

На правах рукописи

ПЕТРАШ ЕКАТЕРИНА АЛЕКСАНДРОВНА

**МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЕ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ В ВЫЯВЛЕНИИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕВЫХ И ОПУХОЛЕПОДОБНЫХ
ОБРАЗОВАНИЙ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ**

14.01.12 – Онкология

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Стилиди Иван Сократович).

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук

Михайлова Елена Владимировна

Официальные оппоненты:

Ховрин Валерий Владиславович, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, заведующий отделением рентгенодиагностики и компьютерной томографии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

Шароев Тимур Ахметович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель научного отдела государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения города Москвы

Ведущая организация:

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «21» января 2021 года в 13-00 часов на заседании диссертационного совета Д001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....» 2020 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Опухоли печени у детей являются крайне редкой патологией (1,1% от всех впервые выявленных новообразований у детей) (Litten J.V., 2008), что обуславливает трудности их диагностики. Среди наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей печени у детей – гепатобластома, гепатоцеллюлярный рак, среди доброкачественных – гемангиома, фокальная нодулярная гиперплазия (Близнюков О.П., 2007; Высоцкий Ю. Б., 1992; Ghai S., 2005).

Высокая тканевая контрастность изображений, возможность получения комплексной анатомической и анатомо-физиологической информации за одно исследование, избирательное подавление сигнала от жировой ткани и воды, возможность оценки ответа на проведенную терапию при отсутствии изменения размеров поражения и отсутствие лучевой нагрузки являются очевидными достоинствами МРТ. Применение современных методик МР-сканирования (МР-диффузия, МР-ангиография, динамическое контрастирование) в совокупности с традиционной МРТ и использованием гепатотропных контрастных препаратов позволяют получить максимум информации о морфологических характеристиках очага и функциональном состоянии печени. Вместе с тем устоявшегося мнения о возможностях данных методик и достаточного опыта их применения в педиатрии нет. Использование методик для взрослых пациентов не отвечает поставленным задачам. Отсутствуют четкие показания к применению МРТ, остаются нерешенными вопросы методологического и технического характера. В отечественной литературе отсутствуют публикации по применению данных методик у детей, в зарубежной литературе данные крайне малочисленны и представлены преимущественно на малых группах больных. Вышеизложенное обуславливает высокую актуальность проблемы и необходимость целенаправленного изучения возможностей комплексного МР-исследования в выявлении и дифференциальной диагностике поражений печени.

Цель исследования

Повышение эффективности метода МРТ в выявлении и дифференциальной диагностике опухолей и опухолеподобных поражений печени у детей.

Задачи исследования

1. Уточнить и систематизировать МР-семиотику опухолей и опухолеподобных образований печени у детей, определить наиболее значимые качественные дифференциально-диагностические признаки доброкачественных и злокачественных образований печени у детей.

2. Разработать математическую модель дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей печени у детей с учетом применения современных методик комплексного МР-исследования.

3. Разработать математическую модель дифференциальной диагностики наиболее часто встречающихся у детей морфологических видов опухолей с учетом применения современных методик комплексного МР-исследования.

4. Разработать оптимальный алгоритм МР-исследования детей с опухолями и опухолеподобными образованиями печени с целью повышения диагностической эффективности метода.

Методы и методология исследования

Исследование проводилось в несколько этапов. Сначала была проанализирована отечественная и зарубежная литература по этой теме (221 источник – 16 отечественных и 205 зарубежных). Затем была проведена работа с историями болезни и отобраны 134 подходящих пациента, проведен анализ МР-исследований. Третьим этапом произведена статистическая обработка данных качественного и количественного анализа методик МР-исследования.

Научная новизна

Впервые на большом клиническом материале изучены и систематизированы МРТ-признаки опухолей печени у детей, определены диагностические критерии доброкачественных и злокачественных образований. Определен оптимальный алгоритм МР-исследования у детей с опухолями и опухолеподобными образованиями печени, учитывая возрастные особенности. Впервые были определены количественные параметры и рассчитаны математические модели дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных образований у детей, а также отдельных видов опухолей.

Теоретическая и практическая значимость

Дифференциально-диагностические критерии, основанные на совокупности качественных и количественных МР-признаков, повысят качество дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных образований печени у детей, так как могут быть использованы как в практической деятельности врачей, так и в обучающем процессе последипломного образования. Разработанный оптимальный алгоритм МР-исследования больных с опухолями и опухолеподобными образованиями печени улучшит качество дифференциальной диагностики, сократит время исследования. Построенные математические модели дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований печени, а также отдельных морфологических типов опухолей позволят уменьшить субъективность оценки исследования.

Личный вклад

Постановка цели и задач исследовательской работы, методический подход для их осуществления лично разработаны автором. Автором разработан дизайн исследования и выполнен основной объем МР-исследований. Автором проведена аналитическая и статистическая обработка полученных данных с научным обоснованием и обобщением основных результатов исследования в публикациях и докладах.

Соответствие паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.12 – Онкология («медицинские науки»), области исследований п.7. «Разработка вопросов диагностики, лечения и профилактики в области детской онкологии» и паспорту специальности 14.01.13 - Лучевая диагностика, лучевая терапия («медицинские науки») и области исследований п.1 «Лучевая диагностика: диагностика патологических состояний различных органов и систем человека путем формирования и изучения изображений в различных физических полях (электромагнитных, корпускулярных, ультразвуковых и др.)».

Положения, выносимые на защиту

1. На основании проведенного анализа данных, полученных при комплексном МР-исследовании пациентов с опухолевыми и опухолеподобными образованиями печени у детей разработаны критерии дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей печени у детей.
2. Разработанные на основании количественных признаков математические модели дифференциальной диагностики позволяют отнести образование к группе злокачественных или доброкачественных опухолей печени у детей или к соответствующему морфологическому типу опухоли.
3. Основу протокола МР-исследования должны составлять пре- и постконтрастные T1ВИ (в позднюю артериальную, портальную, паренхиматозную, отсроченную на 5 минуте фазы), T2ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани и без него в коронарной и аксиальной плоскостях, ДВИ. Применение тканеспецифичного контрастного препарата увеличивает диагностические возможности метода МРТ в дифференциальной диагностике очаговых образований печени.

Внедрение результатов исследования

Фрагменты работы неоднократно докладывались на съездах, конгрессах лучевых диагностов и научно-практических конференциях в России, Австрии, Чехии, а также на международных онлайн конференциях. Результаты исследования внедрены в клиническую

практику рентгенодиагностического отделения НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Апробация

Апробация диссертации состоялась 30 июня 2020 года на совместной научной конференции отделений НИИ детской онкологии и гематологии и НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, кафедры детской онкологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России.

Публикации

Материалы диссертационных исследований изложены в полном объеме в 3 научных статьях, из них 2 статьи опубликованы в рецензируемых изданиях, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 204 печатных страницах, состоит из «Введения» и пяти глав: «Обзор литературы», «Материал и методы исследования», «Результаты собственных исследований», «Редкие клинические наблюдения», «Обсуждение результатов исследования» и разделов «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации», «Список литературы» и «Приложение». Диссертация иллюстрирована 28 рисунками и диаграммами, содержит 34 таблицы (включая 3 таблицы в приложении). Библиографический список включает 222 литературный источник, из них 16 отечественных и 206 иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Общая характеристика обследованных больных. В исследование включено 134 пациента с 308 очагами в печени, проходивших обследование в НИИ детской онкологии и гематологии с 2013 по 2018гг. Помимо этого в работу включены 9 пациентов с редкими патологиями (эхинококкоз, отсутствие вен из системы воротной вены, фасциолез), которые не вошли в основные группы и описаны в отдельной главе в виде клинических случаев.

Возраст пациентов варьировал от 3 месяцев до 20 лет (медиана $6,1 \pm 6$ лет).

Из исследования исключались пациенты с абсолютными (электронные, магнитные или механические импланты кардиостимуляторы, ферромагнитные или электрические протезы слуховых косточек, магнитные гемостатические «клипсы» на сосудах головного мозга, металлические осколки в теле) и относительными противопоказаниями к проведению МРТ (электронные, магнитные или механические имплантаты другие устройства – инсулиновые насосы или нервные стимуляторы, а также электроды и другие провода, неферромагнитные

слуховые имплантаты, искусственные клапаны сердца, металлические гемостатические «клипсы» на артериях экстракраниальной локализации, коронарные стенты, беременность, клаустрофобия), пациенты старше 20 лет, пациенты с установленным опухолевым поражением печени.

Среди изученных очагов (n=308) преобладали злокачественные опухоли (169 очагов – 54,9%). Доброкачественные очаги (139 очагов) выявлялись в 45,1% случаев. У одного пациента одновременно определялись как злокачественный очаг (опухоль из периваскулярных эпителиоидных клеток (ПЭЖома), так и доброкачественные очаги (узловая регенерация печени (УРП)). И у одного пациента в разные периоды времени выявлялись доброкачественные (УРП) и злокачественные поражения печени (метастаз).

Распределение очаговых поражений печени по гистологическим группам представлено в таблице 1. Диагноз подтверждался морфологически во всех случаях злокачественных новообразований и в части доброкачественных образований. Часть подтверждений доброкачественных диагнозов базировалась на типичных клинико-лучевых признаках (жалобы, данные лабораторных методов диагностики, типичные паттерны накопления), данных анамнеза а также длительном динамическом наблюдении.

Таблица 1 - Распределение очаговых поражений печени по гистологическим группам

Нозология	Количество		Количество	
	Очагов	%	Пациентов	%
Первичные злокачественные новообразования				
Гепатобластома	74	24,0	50	37,4
Лимфома Беркита	14	4,6	2	1,5
Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦР)	11	3,6	5	3,7
Фиброламеллярная карцинома (ФЛК)	4	1,3	4	3,1
Эпителиоидная гемангиоэндотелиома	4	1,3	1	0,7
Эмбриональная саркома	3	1,0	3	2,2
Холангиокарцинома	2	0,7	1	0,7
Рабдомиосаркома	1	0,3	1	0,7
ПЭЖома	1	0,3	1	0,7
Незрелая тератома	1	0,3	1	0,7

Вторичные злокачественные новообразования				
Метастазы	54	17,5	15	11,2
Доброкачественные опухолевые образования				
Гемангиома	83	26,9	18	13,5
Узловая регенерация печени	36	11,7	12	9,1
Фокальная нодулярная гиперплазия	17	5,6	17	12,7
Мезенхимальная гамартома	1	0,3	1	0,7
Аденома	1	0,3	1	0,7
Опухолоподобные доброкачественные поражения печени				
Амебный абсцесс	1	0,3	1	0,7
Всего	308	100	134	100

Для удобства оценки критериев, все новообразования были разделены нами на 2 большие группы:

1. Злокачественные новообразования (гепатобластома, метастазы солидных опухолей, лимфома Беркита, ГЦР, ФЛК, эпителиоидная гемангиоэндотелиома, эмбриональная саркома, холангиокарцинома, рабдомиосаркома, ПЭКома, тератома) – 169 очагов (54,9%)/84 пациента (62,7%).

2. Доброкачественные опухолевые и опухолоподобные образования (гемангиома, узловая регенерация печени, ФНГ, мезенхимальная гамартома, аденома, амебиоз) – 139 очагов (45,1%)/50 пациентов (37,3%).

Для всех пациентов был выполнен сбор жалоб, анамнеза, клинических проявлений, было проведено МР-исследование в том или ином объеме. Анализ данных предполагал как качественное изучение полученной информации, так и количественную обработку результатов с применением методик медицинской статистики.

Методики комплексного магнитно-резонансного исследования и статистическая обработка полученных данных. Комплексное МР-исследование включало в себя методику традиционной МРТ живота (с выполнением последовательностей с подавлением МР-сигнала от жировой ткани), динамическое контрастирование (в том числе и с использованием гепатоспецифичного контрастного препарата), диффузионно-взвешенные изображения с синхронизацией с дыханием пациента и тремя факторами диффузии (b-value) - 100 мм²/с, 400 мм²/с, 800 мм²/с. МР-холангиопанкреатографию. Пациенты младше 3 лет проходили исследование под глубокой седацией. Специальная подготовка остальных пациентов не

проводилась, однако, рекомендовалось по возможности воздержаться от приема пищи за 2 часа до исследования.

Если пациенты имели несколько очагов поражения, каждый выявленный очаг изучался нами отдельно.

К качественным характеристикам опухоли мы относили: форму, контуры, поверхность, локализацию, структуру, включения продуктов биодegradации гемоглобина, жидкостные включения, наличие тромбоза крупных сосудов, выход опухоли за пределы капсулы печени, характер накопления контрастного препарата, интенсивность МР-сигнала относительно неизменной ткани печени в каждой из последовательностей.

Помимо качественной оценки МР-изображений нами были получены количественные характеристики изменения интенсивности сигнала в очаге поражения, интактной паренхиме печени, селезенке, почке, аорте, нижней полой вене. Для нивелирования влияния внешних факторов (удаленность от изоцентра аппарата, однородность магнитного поля, влияние физических характеристик соседних тканей и др.) пользовались не абсолютными значениями интенсивности сигнала, а коэффициентами: очаг/интактная паренхима печени, очаг/почка, очаг/аорта, очаг/селезенка, очаг/НПВ. Значение ИКД явилось исключением в данном случае, поскольку он рассчитывается на основании ряда импульсных последовательностей и конечная величина относительна.

Результаты всех качественных и количественных характеристик очагов в виде кода заносились в специально разработанную базу данных в программе Microsoft Excel из пакета Microsoft Office 2016.

Статистическая обработка полученных данных. При статистической обработке данных производилось изучение выбранных параметров в группах, оценка значимости различий как количественных, так и качественных показателей в группах, а также оценка связи между показателями. В нашей работе были использованы следующие процедуры и методы статистического анализа: определение числовых характеристик переменных, оценка соответствия эмпирического закона распределения количественных переменных теоретическому закону нормального распределения по критерию Шапиро-Уилка, оценка значимости различий средних значений количественных показателей в независимых выборках по t-тесту Стьюдента с поправкой на различие дисперсий показателей в группах, парные сравнения – при помощи метода множественных сравнений в рамках дисперсионного анализа с использованием критерия Тьюки (множественное сравнение групп, основанное на применении критерия Стьюдента), применялся двусторонний точный тест Фишера. построение диагностической модели на основе логистической регрессии. Применялись пакеты прикладных программ StatSoft Statistica for Windows, Microsoft Office 2016с дополнением XLStat.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

Результаты обследования пациентов со злокачественными образованиями печени.

Гепатобластомы представляют собой опухоли пациентов младшего возраста, сопровождающиеся повышением уровня АФП пропорционально объему опухоли. Чаще опухоль имеет крупные размеры (более 5см в большем измерении) (58,1%), неправильную форму (91,9%), нечеткие контуры (74,3%), неоднородную структуру (97,3%) с кистозными участками (75,7%) и включениями продуктов биodeградации гемоглобина (68,9%). Опухоли локализуются чаще в правой доле печени, наиболее часто поражается несколько сегментов. На Т2ВИ и ДВИ гепатобластомы имеют гиперинтенсивный сигнал (75,6% и 93,2% соответственно), на Т1ВИ – гипоинтенсивный сигнал (97,3%), значение ИКД – $1,045 \pm 0,237 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$. При внутривенном динамическом контрастировании большинство опухолей диффузно неоднородно накапливало контрастный препарат во все фазы контрастирования (74,3%) (Рисунок 1).

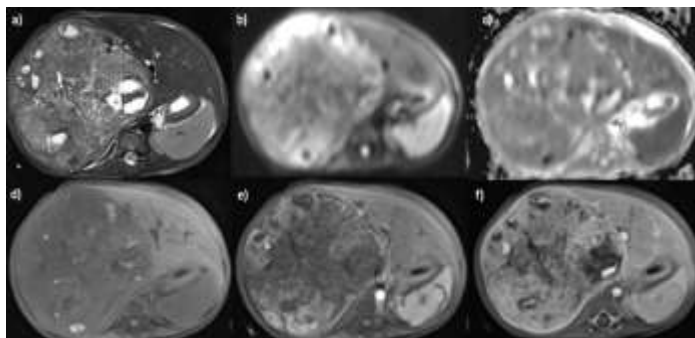


Рисунок 1 – Пациентка, 4 года, гепатобластома. МРТ в аксиальной проекции с динамическим контрастированием с внеклеточным контрастным препаратом (Гадодиамид): а) Т2ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани; б) ДВИ с фактором взвешенности 800; в) ИКД-карта; д) Т1vibe до введения контрастного препарата; е) Т1vibe артериальная фаза; ф) Т1vibe венозная фаза

Классические ГЦР чаще встречались в средней возрастной группе и представляли собой опухоли до 5см в наибольшем измерении (53,3%) с четкими контурами (86,7%), неоднородной структуры (63,6%), с признаками нарушения целостности капсулы печени (54,5%). На Т2ВИ опухоли были гиперинтенсивными (81,8%), на Т1- гипоинтенсивными (90,9%), при динамическом контрастировании опухоли активно неравномерно накапливали контрастный препарат во все фазы контрастирования (100%). Значение ИКД $0,948 \pm 0,263 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$.

ФЛК представляли собой единичные опухоли у детей старшей возрастной группы. Образования были неправильной формы (100%), имели крупнобугристую поверхность (100%). На Т2ВИ опухоли были изо- или слабо гиперинтенсивны интактной паренхиме печени (50% и 50%), на Т1ВИ и картах ИКД – гипо- или изоинтенсивны (75% и 25%; 25% и 75%

соответственно). Значение ИКД – $1,317 \pm 0,208 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$. Более высокую чувствительность показали ДВИ, где опухоли отчетливо выявлялись (были гиперинтенсивны) при любом факторе взвешенности (100%) (Рисунок 2).

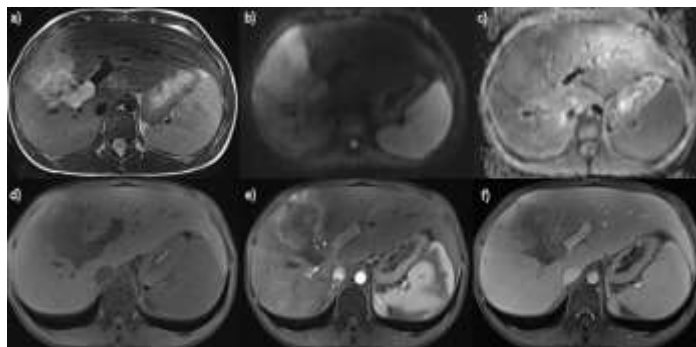


Рисунок 2 - Пациент, 13 лет, гепатоцеллюлярный рак. МРТ в аксиальной проекции с динамическим контрастированием с внеклеточным контрастным препаратом (Гадодиамид): а) T2ВИ; б) ДВИ с фактором взвешенности 800; в) ИКД-карта; д) T1vibe до введения контрастного препарата; е) T1vibe артериальная фаза; ф) T1vibe венозная фаза

В 60% случаев источником метастазирования являлась нейробластома. Также выявлялись метастазы нефробластомы, рабдомиосаркомы, аденокарциномы кишки, незрелой тератомы.

Большинство метастазов представляло собой образования до 2см в диаметре (79,5%), гиперинтенсивные на T2ВИ и ДВИ (100%), гипоинтенсивные на T1ВИ (100%), имеющие истинное ограничение диффузии (70,4%) – значение ИКД $1,318 \pm 0,46 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$, активно накапливающие контрастный препарат по всему объему опухоли (57,4%) (Рисунок 3).

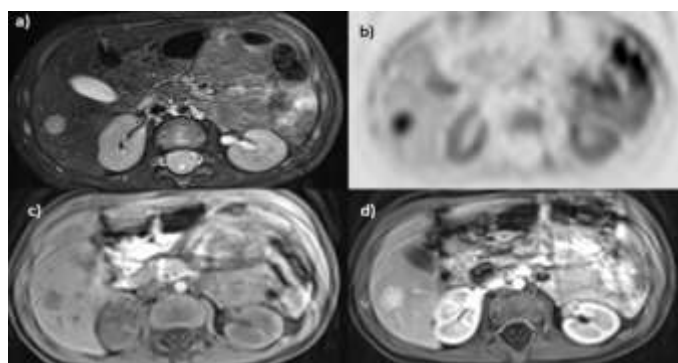


Рисунок 3 - Пациент, 1 год, нейробластома с метастатическим поражением печени. МРТ в аксиальной проекции с динамическим контрастированием с внеклеточным контрастным препаратом (Гадодиамид): а) T2ВИ; б) ДВИ с фактором взвешенности 800; в) T1vibe до введения контрастного препарата; д) T1vibe венозная фаза

Результаты обследования пациентов с доброкачественными образованиями печени. Фокальная нодулярная гиперплазия (ФНГ) чаще всего представляет собой единичный (100%)

крупный узел (более 2см в наибольшем измерении), без четких контуров на T2ВИ и T1ВИ при нативном исследовании (88,1%), с крупнобугристой поверхностью в позднюю артериальную фазу контрастирования (100%), неправильной формы (100%), неоднородной структуры (82,4%). При комплексном МР-исследовании они имеют изоинтенсивный сигнал на T2 (82,4%), T1ВИ (88,2%), гиперинтенсивный сигнал на ДВИ (76,5%), изоинтенсивны паренхиме печени на ИКД картах (94,1%) – значение ИКД $1,26 \pm 0,256 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$. При внутривенном контрастировании визуализировалось активное гомогенное накопление контрастного препарата с пиками в артериальную и гепатоспецифичную фазы контрастирования (82,4%) (Рисунок 4).

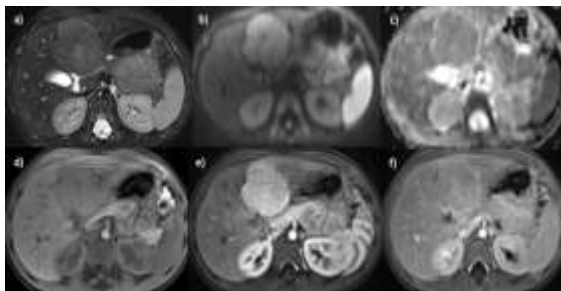


Рисунок 4 - Пациентка, 3 года, фокальная нодулярная гиперплазия. МРТ в аксиальной проекции с динамическим контрастированием с внеклеточным контрастным препаратом (Гадодиамид): а) T2ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани; б) ДВИ с фактором взвешенности 800; в) ИКД-карта; д) T1vibe до введения контрастного препарата; е) T1vibe артериальная фаза; ф) T1vibe отсроченная фаза (5 минут)

Гемангиомы представлены преимущественно единичными образованиями, чаще встречающимися у пациентов младшей возрастной группы (младше 3 лет). При комплексном МР-исследовании выявляется округлой формы (91,6%) образование с четкими контурами (100%), ровной поверхностью (89,1%), однородной структуры (83,1%). На T2ВИ и ДВИ опухоли имеют гиперинтенсивный сигнал (92,8% и 97,8%), на T1ВИ – гипоинтенсивны (97,6%). При построении ИКД карт признаки ограничения диффузии не выявляются (97,6%) – значение ИКД $1,788 \pm 0,379 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$. При внутривенном контрастировании большинство имеет классический «центрипетальный» характер накопления контрастного препарата (98,8%), в гепатоспецифичную фазу накопление контрастного препарата отсутствует (Рисунок 5). Инфантильные гемангиоэндотелиомы были множественными и встречались у пациентов младше 1 года в 100% случаев. МР-характеристики соответствовали таковым при гемангиоме (Рисунок 6).

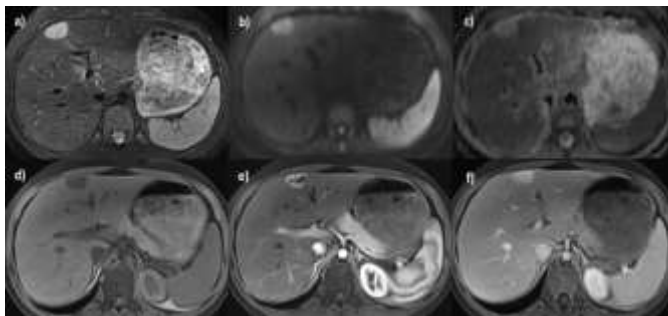


Рисунок 5 - Пациентка, 16 лет, капиллярная гемангиома. МРТ в аксиальной проекции с динамическим контрастированием с внеклеточным контрастным препаратом (Гадодиамид): а) Т2ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани; б) ДВИ с фактором взвешенности 800; в) ИКД-карта; д) Т1vibe до введения контрастного препарата; е) Т1vibe артериальная фаза; ф) Т1vibe отсроченная фаза (5 минут)

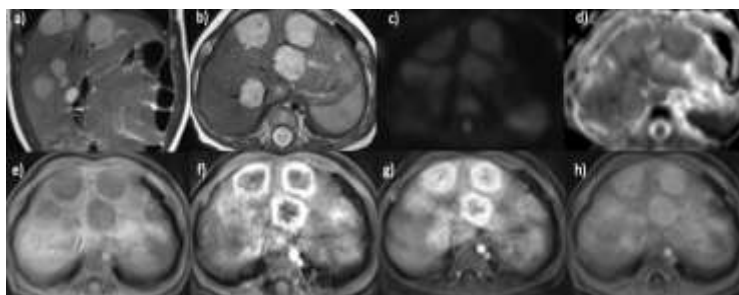


Рисунок 6 - Пациент, 4 месяца, гемангиоэндотелиомы. МРТ а) в коронарной проекции; б-ф) в аксиальной проекции с динамическим контрастированием с внеклеточным контрастным препаратом (Гадодиамид): а) Т2ВИ; б) Т2ВИ; в) ДВИ с фактором взвешенности 800; д) ИКД-карта; е) Т1vibe до введения контрастного препарата; ф) Т1vibe артериальная фаза; г) Т1vibe венозная фаза; г) Т1vibe отсроченная фаза (5 минут)

Узловая регенерация печени чаще встречается у подростков (часто в анамнезе онкологическое заболевание или длительное лечение вазотоксичными препаратами), представляет собой множественные мелкие образования (менее 1 см в наибольшем измерении) (80,6%). Очаги имеют нечеткие контуры (97,2%), округлую форму (80,6%), однородную структуру (91,6%). На большинстве последовательностей узлы регенерации плохо визуализируются (изоинтенсивны паренхиме печени). Наибольшей информативностью обладают ДВИ и артериальная фаза динамического контрастирования. При использовании гепатоспецифичного контрастного препарата все очаги накапливают контрастный препарат в отсроченные фазы (Рисунок 7).

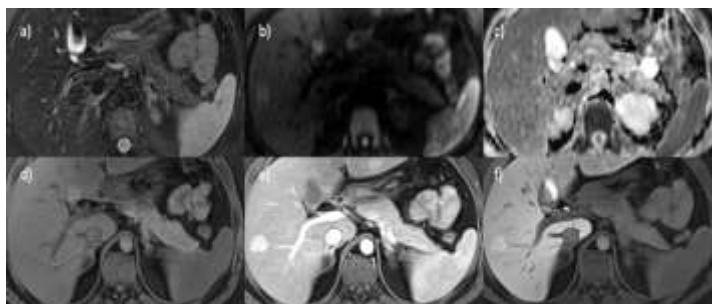


Рисунок 7 - Пациентка, 17 лет, узловая регенерация печени, в анамнезе – рабдомиосаркома влагалища (лечение окончено 7 лет назад). МРТ в аксиальной проекции с динамическим контрастным усилением с тканеспецифичным контрастным препаратом: а) T2ВИ; б) ДВИ $b=800\text{с/мм}^2$; в) ИКД; д) T1vibe до введения контрастного препарата; е) T1vibe артериальная фаза; ф) T1vibe отсроченная фаза (25 минут)

Результаты качественного и количественного анализа данных комплексного МР-исследования в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных поражений печени у детей

Результаты качественного анализа данных комплексного МР-исследования. Для определения сканологических признаков доброкачественных и злокачественных новообразований был проведен анализ различных характеристик образований печени (форма, размеры, контуры, характер накопления контрастного препарата и др.). Распределение качественных признаков оценивалось по критерию χ^2 с применением точного теста Фишера. Для контроля групповой вероятности ошибки использовали поправку Бонферрони. Гипотеза об отсутствии статистической значимости различия отвергалась при уровне значимости $p < 0,05$. Доброкачественные образования характеризовались следующими признаками: округлая форма (77,7%), четкие контуры (63,3%); однородная структура (76,3%); отсутствие тромбоза крупных сосудов печени (99,7%), нарушение целостности капсулы (100%); часто накопление контрастного препарата происходит в виде отдельных участков в ранние фазы контрастирования с последующим заполнением всей опухоли (59,7% - данный характер накопления контрастного препарата характерен для гемангиом). Для злокачественных образований были определены следующие характеристики: чаще занимают несколько долей (злокачественные образования – 11,2%, доброкачественные – 0%); неправильная форма (58%); нечеткие контуры (55,6%); неоднородная структура (66,9%); тромбоз крупных сосудов печени (воротная вена – 14,2%, печеночные вены – 8,2%), нарушение целостности капсулы (29%); часто наблюдается диффузное неравномерное накопление контрастного препарата (52,7%).

При качественной оценке МР-сигнала выяснилось, что доброкачественные образования чаще чем злокачественные имеют более выраженный гиперинтенсивный или изоинтенсивный

интактной паренхиме печени МР-сигнал на T2ВИ, гиперинтенсивный сигнал на картах ИКД, изоинтенсивный сигнал на T1ВИ.

Очаги гепатоцитарной природы (УРП и ФНГ), которые были изоинтенсивны интактной паренхиме печени на T2ВИ и T1ВИ без контрастного усиления, гораздо лучше выявлялись на ДВИ и T1ВИ в позднюю артериальную фазу.

Злокачественные образования чаще имели слабо гиперинтенсивный сигнал на T2ВИ, выражено гипоинтенсивный сигнал на T1ВИ и картах ИКД.

Качественная оценка сигнала на ДВИ как и отдельное значение ИКД не всегда позволяли достоверно дифференцировать доброкачественную и злокачественную природу очагов, поэтому рекомендуется использовать их значения только в совокупности с оценкой данных остального МР-исследования.

Результаты анализа количественных измерений интенсивности сигнала при применении различных методик комплексного МР-исследования. Проведен углубленный статистический анализ количественных значений интенсивности МР-сигнала в очаге поражения, интактной паренхиме печени, почке, селезенке, аорте и нижней полой вене в разных МР-последовательностях. Измерения проводили как на нативных МР-томограммах, так и на постконтрастных последовательностях в различные фазы динамического контрастирования (артериальная, порталная, паренхиматозная, отсроченные – 5, 20 и 40 минут). Поскольку сигнал внутри магнитного поля аппарата изменяется не линейно и зависит от множества факторов, для объективной оценки количественных параметров пользовались не абсолютными значениями, а коэффициентами (очаг/печень, очаг/аорта и др.). Исключение составило значение ИКД, поскольку само по себе оно является относительной величиной. В исследование включены 308 образований. После отбора достоверно отличающихся коэффициентов, углубленному анализу подверглись лишь 60 количественных параметров из 105.

Из них выявлены наиболее значимые дифференциально-диагностические критерии доброкачественных и злокачественных образований.

Одним из таких критериев является возраст пациентов. Большинство первичных злокачественных новообразований встречается в возрасте до 10 лет. В то же время группа доброкачественных опухолей более разнородна и встречается как в младшей возрастной группе (гемангиоэндотелиомы), так и у пациентов подросткового периода (ФНГ, УРП).

Достоверные различия количественных критериев позволяют судить и о морфологической структуре образований. Значение коэффициента ИКД для доброкачественных и злокачественных значений достоверно отличалось. Доброкачественные новообразования имели более высокий ИКД за счет меньшей клеточной «плотности», больших

межклеточных пространств и других факторов. Злокачественные образования же имеют много постоянно пролиферирующих клеток, за счет чего клеточная «плотность» возрастает, а межклеточное пространство сокращается.

Комплексное МР-исследование позволяет также судить о гемодинамике опухоли. Мы видим достоверные отличия коэффициента очаг/аорта в артериальную фазу. Активное накопление контрастного препарата в артериальную фазу доброкачественными ФНГ и ФНГ-подобными образованиями обусловлено отсутствием кровоснабжения из системы воротной вены в отличие от злокачественных образований смешанного кровоснабжения (исключая ГЦР). Активное вымывание контрастного препарата у пациентов с ГЦР по сравнению с доброкачественными образованиями вероятно обусловлено наличием обширной сети патологических сосудов.

Введение гепатоспецифичного контрастного препарата позволяло достоверно судить о наличии гепатоцитов с нормальной детоксикационной функцией. И хотя у ряда злокачественных новообразований имело место накопление контрастного препарата в гепатоспецифичную фазу (гепатобластомы, ФЛК), однако степень накопления контрастного препарата достоверно отличалась.

Наиболее информативные последовательности в дифференциальной диагностике отдельных морфологических типов опухолей выявлены с помощью LSD-теста. Так, для лимфомы явное преимущество имеют ДВИ и карты ИКД. Постконтрастные изображения имеют высокую чувствительность в выявлении очагов гепатоцитарной природы, которые плохо видны на стандартных T1 и T2ВИ.

Математические модели дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований печени, построенные на базе количественных изменений. Одной из приоритетных задач при выявлении образования в печени является дифференциальная диагностика злокачественных и доброкачественных образований. В нашей работе мы постарались выявить закономерности, позволяющие по данным количественного изменения МР-сигнала дифференцировать доброкачественные и злокачественные новообразования. С этой целью значения коэффициентов и ИКД сравнивались для злокачественных и доброкачественных образований с помощью t-критерия Стьюдента, достоверно отличавшиеся параметры были в дальнейшем использованы для построения математической модели при помощи логистической регрессии с пошаговым отбором наиболее информативных значений.

В процессе обработки были использованы только измеренные в количественной и порядковой шкале переменные. Образования были разделены на две большие группы: 1 – доброкачественные (n=139); 2- злокачественные (n=169).

Для определения наиболее информативных признаков, которые были включены в конечную модель, была проведена оценка информативности каждого признака в дисперсионном анализе (Таблица 2).

Для исследований с применением внутриклеточного контрастного препарата была выделена отдельная модель, что было связано со значительно меньшим количеством исследуемых пациентов (Таблица 3).

Таблица 2 - Наиболее информативные признаки, вошедшие в модель дифференциальной диагностики поражений печени, построенной на основе данных МРТ с внеклеточным контрастным препаратом

Признак	F	p-value
Коэффициент T2ВИ очаг/почка	51,951	< 0,0001
Коэффициент T2ВИfs очаг/почка	39,758	< 0,0001
Коэффициент T2ВИfs очаг/печень	38,358	< 0,0001
Коэффициент T2ВИfs очаг/НПВ	34,631	< 0,0001
Сигнал ИКД очаг	31,677	< 0,0001
Коэффициент T1ВИvibe очаг/аорта отсроченная фаза (5')	31,048	< 0,0001
Коэффициент T1ВИvibe очаг/почка паренхиматозная	29,011	< 0,0001
Коэффициент DWI b=800 очаг/НПВ	27,170	< 0,0001
Коэффициент T1ВИvibe очаг/почка портальная	24,788	< 0,0001
Коэффициент T1ВИvibe очаг/аорта паренхиматозная	19,951	< 0,0001
Коэффициент T1ВИvibe очаг/почка очаг отсроченная фаза (5')	19,535	< 0,0001
Коэффициент T1ВИvibe очаг/почка артериальная	17,177	< 0,0001
Коэффициент T1ВИvibe очаг/НПВ портальная	16,075	< 0,0001
Коэффициент T1ВИvibe очаг/НПВ паренхиматозная	15,562	< 0,0001
Коэффициент DWI b=800 очаг/аорта	14,225	< 0,0001
Коэффициент DWI b=800 очаг/почка	7,374	< 0,0001

F-критерий Фишера, p – уровень значимости

Таблица 3 - Наиболее информативные признаки, вошедшие в модель дифференциальной диагностики поражений печени, построенной на основе данных постконтрастной МРТ с внутриклеточным контрастным препаратом

Признак	F	p-value
Коэффициент T1ВИvibe очаг/аорта отсроченная фаза (40')	53,903	< 0,0001
Коэффициент T1ВИvibe очаг/почка отсроченная фаза (40')	51,108	< 0,0001

Коэффициент T1ВИvibe очаг нативная фаза/отсроченная фаза (40')	50,825	< 0,0001
Коэффициент T1ВИvibe очаг/аорта отсроченная фаза (20')	34,917	< 0,0001
Коэффициент T1ВИvibe очаг/НПВ отсроченная фаза (40')	33,326	< 0,0001
Коэффициент T1ВИvibe очаг нативная фаза/ отсроченная фаза (20')	33,223	< 0,0001
Коэффициент T1ВИvibe очаг/селезенка отсроченная фаза (20')	26,770	< 0,0001
Коэффициент T1ВИvibe очаг/почка отсроченная фаза (20')	13,831	< 0,0001

F-критерий Фишера, p – уровень значимости

Модель дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований с использованием внеклеточного контрастного препарата. На основании данных проведенного исследования была построена математическая модель:

$$A=1/(1+e^{-Z}), \text{ где}$$

$Z = 6,25019 + 1,03132 \times \text{Размер в наибольшем измерении} + 1,30077 \times \text{T2ВИ параметр очаг/печень} - 0,00459 \times \text{ИКД очаг} + 4,01375 \times \text{параметр T1ВИ очаг/аорта} - 2,05533 \times \text{T1ВИ артериальная фаза параметр очаг/печень} - 2,55823 \times \text{T1ВИ портальная фаза параметр очаг/почка} + 7,56980 \times \text{T1ВИ отсроченная (5 минут) фаза параметр очаг/почка} - 15,91047 \times \text{T1ВИ отсроченная (5 минут) фаза параметр очаг/аорта}$

В качестве значения «размер в наибольшем измерении» применяли следующую шкалу: 1 – 0-1см, 2 – 1-2см, 3 – 2-5см, 4 - более 5см.

Модель информативна и статистически достоверна ($p < 0,001$). При значении $A > 0,5$, следует считать, что исследуемый очаг имеет злокачественную природу. Если $A \leq 0,5$ - образование доброкачественное (Рисунок 8 и Таблица 4).

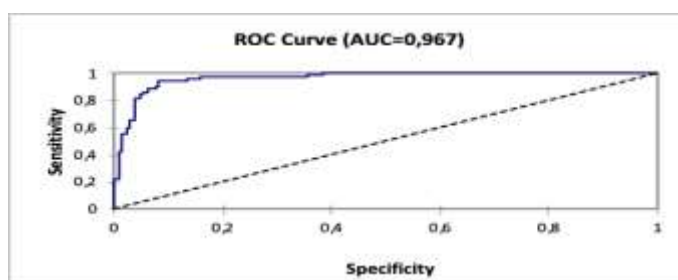


Рисунок 8 - Общая ROC-кривая МР-критериев дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных образований

Таблица 4 - Информативность модели дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных поражений печени с использованием внеклеточного контрастного препарата

Параметр	Значение	Нижняя граница (95%)	Верхняя граница (95%)
Чувствительность	0,947	0,887	0,978
Специфичность	0,917	0,855	0,954
Ложноположительные результаты	0,083	0,037	0,130
Ложноотрицательные результаты	0,053	0,012	0,093

Модель дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований с использованием внутриклеточного контрастного препарата. Для вычисления данной модели были выбраны 83 очага (гепатобластома n=19, эпителиоидная гемангиоэндотелиома n=4, фиброламеллярная карцинома n=2, лимфома Беркита n=1, ПЭКома n=1, метастаз n=2, узловая регенерация печени n=26, гемангиома n=21, фокальная нодулярная гиперплазия n=7), в диагностике которых использовался гепатоспецифичный контрастный препарат. На основании данных проведенного исследования была построена математическая модель:

$$A = 1 / (1 + e^{-Z}), \text{ где}$$

$Z = 14.80379 - 16.27361x$ параметр Т1ВИvibe очаг/аорта отсроченная 20' - $26.15403 * \text{параметр Т1ВИvibe}$ очаг/печень отсроченная 40' - $11.54240 * \text{параметр Т1ВИvibe}$ очаг/почка отсроченная 40' + $16.53395 * \text{параметр Т1ВИvibe}$ очаг/аорта отсроченная 40' + $10.55247 * \text{параметр Т1ВИvibe}$ очаг/НПВ отсроченная 40'

Модель информативна и статистически достоверна ($p < 0,001$). При значении $A > 0,5$, следует считать, что исследуемый очаг имеет злокачественную природу. Если $A \leq 0,5$ - образование доброкачественное (Рисунок 9 и Таблица 5).

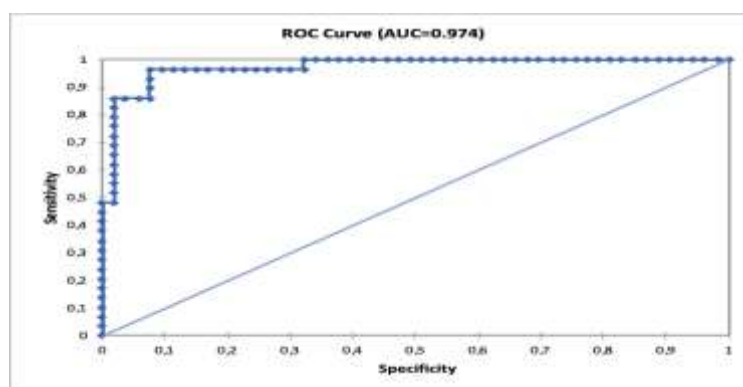


Рисунок 9 - Общая ROC-кривая МР-критериев дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных образований

Таблица 5 - Информативность модели дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных поражений печени с использованием внутриклеточного контрастного препарата

Параметр	Значение	Нижняя граница (95%)	Верхняя граница (95%)
Чувствительность	0,862	0,687	0,950
Специфичность	0,925	0,815	0,974
Ложноположительные результаты	0,075	0,007	0,144
Ложноотрицательные результаты	0,138	0,020	0,256

Построенные нами математические модели позволят с высокой степенью информативности дифференцировать злокачественные и доброкачественные образования, что является приоритетной задачей при выявлении объемного образования в печени.

Нам удалось установить самостоятельную диагностическую ценность применения гепатотропного препарата на основе гадоксетовой кислоты. Однако, используемые нами статистические критерии имеют ограничения на число одновременно анализируемых параметров в связи с небольшим количеством пациентов, поэтому объединить данные, полученные нами при традиционной мультипараметрической МРТ с внеклеточным контрастным препаратом и данные МРТ с внутриклеточным контрастным препаратом на сравнительно небольшой выборке пока что не представляется возможным.

Однако их вполне достаточно, чтобы сделать вывод о повышении точности диагностики при применении гепатотропного препарата.

Математические модели дифференциальной диагностики отдельных опухолей печени, построенные на базе количественных изменений. Более сложной задачей явилась дифференциальная диагностика различных патологических форм поражения печени. Были выявлены закономерности, позволяющие с помощью количественного измерения МР-сигнала выявить принадлежность изменений к тому или иному типу поражения.

В модель были включены только морфологические типы, количество очагов которых превышало 10. Из исследуемой группы были исключены пациенты с лимфомой поскольку в стандартный протокол исследования пациентов с данной патологией контрастное исследование не включено.

Значения коэффициентов (в том числе ИКД) сравнивались для злокачественных и доброкачественных образований с помощью t-критерия Стьюдента, достоверно отличавшиеся параметры были в дальнейшем использованы для построения математической модели при помощи логистической регрессии с пошаговым отбором наиболее информативных значений.

В процессе обработки были использованы только измеренные в количественной и порядковой шкале переменные.

Для определения наиболее информативных признаков, которые были включены в конечную модель, была проведена оценка информативности каждого признака в дисперсионном анализе.

Для исследований с применением внутриклеточного контрастного препарата была выделена собственная модель, что было связано со значительно меньшим количеством исследуемых пациентов.

Оценка модели и ее поведения на независимых данных проводилась с помощью кросс-валидации. При этом модели, имеющиеся в наличии, данные разбиваются на k частей. Затем на $k-1$ частях данных производится обучение модели, а оставшаяся часть данных используется для тестирования. Процедура повторяется k раз; в итоге каждая из k частей данных используется для тестирования. В результате получается оценка эффективности выбранной модели с наиболее равномерным использованием имеющихся данных (Picard R.R., 1984).

Модели представлены классификационной функцией. Для вычисления необходимо сложить значения указанных параметров, перемноженные на коэффициент в таблице. Наиболее вероятным является тот диагноз, итоговое значение которого будет наиболее близким к единице (Таблица 6).

Таблица 6 - Кросс-валидация для различных математических моделей

	Нативное исследование, %	Исследование с внеклеточным контрастным препаратом, %	Нативное исследование и исследование с внеклеточным контрастным препаратом, %	Исследование с внутриклеточным контрастным препаратом, %
1	100	100	92,16	81,25
2	20	60	70	-
3	84,85	80	82,86	-
4	62,5	26,67	61,54	83,33
5	8	83,33	86,84	94,12
6	44,12	67,65	72,73	100

1 – гепатобластома; 2 – ГЦР; 3 – метастаз; 4 – ФНГ; 5 - гемангиома; 6 – УР.

При сравнении вышеперечисленных моделей из таблиц видно, что использование комплексного подхода (нативного исследования в сочетании с исследованием с использованием контрастного препарата) позволяет значительно повысить информативность исследования.

Наше исследование имело ограничения: из-за малого количества исследований с внутриклеточным контрастным препаратом достоверно сравнить информативность комплексных исследований с использованием разных контрастных препаратов не представляется возможным.

Интересно отметить, что наиболее частой патологией, за которую модели ошибочно принимали другие образования являлась гепатобластома. Данные изменения могут быть обусловлены разнородностью МР-картины гепатобластом. В таких случаях рентгенолог должен ориентироваться на другие данные методов визуализации (в том числе и качественные признаки), а также на уровень АФП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика очаговых поражений печени у детей является сложной проблемой современной медицины. Редкость данных заболеваний обуславливает трудности дифференциальной диагностики, особенно в учреждениях общего профиля. Методы лучевой диагностики являются в настоящее время одной из основ постановки диагноза. Современная комплексная диагностика позволяет не только неинвазивно выявить патологическое образование, оценить распространенность, но и описать характеристики очага.

В последние годы МРТ заняла лидирующую позицию в диагностике заболеваний гепатобиллиарной системы. Совершенствование программного оборудования и аппаратной базы, появление новых импульсных последовательностей и методик исследования дает возможность получать информацию не только о морфологических особенностях пораженного участка печени, но и оценивать функциональное состояние паренхимы.

Несмотря на многочисленные успехи МР-диагностики и высокую информативность метода, существует и ряд проблем:

- отсутствие повсеместного распространения МР-аппаратов для диагностики в учреждениях педиатрического профиля;
- отсутствие в некоторых учреждениях анестезиологической службы, что не позволяет проводить исследования пациентам младше 4 лет;
- отсутствие разработанных специально для детей «стандартных» протоколов исследования;
- отсутствие публикаций с большим количеством пациентов;
- отсутствие большой научной базы для обучения врачей лучевой диагностике в детской онкологии.

Часть этих проблем мы попытались решить в данной работе. На большом материале была описана МР-семиотика опухолевых и опухолеподобных образований печени у детей.

Написаны рекомендации по подготовке и проведению МР-исследований печени у детей с учетом возрастных особенностей. Для минимизирования субъективного фактора были созданы математические модели дифференциальной диагностики как доброкачественных и злокачественных опухолей, так и отдельных морфологических видов.

ВЫВОДЫ

1. Определены достоверные качественные (чувствительность совокупности качественных признаков - 72,8%, специфичность – 84,9%) и количественные МР-критерии дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований печени у детей.

2. На основании количественных признаков удалось разработать математическую модель дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных образований печени с использованием внеклеточного контрастного препарата (чувствительность - 94,7%, специфичность – 91,7%). Для спорных диагностических случаев разработана математическая модель с использованием внутриклеточного контрастного препарата (чувствительность - 86,2%, специфичность – 92,5%). Обе модели информативны и статистически достоверны ($p < 0,05$).

3. Для объективизации результатов исследования построены математические модели дифференциальной диагностики наиболее часто встречающихся морфологических видов опухолей печени. Максимально информативной является модель, сочетающая нативное исследование и исследование с использованием внеклеточного контрастного препарата (модель правильно определяет 61-93% образований в зависимости от гистологического типа опухоли: гепатобластома – 92,16%, ГЦР – 70%, метастаз – 82,86%, ФНГ – 61,54%, гемангиома – 86,83%, УРП – 72,73%).

4. Оптимальный алгоритм МР-исследования детей с опухолями и опухолеподобными образованиями печени включает Т2ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани и без него, Т1ВИ, ДВИ с построением карт ИКД, пре- и постконтрастных (в позднюю артериальную, порталную, паренхиматозную, отсроченную на 5 минуте фазы) изображениях с внеклеточным контрастным препаратом. Применение гепатоспецифичного контрастного препарата оправдано у пациентов с узловой регенерацией печени в случаях дифференциальной диагностики с метастазами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Минимальный набор импульсных последовательностей при исследовании патологии печени у детей должен включать Т2ВИ с подавлением МР-сигнала от жировой ткани и без него в коронарной и аксиальной проекциях, пре- и постконтрастные Т1ВИ с

внеклеточным контрастным препаратом (в позднюю артериальную, портальную, паренхиматозную, отсроченную 5 на минуте фазы со строгим соблюдением временных интервалов) с обязательным подавлением сигнала от жировой ткани в коронарной и аксиальной проекциях, ДВИ с построением карт ИКД.

2. Для получения дополнительной информации (особенно в случаях распространенных опухолей для уточнения связи опухолевой ткани с сосудами и окружающими тканями) необходимы дополнительные проекции (сагиттальная, косые и др.).

3. При подозрении на гепатоцитарную природу очага рекомендуется проведение исследования с тканеспецифичным контрастным препаратом, при этом в целях экономии времени необходимо изменить протокол исследования: сначала пре- и постконтрастные изображения в артериальную, портальную, паренхиматозную, отсроченную 5' фазы, в промежутках – последовательности стандартного протокола. Обязательно получение отсроченных фаз на 20й и 40й минуте.

4. При проведении исследования у пациентов младшего возраста необходимо использовать меньшее поле обзора (FOV=200-220).

5. ДВИ следует обязательно включать в протокол обследования. При этом количественная оценка ИКД имеет большую диагностическую ценность.

6. Измерения должны проводиться в одной и той же точке в различные фазы сканирования.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Никулина, А.Л. Комплексная лучевая диагностика недифференцированной эмбриональной саркомы печени у детей: собственный опыт и обзор литературы / А.Л. Никулина, Е.А. Петраш, Е.В. Михайлова и др. // Онкопедиатрия. – 2017. – Т. 4. – № 1. – С. 68-74.

2. Петраш, Е.А. Лучевая диагностика фасциолеза печени у детей / Е.А. Петраш, Е.В. Михайлова, О.Н. Сергеева и др. // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2018. – Т. 8. – № 4. – С. 269-281.

3. Никулина, А.Л. Комплексная лучевая диагностика опухолей печени у детей / А.Л. Никулина, Е.А. Петраш, Е.В. Михайлова и др. // Материалы VI Съезда детских онкологов России с международным участием «Достижения и перспективы детской онкологии». – Москва. – 2015. – С. 313.