

Исследование внутриоператорской и межоператорской воспроизводимости измеряемого коэффициента диффузии при лимфомах

С.А. Хоружик¹, Э.А. Жаврид¹, А.В. Карман¹, С.В. Шиманец¹, Н.Н. Яцков²

¹РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Беларусь

²УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск

Investigation of intra- and inter-observer reproducibility of the apparent diffusion coefficient in lymphomas

S.A. Kharuzhyk, E.A. Zhavrid, A.V. Karman, S.V. Shymanets, M.M. Yatskou

Ключевые слова: лимфома, измеряемый коэффициент диффузии, воспроизводимость измерений, прогнозирование эффективности химиотерапии

Цель: исследовать внутриоператорскую и межоператорскую воспроизводимость измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) у пациентов с лимфомами и установить границы вариабельности, за пределами которых изменение ИКД обусловлено эффектом лечения. **Материал и методы:** 22 пациентам с впервые установленной гистологически верифицированной неходжкинской лимфомой выполнили магнитно-резонансную томографию с диффузионно-взвешенным исследованием (МРТ-ДВИ) всего тела до начала лечения и после завершения химиотерапии (ХТ). Два врача-рентгенолога независимо друга от друга измерили ИКД целевых поражений до начала лечения. Один из врачей измерил ИКД два раза с интервалом не менее 2 месяцев. Определили воспроизводимость повторных измерений ИКД с использованием метода Блэнда-Алтмана, коэффициента внутригрупповой корреляции (ICC), коэффициента вариации повторных измерений (wCV) и коэффициента воспроизводимости (CR). **Результаты:** Средние значения ИКД при повторных измерениях составили от $0,897 \pm 0,236$ до $0,919 \pm 0,233 \times 10^{-3}$ мм²/с и достоверно не отличались. ICC для внутриоператорской воспроизводимости составил 0,984, для межоператорской — 0,979, wCV — 3,5% и 3,8%, абсолютный CR — 0,087 и $0,097 \times 10^{-3}$ мм²/с, относительный CR — 9,7% и 10,6% соответственно. Показатель площади под кривой в ROC-анализе для повторно измеренных значений ИКД до начала лечения при прогнозировании степени регрессии опухолей после завершения ХТ достоверно не отличался. **Выводы:** Установлена высокая внутриоператорская и межоператорская воспроизводимость значений ИКД. Изменение ИКД после лечения более чем на $0,1 \times 10^{-3}$ мм²/с или 11% следует считать обусловленным эффектом лечения. Высокая воспроизводимость важна для установления роли ИКД в качестве эффективного биомаркера у пациентов с лимфомами.

Key words: lymphoma, apparent diffusion coefficient, reproducibility of the measurements, chemotherapy effectiveness prediction

Purpose: To investigate intra- and inter-observer reproducibility of the apparent diffusion coefficient (ADC) in patients with lymphoma and to define limits beyond which ADC change is caused by the effect of treatment. **Material and Methods:** Diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI-DWI) before treatment and at the conclusion of chemotherapy (ChT) was performed in 22 patients with newly diagnosed histologically verified non-Hodgkin's lymphoma. Two radiologists independently of each other measured ADC of target lesions before treatment. One doctor measured ADC twice at an interval of at least 2 months. The reproducibility of ADC repeated measurements was studied using Bland-Altman method, intraclass correlation coefficient (ICC), the coefficient of variation of repeated measurements (wCV) and reproducibility coefficient (CR). **Results:** The mean ADC values at the repeated measurements ranged from $0,897 \pm 0,236$ to $0,919 \pm 0,233 \times 10^{-3}$ mm²/s and were not significantly different. Intra- and inter-observer ICC amounted to 0.984 and 0.979, wCV — 3.5% and 3.8%, absolute CR — 0.087 and $0,097 \times 10^{-3}$ mm²/s, relative CR — 9.7% and 10.6% respectively. Area under the curves difference in the ROC-analysis for repeated pretreatment ADC measurements for predicting tumor response after completion of ChT was not significant. **Conclusions:** High intra- and inter-observer ADC reproducibility has been demonstrated. ADC change after treatment by more than $0,1 \times 10^{-3}$ mm²/s or 11% should be considered caused by the treatment effect. High reproducibility is important to establish ADC role as an effective biomarker in patients with lymphoma.

ВВЕДЕНИЕ

Магнитно-резонансная томография с диффузионно-взвешенным исследованием (МРТ-ДВИ) — новый, безопасный метод обследования пациентов с лимфомами, клини-

ческая эффективность которого находится в процессе изучения [1-3]. Основными преимуществами МРТ-ДВИ перед другими методами медицинской визуализации являются высокая контрастная разрешающая способность, отсутствие ионизирующего излучения, необходимости внутривенного

введения контрастных веществ и радиоактивных изотопов. МР-диффузию в органах, тканях и жидкостях оценивают визуально по интенсивности сигнала на ДВИ-изображениях и количественно — с помощью измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). Для солидных злокачественных опухолей, в том числе лимфом, характерно более низкое значение ИКД по сравнению с нормальными тканями и доброкачественными опухолями [4]. Снижение МР-диффузии в злокачественных опухолях обусловлено высокой плотностью расположения клеток, большим ядерно-цитоплазматическим отношением, дезорганизацией тканевой структуры. При эффективном противоопухолевом лечении плотность клеток в злокачественной опухоли уменьшается, что ведет к повышению ИКД [2, 5].

В пилотных исследованиях показана перспективность использования ИКД для раннего прогнозирования регрессии опухолей у пациентов с лимфомами [2, 6-8]. Так, при неходжкинских лимфомах (НХЛ) более низкие значения ИКД до начала лечения и их большее увеличение после 1-го курса химиотерапии (ХТ) прогнозировали полную регрессию после завершения ХТ с точностью 83% [2]. Однако для подтверждения клинической полезности ИКД должен не только показать свою диагностическую эффективность, но и приемлемую вариабельность измерений (воспроизводимость). Под воспроизводимостью понимают степень согласия значений количественного показателя при повторных измерениях у того же или подобных объектов, на том же или другом оборудовании, тем же или разными операторами в разное время [9]. Если количественный показатель измерен несколькими врачами независимо друг от друга, говорят о межоператорской воспроизводимости, одним и тем же врачом в разное время — о внутриоператорской воспроизводимости. Близость полученных при повторном измерении значений ИКД одной и той же опухоли означает высокую воспроизводимость.

Важность воспроизводимости значений ИКД при лимфомах можно продемонстрировать на двух примерах. Wang J. с соавт обследовали 97 пациентов с опухолями головы и шеи и показали, что значения ИКД ($\times 10^{-3}$ мм²/с) при лимфоме ($0,66 \pm 0,17$) достоверно ниже, чем при раковых опухолях ($1,13 \pm 0,43$, $p < 0,001$), при последних ниже, чем при доброкачественных опухолях ($1,56 \pm 0,51$, $p = 0,002$), при доброкачественных опухолях ниже, чем при доброкачественных кистозных образованиях ($2,05 \pm 0,62$, $p = 0,035$) [4]. Достоверность отличий значений ИКД между группами опухолей должна быть подкреплена их приемлемой вариабельностью: разница значений ИКД должно быть больше, чем неизбежная погрешность (вариабельность) за счет обследования на различных МР-сканерах и измерения разными врачами. Во втором примере увеличение ИКД у пациентов с НХЛ после 1-го курса ХТ $>25\%$ прогнозировало полную

регрессию опухолей после завершения ХТ [2]. Чтобы считать такое повышение ИКД реальным, то есть обусловленным эффектом лечения, вариабельность повторных измерений ИКД должна быть ниже 25%. Если пациент при исходной и повторной МРТ-ДВИ обследуется на одном и том же сканере, с использованием той же импульсной последовательности, то основным источником вариабельности значений ИКД является фактор оператора (врача). В частности, отличие значений ИКД может быть обусловлено отличием методики нанесения контура опухоли.

Цель работы — исследовать внутриоператорскую и межоператорскую воспроизводимость ИКД у пациентов с лимфомами и установить границы вариабельности, за пределами которых изменение ИКД обусловлено эффектом лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование проспективно включены 22 пациента с впервые установленной гистологически верифицированной НХЛ, проходившие обследование и лечение в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александра в 2014-2016 гг. До начала лечения проводили МРТ-ДВИ всего тела (шеи, грудной, брюшной полости и таза) на томографе Optima 450w (GE Healthcare, США) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Для получения ДВИ-изображений использовали 8-канальную поверхностную катушку, фактор диффузии b составлял 0 и 800 с/мм², толщина срезов — 5 мм. Более подробно используемые импульсные последовательности и технические параметры сканирования представлены в нашей предыдущей публикации [2]. Карты ИКД реконструировались сканером автоматически. Выбор целевого поражения для измерения ИКД (по одному поражению у каждого пациента) осуществил опытный врач-рентгенолог, далее обозначаемый как врач 1 (опыт применения МРТ 10 лет). В качестве целевой выбиралась опухоль наибольшего размера, но не менее 1,5 см по короткой оси, с визуально наименьшей интенсивностью сигнала на картах ИКД, не являющаяся кистозной или некротической. Для определения ИКД, используя программное обеспечение сканера FuncTool 9.4.04b, наносили контур целевого поражения на ДВИ-изображениях b 800 с/мм², стараясь включить всю площадь опухоли на срезе, не включая границы, участки некроза и неоднородности, обусловленные артефактами (рис. 1). При необходимости, чтобы устранить влияние двигательных артефактов, контур корректировали на ДВИ-изображениях b 0 с/мм², после чего он автоматически переносился на карту ИКД. Данную процедуру повторяли на трех срезах (срезе с наибольшей площадью опухоли, выше- и нижележащем срезе) и вычисляли среднее значение ИКД. T2-взвешенное изображение центрального среза целевого поражения с измеренными двумя максимальными взаимно перпендикулярными размерами (рис. 1) было сохранено врачом 1 на DICOM-сервере.

Для оценки внутриоператорской воспроизводимости ИКД врач 1 осуществил повторное нанесение контура тех же целевых поражений с интервалом не менее 2 месяцев после первого контурирования. Полученные при этом значения ИКД обозначили В1И1 и В1И2 соответственно. Для определения межоператорской воспроизводимости сравнили значения В1И1 с полученными при независимом измерении вторым врачом (опыт применения МРТ 2 года, измерение В2). Повторные измерения ИКД проводили вышеописанным способом, располагая информацией о позиции центрального среза и размерах целевого поражения.

Для оценки воспроизводимости использовали метод Блэнда-Алтмана с расчетом средней абсолютной (d) и относительной ($d\%$) разницы значений ИКД при повторных измерениях и 95% границ согласия [10]. Средняя разница характеризует систематическое расхождение значений при повторных измерениях (близость разницы к нулю указывает на отсутствие систематических расхождений), а границы согласия — степень разброса значений в группе. Рассчитывали коэффициент внутригрупповой корреляции (англ. intraclass correlation coefficient, ICC). Значение $ICC \leq 0,69$ соответствует низкой воспроизводимости, $0,70-0,79$ — средней, $0,80-0,89$ — хорошей, $0,90-0,99$ — высокой [11]. Также

рассчитывали коэффициент вариации повторных измерений (внутриобъектный коэффициент вариации, от англ. within-subject coefficient of variation, wCV) и коэффициент воспроизводимости (англ. coefficient of reproducibility, CR). Для определения значений wCV [12, 13] и CR [14] вначале рассчитывали стандартное отклонение повторных измерений wSD по формуле:

$$wSD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^k (x_{ij} - \bar{x}_i)^2}{n(k-1)}} \quad (1)$$

где n — количество пациентов, i — порядковый номер пациента, k — количество повторных измерений показателя у каждого пациента, j — порядковый номер измерения у i -того пациента, x_{ij} — значение ИКД у i -того пациента при j -том измерении, \bar{x}_i — среднее значение ИКД при j измерениях у i -того пациента. В нашем исследовании $k=2$, так как сравнивались два измерения ИКД одним врачом (В1И1 и В1И2) или двумя врачами (В1И1 и В2). Поэтому формула (1) принимает вид:

$$wSD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n ((x_{i1} - \bar{x}_i)^2 + (x_{i2} - \bar{x}_i)^2)}{n}} = \sqrt{\frac{\sum d_i^2}{2n}} \quad (2)$$

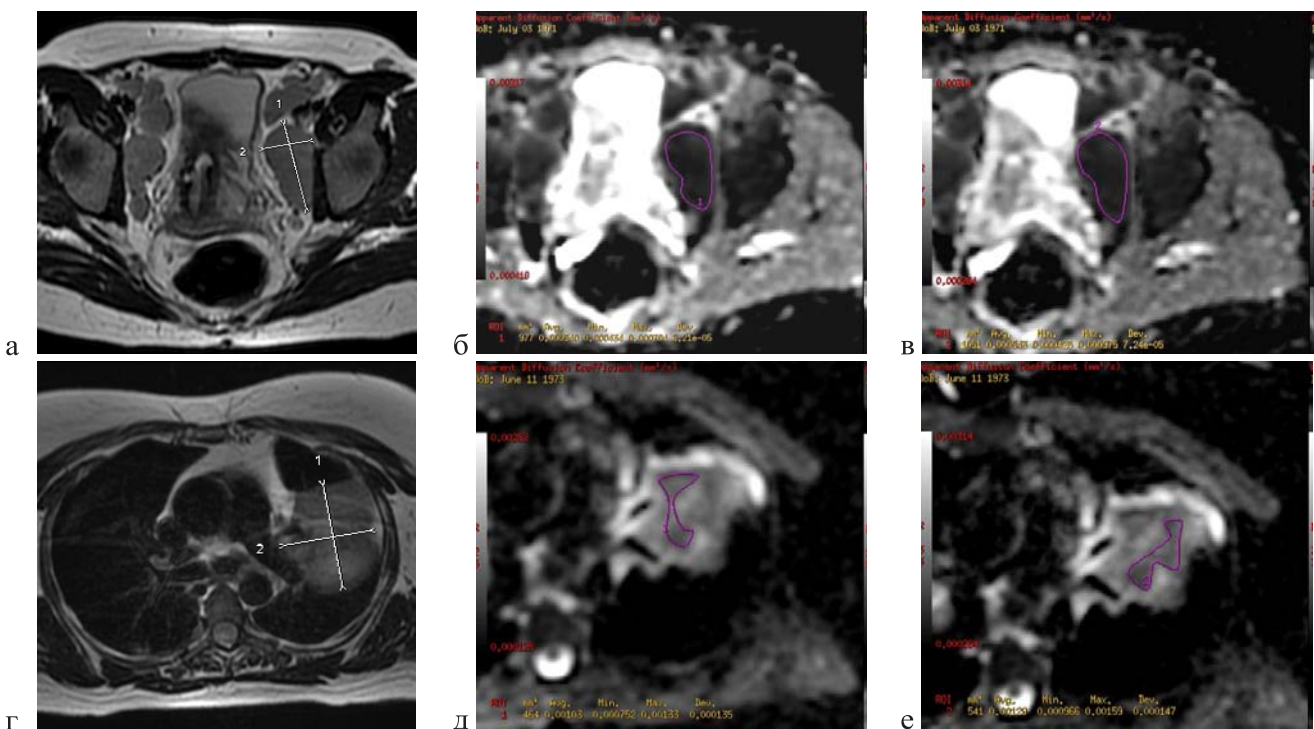


Рисунок 1 — T2-взвешенные изображения (а, г) и карты ИКД (б, в, д, е) центрального среза целевых поражений пациентки Н. с фолликулярной лимфомой (а-в) и пациентки Л. с ДВКЛ (г-е). При измерении ИКД на трех срезах у пациентки Н. врачом 1 (б) и врачом 2 (в) получены одинаковые значения — $0,554 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$. У пациентки Л. при измерении врачом 1 ИКД составил $1,417 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ (д), врачом 2 — $1,260 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ (е). Низкая межоператорская воспроизводимость ИКД во втором случае обусловлена неоднородностью структуры опухоли и отличием методики нанесения контура

где d_i — абсолютная разница значений ИКД при двух повторных измерениях у i -того пациента.

Для расчета wCV использовали формулу:

$$wCV = \frac{wSD}{\mu} \times 100\% \quad (3)$$

где μ — среднее значение ИКД при двух повторных измерениях у всех пациентов.

Для расчета абсолютного значения CR использовали формулу:

$$CR = 1,96 \times \sqrt{2} \times wSD = 2,77 \times wSD \quad (4)$$

Также рассчитывали относительное значение коэффициента воспроизводимости CR% по формуле:

$$CR\% = \frac{CR}{\mu} \times 100\% = \frac{2,77 \times wSD}{\mu} \times 100\% = 2,77 \times wCV \quad (5)$$

Коэффициент вариации повторных измерений показывает, какую долю среднего значения ИКД при повторных измерениях составляет его средний разброс. Большой wCV означает меньшую воспроизводимость количественного показателя. Он может быть использован для сравнения с воспроизводимостью измерений в других аналогичных исследованиях. Коэффициент воспроизводимости обозначает границы, в пределах которых будет находиться разница повторно измеренных значений ИКД у того же пациента в 95% парных измерений [14]. Если в процессе лечения ИКД изменяется больше, чем на величину CR, то такое изменение следует считать значимым, то есть обусловленным эффектом лечения [13].

С целью оценки степени регрессии опухолей всем пациентам выполняли КТ всего тела до начала и после завершения ХТ и использовали критерии Лугано [15]. Для констатации полной регрессии (ПР) все пораженные лимфатические узлы (ЛУ) должны уменьшиться до $\leq 1,5$ см по длинной оси, не должно быть экстралимфатических и новых поражений. В противном случае регрессию считали неполной (НПР). Сравнивали эффективность прогнозирования степени регрессии опухолей после завершения ХТ при использовании значений ИКД целевых поражений до начала лечения, полученных при повторных измерениях одним и двумя врачами. Для этого использовали показатель площади под кривой (AUC) в ROC-анализе. Согласно полученным нами ранее данным, у пациентов с НХЛ более низкое значение ИКД до лечения прогнозирует более выраженную регрессию опухолей после завершения ХТ [2]. Поэтому значение AUC показывает, в каком проценте случаев у пациентов с ПР значение ИКД ниже, чем у пациентов с НПР. Значение AUC 0,5-0,6 соответствует плохой эффективности прогнозирования, 0,6-0,7 — слабой, 0,7-0,8 — средней, 0,8-0,9 — хорошей, 0,9-1,0 — высокой [16].

Статистическую обработку данных проводили в программах SPSS 20, MedCalc 12.5 и Microsoft Excel 2007. Нормальность распределения оценивали с помощью теста Шапиро-Уилка. Количественные показатели выражали в формате среднее \pm стандартное отклонение и рассчитывали 95% доверительный интервал (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика пациентов, информация о целевых поражениях, лечении и степени регрессии опухолей после завершения ХТ представлены в таблице 1. В исследуемой группе было 12 мужчин и 10 женщин. Средний возраст пациентов составил $50,0 \pm 13,5$ лет. У 50% пациентов имела место IV стадия Ann Arbor. Наиболее частым морфологическим вариантом НХЛ была диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) — у 13 пациентов (59%). Целевые поражения локализовались во всех основных анатомических зонах, что делает выборку репрезентативной. Минимальный размер поражений варьировал от 1,5 до 9,4 см и в среднем составил $3,9 \pm 2,1$ см. Количество курсов ХТ варьировало от 5 до 8. После завершения ХТ ПР достигнута у 9 (41%) пациентов.

Средний ИКД ($\times 10^{-3}$ мм²/с) целевых поражений до начала лечения при первом измерении врачом 1 (измерение В1И1) составил $0,908 \pm 0,254$, при повторном измерении (измерение В1И2) — $0,897 \pm 0,236$, при измерении врачом 2 (измерение В2) — $0,919 \pm 0,233$. Значения В1И1 и В1И2 ($p=0,24$), В1И1 и В2 ($p=0,33$) достоверно не отличались.

При исследовании внутриоператорской воспроизводимости повторных измерений по методу Блэнда-Алтмана средняя абсолютная разница значений ИКД $\pm 95\%$ границы согласия составила $0,012 \pm 0,086 \times 10^{-3}$ мм²/с, средняя относительная разница — $0,9 \pm 8,6\%$, при исследовании межоператорской воспроизводимости — $-0,010 \pm 0,097 \times 10^{-3}$ мм²/с и $-1,6 \pm 9,4\%$ соответственно (табл. 2, рис. 2). Разница значений ИКД близка к нулю, 95% границы согласия узкие, что указывает на отсутствие систематического расхождения и небольшой разброс значений ИКД при повторных измерениях. Коэффициент внутригрупповой корреляции для внутриоператорской воспроизводимости составил 0,984, межоператорской — 0,979, что подтверждает высокую воспроизводимость. Коэффициент вариации повторных измерений был низким: 3,5% для внутриоператорской воспроизводимости и 3,8% для межоператорской. Согласно значениям коэффициента воспроизводимости, в 95% случаев разница значений ИКД при повторном измерении одним врачом не превысит $0,087 \times 10^{-3}$ мм²/с, при измерении двумя врачами — $0,097 \times 10^{-3}$ мм²/с или 9,7% и 10,6% соответственно. Следовательно, изменение ИКД после ХТ более чем на $0,1 \times 10^{-3}$ мм²/с или 11% по отношению к значению до лечения следует считать обусловленным эффектом ХТ, а не вариабельностью измерений.

Таблица 1 — Клиническая характеристика, целевые поражения, лечение и степень регрессии опухолей у 22 пациентов с НХЛ

Параметр	Значение
Пол муж./жен., n	12/10
Средний возраст (интервал), лет	50,0±13,5 (22–72)
Морфологический вариант, n	ДВКЛ — 13 Из клеток мантийной зоны — 3 Из клеток маргинальной зоны — 2 Фолликулярная — 2 Мелкоклеточная лимфоцитарная — 1 Периферическая Т-клеточная неспецифическая — 1
Стадия Ann Arbor, n	II — 8, III — 3, IV — 11
Локализация целевого поражения, n	ЛУ шеи — 1 Глотка — 1 Подмышечные ЛУ — 4 ЛУ средостения — 4 Легкое — 1 ЛУ брюшной полости — 2 Надпочечник — 1 Почка — 1 ЛУ таза — 7
Количество курсов ХТ, n	5 курсов — 2 6 курсов — 2 7 курсов — 2 8 курсов — 16
Степень регрессии опухолей после завершения ХТ, n	ПР — 9, НПР — 13

Таблица 2 — Показатели воспроизводимости значений ИКД целевых поражений у 22 пациентов с НХЛ

Показатели воспроизводимости	Внутриоператорская воспроизводимость	Межоператорская воспроизводимость
Метод Блэнда–Алтмана:		
d±95% границы согласия (верхняя–нижняя границы), x10 ⁻³ мм ² /с	0,012±0,086 (-0,074–0,098)	-0,010±0,097 (-0,108–0,087)
d%±95% границы согласия (верхняя–нижняя границы), %	0,9±8,6 (-7,8–9,5)	-1,6±9,4 (-11,0–7,8)
ICC (95% ДИ)	0,984 (0,961–0,993)	0,979 (0,951–0,991)
wCV, %	3,5	3,8
Коэффициент воспроизводимости:		
CR, x10 ⁻³ мм ² /с	0,087	0,097
CR%	9,7	10,6

При ROC-анализе значений ИКД целевых поражений показатель AUC (95% ДИ) для измерения В1И1 составил 0,825 (0,651–0,999), В1И2 — 0,768 (0,594–0,978), В2 — 0,803 (0,620–0,987) (рис. 3). Таким образом, эффективность прогнозирования была хорошей для измерений В1И1 и В2 и средней для измерения В1И2. При сравнении ROC-кривых значения AUC достоверно не отличались (*p* от 0,17 до 0,48), то есть при повторных измерениях прогностическая эффективность ИКД достоверно не изменялась.

Характерные примеры, иллюстрирующие высокую и низкую межоператорскую воспроизводимость ИКД, представлены на рисунке 1. У первой пациентки с фолликулярной лимфомой (рис. 1 а-в) целевой лимфоузел (подвздошный слева) четко ограничен от окружающих тканей, структура его одно-

родна. Как результат, достигнута наиболее высокая во всей группе межоператорская воспроизводимость — средние значения ИКД при измерении на трех срезах двумя врачами не отличались и составили 0,554×10⁻³ мм²/с. У второй пациентки с ДВКЛ (рис. 1 г-е) в качестве целевой выбрана опухоль левого легкого, структура ее на картах ИКД резко неоднородна. При нанесении контура опухоли врачи руководствовались правилом не включать участки некроза/внутриопухолевой дегенерации, имеющие высокий сигнал на картах ИКД. В результате неоднородности структуры опухоли и отличия методики нанесения контура ИКД при измерении врачом 1 составил 1,417×10⁻³ мм²/с, при измерении врачом 2 — 1,260×10⁻³ мм²/с, что соответствовало наиболее низкой межоператорской воспроизводимости в группе.

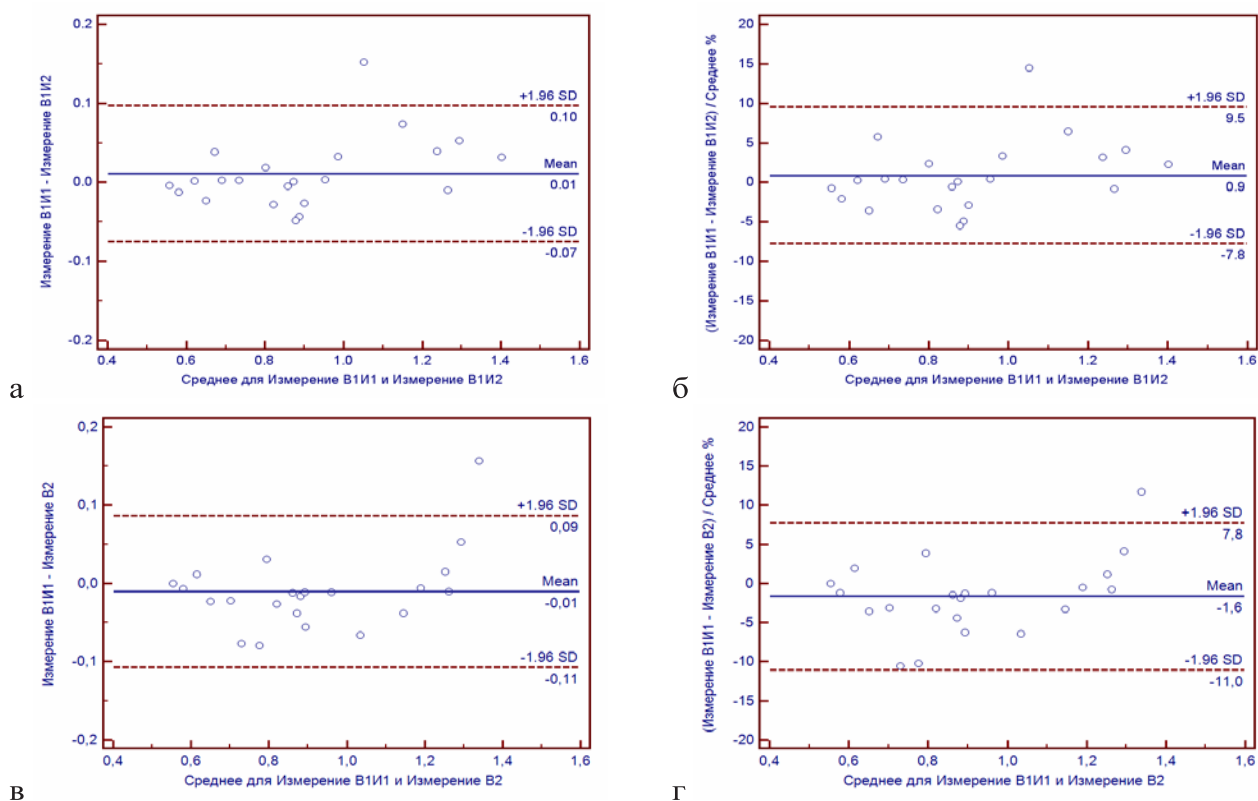


Рисунок 2 — Графики Блэнда-Алтмана внутриоператорской (а, б) и межоператорской (в, г) воспроизводимости значений ИКД ($\times 10^{-3}$ мм²/с) у 22 пациентов с НХЛ в абсолютной (а, в) и относительной (б, г) шкале. Сплошная горизонтальная линия — средняя разница значений ИКД при повторных измерениях, пунктирные линии — 95% границы согласия

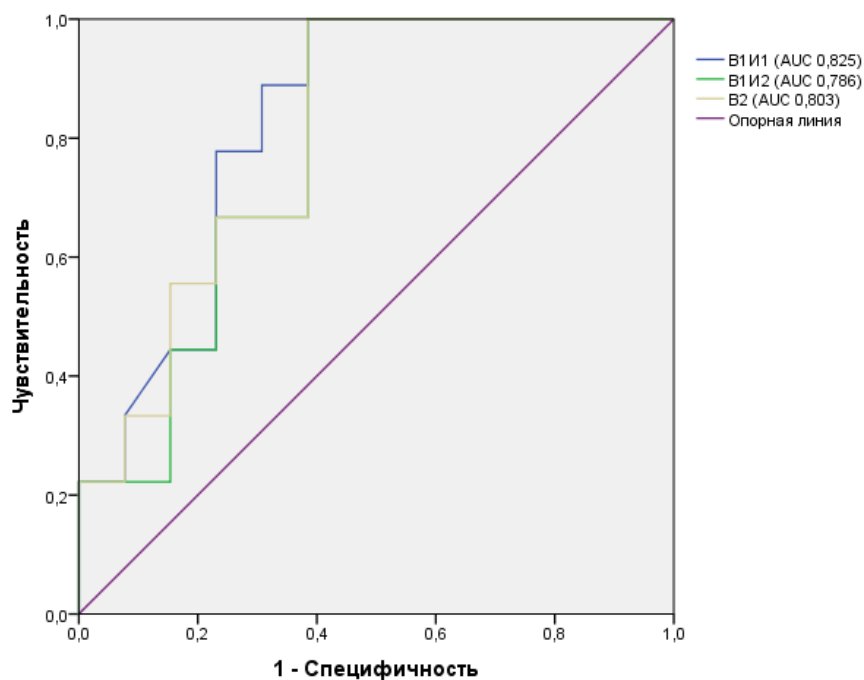


Рисунок 3 — ROC-кривые для значений ИКД целевых поражений у 22 пациентов с НХЛ при повторных измерениях одним и двумя врачами. Отличие значений АUC недостоверно

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании изучены межоператорская и внутриоператорская воспроизводимость измерения ИКД опухолевых поражений у пациентов с лимфомами. Оценены различные показатели воспроизводимости: абсолютная и относительная разница значений ИКД и 95% границы согласия по методу Блэнда-Алтмана, коэффициент внутригрупповой корреляции, коэффициент вариации и коэффициент воспроизводимости. Полученные результаты указывают на высокую воспроизводимость, а также обозначают границы, за пределами которых изменение ИКД можно считать значимым. По нашим данным, исследований такого рода у пациентов с экстракраниальными лимфомами ранее не проводилось. Удалось найти всего три тематически близких публикации. Horger M. с соавт. в группе 20 пациентов с лимфомой Ходжкина и НХЛ установили высокую корреляцию измеренных двумя врачами значений ИКД до и после лечения [17]. Вместе с тем, Bland J.M. и Altman D.G. отмечают, что корреляционный анализ не подходит для исследования воспроизводимости измерений, поскольку оценивает связь между показателями, а не степень согласия их значений [10]. Choi Y.S. с соавт. обследовали 23 пациента с первичной лимфомой головного мозга и 19 пациентов с глиобластомой [18]. Межоператорский ICC при измерении ИКД составил 0,98, что в точности соответствует полученному нами значению при экстракраниальных лимфомах. Kwee T.C. с соавт. оценили воспроизводимость измерения ИКД нормальных лимфоузлов по методу Блэнда-Алтмана у 20 добровольцев [19]. Средняя разница значений ИКД $\pm 95\%$ границы согласия составили $0,00 \pm 0,13 \times 10^{-3}$ мм²/с для внутриоператорской и $0,02 \pm 0,15 \times 10^{-3}$ мм²/с для межоператорской воспроизводимости, что также близко к полученным нами результатам.

Как и следовало ожидать, внутриоператорская воспроизводимость в нашем исследовании оказалась выше межоператорской. Однако отличие полученных двумя врачами значений ИКД не было систематическим (средняя абсолютная разница измеренных значений близка к нулю).

В опубликованной литературе имеются данные о воспроизводимости значений ИКД при различных доброкачественных и злокачественных опухолях. При образованиях молочных желез ICC для внутриоператорской и межоператорской воспроизводимости составил $>0,9$, коэффициент вариации — 3,2-8,0% [20]. У пациентов с образованиями почек средняя разница значений ИКД при измерении двумя врачами составила 7,5%, верхняя и нижняя границы согласия — -23,5% и 38,3% соответственно, ICC для внутриоператорской воспроизводимости — $>0,9$, для межоператорской — 0,82 [21]. При раке шейки матки средняя разница значений ИКД $\pm 95\%$ границы согласия при по-

вторном измерении полуавтоматическим методом составили $-0,007 \pm 0,064 \times 10^{-3}$ мм²/с, показатель ICC — 0,98 [22].

Высокая воспроизводимость измерений особенно важна, если предполагается использование фиксированного порогового значения ИКД для разделения групп хорошего и плохого прогноза, а также при измерении ИКД в динамике лечения. При большой вариабельности измерений прогностическая ценность количественного показателя снижается. Ранее нами установлено, что у пациентов с НХЛ значение ИКД целевых поражений до лечения $\leq 0,88 \times 10^{-3}$ мм²/с прогнозирует ПР после завершения ХТ с точностью 77%, увеличение ИКД после 1-го курса ХТ $>25\%$ — с точностью 75%, а при совместном использовании двух показателей точность прогнозирования возрастает до 83% [2]. Все измерения ИКД проводились одним и тем же врачом. Насколько надежными являются данные пороговые значения с учетом неизбежной вариабельности повторных измерений? Показателем, характеризующим значимое изменение ИКД, то есть выходящее за рамки вариабельности, является коэффициент воспроизводимости [13, 14, 23, 24]. В нашем исследовании абсолютное значение CR при повторном измерении ИКД одним врачом составило $0,087 \times 10^{-3}$ мм²/с, двумя врачами — $0,097 \times 10^{-3}$ мм²/с, относительный CR — 9,7% и 10,6% соответственно. Следовательно, изменение ИКД после ХТ более чем на $0,1 \times 10^{-3}$ мм²/с или 11% по отношению к значению до лечения следует считать обусловленным эффектом ХТ. Предложенное нами пороговое значение изменения ИКД после 1-го курса ХТ $>25\%$ превышает 11%, то есть характеризует реальный эффект лечения. Прогностическая роль значений ИКД до лечения также подтверждается результатами исследования вариабельности, поскольку при ROC-анализе значения AUC для повторных измерений ИКД достоверно не отличались.

Причинами, снижающими воспроизводимость ИКД при повторных измерениях, являются неоднородность структурных опухолей (некроз, внутриопухолевая дегенерация, кровоизлияние), артефакты (двигательные, эхо-планарной визуализации и другие), недостаточное качество изображений (уровень шума), различная методика нанесения контура разными врачами [19, 24]. Для повышения воспроизводимости измерения ИКД до начала лечения и в динамике его проведения рекомендуем соблюдать следующие условия:

- исходное и повторные сканирование пациента проводить на том же МРТ-сканере, с использованием той же ДВИ-последовательности;
- просмотр и анализ изображений проводить на рабочих станциях того же производителя, с тем же программным обеспечением;
- необходимо предварительное обучение врачей правилам нанесения контура опухолевых поражений, перечисленных в следующих пунктах;

- измерение ИКД до и после лечения должно осуществляться на одних и тех же срезах поражения, включая срез с наибольшей площадью опухоли (при отсутствии артефактов). Для этого необходимо сохранить в базе данных, предпочтительно на DICOM-сервере, соответствующее изображение с измеренными в двух направлениях размерами опухоли;

- контур целевого поражения следует наносить на тех сериях изображений, на которых опухоль наиболее ограничена от окружающих тканей. Это могут быть как ДВИ-изображения, так и карты ИКД. До лечения наиболее оптимально использовать ДВИ-изображения с высоким фактором диффузии (в нашем исследовании b 800 с/мм²), стараясь включить всю площадь опухоли на срезе, не включая границы, участки некроза и неоднородности, обусловленные артефактами. При необходимости, чтобы устранить влияние двигательных артефактов, контур можно откорректировать на ДВИ-изображениях с низким фактором диффузии (в нашем исследовании b 0 с/мм²), после чего он автоматически переносится на карту ИКД.

Указанные условия выполнимы в клинической практике. Кроме этого, важным является выбор целевого поражения при исходной МРТ-ДВИ. Например, при выборе слишком маленького целевого поражения воспроизводимость измерения ИКД может снизиться [24]. В качестве целевой мы выбирали опухоль наибольшего размера, но не менее 1,5 см по короткой оси, с визуально наименьшей интенсивностью сигнала на картах ИКД, не являющаяся кистозной или некротической. Особенностью лимфом является локализация поражений в различных анатомических областях тела. Возможное влияние локализации поражений на значения ИКД еще предстоит изучить.

Дополнительным фактором варибельности, который не был учтен в нашем исследовании, является влияние повторного сканирования пациента (например, до и после лечения). По данным Spick C. с соавт. коэффициент варибельности значений ИКД при повторном сканировании был примерно таким же, как при повторном измерении одним и двумя врачами в рамках одного сканирования [20].

Учитывая актуальность вопросов стандартизации методов сканирования, интерпретации и количественной оценки в лучевой диагностике, Радиологическим обществом Северной Америки создан Альянс по количественным биомаркерам в лучевой диагностике (QIBA, <https://www.rsna.org/qiba>). В качестве прогностических количественных биомаркеров рассматриваются в том числе ИКД при МРТ-ДВИ и стандартизованный показатель накопления (SUV) при позитронной эмиссионной томографии. Согласно предварительной рекомендации QIBA, коэффициент вариации повторных измерений ИКД солидных опухолей размером более 1 см не должен превышать 15% [25].

В нашем исследовании данный показатель не превысил 3,8%. Интерес представляют данные по варибельности измерения значений SUV. Согласно результатам четырех исследований, коэффициент вариации повторных измерений SUVmax составил 10,01-11,9% [26]. Тогда коэффициент воспроизводимости измерения SUVmax, вычисленный по формуле (5), составит 27,7-32,0%. В нашем исследовании коэффициент воспроизводимости для ИКД составил 10,7-10,6%. Можно ли считать воспроизводимость ИКД более высокой, чем воспроизводимость SUVmax? Это должно стать предметом отдельного сравнительного исследования.

ВЫВОДЫ

1. Впервые изучены внутриоператорская и межоператорская воспроизводимость повторных измерений ИКД у пациентов с экстракраниальными лимфомами.

2. Показатели межоператорской воспроизводимости были несколько ниже, чем внутриоператорской. При этом не выявлено систематического отличия полученных одним и двумя врачами значений ИКД.

3. Коэффициент вариации повторных измерений составил 3,5-3,8%, что ниже рекомендуемого значения 15%. Коэффициент воспроизводимости составил 0,087-0,097×10⁻³ мм²/с или 9,7-10,6%. Изменение ИКД после лечения больше чем на 0,1×10⁻³ мм²/с или 11% следует считать обусловленным эффектом лечения, а не варибельностью измерений.

4. Согласно данным ROC-анализа, прогностические свойства значений ИКД до начала лечения при повторных измерениях для прогнозирования степени регрессии опухолей после завершения ХТ сохранялись.

5. Установленная высокая воспроизводимость важна для подтверждения роли ИКД как эффективного биомаркера у пациентов с лимфомами.

Список использованных источников

1. Хоружик С.А., Жаврид Э.А., Сачивко Н.В. и др. Сравнение возможностей диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии всего тела и рентгеновской компьютерной томографии при стадировании лимфом // Онкологический журнал. — 2015. — Т. 9, N 1. — С. 43-48.
2. Хоружик С.А., Жаврид Э.А., Сачивко Н.В. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография с расчетом измеряемого коэффициента диффузии при мониторинге и раннем прогнозировании регрессии опухолевых очагов в процессе химиотерапии лимфом // Медицинская визуализация. — 2015. — N 5. — С. 83-99.
3. Balbo-Mussetto A., Cirillo S., Bruna R., et al. Whole-body MRI with diffusion-weighted imaging: a valuable alternative to contrast-enhanced CT for initial staging of aggressive lymphoma // Clin. Radiol. — 2016. — Vol. 71, N 3. — P. 271-279.

4. Wang J., Takashima S., Takayama F., et al. Head and neck lesions: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging // *Radiology*. — 2001. — Vol. 220, N 3. — P. 621-630.
5. Padhani A.R., Liu G., Koh D.M., et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia*. 2009; 11 (2): 102-125.
6. Punwani S., Taylor S.A., Saad Z.Z., et al. Diffusion-weighted MRI of lymphoma: prognostic utility and implications for PET/MRI? // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. — 2013. — Vol. 40, N 3. — P. 373-385.
7. De Paepe K., Bevernage C., De Keyzer F., et al. Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging at 3 Tesla for early assessment of treatment response in non-Hodgkin lymphoma: a pilot study // *Cancer Imaging*. — 2013. — Vol. 13. — P. 53-62.
8. Guo P., Liu Z., Yan F., et al. Prediction of the response of ocular adnexal lymphoma to chemotherapy using combined pretreatment dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MRI // *Acta. Radiol.* — 2016 Mar 24. [Epub ahead of print].
9. Sullivan D.C., Obuchowski N.A., Kessler L.G., et al. Metrology Standards for Quantitative Imaging Biomarkers // *Radiology*. — 2015. — Vol. 277, N 3. — P. 813-825.
10. Bland J.M., Altman D.G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement // *Lancet*. — 1986. — Vol. 1. — P. 307-310.
11. Currier D. *Elements of research in physical therapy*. 2nd edn. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990. 341 pages.
12. Quan H., Shih W.J. Assessing reproducibility by the within-subject coefficient of variation with random effects models // *Biometrics*. — 1996. — Vol. 52, N 4. — P. 195-1203.
13. Galbraith S.M., Lodge M.A., Taylor N.J., et al. Reproducibility of dynamic contrast-enhanced MRI in human muscle and tumours: comparison of quantitative and semi-quantitative analysis // *NMR Biomed*. — 2002. — Vol. 15, N 2. — P. 132-142.
14. Bland J.M., Altman D.G. Measurement error // *BMJ*. — 1996. — Vol. 312. — P. 1654
15. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F., et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification // *J. Clin. Oncol.* — 2014. — Vol. 32, N 27. — P. 3059-3068.
16. El Khouli R.H., Macura K.J., Barker P.B., et al. Relationship of temporal resolution to diagnostic performance for dynamic contrast enhanced MRI of the breast // *J. Magn. Reson. Imaging*. — 2009. — Vol. 30, N 5. — P. 999-1004.
17. Horger M., Claussen C., Kramer U., et al. Very early indicators of response to systemic therapy in lymphoma patients based on alterations in water diffusivity — a preliminary experience in 20 patients undergoing whole-body diffusion-weighted imaging // *Eur. J. Radiol.* — 2014. — Vol. 83, N 9. — P. 1655-1664.
18. Choi Y.S., Lee H.J., Ahn S.S., et al. Primary central nervous system lymphoma and atypical glioblastoma: differentiation using the initial area under the curve derived from dynamic contrast-enhanced MR and the apparent diffusion coefficient // *Eur. Radiol.* — 2016 Jul 19. [Epub ahead of print]
19. Kwee T.C., Takahara T., Luijten P.R., Nievelstein R.A. ADC measurements of lymph nodes: inter- and intra-observer reproducibility study and an overview of the literature // *Eur. J. Radiol.* — 2010. — Vol. 75, N 2. — P. 215-220.
20. Spick C., Bickel H., Pinker K., et al. Diffusion-weighted MRI of breast lesions: a prospective clinical investigation of the quantitative imaging biomarker characteristics of reproducibility, repeatability, and diagnostic accuracy // *NMR Biomed*. — 2016. — Vol. 29, N 10. — P. 1445-1453.
21. Ponhold L., Javor D., Heinz-Peer G., et al. Inter-observer variation and diagnostic efficacy of apparent diffusion coefficient (ADC) measurements obtained by diffusion-weighted imaging (DWI) in small renal masses // *Acta Radiol.* — 2016. — Vol. 57, N 8. — P. 1014-1020.
22. Хоружик С.А. Количественный анализ диффузионно-взвешенных магнитно-резонансных изображений при химиолучевой терапии рака шейки матки: прогностическая роль измеряемого коэффициента диффузии до начала лечения // *Вестник рентгенологии и радиологии*. — 2015. — N 6. — С. 12-23.
23. Koh D.M., Blackledge M., Collins D.J., et al. Reproducibility and changes in the apparent diffusion coefficients of solid tumours treated with combretastatin A4 phosphate and bevacizumab in a two-centre phase I clinical trial // *Eur. Radiol.* — 2009. — Vol. 19, N 11. — P. 2728-2738.
24. Littooi A.S., Humphries P.D., Olsen O.E. Intra- and interobserver variability of whole-tumour apparent diffusion coefficient measurements in nephroblastoma: a pilot study // *Pediatr. Radiol.* — 2015. — Vol. 45, N 11. — P. 1651-1660.
25. Perfusion, Diffusion and Flow-MRI Biomarker Committee. QIBA DWI-MRI Profile v1.21, 04-02-2015. Available at: http://qibawiki.rsna.org/images/0/09/QIBA_DWI_Profile_v1_21.doc. Режим доступа: 28.09.2016г.
26. FDG-PET/CT as an Imaging Biomarker Measuring Response to Cancer Therapy. QIBA Profile v 1.04, 09.05.2013. Available at: http://qibawiki.rsna.org/images/0/0f/QIBA_FDGPET_Profile_v104_post24Maycall.pdf. Режим доступа: 28.09.2016г.