Xodjibekov Marat Xudaykulovich - t.f.d., professor
Xodjamova Gulbaxor Adxamovna - katta oqituvchi
Nigmadjonov Abdurashid Sagdullayevich - assistent
TDTU (Toshkent, O‘zbekiston)

YUMSHOQ TO'QIMALAR SHAKLLANISHINING YAXSHI YOKI YOMON SIFATLI TABIATINI BASHORAT QILISHDA MRT

Yumshoq to'qimalar shakllanishining yaxshi yoki yomon sifatli tabiatini aniqlash davolash taktikasi va prognozini to'g'ri tanlash uchun juda muhimdir. Ko'pgina hollarda yumshoq to'qimalarning o'smalari paypaslanadigan massa sifatida namoyon bo'ladi, ammo boshqa klinik belgilar kam va o'ziga xos emas, shuning uchun faqat klinik xususiyatlar yuzaki o'smalarning to'rtdan birida va chuqur yumshoq to'qimalar o'smalarining yarmida o'simtaning gistologik sinfini bashorat qila olmaydi (Hung va boshq., 2020).

Ходжибеков Марат Худайкулович - д.м.н., профессор
Ходжамова Гульбахор Адхамовна - старший преподаватель
Нигмаджонов Абдурашид Сагдуллаевич - ассистент
ТГМУ (Ташкент, Узбекистан)

МРТ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ИЛИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ПРИРОДЫ МЯГКОТКАНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ

Установление злокачественной или доброкачественной природы мягкотканных образований является критически важным для правильного выбора тактики лечения и прогноза. В большинстве случаев мягкотканые опухоли проявля-ются пальпируемым образованием, но другие клинические признаки скудны и неспецефичны, из-за чего по одним клиническим характеристикам предсказать гистологический класс опухоли удается в одно-четверти поверхностных и в половине случаев глубоких мягкотканых опухолей (Hung et al., 2020).

Khodjibekov Marat Khudaikulovich - D.M.Sc., professor
Khodjamova Gulbahor Adkhamovna - senior lecturer
Nigmadzhonov Abdurashid Sagdullaevich - assistant
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

MRI IN PREDICTING THE BENIGN OR MALICIOUS NATURE OF SOFT TISSUE LESIONS

Establishing the malignant or benign nature of soft tissue formations is critically important for the correct choice of treatment tactics and prognosis. In most cases, soft tissue tumors present as a palpable mass, but other clinical signs are scant and nonspecific, which is why clinical characteristics alone are insufficient to predict the histological class of a tumor in one-quarter of superficial and half of deep soft tissue tumors (Hung et al., 2020).

Актуальность. Злокачественные мягкотканые образования встречаются относительно редко, составляют всего 1% от всех злокачественных образований у взрослых и 15% у детей (Fenz et al., 2017),

тогда как доброкачественные образования мягких тканей встречаются многократно чаще. Установление злокачественной или доброкачественной природы мягкотканых образования является критически важным для правильного выбора тактики лечения и прогноза. В большинстве случаев мягкотканые опухоли проявляются пальпируемым образованием, но другие клинические признаки скудны и неспецефичны, из-за чего по одним клиническим характеристикам предсказать гистологический класс опухоли удается в одно-четверти поверхностных и в половине случаев глубоких мягкотканых опухолей (Hung et al., 2020).

Золотым стандартом дифференциальной диагностики мягкотканых образований является биопсия с патогистологическим исследованием. Однако, выполнение биопсии в каждой клинически заподозренном случае злокачественного мягкотканного образования непрактично, так как биопсия в ряде случаев может дать отрицательные результаты даже при наличии злокачественного поражения, из-за ошибок изъятия биопсионного материала из ненадлежащего участка опухоли, что в результате может привести к неправильной тактике ведения больного с прогрессированием процесса (Gilbert et al., 2009).

В то же время, применение методов лучевой диагностики, в частности магнитно-резонансной томографии, может значительно сузить рамки дифференциальной диагностики, и, при необходимости, обеспечить прицельное проведение биопсии опухоли (Ganba et al., 2020). Griffith (2023), основываясь на опыте МРТ-исследований 1408 больных с мягкоткаными образованиями, показал возможность безошибочного установления гистологического класса мягкотканного образования в 71% поверхностных и в 75% глубоких образований, на основании визуализируемых МР-признаков. Примерно такие же показатели точности определения злокачественности образований мягких тканей на основе визуализируемых МР-признаков приводят Федорова И. В. (2009), Пугачева Е. Н. (2011), Chang и Chou (2015), Li с соавторами (2023) и др.

В качестве МР-признаков злокачественности рассматриваются такие характеристики, как неправильная форма образования, нечеткость контуров, преимущественно солидная структура, гиперинтенсивный сигнал на Т2-ВИ, гипоинтенсивный сигнал на Т1-ВИ, а также наличие инфильтративного роста.

Перечисленные признаки наиболее часто встречаются при мягкотканых саркомах, однако аналогичные характеристики могут наблюдаться и при некоторых доброкачественных опухолях мягких тканей (Bancraft L. et al., 2013; Sherman et al., 2014; Hung and Griffith, 2014; Alfonso and Muscatels, 2015; Pluetrathanapha et al., 2023).

В связи с чем, по данным магнитно-резонансной томографии не всегда представляется возможным с высокой достоверностью предположить доброкачественную или злокачественную природу мягкотканного образования. В подобных случаях рекомендуется динамическое наблюдение с повторной МРТ, применение контрастного усиления с внутривенным введением препарата, а также проведение биопсии и консультация специалистов — хирурга и/или онколога (Yacobson et al., 2023).

Исследованиями последних лет показано, что применение скоринговой (балльной) оценки визуализируемых МР-признаков с установлением порогового значения прогностического индекса значительно повышает эффективность предоперационного прогнозирования злокачественности мягкотканых образований, в том числе тех, которые на раннем этапе могли расцениваться как доброкачественные (Nagano et al., 2015; Oshika et al., 2020; Sebu et al., 2022; Shu et al., 2022; Zhang et al., 2023).

Результаты указанных авторов продемонстрировали, что использование МРТ-скоринговых моделей позволяет повысить чувствительность метода до 85,1–93,6 %, а специфичность — до 79,2–92,0 % при определении доброкачественной или

злокачественной природы мягкотканых образований.

Однако скоринговые МРТ-системы до настоящего времени не получили широкого распространения в рутинной клинической практике, и на данный момент отсутствует единый консенсус относительно того, какие МР-признаки являются наиболее надежными и клинически обоснованными для построения предиктивных скоринговых моделей.

В настоящей статье представлены результаты наших исследований по созданию, с использованием методов машинного обучения, упрощённой скоринговой модели МРТ, основанной на визуализируемых магнитно-резонансных признаках, с последующей оценкой её эффективности в определении вероятностной злокачественной или доброкачественной природы мягкотканого образования.

Материал и методы: Проведен ретроспективный анализ данных МРТ исследования 121 больных, с гистологически верифицированными мягкоткаными опухолями, в том числе, 51 больных с доброкачественными опухолями, 70 со злокачественными опухолями. Возраст больных варьировал от 28 до 73 лет, мужского пола-59, женского пола-62. Наиболее часто мягкотканые опухоли по локализации лучше сгруппированы: в нижней конечности, верхней конечности и в области туловища располагались в бедренной области – 36 больных (29,7%), в т.ч. 8 доброкачественных образований и 28 злокачественных сарком различного типа. Реже мягкотканые опухоли располагались в надлопаточной области, здесь соотношение доброкачественных и злокачественных новообразований было одинаковым (4 доброкачественных и 4 злокачественных новообразований).

МРТ-исследования у больных с мягкотканными опухолями проводились в дооперационном периоде и в процессе лечения на аппарате Siemens Essenza 1,5T.

Патогистологические исследования образцов тканей опухоли, полученных при эксцизионной биопсии и/или операции, выполнялись в патоморфологическом отделении РСНПМЦОиР. Распределение обследованных больных по морфологическому типу мягкотканого образования представлено в таблице 1.

Распределение больных с мягкоткаными образованиями по морфологическому типу опухолей

Доброкачественные опухоли

Фибролипома	13
Лимфангиома	9
Десмоидная образования	10
Синовиома	2
Миксома	2
Невринома	2
Дерматофиброма	2
Мезенхимома	2
Ангиофиброма	1
Саркома	1
Липома	1
Атерома	1
Лимфоанниоэндотелома	1
Неврилеммома	1
Гемангиома	1
Миксосаркома	1
Нейрофиброматоз	1

Злокачественные опухоли	
Мягкотканное саркома	18
Фибросаркома	17
Синовиальная саркома	7
Рабдомиосаркома	7
Полиморфноклеточная саркома	5
Миксосаркома	4
Липосаркома	3
Нейрогенная саркома	3
Фиброгистоцитома	3
Ангиосаркома	2
Алвеолярная саркома	1

Визуальная оценка магнитно-резонансных изображений проводилась по 12 параметрам, включающим: локализация, форма образования, размер (диаметр) опухоли (мм), внутренняя структура образований, контуры образования, тип образования, интенсивность МР сигнала на Т1-ВИ, интенсивность МР сигнала на Т2-ВИ, инвазия в окружающие мягкие ткани, костная деструкция, лимфоаденопатия регионарных л/узлов.

Метастазы в других органовлокализацию образования, его размер, форму, тип (солидный, кистозный или смешанный), глубину расположения, характер контуров, интенсивность сигнала на Т1- и Т2-взвешенных изображениях, однородность или гетерогенность структуры, наличие инвазии в прилежащие мягкие ткани, признаки костной деструкции, наличие и степень увеличения регионарных лимфатических узлов, а также сопутствующие изменения со стороны окружающей мышечной ткани. При этом установлено, что однотипные МР-признаки нередко встречались как при злокачественных, так и при доброкачественных опухолях мягких тканей (см. таблицу 2).

МРТ признаки доброкачественных и злокачественных мягкотканых опухолей (частота встречаемости n, %)

Частота встречаемости МР характеристики в сравниваемых группах больных с доброкачественными и злокачественными мягкоткаными опухолями проанализировано с применением статистического метода Кракселла-Уоллиса и определения значимые (релевантные) признаки злокачественности образований (таблица 3).

Таблица 3.

Статистические показатели значимости МР признаков злокачественности мягкотканых образований

№	МР-признаки	Показатель H	Значение P
1	Форма образования	0.072	0.788*
2	Размер (диаметр) опухоли (мм)	0.011	0.917*
3	Внутренняя структура образований	0.000	1.000*
4	Контуры образования	28.504	<0.001
5	Тип образования	6.087	0.048
6	Интенсивность МР сигнала на Т1 ВИ	27.003	<0.001
7	Интенсивность МР сигнала на Т2 ВИ	50.438	<0.001
8	Инвазия в окружающие мягкие ткани	0.016	0.899*
9	Костная деструкция	0.000	1.000*
10	Лимфоаденопатия регионарных л/узлов	10.404	0.001
11	Метастазы в других органов	0.245	0.620*

*Примечание * - отсутствия статически значимой зависимости (p>0,05).*

Из представленной таблицы видно, что только шест из анализированных 11 МР признаков показали статистически значимую (p>0,05) зависимость от злокачественной природы мягкотканого образования. В число этих 5 релевантных МРТ признаков вошли: 1 – контуры образования (p < 0.001), 2 – тип образования (p = 0.048), 3 – интенсивность мр сигнала на Т1 ВИ (p < 0.001), 4 – интенсивность мр сигнала на Т2 ВИ (p < 0.001), 5 – лимфоаденопатия регионарных л/узлов (p = 0.001). Эти шест МР признаков явились основой для создания методом машинного обучения МРТ скоринговой модели предсказания доброкачественной или злакачественной приподы мягкотканого образования – скоринговой карты*.

Термин «скоринговая карта» используется в областях экономики и финансов, для обозначения результатов логистического регрессионного анализа на базе переменных, оцененных в балльной системе.

Для этого все 5 признанных релевантными МР-признаков были оценены по балльной системе. Например, опухолям с четкими контурами присваивался весовой нулевой балл, тогда как образованиям с нечеткими контурами — 1 балл. Интенсивность МР-сигнала, контуры, наличие лимфоаденопатии и другие признаки также были переведены в категориальные переменные с соответствующим балльным выражением, что позволило представить все визуализируемые МР-признаки в унифицированной форме для построения модели (см. таблицу 4).

Система балльной оценки значимых МР признаков мягкотканых образований

№	МР признаки	Характеристика МР признака	Весовая оценка признака в баллах
1	Контуры образования	Четкие	0
		Нечеткие	1
2	Тип образования	кистозный	0
		кистозно-солидный	1
		солидный	2
3	Интенсивность МР сигнала на Т1 ВИ	Изоинтенсив	1
		Гиперинтнесив	0
		Гипоинтенсив	2
4	Интенсивность МР сигнала на Т2 ВИ	Гипоинтенсив	0
		Изоинтенсив	1
		Гиперинтнесив	2
5	Лимфоаденопатия регионарных л/узлов	наличие (более 1 см)	1
		отсутс. (менее 1 см)	0

Далее вся МР признаков подверглась мультивариатному регрессионному анализу с построением логистической регрессионной модели, или так называемой скоринговой карты предсказания природы мягкотканных образований. Данная модель сконструирована методом машинного обучения данных МРТ у больных с установленным гистологическим классом мягкотканых образований. Алгоритм машинного обучения предусматривает отбор значимых, но независимых переменных в конструируемую модель. Для этой цели использован метод обратного отбора признаков - Wrapper backward selection features. Данным методом в качестве предикторов отобраны все эти релевантных МР признаков: контуры образования, тип образования, интенсивность МР сигнала

на Т1 ВИ, интенсивность МР сигнала на Т2 ВИ, лимфоаденопатия регионарных л/узлов. На основе указанных предикторов сконструирована логистическая скоринговая регрессионная МРТ модель определения индекса злокачественности мягкотканного образования описываемая следующим уравнением регрессии:

X = 1 / (1 + exp(-(-0,49307+3,24923* X1 -0,13093* X2 +0,91384* X3 -0,95557*X4-0,95472* X5)))

где:

y - индекс злокачественности образования (логит производной модели);

x1 – контур;

x2 – тип образования;

x3 – МР_сигнал_на_Т1;

x4 – МР_сигнал_на_Т2

x5 – лимфатические_узлы

пороговое значение дискриминации злокачественных опухолей от доброкачественных >0,408

Эффективность модели оценена с применением ROC-анализа результатов, по данным которого AUC составила 0, 926 ± 0,022, p < 0, 001, при 95% доверительном интервале от 0,864 до 0,966, чувствительность 72,9%, специфичность 90,2%, точность 84,3%, положительная предсказательная ценность 94,7%, отрицательная предсказательная ценность- 75,0%, оптимальный порог дискриминация >0,408.

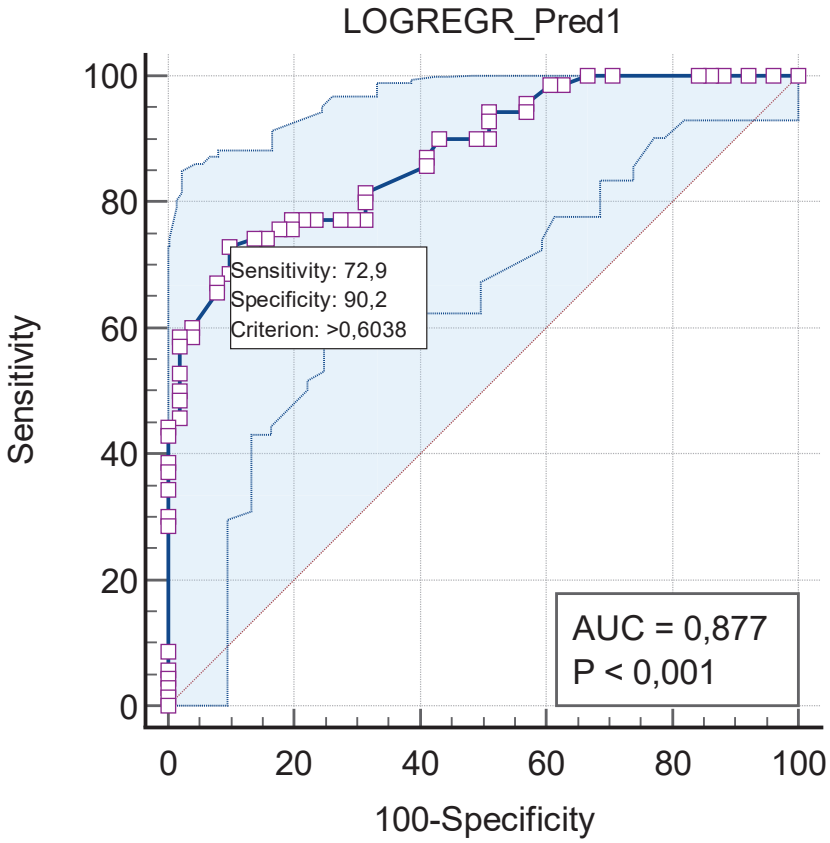


Рис. 3. **ROC кривой анализ**

Представляемая модель отличается простотой, все предиктора не сложно и точно распознаваемые при визуальном анализе изображений. Данная модель, разработанная методом машинного обучения, отличается от ранее описанных МР скоринговых моделей отбором релевантных, но неколлинеарных признаков, что подтверждено корреляционной матрицей, в которой предиктиктора между собой корреляциями не так сильно (Г= 0,29, p <

0.05), как они коррелировали с гистологическим классом опухоли. Релевантности признаков-предикторов конструируемых логистических регрессионных моделей признаков, т.к. коэффициенты их корреляции с были выше тех коэффициентов корреляции, которые они имели с гистологическим классам опухоли (таблица 5).

Таблица 5.

Корреляционные матрица МР признаков злокачественности мягкотканых образований

МРТ признаки	x1	x2	x3	x4	X5	y
Контур x1						
Тип образование x2	0,178					
Сигнал T1 x3	-0,037	0,113				
Сигнал T2 x4	0,232	-0,081	0,172			
Лимфоузлы x5	0,052	0,159	0,268	0,201		
Гистологический класс y	0,179	0,534	0,200	0,207	0,329	

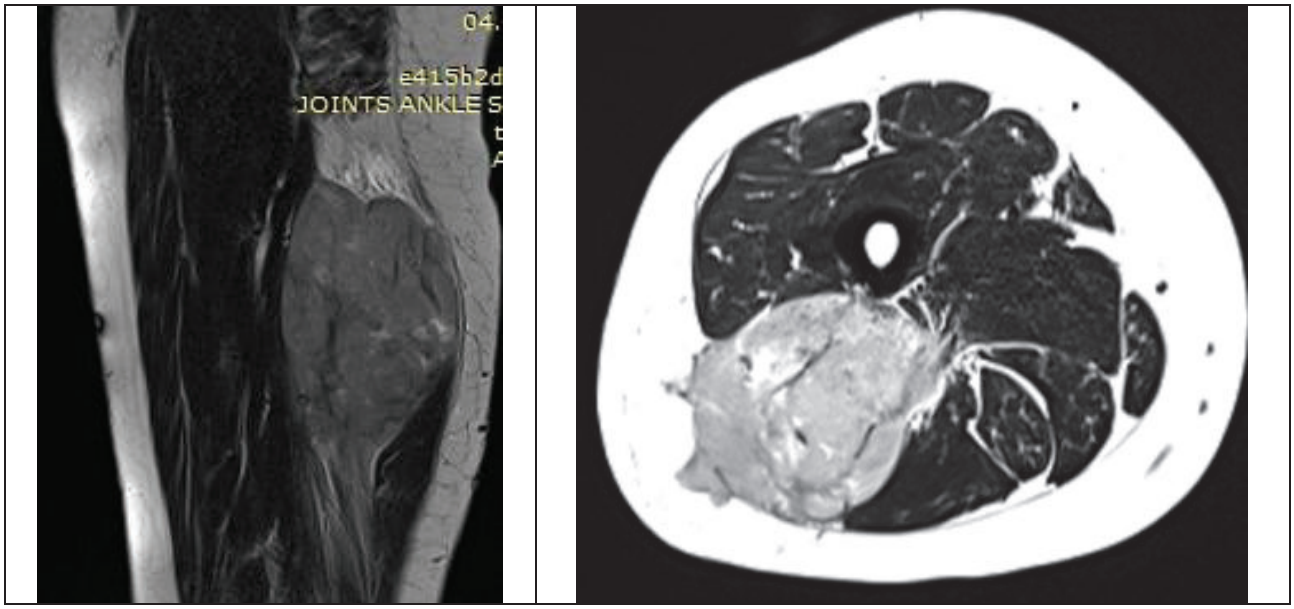


Рис. 4. **Пациент М. 41 лет. На МРТ в Т2-ВИ сагитальной и аксиальной плоскостях визуализируется неправильной формы объемное образование неоднородной структуры, гиперинтенсивный, единичными перегородками, с четкими неровными контурами. Гистология:круглоклеточная саркома**

Предполагаемая ультразвуковая скоринговая модель предсказания доброкачественной или злокачественной природы мягкотканных образования проста в использовании и может быть полезна в клинической практике.

Обсуждение. На МРТ было обнаружено, что контур образование, МР сигнал на Т1 и Т2 являются самыми сильными независимыми предикторами злокачественных опухолей мягких тканей опорно-двигательного аппарата. Контур опухоли часто называют полезным параметром для обнаружения злокачественных опухолей мягких тканей. Оэбису и др. [5] сообщили, что размер опухоли существенно различался при доброкачественных и злокачественных опухолях мягких тканей, что согласуется с результатами нашего настоящего исследования. Размер поражения, превышающий или равный 5 см, считался

значимым фактором риска развития злокачественных опухолей мягких тканей [17]. Другие параметры МРТ, такие как тип образование, лимфаденопатия регионарных л/узлов также различались в доброкачественных и злокачественных опухолях мягких тканей в настоящем исследовании, и были включены в уравнение многомерной логистической регрессии. Функция МРТ оказалась полезной для прогнозирования злокачественности опухолей мягких тканей опорно-двигательного аппарата с соответствующим [4,6].

Вместе с тем, отдельными исследователями показано, что дифференциацию доброкачественных и злокачественных опухолей мягких тканях по данным рутинной МРТ можно значительно улучшить с применением полуколичественных методов анализа МРТ по шкале балльной оценки признаков изображения образования, а также с построением скоринговых моделей, с применением машинного обучения и логистической регрессии [3,8].

Однако работы подобного плана единичны, а их результаты еще не получили распространения. Предлагаемые модели не стандартизированы, не отработана технология отбора МР признаков, включенных в скорринговую модель в качестве независимых переменных (предикторов). Нуждаются в совершенствовании методические аспекты конструирования скоринговых моделей не инвазивной дифференциации злокачественных и доброкачественных опухолей мягких тканях по МР признакам.

В связи с изложенным, нами предприняты исследования по разработке скорринговой модели предсказания образований мягких тканей по признакам, оцениваемым при визуальном анализе рутинных МР изображений.

Выводы:

1. Использование обёрточной (backward) технологии отбора предикторов обеспечивает адекватность конструируемой методом машинного обучения ультразвуковой скоринговой модели дифференциации доброкачественных и злокачественных мягкотканных опухолей;

2. Разработанная ультразвуковая скоринговая модель позволяет с чувствительностью 72,9% и специфичностью 90,2% предсказать вероятность доброкачественной или злокачественной природы мягкотканного образования;

3. Применение в дополнение к визуальной оценке МР изображений скоринговой модели определения индекса злокачественности мягкотканного образования, позволяет ориентируясь на установленный дискриминационный порог величины индекса (>0,408) с высокой точностью (84,3%) определить гистологический класс опухоли, способствуя правильному выбору тактики лечения.