

ДИНАМИЧЕСКАЯ МРТ С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ ПРИДАТКОВ МАТКИ

Б.П. Олимов¹, М.М. Берегов³, Ф.А. Коссов¹, М.Г. Лаптева², О.Н. Стрельцова², И.В. Паниченко², В.О. Панов^{1,2}, К.И. Жордания², И.Е. Тюрин^{1,2}

¹ ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

³ ФГБОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Цель исследования. Оценить возможности динамической магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением (ДМРТКУ) в дифференциальной диагностике опухолей яичников (ОЯ).

Материалы и методы. Были обследованы 66 пациенток в возрасте от 23 до 83 лет с диагнозом ОЯ: 16 — с доброкачественными опухолями яичников (ДОЯ); 34 — со злокачественными опухолями яичников (ЗОЯ); контрольная группа — 16 здоровых женщин без патологии яичников (БПЯ). До оперативного вмешательства всем пациенткам выполняли МРТ с получением T1- и T2-взвешенных изображений (T1-ВИ и T2-ВИ), диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ с индексом коэффициента диффузии) и ДМРТКУ.

На изображениях ДМРТКУ выделяли 2 области: солидную часть ОЯ или неизменную ткань яичников у женщин БПЯ и ткань миометрия. Были выявлены 3 типа накопления МР-контрастных средств (МРКС), для которых с помощью математической модели рассчитали следующие фармакокинетические параметры ДМРТКУ по изменению сигнала выбранных областей после введения МРКС: максимальную амплитуду усиления (АУ), период подъема интенсивности сигнала на половину (ППИС), максимальный наклон кривой (МНК) и начальную площадь под кривой в течение первых 60 с (НППК₆₀) после начала изменения интенсивности сигнала ткани. Также рассчитали коэффициенты отношения этих параметров ткани ОЯ или нормальной ткани яичников к ткани миометрия: КАУ, КППИС, КМНК и КНППК₆₀ соответственно.

Результаты. При анализе данных ДМРТКУ выявлены статистически значимые различия КАУ, КППИС, КМНК и КНППК₆₀ ($p < 0,05$) пациенток групп ДОЯ + БПЯ и ЗОЯ, а также между пациентками с ДОЯ и ЗОЯ. Статически значимых различий этих показателей между группами ДОЯ и БПЯ не выявлено. Наиболее достоверным параметром ДМРТКУ дифференциации ДОЯ и ЗОЯ, согласно анализу ROC-кривых, был КНППК₆₀ с чувствительностью 82% и специфичностью 91%. III тип кривой зависимости МРТ-сигнала от времени после введения МРКС был наиболее характерен для ЗОЯ, а I тип кривой ДМРТКУ — для ДОЯ.

Заключение. ДМРТКУ является необходимым инструментом в дифференциальной диагностике ДОЯ и ЗОЯ.

Ключевые слова: злокачественные опухоли придатков матки, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография с динамическим контрастным усилением, морфологические признаки опухолей яичников по данным МРТ.

DYNAMIC CONTRAST — ENHANCED MAGNETIC RESONANCE IMAGING (DCE MRI) IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ADNEXAL TUMORS

B.P. Olimov¹, M.M. Beregov³, F.A. Kossov¹, M.G. Lapteva², O.N. Streltsova², I.V. Panichenko², V.O. Panov^{1,2}, K.I. Zhordania², I.E. Tyurin^{1,2}

¹ Federal State Budgetary Educational Institution «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education»

² Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Russia,

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Objective of the study is to evaluate the possibilities of dynamic contrast — enhanced magnetic resonance imaging (DCE MRI) in the differential diagnosis of ovarian tumors.

Materials and Methods. 66 patients aged from 23 to 83 years diagnosed with ovarian tumors: 16 — with benign ovarian tumors (BOT), 34 — with malignant ovarian tumors (MOT), control group — 16 healthy women without ovarian disorders were examined. Before surgical intervention all patients underwent MRI with obtaining T1- and T2- weighted images (T1WI and T2WI), diffusion — weighted MR images (DWI with measured diffusion coefficient — DWI with MDC) and dynamic contrast — enhanced magnetic resonance imaging (DCE MRI).

Two regions were identified on dynamic contrast — enhanced magnetic resonance images (DCE MRI): solid component of ovarian tumor (OT) and myometrium. Three types of MR — contrast agents (MRCA) accumulation were detected, for which the following pharmacokinetic parameters of dynamic contrast — enhanced magnetic resonance imaging (DCE MRI) on the change of signal of the selected regions after the infusion of magnetic resonance contrast agent (MRCA) were calculated using a mathematical model: enhancement amplitude (EA), the time of half-rising (THR), maximal slope (MS) and the initial area under the curve for the first 60 seconds after the beginning of the change of signal intensity of tissues. Also ratios of these parameters of ovarian tumor tissue or normal ovarian tissue to myometrium tissue were calculated: enhancement amplitude ratio (EAR), time of half rising ratio (THRr), maximal slope ratio (MSr) and initial area under the curve for 60 seconds after injection ratio (IAUC(60) ratio) correspondingly.

Results. Analysis of data of dynamic contrast — enhanced magnetic resonance imaging (DCE MRI) revealed statistically significant differences in enhancement amplitude ratio (EAR), time of half rising ratio (THRr), maximal slope ratio (MSr) and initial area under the curve for 60 seconds after injection ratio (IAUC(60) ratio) ($p < 0,05$) in patient groups with benign ovarian tumors (BOT) + group without ovarian disorders and patient group with malignant ovarian tumors (MOT), as well as between patients with benign ovarian tumors (BOT) and malignant ovarian tumors (MOT). There were no statistically significant differences in these parameters revealed between the groups with benign ovarian tumors (BOT) and malignant ovarian tumors (MOT). According to ROC (a receiver operating characteristic) curve analysis, initial area under the curve for 60 seconds after injection ratio (IAUC(60) ratio) was the most reliable parameter of dynamic contrast — enhanced magnetic resonance imaging (DCE MRI) of benign ovarian tumors (BOT) and malignant ovarian tumors (MOT) differentiation, its sensitivity being 82% and specificity of 91%. Type III curve of MRI signal dependence on the time after the injection of MR — contrast agents (MRCA) was most characteristic of malignant ovarian tumors (MOT), and type I of dynamic contrast — enhanced magnetic resonance imaging (DCE MRI) curve — of benign ovarian tumors (BOT).

Conclusion. Dynamic contrast — enhanced magnetic resonance imaging (DCE MRI) is an essential tool in the differential diagnosis of benign ovarian tumors (BOT) and malignant ovarian tumors (MOT).

Keywords: malignant adnexal tumors, ultrasound scan, dynamic contrast — enhanced magnetic resonance imaging (DCE MRI), morphological features of ovarian tumors based on MRI data.

Введение

Ежегодно в мире регистрируют 239 тыс. новых случаев и 152 тыс. летальных исходов от злокачественных образований яичников (ЗОЯ). ЗОЯ встречаются во всех возрастных группах [1]. В России доля раков яичников (РЯ) среди злокачественных опухолей у женщин находится в диапазоне от 4,9% для пациенток в возрасте 55–69 лет, до 7,2% в возрасте 40–54 лет и достигает 7,4% для возраста 15–39 лет. В структуре смертности РЯ стоит на 5-м месте. Только на первом году развития РЯ после установленного диагноза умирает каждая 3-я пациентка. Максимальная доля умерших — в возрастной группе 40–54 года (9,2%, 3-е ранговое место). Опухоли яичников представляют собой гетерогенную группу доброкачественных образований яичников (ДОЯ), пограничных образований яичников (ПОЯ) и ЗОЯ, дифференциальная диагно-

стика которых для рентгенологов, хирургов и гистологов затруднена, в то время как это определяет стратегию лечения. Основными причинами низкой выживаемости больных РЯ являются: бессимптомное течение заболевания на ранних стадиях, отсутствие достоверной диагностики, малоэффективное лечение [2]. По данным литературы, частота дооперационных диагностических ошибок для ЗОЯ составляет 25–51%, а для ДОЯ — 30,9–45,6% [3]. Часто встречается длительное наблюдение пациенток с якобы «простыми кистами» яичников или «миомами матки», а также опухолями малого таза «неясной локализации». В то время как при ЗОЯ пациентки должны как можно раньше направляться в клиники онкологического профиля для получения специализированной помощи. При ДОЯ возможно динамическое наблюдение или консервативное хирургическое лечение,

направленное на сокращение заболеваемости и сохранение фертильности [4]. До операции ОЯ диагностируют с помощью лучевых и клинично-лабораторных методов, так как их биопсия нецелесообразна из-за высокого риска диссеминации.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) — метод первой линии диагностики ОЯ. При УЗИ до 5–25% составляют ОЯ неясного генеза, которые часто встречаются у молодых пациенток. Патогномоничные признаки ЗОЯ появляются только на поздних стадиях, а на ранних стадиях (при ОЯ менее 3 см) картина УЗИ неспецифична, в том числе применения цветного доплеровского картирования, что требует использования других методов лучевой диагностики, прежде всего МРТ. МРТ как дополнительный метод позволяет с высокой точностью (88–97%) определить локализацию объемных образований яичников, сужая дифференциальный ряд [5, 6]. Хотя рутинная МРТ надежно выявляет морфологические признаки и синтопию ОЯ, этого часто недостаточно для дифференциальной диагностики. Динамическая магнитно-резонансная томография с контрастным усилением (ДМРТКУ) позволяет оценить микроциркуляторную перфузию и сосудистую проницаемость ОЯ, более надежно дифференцировать ОЯ по типам кривых зависи-

мости изменений интенсивности сигнала от времени после введения МРКС [7], однако возможности этой методики до сих пор вызывают дискуссии у специалистов.

Целью работы было проспективно оценить возможности ДМРТКУ в дифференциальной диагностике ОЯ.

Материалы и методы

Были исследованы 66 пациенток ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за период с 11.2017 г. по 10.2018 г.: 16 (23,5%) — с ДОЯ, 34 (53%) — с ЗОЯ и контрольная группа из 16 (23,5%) пациенток без патологии яичников (БПЯ). Возраст пациенток составлял от 23 до 83 лет (средний — 55 лет). Всем пациенткам с ОЯ проведено оперативное лечение с гистологической верификацией. Распределение пациенток по гистологическим типам ОЯ представлено в табл. 1.

Во всех случаях выполняли МРТ малого таза с ДМРТКУ на МР-томографе Magnetom Espree® Siemens-Germany с индукцией магнитного поля 1,5 Т, с использованием мультиканальной многоэлементной поверхностной приемной катушки «для тела». МРТ включало получение: T2-ВИ на основе импульсной последовательности (ИП) Turbo Spin Echo, с подавле-

Таблица 1

Гистологические типы ОЯ

Группа	Гистологический тип	Количество пациенток
ДОЯ (n = 16)	Тератомы	2
	Фибромы	3
	Текомы	3
	Эндометриодные кисты	4
	Муцинозная цистаденома	2
	Липогранулема	1
	Серозная цистаденома	1
ЗОЯ (n = 34)	Серозные карциномы	22
	Метастазы	7
	Дисгерминома	1
	Эндометриодные карциномы	2
	Светлоклеточная карцинома	1
	Муцинозная карцинома	1
БПЯ (n = 16)		16

нием сигнала или без него от жировой ткани в трех проекциях (сагиттальной, коронарной и косо-аксиальной вдоль полости матки с включением яичников); T1-ВИ на основе ИП Turbo Spin Echo в аксиальной проекции; ДВИ с подавлением сигнала от жировой ткани и построением на их основе карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) в косо-аксиальной проекции (ДВИ с ИКД); T1-ВИ на основе ИП некогерентного градиентного эха (3D volumetric interpolated breath-hold sequence или T1-VIBE) с подавлением сигнала от жировой ткани, с высоким разрешением до и после в/в введения МРКС в отсроченную фазу; T1-ВИ на основе ИП сверхбыстрого градиентного эха (3D TWIST) с подавлением сигнала от жира (37 динамических серий по 8 с в косо-аксиальной проекции с подавлением от жировой ткани). ДМРТКУ проводили с в/в введением МРКС с помощью автоматического инъектора Medrad Spectris Solaris EP (Bayer, ФРГ): у 50 пациенток с гадодиамидом (Омнискан GE Healthcare в дозе 15,00 мл) скорость введения составила 3,5–4,0 мл/с (общее время введения — 3,7–4,2 с), а у 10 пациенток с гадобутролом («Гадовист», Bayer, Германия в дозе 7,5 мл) — 2,0 мл/с (общее время введения — от 3,5 до 3,8 с).

Анализ данных МР-изображений

1. На T2-ВИ и T1-ВИ анализировали морфологические признаки ОЯ и области малого таза: односторонний или двусторонний характер поражения; преимущественная структура

(кистозная, солидная и кистозно-солидная); наличие неровных толстых септ; четких и нечетких, внутренних и наружных контуров; максимальный размер (рис. 1); а также наличие асцита и перитонеальных депозитов.

2. Оценивали интенсивность сигнала (ИС) МРТ на T2-ВИ солидного компонента ОЯ в сравнении с ИС неизменной ткани миометрия на одном и том же срезе. На T2-ВИ вручную выбирали 2 области интересов (region of interest — ROI): одну — в солидном компоненте ОЯ, вторую — в миометрии (рис. 2). ИС солидной части ОЯ на T2-ВИ считали изоинтенсивной в отличие от ИС миометрия на том же срезе менее 10%. При более высокой ИС от солидного компонента ОЯ считали гиперинтенсивным МР-сигналом, при более низкой ИС — гипоинтенсивным МР-сигналом.

3. Анализ параметров ДМРТКУ проводили по следующей схеме: на ДМРТКУ-изображениях выбирали срез, на котором одновременно визуализировались максимально однородные части солидного компонента и/или пристеночные папиллярные разрастания и септы ОЯ, и миометрий — как ткань для сравнения. Одну ROI, площадью до 0,4 см², помещали на солидный компонент ОЯ и/или пристеночные разрастания и септы, а вторую — на миометрий (рис. 3). Полученные при ДМРТКУ данные представляли в виде кривых зависимости ИС от времени после введения МРКС с помощью приложения Mean Curve программного обеспечения МР-томографа.

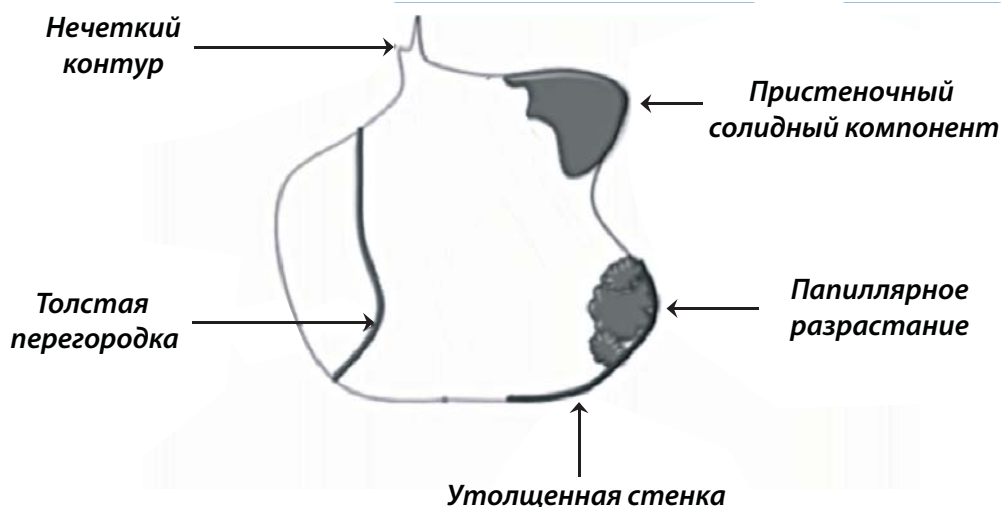


Рис. 1. МРТ: морфологические признаки ОЯ

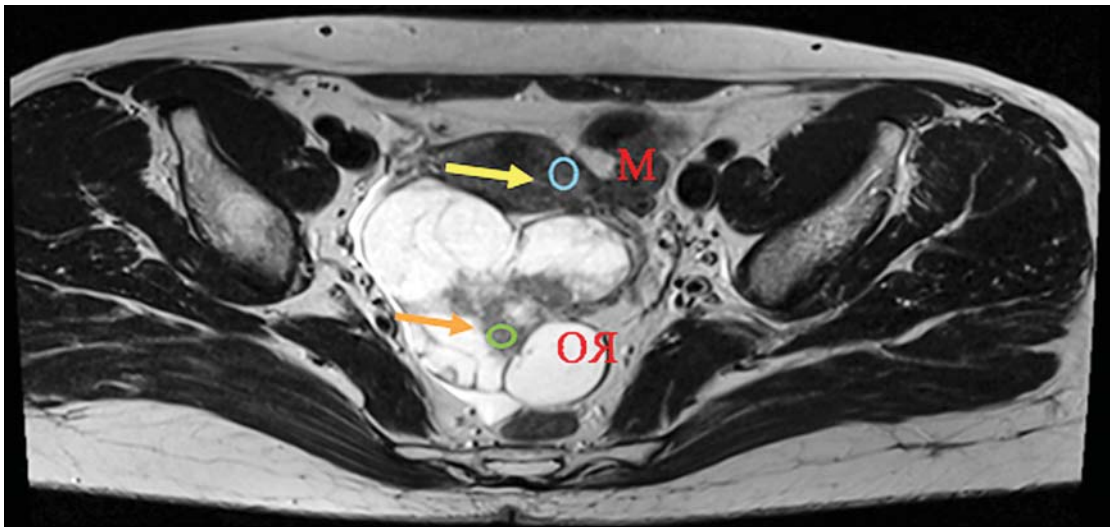


Рис. 2. На аксиальном T2-ВИ ROI устанавливали на солидный компонент ОЯ (желтая стрелка) и на неизмененную ткань миометрия (оранжевая стрелка)

Были получены 3 основных типа кривых зависимости интенсивности сигнала от времени после введения МРКС (ВКИС), что соответствовало классификации I. Thomassin-Naggara и соавт. (2008) [8] (рис. 4):

- кривые с постепенным монотонным увеличением ВКИС солидного компонента ОЯ с меньшими, чем для миометрия, значениями относили к I типу ВКИС;

- кривые с умеренным начальным повышением ВКИС солидного компонента ОЯ по сравнению с миометрием с последующим формированием плато определяли как II тип ВКИС;

- быстрое и активное повышение ВКИС солидного компонента ОЯ, почти достигающее или опережающее ткань миометрия, расценивали как III тип ВКИС.

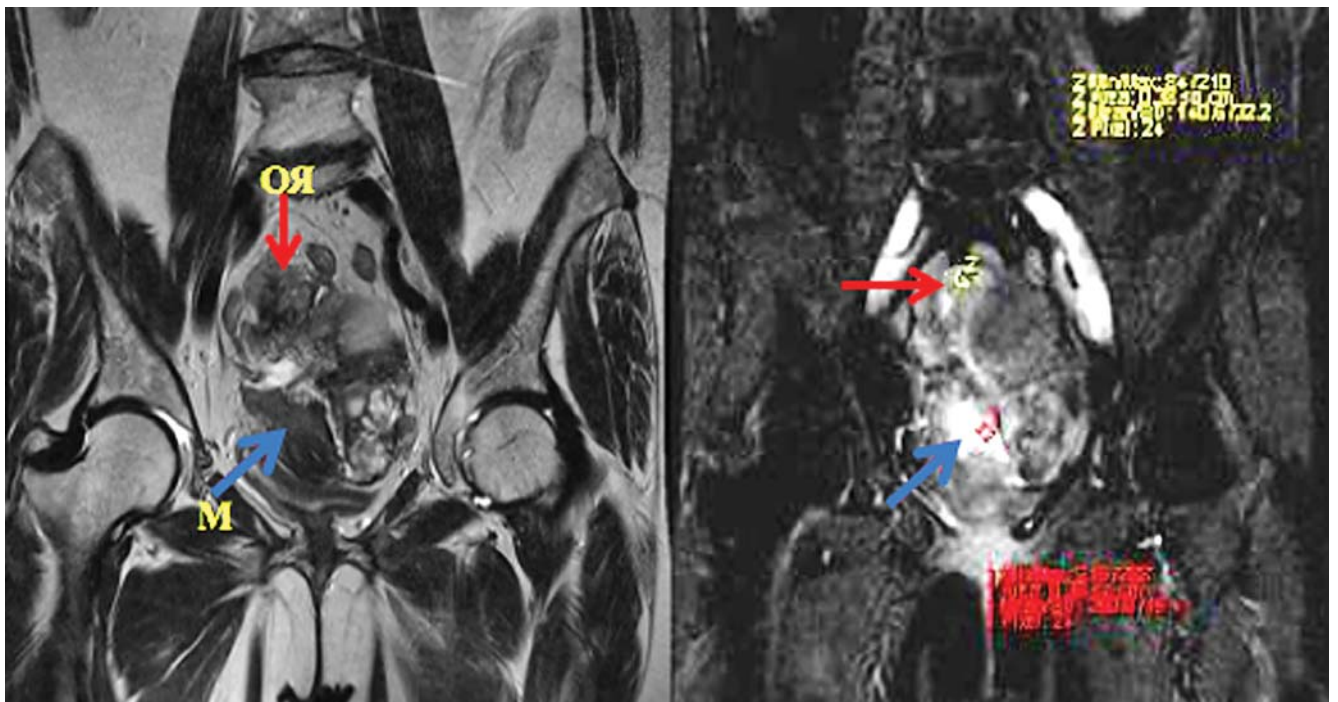


Рис. 3. На коронарных T2-ВИ определяется объемное образование яичника. ROI помещены на солидный компонент ОЯ (красные стрелки) и на неизмененную ткань миометрия (синяя стрелка)

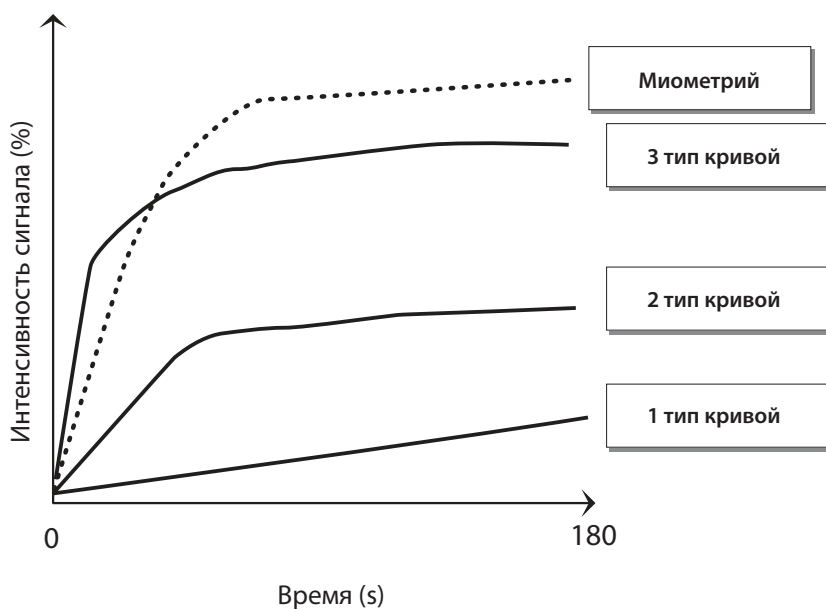


Рис. 4. График временных кривых интенсивности сигнала МРТ. I тип динамической кривой в виде постепенного монотонного увеличения ВКИС менее активного, чем в мио метрии. II тип динамической кривой в виде умеренного начального повышения ВКИС по сравнению с неизменной тканью мио метрия. III тип динамической кривой в виде быстрого и активного повышения ВКИС, почти достигающего или опережающего ткань мио метрия [8]

Для построения фармакокинетической математической модели хода сигмоидных кривых, по данным экспериментальных ВКИС ДМРТКУ, использовали бесплатный пакет программ

Scikit-learn (v.0.20.1 machine leaning in Python).

Расчет параметров хода кривых использовали по модифицированной логистической функции вида $EI(t) = A/(1+(B/t)^C)$, где A — асимпто-

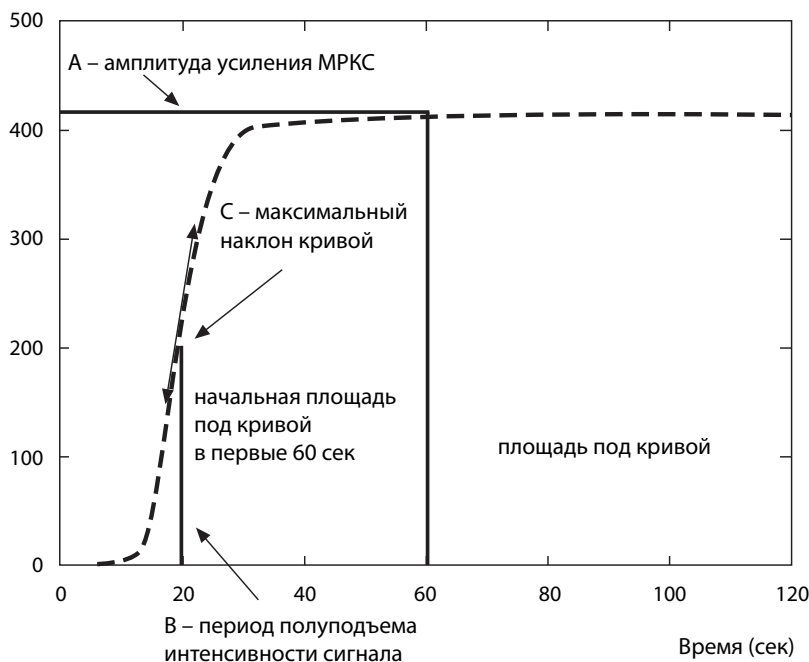


Рис. 5. Схема аппроксимации параметров кривых зависимости интенсивности сигнала от времени после внутривенного введения МРКС при ДМРТКУ. $EI(t) = A/(1+(B/t)^C)$, где A — асимптотическая амплитуда усиления (AU); B — период подъема интенсивности сигнала на половину (ППИС); C — константное значение степени формулы аппроксимации; D — максимальный наклон кривой (МНК); ПДК — площадь под кривой; НППК₆₀ — начальная площадь по кривой в течение первых 60 с [15]

тическая амплитуда усиления (АУ) МРКС; *B* — период подъема интенсивности сигнала на половину (ППИС); *C* — константное значение степени; *D* — максимальный наклон кривой (МНК) (рис. 5). Была рассчитана начальная площадь под кривой зависимости ИС от времени после введения МРКС в первые 60 с (НППК₆₀) после начала изменения ИС тканей солидного компонента ОЯ и миометрия.

Также получили параметры оценки ДМРТКУ солидного компонента ОЯ относительно аналогичных параметров миометрия:

- коэффициент АУ (КАУ) отношения АУ солидного компонента ОЯ к АУ миометрия;
- коэффициент ППИС (КППИС) отношения ППИС солидного компонента ОЯ к ППИС миометрия;
- коэффициент МНК (КМНК) отношения МНК солидного компонента ОЯ к МНК миометрия;
- коэффициент НППК₆₀ (КНППК₆₀) отношения НППК₆₀ солидного компонента ОЯ к НППК₆₀ ткани миометрия.

Провели анализ ROC-кривых (receiver operator curves) с вычислением значений чувствительности, специфичности и с проверкой гипотез о неравенстве долей по критерию хи-квадрат. Проверку гипотез о различиях среднего проводили по непараметрическому критерию Манна-Уитни. При необходимости поправки на множественные сравнения использовался метод коррекции Холма–Бонферрони.

Обработку и статистический анализ полученных данных провели при помощи программы StatSoft Statistica v. 10, а также бесплатных библиотек Pандас, Scipy и Statsmodels для языка программирования Python v. 3.7 (Python Software Foundation).

Результаты исследования

Подробные результаты морфологических признаков ОЯ по данным МРТ приведены в табл. 2. Были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) между группами ДОЯ и ЗОЯ по таким признакам, как: сторонность поражения, максимальный размер ОЯ,

Таблица 2

Сравнительная характеристика ДОЯ и ЗОЯ по данным МРТ

Морфологические признаки по данным МРТ	ДОЯ (n = 16)	ЗОЯ (n = 34)	Уровень критерий достоверности различий
Максимальный размер ОЯ, см	10,1 (± 2,9)	21,2 (± 4,9)	$p < 0,001$
Двустороннее поражение ОЯ	3 (18,75% от общего количества пациентов с ДОЯ)	24 (70,59% от общего количества пациентов с ЗОЯ)	$p = 0,003$
Форма: – круглая и овальная – неправильная	12 (75%) 4 (25%)	6 (17,65%) 28 (82,35%)	$p < 0,001$
Контур: – четкие – нечеткие	16 (100%) 0 (0%)	9 (26,47%) 25 (73,53%)	$p < 0,001$
Структура: – кистозная – кистозно-солидная – солидная	6 (37,5%) 3 (18,75%) 7 (43,75%)	1 (2,94%) 32 (94,12%) 1 (2,94%)	$p < 0,001$
Наличие асцита: – есть – нет	2 (12,5%) 14 (87,5%)	19 (55,89%) 15 (44,12%)	$p = 0,003$
Перитонеальные отсевы: – есть – нет	0 (0%) 16 (100%)	20 (58,82%) 14 (41,18%)	$p < 0,001$
Наличие перегородок: – есть – нет	7 (43,75%) 9 (56,25%)	20 (58,82%) 14 (41,18%)	Различия недостоверны

Опухоли придатков матки

структуры и формы ОЯ. Двусторонность ОЯ, наиболее крупные размеры и кистозно-солидная структура, а также перитонеальные отсеки, асцит, нечеткие контуры и неправильная форма ОЯ были характерны для ЗОЯ. Достоверных различий по наличию септ между ДОЯ и ЗОЯ не было выявлено.

При ЗОЯ на T2-ВИ статистически достоверно ($p = 0,001$) были более высокие средние арифметические значения ИС, чем в группе ДОЯ (ЗОЯ — $279,7 \pm 82,37$ и ДОЯ — $201,43 \pm 108,37$) и большая однородность ИС (табл. 3). На T2-ВИ солидная часть ЗОЯ чаще имела более высокую ИС по сравнению с миометрием, чем при ДОЯ (табл. 4).

В нашей работе не было выявлено достоверных различий во влиянии на ИС между МРКС гадолиамид и гадобутрол.

В группе пациенток с ЗОЯ III тип кривой был в 23 (75,6%) наблюдениях (рис. 6), II тип

кривой — в 11 (24,4%) и I тип кривой — ни в одном наблюдении. Пять пациенток с ПОЯ имели II тип кривой (рис. 7), но они были исключены из анализа ввиду их малого числа. В группе больных ДОЯ у 5 пациенток был III тип кривой (28,6%), у 1 (4,8%) — II тип и у 10 (66,7%) — I тип кривой (рис. 8). У женщин БПЯ в единичных случаях яичники имели I или II тип кривых ДМРТКУ (рис. 9), но чаще вообще не накапливали МРКС.

При сравнении ДОЯ и ЗОЯ были выявлены статистически значимые различия всех параметров ДМРТКУ солидного компонента ОЯ, приведенных к параметрам миометрия: КАУ, КПИС, КМНК, КНППК₆₀. Медианные значения КАУ составили: для БПЯ — 0,50 (интерквартильная ширина 0,39–0,60); для ДОЯ — 0,47 (интерквартильная ширина 0,40–0,66); для ЗОЯ — 0,76 (интерквартильная ширина 0,61–0,90). Обнаружена статистически значимая раз-

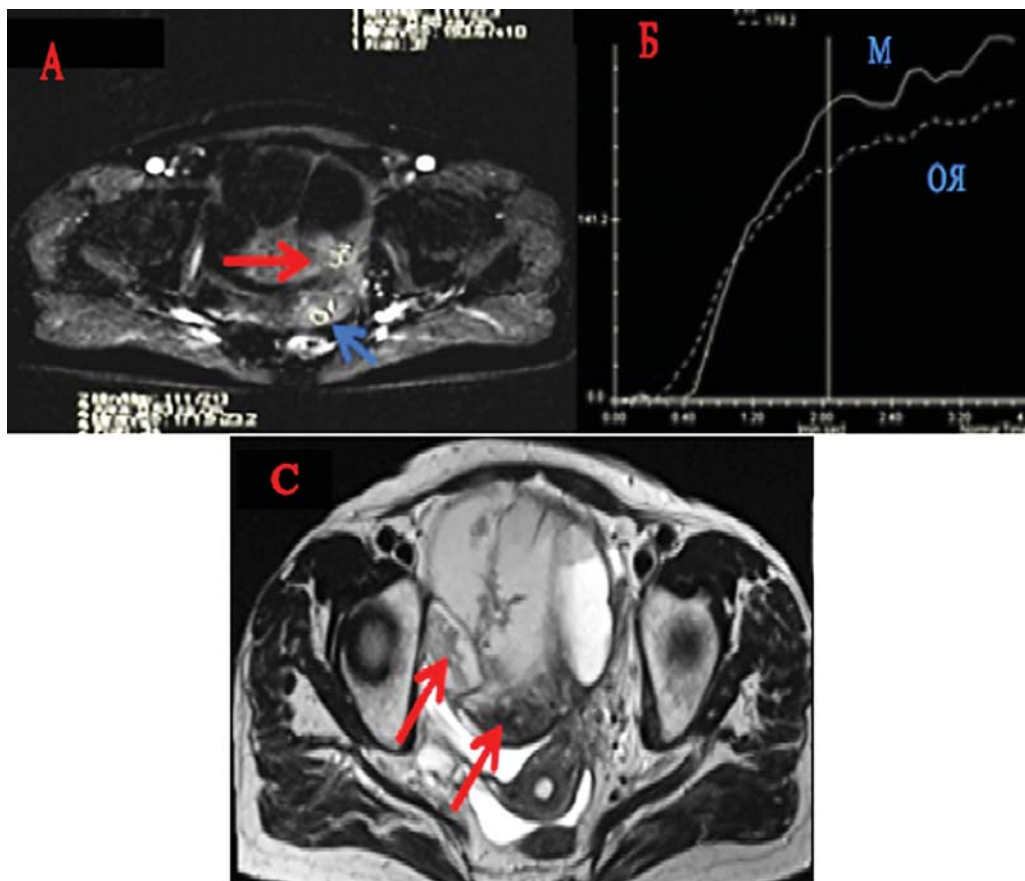


Рис. 6. Женщина 56 лет, муцинозная аденокарцинома яичников. На T2-ВИ отмечается объемное образование кистозно-солидной структуры (С — красная стрелка). После введения МРКС на T1-ВИ (А, Б) образование показало постепенное более быстрое активное изменение сигнала МРТ солидного компонента образования по сравнению с неизменной тканью миометрия — III тип динамической кривой (Б — ОЯ, М)

Таблица 3

Сравнение ИС на T2-ВИ солидной части ОЯ с нормированием к ИС ткани миометрия в группах с ЗОЯ и ДОЯ

Количество пациенток	Среднее значение	Медиана	Минимальное значение	Максимальное значение	Стандартное отклонение
ДОЯ (n = 16)	219,5350	201,4250	62,89000	410,2900	108,3738
ЗОЯ (n = 34)	258,4650	279,7100	110,5900	390,3200	82,36671

Таблица 4

Визуальная оценка ИС на T2-ВИ солидной части ОЯ в сравнении с ИС миометрия в группах с ЗОЯ и ДОЯ

Количество пациенток	Гипоинтенсивные	Изоинтенсивные	Гиперинтенсивные
ДОЯ (n = 16)	7 (43,75% от общего количества пациентов с ДОЯ)	3 (18,75%)	6 (37,5%)
ЗОЯ (n = 34)	2 (5,88% от общего количества пациентов с ДОЯ)	3 (8,82%)	29 (85,29%)

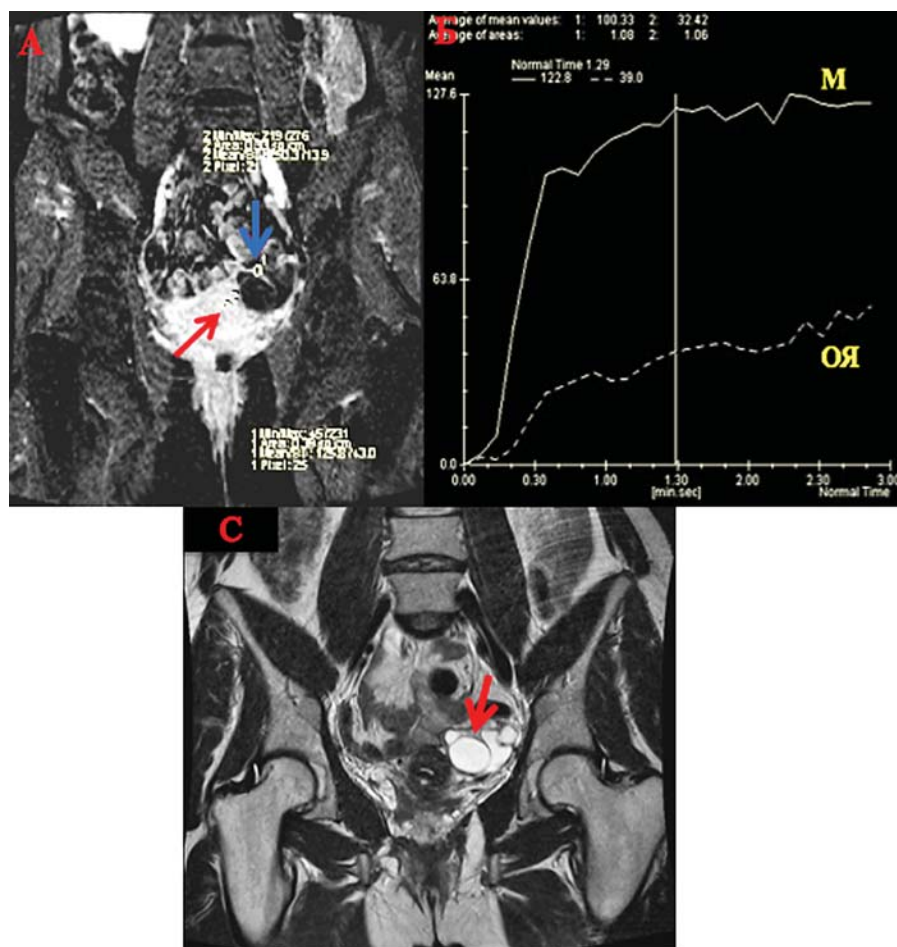


Рис. 7. Женщина 52 лет, серозная ПОЯ. На T2-ВИ (С) в левом яичнике определяется кистозно-солидное ОЯ с пристеночными разрастаниями и толстыми неровными перегородками (красная стрелка). После введения МРКС на T1-ВИ (А, Б) образование показало постепенное начальное усиление интенсивности сигнала МРТ, сравнимое с неизменной тканью миометрия — II тип динамической кривой (Б — ОЯ, М)

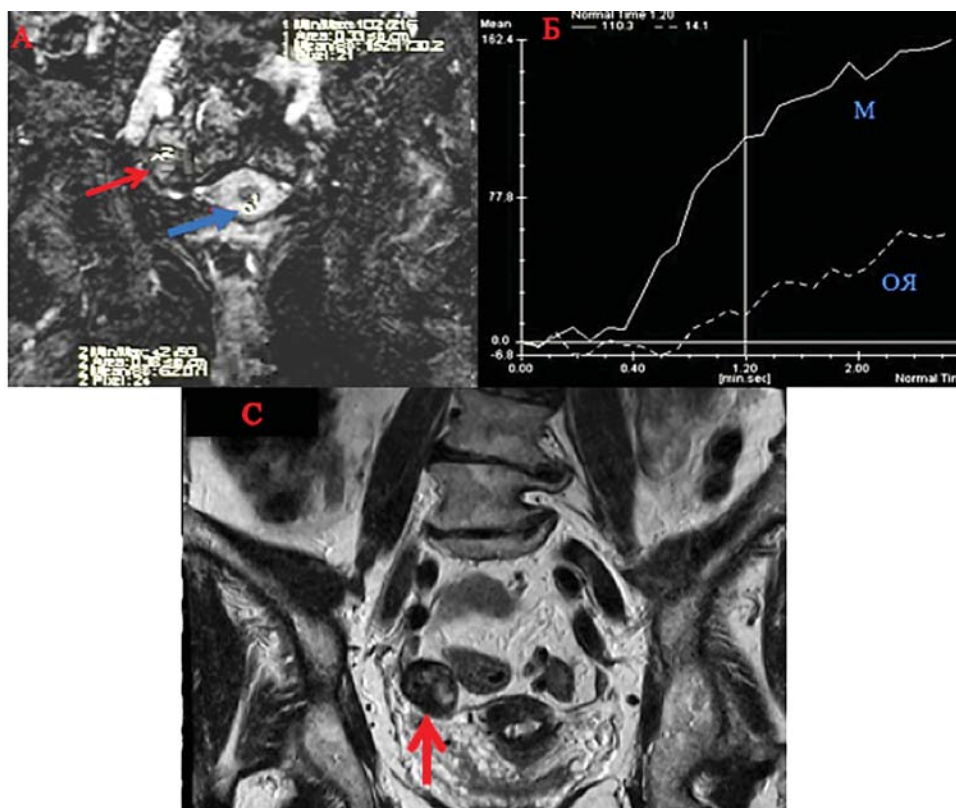


Рис. 8. Женщина 43 лет, фиброма правого яичника. На T2-ВИ (С) в правом яичнике определяется объемное образование преимущественно солидной структуры, с четкими и ровными контурами (красная стрелка). После введения МРКС на T1-ВИ (А) с подавлением сигнала от жира на графическом изображении зависимости интенсивности сигнала МРТ из-за накопления МРКС в зависимости от времени (в секундах) (Б) образование показало менее активное накопление МРКС по сравнению с неизменной тканью миометрия, что соответствует I типу динамической кривой (Б — ОЯ, М)

ница КАУ между ДОЯ и ЗОЯ ($p < 0,01$), а между БПЯ и ДОЯ достоверной разницы не было выявлено. Результаты полуколичественного анализа параметров ДМРТКУ приведены на рис. 10, 11.

ROC-кривые параметров ДМРТКУ показали (рис. 12), что КНППК₆₀ был наиболее статистически значимым фактором в дифференциальной диагностике ДОЯ и ЗОЯ с чувствительностью 82% и специфичностью 91%. Оптимальное критическое значение (cut-off) подбирали с помощью критерия Йондена (Youden).

Обсуждение результатов

Для ЗОЯ в отличие от ДОЯ свойственны: двусторонность поражения яичников, более крупные размеры опухоли, кистозно-солидный характер структуры, более высокий сигнал от солидного компонента ЗОЯ на T2-ВИ по отно-

шению к миометрию, наличие перитонеальных отсеков и асцита в области малого таза.

Онкологический неоангиогенез — это процесс активного формирования новых неправильных кровеносных сосудов, необходимых для развития опухоли, ее прогрессирования и появления метастазов. Неоангиогенез регулируется опухолевыми ангиогенными факторами, такими как фактор роста эндотелия сосудов и его рецепторов [9]. ЗОЯ обычно гипervasкулярны, с незрелыми и хрупкими сосудами, что увеличивает проницаемость их стенки, тогда как гиповаскулярный тип характерен для ДОЯ [8]. Химиотерапия влияет именно на васкуляризацию ОЯ, в связи с чем ДМРТКУ имеет преимущество еще и для мониторинга пациентов при химиотерапии [10]. Общая точность выявления ОЯ на изображениях МРТ после введения МРКС достигала 90%, однако критерии дифференциальной диагностики ДОЯ

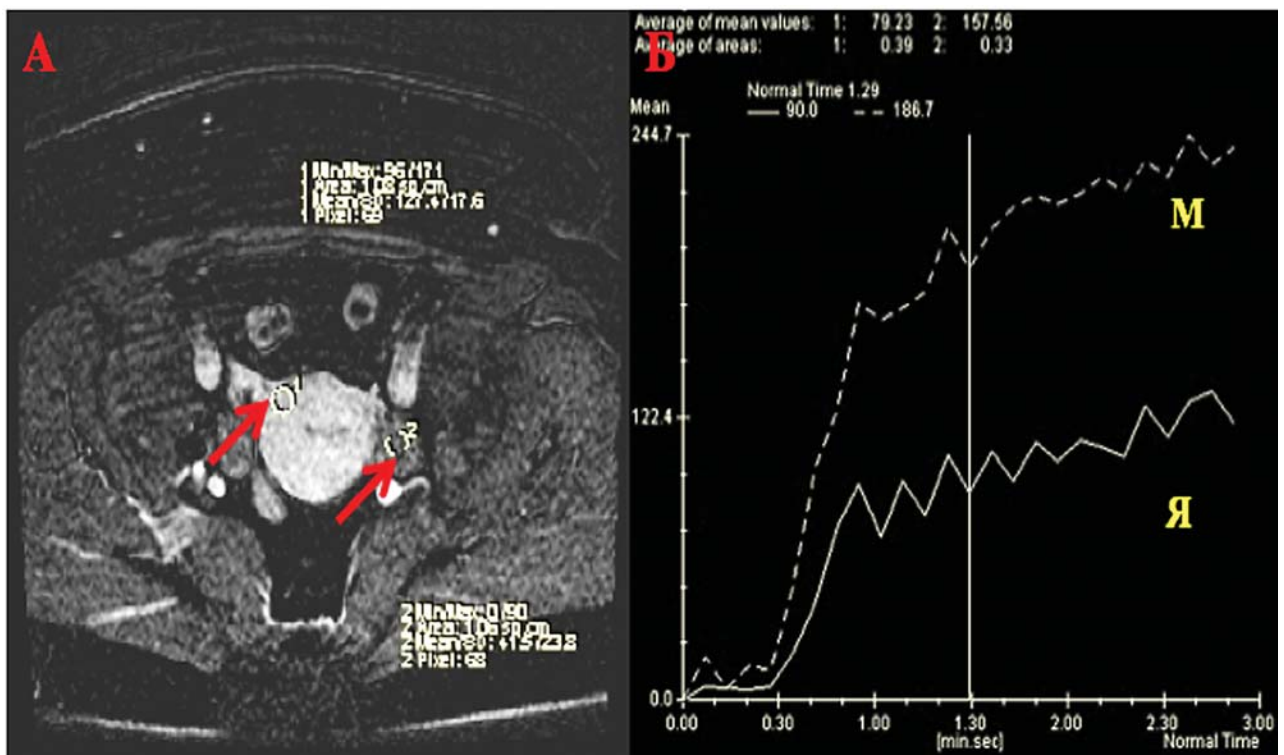


Рис. 9. Женщина 28 лет без признаков неопластического процесса яичников. После введения МРКС на T1-ВИ (А, Б) неизменный яичник показал менее активный рост интенсивности сигнала МРТ по сравнению с неизменной тканью миометрия (Б — Я, М) — II тип динамической кривой

и ЗОЯ представлены не были [11]. Некоторые ДОЯ (например, гормонопродуцирующие) и яичники после острого/хронического воспаления (при грануляции или регенерации) могут накапливать МРКС с соответствующим изменением ИС на T1-ВИ в отсроченную фазу [10]. В результате эти ОЯ ошибочно интерпретировали как ЗОЯ. Учитывая неизбежность накопления водорастворимых МРКС яичниками, ДМРТКУ должно характеризовать ангиогенез ОЯ больше, чем простое накопление МРКС в отсроченную фазу [11].

В отечественной литературе удалось найти единичную работу [16], в которой проведен полуколичественный анализ параметров ДМРТКУ в диагностике образования при сравнении накопления МРКС в ОЯ по отношению к грушевидной мышце. Для стандартизации параметров распределения МРКС было определено, что рост ИС в неизменной грушевидной мышце на T1-ВИ после в/в введения МРКС более 115% по сравнению с исходным состоянием можно считать критерием правильного распределения препарата, достаточным для

Параметры ДМРТКУ	ЗОЯ			ДОЯ			БПЯ			p-value между ЗОЯ&ДОЯ	p-value между ДОЯ&БПЯ	p-value между ЗОЯ&ДОЯ +БПЯ
	Медианное значение	1 квартиль	3 квартиль	Медианное значение	1 квартиль	3 квартиль	Медианное значение	1 квартиль	3 квартиль			
КАУ	0,76	0,61	0,90	0,47	0,40	0,66	0,50	0,39	0,60	0,0068	0,37	0,001
КППИС	0,84	0,68	1,05	1,45	1,26	2,13	1,61	1,44	2,18	0,001	0,25	0,001
КМНК	0,96	0,30	2,02	0,23	0,13	0,35	0,20	0,13	0,32	0,006	0,41	0,002
КНПК60	0,91	0,61	1,20	0,30	0,14	0,42	0,31	0,26	0,08	0,0003	0,477	0,001

Рис. 10. Сравнение полуколичественных параметров ДМРТКУ БПЯ, ДОЯ и ЗОЯ

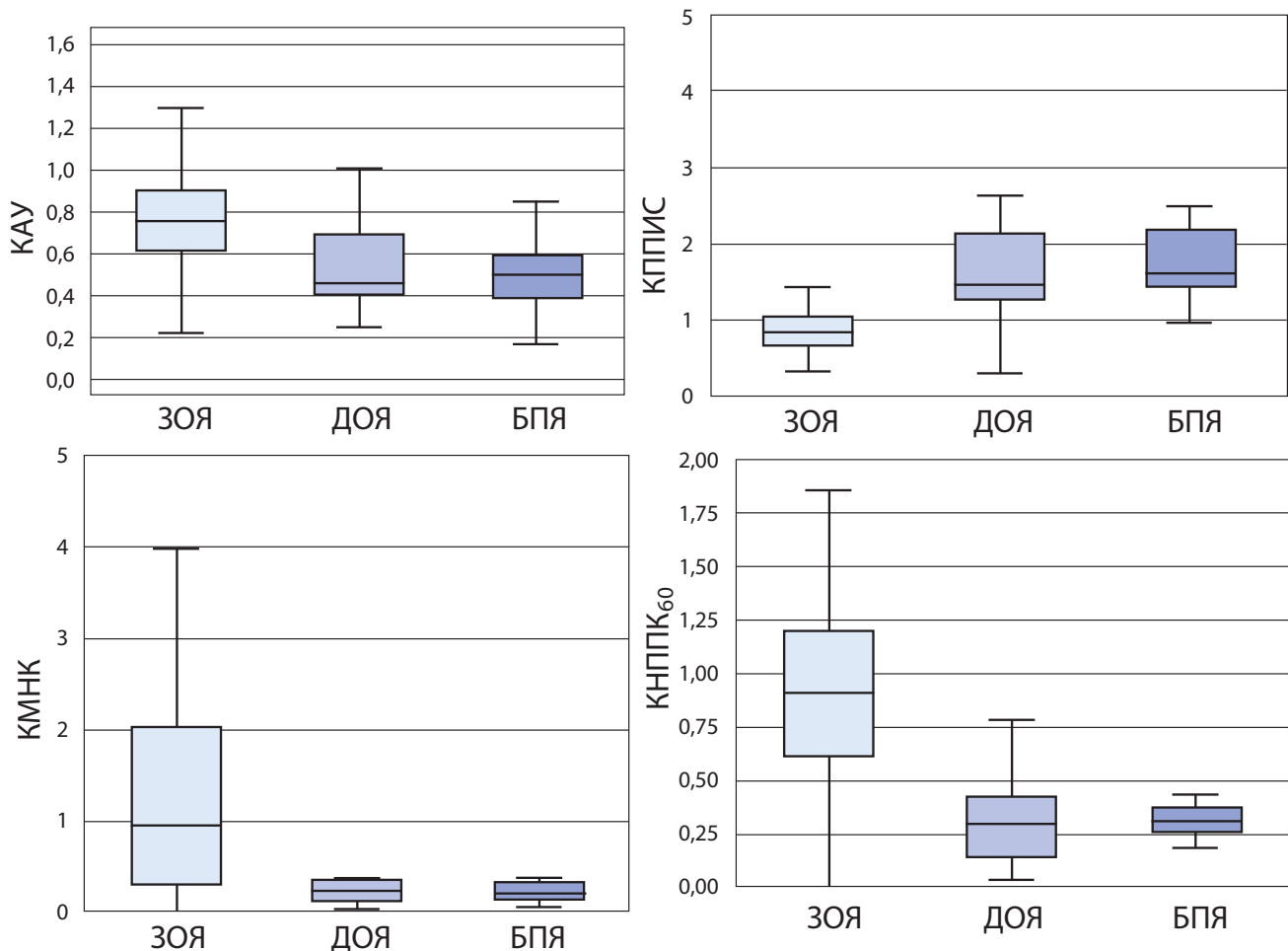


Рис. 11. Диаграмма размахов коэффициентов АУ, ППИС, МНК и НППК₆₀ после в/в введения МРКС для БПЯ, ДОЯ и ЗОЯ, которая отображает медиану (линия внутри прямоугольника), первый и третий квартили (нижняя и верхняя границы прямоугольников). Длина «усов» соответствует 1,5 интерквартильного размаха; ромбами обозначены выбросы (значения за пределами 1,5) интерквартильного размаха

проведения фармакокинетического анализа. Показано, что АУ было выше у ЗОЯ — 165%, чем у ДОЯ — 68,2% ($p < 0,001$) и пограничных ОЯ — 82,7% ($p < 0,01$). Диагностические показатели параметров ДМРТКУ при полуколичественном анализе составили: точность — 93,4%, чувствительность — 95,1%.

ДМРТКУ с расчетом полуколичественных параметров ВКИС [12], по нашим данным, оказалась доминантной методикой дифференциальной диагностики ОЯ. При этом следует также учитывать тип ВКИС: III тип динамической кривой, в основном характерен для ЗОЯ, а I тип кривой — почти исключительно для ДОЯ (см. рис. 8). Однако тип ВКИС не позволил достоверно дифференцировать ДОЯ и БПЯ. В единичных случаях пациентки БПЯ имели I тип динамической кривой

(рис. 9), что снизило достоверность дифференциальной диагностики ДОЯ и БПЯ. Однако ДОЯ и БПЯ вполне можно достоверно дифференцировать по морфо-анатомическим признакам.

По данным X. Li и соавт. (2015), II тип динамической кривой был специфичен для ПОЯ: из 79 пациенток 16 с ПОЯ имели II тип динамической кривой [13], но все же параметры ДМРТКУ не имели статистически достоверных отличий в группах ДОЯ и ПОЯ [8]. Оценить отличие параметров ДМРКУ у пациенток с ПОЯ от ДОЯ и ЗОЯ в нашей работе не представилось возможным, так как всего было 5 таких наблюдений ПОЯ, что недостаточно для полноценного и статистически достоверного анализа. Тем не менее отметим, что у всех этих 5 женщин наблюдали II тип динамической кривой.

Параметры ДМРТКУ	AUC	Cutoff	Youden index	Чувствительность	Специфичность
КАУ	0.76	0.63	0.51	73	78
КППИС	0.82	1.05	0.63	76	87
КМНК	0.74	0.39	0.57	73	84
КНППК60	0.86	0.50	0.72	82	91

Рис. 12. Результаты ROC-анализа полуколичественных параметров ДМРТКУ

Наиболее важным критерием дифференциальной диагностики ДОЯ и ЗОЯ оказался полуколичественный параметр ДМРТКУ КАУ. Значение КАУ связано с количеством МРКС в кровеносных сосудах ОЯ, и, по нашим данным, медиана КАУ была выше у ЗОЯ (0,76), чем у ДОЯ и БПЯ (0,47 и 0,50) с $p < 0,001$, что совпадает с результатами других исследований [14, 15]. Вариабельность величин КАУ скорее всего вызвана особенностями ангиогенеза. Например, сосуды ЗОЯ имеют типичную структуру для онкологического ангиогенеза, потому что эндотелиальные клетки меняют форму и неплотно прилегают к друг другу, образуя просветы. Рост

опухоли увеличивает проницаемость кровеносных сосудов в опухоли, что определяет более быстрое проникновение МРКС в интерстициальное пространство в большом количестве. ДОЯ имеют нормальную сеть кровеносных сосудов или даже сниженный кровоток, что приводит к менее активному и более медленному накоплению МРКС в этих ОЯ [7].

По данным ROC-анализа, показатель КНППК₆₀ позволил достоверно со специфичностью 91% и чувствительностью 82% дифференцировать ДОЯ и ЗОЯ: КНППК₆₀ ниже 0,5 более характерен для ДОЯ и выше 0,5 — для ЗОЯ (рис. 13).

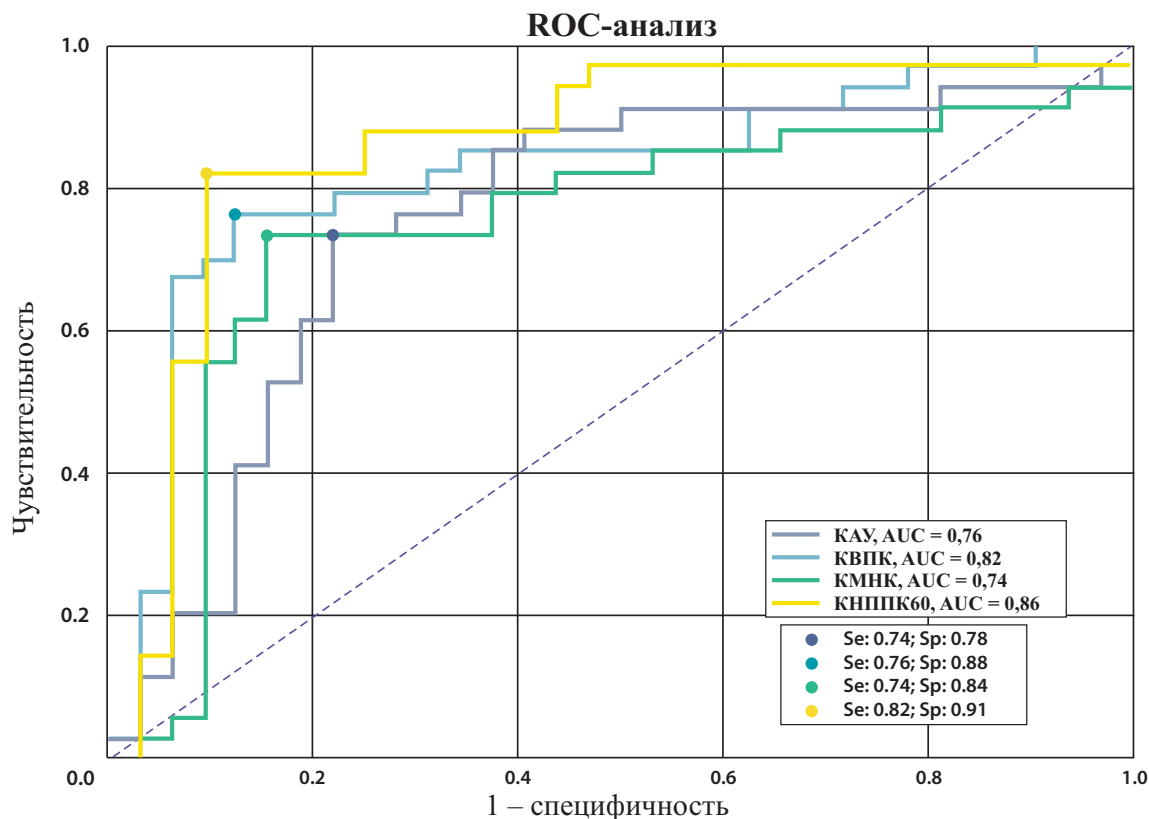


Рис. 13. Результаты ROC-анализа для коэффициентов АУ, ППИС, МНК и НППК₆₀ для дифференциальной диагностики ДОЯ и ЗОЯ

Заключение

ДМРТКУ позволяет с высокой степенью достоверности дифференцировать ЗОЯ и ДОЯ до операции, опираясь на различия типов и фармакокинетических параметров динамических кривых изменений МР-сигнала на T1-ВИ в солидном компоненте ОЯ при накоплении

МРКС. Для ДОЯ характерен I тип динамической кривой, а для ЗОЯ — III тип. Коэффициент КНППК₆₀ ДМРТКУ оказался достоверно выше в группе ЗОЯ. Только комплекс всех данных, полученных при рутинном МРТ и МРТ с ДМРТКУ, позволяет надежно дифференцировать тип ОЯ на дооперационном этапе.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ferlay J., et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer.* 2015;136:E359–E386.
2. Злокачественные новообразования в России в 2015 году / Под ред. А.Д. Каприна и др. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017.
3. *Sahaib S.A., et al.* The role of magnetic resonance imaging and ultrasound in patients with adnexal masses. *Clinical Radiology.* 2005;60(3):340–348. doi.org/1016/j.crad.2004.09.007.
4. *Wang F., et al.* CA-125-indicated asymptomatic relapse confers survival benefit to ovarian cancer patients who underwent secondary cytoreduction surgery. *J Ovarian Res.* 2013;6: 14–20. doi: 10.1186/1757–2215–6-14.
5. *Levine D., et al.* Management of asymptomatic ovarian and other adnexal cysts imaged at US. // Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. Epub 2010 May 26. Sep; 256(3):94354–62.
6. *Pietro V.F., et al.* MRI of ovarian masses: classification and differential diagnosis insights imaging. Published online 2016 Feb;7(1):21–41. doi: 10.1007/s13244–015–0455–4.
7. *Li H.M., et al.* The value of dynamic contrast-enhanced MRI in characterizing complex ovarian tumors. *Journal of Ovarian Research.* 2017;10:4–12. doi 10.1186/s13048–017–0302-y.
8. *Thomassin-Naggara I., et al.* Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: a useful tool for characterizing ovarian epithelial tumors. *J Magn Reson Imaging.* 2008;28(1):111–120.
9. *Carmeliet P.* VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer. *Oncology.* 2005;69 (3):4–10.. doi: 10.1159/000088478.
10. *Thomassin-Naggara I., et al.* Value of dynamic enhanced magnetic resonance imaging for distinguishing between ovarian fibroma and subserous uterine leiomyoma. *J Comput Assist Tomogr.* 2007;31(2):236–242.
11. *Chen J., et al.* Computed tomography and magnetic resonance imaging features of ovarian fibrothecoma. *Oncol Lett.* 2017 Jul;14(1):1172–1178. doi:10.3892/ol.2017.6228.
12. *Shan J., et al.* Value of dynamic enhanced MR imaging in the differential diagnosis of benign and malignant ovarian tumors. *Chin J Radiol.* 2003;37(11):1001–1016.
13. *Li X., et al.* The clinical value of dynamic contrast-enhanced MRI in differential diagnosis of malignant and benign ovarian lesions. *Tumor Biol.* 2015;36(7):5515–5522.
14. *Bernardin L., et al.* Effectiveness of semi-quantitative multiphase dynamic contrast-enhanced MRI as a predictor of malignancy in complex adnexal masses: radiological and pathological correlation. *Eur. Radiol.* 2012;22(4):880–890.
15. *Mansour S.M., et al.* Semi-quantitative contrast-enhanced MR analysis of indeterminate ovarian tumors: when to say malignancy? *Br J Radiol.* 2015;88 (1053):150–159. doi:10.1259/bjr.20150099.
16. *Солопова А.Е.* Магнитно-резонансная томография. Новые возможности мультипараметрической оценки образований яичника // I Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению». 21 мая 2016. — С. 151–154.

АВТОРЫ

Олимов Бехруз Парвизович, аспирант кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ВПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, e-mail: AlimovBP90@gmail.com

Olimov Bekhruz P., Postgraduate Student, Department of Radiology, Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, Ministry of Healthcare of Russian Federation, 125993, Moscow, Barrikadnaya st., 2/1, e-mail: AlimovBP90@gmail.com

Берегов Михаил Михайлович, ординатор кафедры лучевой диагностики и терапии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, e-mail: mikhailberegov@gmail.com

Beregov Mikhail M., radiology resident in «Russian National Research Medical University», Ministry of Healthcare of Russian Federation, 117997, Moscow, Ostrovityanov st., 1, e-mail: mikhailberegov@gmail.com

Коссов Филипп Андреевич, аспирант кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ВПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, e-mail: Fil-doc@yandex.ru

Kossov Filipp A., Postgraduate Student, Department of Radiology, Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, Ministry of Healthcare of Russian Federation, 125993, Moscow, Barrikadnaya st., 2/1, e-mail: Fil-doc@yandex.ru

Лаптева Мария Георгиевна, врач-рентгенолог рентгенодиагностического отделения НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: mglapteva@inbox.ru

Lapteva Mariia G., radiologist, Radiology Department The Research Institute of Clinical and Experimental Radiology FSBI «N.N. Blokhin National Medical Research Centre of oncology» of the Health Ministry of Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: mglapteva@inbox.ru

Стрельцова Ольга Николаевна, кандидат медицинских наук, рентгенодиагностическое отделение НИИ КиЭР, ФГБУ «НМИЦО им Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: dr.streltsova@gmail.com

Streltsova Olga N., Candidate of Medical Science, Department of Radiology, «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of Oncology» Ministry of Healthcare of Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: dr.streltsova@gmail.com

Паниченко Игорь Валерьянович, доктор медицинских наук, отделение радиохирургии НИИ клинической онкологии, ФГБУ «НМИЦО им Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: igorronc@mail.ru

Panichenko Igor V., Ph.D, Department of Radiosurgery, Clinical Oncology Research Institute, «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of Oncology» Ministry of Healthcare of Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: igorronc@mail.ru

Панов Вадим Олегович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник рентгенодиагностического отделения НИИ КиЭР, ФГБУ «НМИЦО им Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: vopanov@gmail.com

Panov Vadim O., Candidate of Medical Science, Senior Clinical Researcher Department of Radiology, «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of Oncology» Ministry of Healthcare of Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: vopanov@gmail.com

Жордания Кирилл Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник гинекологического отделения ФГБУ «НМИЦО им Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: kiazoz2@yandex.ru

Zhordania Kirill I., MD, Ph.D, DSc, Professor, Department of Gynecology, «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of Oncology» Ministry of Healthcare of Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: kiazoz2@yandex.ru

Тюрин Игорь Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник рентгенодиагностического отделения НИИ КиЭР, ФГБУ «НМИЦО им Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: igortyurin@gmail.com

Tyurin Igor E., MD, Ph.D, DSc, Professor Department of Radiology, «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of Oncology» Ministry of Healthcare of Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: igortyurin@gmail.com