены значения при максимизации точности, а также для специфичности в промежутке от 80 до 95 %. Жирным выделены значения, дающие при максимальной специфичности высокую точность, жирным курсивом – максимальную точность в целом по выборке. Площади под кривой достоверно ($p < 0,05$) превышают случайное гадание ($AUC = 0,5$). Наилучшим образом для оценки гистологического типа проявили себя параметры ОИС(75) и ИС(125) / ИС(75).

Таблица 5. Таблица чувствительности и специфичности дифференциальной диагностики аденокарциномы и плоскоклеточного рака шейки матки при использовании полученной методом бинарной регрессии функции, объединяющей все выявленные статистически значимые параметры

Гистологический тип	Площадь под кривой	Критическое значение	Чувствительность	Специфичность	Точность
Плоскоклеточный рак	0,82	< 0,20	0,86	0,80	1,66
Аденокарцинома		> 0,17	0,80	0,86	1,66
		> 0,51	0,67	0,95	1,62

Примечание. Приведены значения при максимизации точности, а также для специфичности > 0,95 для аденокарциномы (для плоскоклеточного рака критическое значение со специфичностью > 0,95 не выявлено), Площадь под кривой достоверно ($p < 0,05$) превышает случайное гадание ($AUC = 0,5$). Неоднородность опухоли на постконтрастных изображениях характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью и может быть важным критерием для уточнения гистологического типа.

Таблица 6. Таблица стандартного отклонения интенсивности сигнала на постконтрастных изображениях для определения степени дифференцировки аденокарциномы для рака шейки матки с учетом их чувствительности и специфичности, указанные значения соответствуют максимальной точности или высокой специфичности

Степень дифференцировки аденокарциномы	Площадь под кривой	Критическое значение	Чувствительность	Специфичность	Точность
Низкодифференцированная	0,90	<27,0	0,75	0,96	1,695
Высоккодифференцированная	0,88	>51,3	≈1,00	0,83	1,83
		>73,9	0,20	0,96	1,16

Примечание. Площади под кривой достоверно ($p < 0,05$) превышают случайное гадание ($AUC = 0,5$). Приведены значения при максимизации точности, а также для специфичности > 0,95 для аденокарциномы (для плоскоклеточного рака критическое значение со специфичностью > 0,95 не выявлено). Неоднородность опухоли на постконтрастных изображениях характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью и может быть важным критерием для уточнения гистологического типа.

метры и данные о чувствительности и специфичности представлены в табл. 2 и 6.

Дополнительно отметим, что для значения ИКД-карт при использовании нашего метода измерения (измерение в участке опухоли размером 15–30 пикселей) достоверных различий между гистологическими типами выявить не удалось ($p = 0,21$).

Выводы

Таким образом, действительно представляется возможной оценка наиболее статистически вероятного гистологического типа опухоли с помощью параметров мпМРТ при дифференциальной диагностике гистологического типа опухоли: аденокарциномы и плоскоклеточного РШМ на дооперационном этапе, что, тем не менее, обязательно должно быть подтверждено результатами гистологии. Для проведения такой оценки необходимо использование следующей совокупности данных мпМРТ:

- На T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани аденокарцинома характеризуется большей ИС (нормированного и ненормированного к сигналу от мышцы) и меньшей его неоднородностью по сравнению с МР-сигналом ПКР.

- При ДМРТКУ сигнал аденокарциномы интенсивно меняется на T1-ВИ, начиная с 20-й с после появления МРКС в опухоли, затем наблюдается его монотонное увеличение с более высокой неоднородностью к концу динамического измерения (125 с от появления МРКС в опухоли) по сравнению с ПКР, как по значению самого СО ИС, так и при нормировке его к ИС в конце измерения.

- При ДМРТКУ после введения МРКС для ПКР на T1-ВИ характерно менее активное изменение МР-сигнала, начиная с 20-й секунды после появления МРКС в опухоли, с последующим снижением скорости накопления и формированием плато или даже снижением уровня МР-сигнала после 75 с и более однородным сигналом к концу динамического измерения (125 с от появления МРКС в опухоли) по сравнению с аденокарциномой, как по значению самого СО ИС, так и при нормировке его к ИС в конце измерения.

- Как оказалось, высокодифференцированные аденокарциномы характеризовались более высокой неоднородностью сигнала (СО ИС) в опухолевой ткани в отсроченную фазу после введения МРКС по сравнению с низкодифференцированными и умеренно-дифферен-

цированными аденокарциномами и плоскоклеточным РШМ разных степеней злокачественности, причем для последнего характерны средние значения СО ИС.

• Модель бинарной регрессии, объединяющая все значимые параметры и повышающая чувствительность и специфичность анализа, показала, что совокупность признаков мпМРТ при дифференциальной диагностике аденокарциномы и плоскоклеточного РШМ дает больший уровень достоверности результатов, чем каждый признак в отдельности, и она может быть использована в программах автоматической обработки изображений.

В заключение еще раз подчеркнем, что предлагаемый подход, хотя и позволяет с высокой степенью достоверности предположить гистологический тип опухоли при дифференциальной диагностике аденокарциномы и плоскоклеточного РШМ на дооперационном этапе и даже надежно выделить высококодифференцированные аденокарциномы, не позволяет полностью отказаться от проведения биопсии или других методов гистологической верификации диагноза и может быть рекомендован только как уточняющий, но не завершающий этап диагностики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58(2):71–96.
- Howlander N., Noone A., Krapcho M. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010. Available from: http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2010/.
- Siegel R., Naishadham D., Jemal A., Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):11–30.
- Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы. *Онкогинекология* 2012;(1):18–23. [Aksel E.M. Statistics of malignant neoplasms of female genitals. *Onkoginekologiya = Oncogynecology* 2012 (1): 18-23. (In Russ.)].
- Давыдов М.И., Кузнецов В.В., Нечушкина М.В. Лекции по онкогинекологии. М.: МЕДпресс-информ, 2009. [Davydov M.I., Kuznetsov V.V., Nechushkina M.V. Lectures on gynecological oncology. M.: MEDpress-2009. (In Russ.)].
- Cancer Stats. 2014 11.06.2014; Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/cervix/>.
- Williams N.L., Werner T.L., Jarboe E.A. et al., Adenocarcinoma of the cervix: should we treat it differently? *Curr Oncol Rep* 2015;17(4):17.
- Тарачкова Е.В., Стрельцова О.Н., Панов В.О. и др. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике рака шейки матки. *Вестник рентгенологии и радиологии* 2015;(6): 43–55. [Tarachkova E.V., Streltsova O.N., Panov V.O. et al. Multiparametric magnetic resonance imaging in the diagnosis of cervical cancer. *Vestnik rentgenologii i radiologii = Journal of Roentgenology and Radiology* 2015 (6): 43-55. (In Russ.)].
- Труфанов Г.Е., Панов В.О. Руководство по лучевой диагностике в гинекологии. М., 2008. [Trufanov G.E., Panov V.O. Guideline on X-ray diagnostics in gynecology. Moscow, 2008. (In Russ.)].
- Kuang F., Ren J., Zhong Q. et al. The value of apparent diffusion coefficient in the assessment of cervical cancer. *Eur Radiol* 2012;23(4):1050–8.
- Nakamura K., Kajitani S., Joja I. et al. The posttreatment mean apparent diffusion coefficient of primary tumor is superior to pretreatment ADCmean of primary tumor as a predictor of prognosis with cervical cancer. *Cancer Medicine* 2013;2(4):519–25.
- Diffusion-Weighted MR Imaging: Application in The Body. Dow-Mu Koh, Harriet C. Thoeny (eds.) Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010. Pp. 7–16.
- Giannotti E., Waugh S., Priba L. et al. Assessment and quantification of sources of variability in breast apparent diffusion coefficient (ADC) measurements at diffusion weighted imaging. *Eur J Radiol* 2015;84(9):1729–36.
- Malyarenko D.I., Ross B.D., Chenevert T.L. Analysis and correction of gradient nonlinearity bias in ADC measurements. *Magn Reson Med* 2014; 71(3):1312–23.
- Van Vaals J.J., Brummer M.E., Dixon W.T. et al. Keyhole method for imaging of contrast uptake. *J Magn Reson Imaging* 1993;3:671–5.