

ВОЗМОЖНОСТИ ДИНАМИЧЕСКОЙ МРТ С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ТИПА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Е. В. Тарачкова^{1✉}, М. А. Шориков^{1,2}, В. О. Панов^{1,2}, В. В. Кузнецов², И. Е. Тюрин^{1,2}, Н. Л. Шимановский³

¹ Кафедра рентгенологии и радиологии,

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

² Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина, Москва

³ Кафедра молекулярной фармакологии и радиобиологии имени акад. П. В. Сергеева, медико-биологический факультет, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва

Определение гистологического типа рака шейки матки (плоскоклеточный рак или аденокарцинома) способствует выбору наиболее эффективной терапии. В работе описан метод дифференциальной диагностики заболевания с использованием динамической магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением. Были обследованы 90 пациенток в возрасте 23–78 лет (средний возраст — 43,5 года) с гистологически подтвержденным раком шейки матки стадий IIb–IVb. Сканировали на аппаратах Magnetom Espree 1.5T и Magnetom Skyra 3.0T (Siemens, Германия), используя гадобутол («Гадовист», Bayer, Германия). На T1-взвешенных изображениях интенсивность сигнала и скорость ее изменения, начиная с 20 с после появления гадобутола в опухоли, были достоверно выше для аденокарцином, чем для плоскоклеточного рака ($p < 0,04$). При этом для плоскоклеточного рака наблюдали две фазы на кривых зависимости интенсивности сигнала от времени после появления гадобутола в опухоли: короткую фазу относительно медленного накопления контрастного вещества с последующим выходом на плато или даже снижением сигнала к концу наблюдения (125 с). Именно характер накопления гадобутола позволяет различать гистологические типы опухолей, и на основе соответствующих кривых могут быть предложены фармакокинетические модели для опухолей разных типов. Постконтрастные изображения полезны для определения степени дифференцировки опухоли. В частности, сигнал от высокодифференцированных аденокарцином достоверно наиболее неоднородный ($p < 0,03$). Описанный метод не исключает гистологической верификации диагноза и может быть рекомендован как дополнительный диагностический инструмент.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, контрастное усиление, гадобутол, рак шейки матки, аденокарцинома, плоскоклеточный рак, дифференциальная диагностика

✉ Для корреспонденции: Тарачкова Елена Владимировна
123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; doctorid@yandex.ru

Статья получена: 10.08.2016 Статья принята в печать: 18.08.2016

DYNAMIC CONTRAST-ENHANCED MRI IN DETERMINING HISTOLOGICAL TYPE OF CERVICAL CANCER

Tarachkova EV^{1✉}, Shorikov MA^{1,2}, Panov VO^{1,2}, Kuznetsov VV², Tyurin IE^{1,2}, Shimanovsky NL³

¹ Department of Roentgenology and Radiology,

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

² Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

³ P. V. Sergeev Molecular Pharmacology and Radiobiology Department, Biomedical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Knowing the histology of cervical cancer (squamous cell carcinoma or adenocarcinoma) is important in deciding on the best treatment plan. We have studied the role of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of cervical cancer. We examined 90 patients between 23 and 78 years of age (mean age was 43.5 years) with histologically distinctive stage IIb–IVb cervical cancers. Scanning was performed on Magnetom Espree 1.5T and Magnetom Skyra 3.0T scanners (Siemens, Germany) using gadobutrol (Gadavist by Bayer, Germany). On T1-weighted images, signal intensity and its rate of change were significantly higher for adenocarcinomas compared to squamous cell carcinomas ($p < 0.04$) from the 20th second after gadobutrol had been delivered to the tumor. With squamous cell carcinomas, the time-intensity curve (showing the dependence of signal intensity on the time elapsed after gadobutrol had been delivered to the tumor) had two phases: a short phase of a relatively slow accumulation of the contrast agent with the subsequent plateau or even signal intensity reduction. The pattern of gadobutrol accumulation allows differentiating between histological types of tumors. Based on the resulting curves, a pharmacokinetic model can be described for each tumor type. Postcontrast images are useful in determining tumor differentiation grade. Specifically, the signal from a well-differentiated adenocarcinoma is the most inhomogeneous one ($p < 0.03$). The method described in this work does not imply that histological analysis is unnecessary and can be recommended as a supplementary diagnostic tool.

Keywords: magnetic resonance imaging, contrast enhancement, gadobutrol, cervical cancer, adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, differential diagnosis

✉ Correspondence should be addressed: Elena Tarachkova
ul. Barrikadnaya, d. 2/1, str. 1, Moscow, Russia, 123995; doctorid@yandex.ru

Received: 10.08.2016 Accepted: 18.08.2016

Рак шейки матки (РШМ) остается важной проблемой здоровья женщин репродуктивного возраста [1–6]. У 70–80 % больных инвазивным РШМ диагностируют плоскоклеточный рак, у 10–20 % — аденокарциному [6, 7]. Аденокарциномы характеризуются более агрессивным ростом, большей частотой возникновения отдаленных метастазов, худшей пятилетней выживаемостью пациенток и требуют несколько иного подхода при лечении, прежде всего, при выборе препаратов для химиотерапии [8]. Определение гистологического типа РШМ могло бы позволить своевременно подбирать наиболее эффективное лечение.

По сравнению с компьютерной томографией (КТ) и позитронно-эмиссионной компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) магнитно-резонансная томография (МРТ) имеет преимущество при выявлении и стадировании локально ограниченного РШМ; в случае распространенного РШМ КТ и МРТ одинаково эффективны; ПЭТ-КТ рекомендуется для обнаружения рецидивов и метастазов в лимфатических узлах [1, 9, 10]. Для дифференциации доброкачественных и злокачественных опухолей широко используется динамическая МРТ с контрастным усилением (ДМРТКУ) [1], но применение этого метода для выявления различных гистологических типов РШМ пока описано не было. С этой целью проводили МРТ-исследование с получением диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) и построением карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД-карт) [11, 12]. Мы предположили, что изображения, полученные с помощью ДМРТКУ, могут быть информативнее ДВИ с построением ИКД-карт и T2-взвешенных изображений (T2ВИ) в дооперационном определении гистологического типа рака шейки матки (плоскоклеточный рак или аденокарцинома) и, возможно, степени дифференцировки опухоли. В настоящей работе были поставлены следующие задачи:

- определить, есть ли различия между кривыми интенсивности накопления гадобутрола при ДМРТКУ для разных гистологических типов РШМ;
- определить, есть ли различия в интенсивности и однородности сигнала от опухолевых тканей разного гистологического типа на отсроченных постконтрастных изображениях, полученных при ДМРТКУ;
- определить, есть ли различия в интенсивности сигнала для разных гистологических типов РШМ на T2ВИ без

- подавления сигнала от жировой ткани и с его подавлением;
- оценить чувствительность и специфичность метода ДМРТКУ для оценки гистологического типа РШМ и степени дифференцировки опухоли.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на базе Российского онкологического научного центра имени Н. Н. Блохина. В нем приняли участие 90 женщин в возрасте 23–78 лет (средний возраст — 43,5 года) с гистологически подтвержденным раком шейки матки стадий IIb–IVb и медианой объема поражения, равной 43,3 (22,6; 92,9) см³ (в скобках указаны 1 и 3-й квантили). Распределение пациенток по подгруппам в зависимости от гистологического типа РШМ и степени дифференцировки опухоли представлены в табл. 1. Различия между подгруппами по возрасту и объему опухолевого поражения были недостоверны ($p > 0,05$).

Критериями включения являлись: подозрение на РШМ и необходимость выбрать тактику лечения при верификации диагноза; верифицированный диагноз и необходимость уточнить размеры опухоли, глубину инвазии, прорастание параметрия, поражение лимфоузлов и прилежащих структур; повышенный уровень содержания антигена плоскоклеточной карциномы (squamous cell carcinoma antigen, SCCA) при сомнительных результатах трансвагинального ультразвукового исследования. К критериям исключения отнесли: общее тяжелое состояние пациента (соматическое, психическое), делавшее невозможным сохранение им неподвижности; гиперчувствительность к компонентам магнитно-резонансного контрастного средства (МРКС); наличие в теле пациента металлических имплантатов и вживленных электронных устройств (клипс, водителей ритма и т. п.); клаустрофобия; тяжелые сердечно-сосудистые заболевания; почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации — менее 30 мл/мин); выраженная печеночная недостаточность; избыточный вес пациента, превышающий максимально допустимую нагрузку на стол томографа.

При подготовке к исследованию пациенткам назначали 2-хдневную диету с запретом на газообразующие

Таблица 1. Распределение пациенток с раком шейки матки по подгруппам в зависимости от гистологического типа и степени дифференцировки опухоли

Показатель	Плоскоклеточный рак			Аденокарцинома		
	низкая	умеренная	высокая	низкая	умеренная	высокая
Количество пациенток	74			16		
Медиана возраста (квантиль 1; квантиль 3), годы	42 (36; 50)			54 (39; 54)		
Медиана объема поражения (квантиль 1; квантиль 3), см ³	43,6 (22,3; 95,2)			42,2 (24,4; 89,4)		
	Степень дифференцировки опухоли					
Количество пациенток	24	22	6	5	5	5
Медиана возраста (квантиль 1; квантиль 2), годы	37 (35; 43)	44 (37; 48)	38 (35; 41)	59 (54; 62)	45 (39; 48)	56 (39; 58)
Медиана объема поражения (квантиль 1; квантиль 2), см ³	43,6 (36,5; 114,6)	57,6 (40,2; 211,9)	63,6 (19,8; 166,3)	87,9 (56,4; 206,1)	38,2 (30,1; 72,1)	54,7 (35,3; 74,2)
Стадия по FIGO IIa, %	28,6	33,3	–	–	50,0	50,0
Стадия по FIGO IIIa, %	19,0	27,8	80,0	–	–	50,0
Стадия по FIGO IIIb, %	23,8	27,8	20,0	75,0	25,0	–
Стадия по FIGO IVa, %	19,0	5,6	–	–	–	–
Стадия по FIGO IVb, %	9,5	5,6	–	25,0	25,0	–

Примечание. Объем поражения получен прямым измерением (измерение суммы площадей опухоли на каждом срезе на T2-взвешенных изображениях с последующим умножением на толщину среза). Данные о степени дифференцировки получены для 67 пациенток, что отражено в таблице.

продукты. За день до исследования они должны были принять слабительное средство в стандартной дозе и/или не менее чем за 12 ч до исследования сделать очищающую клизму. В день исследования сделать очистительную клизму (но не позже чем за 2 ч до него) был разрешен легкий завтрак, богатый углеводами, с минимальным количеством жидкости. За 10–15 мин до исследования следовало принять спазмолитическое средство дротаверин («Но-Шпа», «ГНЦ «Ниопик», Россия) перорально в дозе 40–80 мг либо, при отсутствии в анамнезе запоров, антиперистальтическое средство — гиосцина бутилбромид («Бускопан», Boehringer Ingelheim, Германия) в дозе 10 мг. Исследования проводили при малом наполнении мочевого пузыря.

Сканировали на аппаратах Magnetom Espree 1.5T и Magnetom Skyra 3.0T (Siemens, Германия) с использованием многоканальной 12-элементной приемной катушки «для тела», которую укладывали на область малого таза пациенток, размещенных в приборе в положении «на спине» (supine), с центрированием на 2–3 см выше лобка. Использовали следующие виды изображений (во всех случаях — в аксиальной проекции):

1. T2-взвешенные изображения (T2ВИ) без подавления сигнала от жировой ткани;
2. T2ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани;
3. ДВИ с подавлением сигнала от жировой ткани с автоматическим построением ИКД-карт по значениям b-фактора, равным 50, 800, 1000;
4. T1-взвешенные изображения (T1ВИ) до введения МРКС;
5. T1ВИ в процессе динамического исследования (ДМРТКУ) (keyhole imaging) [13] с частотным подавлением сигнала от жировой ткани — 35 серий по 4,8 с каждая. Для уменьшения зависимости от неоднородности подавления МР-сигнала от жировой ткани и более точного определения зоны накопления МРКС МР-томограммы до контрастирования вычитали из соответствующих томограмм, полученных в разное время после введения МРКС. Общее время наблюдения — 125 с после появления МРКС в опухоли;
6. T1ВИ после введения МРКС в отсроченную фазу (3–4 мин после введения) с подавлением сигнала от жировой ткани.

Технические параметры использованных последовательностей приведены в табл. 2

Для проведения ДМРТКУ вводили внутривенно водорастворимое внеклеточное 1,0 М МРКС гадобутрол («Гадовист», Bayer, Германия) в дозе 7,5 мл (примерно 0,1 ммоль/кг массы тела) со скоростью 2,5–3,0 мл/с. Двойная концентрация гадолиния в этом препарате позволяет вводить меньший объем средства и при этом благодаря высокой реактивности гадобутрола получать изображения более высокого качества [14]. Гадобутрол относится к макроциклическим гадолинийсодержащим препаратам, имеющим наименьший риск развития нефрогенного системного фиброза [15].

На МР-изображениях оценивали следующие параметры:

- интенсивность сигнала, т. е. насколько яркой или темной кажется структура на фоне окружающих тканей, а при количественном анализе — среднее значение интенсивности сигнала (ИС) в области интереса (region of interest, ROI), измеренное в усл. ед.;
- неоднородность сигнала, т. е. наличие и степень выраженности неравномерности распределения сигнала структуры на фоне окружающих тканей, а при количественном анализе — разброс значений интенсивности сигнала внутри ROI, которая может быть оценена как абсолютное значение стандартного отклонения интенсивности сигнала (СО ИС, усл. ед.) или отношение стандартного отклонения к величине интенсивности сигнала (безразмерная величина) внутри ROI.

Как следует из описания, эти характеристики доступны для простого визуального анализа, однако, используя стандартный интерфейс рабочей станции, можно установить их референсные значения. При измерении изменений интенсивности МР-сигнала на изображениях всех типов использовали данные об ИС и СО ИС в выбранных вручную ROI ткани шейки матки и большой ягодичной мышцы, по которой нормировали МР-сигнал (выбирали участки размером не менее 15 пикселей), т. е. интенсивность сигнала дополнительно оценивали как отношение ИС в области, соответствующей РШМ, к ИС мышцы.

Используя изображения, полученные при вычитании МР-томограмм до и после введения МРКС, по данным

Таблица 2. Использованные в работе МР-последовательности и их параметры

Тип изображений	Подавление сигнала от жировой ткани	Тип последовательности и дополнительные параметры	Толщина среза, мм	Поле зрения (сторона), мм	Матрица, пиксел x пиксел	TR/TE, мс	Кол-во накопленных
T2ВИ	Без подавления и с частотным подавлением	Турбо спин-эхо, коэффициент ускорения равен 17	3	320	384 x 384	6300–8000/132	1
ДВИ + ИКД-карты	Подавление селективным инвертирующим импульсом	Эхопланарная последовательность, b-фактор равен 50, 800, 1000	3–4	400	96 x 196	370/82	6
T1ВИ до введения МРКС, T1ВИ после введения МРКС в отсроченную фазу (3–4 мин после введения)	С частотным подавлением	Трехмерная модификация градиентного эха, угол отклонения равен 10°	2	240	243 x 320	5,94/2,08	1
T1ВИ ДМРТКУ	С частотным подавлением	Трехмерная модификация градиентного эха, угол поворота равен 12°, процент сбора центральной и периферической части k-пространства A = 51 % и B = 21 %, временное разрешение равно 4,8 с, общее время наблюдения равно 125 с	3	260	192 x 256	466/186	1

ДМРТКУ строили графики (рис. 1) изменения ИС и его СО в зависимости от времени при ДМРТКУ и определяли ИС и его СО в тех же участках на постконтрастных изображениях в отсроченную фазу. Для каждого графика определяли точку перегиба, после которой скорость накопления МРКС опухолью менялась: к начальному и конечному участкам кривых проводили касательные, и точку их пересечения считали точкой перегиба графика (точкой изменения скорости изменения сигнала). В связи с вариабельностью положения точки перегиба она была принята за нуль отсчета времени t при расчете, однако в таблицах приведено время от появления гадобутрола в опухоли. Относительную интенсивность сигнала (ОИС(t)) вычисляли по формуле

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

где ОИС(t) — относительная интенсивность сигнала в конкретный момент времени t , отсчитанный от точки перегиба, ИС(0) — интенсивность сигнала в точке перегиба, ИС(t) — интенсивность сигнала в определенный момент времени t (в настоящей статье представлены $t = 15, 30, 60$ и 110 с после точки перегиба).

Обработку и статистический анализ полученных данных осуществляли при помощи программных пакетов Microsoft Excel 10 с надстройкой Addinsoft XLStat (Addinsoft, США) и Statistica 10.0 (StatSoft, США) с применением критериев Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса, Данна и анализа ROC-кривых (receiver operator curves).

Исследование было одобрено Комитетом по этике научных исследований Российской медицинской академии последиplomного образования (Протокол № 8 от 14.06.2016).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

После введения МРКС для опухолей обоих типов наблюдали фазу быстрого интенсивного накопления контрастного вещества с соответствующим изменением ИС длительностью около 10–20 с (медиана — 15 с) после появления

гадобутрола в опухоли (рис. 2). Эта фаза завершалась точкой перегиба на кривой зависимости ИС от времени. В дальнейшем для аденокарцином было характерно более интенсивное изменение МР-сигнала с последующим более быстрым и ровным накоплением гадобутрола ($p < 0,003–0,040$). Для плоскоклеточного рака интенсивность МР-сигнала после отметки в 15 с была ниже и были характерны две фазы на кривых зависимости ИС от времени после появления гадобутрола в опухоли: короткая фаза относительно медленного накопления контрастного вещества в течение 60 с после точки перегиба (или с 15 по 75 с после появления гадобутрола в опухоли) с последующим выходом на плато или даже снижением МР-сигнала к 125 с после появления гадобутрола в опухоли.

Различия между аденокарциномой и плоскоклеточным раком, выявленные при анализе ИС и СО ИС на Т2ВИ с частотным подавлением сигнала от жировой ткани, а затем — на Т1ВИ при ДМРТКУ и в отсроченную фазу после введения МРКС, приведены в таблицах 3 и 4. На Т2ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани аденокарциномы характеризуются более интенсивным и более однородным сигналом по сравнению с плоскоклеточным раком ($p < 0,03–0,05$). При ДМРТКУ, начиная с 20 с после появления гадобутрола в опухоли, ИС и скорость ее изменения на Т1ВИ для аденокарцином также достоверно выше ($p < 0,003–0,040$). На постконтрастных изображениях в отсроченную фазу низкодифференцированные аденокарциномы характеризуются более однородным сигналом по сравнению с умеренно- и высокодифференцированными аденокарциномами и плоскоклеточным раком любой степени дифференцировки, а высокодифференцированные аденокарциномы характеризуются более неоднородным сигналом по сравнению с аденокарциномами другой степени дифференцировки и плоскоклеточным раком любой степени дифференцировки ($p < 0,03$). Для плоскоклеточного рака достоверных различий нет.

В связи с наличием на кривых для плоскоклеточного рака дополнительного перегиба в точке около 75 с после появления гадобутрола в опухоли дополнительно оценили отношение сигнала в этой точке и в конечной точке (125 с). Это отношение для плоскоклеточного рака

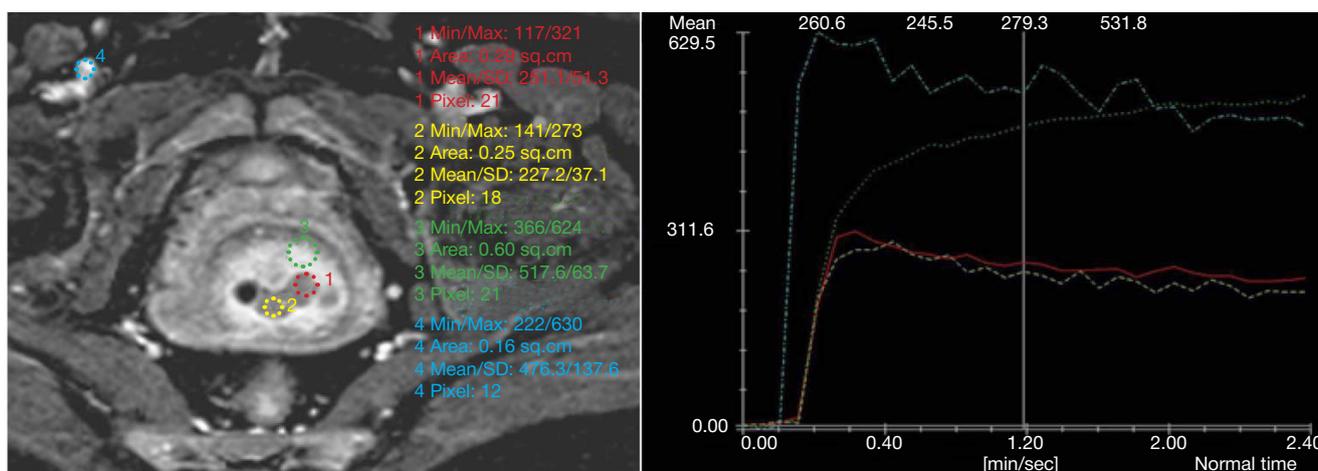


Рис. 1. Вид кривых накопления магнитно-резонансного контрастного средства, получаемых на рабочей станции томографа

Слева приведен аксиальный срез, полученный по результатам динамической МРТ с контрастным усилением (80 с от начала измерения) у пациентки 45 лет с плоскоклеточным раком шейки матки. Цветами выделены области интереса (ROI): желтым (1) и красным (2) — рак шейки матки, зеленым (3) — непораженный миометрий, голубым (4) — сосуд. Справа представлены графики зависимости интенсивности сигнала от времени в областях интереса (по цветам). Вертикальной чертой указано время от начала измерения — 80 с. По оси абсцисс отложено время от появления контрастного средства в опухоли в секундах, по оси ординат — относительная интенсивность сигнала. Более высокая интенсивность сигнала характерна для непораженного миометрия и сосуда.

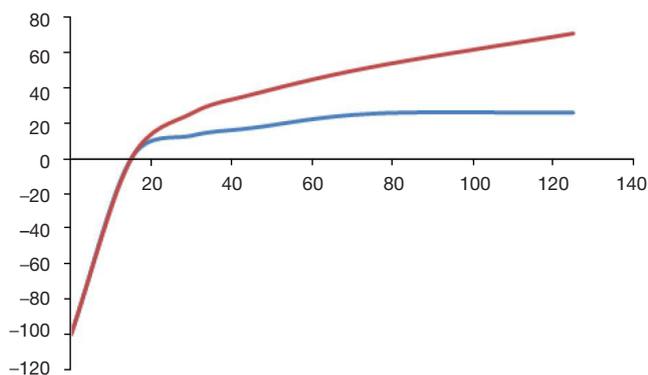


Рис. 2. Характерный вид кривых накопления гадобутола для рака шейки матки двух гистологических типов — плоскоклеточного рака и аденокарциномы

По оси абсцисс отложено время от появления контрастного средства в опухоли в секундах, по оси ординат — относительная интенсивность сигнала опухолевой ткани (красная кривая — аденокарцинома, синяя кривая — плоскоклеточный рак).

оказалось близким к единице в связи с выходом на плато, а для аденокарциномы — 1,1 ($p < 0,02$). Именно этот параметр, а также относительная интенсивность сигнала через 75 с после появления гадобутола в опухоли оказались наиболее чувствительными и специфичными параметрами (табл. 3). При оптимизации точности (достижении максимального значения суммы чувствительности и специфичности) они составляют около 0,75 для опухолей обоих типов.

Анализ ROC-кривых также подтвердил тот факт, что именно особенности накопления гадобутола наилучшим образом характеризуют гистологический тип опухоли. Дополнительные параметры, достоверно отличающиеся для аденокарцином и плоскоклеточного рака, получаемые при анализе T2ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани (ИС по абсолютному значению, нормированное к ИС ягодичной мышцы, СО ИС), должны играть вспомогательную роль. Чтобы понять их значение для комплекса МРТ-характеристик предлагаемого подхода, построили модель на основе бинарной логистической регрессии. Это позво-

Таблица 3. Медиана и разброс критериев различий на T2-взвешенных изображениях с подавлением сигнала от жировой ткани и на T1-взвешенных изображениях после введения гадобутола в области интереса (не менее 15 пикселей) для рака шейки матки двух гистологических типов (плоскоклеточного рака и аденокарциномы)

Критерий	p-value	Гистологический тип рака шейки матки	Медиана, усл. ед.	Квантиль 1, усл. ед.	Квантиль 3, усл. ед.
T2ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани					
ИС опухоли	0,05	Плоскоклеточный рак	250,38	202,38	295,11
		Аденокарцинома	306,57	260,3	309,35
ИС опухоли / ИС мышцы	0,03	Плоскоклеточный рак	5,97	4,64	6,79
		Аденокарцинома	7,17	5,37	7,81
СО ИС опухоли / ИС опухоли	0,02	Плоскоклеточный рак	0,15	0,11	0,18
		Аденокарцинома	0,11	0,09	0,15
T1ВИ после введения МРКС при ДМРТКУ					
ОИС(30)	0,01	Плоскоклеточный рак	12,88	4,8	23,21
		Аденокарцинома	25,68	16,27	35,13
ОИС(45)	0,02	Плоскоклеточный рак	17,27	7,98	35,98
		Аденокарцинома	36,40	19,18	46,51
ОИС(75)	0,005	Плоскоклеточный рак	25,38	7,23	47,73
		Аденокарцинома	52,11	33,53	66,17
ОИС(125)	0,002	Плоскоклеточный рак	25,93	6,60	69,97
		Аденокарцинома	71,09	41,34	100,38
ИС(125) / ИС(75)	0,02	Плоскоклеточный рак	1,00	0,94	1,08
		Аденокарцинома	1,11	1,02	1,21
СО ИС(125)	0,04	Плоскоклеточный рак	42,10	33,70	81,60
		Аденокарцинома	53,70	37,2	81,60
СО ИС(125) / ИС(125)	0,02	Плоскоклеточный рак	0,15	0,11	0,21
		Аденокарцинома	0,22	0,17	0,28

Примечание. ИС — интенсивность сигнала; ОИС(t) — относительная интенсивность сигнала на T1-взвешенных изображениях при динамической МРТ с контрастным усилением в момент времени t (с) после появления гадобутола в опухоли; СО ИС — стандартное отклонение интенсивности сигнала. Достоверность различий оценили по критерию Манна-Уитни.

Таблица 4. Медиана и разброс стандартного отклонения интенсивности сигнала на постконтрастных T1-взвешенных изображениях в отсроченную фазу после введения гадобутрола для рака шейки матки двух гистологических типов (плоскоклеточного рака и аденокарциномы) и разных степеней дифференцировки опухолей

Гистологический тип рака шейки матки	Степень дифференцировки опухоли	Медиана CO, усл. ед.	Квантиль 1 CO, усл. ед.	Квантиль 3 CO, усл. ед.
Плоскоклеточный рак	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 оценили по критерию Краскела–Уоллиса и уточнили с помощью попарного критерия Данна. * — $p < 0,03$.

лило оценить общую чувствительность и специфичность метода при использовании комбинации параметров: при оптимизации точности они стали составлять 0,80 и 0,86 соответственно для аденокарциномы (или 0,86 и 0,80 — для плоскоклеточного рака).

Постконтрастные изображения в отсроченную фазу оказались полезными для определения степени дифференцировки клеток опухоли: они позволяют высокочувствительно и высокоспецифично различать низко- и высокодифференцированные аденокарциномы. Первые характеризуются более однородным сигналом, чувствительность и специфичность при площади под ROC-кривой, равной 0,90, для них составляют 0,75 и 0,96 соответственно. Вторые, напротив, характеризуются более неоднородным сигналом и при площади под ROC-кривой, равной 0,88, определяются с чувствительностью и специфичностью около 1,00 и 0,83 соответственно.

Для значений ИКД-карт при измерении в участке опухоли размером 15–30 пикселей достоверных различий между опухолями двух типов выявить не удалось ($p = 0,21$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты, полученные другими исследователями на достаточном больших выборках (80 и 112 пациенток), показали возможность выявления достоверных различий между аденокарциномой и плоскоклеточным раком различной степени дифференцировки по значению ИКД в ткани опухоли [11, 12]. Авторы подчеркивают, что результаты МРТ могут быть значимы для уточнения или подтверждения результатов гистологического исследования, в том числе для предотвращения врачебной ошибки. Однако в обеих работах производили вычисление среднего ИКД во всем объеме опухоли, что требовало обработки каждого среза, на котором выявляли РШМ. Подобный способ измерения крайне трудоемок и едва ли может быть предложен в качестве рутинного в клинической практике даже в крупных специализированных центрах. В нашей работе установить взаимосвязь ИКД с гистологическим типом опухоли, применяя более простой метод измерения (при выборе ROI

в 15–30 пикселей), не удалось. Кроме того, существует проблема точности воспроизведения и построения ИКД-карт, особенно при использовании данных всего с двумя или тремя значениями b-фактора [16–18]. Описанная нами методика проще и легче воспроизводится. При этом ДМРТКУ имеет значение не только для диагностики, но и для прогноза исхода при РШМ. По данным Lund и соавт. [19], низкий уровень контрастного усиления при проведении ДМРТКУ ассоциируется с более негативным прогнозом в сравнении с высоким уровнем контрастного усиления.

Кроме того, по результатам ДМРТКУ было выявлено отличие кривых накопления МРКС для плоскоклеточного рака и аденокарциномы. Можно предположить возможность построения для аденокарциномы двухкомпарментной фармакокинетической модели [20] накопления гадобутрола (кровь–ткань опухоли), а для плоскоклеточного рака — более сложной трехкомпарментной модели. Последнее объясняется, возможно, наличием (частичным сохранением?) базальной мембраны по внутренней поверхности эпителия слизистой шейки матки, и это может влиять на выбор терапии, т. к. определяет тип кровоснабжения и в конечном итоге — биодоступность опухоли для химиопрепаратов.

ВЫВОДЫ

Динамическая магнитно-резонансная томография с контрастным усилением позволяет с высокой степенью достоверности предположить гистологический тип рака шейки матки (аденокарцинома или плоскоклеточный рак) на дооперационном этапе, опираясь на данные T1-взвешенных изображений о накоплении контрастного вещества, и даже определить высокую степень дифференцировки аденокарциномы на основе анализа постконтрастных изображений (таким аденокарциномам достоверно свойствен наиболее однородный сигнал). Однако описанный метод не позволяет полностью отказаться от проведения биопсии и других методов гистологической верификации диагноза и может быть рекомендован только как уточняющий инструмент диагностики.

Литература

- Bourgioti C, Chatoupis K, Mouloupoulos LA. Current imaging strategies for the evaluation of uterine cervical cancer. *World J Radiol.* 2016; 8 (4): 342–54.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et. al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008; 58 (2): 71–96.
- Howlader N, Noone A, Krapcho M. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010. 2012. Доступно по ссылке: 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.

6. Давыдов М. И., Кузнецов В. В., Нечушкина М. В., редакторы. Лекции по онкогинекологии. М.: МЕДпресс-информ; 2009. 432 с.
7. Cervical Cancer Statistics [Интернет]. London: Cancer Research UK. [дата обращения: август 2016 г.]. Доступно по ссылке: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/cervix/>.
8. Williams NL, Werner TL, Jarboe EA, Gaffney DK. Adenocarcinoma of the cervix: should we treat it differently? *Curr Oncol Rep.* 2015; 17 (4): 17.
9. Тарачкова Е. В., Стрельцова О. Н., Панов В. О., Базаева И. Я., Тюрин И. Е. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике рака шейки матки. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2015; (6): 43–55.
10. Труфанов Г. Е., Панов В. О., редакторы. Руководство по лучевой диагностике в гинекологии. СПб.: Элби-СПб; 2008. 592 с.
11. Kuang F, Ren J, Zhong Q, Liyuan F, Huan Y, Chen Z. The value of apparent diffusion coefficient in the assessment of cervical cancer. *Eur Radiol.* 2013; 23 (4): 1050–8.
12. Nakamura K, Kajitani S, Joja I, Haruma T, Fukushima C, Kusumoto T, 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 Med.* 2013; 2 (4): 519–25.
13. van Vaals JJ, Brummer ME, Dixon WT, Tuithof HH, Engels H, Nelson RC, et al. Keyhole method for imaging of contrast uptake. *J Magn Reson Imaging.* 1993; 3 (4): 671–5.
14. Gutierrez JE, Rosenberg M, Seemann J, Breuer J, Haverstock D, et al. Safety and Efficacy of Gadobutrol for Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging of the Central Nervous System: Results from a Multicenter, Double-blind, Randomized, Comparator Study. *Magn Reson Insights.* 2015; 8: 1–10.
15. Thomsen HS, Morcos SK, Almén T, Bellin MF, Bertolotto M, Bongartz G, et al. Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast media: updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol.* 2013; 23 (2):307–18.
16. Koh DM, Thoeny HC, editors. *Diffusion-Weighted MR Imaging: Application in The Body.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010, p. 7–16.
17. Giannotti E, Waugh S, Priba L, Davis Z, Crowe E, Vinnicombe S. 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.
18. Malyarenko DI, Ross BD, Chenevert TL. Analysis and correction of gradient nonlinearity bias in ADC measurements. *Magn Reson Med.* 2014; 71 (3): 1312–23.
19. Lund KV, Simonsen TG, Hompland T, Kristensen GB, Rofstad EK. Short-term pretreatment DCE-MRI in prediction of outcome in locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol.* 2015; 115 (3): 379–85.
20. Campbell JL Jr, Clewell RA, Gentry PR, Andersen ME, Clewell HJ. 3rd Physiologically based pharmacokinetic/toxicokinetic modeling. *2012 Computational Toxicology, Methods in Molecular Biology Series:* 439–99.

References

1. Bourgioti C, Chatoupis K, Mouloupoulos LA. Current imaging strategies for the evaluation of uterine cervical cancer. *World J Radiol.* 2016; 8 (4): 342–54.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et. al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008; 58 (2): 71–96.
3. Howlader N, Noone A, Krapcho M. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010. 2012. Available from: http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2010/.
4. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013; 63 (1): 11–30.
5. Axel EM. [Incidence and mortality from malignant tumors of the female reproductive system in Russia]. *Gynecologic Oncology.* 2012; (1): 18–23. Russian.
6. Davydov MI, Kuznetsov VV, Nechushkina MV, editors. *Leksii po onkoginekologii.* Moscow: MEDpress-inform; 2009. 432 p. Russian.
7. Cervical Cancer Statistics [Internet]. London: Cancer Research UK. [cited 2016 Aug]. Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/cervix/>.
8. Williams NL, Werner TL, Jarboe EA, Gaffney DK. Adenocarcinoma of the cervix: should we treat it differently? *Curr Oncol Rep.* 2015; 17 (4): 17.
9. Tarachkova EV, Streltsova ON, Panov VO, Bazaeva IY, Tyurin IE. [Multiparameter magnetic resonance imaging in the diagnosis of cancer of the cervix uteri]. *Vestnik rentgenologii i radiologii.* 2015; (6): 43–55. Russian.
10. Trufanov GE, Panov VO. *Rukovodstvo po luchevoj diagnostike v ginekologii.* Saint-Petersburg: ELBI-SPb; 2008. 592 p. Russian.
11. Kuang F, Ren J, Zhong Q, Liyuan F, Huan Y, Chen Z. The value of apparent diffusion coefficient in the assessment of cervical cancer. *Eur Radiol.* 2013; 23 (4): 1050–8.
12. Nakamura K, Kajitani S, Joja I, Haruma T, Fukushima C, Kusumoto T, 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 Med.* 2013; 2 (4): 519–25.
13. van Vaals JJ, Brummer ME, Dixon WT, Tuithof HH, Engels H, Nelson RC, et al. Keyhole method for imaging of contrast uptake. *J Magn Reson Imaging.* 1993; 3 (4): 671–5.
14. Gutierrez JE, Rosenberg M, Seemann J, Breuer J, Haverstock D, et al. Safety and Efficacy of Gadobutrol for Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging of the Central Nervous System: Results from a Multicenter, Double-blind, Randomized, Comparator Study. *Magn Reson Insights.* 2015; 8: 1–10.
15. Thomsen HS, Morcos SK, Almén T, Bellin MF, Bertolotto M, Bongartz G, et al. Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast media: updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol.* 2013; 23 (2):307–18.
16. Koh DM, Thoeny HC, editors. *Diffusion-Weighted MR Imaging: Application in The Body.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010, p. 7–16.
17. Giannotti E, Waugh S, Priba L, Davis Z, Crowe E, Vinnicombe S. 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.
18. Malyarenko DI, Ross BD, Chenevert TL. Analysis and correction of gradient nonlinearity bias in ADC measurements. *Magn Reson Med.* 2014; 71 (3): 1312–23.
19. Lund KV, Simonsen TG, Hompland T, Kristensen GB, Rofstad EK. Short-term pretreatment DCE-MRI in prediction of outcome in locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol.* 2015; 115 (3): 379–85.
20. Campbell JL Jr, Clewell RA, Gentry PR, Andersen ME, Clewell HJ. 3rd Physiologically based pharmacokinetic/toxicokinetic modeling. *2012 Computational Toxicology, Methods in Molecular Biology Series:* 439–99.