

# ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ МОДЕЛИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МР-ПЕРФУЗИИ В ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ<sup>1</sup>

**Ю.В. Носова, А.Е. Солопова, Г.Н. Хабас**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Цель.** Разработать модель прогнозирования степени злокачественности опухолей яичников для осуществления ранней диагностики и персонализации лечения.

**Материалы и методы.** С целью дифференциальной диагностики 64 пациенткам с опухолями яичников «неясного злокачественного потенциала» по данным УЗИ было проведено клиничко-инструментальное исследование по схеме: сбор анамнеза, клинический осмотр, определение уровня СА 125, HE4, определение конформационного показателя альбумина (АТА-тест с использованием анализатора АХМ-09), МРТ с динамическим контрастированием. Проанализированы средние значения ADC, тип кривой TIS, а также количественные перфузионные параметры:  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$ . Для создания модели прогнозирования злокачественности использовался метод множественной логистической регрессии в программе IBM SPSS Statistics Subscription for Mac OS.

**Результаты.** Для прогнозирования степени злокачественности получена логистическая регрессионная модель, выраженная следующим уравнением:

$p = \exp(z) / (1 + \exp(z))$ , при  $Z = 0,3811 + (-0,0066) \times [\text{возраст}] + (0,000086) \times [CA125] + \dots + 4,393 \times [K^{trans}] + 1,596 \times [K_{ep}]$ , где  $z$  — зависимая переменная, 0,3811 — константа,  $b_1, b_2, \dots, b_n$  — коэффициенты регрессии для соответствующей переменной,  $X_1$  — возраст,  $X_2$  — уровень СА125 и т.д. Разработанная модель предоперационной дифференциальной диагностики ЭОЯ демонстрирует чувствительность — 95,3%, специфичность — 90%, диагностическую точность — 94% ( $AUC = 0,972$ ) (95% ДИ: 0,937–1,0,  $p < 0,001$ ), что говорит о высоком качестве модели.

**Заключение:** Внедрение разработанной модели с применением клиничко-лабораторных и визуализационных маркеров способствует индивидуальному планированию лечебной тактики, грамотной маршрутизации пациенток и снижению частоты необоснованных/нерадикальных оперативных вмешательств: при наличии у пациентки опухоли яичников с неясным потенциалом злокачественности по УЗИ или IV-V категории, по данным O-RADS MRI, и высокого риска злокачественности, на основании результата применения диагностической модели ( $Z > 0,62$ ), лечение должно проводиться в стационарах онкологического/онкогинекологического профиля с соблюдением основных онкологических принципов.

**Ключевые слова:** опухоли яичников с неясным потенциалом злокачественности, прогноз.

## PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF AN INTEGRATED MODEL USING QUANTITATIVE INDICATORS OF MAGNETIC RESONANCE (MR) PERFUSION IN PRE-OPERATIVE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF EPITHELIAL OVARIAN TUMORS

**Yu.V. Nosova, A.E. Solopova, G.N. Khabas**

Objective of the study is to develop the prediction model of the grade of malignancy of ovarian tumors for an early diagnosis and personification of the treatment

**Materials and Methods.** For differential diagnostics purposes 64 patients with ovarian tumors of “unclear malignant potential” based on ultrasound imaging data underwent clinical and instrumental examination under the scheme: obtaining medical history, clinical examination, determination of CA125 and HE4 levels, albumin conformation indicator (albumin

<sup>1</sup> Работа выполнена в рамках реализации Гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых — докторов наук «Разработка алгоритмов диагностики и мониторинга лечения опухолей яичников на основе комплексного применения лучевых и лабораторных методов исследования» (МД-130.2019.7).

transport analysis test (ATA-test) using an analyzer AHM-09), dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging. Average values of apparent diffusion coefficient (ADC), shape type of time — intensity curve (TIC) as well as quantitative perfusion parameters  $K_{trans}$  and  $K_{ep}$  were analyzed. Multiple logistic regression analysis in IBM SPSS Statistics Subscription program for Mac OS was used for the creation of the prediction model of the grade of malignancy.

**Results.** For the prediction of a grade of malignancy a logistic regression model was developed, it is expressed by the following equation:

$p = \exp(z)/1 + \exp(z)$ , with  $Z = 0,3811 + (-0,0066) \times [\text{age}] + (0,000086) \times [\text{CA125}] + \dots + 4,393 \times [K_{trans}] + 1,596 \times [K_{ep}]$ , where  $z$  is a dependent variable, 0,3811 is a constant,  $b_1, b_2, \dots, b_n$  — regression coefficients for the respective variable,  $X_1$  — age,  $X_2$  — CA125 level, etc. The model of pre-operative differential diagnosis of epithelial ovarian tumors demonstrates sensitivity — of 95,3%, specificity — 90%, diagnostic accuracy — 94% (area under the ROC curve AUC = 0,972) (95% confidence interval: 0,937–1,0,  $p < 0,001$ ), which signifies a high performance model.

**Conclusion.** Introduction of the model using clinical and laboratory and imaging markers contributes to an individualized planning of treatment strategy, to an efficient patient routing and to reducing the frequency of unnecessary/non-radical surgical interventions: if a patient has an ovarian tumor with unclear potential of malignancy based on ultrasound imaging findings or tumors of stage IV–V, based on O-RADS MRI data, tumors of high malignancy risk, based on the result of the use of the diagnostic model ( $Z > 0,62$ ), the treatment should be provided in oncology/gynecologic oncology hospitals in compliance with the basic cancer treatment principles.

**Keywords:** ovarian tumors with unclear potential of malignancy, prognosis.

### 1. Актуальность

Опухоли яичников — это гистологически гетерогенная группа доброкачественных, пограничных и злокачественных новообразований, являющихся серьезной диагностической проблемой для врачей лучевой диагностики, хирургов, онкологов и патоморфологов. Следуя последним тенденциям в индивидуализированном подходе к лечению пациентов с опухолями яичников, специалисты высказывают серьезную озабоченность вопросами качественной и высокоточной предоперационной диагностики, особенно при пограничных и некоторых гистотипах злокачественных опухолей на ранних стадиях болезни, поскольку может быть рассмотрена возможность консервативной и ультраконсервативной хирургии с сохранением фертильности и улучшением качества жизни. В настоящее время ведущими медицинскими сообществами гинекологов-онкологов (SGO, ACOG) предложены стандарты обследования пациентов, включающие: 1) сбор анамнеза и клинический осмотр; 2) определение уровня СА — 125 в периферической крови пациенток; 3) ультразвуковое обследование с цветным доплеровским картированием (трансабдоминальное и трансвагинальное) [1–3]. Однако по итогам диагностики с помощью УЗИ 24% опухолей остаются с неопределенным потенциалом злокачественности; для таких новообразований экспертами ESUR

(Европейское общество по урогенитальной радиологии) рекомендовано выполнение МРТ в качестве уточняющего исследования второго уровня [4]. В последние десятилетия в клиническую практику внедряются современные функциональные методики МРТ (оценка диффузионных и перфузионных параметров), которые в совокупности с традиционной МРТ определяют возможности метаболического анализа выявленного образования, детальной оценки васкуляризации, определения скорости диффузии молекул воды, что позволяет получить дополнительную информацию для повышения точности дифференциальной диагностики новообразований яичников. В связи с этим стандартизация неинвазивной предоперационной диагностики представляет большой интерес среди ученых-исследователей. Системы, подобные O-RADS (англ. Ovarian-Adnexal Reporting and Data System), позволяют улучшить диагностические показатели, сформировать алгоритм диагностики и лечения, а также избежать недопонимания между врачами-рентгенологами и хирургами. Совершенствование неинвазивных методов диагностики опухолей яичников, основанных на сочетании клинических данных, исследования онкомаркеров и визуализационных методик, обладающих высокой информативностью, представляет огромный научный и практический интерес. В связи с чем включение мп-МРТ

Клинико-анамнестические данные включенных в исследование пациенток

	ДОЯ (n = 26)	ПОЯ (n = 24)	ЗОЯ (n = 52)	p-value
Средний возраст, лет	44,6±15,9	38,0±11,3	50,7±12,0 <sup>1</sup>	0,0004
18–30 лет	6 (23,1%) <sup>3</sup>	7 (29,2%) <sup>3</sup>	2 (3,8%)	0,0028
31–45 лет	8 (30,8%)	13 (54,1%)	18 (34,6%)	0,1932
46–60 лет	7 (26,7%)	3 (12,5%)	20 (38,5%)	0,0725
61 и старше	5 (19,2%)	1 (4,2%)	12 (23,1)	0,1166
Вес, кг	69,5±11,8	69,8±14,1	73,7±17,8	0,4967
Рост, см	164,5±5,6	166,8±5,2	166,0±6,8	0,3272
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,7±3,9	25,1±5,0	26,8±6,1	0,4984
СА 125	15,5 (12,5–46,0) <sup>3</sup>	23,0 (12,7–41,0) <sup>3</sup>	194,8 (43–864,5)	<0,0001
HE4	40,3 (17,3–54,7) <sup>3</sup>	38,6 (16,3–49,5) <sup>3</sup>	97,7 (64,3–285,8)	<0,0001

<sup>1</sup> Выявлены статистически значимые различия с группой ДОЯ.

<sup>2</sup> Выявлены статистически значимые различия с группой ПОЯ.

<sup>3</sup> Выявлены статистически значимые различия с группой ЗОЯ.

в алгоритм обследования пациенток с новообразованиями яичников на этапе уточняющей диагностики позволяет повысить ее качество благодаря высокой точности и воспроизводимости методики, что способствует оптимизации выбора тактики ведения пациенток.

## 2. Материалы и методы исследования

### 2.1. Материалы исследования

В исследование было включено 102 пациентки с новообразованиями яичников неясного злокачественного потенциала по данным УЗИ (O-RADS III — O-RADS V), поступивших на лечение в отделение инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦАГиП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России в период 2018–2020 гг., которые были разделены на группы в соответствии с результатами окончательного гистологического исследования (согласно классификации ВОЗ 2013 г.):

**I группа** — 26 пациенток с доброкачественными опухолями яичников (ДОЯ);

**II группа** — 24 пациентки с пограничными опухолями яичников (ПОЯ);

**III группа** — 52 пациентки со злокачественными опухолями яичников (ЗОЯ).

Клинико-анамнестические данные пациенток, а также их распределение по стадиям

заболевания представлены в таблицах № 1 и 2.

Структура гистологических вариантов эпителиальных опухолей яичников представлена на рис. 1.

Полученные данные коррелируют с общемировой тенденцией встречаемости и структурой эпителиальных опухолей яичников, в которой лидирующую позицию занимают серозные опухоли вне зависимости от их степени злокачественности [5].

Таблица 2

Распределение больных с пограничными и злокачественными опухолями яичников в соответствии со стадией по FIGO

Стадия	ПОЯ (n = 24)	ЗОЯ (n = 52)	p-value
IA	12 (50,0%)	3 (5,8%)	<0,0001
IB	4 (16,7%)	0	
IC1	3 (12,5%)	5 (9,6%)	
IC3	0	1 (1,9%)	
IIB	4 (16,7%)	6 (11,5%)	
IIIA	1 (4,1%)	2 (3,8%)	
IIIAi	0	5 (9,6%)	
IIAii	0	5 (9,6%)	
IIIB	0	3 (5,8%)	
IIIC	0	22 (42,4%)	

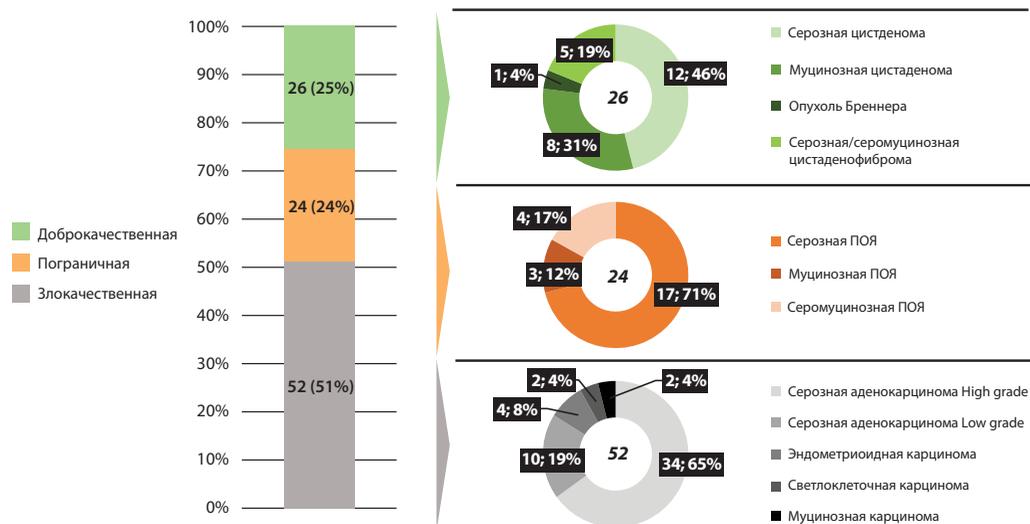


Рис. 1. Структура эпителиальных опухолей яичников пациенток, прооперированных в Центре в период с 2018 по 2020 г.

## 2.2. Методы исследования

Исследование было выполнено на МР-томографе Toshiba с напряженностью магнитного поля 1,5 Т. В обязательный протокол исследования были включены программы T2-ВИ (в трех проекциях), T1-ВИ без и с подавлением МР-сигнала от жира (FatSat), DWI с b-факторами 0, 1000 м/мм<sup>2</sup>, с оценкой значения коэффициента диффузии, построением параметрических карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), Dynamic 3D FatSat. Исследования были проведены до и в динамическом режиме после внутривенного контрастирования. Для этого

после первой преконтрастной серии исследования в локтевую вену пациентов вводили гадолиниевый контрастный препарат 0,2 ммоль/кг (в среднем 18–20 мл), после чего начиналось динамическое сканирование, каждая из которых продолжалась 6–10 (20–25 серии). Далее выполняли постконтрастные отсроченные серии 3D T1-FS (с большим FoV).

Постпроцессинговая обработка проведена с использованием рабочей станции Vitrea с установленным пакетом Olea для МР-изображений. Данные об объеме проведенных обследований представлены в табл. 3, из которой видно, что

Таблица 3

### Протокол обследования пациенток

Метод исследования	Количество	
	Абс.	%
Клиническое обследование	102	100
Гинекологический осмотр (бимануальное ректовагинальное исследование)	102	100
Ультразвуковое исследование трансвагинальное и трансабдоминальное	102	100
Магнитно-резонансное исследование:		
• Нативное, ДВ-МРТ и МРТ с внутривенным контрастированием	102	100
• постпроцессинговая обработка с количественным анализом перфузионных параметров (Ktrans, Kep, Ve)	64	62,75
Исследование онкомаркеров:		
• СА 125, HE4, индекс ROMA	102	100
Морфологическое исследование:		
• гистологическое исследование послеоперационного материала	102	100
• СИМД	77	75,5
«Альбутран-М»	56	54,9

всем пациентам проводилось клиническое обследование согласно стандартам оказания медицинской помощи, гинекологический осмотр, а также определение онкомаркеров (СА125, HE4, индекс ROMA), а также МРТ-исследование (нативное + ДВИ), из них комплексное МР-исследование с использованием перфузионных параметров ( $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$ , and  $V_e$ ) выполнено 64 пациенткам (62,75%). Для исследования конформационных изменений молекулы альбумина аппаратом «Альбутран» были взяты образцы от 56 пациенток (54,9%), в это же исследование была введена группа контроля — здоровые пациенты, сопоставимые по возрасту и клинико-anamnestическим данным (38 пациентов). Всем пациентам ( $n = 102$ ) было выполнено хирургическое лечение с последующим гистологическим исследованием удаленных препаратов, из них срочное интраоперационное морфологическое исследование выполнено в 77 случаях (75,5%).

С целью дифференциальной диагностики 102 пациенткам с опухолями яичников «неясного злокачественного потенциала» по данным УЗИ было проведено клинико-инструментальное исследование по схеме: сбор анамнеза, клинический осмотр, определение уровня СА 125, HE4, определение конформационного показателя альбумина ( $n = 56$ ) (АТА-тест с использованием анализатора АХМ-09), МРТ с динамическим контрастированием. Проанализированы и включены в итоговый алгоритм средние значения ИКД, тип кривой ТИС, а также количественные перфузионные параметры:  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$ .

### 2.3. Статистический анализ результатов

Для прогнозирования злокачественности использовался метод множественной логистической регрессии в программе IBM SPSS Statistics Subscription for Mac OS. Для оценки качества диагностического теста, а также общей разработанной модели провели анализ ROC-кривых (receiver operator curves) с вычислением показателей чувствительности, специфичности, площади под характеристической кривой AUC (англ. area under curve, площадь под ROC-кривой). Для оценки достоверности различий между группами использовался непараметрический U-критерий

$$AUC = \int f(x)dx = \sum_i \left[ \frac{x_{i+1} + x_i}{2} \right] \cdot (y_{i+1} - y_i)$$

Рис. 2. Расчетная формула площади под ROC-кривой (AUC)

Манна-Уитни, предназначенный для сравнения двух независимых выборок.

Чем выше показатель AUC, тем качественнее классификатор, при этом значение 0,5 демонстрирует непригодность выбранного метода исследования.

Для создания итогового предоперационного алгоритма дифференциальной диагностики ОЯ использовался метод бинарной логистической регрессии — вид логистической регрессии с дихотомическим откликом.

Вероятность предсказываемого события ( $p$ ) рассчитывалась по формулам:

$$z = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + \dots + b_n x_n$$

где  $z$  — зависимая переменная,  $b_0$  — константа,  $b_1, b_2, b_n$  — коэффициенты регрессии для соответствующей переменной,  $x_1, x_2, x_n$  — используемые независимые переменные.

$$p = \exp(z) / (1 + \exp(z))$$

где  $p$  — вероятность того, что произойдет интересующее событие (ЗОЯ),  $\exp$  — основание натуральных логарифмов 2,71...;  $z$  — стандартное уравнение регрессии, зависимая переменная.

## 3. Результаты исследования

В исследование было включено 102 пациентки. Из них 62 пациенткам удалось выполнить весь запланированный объем исследований. Средний возраст пациенток был сопоставим в группах ДОЯ и ПОЯ ( $44,6 \pm 15,9$  и  $38,0 \pm 11,3$ , соответственно) и достоверно отличался в группе ЗОЯ ( $50,7 \pm 12,0$ ),  $p = 0,0004$ , что соответствует данным крупнейших популяционных исследований (см. табл. 1).

### 3.1. Результаты АТА-теста

Полученные результаты представлены в табл. 4. Наиболее информативным параметром в дифференциальной диагностике ЭОЯ является показатель конформационных изменений молекулы альбумина (DR). Интегральная

Описательная статистика показателей АТА-теста (DR, DTE, BE, RTQ) в обследованных группах пациентов

	Норма (n = 38)	ДОЯ (n = 14)	ПОЯ (n = 14)	ЗОЯ (n = 18)	p-value
DR	2,3 ± 1,1	1,6 ± 0,8	1,2 ± 0,6 <sup>1</sup>	1,0 ± 0,5 <sup>1</sup>	<0,0001
DTE	134,9 ± 37,8	100,6 ± 34,7 <sup>1</sup>	98,7 ± 34,6 <sup>1</sup>	77,5 ± 34,1	<0,0001
BE	122,8 ± 25,1	108,3 ± 40,8	98,0 ± 22,3	83,5 ± 24,6 <sup>1</sup>	<0,0001
RTQ	77,4 ± 11,1	80,8 ± 16,4	79,3 ± 11,8	73,6 ± 14,6	0,1469

информативность теста (AUC — область под ROC-кривой) в диагностике злокачественных опухолей яичников составляет 0,850 (85%).

Оптимальное значение cut-off равно 1,45. При этом тест имеет чувствительность SE = 81,5% и специфичность SP = 76,9%, ДИ 0,758–0,942,  $p < 0,0001$  (рис. 2). Диагностическая точность теста составляет 78,5%. Одномоментное использование показателе DR и DTE (числовой показатель дезинтаксикационных свойств молекулы альбумина) не продемонстрировало существенных преимуществ (AUC = 0,832,  $p < 0,0001$ ).

**3.2. Кривые накопления контрастного препарата (КП) — ТИС-кривые**

Анализ типов кривых (табл. 5) показал, что более чем в трети случаев (независимо от зло-

качественного потенциала опухоли) наблюдался II (промежуточный) тип накопления КП. Исходя из этого можно сделать вывод о том, что изолированное использование данного метода с целью дифференциальной диагностики ОЯ нецелесообразно в связи с низкой информативностью.

**3.3. Результаты O-RADS MRI**

Среди 20 пациенток с O-RADS-III у 18 (90%) верифицирована доброкачественная опухоль, у одной (5%) пациентки обнаружена пограничная опухоль и у еще одной (5%) — серозная аденокарцинома низкой степени злокачественности. Среди 32 женщин с O-RADS-IV семь женщин (21,9%) имели доброкачественные опухоли, 17 (53,1%) — пограничные опухоли яичников, злокачественные обнаружены

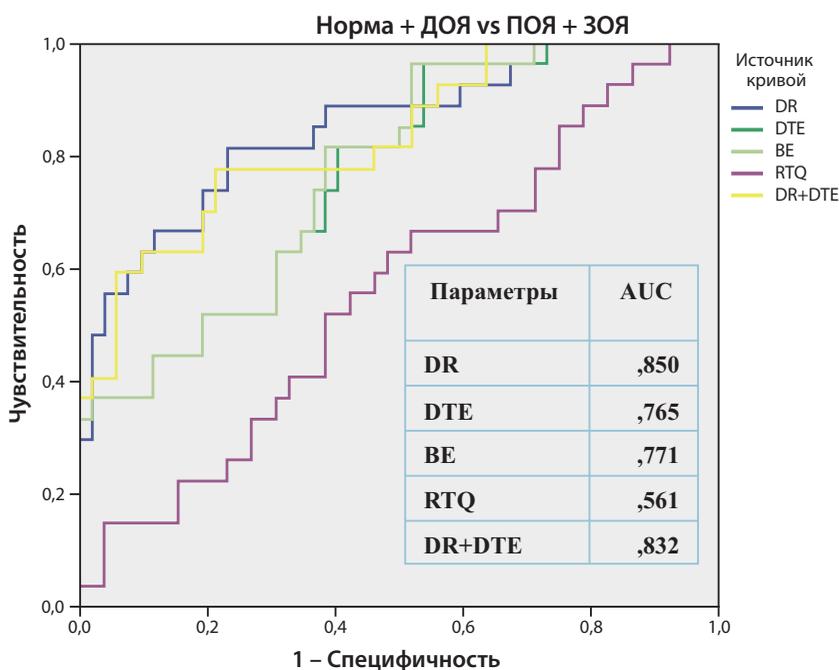


Рис. 3. ROC-кривые показателей АТА-теста при дифференциальной диагностике ЭОЯ

Распределение типов кривых накопления КП в зависимости от злокачественного потенциала опухоли

Тип кривой интенсивности сигнала от времени (ТИС)	ДОЯ (n = 24)	ПОЯ (n = 23)	ЗОЯ (n = 50)	p-value
I тип ТИС-кривой	17 (70,8%)	1 (4,3%) <sup>1</sup>	2 (4,0%) <sup>1</sup>	<0,0001
II тип ТИС-кривой	7 (29,2%)	17 (73,9%) <sup>1,3</sup>	14 (28,0%)	0,0005
III тип ТИС-кривой	0	5 (21,8%) <sup>1</sup>	34 (68,0%) <sup>1,2</sup>	<0,0001

<sup>1</sup> Выявлены статистически значимые различия с группой ДОЯ.

<sup>2</sup> Выявлены статистически значимые различия с группой ПОЯ.

<sup>3</sup> Выявлены статистически значимые различия с группой ЗОЯ.

у восьми пациенток (25%), при этом четыре из них были серозными карциномами высокой степени злокачественности (HGSC), а оставшиеся четыре — высокодифференцированными серозными карциномами яичников (LGSC).

Среди 46 пациенток, у которых выявлено O-RADS-V, ни в одном из случаев не была верифицирована ДОЯ, ПОЯ было обнаружено в шести случаях (13%), в подавляющем большинстве случаев диагностирована ЗОЯ — 40 пациенток (87%).

Наибольший клинический интерес представляла категория O-RADS IV и V. В нашем исследовании оценка IV и V в прогнозировании злокачественности опухоли продемонстрировала чувствительность 97,3% при специфичности 73,1% и диагностической точности 90,9% (AUC = 0,938). Используя оценку O-RADS MRI, наше исследование продемонстрировало, что даже при сонографически неопределенных образованиях поражение с оценкой II и III имеет крайне низкий риск злокачественности, таким образом, у этой группы пациенток следует рассмотреть вопрос о минимально инвазивном или (ультра)консервативном хирургическом лечении или выжидательной тактике. Такая высокоэффективная система клинической оценки может стать основой для разработки инструментов поддержки принятия решений и позволит с большей уверенностью рекомендовать в ряде случа-

ях динамическое наблюдение, а в других — отдавать предпочтение органосохраняющим операциям с сохранением фертильности у молодых пациенток при ранней стадии заболевания и в случаях пограничных опухолей.

По результатам O-RADS MR в дальнейшем нами была выделена группа опухолей (62,75%), для которой на втором этапе была проведена количественная МР-оценка для более точного определения их потенциала злокачественности (ИКД<sub>солид</sub>, K<sup>trans</sup>, K<sub>ep</sub> и V<sub>e</sub>).

### 3.4. Количественная МР-оценка показателей перфузии и ИКД

Средние значения измеряемого коэффициента диффузии (ИКД<sub>солид</sub>, ADC<sub>s</sub>) в солидном компоненте злокачественных новообразований были достоверно ниже соответствующих значений у пограничных и доброкачественных опухолей яичников (0,826 (0,7–0,9) × 10<sup>-3</sup> мм<sup>2</sup>/с против 1,067 (1,0–1,2) и 1,277 (1,2–1,4) × 10<sup>-3</sup> мм<sup>2</sup>/с, соответственно, что показало статистически значимую разницу (p < 0,0001), интервалы значений не пересекались (табл. 6).

Результаты ROC-анализа показывают, что значение ИКД < 1,135 × 10<sup>-3</sup> мм<sup>2</sup>/с может стать оптимальным порогом для дифференциальной диагностики ЗОЯ с SE = 85%, SP = 87,5%, диагностической точностью — 85,7% и AUC = 0,909 (табл. 8).

Количественные показатели ИКД и отношение ИКД в моче и в ткани опухоли в группах пациенток с ЭОЯ

Параметр	ДОЯ (n = 26)	ПОЯ (n = 24)	ЗОЯ (n = 52)	p-value
ИКД <sub>солид</sub> (мм <sup>2</sup> /с)	1,277 (1,2–1,4)	1,067 (1,0–1,2)	0,826 (0,7–0,9) <sup>1,2</sup>	<0,0001

Количественные показатели МР-перфузии в группах пациенток с ЭОЯ

Показатель	ДОЯ (n = 19)	ПОЯ (n = 19)	ЗОЯ (n = 26)	p-value
K <sub>trans</sub> (min-1)	0,2 (0,16–0,22)	0,29 (0,23–0,36) <sup>1</sup>	0,39 (0,36–0,50) <sup>1,2</sup>	<0,001
K <sub>ep</sub> (min-1)	0,016 (0,016–0,051)	0,2 (0,051–0,240) <sup>1</sup>	0,25 (0,230–0,270) <sup>1,2</sup>	<0,001
V <sub>e</sub>	0,1 (0,060–0,130)	0,195 (0,128–0,220) <sup>1</sup>	0,22 (0,210–0,240) <sup>1,2</sup>	<0,001

<sup>1</sup> Выявлены статистически значимые различия с группой ДОЯ.

<sup>2</sup> Выявлены статистически значимые различия с группой ПОЯ.

Детальный анализ количественных перфузионных параметров K<sup>trans</sup>, K<sub>ep</sub> и V<sub>e</sub> продемонстрировал, что с увеличением степени злокачественности опухоли отмечается повышение всех исследуемых перфузионных параметров: так наиболее высокие значения K<sup>trans</sup>, K<sub>ep</sub> и V<sub>e</sub> выявлены в ЗОЯ (0,39 (0,36–0,50), 0,25 (0,230–0,270) и 0,22 (0,210–0,240) соответственно), наиболее низкие — в ДОЯ (0,2 (0,16–0,22), 0,016 (0,016–0,051) и 0,1 (0,060–0,130) соответственно) (табл. 7). Также нами получены статистически достоверные различия в значениях показателей перфузии между ПОЯ vs ДОЯ и ПОЯ vs ЗОЯ, что на основании полученных результатов позволяет в рамках предоперационной диагностики влиять в дальнейшем на тактику лечения и маршрутизацию пациенток этой группы.

Для оценки диагностической эффективности количественных показателей (ИКД<sub>сольд</sub>, K<sup>trans</sup>, K<sub>ep</sub>, V<sub>e</sub>) на этом этапе была создана модель логи-

стической регрессии с последующим ROC-анализом. За «золотой стандарт» диагностики во всех случаях принято окончательное гистологическое исследование.

Наиболее информативным предикторным показателем в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований яичников (с SE = 88,9% и SP = 94,7%, cut off = 0,245 и AUC = 0,929) является K<sup>trans</sup>. По своей диагностической эффективности он превзошел комбинированное использование K<sub>ep</sub>+V<sub>e</sub> и одновременное использование всех трех параметров (K<sup>trans</sup>+K<sub>ep</sub>+V<sub>e</sub>) (87,5% в обеих моделях, при AUC = 0,931 и 0,926 соответственно) (табл. 9).

### 3.5. Алгоритм дифференциальной диагностики ЭОЯ

Разработка и внедрение в практику клинически доказанных алгоритмов, позволяющих оценить индивидуальный риск и разработать

Показатели диагностической эффективности мп-МРТ в диагностике пограничных и злокачественных ЭОЯ

	Чувствительность	Специфичность	PPV	NPV	Точность	Cut off	AUC
K <sub>trans</sub>	88,9%	94,7%	97,6%	78,3%	90,6%	0,245	0,929
K <sub>ep</sub>	86,7%	94,7%	97,5%	75%	89,1%	0,175	0,934
V <sub>e</sub>	88,9%	84,2%	93%	76,2%	87,5%	0,140	0,919
K <sub>trans</sub> +K <sub>ep</sub> +V <sub>e</sub>	84,4%	94,7%	97,4%	72%	87,5%	0,631	0,926
K <sub>ep</sub> +V <sub>e</sub>	86,7%	89,5%	95,1%	73,9%	87,5%	0,617	0,931
ADCs (mm <sup>2</sup> /s)	85,1%	87,5%	95,5%	65,6%	85,7%	1,135	0,909
K <sub>trans</sub> +ADCs	91,1%	94,7%	97,6%	81,8%	92,2%	0,534	0,956

PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; ADC: apparent diffusion coefficient; K<sup>trans</sup>: volume transfer coefficient, K<sub>ep</sub>: rate constant, V<sub>e</sub>: interstitial volume

лечебно-диагностический план с учетом стратификации пациентов на группы высокого и низкого риска, представляют огромный клинический и научный интерес. С целью прогнозирования вероятности ЗОЯ необходимо создание научно обоснованного инструмента, который бы включал в себя наиболее значимые клинико-лабораторные и визуализационные маркеры. Для этого в нашем исследовании были построены диагностические модели с использованием бинарной логистической регрессии.

Предикторы (табл. 9), включенные в уравнения, прошли проверку на коллинеарность и автокорреляцию. Построение логистических регрессионных моделей осуществлялось методом пошагового исключения прогностических факторов с определением минимального набора предикторов по оценке квадрата Наделькереса (приближения значения R2, показывающее долю влияния всех предикторов модели на дисперсию зависимой переменной).

Интерпретация параметров логистической регрессии производилась на основе величины  $\exp(b)$ : если коэффициент  $b$  положительный, то  $\exp(b)$  больше 1 и шансы возрастают, если коэффициент отрицательный — шансы снижаются.

Следующим шагом оценивалось качество подгонки модели по методу Хосмера-Лемешева. Проверка значимости модели осуществ-

Таблица 9

Переменные, использованные для построения диагностических моделей

$x_1$	возраст
$x_2$	СА 125
$x_3$	HE 4
$x_4$	тип TIC-кривой
$x_5$	O-RADS
$x_6$	ADC <sub>solid</sub>
$x_7$	K <sup>trans</sup>
$x_8$	K <sub>ep</sub>

лялась при помощи критерия хи-квадрат. При значении  $p < 0,05$ , гипотеза о незначимости модели отвергалась.

Вероятность предсказываемого события ( $p$ ) рассчитывается по формулам:

$$z = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n$$

где  $z$  — зависимая переменная,  $b_0$  — константа,  $b_1, b_2, b_n$  — коэффициенты регрессии (см. табл. 11) для соответствующей переменной,  $x_1, x_2, x_n$  — используемые независимые переменные.

$$p = \exp(z) / (1 + \exp(z))$$

где  $p$  — вероятность того, что произойдет интересующее событие (ЗОЯ),  $\exp$  — основание натуральных логарифмов 2,71...;  $z$  —

Таблица 10

Коэффициенты при переменных, использованные для построения диагностических моделей «ДОЯ vs ПОЯ + ЗОЯ и ДОЯ + ПОЯ vs ЗОЯ»

$b_x$	ДОЯ vs ПОЯ + ЗОЯ	ДОЯ + ПОЯ vs ЗОЯ
Константа, $b_0$	0,3811	-0,05929
Коэффициент Age, $b_1$	-0,006590	0,008154
Коэффициент СА-125, $b_2$	-0,00008594	0,0001402
Коэффициент HE-4, $b_3$	-0,000009641	0,00007914
Коэффициент TIC, $b_4$	0,01768	-0,01315
Коэффициент O-RADS, $b_5$	0,1413	0,07910
Коэффициент ADC, $b_6$	-0,3712	-0,4721e
Коэффициент K <sup>trans</sup> , $b_7$	4,392	0,02157
Коэффициент K <sub>ep</sub> , $b_8$	1,596	1,488

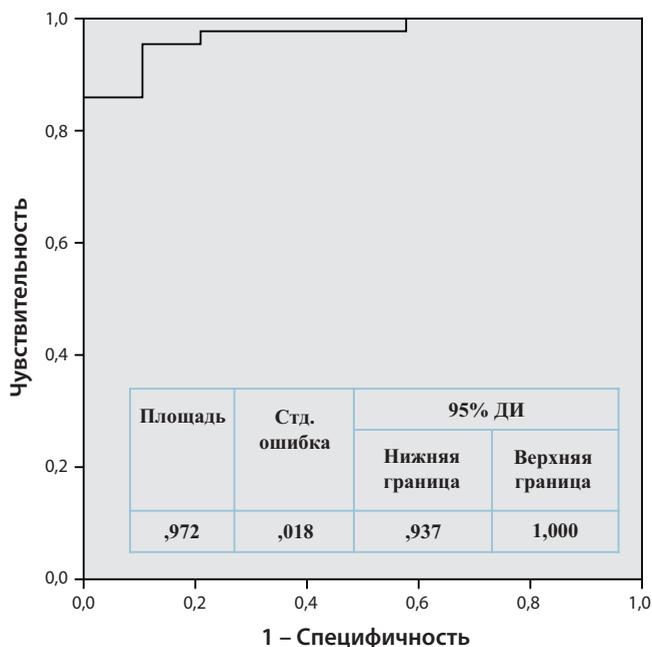
**Операционные характеристики моделей «ДОЯvsПОЯ+ЗОЯ и ДОЯ+ПОЯvsЗОЯ»**

	ДОЯ	ПОЯ	ЗОЯ
Всего ( <i>n</i> = 62)	19	17	26
	ДОЯ vs ПОЯ + ЗОЯ		ДОЯ + ПОЯ vs ЗОЯ
AUC	0,972		0,970
p-value	<0,001		<0,001
Порог отсечки	0,6115		0,662
Чувствительность	95,3%		96,2%
Специфичность	90%		86,1%
PPV	95,3%		83,3%
NPV	89,5%		96,9%
Точность	94%		90,3%

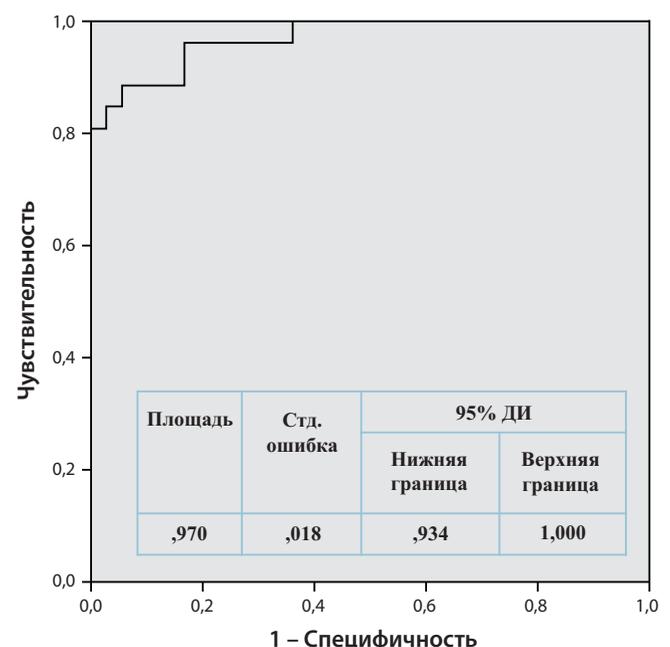
стандартное уравнение регрессии, зависимая переменная.

В окончательный анализ бинарной регрессии были включены 8 переменных: возраст, уровни СА125 и HE4, тип кривой зависимости интенсивности сигнала от времени (ТИС), значение O-RADS MRI, значения ИКД в солидной части опухоли ( $ADC_{solid}$ ),  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$  (см. табл. 9).

Для расчета кумулятивного риска всех полученных переменных мы интегрировали значения в формулу; для определения диагностических характеристик построенной модели был проведен ROC-анализ (рис. 3), согласно которому площадь под кривой (AUC) составила 0,972 (95% ДИ: 0,937–1,0,  $p < 0,001$ ). Чувствительность метода в предикции ДОЯ составила 95,3%, специфичность — 89,5%,



**Рис. 4.** ROC-кривая диагностической модели «ДОЯvsПОЯ+ЗОЯ»



**Рис. 5.** ROC-кривая диагностической модели «ДОЯ+ПОЯvsЗОЯ»

а диагностическая точность — 93,5%, что говорит об очень высоком качестве модели.

По результатам построения ROC-кривой показатель AUC составил 0,970, SE = 96,2%, SP = 86,1%, точность 90,3% при cut-off = 0,66 (табл. 11), что говорит о высоком качестве модели в предикции ЗОЯ.

Таким образом, нами было выделено три промежутка значений, соответствующих высокому индивидуальному риску ДОЯ, ПОЯ и ЗОЯ. Значение равное 0,6115 с диагностической точностью 94% соответствует доброкачественному потенциалу ЭОЯ, в то время как значение выше 0,662 с точностью 90,3% предсказывает злокачественную природу опухоли. Из чего можно сделать вывод, что значения в рамках интервала от 0,6115 до 0,662 могут помочь в диагностике пограничных новообразования яичников. Модель явилась статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

### Заключение

Предложенная комплексная модель, характеризующаяся высокой прогностической эффективностью, может быть использована на этапе предоперационной дифференциальной диагностики опухолей яичников и внесет существенный вклад в маршрутизацию этих пациентов. Внедрение разработанной модели с применением клиничко-лабораторных и визуализационных маркеров способствует индивидуальному планированию лечебной тактики, грамотной маршрутизации пациенток и снижению частоты необоснованных или нерадикальных оперативных вмешательств: при наличии у пациентки опухоли яичников с неясным потенциалом злокачественности по УЗИ или IV–V категории по данным O-RADS MRI и высокого риска злокачественности на основании результата применения диагностической модели ( $Z > 0,62$ ) лечение должно проводиться в стационарах онкологического/онкогинекологического профиля с соблюдением основных онкологических принципов (Приложение 1).

### Обсуждение

Основными достижениями в исследовании проблемы этиопатогенеза рака яичников в последние десятилетия следует признать разработку гипотезы экстраовариального пер-

вичного очага заболевания и углубление знаний в области молекулярных основ развития опухолевого процесса, что позволило создать принципиально новую, патогенетически обоснованную классификацию злокачественных новообразований яичников эпителиального происхождения (FIGO, 2014). В области дифференциальной диагностики перспективной оказалась разработка алгоритмов, позволяющих обобщить данные, получаемые при различных методах исследования (измерение уровня сывороточных маркеров, данные УЗИ, анамнез пациентки). Их использование привело к повышению диагностической эффективности ранней диагностики заболевания.

Системы, подобные O-RADS, позволяют улучшить диагностические показатели, подобрать алгоритм дальнейшего наблюдения и лечения, а также избежать недопонимания между рентгенологами и гинекологами/онкологами и, как следствие, неадекватных хирургических вмешательств [6]. Использование классификатора в клинической практике позволит индивидуализировать подход к лечению опухолей, которые являются сонографически неопределенными, предотвращая ненужное хирургическое вмешательство, менее обширное хирургическое вмешательство или, при необходимости, сохранение фертильности, обеспечивая при этом предоперационное выявление поражений с высокой вероятностью злокачественного новообразования.

Недостатками ранее проведенных исследований была малая выборка ( $n = 43$ ), а также пограничные опухоли не выделялись авторами в отдельную группу в связи с ограниченным числом случаев (3/43), что не позволило отдельно оценить исследуемые параметры у этой группы пациентов. Включение мпМРТ в алгоритм обследования пациенток с новообразованиями яичников на этапе уточняющей диагностики позволяет повысить ее качество благодаря высокой информативности и воспроизводимости методики, что способствует оптимизации выбора тактики ведения пациенток. Перфузионные параметры ДКУ-МРТ, наряду с показателем ИКД, могут использоваться в качестве предоперационных визуализационных маркеров. Согласно полученным данным,

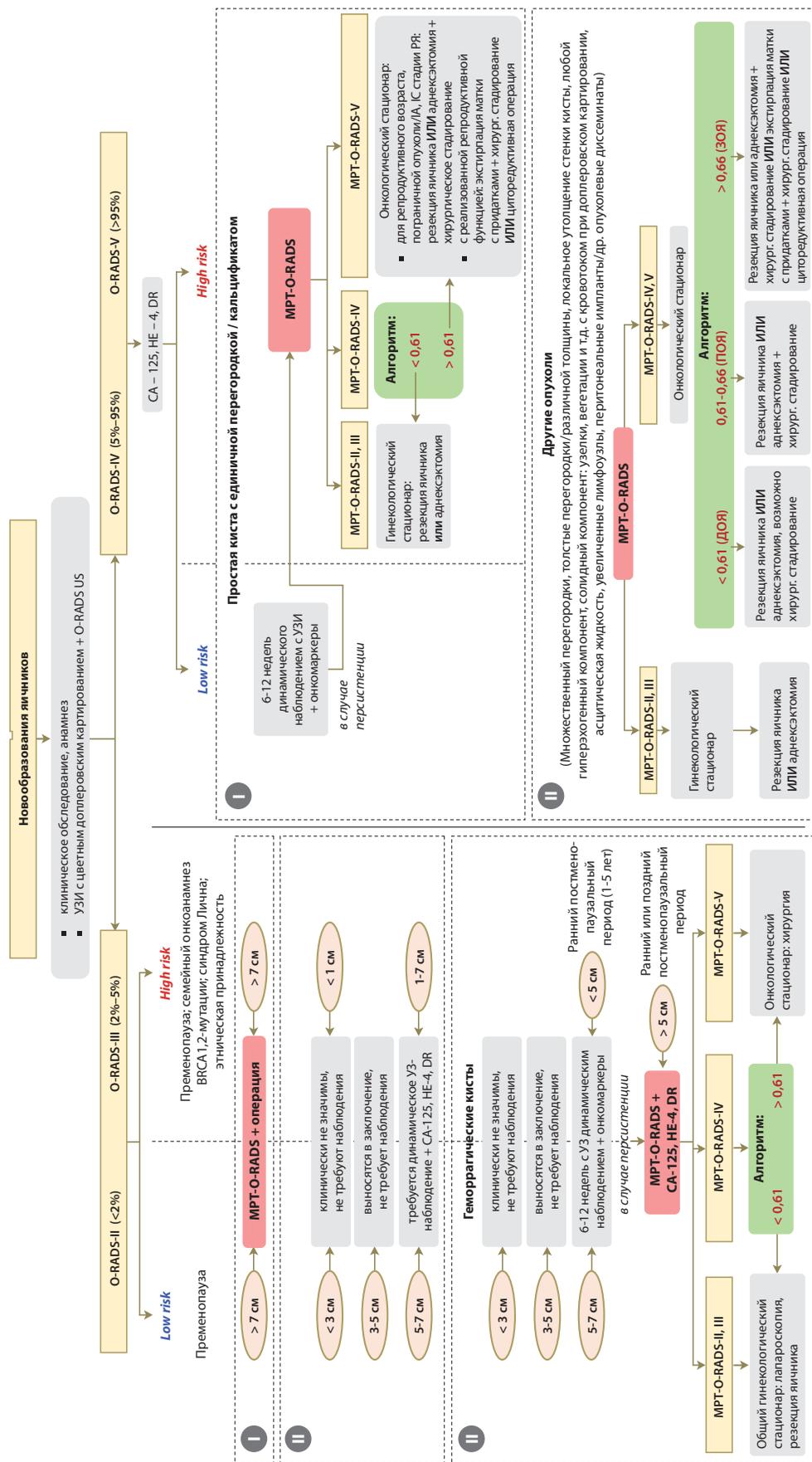


Рис. 6. Модифицированный алгоритм обследования

суммарное использование нескольких параметров перфузии превосходит их изолированное использование по показателям диагностической эффективности, позволяя с высокой прогностической вероятностью определять степень злокачественности новообразований яичников, в том числе и их пограничный характер.

В связи с этим, безусловно, актуальными являются исследования, в которых был бы реализован комплексный диагностический подход, позволяющий проводить уточняющую диагностику у больных с опухолевыми поражениями придатков с применением широкого спектра возможностей МР-ДКУ и ДВИ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Buys S.S., Partridge E., Black A. et al; PLCO Project Team. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. JAMA. 2011;305(22):2295–303. DOI: 10.1001/jama.2011.766.
2. Gilbert L., Basso O., Sampalis J. et al; DOvE Study Group. Assessment of symptomatic women for early diagnosis of ovarian cancer: results from the prospective DOvE pilot project. Lancet Oncol. 2012;13(3):285–91. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70333-3.
3. Menon U., Gentry-Maharaj A., Hallett R. et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). Lancet Oncol. 2009;10(4):327–40. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70026-9
4. Anthoulakis C, Nikoloudis N, Pelvic MRI. as the “gold standard” in the subsequent evaluation of ultrasound-indeterminate adnexal lesions: a systematic review. Gynecol Oncol 2014;132:661–8.
5. Франк, Г.А. Новая классификация опухолей яичника / Г.А. Франк, Л.В. Москвина, Ю.Ю. Андреева. — Текст: непосредственный // Архив патологии. — 2015. — Т.77, № 4.— С. 40–50.
6. Thomassin-Naggara, Isabelle; Poncelet, Edouard; Jalaguier-Coudray, Aurelie; et al. Ovarian-Adnexal Reporting Data System Magnetic Resonance Imaging (O-RADS MRI) Score for Risk Stratification of Sonographically Indeterminate Adnexal Masses JAMA NETWORK OPEN/Volume:3 Issue: 1 Article Number: e1919896 Published: JAN 24 2020

## АВТОРЫ

Носова Юлия Витальевна, аспирант 3 года, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, 4.

Nosova Julia V., M.D., Researcher of the Innovative Oncology and Gynecology Department, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, 4 Oparin str, 117997, Moscow, Russia, e-mail: yu\_nosova@oparina4.ru

Солопова Алина Евгеньевна, доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения лучевой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, 4.

Solopova Alina E., PhD in Medical sciences, Leading Researcher, Radiology Department, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, 4 Oparin str, 117997, Moscow, Russia, e-mail: a\_solopova@oparina4.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3778-4067>.

Хабас Григорий Николаевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением инновационной онкологии и гинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, 4.

Khabas Grigorii N., M.D., Ph.D., Head of Innovative Oncology and Gynecology Department, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, 4 Oparin str, 117997, Moscow, Russia, e-mail: g\_khabas@oparina4.ru