

ПРОГНОЗ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Т.А. Берген¹, В.А. Фокин², Г.Е. Труфанов², А.В. Смагина³, И.А. Соинов¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ ФГБОУ ВО НГМУ (Новосибирский государственный медицинский университет) Минздрава России, г. Новосибирск

Цель исследования. Оценить значимость диффузионных методик магнитно-резонансной томографии (МРТ) в прогнозировании течения и исхода заболевания на основании оценки зоны перифокальной инфильтрации при заболеваниях органов таза у женщин.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ исследований органов таза у женщин, выполненных на МР-томографе с индукцией поля 1,5 Тесла. Всего обследовано 1730 пациентов с патологией органов таза; для гармонизации групп применен метод псевдорандомизации (propensity score matching — PSM), после чего выделена группа онкологической патологии ($n = 165$), как группа сравнения выделена группа неопухолевой патологии ($n = 165$).

Результаты. Проведено межгрупповое сравнение параметров МРТ при патологии органов таза у женщин с использованием линейного регрессионного анализа и построением ROC-кривых. В работе установлено, что вероятность неблагоприятного исхода при таких опухолях таза, как рак яичников, тела и шейки матки, связана со значениями измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) от зоны перифокальных изменений. Так, при раке яичников ухудшение прогноза связано с регистрацией значения ИКД от зоны перифокальной инфильтрации выше чем $0,7 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ (чувствительность 93,7%, специфичность 52,1%); при раке тела матки — выше чем $0,3 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ (чувствительность 88,7%, специфичность 54,8%). Если при раке шейки матки значение ИКД от зоны перифокальной инфильтрации составляет более чем $1,1 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$, увеличивается вероятность ухудшения (чувствительность 80,3%, специфичность 52,2%).

Заключение. В протоколы МР-исследований органов таза при онкогинекологической патологии необходимо включать диффузионно-взвешенные изображения с обязательным построением карт ИКД. Оценке должны подвергаться значения ИКД не только от основного очага, но и от перифокальных изменений. При повышении значений ИКД от зоны перифокальной инфильтрации при онкогинекологической патологии снижается вероятность благоприятного исхода.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография (МРТ), измеряемый коэффициент диффузии (ИКД), онкология, рак яичников, рак тела матки, рак шейки матки, рак кишки.

PROGNOSIS OF THE COURSE AND OUTCOME OF THE DISEASE BASED ON THE FINDINGS OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MRI) IN GYNECOLOGIC ONCOLOGY

T.A. Bergen¹, V.A. Fokin², G.E. Trufanov², A.V. Smagina³, I.A. Soynov¹

¹ Federal State Budgetary Institution «E.N.Meshalkin National Medical Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² Federal State Budgetary Institution «V.A.Almazov National Medical Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University (NSMU) of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Objective of the study is to evaluate the significance of diffusion techniques of magnetic resonance imaging (MRI) in the prognosis of the course and outcome of the disease based on the assessment of the perifocal infiltration area in pelvic organ disorders in females.

Materials and Methods. Retrospective analysis of the examinations of pelvic organs of females performed on magnetic resonance scanner (MRI scanner) with the field induction of 1,5 Tesla was carried out. Totally 1730 patients with pelvic organ pathology had undergone examination, to harmonize the groups propensity score matching analysis technique was applied, after which a group of cancer pathology ($n = 165$) was identified, and a group of non-tumor pathology was identified as a comparison group ($n = 165$).

Results. Intergroup comparison of magnetic resonance imaging (MRI) parameters of patients with pelvic organ diseases, using linear regression analysis and ROC-curve plotting, was conducted. In the course of this study it was discovered that the probability of unfavourable outcome in such pelvic tumors as ovarian cancer, endometrial and cervical cancer is related to the values of apparent diffusion coefficient (ADC) from the area of perifocal changes. Thus, in ovarian cancer worsening of prognosis is associated with the registration of the value of apparent diffusion coefficient (ADC) from the area of perifocal infiltration being higher than $0,7 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ (sensitivity 93,7%, specificity 52,1%); in endometrial cancer — higher than $0,3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ (sensitivity 88,7%, specificity 54,8%). If in cervical cancer the value of apparent diffusion coefficient (ADC) from the area of perifocal infiltration makes up more than $1,1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$, the likelihood of worsening increases (sensitivity 80,3%, specificity 52,2%).

Conclusion. The protocols of pelvic organ magnetic resonance imaging (MRI) examinations in gynecologic malignancies must include diffusion-weighted imaging with mandatory apparent diffusion coefficient (ADC) mapping. Values of apparent diffusion coefficient (ADC) should be assessed not only from the main focal lesion, but from the area of perifocal changes as well. The probability of a favourable outcome in gynecologic malignancy declines with an increase in the values of apparent diffusion coefficient (ADC) from the area of perifocal infiltration.

Keywords: magnetic resonance imaging, MRI, apparent diffusion coefficient, ADC, oncology, ovarian cancer, endometrial cancer, cervical cancer, colon cancer.

Введение

Нанастоящий момент магнитно-резонансная томография (МРТ) становится доступнее в клинической практике и поэтому все больше используется для диагностики заболеваний органов таза [1]. Стоит отметить, что в мировой клинической практике МРТ является необходимым методом для оценки локальной распространенности процесса при раке шейки матки, раке прямой кишки [2, 3]. Помимо этого, по данным литературы, при верификации рецидива рака яичников МРТ может выступить биомаркером [4].

При онкологической патологии важно оценить не только локальное распространение, но и прогноз течения и исхода заболевания уже на этапе диагностики. В мировой литературе есть много работ, которые исследуют предикторы исхода различных заболеваний, особенную важность это имеет при сердечно-сосудистой [5, 6] и онкологической патологиях как самых частых причинах летальности населения. Однако использование МРТ для прогнозирования течения и исхода онкологических заболеваний только начинает свое развитие. На данный момент имеется очень небольшое коли-

чество работ, которые изучают возможности МРТ как метода, позволяющего прогнозировать течение и исход заболевания [7, 8], эти работы демонстрируют высокую прогностическую значимость МРТ [7, 9].

Цель исследования. Оценить значимость диффузионных методик МРТ в прогнозировании течения и исхода заболевания на основании оценки зоны перифокальной инфильтрации при заболеваниях органов таза у женщин.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ исследований органов таза у женщин, выполненных на МР-системе Achieva 1,5 Тесла (Philips, Нидерланды). Всего обследованы 1730 пациентов с патологией органов таза, выделена группа онкологической патологии, как группа сравнения выделена группа неопухольевой патологии. Для гармонизации групп применен метод псевдорандомизации (propensity score matching — PSM) — эффективный способ устранения конфаундинг-эффекта различных факторов, искажающих результаты при сравнении наблюдаемых групп в обсервационных исследованиях. Группа онкологической патологии после PSM составила 165 женщин и включала следующие патологии: рак яичников ($n = 39$), рак тела

Таблица 1

Антропометрические данные пациентов в группах онкологической и неопухолевой патологии

Характеристики	Не опухоли (n = 165)	Опухоли (n = 165)	d	P value
Возраст	57 (45; 66)	57 (45; 66)	-0,08	0,90
Масса тела	60 (58; 68)	60 (58; 68)	-0,46	0,84
Рост	165 (163; 169)	165 (163; 169)	0,033	0,92
Площадь поверхности тела	1,65 (1,61; 1,76)	1,66 (1,61; 1,77)	0,035	0,85

матки ($n = 40$), рак шейки матки ($n = 49$), рак прямой кишки ($n = 37$). Группа с неопухолевой патологией также включила 165 женщин, из них: воспалительные изменения ($n = 41$), спаечный процесс ($n = 75$), другая неопухолевая патология ($n = 49$) включила такие изменения, как неопухолевые кистозные структуры таза и эндометриоз. Антропометрические данные пациентов (возраст, масса тела, рост и площадь поверхности тела) после PSM не различались между группами онкологической и неопухолевой патологии (табл. 1).

Статистический анализ

Статистический анализ (табл. 2) проводился с помощью программы Stata 13 (Stata Corp LP, College Station, США). Проверка гипотезы о нормальности распределения признаков производилась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Условие равенства дисперсий распределений признаков проверялось с помощью расчета критерия Левена. Качественные переменные пред-

ставлены в виде чисел (%). Количественные переменные представлены в виде медианы (25; 75 перцентиль), если не указаны другие (Q1; Q3). Для определения достоверности различий парных сравнений применялись: в группах номинальных данных — непараметрический критерий МакНемара, в группах порядковых данных — непараметрический критерий знаков Уилкоксона. Для определения достоверности различий межгрупповых (независимых) сравнений применялись: в группах номинальных данных — критерий Фишера, в группах порядковых данных — непараметрический U-критерий Манна–Уитни. При регрессионном анализе для выявления предикторных переменных при бинарной переменной отклика использовались простая и множественная логистическая регрессия. Для соотношения между долями объектов от общего количества носителей признака был выполнен ROC-анализ. Уровень значимости для всех используемых методов установлен как $p < 0,05$.

Таблица 2

Сравнение патологий органов таза, характеристики зоны перифокальной инфильтрации. Представлены медиана (25; 75 перцентиль) или числовой показатель (%)

Характеристики	Воспалительные изменения N = 41	Спаечный процесс N = 75	Другая неопухолевая патология N = 49	Рак яичников N = 39	Рак тела матки N = 40	Рак прямой кишки N = 37	Рак шейки матки N = 49	P
Наличие зоны перифокальной инфильтрации	41 (100%)	35 (46,6%)	45 (91,8%)	29 (74,3%)	26 (65%)	35 (94,6%)	42 (85,7%)	0,0001
Максимальный размер зоны перифокальной инфильтрации (см)	1,2 (1,1;1,5)	0,2 (0;0,8)	0,7 (0,5;0,8)	0,8 (0;1,5)	0,4 (0;0,85)	1,1 (0,7;1,3)	0,9 (0,5;1,2)	0,0001
Ограничение диффузии от зоны перифокальной инфильтрации	39 (95,1%)	16 (23,3%)	3 (6,1%)	17 (43,6%)	17 (42,5%)	31 (83,8%)	27 (55,1%)	0,0001
Значение ИКД от зоны перифокальной инфильтрации ($\times 10^{-3}$ мм ² /с)	0,68 (0,45;1,1)	0,03 (0;0,28)	0,26 (0,23;0,33)	0,28 (0;0,67)	0,25 (0;0,73)	0,73 (0,67;0,93)	0,58 (0,29;1,25)	0,0001

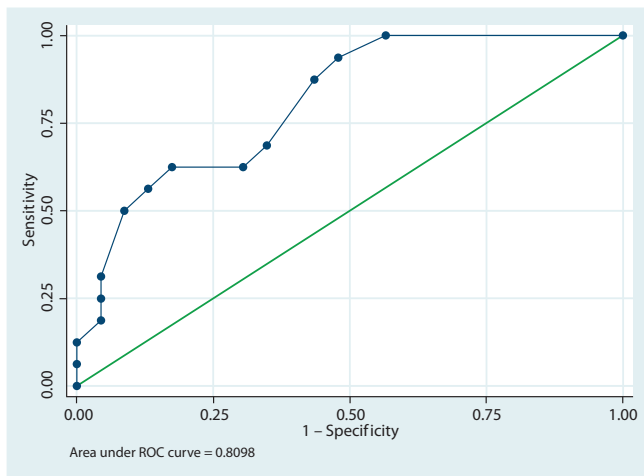


Рис. 1. ROC-анализ зависимости вероятности ухудшения при повышении значения ИКД от зоны перифокальной инфильтрации при раке яичников

Результаты

Конфаундинг показателя (confounding by indication) для PSM составил $p = 0,54$.

При проведении линейного регрессионного анализа было выявлено, что при раке яичников вероятность ухудшения увеличивалась в 7,9 раза (ОШ 7,9 ДИ 1,8; 34), $p = 0,005$ при высоких значениях ИКД от зоны перифокальной инфильтрации. При проведении ROC-анализа было выявлено, что точка setpoint составила $0,7 \times 10^{-3}$ мм²/с (чувствительность 93,7%, специфичность 52,1%). Площадь под кривой — 0,8 (ДИ 0,67; 0,94), $p = 0,048$ (рис. 1).

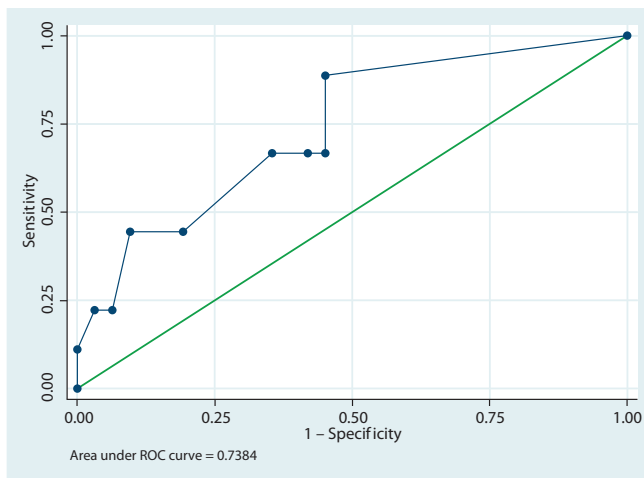


Рис. 2. ROC-анализ зависимости вероятности ухудшения при повышении значения ИКД при раке тела матки

Прогноз течения и исхода заболевания по данным МРТ для рака тела матки

При проведении линейного регрессионного анализа было выявлено, что при раке тела матки повышение значения ИКД от зоны перифокальной инфильтрации увеличивало вероятность ухудшения в 5,9 раза (ОШ 5,9 ДИ 1,1; 31), $p = 0,034$. При проведении ROC-анализа было выявлено, что точка setpoint составила $0,3 \times 10^{-3}$ мм²/с (чувствительность 88,7%, специфичность 54,8%). Площадь под кривой 0,73 (ДИ 0,55; 0,92), $p = 0,042$ (рис. 2).

При проведении линейного регрессионного анализа было выявлено, что при раке шейки матки значение ИКД от зоны перифокальной инфильтрации увеличивало вероятность ухудшения в 9,4 раза (ОШ 9,4 ДИ 1,5; 60), $p = 0,016$. При проведении ROC-анализа было выявлено, что точка setpoint составила $1,1 \times 10^{-3}$ мм²/с (чувствительность 80,3%, специфичность 52,2%). Площадь под кривой — 0,82 (ДИ 0,54; 0,99), $p = 0,047$ (рис. 3).

При такой опухолевой патологии, как рак прямой кишки, не выявлено влияния значения ИКД от зоны перифокальной инфильтрации на прогноз заболевания.

Невозможно переоценить важность прогнозирования течения и исхода заболевания в клинической практике. Общеизвестно, что самые частые заболевания, которые приводят к летальному исходу, — это сердечно-сосудистые и онкологические; помимо этого, онкологические заболевания часто ведут к снижению качества жизни.

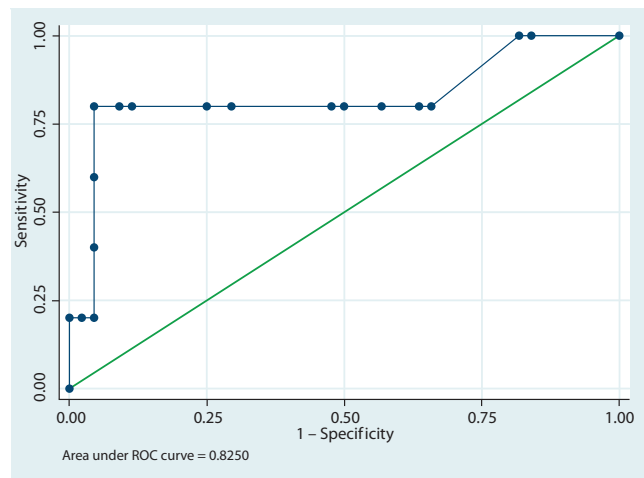


Рис. 3. ROC-анализ зависимости вероятности ухудшения при повышении значения ИКД от зоны перифокальной инфильтрации при раке шейки матки

Безусловно, при наличии злокачественного заболевания увеличивается вероятность ухудшения состояния больного, однако по ходу нашего исследования было установлено, что ухудшение общего состояния может быть обусловлено не только прогрессированием онкологического заболевания (рецидивом, гематогенным или лимфогенным метастазированием), но и послеоперационными или постлучевыми осложнениями (фистулы различной локализации, спаечные изменения, гематомы и пр.). В литературных источниках также имеются работы, демонстрирующие последствия осложнений лечения у онкологических больных [10, 11]. Важно указать, что наиболее часто после ЛТ у женщин встречаются постлучевые изменения костей таза в виде жировой трансформации костного мозга с наличием стресс-реакции и стресс-переломов. При анализе результатов МРТ важно комплексно использовать методики и проводить системную оценку патологии. Для прогнозирования течения и исхода заболевания по МРТ важно использовать методики, которые широко применяются в диагностике опухолевых процессов таза.

В работе по результатам МРТ выявлены предикторы течения и исхода заболевания при часто встречающейся онкологической патологии органов таза у женщин.

Из методик МРТ, которые нашли широкое применение при патологии органов таза, на основании оценки зоны перифокальной инфильтрации по результатам нашей работы демонстрируют прогностическую значимость диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) и карты ИКД. В мировой литературе имеются работы, подтверждающие, что значение ИКД может выступать биомаркером при оценке эффективности лечения онкологических заболеваний [12]. В работе был проведен регрессионный анализ значений ИКД от зоны перифокальной инфильтрации при различных патологиях органов таза.

Установлено, что при раке яичников при регистрации значения ИКД от зоны перифокальной инфильтрации выше чем $0,7 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ повышается вероятность ухудшения (чувствительность 93,7%, специфичность 52,1%).

При раке тела матки увеличивается вероятность ухудшения при значении ИКД от зоны перифокальной инфильтрации выше чем $0,3 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ (чувствительность 88,7%, специфичность 54,8%).

При раке шейки матки, если значение ИКД от зоны перифокальной инфильтрации составляет более чем $1,1 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$, увеличивается вероятность ухудшения (чувствительность 80,3%, специфичность 52,2%).

При такой частой опухолевой патологии, как рак прямой кишки, не выявлено влияния значения ИКД от зоны перифокальной инфильтрации на прогноз заболевания. Вероятно, это обусловлено тем фактом, что рак прямой кишки практически всегда сопровождается воспалительными изменениями.

Заключение

Магнитно-резонансная томография имеет большой потенциал в плане прогностической значимости метода. Для прогнозирования течения и исхода заболевания должна быть проведена оценка диагностических критериев не только от основного патологического очага, но и от зоны перифокальной инфильтрации в рамках системного подхода. В протоколы МР-исследований органов таза при онкогинекологической патологии необходимо включать диффузионно-взвешенные изображения с обязательным построением карт ИКД. Оценке должны подвергаться значения ИКД не только от основного очага, но и от перифокальных изменений, к интерпретации данных МР-исследований. В случае повышения значений ИКД от зоны перифокальной инфильтрации при онкогинекологической патологии органов таза снижается вероятность благоприятного исхода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Усова А.В. и др. Возможности МРТ в диагностике и оценке эффективности лечения рака прямой кишки // Сибирский онкологический журнал. — 2012. — № 5.
2. Рубцова Н.А. и др. Возможности функциональных методик МРТ в оценке эффективности неoadъювантной химиолучевой терапии у больных раком шейки матки // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. — 2011. — Т. 4. — № 1.

3. *Nougaret S.*, et al. Endometrial cancer MRI staging: updated guidelines of the European Society of urogenital radiology // *European radiology*. 2019;29(2):792–805.
4. *Kim C.K.*, et al. Detection of recurrent ovarian cancer at MRI: comparison with integrated PET/CT // *Journal of computer assisted tomography*. 2007;31(6):868–875.
5. *Каменская О.В.* и др. Прединдикторы неврологических осложнений при хирургической коррекции хронического расслоения восходящего отдела и дуги аорты // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2018. — Т. 118. — № 7. — С. 12–17.
6. *Каменская О.В.* и др. Прединдикторы развития кардиореспираторных осложнений у больных ишемической болезнью сердца при аортокоронарном шунтировании // *Кардиология*. — 2017. — Т. 57. — № 4. — С. 5–9.
7. *Bernier L.*, et al. Watch-and-wait as a therapeutic strategy in rectal cancer // *Current colorectal cancer reports*. 2018;14(2):37–55.
8. *Kennedy E.D.*, et al. Safety and feasibility of using magnetic resonance imaging criteria to identify patients with “good prognosis” rectal cancer eligible for primary surgery: the phase 2 nonrandomized QuickSilver clinical trial // *JAMA oncology*. 2019; 1;5(7):961–966.
9. *Nougaret S.*, et al. From staging to prognostication: achievements and challenges of MR imaging in the assessment of endometrial cancer // *Magnetic Resonance Imaging Clinics*. 2017;25(3):611–633.
10. *Лоран О.Б., Синякова Л.А., Текеев М.А.* Урологические осложнения у онкогинекологических больных // *Урология*. — 2013. — № 5. — С. 108–111.
11. *Reisenauer C.* Vesicovaginal fistulas: a gynecological experience in 41 cases at a German pelvic floor center // *Archives of gynecology and obstetrics*. 2015;292(2):245–253.
12. *Dashottar S., Pany T.P., Lohia N.* Role of apparent diffusion coefficient as a biomarker in the evaluation of cervical cancer // *The Indian journal of radiology & imaging*. 2019;29(1):25.

АВТОРЫ

Берген Татьяна Андреевна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель центра лучевой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15, e-mail: tbergen@yandex.ru

Bergen Tatyana Andreevna, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Leading Research Associate and Head of the Center of Diagnostic Radiology of Federal State Budgetary Institution “E.N. Meshalkin National Medical Research Center” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Rechkunovskaya st., 15, Novosibirsk, Russian Federation, 630055; e-mail: tbergen@yandex.ru

Фокин Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации, заведующий отделом лучевой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, e-mail: vladfokin@mail.ru

Fokin Vladimir Aleksandrovich, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor of the Chair of Diagnostic Radiology and Medical Visualization, Chief of Division of Diagnostic Radiology of Federal State Budgetary Institution “V.A. Almazov National Medical Research Center” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Akkuratova st., 2, Saint-Petersburg, Russian Federation, 197341; e-mail: vladfokin@mail.ru

Труфанов Геннадий Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела лучевой диагностики, заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, e-mail: trufanovge@mail.ru

Trufanov Gennadiy Evgenievich, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor, Senior Research Associate of the Division of Diagnostic Radiology, Chief of the Chair of Diagnostic Radiology and Medical Visualization of the Institute of Medical Education of Federal State Budgetary Institution “V.A. Almazov National Medical Research Center” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Akkuratova st., 2, Saint-Petersburg, Russian Federation, 197341, e-mail: trufanovge@mail.ru

Смагина Анна Васильевна, ординатор кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 32, e-mail: avsmagina93@gmail.com

Smagina Anna Vasilyevna, Resident Physician of the Chair of Diagnostic Radiology of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasniy prospect st., 32, Novosibirsk, Russian Federation, 630091; e-mail: avsmagina93@gmail.com

Сойнов Илья Александрович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник центра новых хирургических технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15, e-mail: i_soynov@mail.ru

Soynov Ilya Aleksandrovich, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Senior Research Associate of the Center of Novel Surgical Technologies of Federal State Budgetary Institution “E.N. Meshalkin National Medical Research Center” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Rechkunovskaya st., 15, Novosibirsk, Russian Federation, 630055; e-mail: i_soynov@mail.ru