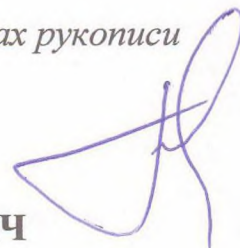


**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО»**

УДК: 618.146-006-07-08

На правах рукописи



ТУЙЧИБОВ ФАРХОД ХОЛМАТЖОНОВИЧ

**ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В
ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ
ХИМИОТЕРАПИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ
МАТКИ**

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора философии (PhD),
доктора по специальности 6D110112 – Онкология

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
Каримова Фируза Нурбадаловна

Душанбе – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ, УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ	10
ГЛАВА 1. ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ, ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ И ВЫЯВЛЕНИЯ РЕЦИДИВОВ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР).....	16
1.1 Эпидемиология рака шейки матки	16
1.2. Вопросы лечения рака шейки матки	20
1.3. Лучевая диагностика в оценке эффективности лечения местнораспространённого рака шейки матки.....	26
1.3.1. Ультразвуковые методы диагностики.....	27
1.3.2. Роль МРТ в оценке инвазии параметрия и стадировании: нормативная база и клинические рекомендации	28
1.3.3. Система RECIST и МРТ в оценке ответа на лечение	30
1.3.4. Радиомика и методы искусственного интеллекта.....	35
1.4. Оценка степени лекарственного патоморфоза	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
2.1. Стадирование рака шейки матки	43
2.2. Лабораторные методы исследования	44
2.2.1. Патоморфологический метод исследования	44
2.3. Лучевые методы диагностики	46
2.3.1. Ультразвуковое исследование	46
2.3.2. Магнитно-резонансная томография	47
2.3.3. Методика анализа диффузионно-взвешенных изображений.....	49
2.4. Методы лечения больных рака шейки матки	50
2.5. Методика статистической обработки	54
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ЛУЧЕВАЯ СЕМИОТИКА НОРМАЛЬНОЙ АНАТОМИИ И ОПУХОЛЕВОГО ПОРАЖЕНИЯ ШЕЙКИ	

МАТКИ ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)	56
3.1. Клиническая характеристика наблюдаемых пациентов	56
3.2. Нормальная анатомия шейки матки и ее МР-визуализация	58
3.3. МР–семиотика опухолевого поражения шейки матки до начала лечения	61
3.4. Стадирование рака шейки матки на основе проведённой магнитно- резонансной томографии	83
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ	86
4.1. Клиническая оценка эффекта неoadьювантной химиотерапии у больных рака шейки матки	86
4.2. Информативность исследуемых протоколов МРТ малого таза в оценке эффекта неoadьювантной химиотерапии у больных с раком шейки матки....	93
4.3. Количественный анализ DWI МРТ изображений при раке шейки матки до неoadьювантной химиотерапии и после	101
4.4. Диагностическая ценность проведённых методов исследования.....	113
ГЛАВА 5. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	118
ВЫВОДЫ	131
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	133
Список литературы.....	134
ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ	152

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ, УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

КТ	Компьютерная томография
ЛТ	Лучевая терапия
MP PШМ	Местно-распространённый рак шейки матки
MPT	Магнитно-резонансная томография
НПХТ	Неoadъювантная полихимиотерапия
PШМ	Рак шейки матки
ADC	Количественное значение кажущегося коэффициента диффузии
DCE-MRI	Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging
DWI	Diffusion-Weighted Imaging
ESUR	European Society of Urogenital Radiology
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Рак шейки матки (РШМ) сохраняет высокую медико-социальную значимость, поскольку остаётся одной из наиболее распространённых злокачественных опухолей среди женщин и особенно тяжело отражается на экономике стран с ограниченными ресурсами здравоохранения. В глобальной структуре онкологической заболеваемости у женщин РШМ занимает четвёртое место. Как отмечают N. Bhatla et al: «Рак шейки матки является четвёртым наиболее распространённым злокачественным новообразованием у женщин во всём мире» [19, с. 28].

По данным GLOBOCAN 2022, эпидемиологическое бремя РШМ остаётся высоким. J. Ferlay и соавт. указывают: «Рак шейки матки занимал четвёртое место как по заболеваемости, так и по смертности среди женщин во всём мире, с оценочными 661 044 новыми случаями и 348 186 случаями смерти» [24, с. 254].

Частота местно-распространённых форм РШМ остаётся клинически значимой, поскольку именно эта группа пациенток чаще всего требует комбинированного или комплексного лечения. Д.Л. Оводенко и соавторы подчёркивают: «Неoadъювантная химиотерапия при раке шейки матки стадий IB2-IIIВ позволяет в ряде случаев достигнуть условий для выполнения радикальных операций» [12, с. 82]. При этом А.С. Мамонтова и соавт. отмечают, что в их исследовании «общее число больных составило 120, из них 58 пациенткам было проведено 3 цикла интенсифицированной НАХТ» [16, с. 85].

Для Республики Таджикистан проблема РШМ сохраняет выраженную медико-социальную значимость. По данным Н.А. Абдугаффаровой, «показатели заболеваемости РШМ по республике колебались в пределах 4,7-8,7 на 100 тыс. женского населения. Ежегодно умирают 50-93 % пациенток от числа впервые выявленных случаев» [1, с.93]. Значимость организованного выявления предраковых поражений подтверждается результатами пилотного

визуального скрининга в Таджикистане. Н.А. Мухсинзода и С.Г. Умарова сообщают: «Визуальным скринингом было охвачено 68,4 тыс. человек, охват составил 94,2 %» [6, с. 121]. По итогам исследования авторы делают вывод: «Первый пилотный проект по внедрению визуального скрининга в Республике Таджикистан продемонстрировал высокие показатели заболеваемости предраковой патологией» [6, с. 121].

Процесс лечения РШМ значительно эффективнее при раннем выявлении заболевания и правильно выбранной стратегии терапии, поскольку объём лечения напрямую зависит от стадии и распространённости опухолевого процесса. А.Е. Солопова и соавт. подчёркивают: «Прогноз заболевания, а также выбор терапии зависят от первоначальной оценки и распространённости опухолевого процесса» [18, с. 503]. В связи с этим МРТ занимает важное место в диагностическом алгоритме при РШМ: «При этом МРТ является методом выбора для оценки поражения шейки матки размером более 5 мм и рекомендуется для начальной оценки в случаях, если размер опухоли более 2 см» [18, с. 502].

Определение стадии РШМ играет решающую роль при выборе оптимальной лечебной тактики и прогнозировании исхода заболевания. При этом РШМ длительное время оставался одним из немногих злокачественных новообразований, стадирование которого основывалось преимущественно на данных клинического обследования. После пересмотра классификации FIGO этот подход был изменён: Комитет по онкологической гинекологии FIGO указывает, что обновлённое стадирование «позволяет использовать визуализацию и патоморфологию, если они доступны, для определения стадии заболевания» [53, с. 1807].

Методы лучевой визуализации имеют принципиальное значение для уточнения местной распространённости РШМ. S. Patel и соавт. также указывают: «МРТ является методом выбора для стадирования рака шейки матки благодаря превосходному контрастированию мягких тканей и возможности многоплоскостной визуализации» [89, с. 328].

Согласно практическим рекомендациям RUSSCO, при местно-распространённом РШМ стадий IIb-IVa основным вариантом лечения является химиолучевая терапия по радикальной программе. С.В. Хохлова и соавт. указывают: «Рекомендованным стандартом является проведение ХЛТ по радикальной программе (сочетанная ЛТ + еженедельное введение цисплатина 40 мг/м² на протяжении дистанционной ЛТ)» [41, с.246]. Радиотерапия традиционно остаётся первичным методом при местно-распространённом РШМ, однако добиться существенного снижения смертности не удаётся. Д.Л. Оводенко и соавт. указывают, что «пятилетняя выживаемость пациенток при IIb стадии РШМ составляет 63,1%, при IIIa - 44,5%, при IIIb - лишь 31,5%» [47, с. 82].

Согласно обобщённым данным, успешность лучевой терапии на 50% определяется радиочувствительностью опухолевых клеток, на 25% - уровнем технологического оснащения, ещё на 25 % - точностью разработки и соблюдения плана лечения. Между тем, в Таджикистане с населением более 10 миллионов человек функционируют лишь два радиологических отделения, что существенно ограничивает доступность специализированной онкологической помощи [1, С.93; 27, с. 180].

Для улучшения результатов лечения РШМ расширяется применение хирургического вмешательства при местно-распространённых формах заболевания и активно внедряется неоадьювантная химиотерапия (НАХТ). Г.Г. Хакимова и соавт. показали, что «применение расширенной лимфодиссекции в комплексном лечении рака шейки матки стадий IIa–IIIb достоверно улучшает показатели выживаемости и снижает частоту регионарных рецидивов» [43, с. 58]. Вместе с тем принятие решения о втором этапе лечения требует чёткой оценки первичного объёма опухоли, инвазии в окружающие структуры, состояния регионарных лимфатических узлов - как исходно, так и после НАХТ. А.С. Мамонтова и соавт. подчёркивают, что «мультипараметрическая МРТ является наиболее информативным инструментом для определения прогностических факторов у пациенток с раком шейки матки IB2–IIb стадий

после неoadъювантной химиотерапии» [28, с. 54]; аналогичные данные приводят О.А. Смирнова и соавт. при оценке эффективности платиносодержащих режимов НАХТ [38, с. 56].

Среди современных диагностических методов особое место занимает магнитно-резонансная томография (МРТ). При этом ИКД служит объективной количественной характеристикой диффузионных процессов в опухолевой ткани [2, с. 51; 5, с. 54].

Всё вышеизложенное определяет актуальность исследуемой проблемы и задаёт цели настоящего научного исследования.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. Несмотря на значительные успехи в борьбе с РШМ, уровень запущенных стадий болезни по-прежнему достигает 50%, а годовичная летальность составляет 17,8%

Точность диагностического стадирования критически важна, поскольку данные, полученные на этапе диагностики, непосредственно определяют стратегию лечения [34, с. 257; 78, с. 120-130]. По данным ряда исследователей, вероятность ошибок при клиническом стадировании РШМ может достигать 34–39%, что кардинально влияет на выбор лечебной тактики и подчёркивает необходимость совершенствования диагностических методик [26, с. 309; 27]. Ф.Н. Каримова указывает, что «применение современных методов лучевой диагностики в рамках подготовки к химиолучевой терапии существенно повышает точность определения стадии и позволяет индивидуализировать лечебную тактику» [19, с. 37].

Существенный вклад в изучение роли магнитно-резонансной томографии при раке шейки матки на различных этапах лечения внесли как отечественные, так и зарубежные исследователи [9, с. 120; 13, с. 102; 7, с. 83; 18, с. 500]. Y. Feng и соавт. в проспективном исследовании показали, что «комбинация динамической МРТ с контрастным усилением и диффузионно-взвешенных изображений позволяет объективно оценивать ответ опухоли на неoadъювантную химиотерапию при раке шейки матки» [66, с. 155-164]. S. Woo и соавт. в систематическом обзоре с мета-анализом установили, что «магнитно-

резонансная томография демонстрирует высокую диагностическую значимость для выявления инвазии параметрия при раке шейки матки, хотя чувствительность метода остаётся умеренной» [101, с. 530]; в последующей работе тех же авторов подтверждено, что «применение прямой аксиальной ориентации T2-ВИ улучшает диагностическую точность оценки параметриальной инвазии» [74, с. 378]. Y. Song и соавт. продемонстрировали, что «длинная некодирующая РНК GINCG функционирует как онкоген и может служить сывороточным диагностическим биомаркером рака шейки матки» [98, с. 672].

Анализ литературы последних лет показывает, что, несмотря на значительное число публикаций по лучевой диагностике РШМ на различных этапах лечения, ряд аспектов - в особенности связанных с мониторингом ответа на неоадьювантную химиотерапию с применением мультипараметрической МРТ - остаётся недостаточно изученным [57, с. 54-67; 75, с. 56-64].

Вместе с тем, в имеющейся литературе недостаточно проанализированы и применены такие исследования, как эффективность конкретной проведённой неоадьювантной химиотерапии по схеме РС; глубина инвазии опухоли по данным МРТ и патоморфологического анализа и его прогностическое значение; количественная оценка микроокружения опухоли - анализ кажущегося коэффициента диффузии (ADC), который рассчитывается на основе серий b-значений на уровне 1000 с/мм², проведённый до лечения и после химиотерапии. Необходимо отметить, что в Республике Таджикистан подобные исследования проводятся впервые. Недостаточная проработанность вышеуказанных проблем обусловили выбор темы исследования.

Связь исследования с программой (проектами), научной тематикой.

Диссертационная работа выполнена в рамках проекта ГУ РОНЦ МЗ и СЗН РТ отделения опухолей женской репродуктивной системы «Оптимизация методов диагностики и лечения рака шейки матки» по специальности 14.01.12 № ГР 0114TJ00372, финансируемая из государственного бюджета в период 2018 – 2020 гг.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования. Улучшение результатов лечения местнораспространённого рака шейки матки путем эффективного применения магнитно-резонансной томографии, с количественным анализом диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (ДВ-MPT) в стадировании, оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии и в планировании лечения.

Задачи исследования:

1. Определить информативность магнитно-резонансной томографии в оценке стадии заболевания при первичном обследовании пациенток с раком шейки матки.
2. Оценить частоту объективного ответа и резектабельность опухоли после проведения неoadъювантной химиотерапии у больных местнораспространённым раком шейки матки.
3. Изучить морфологические изменения в опухолевой ткани (лекарственный патоморфоз), индуцированные проведением системной неoadъювантной химиотерапии.
4. Определить МР-критерии эффективности неoadъювантной химиотерапии на основе динамики размеров опухоли, сигнальных характеристик и инвазии в окружающие структуры.
5. Определить прогностическую значимость количественного параметра диффузионно-взвешенной МРТ - коэффициента кажущегося диффузии (ADC) - для ранней и объективной оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии при РШМ.

Объект исследования

Объектом исследования были данные 127 пациенток с местнораспространённым раком шейки матки (МРРШМ). Анализ результатов исследования проводился по проспективным данным. Для включения в исследование отбирались женщины, соответствующие следующим критериям:

морфологическое подтверждение диагноза и прохождение лечения в амбулаторных или стационарных условиях в ГУ «Республиканский онкологический научный центр» МЗиСЗН РТ в период с 2019 по 2023 годы. Были использованы формы №35 «Отчёт о контингентах больных злокачественными новообразованиями» и формы №7 «Отчёт о заболеваниях злокачественными новообразованиями» по РТ. Дополнительные сведения были получены из публикаций Агентства по статистике при Президенте РТ, включая ежегодные демографические сборники, и из базы данных Центра медицинской статистики и информации МЗиСЗН РТ за период с 2020 по 2023 годы.

Основными объектами исследования были МРТ исследования больных РШМ на догоспитальном периоде ($n = 127$) и после проведённых курсов неoadъювантной химиотерапии, данные гистологического исследования биопсии опухоли на догоспитальном этапе (127 больных) и после хирургического лечения с определением лечебного патоморфоза опухоли (88 больных), определение глубины инвазии опухоли по данным МРТ и патоморфологического исследования до и после неoadъювантного этапа лечения. Данные анализа кажущегося коэффициента диффузии (ADC), который рассчитывается на основе серий b-значений, который также определялся до и после неoadъювантного этапа лечения.

Статистической обработке подверглись полученные результаты проведённых методов исследования с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica for Windows 10,0» (Stat Soft Inc, USA).

Предмет исследования. Предметом исследования являлось изучение информативности МРТ метода в оценке стадии заболевания при первичном обследовании пациенток с РШМ, оценка клинической эффективности неoadъювантной химиотерапии у больных местно-распространённым раком шейки матки, оценка лекарственного патоморфоза после системной неoadъювантной химиотерапии, определение МР- критериев эффективности неoadъювантной химиотерапии, количественной оценки коэффициента

диффузии (ADC) ДВ-MPT в оценке эффективности неoadьювантной химиотерапии РШМ.

Научная новизна исследования. Впервые на материале ОНЦ РТ пациенткам с местно-распространённым раком шейки матки проведено комплексное сравнение данных MPT (включая ADC) с результатами патоморфологического исследования до и после НАХТ): Результаты исследования, основанные на сопоставлении с патоморфологическими данными, демонстрируют, что MPT обладает высокой точностью в определении остаточных размеров опухоли и глубины стромальной инвазии рака шейки матки после проведённого неoadьювантного лечения по протоколу РС. Разработаны и внедрены стандартизированные протокол и алгоритм проведения MPT, которые обеспечивают достоверное определение стадии рака шейки матки и объективную оценку результатов терапии, являясь основой для персонализированного выбора лечения.

Для количественной оценки опухолевого микроокружения использовался анализ карт кажущегося коэффициента диффузии (Apparent Diffusion Coefficient, ADC), рассчитанных по данным диффузионно-взвешенной MPT с b -значением 1000 с/мм². Исследование проводилось в динамике: до начала и после завершения курса химиотерапии. Поскольку параметр ADC отражает клеточную плотность ткани, его карты служат инструментом для характеристики опухоли на клеточном уровне и обладают потенциалом в качестве прогностического биомаркера при раке шейки матки (РШМ). Динамика изменений значений ADC может выступать ранним индикатором эффективности проводимого лечения.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования. Полученные результаты показали высокую значимость MPT - исследования в клиническом стадировании и оценке эффективности НАПХТ с применением схемы РС, что определяет её значимость как при первичном обследовании, так и при мониторинге за эффективностью лечения. Результаты клинической и

патоморфологической эффективности, проведённой неoadьювантной химиотерапии РШМ в корреляции с данными DWI МРТ позволяют прогнозировать результаты лечения. Диффузионно-взвешенная визуализация (DWI), доступная на большинстве современных аппаратов МРТ, осуществляется без применения контрастных средств или радиоактивных изотопов, обеспечивая безопасность повторных обследований без риска радиационной нагрузки. Карты ADC предоставляют детальные данные о клеточной активности опухоли, что выделяет их как значимый прогностический биомаркёр в ходе химиотерапии при РШМ.

Положения, выносимые на защиту

1. Установлено, что магнитно-резонансная томография является наиболее информативным методом лучевого стадирования рака шейки матки, результаты которого имеют определяющее значение для планирования лечения и выбора тактики ведения пациенток. Применение разработанного протокола мультипараметрической МРТ, включающего T2-взвешенные изображения с подавлением и без подавления сигнала от жировой ткани, T1-взвешенные изображения, диффузионно-взвешенные изображения и количественную оценку ADC, повышает диагностическую информативность метода.

2. Доказано, что комплексная клиническая оценка эффективности неoadьювантной химиотерапии по схеме РС, основанная на объективных данных о патоморфозе опухоли и субъективной динамике клинических проявлений заболевания, является надёжной основой для определения резектабельности опухоли и выбора дальнейшей лечебной тактики: хирургического вмешательства либо продолжения консервативной терапии.

3. Обосновано, что системное применение разработанных МР-критериев на разных этапах лечения обеспечивает объективную оценку эффективности неoadьювантной химиотерапии у пациенток с раком шейки матки. Количественное определение кажущегося коэффициента диффузии является независимым прогностическим показателем; увеличение ADC более

чем на 15 % от исходного значения после неoadъювантной химиотерапии позволяет предположить благоприятный ответ опухоли и своевременно пересмотреть лечебную тактику.

Степень достоверности полученных результатов. Результаты исследования и научные положения, выносимые на защиту, выводы, практические рекомендации отражают суть диссертации и подтверждаются достаточным объёмом клинического материала, высокотехнологичных методов исследования, современными методами статистической обработки.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности «Медицинские науки», шифру специальностям 6D110112 – Онкология и 6 D110100 - Лучевая диагностика и лучевая терапия. Подпункт 3.4 «Изучение механизмов распространённости опухолевого процесса. Противоопухолевая резистентность организма, её значения для роста и регрессии опухоли; множественная лекарственная устойчивость». 3.5. «Клинические проявления опухолевой болезни, диагностика новообразований с использованием клинических, лабораторных, цитологических, патоморфологических, рентгенологических и других методов исследования». 3.6. «Лечение опухолей в эксперименте и клинике: разработка и усовершенствование способов хирургического вмешательства, изучение эффективности применения новых лекарственных противоопухолевых препаратов, разработка схем и вариантов лекарственной противоопухолевой терапии.

Достоверность первичного материала подтверждается актом комиссии по экспертизе первичной научной документации ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино» от 02.06.2025 года.

Личный вклад соискателя. Автором лично проведены МРТ исследования и анализ клинического материала, проанализирована современная научная литература по изучаемой теме. Автор изучил и внедрил в план обследования больных РШМ количественный анализ DWI, МРТ с

вычислением карты ADC, который является значимым прогностическим биомаркером поведенного лечения при РШМ.

Апробация и реализация результатов диссертации. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на следующих форумах, конференциях, съездах и симпозиумах: II-ой годичной Республиканской научно-практической конференции ГОУ ХГМУ, Республика Таджикистан, Дангара, 24.12.2022г.; Международной научно-практической конференции «Новые технологии лучевой диагностики и лечения», Самарканд, Республика Узбекистан, 5-6 мая 2022 г.; XIV Съезд онкологов и радиологов СНГ и Евразии, Республика Таджикистан, г. Душанбе, 25-27.04.2024 г.; XV Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, Минск, 22-24 апреля 2026 г.

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, из которых 5 статей в журналах, рецензируемых ВАК при Президенте РТ и ВАК РФ, а также 7 тезисов.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 154 страницах компьютерного текста (шрифт Times New Roman-14, интервал 1,5), включает введение, общую характеристику работы, обзор литературы, материал и методы исследования, 4 главы результатов собственных исследований, обсуждение результатов исследования, выводы, рекомендации по практическому использованию результатов и список литературы, который содержит 138 источников, из них 52 на русском и 86 на иностранных языках. Работа иллюстрирована 43 рисунками, содержит 18 таблиц.

ГЛАВА 1. ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ, ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ И ВЫЯВЛЕНИЯ РЕЦИДИВОВ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

1.1 Эпидемиология рака шейки матки

Рак шейки матки (РШМ) является одной из наиболее социально значимых онкологических патологий женщин во всём мире. По частоте встречаемости РШМ занимает четвёртое место среди злокачественных опухолей у женщин и восьмое - в общей структуре онкологической заболеваемости [85, с. 229; 60, с. 28]. В государствах, где отсутствуют полноценные программы скрининга и профилактики, данное заболевание выходит на второе место по распространённости и смертности среди женщин [85, с. 229; 64, с. 173]. Высокая социальная значимость РШМ определяется продолжающимся ростом первичной заболеваемости, высокой частотой рецидивов и значительной летальностью даже после проведения специализированного лечения [1, с. 93; 47, с. 82; 103].

В вопросах этиологии РШМ ведущую роль занимает вирус папилломы человека (ВПЧ). По данным Д.В. Холопова и соавт., «вирус папилломы человека является этиологически значимым агентом при злокачественных новообразованиях шейки матки, при этом наиболее онкогенными генотипами считаются ВПЧ 16 и 18» [6, с. 89]. О.И. Артёмова указывает, что «ключевыми факторами формирования неопластических процессов в шейке матки являются персистирующая ВПЧ-инфекция высокого онкогенного риска в сочетании с иммунологическими нарушениями и коинфекциями» [3, с. 75]. В.Н. Прилепская и соавт. отмечают, что «биомаркёры цервикагинальной жидкости, ассоциированные с ВПЧ-инфекцией, открывают перспективы для разработки новых диагностических подходов к выявлению предраковых состояний на ранних стадиях» [4, с. 6].

В динамике глобальной заболеваемости РШМ прослеживается неблагоприятная тенденция. В 2010 году мировая статистика зафиксировала 529 800 новых случаев РШМ и 275 000 смертей. К 2020 году, по данным GLOBOCAN, число впервые выявленных случаев увеличилось до 604 000, а летальных исходов - до 341 000, причём 90% смертей приходятся на страны с низким и средним уровнем дохода. По оценкам F. Bray, J. Ferlay и соавт. за 2022 год, «в 2022 году рак шейки матки является четвёртым по частоте онкологическим заболеванием у женщин как по заболеваемости, так и по смертности во всём мире; расчётное число новых случаев составляет 660 000, а смертей - около 350 000, при этом приблизительно 90% летальных исходов приходятся на страны с низким и средним уровнем дохода» [85, с. 229]. По данным N. Bhatla и соавт., «согласно прогнозам ВОЗ, без расширения охвата медицинской помощью к 2050 году глобальное бремя рака шейки матки возрастёт почти на 50%, прежде всего за счёт стран Африки и Южной Азии» [60, с. 28].

Значительная географическая вариабельность заболеваемости и смертности от РШМ отражает социально-экономическое неравенство в доступности медицинской помощи. Приблизительно 87% всех летальных исходов от РШМ приходятся на страны с низким уровнем развития. Показатель смертности в странах Западной Азии, Европы и Австралии/Новой Зеландии не превышает 2 на 100 000 населения, тогда как в Восточной Африке он достигает 27,6 случая, в Центральной Африке - 22,2 случая, в Меланезии - 20,6 случая на 100 000 населения [85, с. 229]. По данным L.M. Burt и соавт., «рак шейки матки в странах Африки южнее Сахары по-прежнему является наиболее распространённым онкологическим заболеванием среди женщин, прежде всего вследствие крайне низкого охвата скринингом и вакцинацией против ВПЧ» [64, с. 173].

Н.В. Зароченцева и соавт. в обзоре литературы констатируют: «ВПЧ-ассоциированные заболевания по-прежнему остаются значимой проблемой во всём мире в связи с высокой контагиозностью, распространённостью,

разнообразием клинических проявлений и тяжёлыми осложнениями; с 2006 года с целью профилактики папилломавирусной инфекции 111 стран мира успешно внедрили вакцину в национальные календари прививок» [16, с. 8]. С.И. Роговская и соавт. при этом подчёркивают, что «стремительный рост заболеваемости и смертности от рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста, отсутствие организованного цервикального скрининга в Российской Федерации являются актуальными вопросами в настоящее время» [34, с. 16].

В 2015 году в России 32,9% случаев РШМ были зарегистрированы на III–IV стадиях, тогда как в Европе и США охват ранней диагностикой карциномы *in situ* превышал 90%. За последние два десятилетия заболеваемость возросла с 10,6 до 14,2 на 100 000 женщин, а смертность - с 5,6 до 6,7 на 100 000 [46, с. 470; 17]. Т.М. Гарелик и И.А. Наумов констатируют, что «медико-организационная модель вторичной профилактики рака шейки матки, включающая регулярный скрининг, активное выявление и своевременное лечение предраковых заболеваний, позволяет существенно снизить заболеваемость инвазивными формами РШМ среди женщин репродуктивного возраста» [12, с. 107].

Статистические данные о заболеваемости и смертности от РШМ среди женского населения России в период с 2011 по 2020 год демонстрируют устойчивый рост числа новых случаев. В 2011 году зарегистрировано 14 834 впервые выявленных случая РШМ, в 2019 году - 17 503; несмотря на снижение до 15 500 в 2020 году, общая тенденция остаётся тревожной [17; 103]. Л.Д. Жуйкова и соавт. в исследовании по Иркутской области указывают, что «пандемия COVID-19 оказала существенное негативное влияние на показатели выявляемости рака шейки матки в 2020 году вследствие перераспределения ресурсов здравоохранения и снижения обращаемости женщин за медицинской помощью» [7, с. 66]. Н.Е. Левченко и А.А. Петрожицкая отмечают, что «в условиях пандемии COVID-19 потребовался пересмотр подходов к лечению гинекологических злокачественных опухолей с учётом инфекционных рисков, что негативно сказалось на своевременности начала терапии» [23, с. 10].

За период с 2010 по 2020 год годовой показатель заболеваемости РШМ в России вырос с 19,3 до 19,75 на 100 000 женщин, что соответствует суммарному приросту в 13,63%. Стандартизированный коэффициент заболеваемости поднялся с 13,71 до 15,38 на 100 000 с 2010 по 2019 год, снизившись до 13,67 в 2020 году. Число смертей от РШМ оставалось относительно стабильным - на уровне 6100–6200 ежегодно [17; 103; 46, с. 470]. Л.Д. Жуйкова и соавт. при расчёте показателей DALY констатируют, что «экономический ущерб от преждевременной смерти женщин по причине злокачественных новообразований шейки матки, тела матки и яичников в Томской области представляет значительное социально-экономическое бремя для региона» [36, с. 493].

В Республике Таджикистан РШМ занимает второе место после рака молочной железы в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями органов репродуктивной системы у женщин, при этом фиксируется устойчивая тенденция к ежегодному росту заболеваемости и смертности. По данным Н.А. Абдугаффаровой, «в 2022 году на учёте в ГУ РОНЦ МЗ и СЗН РТ находилось 2192 больных раком шейки матки, из них 413 впервые выявленных, тогда как в 2016 году было выявлено лишь 218 новых случаев - что свидетельствует о почти двукратном росте заболеваемости за шесть лет» [1, с. 93]. Н.А. Мухсинзода и С.Г. Умарова по результатам визуального скрининга в пилотных районах республики сообщают, что «распространённость предраковых и раковых заболеваний шейки матки существенно превышает ожидаемые показатели, что указывает на неудовлетворительный охват первичной профилактикой и недостаточную осведомлённость населения» [29, с. 121]. А.С. Мирзоев и А.Б. Назурдинов, анализируя глобальный и региональный опыт, заключают, что «внедрение вакцинации против вируса папилломы человека в национальный календарь профилактических прививок Таджикистана является необходимой мерой для снижения заболеваемости раком шейки матки в долгосрочной перспективе» [27, с. 180]. Ф.Х. Туйчибоев и соавт. констатируют, что «современные лучевые

методы диагностики рака шейки матки применяются в республике в недостаточном объёме, что негативно сказывается на своевременности стадирования и планирования лечения» [51, с. 93].

Несмотря на совершенствование терапевтических подходов, результаты лечения распространённых форм РШМ остаются неудовлетворительными. Д.Л. Оводенко и соавт. указывают, что «пятилетняя выживаемость пациенток при IIb стадии РШМ составляет 63,1%, при IIIa - 44,5%, при IIIb - лишь 31,5%» [47, с. 82]. По данным В.М. Мерабишвили и соавт., «общая пятилетняя выживаемость при раке шейки матки в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации составляет 66,0%, что сопоставимо с показателями ряда стран Северной Европы» [46, с. 470]; R.L. Siegel и соавт. приводят аналогичный показатель для США - около 67% [135, с. 12]. Вместе с тем Е. Yang и соавт. в ретроспективном одноцентровом исследовании показали, что «пятилетняя общая выживаемость при раке шейки матки IIIc-г стадии достоверно не отличается от аналогичного показателя при стадиях I–II, что авторы связывают с применением расширенных полей облучения, охватывающих параортальные лимфатические узлы» [138, с. 203].

Приведённые данные в совокупности свидетельствуют о сохраняющейся высокой медицинской и социально-экономической значимости РШМ, диктуют необходимость дальнейшего совершенствования методов ранней диагностики и лечения, особенно в регионах с ограниченными ресурсами здравоохранения, к числу которых относится Республика Таджикистан [1, с. 93; 27, с. 180; 29, с. 121; 51, с. 93].

1.2. Вопросы лечения рака шейки матки

Выбор стратегии лечения пациенток с местно-распространёнными формами рака шейки матки остаётся предметом активной научной дискуссии. В начале XX века хирургия рассматривалась как основной метод терапии. В период между 1930 и 1960 годами, с совершенствованием оборудования и методик, радиотерапия начала вытеснять хирургический подход и доказала

свою эффективность при распространённых формах заболевания. С.В. Хохлова и соавт. констатируют в практических рекомендациях RUSSCO, что «на стадиях IIb–IIIb по классификации FIGO лучевая терапия в сочетании с химиотерапией зачастую является единственным возможным вариантом лечения» [41, с. 246]. О.А. Кравец и соавт. при анализе клинических результатов лечения отмечают, что «показатели пятилетней выживаемости при местнораспространённом РШМ в значительной мере определяются стадией заболевания и варьируют от 75–85% при стадии Ib до 0–11% при стадии IV» [21, с. 92]. Данные В.А. Солодкого и соавт. подтверждают, что «результаты лучевой терапии инвазивного рака шейки матки остаются недостаточными, а совершенствование методов лечения сопряжено прежде всего с повышением качества дозиметрического планирования и использованием современных технологий визуализации» [48, с. 122].

Важным рубежом в истории лечения РШМ стало внедрение одновременной химиолучевой терапии (ХЛТ). P.G. Rose и соавт. в рандомизированном исследовании Gynecologic Oncology Group (GOG) показали, что «одновременная химиолучевая терапия на основе цисплатина у пациенток с местно-распространённым раком шейки матки обеспечивает достоверно более высокие показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости по сравнению с одной лучевой терапией» [69, с. 1144]. Этот результат был воспроизведён в нескольких крупных международных рандомизированных исследованиях, включая GOG-85, GOG-120, RTOG-9001 и SWOG-8797, что обеспечило доказательную базу для признания ХЛТ стандартом лечения. Мета-анализ данных этих исследований показал 6-процентное абсолютное улучшение пятилетней выживаемости при ХЛТ по сравнению с монологевой терапией (ОШ = 0,81) [41, с. 246; 63, с. iv68]. Согласно руководству ESMO, «одновременная химиолучевая терапия на основе цисплатина является методом выбора при стадиях IB2–IVA рака шейки матки» [63, с. iv68]; аналогичную позицию занимают рекомендации NCCN [62, с. 64].

Неотъемлемым компонентом лучевого лечения распространённого РШМ является брахитерапия. Исследование EMBRACE-I R. Pötter и соавт. - крупнейшее проспективное многоцентровое исследование МРТ-управляемой адаптивной брахитерапии - продемонстрировало, что «применение МРТ-управляемой адаптивной брахитерапии в сочетании с дистанционной ХЛТ обеспечивает 5-летний локальный контроль на уровне 89%, тазовый контроль - 76% и общую выживаемость - 68%» [108, с. 538]. M.P. Schmid и соавт. на материале того же протокола показали, что «факторами риска местного рецидива при МРТ-управляемой брахитерапии являются большой исходный объём опухоли, инвазия параметрия и высокое значение GTV в момент брахитерапии» [132, с. 1933]. A.S. Vittrup и соавт. установили, что «при МРТ-управляемой адаптивной брахитерапии тяжёлая поздняя токсичность 3–4 степени наблюдается достоверно реже, чем при традиционных методиках» [117, с. 807]. K. Kirchheiner и соавт. в анализе образовательной программы протокола EMBRACE констатируют, что «стандартизация оценки заболеваемости и единый подход к документированию осложнений являются ключевым условием сопоставимости результатов в многоцентровых исследованиях» [94, с. 837]. В отечественной практике И.Г. Исаев и соавт. описывают первый опыт применения двухфракционной адаптивной брахитерапии как «перспективного метода, позволяющего улучшить локальный контроль при сохранении приемлемого профиля токсичности» [39, с. 336]. U. Mahantshetty и соавт. в консенсусных рекомендациях GEC-ESTRO-ABS указывают, что «современные стандарты контурирования мишени при брахитерапии РШМ, основанные на данных КТ и МРТ, обеспечивают более точное определение объёмов облучения и снижение дозовой нагрузки на органы риска» [88, с. 273]. U. Mahantshetty и соавт. также подчёркивают важность использования МРТ-навигации при адаптивной брахитерапии [84, с. 654].

Параллельно с развитием ХЛТ активно изучается роль хирургического лечения распространённых форм РШМ. Показательным ориентиром для

современной практики стал LACC-Trial: P. Ramirez и соавт. в рандомизированном исследовании III фазы установили, что «безрецидивная выживаемость через 4,5 года составила 86,0% в группе малоинвазивного хирургического вмешательства и 96,5% в группе открытой операции, что свидетельствует о достоверном преимуществе открытой радикальной гистерэктомии» [124, с. 1895]. S. Marnitz и соавт. в международном рандомизированном исследовании Uterus-11 показали, что «хирургическое стадирование перед первичной химиолучевой терапией у пациенток с РШМ стадий IIВ–IVА не приводит к значимому улучшению онкологических результатов по сравнению с клиническим стадированием» [137, с. 1855]. А.Л. Чернышова и соавт. сообщают об эффективности биопсии сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем хирургическом лечении как «метода, позволяющего уменьшить объём регионарной диссекции без ущерба для онкологической радикальности» [11, с. 82]; А.С. Шевчук и соавт. подтверждают применимость радиофармпрепарата сентискан, ^{99m}Tc для интраоперационной визуализации лимфатических узлов [33, с. 91].

Важным направлением в лечении местно-распространённого РШМ является неоадьювантная химиотерапия (НАХТ). Концепция НАХТ основана на способности химиопрепаратов, введённых до лучевого или хирургического воздействия, достигать опухоли через ещё не изменённые сосуды, уменьшать первичный объём опухоли и снижать риск регионарных метастазов [30, с. 384; 31, с. 69]. К.Д. Гусейнов и соавт. в исследовании неоадьювантной химиолучевой терапии при стадиях IB2–III показали, что «применение комбинированного подхода с включением НАХТ достоверно улучшает объективный ответ по сравнению с изолированной химиолучевой терапией и создаёт условия для последующего хирургического лечения» [30, с. 384]. О.А. Смирнова и соавт. в проспективном исследовании дозоинтенсивной НАХТ с доксорубицином и цисплатином при местно-распространённом РШМ сообщают, что «применение интенсифицированных режимов химиотерапии позволяет достичь объективного ответа опухоли у большинства пациенток и

обеспечивает технические условия для радикальной операции» [31, с. 69]. При этом введение химиотерапии повышает радиочувствительность опухолевых клеток и снижает долю гипоксических элементов, что потенциально улучшает результаты последующего облучения [38, с. 56; 49, с. 85].

Ключевым рандомизированным исследованием, сравнившим НАХТ+хирургию со стандартной ХЛТ, стала работа S. Gupta и соавт. - на материале 633 пациенток со стадиями IB2–IIB авторы установили, что «одновременная ХЛТ на основе цисплатина обеспечивает достоверно лучшую безрецидивную выживаемость по сравнению с НАХТ с последующей радикальной хирургией при местно-распространённом раке шейки матки» [113, с. 1548]. Тем не менее НАХТ сохраняет значение в отдельных клинических ситуациях: S. Yang и соавт. в исследовании у молодых пременопаузальных пациенток с IIB стадией продемонстрировали, что «НАХТ с последующей радикальной операцией является приемлемой альтернативой ХЛТ, обеспечивающей сопоставимые онкологические результаты с лучшим сохранением функции яичников» [112, с. 4349]. P. Benedetti-Panici и соавт. показали, что «применение расширенной радикальной гистерэктомии типа С после НАХТ позволяет достичь чистых хирургических краёв резекции у большинства пациенток с IIB стадией и обеспечивает удовлетворительные онкологические результаты» [59, с. 2176].

G. Ferrandina и соавт. в проспективном исследовании II фазы показали, что «режим дозоинтенсивной НАХТ с паклитакселом и карбоплатином с последующей радикальной операцией при местно-распространённом РШМ обеспечивает объективный ответ у значительной доли пациенток с приемлемой токсичностью» [79, с. 431]. В другой работе тех же авторов схема ТЕР (паклитаксел + эпирубицин + цисплатин) в режиме НАХТ обеспечила «долгосрочный контроль заболевания у пациенток, ответивших на лечение, с 5-летней общей выживаемостью, сопоставимой с результатами ХЛТ» [118, с. 518]. Д.Л. Оводенко и соавт., анализируя результаты НАХТ с последующими радикальными операциями при стадиях IB2–IIB, установили, что «наилучшие

результаты лечения достигаются у пациенток с полным или частичным ответом опухоли на химиотерапию» [47, с. 82]; А.С. Мамонтова и соавт. дополнительно демонстрируют, что «применение интенсифицированных режимов НАХТ при стадиях IB2–IIВ обеспечивает значительно более высокую частоту полных морфологических ответов» [49, с. 85]. Г.Г. Хакимова и соавт. подчёркивают, что «комплексный подход с расширенной лимфодиссекцией статистически значимо улучшает показатели выживаемости» [43, с. 58].

Д.Л. Оводенко и соавт. в отдельном исследовании также показали информативность МРТ для оценки ответа на НАХТ: «динамическая МРТ с контрастированием, выполненная после курсов НАХТ, позволяет достоверно оценить степень уменьшения опухоли и является надёжным критерием для определения показаний к хирургическому этапу» [24, с. 85]. А.С. Мамонтова и соавт. в проспективном исследовании подтвердили, что «мультипараметрическая МРТ является наиболее информативным инструментом для определения прогностических факторов у пациенток с РШМ IB2–IIВ стадий после НАХТ» [28, с. 54].

В последние годы расширяется арсенал лекарственных подходов при распространённом и рецидивирующем РШМ. С.С. Matsuzaki и соавт. в обзоре лечения IIВ стадии констатируют, что «выбор оптимальной тактики при IIВ стадии рака шейки матки определяется индивидуальными характеристиками опухоли и ресурсами учреждения» [104, с. 28]. А. Jhingran указывает, что «современные подходы к терапии рецидивного рака влагалища и шейки матки включают как лучевые, так и лекарственные методы, при этом иммунотерапия открывает новые возможности для пациенток с прогрессированием» [95, с. 344]. А.Э. Протасова и соавт. сообщают о клиническом опыте применения пембролизумаба при метастатическом РШМ: «включение пембролизумаба в схему лечения обеспечивает достижение объективного ответа у части пациенток с предшествующим прогрессированием на фоне платиносодержащей химиотерапии» [26, с. 340]. Г.Б. Мансурова и М.Н. Тилляшайхов в таджикской когорте демонстрируют применимость сочетанной лучевой терапии при

рецидивах РШМ как «метода, позволяющего достичь паллиативного контроля заболевания» [25, с. 60].

Эффективность всего описанного лечебного комплекса определяется прежде всего точным стадированием, оценкой характеристик опухоли и мониторингом терапевтического ответа. G. Salvo и соавт. подчёркивают, что «измерение размера опухоли при раке шейки матки претерпело эволюцию методологических подходов: от клинического осмотра до МРТ, при этом ни один метод не является идеальным» [105, с. 1215]. M. Bjurberg и соавт. в шведском популяционном исследовании показали, что «первичные схемы лечения и выживаемость при раке шейки матки существенно варьируют в зависимости от стадии и гистологического типа опухоли» [127, с. 229]. Л.С. Мкртчян и соавт. при комплексной терапии цервикальных интраэпителиальных неоплазий констатируют необходимость «дифференцированного подхода к лечению с учётом степени дисплазии и иммунологического статуса пациентки» [20, с. 62].

1.3. Лучевая диагностика в оценке эффективности лечения местнораспространённого рака шейки матки

Широкий спектр и противоречивость публикуемых данных об оценке эффективности терапии РШМ свидетельствуют об актуальности проблемы и наличии нерешённых вопросов. Совершенствование различных методов лучевой диагностики и их интеграция в клиническую практику остаются приоритетными задачами современной онкогинекологии [40, с. 120; 51, с. 93; 136, с. 7802]. В.Ю. Плетнёва и соавт. в обзоре методов визуализации РШМ констатируют, что «ни один из существующих инструментальных методов не позволяет в полной мере решить задачу точного стадирования, оценки ответа на лечение и прогнозирования исхода заболевания» [40, с. 120]. Т. Рак и соавт. подчёркивают, что «магнитно-резонансная томография занимает центральное место в алгоритме первичного стадирования и мониторинга лечения рака шейки матки вследствие превосходящей тканевой контрастности по сравнению

с другими методами» [119, с. 639]. G.L. Re и соавт. в систематическом обзоре роли МРТ при РШМ резюмируют, что «мультипараметрическая МРТ обеспечивает комплексную характеристику опухоли - от определения стадии до оценки ответа на лечение и выявления рецидивов» [133, с. 228]. M.D. Sakala и соавт. отмечают, что «достижения в области МРТ органов женского таза за последнее десятилетие кардинально изменили подходы к стадированию и мониторингу гинекологических злокачественных опухолей» [134, с. 415].

1.3.1. Ультразвуковые методы диагностики

Ультразвуковое исследование (УЗИ) исторически являлось первым методом лучевой визуализации, применявшимся для оценки опухоли шейки матки. При исследовании в В-режиме двухмерные изображения позволяют оценить размеры, форму, контуры и эхоструктуру опухоли шейки матки в режиме реального времени [67, с. 2928; 68, с. 78]. F. Moloney и соавт. в сравнительном исследовании МРТ и трансвагинальной сонографии (ТВС) показали, что «МРТ превосходит высокоразрешающую ТВС в оценке параметриального вовлечения, однако ТВС демонстрирует сопоставимую точность при определении размера опухоли» [68, с. 78]. M. Wu и соавт. при сопоставлении контрастной эхографии и МРТ констатировали, что «оба метода обеспечивают приемлемую точность оценки размера опухоли и местного распространения при хирургически верифицированном раке шейки матки» [67, с. 2928].

Применение эффекта Допплера существенно расширило диагностические возможности УЗИ при опухолях. Изучение особенностей ангиогенеза с помощью цветового и энергетического доплеровского картирования (ЦДК и ЭДК) с трёхмерной реконструкцией позволяет оценивать степень васкуляризации опухоли, что имеет прогностическое значение. F. Mogo и соавт. в проспективном исследовании оценили диагностическую ценность сочетанного применения УЗИ и МРТ при местно-распространённом РШМ: «фьюжн-визуализация, объединяющая ультразвуковые и МРТ-данные в

реальном времени, обеспечивает дополнительную информацию о границах опухоли и параметриальной инвазии по сравнению с каждым методом в отдельности» [83, с. 456]. I.C. Hsu и E. Yoshida указывают, что «ультразвуковое наведение при внутриматочной брахитерапии рака шейки матки снижает риск перфорации матки и обеспечивает более точное позиционирование аппликаторов» [87, с. 266]. L.G. Sapienza и соавт. в мета-анализе подтверждают, что «ультразвуковой контроль при введении аппликаторов для внутриматочной брахитерапии достоверно снижает частоту перфораций матки» [70, с. 573]. Y. Lin и соавт. в исследовании трансректального УЗИ при планировании брахитерапии показали, что «трансректальная сонография позволяет адекватно оценивать объём GTV при раке шейки матки» [65, с. 1172].

1.3.2. Роль МРТ в оценке инвазии параметрия и стадировании: нормативная база и клинические рекомендации

В 2019 году Европейское общество урогенитальной радиологии (ESUR) пересмотрело рекомендации по визуализации РШМ в соответствии с обновлённой классификацией FIGO 2018 года. L. Manganaro и соавт. в итоговом документе констатируют: «T2-взвешенные изображения и ДВИ в настоящее время рекомендованы для первичного стадирования, мониторинга ответа на лечение и оценки рецидивов; ДКУ-МРТ является опциональной методикой, её основная роль сохраняется в области научных исследований» [136, с. 7802]. Пересмотренная классификация FIGO 2019 года официально допускает применение данных лучевой диагностики при стадировании, что кардинально изменило место МРТ в алгоритме ведения пациенток [81, с. 129; 92, с. 273]. J. Merz и соавт. подчёркивают, что «внедрение пересмотренной классификации FIGO открывает новые возможности для МРТ, прежде всего в отношении оценки состояния лимфатических узлов и параметриев» [131, с. 937]. A. Kido и Y. Nakamoto констатируют, что «сочетание клинического стадирования с данными МРТ, рекомендованное FIGO 2018, достоверно улучшает точность определения стадии» [96]. M.Y. Salib и соавт. в обзоре

достоинств МРТ при стадировании по FIGO 2018 показали, что «интеграция МРТ в систему стадирования приводит к повышению точности определения стадии примерно у 30% пациенток» [53, с. 1807]. N. Mohan и соавт. в исследовании третичного центра подтвердили, что «включение данных МРТ в стадирование по FIGO первичной карциномы шейки матки приводит к изменению стадии примерно у трети пациенток» [91, с. 465]. N. Bhatla и соавт. в анализе последствий пересмотра классификации отмечают, что «новые критерии стадирования обеспечивают более точный прогноз и оптимизацию лечения» [92, с. 273].

Е.В. Тарачкова и соавт. в проспективном исследовании показали, что «мультипараметрическая МРТ позволяет с высокой точностью оценивать распространённость рака шейки матки и служит надёжной основой для планирования лечения» [37, с. 302]. G. Salvo и соавт. в обзоре подходов к измерению размера опухоли констатируют, что «МРТ обеспечивает наиболее точное определение максимального диаметра опухоли шейки матки, особенно при размерах более 4 см» [105, с. 1215]. A. Lu и G. Lu показали, что «применение МРТ и КТ в предоперационной оценке раннего рака шейки матки обеспечивает точное определение местного распространения и состояния лимфатических узлов» [99, с. 9847106].

Одним из наиболее клинически значимых применений МРТ является оценка параметриальной инвазии. M. Xiao и соавт. в мета-анализе установили, что «МРТ демонстрирует сводную чувствительность 69% и специфичность 93% для выявления параметриальной инвазии» [73, с. 1405]. S. Woo и соавт. в систематическом обзоре с мета-анализом показали, что «в обновлённом анализе МРТ обеспечивает умеренную чувствительность при высокой специфичности для выявления параметриальной инвазии» [101, с. 530]. J.L. Alcazar и соавт. в мета-анализе МРТ и УЗИ для оценки параметриев констатируют, что «оба метода имеют схожие диагностические характеристики, однако МРТ предпочтительна при опухолях больших размеров» [100, с. 85]. J.L. Alcazar и соавт. в анализе предоперационной оценки вовлечения шейки матки при

эндометриальном раке также показали высокую значимость МРТ [125, с. 280]. Т. Wang и соавт. в исследовании радиомического номограмма для предоперационного прогнозирования параметриальной инвазии при раннем РШМ продемонстрировали, что «МРТ-радиомика обеспечивает достоверно лучшее предсказание параметриального вовлечения по сравнению с клиническими и МРТ-морфологическими признаками» [126, с. 3585]. J. Zhang и соавт. в мета-анализе значимости МРТ после брахитерапии установили, что «МРТ после брахитерапии является достоверным методом оценки остаточной опухоли и локального контроля» [75, с. 670]. Е.Г. Жук подчёркивает, что «МРТ обеспечивает достоверную оценку вероятности метастатического поражения лимфатических узлов при раке шейки матки» [14, с. 19]; в последующей работе тот же автор констатирует, что «данные МРТ несут самостоятельную прогностическую ценность в отношении отдалённых результатов лечения» [15, с. 58]. В.С. Кряжева и соавт. указывают, что «критерии оценки эффективности лучевой терапии, основанные на МРТ, обеспечивают более раннее и точное определение ответа опухоли по сравнению с клиническими методами» [22, с. 47]. А.А. Прошин и соавт. установили, что «данные МРТ несут независимую прогностическую информацию при раке шейки матки, сопоставимую по значимости с клиническими факторами» [45, с. 102].

1.3.3. Система RECIST и МРТ в оценке ответа на лечение

Общепринятым стандартом количественной оценки ответа солидных опухолей на терапию является система RECIST. Р. Therasse и соавт. при разработке критериев RECIST в 2000 году сформулировали принцип: «оценка ответа опухоли на лечение основывается на изменении максимальных размеров измеряемых очагов, при этом полный ответ определяется как полное исчезновение всех опухолевых очагов» [114, с. 205]. Е.А. Eisenhauer и соавт. в пересмотренной версии RECIST 1.1 уточнили критерии и определили: «частичный ответ - уменьшение суммарного наибольшего диаметра мишеней на 30% и более; прогрессирование - увеличение суммы на 20% и более либо

появление новых очагов; стабилизация - изменения, не соответствующие критериям частичного ответа или прогрессирования» [115, с. 228]. Универсальность RECIST обеспечивает сопоставимость данных между учреждениями и исследованиями, что делает её незаменимой в клинических испытаниях при РШМ [114, с. 205; 115, с. 228].

Сравнительный анализ МРТ-данных до и после лечения позволяет объективно оценить терапевтический ответ опухоли. При эффективной терапии наблюдается уменьшение размеров опухоли и площади инвазивного поражения, формирование гипоинтенсивных включений на T2-ВИ, соответствующих начальным фиброзным изменениям, и восстановление нормальной структуры цервикальной стромы [8, с. 71; 44, с. 49; 45, с. 102]. Т.А. Берген и соавт. в исследовании влияния типа динамической кривой на прогноз при тазовой патологии показали, что «тип перифокальной инфильтрации по данным МРТ является независимым прогностическим фактором у пациенток с опухолями органов таза» [8, с. 71]; в последующей работе авторы подтвердили прогностическую значимость МРТ-данных при патологии тазовых органов у женщин [44, с. 49]. Н.Г. Трухачева и соавт. в исследовании, проводившемся в течение 5 лет у 43 пациенток с МРРШ ПА–ПВ стадий по FIGO, получавших химиорadiотерапию, показали, что «использование МРТ с болюсным контрастированием является высокоинформативным в диагностике РШМ; метод может быть успешно применён при контроле химиорadiотерапии, обеспечивая объективную оценку степени уменьшения размеров опухоли, изменения интенсивности васкуляризации и состояния регионарных лимфатических узлов; наиболее значимое уменьшение размеров наблюдается спустя 3 месяца после завершения терапии» [32, с. 83]. Е.Г. Жук в аналогичном исследовании констатирует, что «роль МРТ в прогнозировании отдалённых результатов лечения рака шейки матки неоспорима - метод обеспечивает оценку как объёма остаточной опухоли, так и параметриального вовлечения» [15, с. 58].

Е.А. Звездкина и соавт., описывая особенности анализа МРТ для трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) лекарственно-насыщаемыми микросферами в онкогинекологии, указывают, что «корректная интерпретация МРТ-данных при планировании ТАХЭ и оценке её результатов требует учёта специфических особенностей постэмболизационных изменений» [35, с. 226]. В.А. Солодкий и соавт. в анализе результатов ТАХЭ маточных артерий при МРРШ констатируют, что «комплексное применение ТАХЭ и лучевой терапии обеспечивает улучшение местного контроля у ряда пациенток, не отвечающих на стандартную ХЛТ» [2, с. 1].

Признаком полного ответа на МРТ является отсутствие зон повышенного T2-сигнала в области ранее визуализируемой опухоли, отсутствие ограничения диффузии на ДВИ ($b=800$) и нормализация характера накопления контрастного препарата. Следует, однако, учитывать, что гиперинтенсивные включения на T2-ВИ в течение первых 3 месяцев после лучевой терапии могут соответствовать некрозу, отёку, кровоизлиянию или воспалению, а не остаточной опухоли [8, с. 71; 93, с. 291]. А. Schernberg и соавт. указывают на необходимость «включения МРТ-предикторов ответа на лучевую терапию в клиническую практику для пациенток с МРРШ» [93, с. 291]. Д. Л. Оводенко и соавт. в специальном исследовании МРТ при оценке эффективности НАХТ показали, что «МРТ с болюсным контрастированием позволяет достоверно оценить объём остаточной опухоли после НАХТ и является обоснованным методом контроля эффективности лечения» [24, с. 85].

Динамическое контрастное усиление (ДКУ-МРТ) предоставляет функциональную информацию о перфузии и микроциркуляции опухоли. Y. Feng и соавт. в проспективном исследовании продемонстрировали, что «комбинация ДКУ-МРТ и ДВИ обеспечивает объективную количественную оценку ответа опухоли на неoadъювантную химиотерапию при раке шейки матки» [66, с. 155]. J. Сао и соавт. в исследовании количественных параметров ДКУ-МРТ при оценке ответа на НАХТ показали, что «параметр K_{trans} достоверно коррелирует с гистологическим типом опухоли и степенью

терапевтического ответа» [80, с. 101047]. М. Abdul-Latif и соавт. констатируют, что «функциональная МРТ - прежде всего ДВИ и ДКУ - обеспечивает более раннее выявление терапевтического ответа, чем морфологическая оценка размера опухоли» [82, с. 598]. Т.А. Берген и соавт. показали, что «тип динамической кривой накопления контрастного препарата от зоны перифокальной инфильтрации коррелирует с прогнозом заболевания» [8, с. 71]. Опухоли с низкой степенью перфузии часто связаны с гипоксией, что является неблагоприятным прогностическим признаком; более васкуляризованные опухоли, как правило, более чувствительны к химио- и радиотерапии [82, с. 598; 80, с. 101047]. Следует, однако, учитывать заключение ESUR о том, что ДКУ-МРТ является опциональной методикой, чья роль в рутинной практике остаётся предметом исследований [136, с. 7802].

ДВИ позволяет неинвазивно оценивать микроструктурные свойства тканей через измерение ограничения диффузии молекул воды. Y.F. Qi и соавт. подтвердили применимость ДВИ с ультравысокими b-значениями при 3 Тл: «ДВИ с b-значением 2000 с/мм² повышает контрастность опухоли и улучшает выявляемость РШМ по сравнению со стандартными b-значениями» [77, с. 108779]. Y. He и соавт. показали, что «ДВИ с уменьшенным полем обзора обеспечивает лучшее качество изображений и более достоверные значения ИКД по сравнению с традиционными методиками» [76, с. 2485]. J.A.U. Perucho и соавт. установили, что «ДВИ демонстрирует высокую чувствительность в выявлении субсантиметровых метастатических лимфатических узлов при первичном раке шейки матки» [78, с. 27]. В.Н. Диомидова и соавт. в исследовании МРТ с применением протокола ДВИ при полинеоплазиях показали высокую информативность метода [18, с. 51]. А. Takada и соавт. продемонстрировали, что «изменения гистограммных и текстурных характеристик ИКД в ходе химиолучевой терапии обеспечивают точное прогнозирование безрецидивной выживаемости при РШМ» [128, с. e0282710]. S. Narva и соавт. в исследовании ПЭТ/МРТ с ¹⁸F-EF5 показали, что

«визуализация гипоксии опухоли обеспечивает дополнительную прогностическую информацию» [90, с. 952].

Ядерная медицина занимает важное место в диагностическом алгоритме РШМ. В.В. Саевец и соавт. в исследовании ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ при МРРШ констатируют, что «ПЭТ-КТ является высокоинформативным методом оценки результатов лечения и позволяет выявлять как полный ответ, так и резидуальную активность опухолевого процесса» [9, с. 46]. А.В. Леонтьев и соавт. в обзоре роли ПЭТ/КТ при РШМ указывают, что « ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ обеспечивает комплексную оценку регионарного и отдалённого метастазирования, превосходя КТ в выявлении метастатических лимфатических узлов» [50, с. 444]. Т. Не и соавт. в мета-анализе сравнения ПЭТ-КТ и МРТ установили, что «ПЭТ-КТ превосходит МРТ в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов при РШМ» [123, с. 1791]. С.В. Канаев и соавт. в исследовании предоперационной ОФЭКТ-КТ у больных РШМ показали, что «радионуклидная лимфосцинтиграфия позволяет надёжно визуализировать сторожевые лимфатические узлы перед хирургическим вмешательством» [42, с. 524]. F. Lucia и соавт. в многоцентровом исследовании показали, что «совместное применение моделей на основе ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ и МРТ-радиомики повышает точность предсказания параортального лимфатического распространения при МРРШ» [109, с. 2514].

В последние годы активно изучается гибридный метод ПЭТ/МРТ. А. Panda и соавт. констатируют, что «ПЭТ/МРТ объединяет метаболическую информацию ПЭТ с превосходной тканевой контрастностью МРТ и является перспективным методом комплексной оценки онкогинекологических опухолей» [120, с. 369]. I.L. Shih и соавт. установили, что «показатели ПЭТ/МРТ коррелируют со стадией, прогрессированием заболевания и общей выживаемостью при раке шейки матки» [121, с. 305]. М. Larson и соавт. в обзоре ПЭТ/МРТ в онкогинекологии резюмируют, что «ПЭТ/МРТ обеспечивает комплексную оценку первичной опухоли, лимфатических узлов и отдалённых метастазов в ходе одной процедуры» [122, с. 713].

1.3.4. Радиомика и методы искусственного интеллекта

Радиомика - количественный анализ текстурных и статистических характеристик медицинских изображений - формирует самостоятельное направление в оценке ответа РШМ на лечение. Ключевое её преимущество состоит в способности извлекать из МР-изображений объективные количественные характеристики опухоли, недоступные при визуальном анализе [52]. Систематический обзор N. Bizzarri и соавт. подтвердил высокую прогностическую точность радиомических моделей в отношении терапевтического ответа и выживаемости, однако одновременно обозначил главное ограничение направления - методологическую гетерогенность исследований, существенно затрудняющую экстраполяцию результатов [129].

Прогностический потенциал МРТ-радиомики подтверждается на конкретных клинических моделях. R. Autorino и соавт. показали, что радиомические признаки МРТ обеспечивают достоверное предсказание двухлетнего клинического исхода у пациенток с местно-распространённым РШМ на фоне неoadъювантной химиолучевой терапии [130]. В популяции раннего плоскоклеточного РШМ мультипараметрическая МРТ-радиомика продемонстрировала сопоставимую точность прогнозирования безрецидивной выживаемости [111], а текстурные параметры МРТ несут независимую прогностическую информацию в отношении послеоперационных исходов [97].

Параллельно развивается направление мультимодальной МРТ-диагностики с применением алгоритмов искусственного интеллекта. Установлено, что мультимодальные МРТ-данные достоверно коррелируют со степенью дифференцировки опухоли [106], а интеграция ИИ-алгоритмов в анализ мультимодальных МРТ повышает точность диагностики и стадирования РШМ по сравнению с традиционной интерпретацией [110].

Алгоритмы глубокого обучения уже встроены в несколько этапов проведения РШМ - от сегментации и стадирования до прогнозирования ответа на лечение. По данным систематического обзора М. Акадзава и К. Хасимото,

их точность в этих задачах с оценкой специалиста [55]. Наиболее отработанным направлением остается МРТ-планирование брахитерапии: Р. Родригес Оутейрал и соавт. Особенностью является то, что автоматическая сегментация ГТО воспроизводит разметку опытного радиолога при значительно меньших затратах времени [71].

В начале диагностики интерес представляет мультимодальная МРТ с ИИ-анализом: З. Чжан и соавт. подтвердили свою диагностическую точность при верификации РШМ I–II стадий [72]. Отдельно В. Чжан и соавт. высоко оценили сочетание синтетической МРТ и диффузионно-взвешенных последовательностей - этот протокол показал себя информативным анализом при прогностических факторах рака шейки матки [56].

Перспективным направлением остаётся интеграция лучевых методов с молекулярными и серологическими маркерами. По данным С.А. Лекавова и соавт., длинные некодирующие РНК обладают потенциалом для ранней диагностики РШМ и могут использоваться в комбинации с методами лучевой визуализации [10]. На уровне серологического мониторинга Н.С. Сергеева и соавт. установили, что динамика концентрации SCCA в процессе НАХТ отражает степень опухолевого ответа и согласуется с МРТ-картиной, что обосновывает совместное использование этих показателей при оценке эффективности лечения [13].

Параллельно ведётся работа по стандартизации интерпретации МРТ-данных в онкогинекологии. С.П. Аксёнова и соавт. показали, что применение структурированных систем отчётности - в частности, шкалы O-RADS MRI - повышает воспроизводимость заключений и снижает межнаблюдательную вариабельность при анализе МР-изображений [5].

МРТ-навигация занимает центральное место в современных стратегиях лучевой терапии РШМ - как на этапе дистанционного облучения, так и при брахитерапии. В процессе химиолучевой терапии адаптация полей на основе МРТ позволяет точнее покрывать мишень, одновременно снижая дозовую нагрузку на смежные органы риска [54]. Динамика регрессии параметриального

поражения по данным МРТ несёт прогностическую информацию: у пациенток со стадиями IIВ–IIIВ характер изменений в процессе лечения коррелирует с отдалёнными исходами [57].

При планировании брахитерапии роль МРТ особенно весома. Пофракционный МРТ-контроль достоверно улучшает локальный контроль заболевания [102], а объём остаточной опухоли по данным МРТ непосредственно перед брахитерапией служит независимым предиктором локального контроля [116]. Трудоёмкость мануальной сегментации МРТ-изображений при планировании каждой фракции ограничивает широкое применение метода; автоматическая сегментация на основе глубокого обучения представляет практически значимое решение этой проблемы, клиническая применимость которого подтверждена в ряде исследований [58].

МРТ сохраняет статус метода выбора в ряде клинически сложных ситуаций. При РШМ, диагностированном во время беременности, МРТ предпочтительна ввиду отсутствия ионизирующего излучения и возможности детальной оценки местной распространённости опухоли без риска для плода [61]. В контексте полинеоплазий органов малого таза ДВИ демонстрирует высокую диагностическую информативность при дифференциации патологии эндометрия и шейки матки [18].

Отдельную задачу представляет выявление рецидивов РШМ после завершения лечения. Согласно актуализированным рекомендациям ESUR, оптимальный диагностический алгоритм предусматривает сочетание Т2-взвешенных изображений, ДВИ и полнотелесной ФДГ-ПЭТ/КТ: такая комбинация обеспечивает как локальную, так и системную оценку опухолевого ответа и позволяет надёжно верифицировать рецидив [136]. Анализ динамических изменений в лимфоузлах с использованием Т2-ВИ, ДВИ и контрастного усиления позволяет оценивать не только степень уменьшения их размеров, но и характер структурных изменений - снижение интенсивности сигнала, нарастание перифокального фиброза, снижение васкуляризации и активацию диффузионных процессов [44, с. 49; 78, с. 27]. М.Д. Мансурова и

М.Н. Тилляшайхов, характеризуя возможности сочетанной лучевой терапии при рецидивах РШМ, констатируют значение точной лучевой диагностики для своевременного выявления рецидива [25, с. 60].

1.4. Оценка степени лекарственного патоморфоза

Определение эффективности неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) основывается прежде всего на анализе патоморфологических изменений в послеоперационных образцах опухоли, выявляемых гистологическими методами. Эти изменения, проявляющиеся через некроз, резорбцию и фиброз различной степени выраженности, составляют морфологический субстрат ответа опухоли на терапевтическое воздействие [38, с. 56; 47, с. 82; 49, с. 85]. Морфологическая оценка операционного материала остаётся референтным методом верификации ответа на НАХТ: содержание жизнеспособных опухолевых клеток в резецированном препарате отражает истинную глубину терапевтического эффекта [38]. Степень патоморфологического ответа при этом служит независимым прогностическим фактором при местно-распространённом РШМ, определяя как риск рецидива, так и общую выживаемость [30].

В отечественной онкологии наиболее широко применяется классификация лечебного патоморфоза, предложенная Е.Ф. Лушниковым (1976–1993), выделяющая четыре степени морфологического ответа:

I степень (слабый патоморфоз) - дистрофические изменения в отдельных клетках опухоли при сохранении её общей структуры;

II степень (умеренный патоморфоз) - начало некроза с дистрофическими изменениями в значительной части клеток;

III степень (выраженный патоморфоз) - обширные некротические участки с выраженными дистрофическими изменениями, при этом единичные жизнеспособные клетки сохраняются;

IV степень (полностью выраженный патоморфоз) - полное отсутствие жизнеспособных опухолевых элементов, соответствующее полному патоморфологическому ответу (pCR).

Данная классификация сохраняет значение стандарта при оценке лекарственного патоморфоза в российской патологоанатомической практике и применяется при анализе операционного материала у пациенток с РШМ после НАХТ [31, с. 69; 47, с. 82].

В международной практике наряду с классификацией Лушниково широко используется пятиступенчатая система Miller–Payne, предложенная I.D. Miller и соавт. Авторы установили, что «новая гистологическая шкала оценки ответа на первичную химиотерапию достоверно коррелирует с общей выживаемостью ($p=0,02$) и безрецидивным интервалом ($p=0,04$); в многофакторном анализе система Miller–Payne являлась независимым предиктором общей выживаемости» [107, с. 791]. Шкала выделяет следующие градации:

Grade 1 - отсутствие изменений клеточности по сравнению с дооперационным материалом;

Grade 2 - минимальное уменьшение клеточности (до 30%);

Grade 3 - уменьшение клеточности от 30 до 90%;

Grade 4 - выраженное уменьшение клеточности (более 90%), при наличии единичных жизнеспособных клеток;

Grade 5 - полное отсутствие жизнеспособных опухолевых клеток, соответствующее pCR.

Немецкие исследователи разработали так называемую Кёльнскую систему регрессии опухоли, основанную на соотношении жизнеспособных и некротически изменённых элементов. P. Schneider и соавт. в исследовании гистоморфологической регрессии опухоли у пациентов с раком пищевода показали, что «выраженность гистоморфологической регрессии опухоли и состояние лимфатических узлов являются независимыми детерминантами прогноза после неоадьювантной химиолучевой терапии» [86, с. 684]. Принципы этой работы были экстраполированы на онкогинекологическую практику,

поскольку концепция гистоморфологической регрессии применима к различным типам солидных опухолей, включая рак шейки матки [86, с. 684; 107, с. 791].

Степень лечебного патоморфоза имеет непосредственное клиническое значение: достижение полного патоморфологического ответа (pCR, IV степень по Лушникову или Grade 5 по Miller–Payne) ассоциировано с наилучшими показателями безрецидивной и общей выживаемости. Д.Л. Оводенко и соавт. в исследовании НАХТ с последующими радикальными операциями при РШМ стадий IB2–IIIB констатируют, что «наилучшие долгосрочные результаты лечения достигаются у пациенток с полным или значительным гистологическим ответом опухоли на проведённую химиотерапию» [47, с. 82]. А.С. Мамонтова и соавт. показали, что «применение интенсифицированных режимов НАХТ достоверно увеличивает частоту полных морфологических ответов, что является благоприятным прогностическим признаком» [49, с. 85].

О.А. Смирнова и соавт. в исследовании дозоинтенсивной платиносодержащей НАХТ при МРРШ установили, что «объективный ответ опухоли, подтверждённый как клинически, так и гистологически, является определяющим фактором для оценки целесообразности последующего хирургического вмешательства» [38, с. 56]. А.С. Мамонтова и соавт. при анализе мультипараметрической МРТ после НАХТ подчёркивают, что «данные МРТ коррелируют со степенью гистологического ответа и позволяют прогнозировать патоморфологические изменения до операции» [28, с. 54].

Важным направлением современных исследований является разработка неинвазивных суррогатов оценки патоморфоза. Д.Л. Оводенко и соавт. в исследовании МРТ при МРРШ показали, что «данные МРТ до и после НАХТ достоверно отражают степень регрессии опухоли, позволяя предсказать патоморфологический ответ без биопсии» [24, с. 85]. J. Сао и соавт. при оценке количественных параметров ДКУ-МРТ установили, что «снижение Ktrans после НАХТ коррелирует с уменьшением жизнеспособности опухолевых клеток по данным гистологического исследования» [80, с. 101047]. А. Takada и

соавт. показали, что «изменения гистограммных параметров ИКД в ходе химиолучевой терапии достоверно предсказывают патоморфологический ответ» [128, с. e0282710]. Y. Feng и соавт. продемонстрировали, что «комбинация ДКУ-MPT и ДВИ обеспечивает достоверную неинвазивную характеристику ответа, коррелирующую с гистологической картиной» [66, с. 155].

Таким образом, в современной клинической практике оценка лекарственного патоморфоза остаётся «золотым стандартом» верификации ответа на НАХТ и осуществляется с применением валидированных классификационных систем. Выраженная регрессия опухоли по данным MPT, коррелирующая с III–IV степенями патоморфоза по Лушникову или Grade 4–5 по Miller–Payne, свидетельствует о благоприятном терапевтическом ответе и является основанием для рассмотрения вопроса о радикальном хирургическом вмешательстве [47, с. 82; 49, с. 85; 28, с. 54].

Прогресс в лечении местно-распространённого рака шейки матки достигается за счёт включения неoadъювантной химиотерапии в мультидисциплинарный комплекс, включающий последующее хирургическое вмешательство и комбинированную лучевую терапию. Эффективность данного подхода напрямую определяется точностью оценки терапевтического ответа – как клинической, так и морфологической. В этом контексте мультипараметрическая MPT занимает ключевое место как метод, позволяющий неинвазивно предсказывать степень патоморфоза, обеспечивать объективный динамический мониторинг опухоли и обосновывать тактику лечения [28, с. 54; 52, с. 500; 136, с. 7802]. Корреляция MPT-данных с результатами гистологического исследования операционного материала определяет актуальность дальнейшего изучения этого направления – особенно применительно к специфике МРРШ в Республике Таджикистан [1, с. 93; 27, с. 180; 51, с. 93].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании был проведён анализ клинических данных 127 пациенток с местно-распространённым раком шейки матки (МРРШМ). Анализ результатов исследования проводился по ретроспективным и проспективным данным. Для включения в исследование отбирались женщины, соответствующие следующим критериям: морфологическое подтверждение диагноза и прохождение лечения в амбулаторных или стационарных условиях в ГУ «Республиканский онкологический научный центр» МЗиСЗН РТ в период с 2019 по 2023 годы. В исследовании были использованы данные из официальных источников, обеспечившие обширную информационную базу для анализа. В частности, применялись формы №35 «Отчёт о контингентах больных злокачественными новообразованиями» и формы №7 «Отчёт о заболеваниях злокачественными новообразованиями» по РТ. Дополнительные сведения были получены из публикаций Агентства по статистике при Президенте РТ, включая ежегодные демографические сборники, и из базы данных Центра медицинской статистики и информации МЗиСЗН РТ за период с 2020 по 2023 годы. Эти данные позволили провести детальный анализ распространённости и особенностей злокачественных новообразований в регионе.

Исходя из проведённых ранее исследований и доступной литературы по методам диагностики и лечения РШМ, а также используя информацию из медицинских карт и амбулаторных записей, был разработан детализированный кодификатор. Этот инструмент включает в себя более 60 различных вопросов, охватывающих паспортные данные пациентов, их акушерско-гинекологический анамнез, информацию о предыдущих заболеваниях, клинические особенности, данные о лучевой диагностике до начала и в процессе лечения, морфологические результаты, степень патоморфоза, а также результаты долгосрочного мониторинга пациентов в медицинских учреждениях.

РШМ отличается тем, что это единственная злокачественная опухоль, поражающая репродуктивную систему женщин, при которой стадию заболевания определяют исключительно по клиническим признакам. Хотя УЗИ, КТ и МРТ играют значимую роль в разработке плана терапии, они не могут служить основанием для пересмотра стадии заболевания. Это связано с отсутствием унифицированных критериев интерпретации результатов данных методов, а также с тем, что они не всегда доступны для пациентов.

2.1. Стадирование рака шейки матки

Стадирование РШМ в исследовании проводилось с использованием классификации FIGO (1995) и системы TNM (2011) (Таблица 2.1).

Таблица 2.1. – Характеристика категории и стадии РШМ согласно классификациям FIGO (1995) и TNM (2011)

Категория TNM	Стадия FIGO	Характеристика первичного опухолевого образования
T _{1b2}	IB2	Клинически обнаруживаемое поражение более 4 см в наибольшем измерении
T ₂	II	Опухолевый процесс выходит за границы матки, при этом интактными остаются стенки таза и нижняя треть влагалища
T _{2a}	IIA	Опухолевый процесс не распространяется на параметрий
T _{2b}	IIB	Опухолевый процесс распространяется на параметрий
T ₃	III	Опухолевый процесс не распространяется на стенку таза, с поражением нижней трети влагалища, вызывая при этом гидронефроз, либо почка становится не функционирующей
T _{3a}	IIIA	Опухолевый процесс переходит на нижнюю треть влагалища
T _{3b}	IIIB	Опухолевый процесс переходит на стенку таза, вызывая при этом гидронефроз, либо почка становится не функционирующей
T ₄	IVA	Опухолевый процесс переходит на слизистый слой мочевого пузыря/прямой кишки либо выходит за границы малого таза

N-регионарные лимфоузлы

N_x-регионарные лимфоузлы не удается исследовать

N₀-отсутствие метастатических поражений в регионарных лимфоузлах

N₁- имеются метастатические поражения в регионарных лимфоузлах

M - отдаленные метастазы

M₀- отсутствие отдаленных метастатических поражений

M₁- имеются отдаленные метастатические поражения

2.2. Лабораторные методы исследования

2.2.1. Патоморфологический метод исследования

Диагноз РШМ у всех пациентов был подтверждён с использованием морфологических методов, включая гистологический и цитологический анализ. Материал для исследования был получен через мазки, биопсию, электроконизацию, а также раздельное диагностическое выскабливание тела и шейки матки. Все образцы, извлечённые в ходе операций, подлежали обязательному гистологическому анализу.

Все гистологические исследования выполнялись в Отделении морфологических исследований опухолей ГУ РОНЦ МЗСЗН РТ. Исследование включало проведение прицельной биопсии патологически изменённых участков шейки матки, а также анализ послеоперационных материалов. (рисунок 2.1)

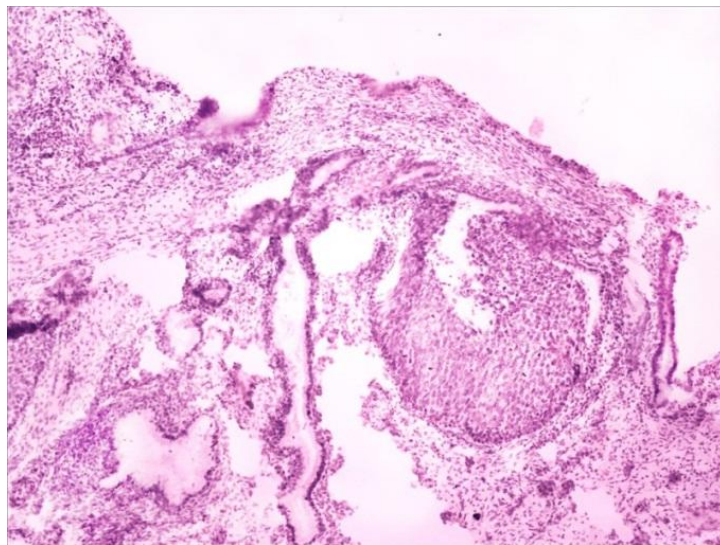


Рисунок 2.1. - Плоскоклеточный неороговевающий РШМ. Ув. X 100

Эффективность лечения оценивалась на основе лечебного патоморфоза как первичной опухоли, так и пораженных лимфатических узлов. Для определения степени терапевтического патоморфоза при РШМ использовалась методика, включающая анализ степени дистрофических изменений и некробиоза в клетках опухолях, развития соединительнотканых структур, а

также оценку плотности воспалительной инфильтрации и состояния микроциркуляторного русла. Эти критерии были разработаны в соответствии с классификацией патоморфоза опухолей, предложенной Е.Ф. Лушниковым в 1977 году (таблица 2.2).

Таблица 2.2. – Критерии патоморфоза опухоли по классификации Е.Ф. Лушникова

Степень патоморфоза	Характеристика изменений в опухолевых клетках
I (слабый)	Дистрофические изменения в отдельных клетках
II (умеренный)	Участки некроза + Дистрофические изменения в клетках
III (выраженный)	Участки некроза + выраженные дистрофические изменения в клетках + единичные атипичные клетки
IV (резко выраженный, полный)	Тотальные некротические изменения в клетках

Цитологическое исследование. С помощью ложечки Фолькмана был собран образец с поверхности опухоли, который затем равномерно распределили на лабораторное стекло. Для визуализации клеточной структуры применяли окраску по методике Романовского-Гимза, использующую сочетание азур-эозина. Анализ цитологических образцов проводился в соответствии с классификацией Папаниколау, которая ранжирует клеточную атипию по пяти уровням:

- Класс 1: характеризуется отсутствием атипических клеток и представляет собой нормальную цитологическую картину.
- Класс 2: выявляет эпителиальные клетки с минимальными атипическими изменениями, такими как увеличение размера ядер, что может свидетельствовать о наличии воспалительного процесса.
- Класс 3: отмечается заметными изменениями в цитоплазме и ядрах клеток, что классифицируется как дискариоз.
- Класс 4: включает клетки с выраженной атипией, которые вызывают подозрения на наличие злокачественных процессов.

- Класс 5: означает наличие клеток, которые определены как положительные на наличие рака, что подтверждает диагноз онкологического заболевания.

Цитологический анализ проводился у всех наблюдаемых пациенток.

(рисунок 2.2).

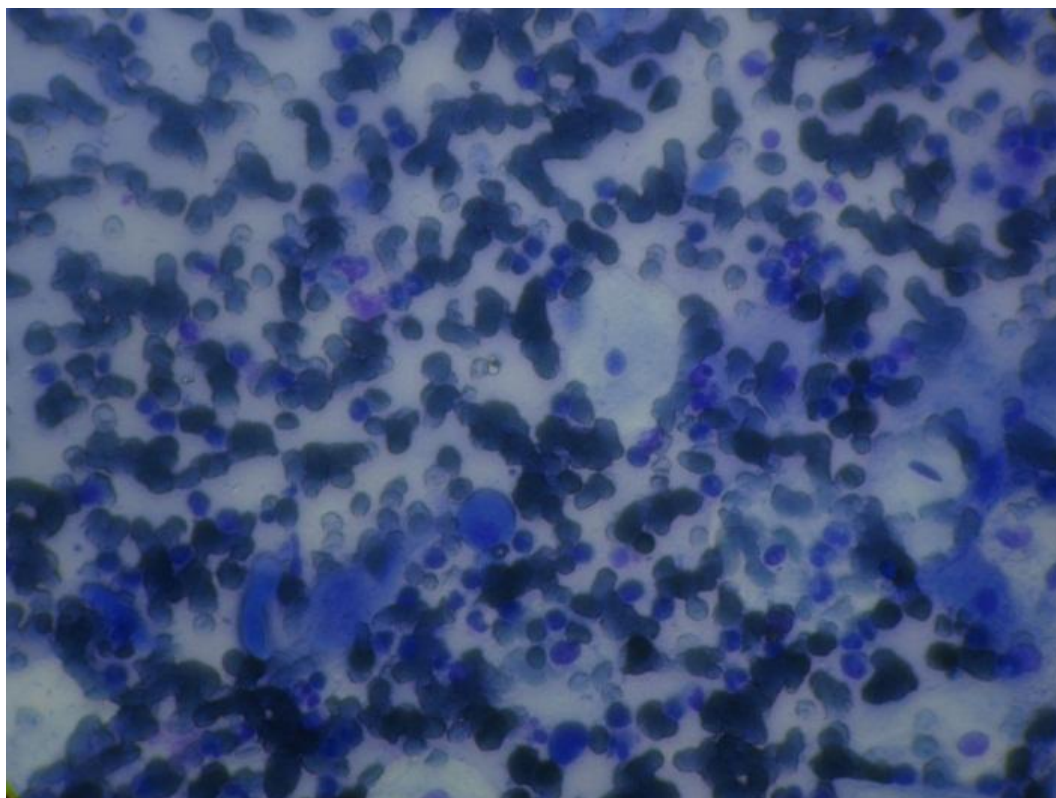


Рисунок 2.2. - Пациентка А.Ш., 27 лет, а/к 5681/19. Цитологическая картина плоскоклеточной неороговевающей карциномы ШМ. Ув. х 40

2.3. Лучевые методы диагностики

2.3.1. Ультразвуковое исследование

В рамках диагностики состояния органов малого таза активно применяются современные ультразвуковые сканеры, которые оснащены передовыми технологиями. Среди них выделяются цветное доплеровское картирование, которое позволяет оценивать кровоток в сосудах; энергетическое картирование, улучшающее визуализацию малых сосудов и медленных кровотоков; а также технологии двухмерной и трехмерной эхографии для более

точной и объёмной визуализации анатомических структур. Эти методы позволяют подробно визуализировать структуры и кровотоки внутри исследуемой области, обеспечивая высокую точность диагностики.

В ходе ультразвуковой диагностики органов тазовой области был проведён детализированный анализ анатомических и функциональных характеристик таких элементов, как маточные трубы, яичники, шейка и тело матки, параметрий и мочевого пузыря. Основной целью данного исследования являлось точное определение расположения матки, в том числе обнаружение всех боковых отклонений и вращений по отношению к шейке матки. Кроме того, производилось измерение ключевых параметров каждого из органов, включая их длину, ширину и толщину. Особое значение придавалось оценке состояния миометрия и измерению толщины эндометрия. В ходе анализа ультразвуковых изображений шейки матки особое внимание уделялось оценке её эхогенности, которая могла варьироваться от низкой до высокой, а также структуре тканей - от однородной до неоднородной с присутствием эхонегативных и гиперэхогенных образований. При выявлении любых структурных изменений или наличия новообразований проводился тщательный анализ их местоположения, формы и количества.

2.3.2. Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография (МРТ) использовалась для определения обширности опухолевого процесса у 127 пациенток. Исследования осуществлялись на аппарате uMR 670 от компании United Imaging (Китай), напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла, при помощи жесткой абдоминальной катушки. В рамках улучшенной методики исследования применялись разнообразные схемы импульсов магнитно-резонансной томографии. Получение T2-взвешенных изображений производилось посредством использования сагиттальной, косых аксиальных и коронарных проекций. T1-взвешенные снимки формировались в аксиальной и сагиттальной ориентациях. Техника T2-взвешенных изображений, в которой использовалась

специализированная настройка для подавления жировой ткани через метод быстрого инверсионного восстановления (TIRM), применялась для получения детализированных визуализаций в коронарной плоскости. Этот подход позволял улучшить качество изображений и акцентировать внимание на интересующих структурах.

Ключевую роль в изучении занимали косые аксиальные проекции, настроенные так, чтобы они параллельно и перпендикулярно соответствовали основной оси шейки матки. Ориентация этих проекций осуществлялась с учётом центрального сагиттального разреза. Для повышения контрастности снимков использовалось внутривенное контрастное вещество в T1-взвешенных изображениях, выполненных в сагиттальной, коронарной и косо-аксиальной плоскостях. Тем не менее, первичная диагностика участников осуществлялась с помощью МРТ без контраста, поскольку предварительные данные указывали на отсутствие существенного улучшения при различении опухолевых и нормальных тканей в сравнении с традиционными T2-ВИ.

В рамках детальной аналитической оценки снимков томографии, кроме анализа прогрессирования опухоли, также проводились измерения её размеров и расчёт объёма. Эти меры позволяли точно определять местное распространение болезни, что являлось ключевым для разработки стратегии лечения и оценки прогноза. Включение в оценку данных о состоянии лимфатических узлов в тазовой и парааортальной областях усиливало полноту диагностической картины. Для количественной оценки объёма опухолевой массы использовалась стандартизированная методика, основанная на предположении о эллиптической форме опухоли. Измерения проводились в трех взаимно перпендикулярных плоскостях, после чего для вычисления итогового объёма применялась формула эллипсоида. В целях улучшения визуализации вагинальных стенок перед началом исследования вводился коллоидный раствор, например, ультразвуковой гель, что способствовало лучшему отображению тканевых структур. Для точной визуализации лимфоузлов использовались T1-взвешенные изображения в аксиальной

плоскости, охватывающие область от аортального разветвления до нижней границы таза.

2.3.3. Методика анализа диффузионно-взвешенных изображений

Диффузионно-взвешенная визуализация (DWI) - это метод генерации контраста сигнала, основанный на различиях в броуновском движении. DWI - это метод оценки молекулярной функции и микроархитектуры человеческого тела. Диффузионно-взвешенная МРТ - это метод функциональной визуализации, в котором контрастность изображения определяется за счёт внутренней разницы в ограничении движения молекул воды.

Для количественной оценки микроокружения опухоли применяется анализ кажущегося коэффициента диффузии (ADC), который рассчитывается на основе серий b-значений. Наблюдается, что средний ADC при РШМ повышается в процессе и после проведения химио- или радиотерапии. Эти начальные изменения в ADC могут служить индикатором для предсказания раннего эффекта от терапии. Контраст сигнала на диффузионно-взвешенных изображениях (DWI) может быть количественно оценен с использованием карт кажущегося коэффициента диффузии (ADC). Этот метод служит важным инструментом для оценки эффективности лечения и мониторинга прогрессирования заболевания.

Для генерации DWI применялись эхопланарные импульсные последовательности типа "спиновое эхо" (EPI). В этих последовательностях использовались два диффузионных градиента с идентичной амплитудой и продолжительностью. В контексте данного исследования установлен диффузионный фактор на уровне 1000 с/мм². Для исследования диффузионных свойств воды в различных тканях применяются специализированные параметрические карты, называемые картами кажущегося коэффициента диффузии (ADC). Эти карты отображают измеренный коэффициент диффузии (ИКД) в виде цветового или интенсивного черно-белого изображения каждого пикселя. Различия в скорости диффузии водных молекул в разных типах тканей

проявляются через разнообразие цветов или оттенков на этих изображениях, что позволяет визуально различать ткани на основе их диффузионных характеристик.

На цветных диффузионных картах ткани, демонстрирующие высокую скорость диффузии, обычно представлены красными оттенками и отличаются повышенным уровнем сигнала на черно-белых изображениях (а). В противоположность этому, ткани с замедленной диффузией изображаются в желтых тонах (с) и выделяются своей низкой интенсивностью сигнала на черно-белых ADC картах (b) (рисунок 2.3.).

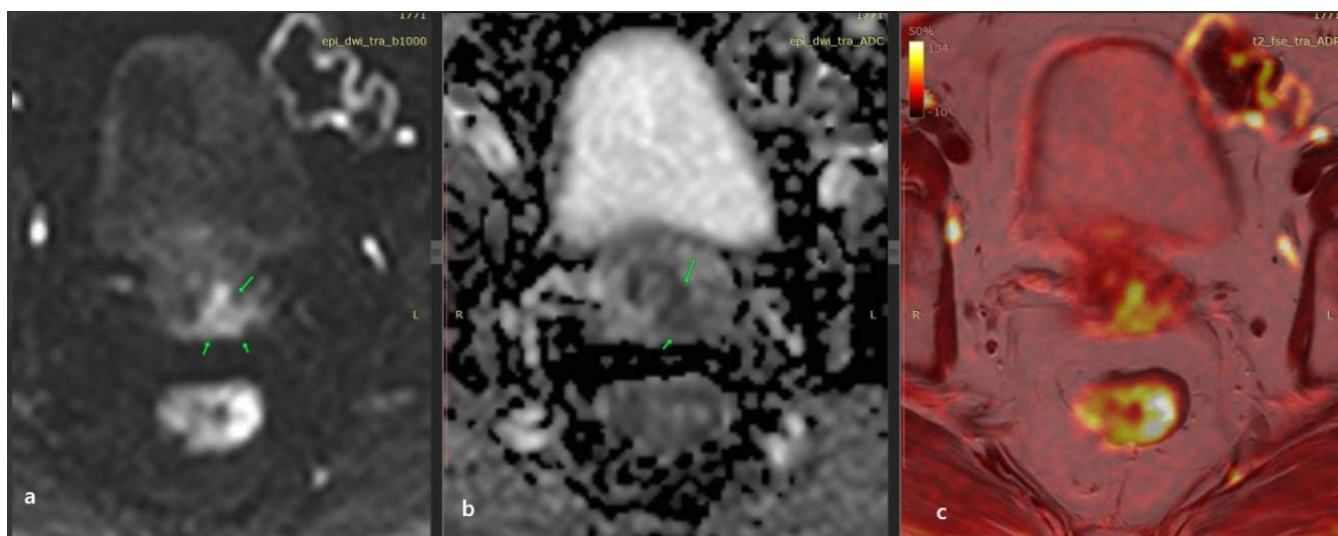


Рисунок 2.3. - МРТ малого таза (a, b, c) у пациентки с раком шейки матки IIa; а DWI b-1000, б - ADC map. с T2 ИП (F) с программами цветовой карты наложения. На карте ADC (b) видно ограничение диффузии (обозначено стрелкой), с повышением значения ADC до $960 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$ относительно исходного уровня МРТ.

2.4. Методы лечения больных рака шейки матки

У всех 127 пациенток, участвующих в нашем наблюдении, была выявлена МРРШМ, классифицированная как стадии T2a-3N0-1M0. Это означает, что опухоль у каждой из них распространилась минимум на две анатомические зоны.

В рамках комплексной терапии пациенток с МРРШМ первоначально проводилась неoadъювантная химиотерапия. Если опухоль была пригодна к операции, следовало хирургическое вмешательство, а затем все пациентки получали комбинированное лучевое лечение. На I этапе лечения пациентки получали 2-3 курса химиотерапии с применением Паклитаксела в дозировке 175 мг/м² поверхности тела в первый день в виде 3-х часовой внутривенной инфузии и Карбоплатина (AUG-6). Предварительно проводилась премедикация. Премедикация проводилась за 12 часов и за 1 час до инфузии химиопрепаратов и включала:

1. Дексаметазон 8 мг в/в
2. Квамател 40 мг в/в

На втором этапе лечения, который начинался через 3-4 недели после завершения полихимиотерапевтического курса, у пациенток, показавших положительную динамику, наблюдалось снижение инфильтрации опухоли в параметриях и сводах влагалища. Для этих пациенток была предусмотрена расширенная экстирпация матки. В рамках данной операции производилось удаление матки вместе с придатками и верхней третью влагалища.

МРТ для оценки проведённого лечения проводилась дважды: 1-я (исходная) МРТ, 2-я (после химиотерапии) МРТ после 2-х курсов НАХТ. После получения обычных МР-последовательностей таза, DW-MRI была выполнена в аксиальной плоскости с использованием однократной эхо-планарной диффузионно-взвешенной последовательности (TR- 4400 мс, TE- 69 мс) без задержки дыхания при значениях b 50, 400. и 800 с/мм² с генерацией карт АЦП.

В анализируемых пациентских группах исследовали результаты на промежуточных и завершающих этапах терапии в соответствии с международными стандартами. Эффективность НАХТ оценивалась спустя три недели после завершения курса лечения. Ключевыми параметрами для оценки стали результаты клинического обследования, которое включало бимануальный осмотр, анализ степени патоморфологических изменений опухоли в послеоперационных образцах, а также результаты УЗИ и МРТ. Для

прямой оценки терапевтической эффективности использовалась шкала REGIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), разработанная EORTC&NCL в 2000 году. Этот инструмент предназначен для оценки реакции солидных опухолей на лечение. Шкала включает четыре категории (Eisenhauer, E.A. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) / E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts et al. // Eur. J. Cancer. – 2009. – Vol. 45, N 2. – P. 228-47.)

1) Полная регрессия. Этот исход характеризуется полным исчезновением всех патологических процессов, что указывает на полный терапевтический успех.

2) Частичная регрессия. Определяется как сокращение размеров новообразования на 30% или более, при отсутствии прогрессирования процесса в других областях. Это свидетельствует о значительном, но не полном ответе на лечение.

3) Прогрессирование заболевания. Наблюдается увеличение размеров новообразования на 20% или более или появление новых опухолевых очагов. Это указывает на недостаточность текущей терапевтической тактики.

4) Стабильное состояние, при котором изменения размеров новообразования не соответствуют критериям частичной регрессии или прогрессирования.

В исследовании также использовалась методика оценки общего состояния пациентов, известная как Performance Status. Для этого применялись две системы оценки: индекс Карновского, который измеряется в диапазоне от 0 до 100 баллов, и шкала ECOG, охватывающая диапазон от 0 до 4 баллов.



Рисунок 1.3. Дизайн исследования

2.5. Методика статистической обработки

При статистической обработке данных использовались инструменты Microsoft Excel и программный пакет Statistica от компании StatSoft, выпущенный в 2012 году. В ходе статистического анализа были рассчитаны среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD) для разнообразных показателей. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ) применялся для анализа взаимосвязей между ранжированными переменными. Статистическая значимость различий между группами определялась с помощью вероятностных таблиц, при этом значимость результатов фиксировалась при значении p , меньшем 0,05.

В рамках исследования был проведён анализ следующих показателей, оценивающих эффективность и прогностические характеристики диагностических тестов: ложноположительные (ЛП) и истинноположительные (ИП) результаты, а также истинноотрицательные (ИО) и ложноотрицательные (ЛО) результаты. Особое внимание уделялось таким критическим параметрам, как чувствительность и специфичность тестов, а также прогностическая значимость положительных и отрицательных результатов.

Для расчёта ключевых статистических показателей диагностических свойств использовались следующие формулы:

Чувствительность определялась как отношение истинноположительных результатов к сумме истинноположительных и ложноотрицательных результатов: $\text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО})$.

Специфичность рассчитывалась как отношение истинноотрицательных результатов к сумме истинноотрицательных и ложноположительных результатов: $\text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛП})$.

Точность теста определялась как доля правильных результатов (истинноположительных и истинноотрицательных) от всех результатов: $(\text{ИП} + \text{ИО}) / (\text{ИП} + \text{ЛО} + \text{ИО} + \text{ЛП})$.

Прогностическая ценность положительного результата вычислялась как отношение истинноположительных результатов к сумме истинноположительных и ложноположительных результатов: $ИП / (ИП + ЛП)$.

Прогностическая ценность отрицательного результата рассчитывалась как отношение истинноотрицательных результатов к сумме истинноотрицательных и ложноотрицательных результатов: $ИО / (ИО + ЛО)$.

Анализ полученных данных осуществлялся с использованием детерминационного метода анализа, позволяющего оценить степень влияния различных факторов на исходы диагностических тестов.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ЛУЧЕВАЯ СЕМИОТИКА НОРМАЛЬНОЙ АНАТОМИИ И ОПУХОЛЕВОГО ПОРАЖЕНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ ПО ДАННЫМ МАГНИТНО- РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

3.1. Клиническая характеристика наблюдаемых пациентов

Распределение пациентов с РШМ по стадиям заболевания в нашем исследовании представлялось следующим образом (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Число пациентов с МРРШМ в зависимости от стадии заболевания (n=127)

Стадия TNM	Число пациентов МРРШМ	
	абс.	%
T _{2a}	21	16,5
T _{2b}	79	62,2
T _{3a}	27	21,3
ИТОГО	127	100,0

Исследование показало, что все пациенты страдали от распространённой опухолевой активности, что негативно сказывается на прогнозе и качестве их жизни. В ходе анализа различных форм роста опухоли было выявлено, что экзофитная форма встречалась у 41 (32,3,2 %) больных МРРШМ, у 39 (30,7 %) - эндофитная, смешанная – у 39 (30,7 %), язвенно-инфильтративная - у 8 (6,3 %) пациентов. (рисунок 3.1).

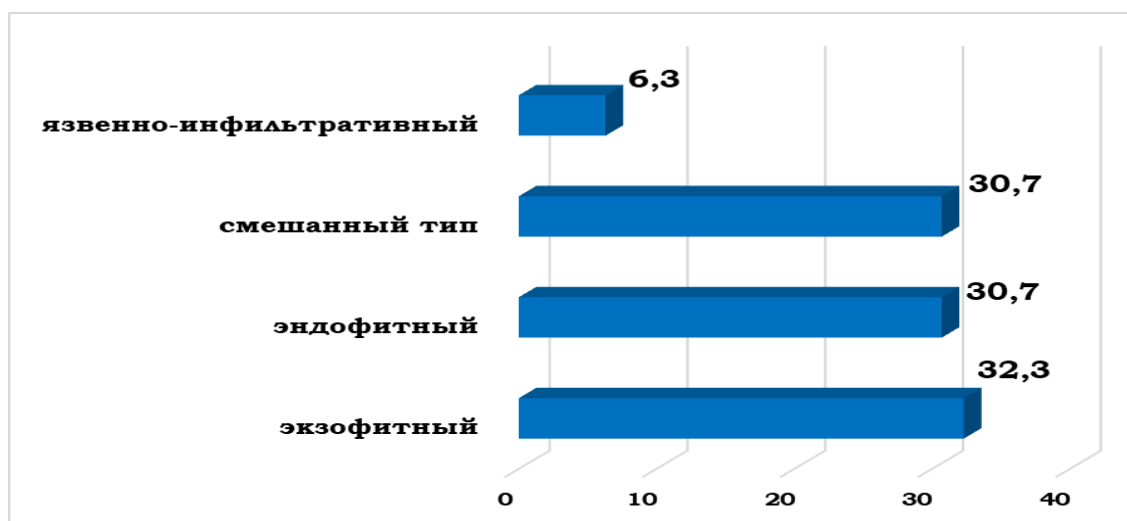


Рисунок 3.1. - Распределение пациенток с МРРШМ в зависимости от типа опухолевого роста, % (n=127)

В рамках анализа возрастной структуры участниц исследования было установлено, что возраст самой молодой пациентки составлял 28 лет, в то время как самой старшей участнице было 71 год. Медианное значение возраста оказалось равным 50,6 года, при интерквартильном размахе от 53,1 до 65,3 года. Большинство участниц принадлежали к возрастной категории 51-60 лет, составляя 48 (37,8 %) пациенток. Следующие по численности группы - это женщины старше 61 года (29 пациенток, или 22,8 %) и те, кто находился в возрасте от 41 до 50 лет (28 пациенток, или 22,1 %). Группа от 31 до 40 лет насчитывала 16 (12,6 %) участниц, а наименее представленной оказалась группа от 20 до 30 лет с шестью (4,7 %) пациентками (рисунок 3.2).

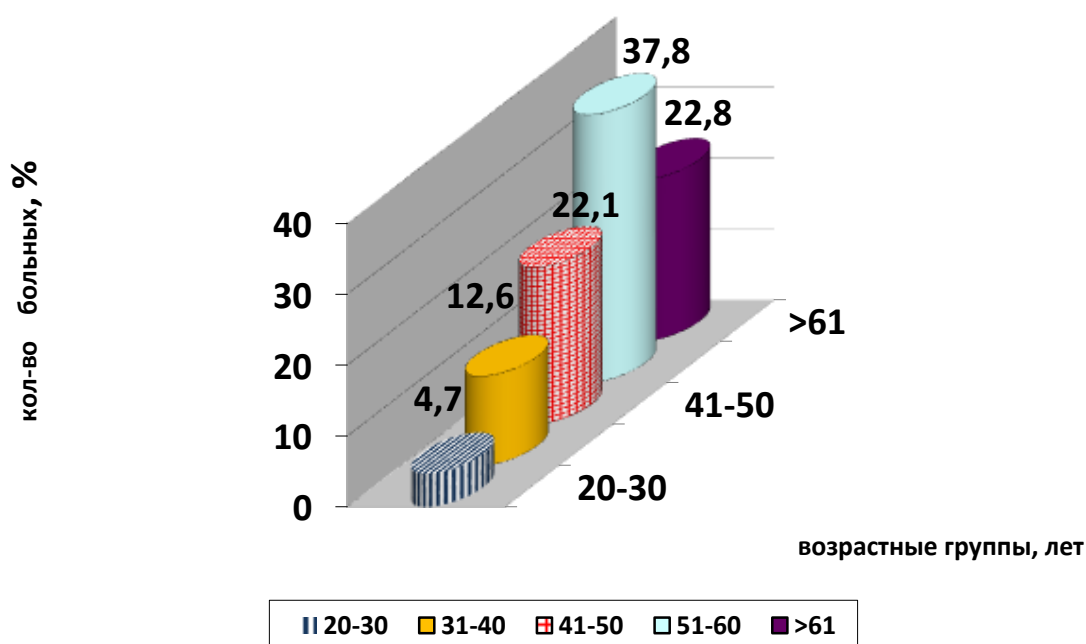


Рисунок 3.2. - Распределение пациенток РШМ по возрастной категории, % (n=127)

Из 127 больных у 94 выявлен плоскоклеточный неороговевающий рак и в 24 случаях - плоскоклеточный ороговевающий рак, в 9 случаях — низкодифференцированный рак.

3.2. Нормальная анатомия шейки матки и ее МР-визуализация

Для правильной интерпретации полученных изображений на МРТ шейки матки крайне важно иметь чёткое представление об анатомии этого органа и его окружающих структур. Шейка матки, составная часть матки, образуется в процессе слияния мюллеровых каналов на 12-16 неделе внутриутробного развития. В точке, где к ней присоединяются своды влагалища, шейка матки разделяется на две ключевые зоны: надвлагалищную и влагалищную.

Обычно длина шейки матки варьируется от 35 до 45 мм, а её диаметр составляет приблизительно 25 мм. Стенки шейки обладают толщиной от 10 до 12 мм, и через всю её толщу проходит цервикальный канал. Шейка матки является частью, которая соединяет тело матки с влагалищем и отделена от тела матки перешейком. Цервикальный канал проходит сквозь шейку матки, его длина соответствует длине самой шейки, а диаметр просвета составляет примерно 3-4 мм. Канал начинается у внутреннего зева, который разделяет его с маточной полостью, и простирается до влагалища, где заканчивается наружным зевом. Шейка матки делится на две основные части: эктоцервикс, обращённый к влагалищу, и эндоцервикс, расположенный выше влагалища и входящий в состав цервикального канала. Эктоцервикс находится в пределах влагалищного просвета и доступен для визуального осмотра во время гинекологического исследования. Он окружен влагалищными сводами и включает в себя переднюю и заднюю губы, расположенные вокруг наружного зева.

На T2-взвешенных МРТ-изображениях стенка шейки матки разделяется на три слоя: внутренний гиперинтенсивный слой, соответствующий слизистой оболочке эндоцервикса; широкий гипоинтенсивный средний слой, представляющий строму шейки; и внешний изоинтенсивный слой, соответствующий параметрию.

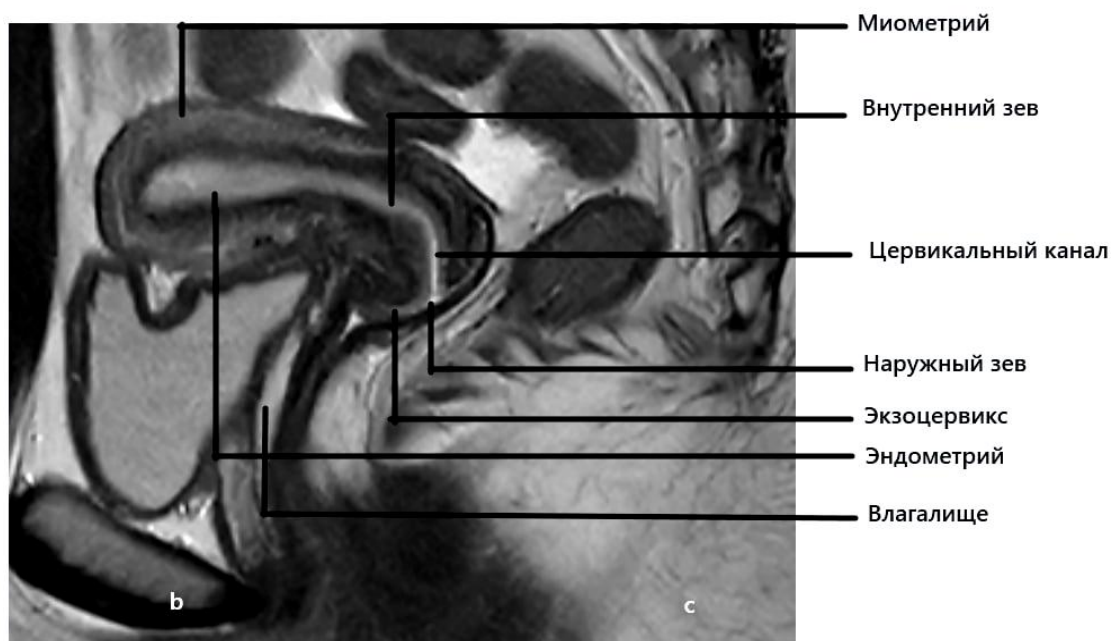


Рисунок 3.4. - Нормальная анатомия малого таза

Верхняя треть влагалища формируется сводами, средняя часть на МР-снимках соответствует уровню основания мочевого пузыря, а нижняя треть располагается на уровне уретры. Различия в интенсивности этих слоев обусловлены разной плотностью клеточных элементов, таких как фибробласты и гладкомышечные клетки, а также сосудов: в центральной зоне на каждый миллиметр приходится примерно 2200 клеток, тогда как в наружной - около 6000. Кроме того, в шейке матки часто обнаруживаются ретенционные кисты (кисты Набота), которые на T2-ВИ представлены в виде округлых или овальных структур с четкими контурами

На МР-изображениях цервикальный канал визуализируется как структура линейной или веретенообразной формы, проявляющаяся высокой интенсивностью МР-сигнала на T2-ВИ. На T1-ВИ он не отличается по структуре от окружающих тканей (рисунок 3.5.).

Параметрий, парацервикс и паракольпий представляют собой соединительнотканые структуры, состоящие из клетчатки и парных связок, формирующих анатомическое окружение вокруг надвлагалищной части шейки

матки, тела матки и влагалища. Эти элементы объединяются в единую группу под общим названием параметрии.

Область передней части матки, где брюшина формирует маточно-пузырные связки, известна как пузырно-маточное углубление. Задняя поверхность матки примыкает к Дугласову пространству, расположенному между её задней поверхностью и прямой кишкой. Это пространство ограничено боковыми складками брюшины, которые соединяют матку с прямой кишкой, образуя её анатомическую границу.

Пузырно-маточные связки тянутся от шейки матки в направлении к мочевому пузырю и лобковому симфизу. Задняя поверхность шейки соединена с крестцово-маточными связками, которые простираются к позвоночно-крестцовым связкам, объединяясь с париетальной фасцией таза и переходя в пресакральную фасцию. Боковые связки, расположенные у основания шейки, прикрепляют её к стенкам таза, что обеспечивает её дополнительную устойчивость и стабильность.

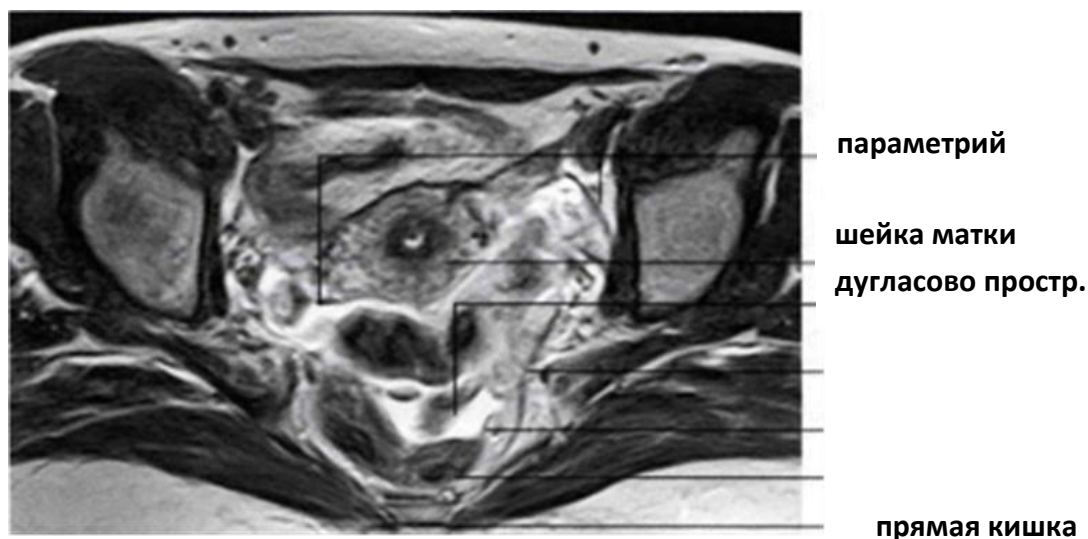


Рисунок 3.5. - МР-томограмма органов малого таза (T2 ВИ в аксиальной проекции)

Для оценки толщины стенок матки на магнитно-резонансной томографии применяют сагиттальные T2-взвешенные изображения. Изменение интенсивности сигнала миометрия может быть обусловлено возрастными особенностями и гормональным статусом женщины. В период репродуктивной активности толщина центральной части матки варьируется от 2 до 10 мм в зависимости от различных фаз менструального цикла. С наступлением менопаузы у пациенток, не использующих гормональную заместительную терапию, этот показатель обычно составляет от 3 до 5 мм.

3.3. МР–семиотика опухолевого поражения шейки матки до начала лечения

Для определения степени распространения опухоли у 127 женщин с подтверждённым морфологическим диагнозом рака шейки матки стадий Па–Ша использовалась магнитно-резонансная томография. В рамках клинического обследования проводились визуальный осмотр с использованием гинекологических зеркал, бимануальное и ректовагинальное исследования, ультразвуковая диагностика и морфологический анализ.

На этапе предгоспитального обследования всем пациенткам проводилось МРТ-сканирование. Ключевым параметром при этом служили T2-взвешенные изображения, которые эффективно используются в диагностике онкологических поражений шейки матки. Благодаря высокой контрастности мягких тканей на T2-взвешенных изображениях (T2-ВИ) становится возможным отчётливо разграничить опухолевую ткань от стромы шейки матки и прилегающих структур, что повышает точность диагностики и способствует более эффективному планированию лечебных мероприятий. На T2-ВИ опухолевое образование характеризуется гиперинтенсивным сигналом на фоне гипоинтенсивной стромы. Опухоль проявляется как патологическое разрастание, начинающееся из слизистой оболочки. По мере прогрессирования опухолевого процесса изменения могут распространяться циркулярно или проникать вглубь стромы. Рак шейки матки на T2-ВИ визуализируется как зона

со средне- или гиперинтенсивным сигналом, что позволяет отличить её от неизменённой, низкоинтенсивной стромы. В случае крупных опухолей наблюдаются структурные изменения различной интенсивности, вызванные наличием участков некроза внутри новообразования. Применение T2-ВИ в сагиттальной и аксиальной проекциях предоставляет точную информацию о локализации, размерах и глубине инвазии опухоли.

Для детального исследования шейки матки использовался оптимизированный протокол МРТ, который включал несколько ключевых импульсных последовательностей, каждая из которых служит своим уникальным целям для достижения максимальной информативности:

1. T2-ВИ в сагиттальной и косых аксиальных плоскостях: Эти последовательности предоставляют детальный обзор анатомической структуры шейки матки, позволяя чётко оценить её размеры, форму и отношение к соседним структурам.

2. T2-ВИ в коронарной плоскости: Эта ориентация особенно полезна для визуализации трансверсальной ориентации шейки матки, что помогает лучше оценить латеральные границы и распространение патологического процесса в соседние ткани.

3. T1-ВИ в аксиальной и сагиттальной плоскостях: используются для оценки контрастных характеристик тканей. Это особенно важно для выявления опухолевой инвазии и различия между здоровыми и поражёнными участками ткани после введения контрастного вещества.

4. T2-ВИ с жироподавлением по технологии быстрой инверсии-восстановления (TIRM) в коронарной плоскости: Этот метод улучшает контрастность изображений, позволяя лучше выявлять патологические изменения, такие как воспалительные процессы, фиброзные участки или опухолевую инвазию, за счёт подавления сигнала от жировой ткани.

Каждая из этих последовательностей призвана улучшить визуализацию определенных аспектов анатомии и патологии шейки матки, что делает МРТ

ценным инструментом в диагностике и планировании лечения рака шейки матки.

В данном исследовании МРТ проводилось без применения контрастного усиления, основываясь на данных, которые показали, что контрастное усиление не предоставляет значительного преимущества в различении опухолевых тканей от нормальных тканей по сравнению с результатами, полученными на нативных Т2-ВИ. Это решение позволило избежать потенциальных рисков, связанных с введением контраста, и сосредоточиться на высокой диагностической эффективности нативных МРТ-изображений.

В ходе МРТ обнаружение инвазивного развития рака шейки матки часто связано с изменениями зональной структуры в области аномальных тканей. Основным индикатором, свидетельствующим об инвазивности процесса, служит отсутствие ясной границы между эпителиальным покровом и нижележащей фиброзной структурой. Это означает, что границы между различными слоями ткани становятся размытыми, что указывает на проникновение раковых клеток за пределы исходной локализации.

Дополнительно, наличие в строме участков с аномальным сигналом - это изменение интенсивности сигнала на МРТ, которое может указывать на наличие раковых клеток. Эти участки могут проявляться как увеличенные или уменьшенные сигналы по сравнению с нормальной тканью, что также помогает в оценке глубины и распространённости инвазии опухоли.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является ценным инструментом для детальной оценки локального распространения рака шейки матки (РШМ) в соответствии с классификацией FIGO. Определение стадий заболевания с помощью МРТ включает следующие категории:

- Стадия IA. На этой начальной стадии заболевания опухоль проявляется как небольшой поверхностный рост на эктоцервиксе. МРТ обычно показывает эту аномалию как участок с повышенной интенсивностью сигнала и нечеткими границами. Ключевые характеристики этой стадии включают размер опухоли до 1 см в поперечнике и глубину инвазии до 0,5 см.

- Стадия IB1. На данной стадии происходит более глубокий инвазивный рост опухоли, который можно идентифицировать на МРТ как зону с усиленной интенсивностью сигнала и размытыми контурами в области эктоцервикса или эндоцервикса. Максимальные размеры таких опухолей могут достигать 4 см в поперечнике.
- Стадия IB2 - опухоль достигает значительных размеров, превышая 4 см в поперечнике, имеет нерегулярные и размытые контуры, влияет на структуру стромального кольца и проникает в полость влагалища. Магнитно-резонансная томография в таких случаях отображает структурную неоднородность опухоли, часто сопровождающуюся различной степенью усиления магнитно-резонансного сигнала (рисунок 3.1.2).
- Стадия IIA РШМ определяется отсутствием проникновения опухоли в окружающую клетчатку, что служит ключевым диагностическим признаком. МРТ выявляет в миометрии, расположенной выше уровня внутреннего зева, участки неправильной формы с размытыми контурами. Интенсивность сигнала на этих участках обычно соответствует опухолевым образованиям в строме шейки матки. Дополнительно может наблюдаться фрагментированное и неравномерное утолщение стенок сводов влагалища с изменениями сигнала, проявляющимися в виде неравномерного усиления или снижения интенсивности (рисунок 3.6.).
- На стадии IIB РШМ характерно проникновение опухоли в параметральную клетчатку, что указывает на продвинутую стадию заболевания. МРТ-изображения демонстрируют потерю чёткости и бугристость контуров стромального кольца. В параметриях, окружающих шейку матки, образуются участки неправильной клиновидной формы с пониженной интенсивностью МР-сигнала, что контрастирует с окружающей высокоинтенсивной жировой тканью (рисунок 3.7.).

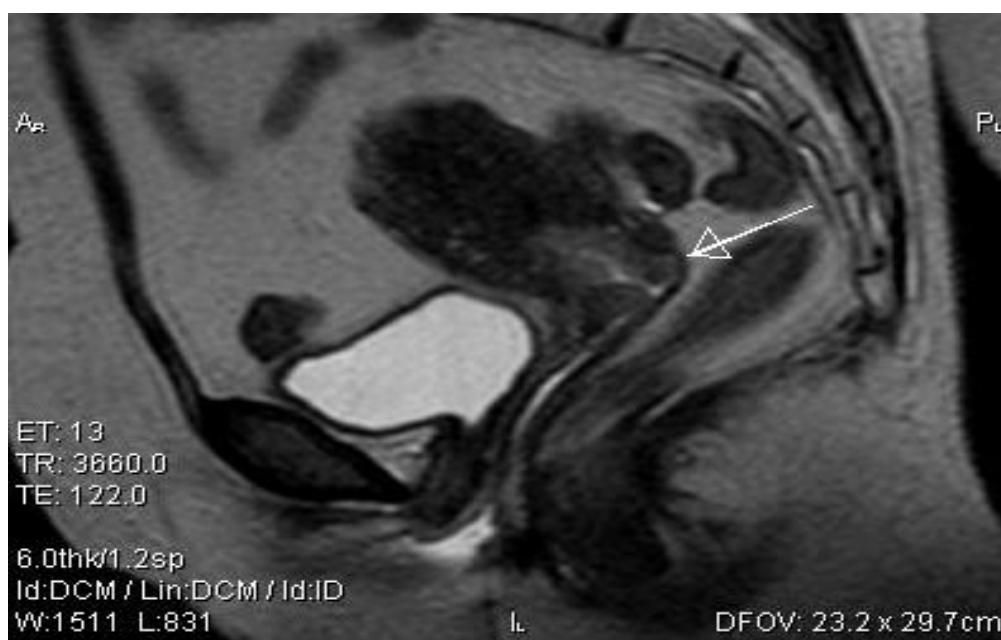


Рисунок 3.6. - Sag T2 ВИ. Пациентка К., 42 лет. Диагноз: Опухоль шейки матки (смешанный тип) проникает во влагалищные своды ПА ст.



Рисунок 3.7. - T2 ВИ sag. Пациентка В., 42 г. Диагноз: РШМ T2bN0M0. Интрамуральный узел задней стенки матки

- На стадии IIIA РШМ наблюдается прогрессирование заболевания до нижней части влагалища. Этот этап характеризуется формированием новых

тканевых образований или инфильтраций, которые располагаются ниже первичных опухолевых масс. МРТ показывает изменения в структуре влагалищных стенок, которые могут достигать уровня уретры. Обнаруживаемые деформации и вариации в интенсивности сигналов аналогичны тем, что встречаются в более высоко расположенных опухолях (рисунок 3.8.).

РШМ III A стадия



Рисунок 3.8. - Sag T2 ВИ. Б-я А., 45 л. МР-томограмма органов малого таза. Диагноз: Экзофитная опухоль шейки матки прорастанием во влагалище на всем протяжении. T3aN0M0 ст

- На стадии IIIB рака шейки матки (РШМ) происходит проникновение опухоли за латеральные границы кардинальных связок, что выражается в формировании нерегулярных клиновидных зон с уменьшенной интенсивностью МРТ-сигнала. Прогрессирование заболевания характеризуется инфильтрацией тазовых мышц, заметной по увеличению их объёма и появлению участков с повышенным сигналом на МРТ-изображениях. Дополнительно, заболевание влияет на мочеточники, вызывая их расширение за счёт блокировки на определенном уровне, что приводит к изменениям в их просвете. Эти изменения подчеркивают продвинутую стадию рака и указывают

на распространение опухоли за пределы первично затронутых областей (рисунок 3.9.).



Рисунок 3.9. - T1 ВИ Sag + C. Больная X., 44 г. Диагноз: РШМ Т3bN0M0. Инфильтрация параметрия. Уретерогидронефроз

- Стадия IVA. На этой стадии рака шейки матки обнаруживается поражение мочевого пузыря или прямой кишки. Магнитно-резонансная томография выявляет характерные изменения в структуре стенок этих органов. Среди изменений выделяются деформации, неравномерное утолщение стенок, размывание четкости анатомических слоев, а также колебания в интенсивности МРТ-сигнала (рисунок 3.10.).

В рамках клинической оценки, проведенной среди 127 пациенток, было установлено распределение стадий заболевания в соответствии с классификацией FIGO. Результаты исследования показали следующее распределение стадий рака шейки матки среди пациенток: стадия IIА была выявлена у 21 пациентки, что составило 16,5 % от общего числа участниц. Стадия IIВ была диагностирована у 79 пациенток, что является 62,2 % от всей группы. Стадии IIIА и IIIВ были зарегистрированы у 27 пациенток, что составляет 21,3 % от общего количества.



Рисунок 3.10. - T2 ВИ sag. Пациентка К., 40 л. Диагноз: РШМ T_{4a}N₁M₀. Язвенно-инфильтративная форма РШМ. Инвазия параметриев до стенок таза. Инвазия опухоли в заднюю стенку мочевого пузыря

Эффективность предоперационной химиотерапии анализировалась на основании данных МРТ, полученных дважды: первый раз - для определения степени распространённости опухолевого процесса, второй раз - спустя 14 суток после завершения курса химиотерапии, непосредственно перед операцией. При изучении результатов лечения анализировали динамику изменения линейных размеров и объёмов первичного новообразования, а также метастазов в ближайшие лимфоузлы (если они были обнаружены), используя T2 ВИ. Для обеспечения сопоставимости, все данные МРТ были унифицированы и сравнены с результатами послеоперационных гистологических анализов.

Для точной оценки степени распространения опухолевого процесса внутри цервикального канала важно точно определить его анатомическую длину и степень поражения. Цервикальный канал, простирающийся между наружным и внутренним зевом, условно делится на три равные части: нижнюю, среднюю и верхнюю треть. Это деление помогает локализовать уровень

поражения и понять, насколько глубоко опухоль проникла в структуру шейки матки.

Этот метод разделения цервикального канала на трети обеспечивает более детальную визуализацию и помогает в планировании хирургического вмешательства или других лечебных процедур. Также, благодаря более точной локализации опухоли, можно более точно прогнозировать исходы заболевания и потенциальные риски распространения рака в соседние ткани или органы.

При проведении бесконтрастной магнитно-резонансной томографии строма шейки матки проявлялась как неоднородная структура во всех случаях. В дополнение, у 65% женщин обнаруживались ретенционные кисты шейки матки (O.Naboti) (рисунок. 3.11.).

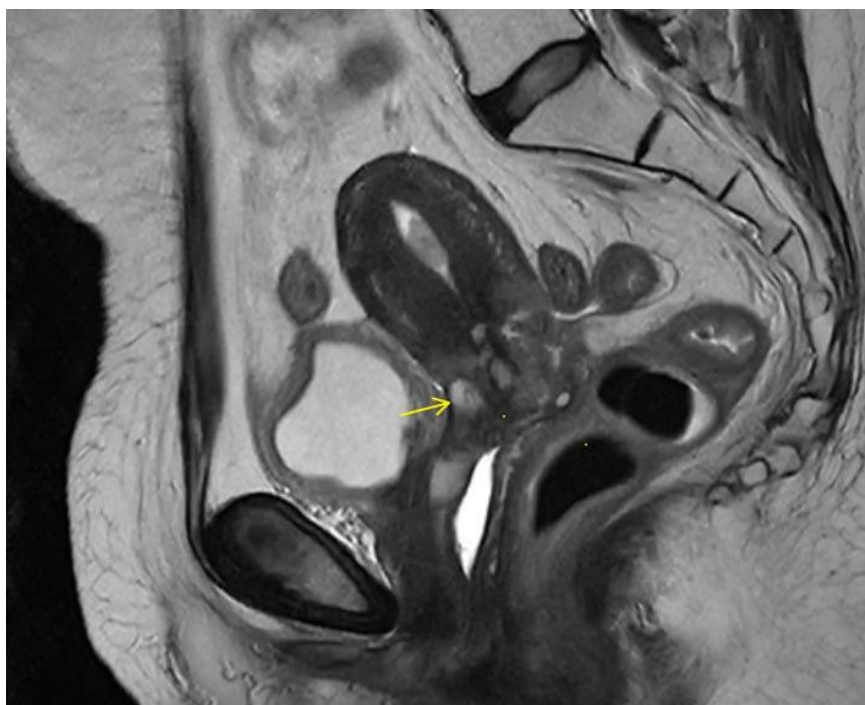


Рисунок 3.11. - МРТ малого таза, Sag T2 ВИ с РШМ ПВ ст. Диагноз: эндофитная опухоль в сочетании множественными O.Naboti

Необходимо отметить, что размеры и форма кист соответствовали данным, полученным при эхографии. На МРТ с T2-ВИ зона опухолевого поражения определялась как участки неправильной формы с неоднородно повышенной интенсивностью сигнала, что свидетельствует об её агрессивной природе и возможном распространении.

Что касается специфического расположения опухоли, то в 121 случаях она была обнаружена в строме шейки матки, а в шести случаях - в цервикальном канале. Кроме того, измерение объёма опухоли перед началом лечения показало, что у 127 пациенток в стадии IIa средний объём опухоли составлял 34,9 см³, и IIb- 60,4 см³, а при III - 68,6 см³ (таблица 3.2.).

Таблица 3.2. - Размеры опухоли шейки матки до НПХТ в зависимости от стадии (M ± SD)

Стадия опухолевого процесса		IIa	IIb	III
Средний размер опухоли, (n=120) см ³		34,9±13,1	60,4±16,9	68,6±17,5

Для определения типа опухолевого процесса использовалась классификация форм роста опухоли шейки матки, разработанная А.И. Серебровым в 1962 году. Эта классификация включает в себя шесть различных форм роста опухоли: экзофитный, эндофитный, смешанный, язвенный, а также типы опухолей, локализующиеся в цервикальном канале и на культе шейки матки. Каждый тип отличается характерными особенностями роста и распространения, что важно для диагностики и выбора стратегии лечения

Опухоль шейки матки с экзофитным ростом обладает внешним видом, который напоминает структуру цветной капусты. Она начинается во влагалищной части шейки и может настолько расшириться, что полностью изменит форму влагалищного просвета. По мере увеличения размера опухоли, её структура становится более сложной из-за зон распада, способствующих неоднородности тканей. На изображениях с T2-взвешенным изображением это проявляется как чередование зон с увеличенной интенсивностью сигнала. В то же время, на T1-взвешенных постконтрастных снимках видны аваскулярные зоны, или участки, лишенные кровоснабжения (рисунок 3.12.).

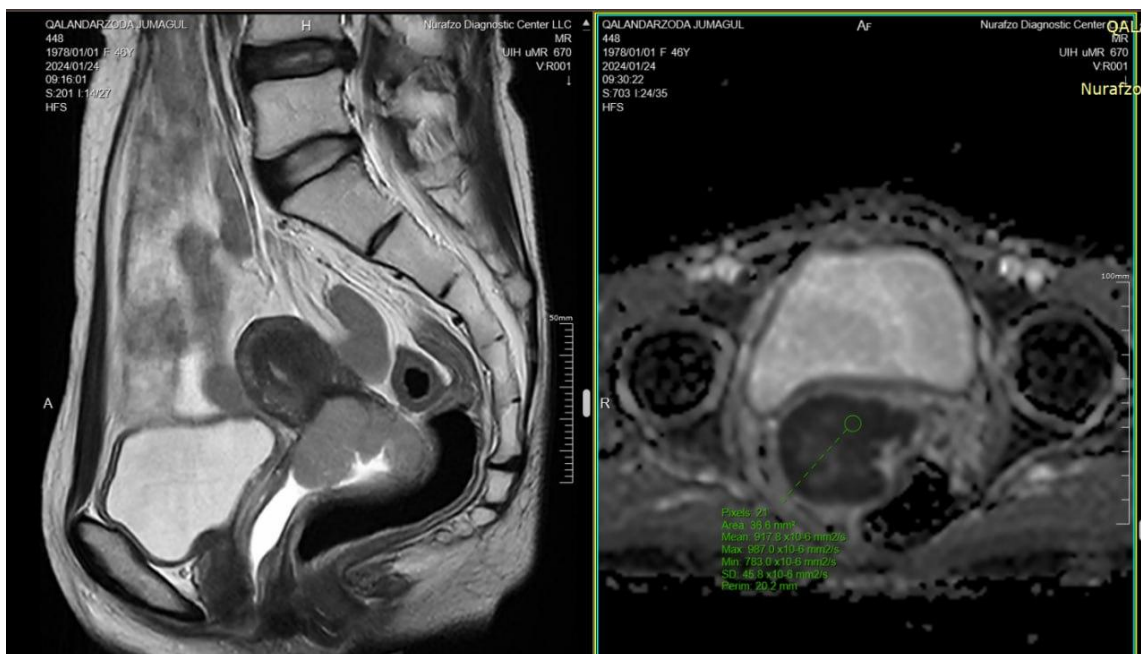


Рисунок 3.12. - МРТ органов малого таза у больной с РШМ IIb. T2 ВИ, экзофитная опухоль с инвазией верхней/3 влагалища. Коэффициент диффузии $917 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$

Язвенная форма РШМ на МРТ-снимках обычно проявляется как сокращение размеров шейки матки и появление деформации в области наружного зева (рисунок 3.13.).



Рисунок 3.13. МРТ органов малого таза у больной с РШМ IVa T2 ВИ, язвенно-инфильтративная форма, опухоль с проращением в тела матки, инвазией параметриев с обеих сторон и проращением в заднюю стенку мочевого пузыря

При эндофитном типе развития рака шейки матки она становится похожей на бочонок, при этом раковая инфильтрация не затрагивает слизистую оболочку влагалищной части шейки. В таких случаях на T2-взвешенных магнитно-резонансных изображениях опухоль можно выявить только по областям усиленного МР-сигнала в строме, которые не имеют чётких границ. Развитие опухоли приводит к её увеличению в объёмах, что может вызвать деформацию шейки матки и формирование некротических зон в её тканях. Это усиливает неоднородность структуры опухоли, аналогично экзофитному типу роста (рисунок 3.14.).

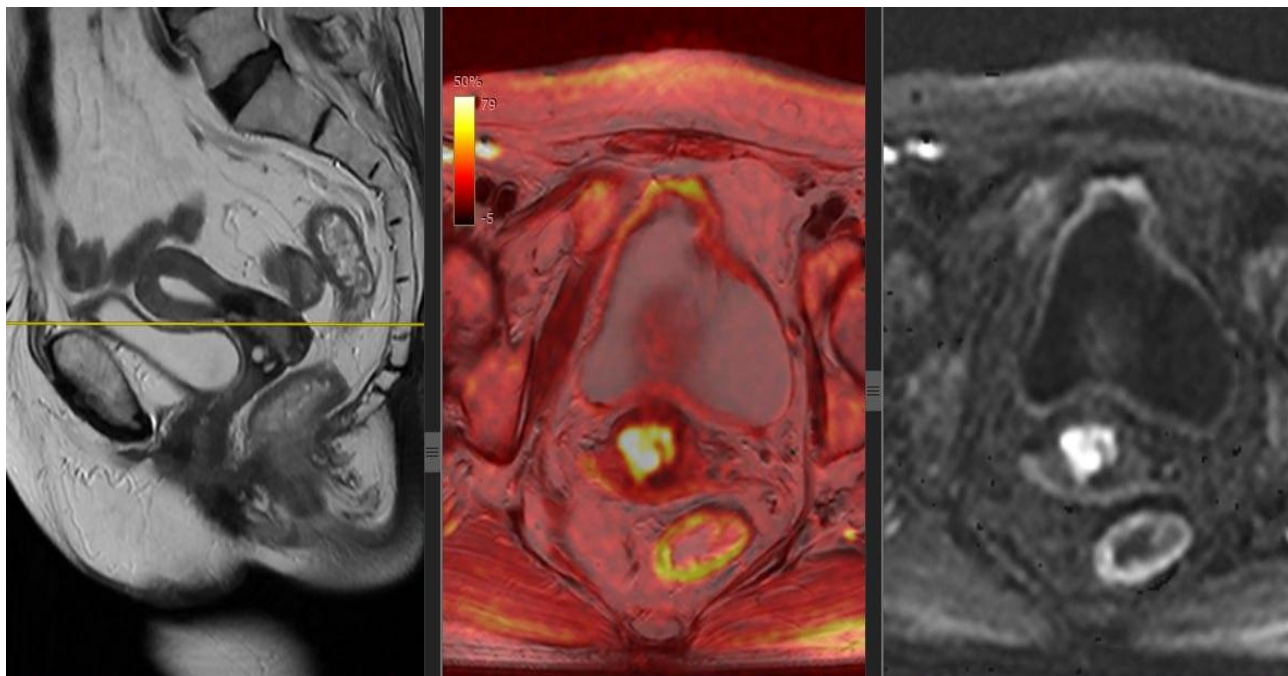


Рисунок 3.14. - МРТ органов малого таза у больной с РШМ IIa. T2 ВИ, эндофитная опухоль без инвазии окружающих структур. O.Naboti

При поражении цервикального канала визуальный осмотр может быть малоинформативным. В этом случае МРТ может быть единственным методом визуализации (рисунок 3.15.).

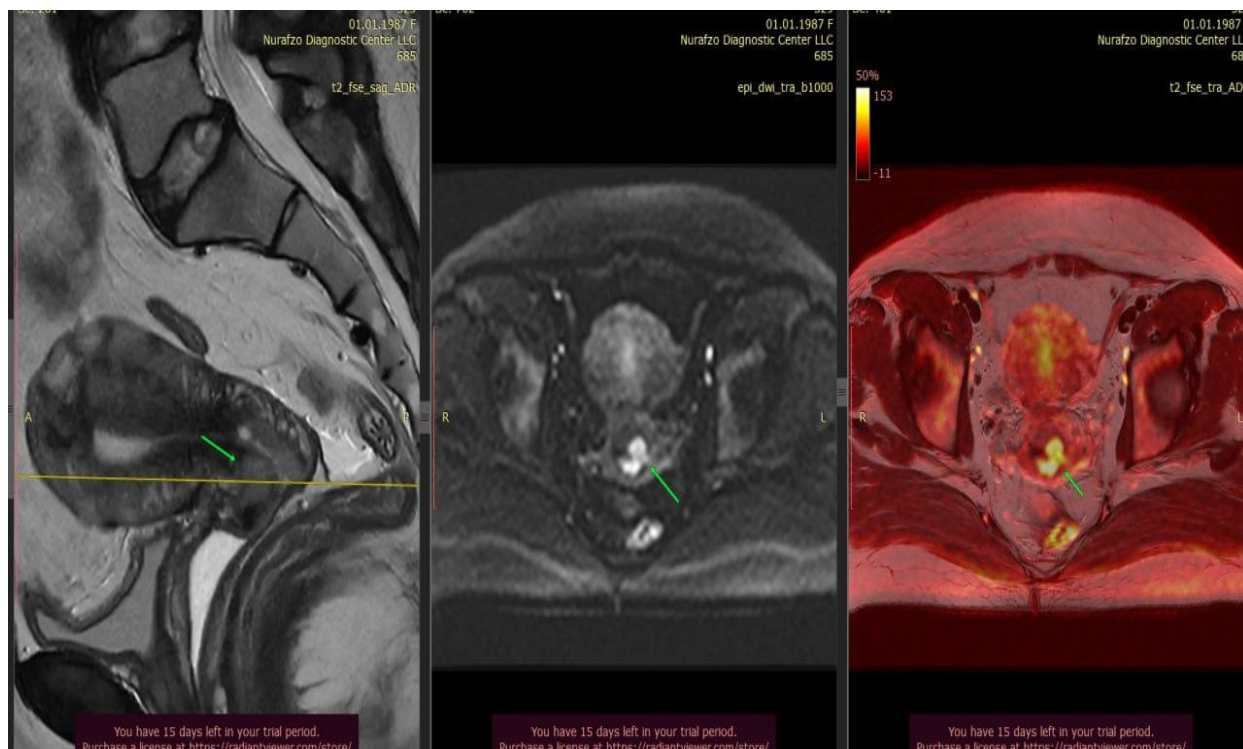


Рисунок 3.15. - МРТ органов малого таза у больной с РШМ Ib. T2 ВИ, эндофитная опухоль поражением цервикального канала

Распространённый рак шейки матки часто проявляется в виде смешанных форм роста первичной опухоли. Анализ анатомических форм роста опухоли шейки матки с помощью МРТ, проведённый среди 127 женщин с диагнозом РШМ на стадиях Па до III, выявил следующее распределение типов роста: экзофитная форма диагностирована у 18 (14,2%) пациенток, эндофитная форма обнаружена у 62 (48,8%) женщин, смешанная (экзо-эндофитная) форма встречалась у 39 (30,7%) пациенток, а язвенно-инфильтративная форма была у 8 (6,3%) пациенток (рисунок 3.16.).

В процессе диагностики рака эндоцервикса с помощью МРТ у шести пациенток было выявлено расширение цервикального канала. На МР-изображениях это расширение характеризовалось структурой с достаточно четкими и ровными контурами, овальной формы. Структура также проявлялась повышенной интенсивностью МР-сигнала, что указывает на аномальные изменения в тканях, связанные с опухолевым процессом (рисунок 3.17, 3.18).

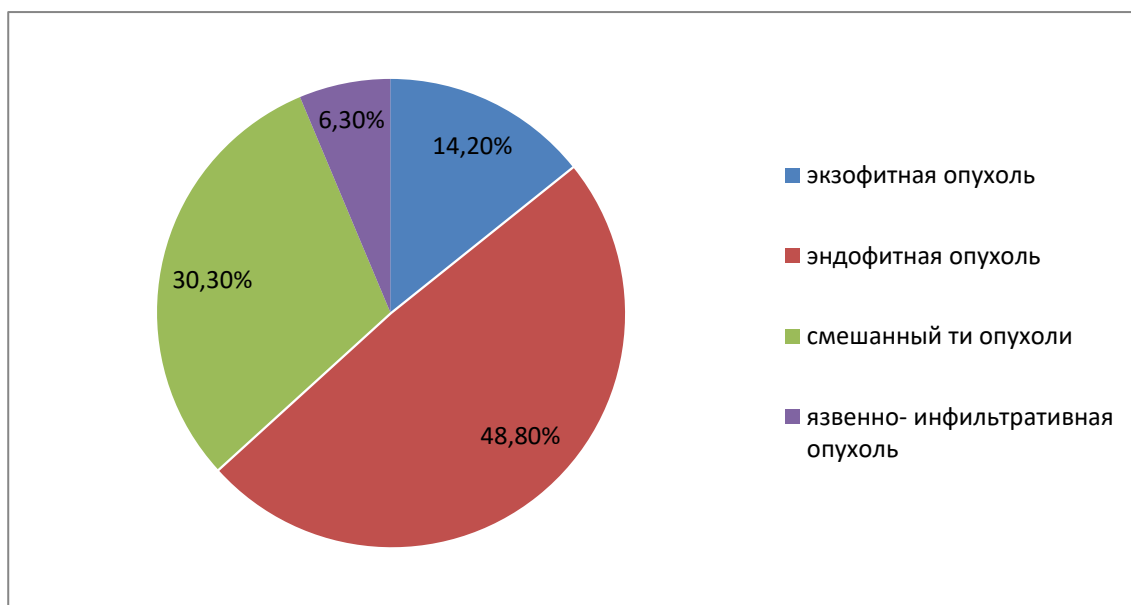


Рисунок 3.16. – Клинико - анатомическая форма роста опухоли шейки матки

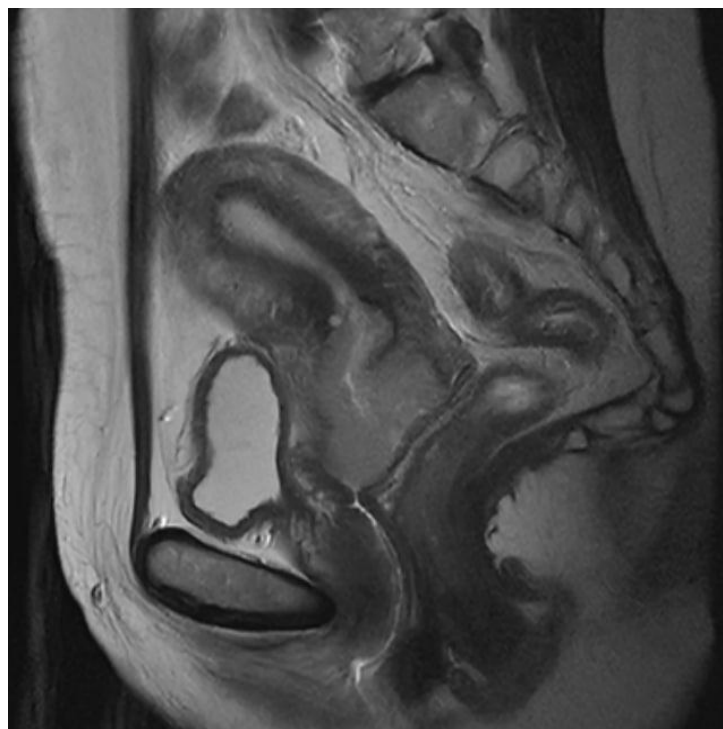


Рисунок 3.17. - T2 ВИ sag. Пациентка З., 44г. Диагноз: РШМ T2bN0M0. Инфильтративное объёмное образование шейки матки, частичной инфильтрацией эндометрия и влагалища

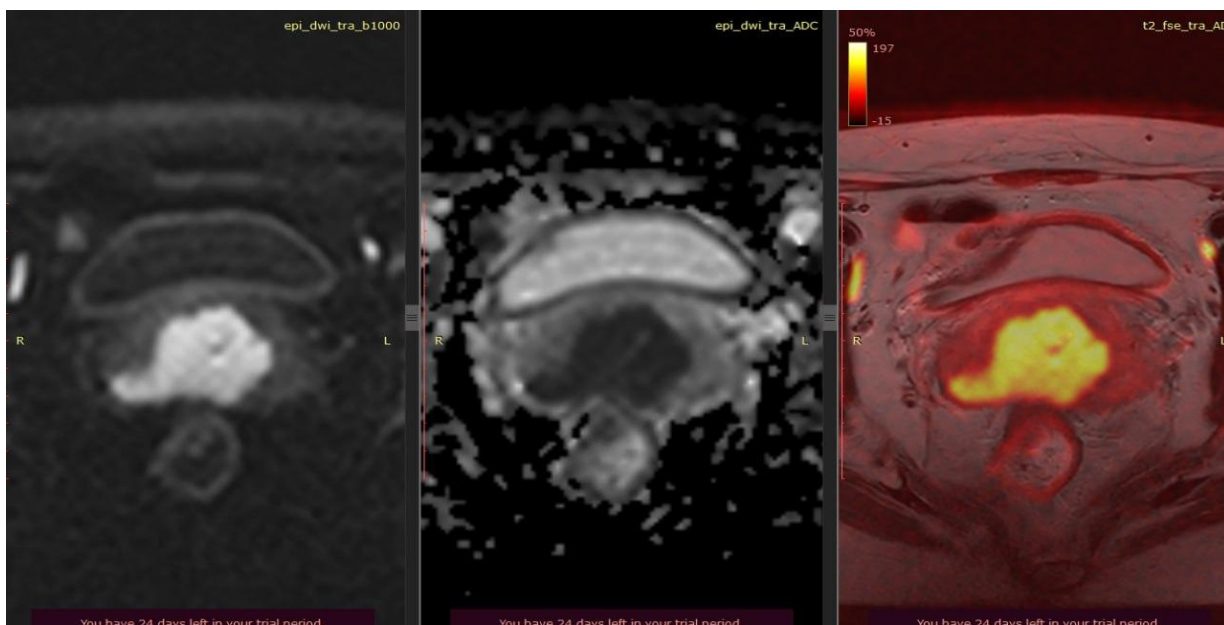


Рисунок 3.18. - МРТ органов малого таза у больной с РШМ IIb. T2 ВИ и DWI, эндофитная опухоль поражением и расширением цервикального канала.

Вычисленный объём опухолей в рассмотренных случаях варьировался от 2,9 до 6,3 см³. В 42 случаях магнитно-резонансные исследования выявили стенозирование цервикального канала опухолью, что привело к формированию серозометры. На T2-ВИ это состояние визуализировалось как расширение полости матки, демонстрирующее однородный гиперинтенсивный сигнал. Проращение опухоли в тело матки выявлено было в 23 случаях (рисунок 3.19.).

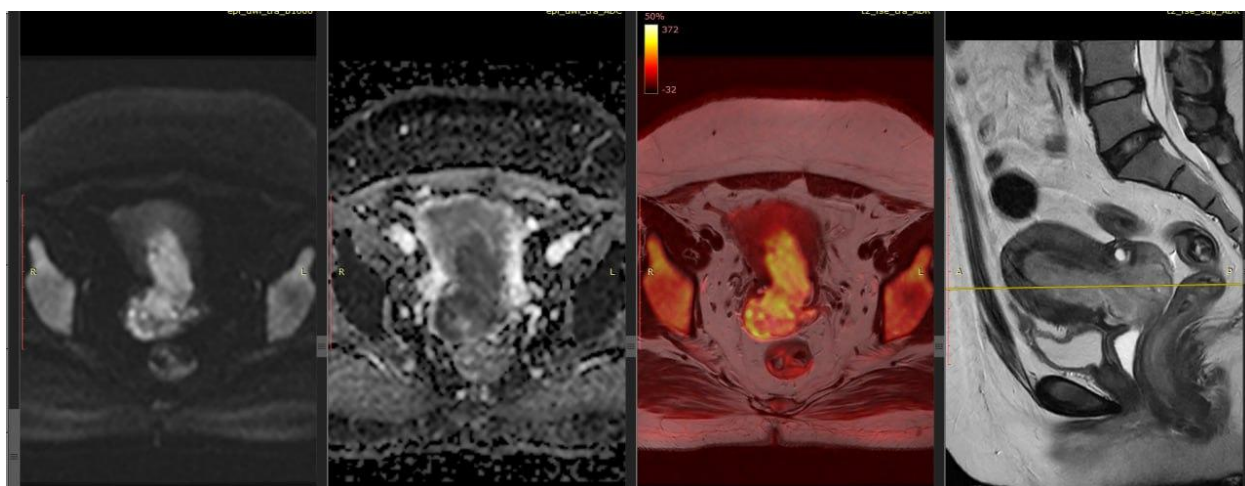


Рисунок 3.19. - МРТ органов малого таза у больной с РШМ IIb. T2 ВИ, экзо-эндофитная опухоль с проращением тела матки.

При этом информативными в оценке вовлечения в процесс тела матки являлись сагиттальные T2-взвешенные изображения, на которых достаточно четко определялась гиперинтенсивная неоднородная ткань опухоли, прорастающая за пределы внутреннего зева в миометрий с деформацией последнего. Поражение влагалища, в том числе влагалищных сводов, зафиксировано у 81 больных, что также было выражено на сагиттальных T2-взвешенных изображениях. При этом данное поражение выглядело неравномерным утолщением, с бугристыми контурами. В основном это было представлено инфильтрацией сводов, что соответствовало в большинстве IIb стадии опухолевого процесса. Интенсивность сигнала от них была повышена; в некоторых случаях (у трех женщин с крупными опухолями) определялось зияние влагалища (рисунок 3.20.).



Рисунок 3.20. - T2 ВИ sag. Смешанная форма РШМ. Инвазия параметриев. Инвазия опухоли в заднюю стенку мочевого пузыря и стенок влагалища

Специализированная серия магнитно-резонансных исследований была разработана с целью исключения риска распространения опухоли в параметрии и соседние органы, включая мочевой пузырь и прямую кишку. Для более точного определения степени инвазии опухоли в соседние органы рекомендуется использовать изображения, выполненные в перпендикулярной к

цервикальному каналу плоскости. Этот метод позволяет тщательно оценить, как опухоль распространяется и взаимодействует с окружающими анатомическими структурами. Оценка уровня инвазии опухоли в миометрий проводилась с использованием Т2-ВИ, выполненных в плоскости, перпендикулярной оси матки. Этот метод обеспечивает оптимальный визуальный доступ к структурам матки и выявляет возможные патологические изменения в тканях. При анализе МРТ изображений матки для оценки уровня проникновения опухоли ключевыми метриками являются толщина центральной зоны, охватывающей эндометрий, и её пропорция по отношению к толщине миометрия в том же сегменте. Также ключевым параметром является соотношение минимальной и максимальной толщины миометрия.

Для точной оценки глубины инвазии рака шейки матки (РШМ) проводился анализ изображений, полученных методом Т2-взвешенной магнитно-резонансной томографии (Т2 ВИ) в трёх различных плоскостях: сагиттальной, перпендикулярной и параллельной к цервикальному каналу. Этот подход позволяет учесть анатомические особенности различных сегментов шейки матки, что крайне важно для корректной интерпретации степени проникновения опухолевого процесса в окружающую строму.

МРТ позволяет обнаруживать аномалии в структуре влагалища, особенно заметные на Т2-взвешенных изображениях. На этих снимках изменения интенсивности сигнала сопровождаются увеличением размеров, неровностью и размытостью контуров стенок. В исследованиях выделяют две основные формы поражений: прямое и метастатическое. При прямом поражении опухолевые клетки распространяются с шейки матки на соседние структуры влагалища. Метастатическое поражение свидетельствует о том, что опухоль захватывает более отдалённые области влагалища, подчёркивая её способность к распространению.

Магнитно-резонансная томография высокоэффективна для детализации проникновения опухолей в параметрий, особенно при использовании косопоперечных Т2-взвешенных томограмм. Эти снимки создаются

перпендикулярно оси шейки и цервикального канала. На данных изображениях наблюдается нарушение низкоинтенсивного кольца, символизирующего неповрежденную строму. Это нарушение служит индикатором распространения опухолевых клеток за пределы шейки матки. В области, где опухоль проникает в параметрий, контуры шейки утрачивают свою ровность, становясь неровными и бугристыми, что подтверждает агрессивное внедрение опухоли в окружающие ткани.

МРТ-изображения, полученные в аксиальной плоскости и в плоскости, перпендикулярной оси матки, обеспечивают подробное изображение структуры параметральной клетчатки и крестцово-маточных связок. На МРТ эти структуры отображаются с высокоинтенсивным сигналом, сходным с жировой тканью, что значительно упрощает их визуализацию и диагностику состояния. Особое внимание при таком исследовании уделяется области внутреннего зева, где ткани параметрии находятся в непосредственной близости к участкам матки, не покрытым брюшиной. В этой зоне расположены маточные сосуды, которые на МРТ-снимках выявляются как последовательности точечных или линейных структур, не дающих сигнал, что является типичным для кровеносных сосудов и потока крови. Для детального анализа состояния параметральной клетчатки и крестцово-маточных связок используют T2-ВИ с подавлением жирового сигнала на коронарных срезах, что позволяет улучшить визуализацию этих структур (рисунок 3.21., 3.22.).

Инвазия в параметральные ткани проявляется формированием нерегулярных клиновидных зон, которые отличаются сниженным сигналом на фоне повышенного сигнала от окружающего жира. Экстенсивная инфильтрация параметриев может приводить к одно- или двустороннему поражению мочеточников, что, в свою очередь, вызывает их расширение в верхних отделах (рисунок 3.23.).

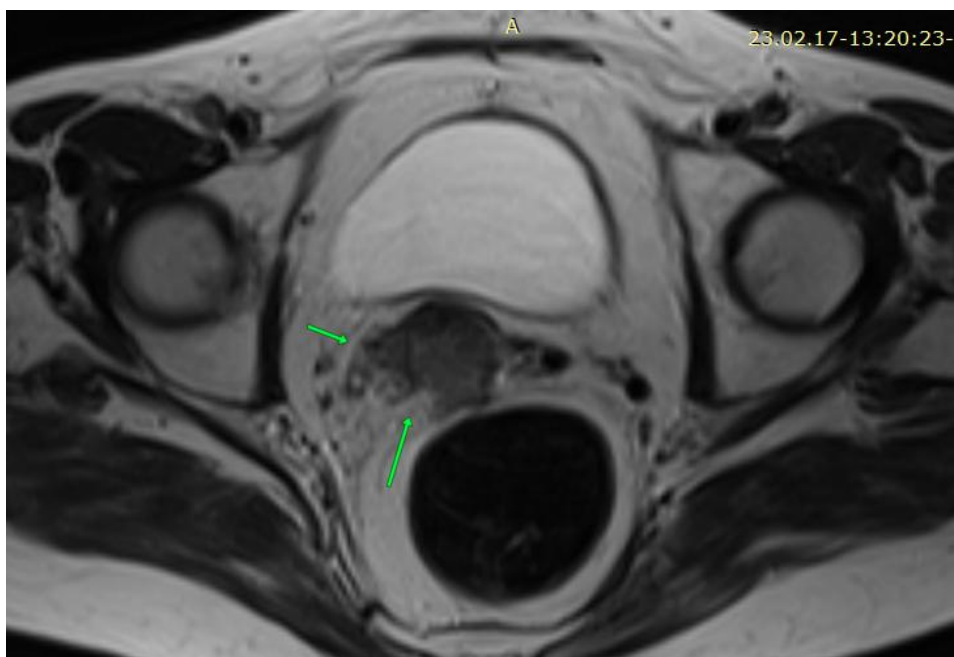


Рисунок 3.21. - МРТ органов малого таза у больной с РШМ Ib. Ах Т2 ВИ, экзофитная опухоль поражением параметрия справа (указано стрелками).

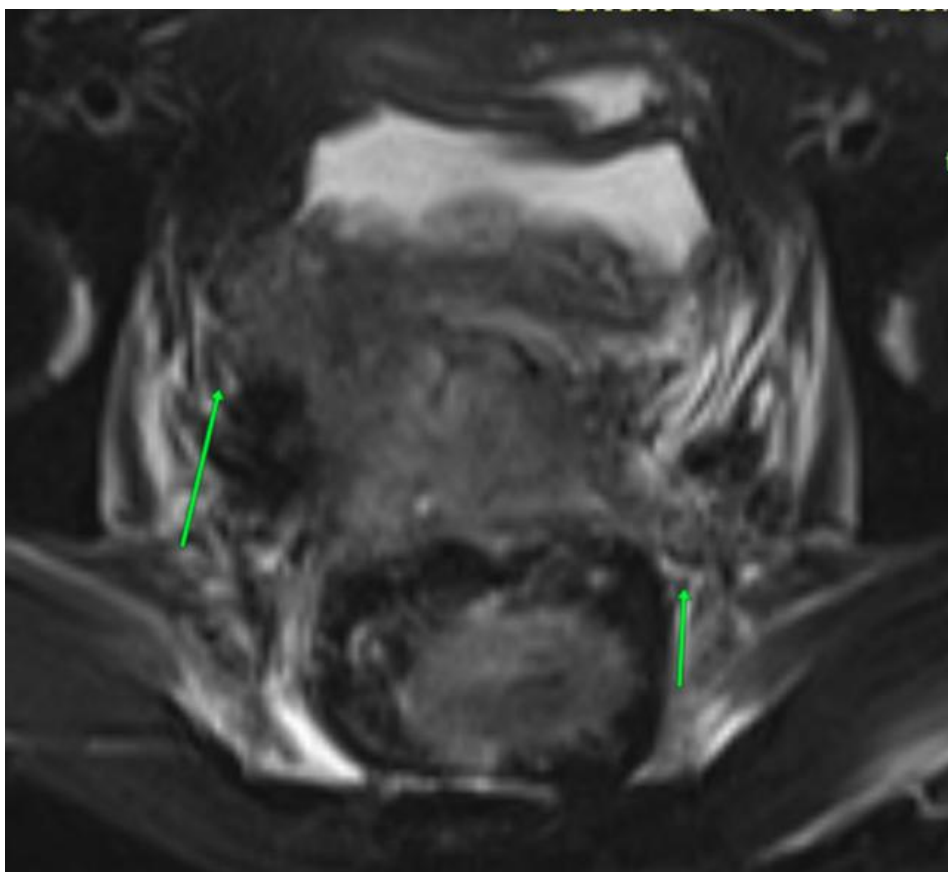


Рисунок 3.22. - МРТ органов малого таза у больной с РШМ III стадии. Ах Т2 ВИ, экзофитная опухоль с инвазией параметриев с двух сторон (указано стрелками).

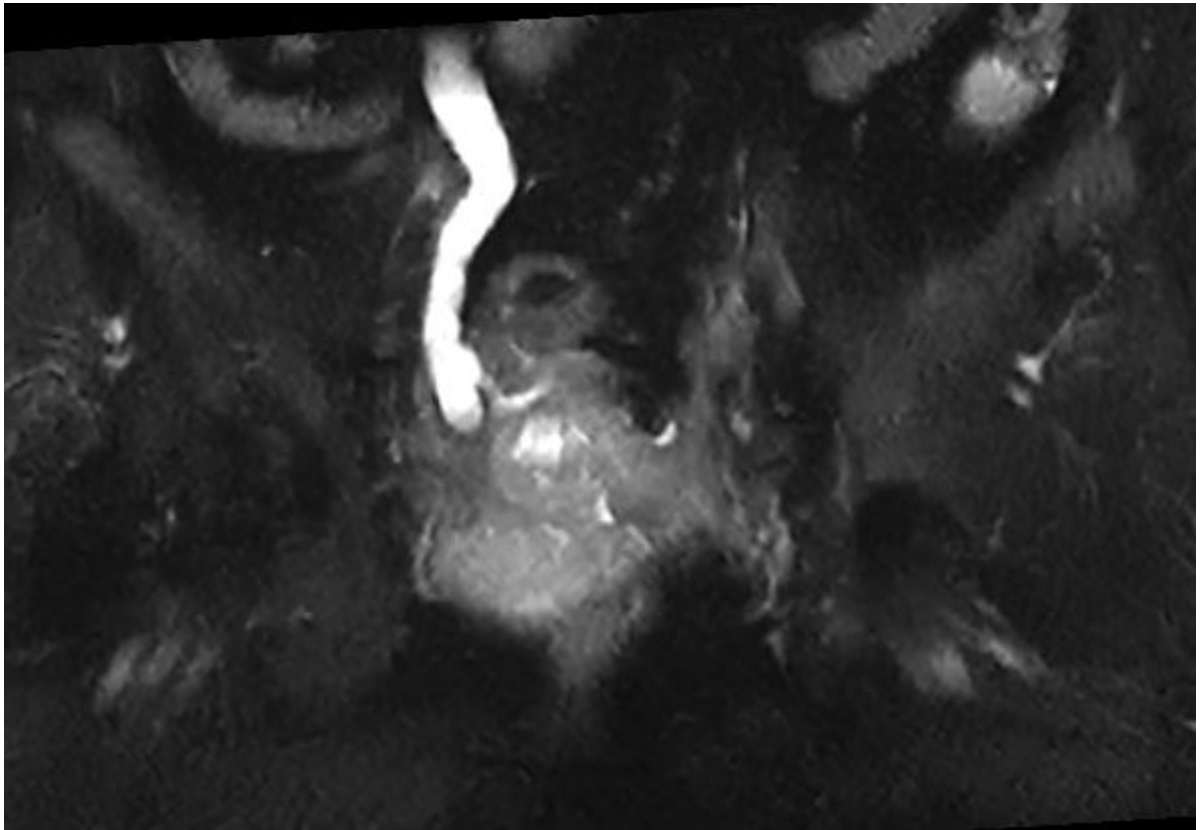


Рисунок 3.23. - МРТ органов малого таза у больной с РШМ IIIb. Sag T1 ВИ. Инфильтрация параметрия, обструкцией устья правого мочеточника, осложненная уретерогидронефрозом III степени.

Необходимо отметить, что, учитывая анатомию малого таза возможны несколько путей распространения рака шейки матки. Это инфильтрация маточно- прямокишечной и пузырно-маточной связок, которые выглядели на томограммах в виде локального утолщения. Зачастую опухолевое поражение параметриев сопровождалось смещением шейки матки в сторону.

Диагностика состояния периферических лимфоузлов включает в себя анализ их расположения по отношению к близлежащим анатомическим структурам, таким как крупные кровеносные сосуды и параметральная клетчатка, а также паховых (рисунок. 3.24.). В рамках медицинской практики особое внимание уделяется двум основным группам лимфоузлов. Первая группа - это забрюшинные лимфоузлы, которые располагаются вдоль аорты и нижней полой вены в аортокавальной области, а также вдоль подвздошных

артерий и вен. Вторая группа - тазовые лимфоузлы, локализующиеся в параметральной клетчатке, вблизи мочевого пузыря и кишечника, в obturatorных зонах и в пресакральной области.

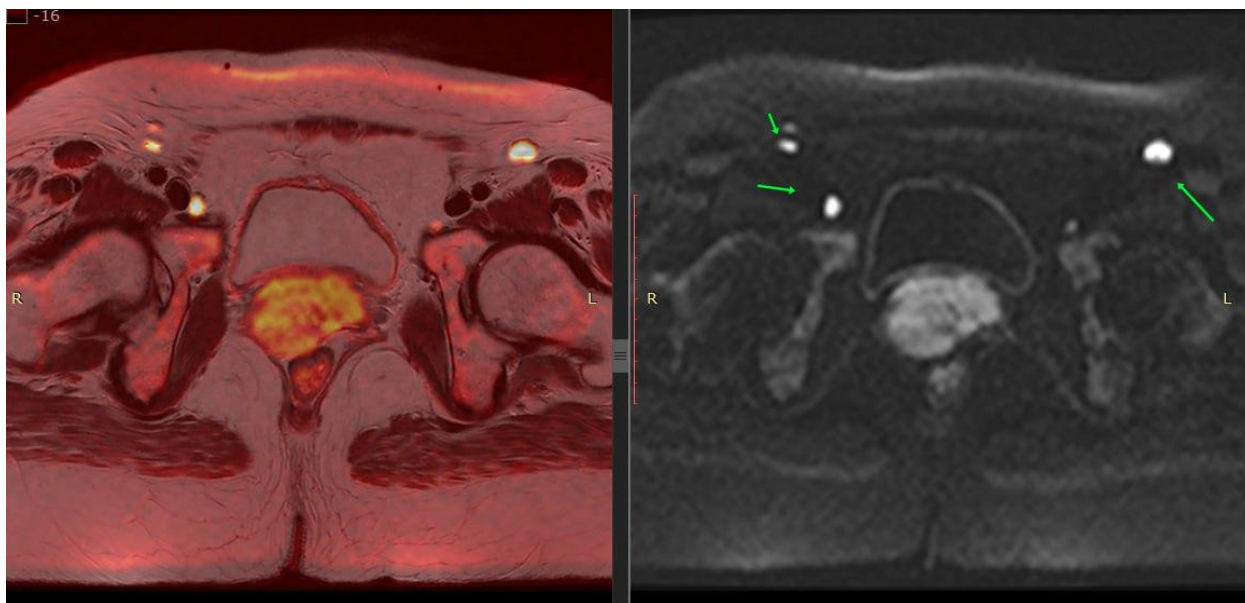


Рисунок 3.24. - МРТ органов малого таза у больной с РШМ III ст. DWI, экзофитная опухоль, увеличением паховых л/узлов с обеих сторон

Оценка вовлеченности в патологический процесс лимфатических узлов проводилась на основе их размеров, формы и структуры. В случае вовлечения размеры лимфоузлы в поперечном направлении превышали 10 мм, а их форма при этом становилась округлой. При появлении метастазов в лимфоузлах изменениям подвергалась не только их форма, но и анатомическое строение, выраженные в нарушении пропорций между центральной и периферической зонами, что могло быть выявлено при детальном анализе магнитно-резонансных изображений. При метастазах в периферических лимфоузлах на T2-взвешенных изображениях наблюдалось неоднородное утолщение гипоинтенсивной внешней зоны до такой степени, что гиперинтенсивный центр узла мог полностью исчезнуть. В случаях, когда рак выходил за пределы капсулы лимфоузла, контуры узла становились размытыми, проявлялись признаки проникновения в окружающую ткань, а близлежащие узлы иногда объединялись в более крупные структуры (рисунок.3.25.).

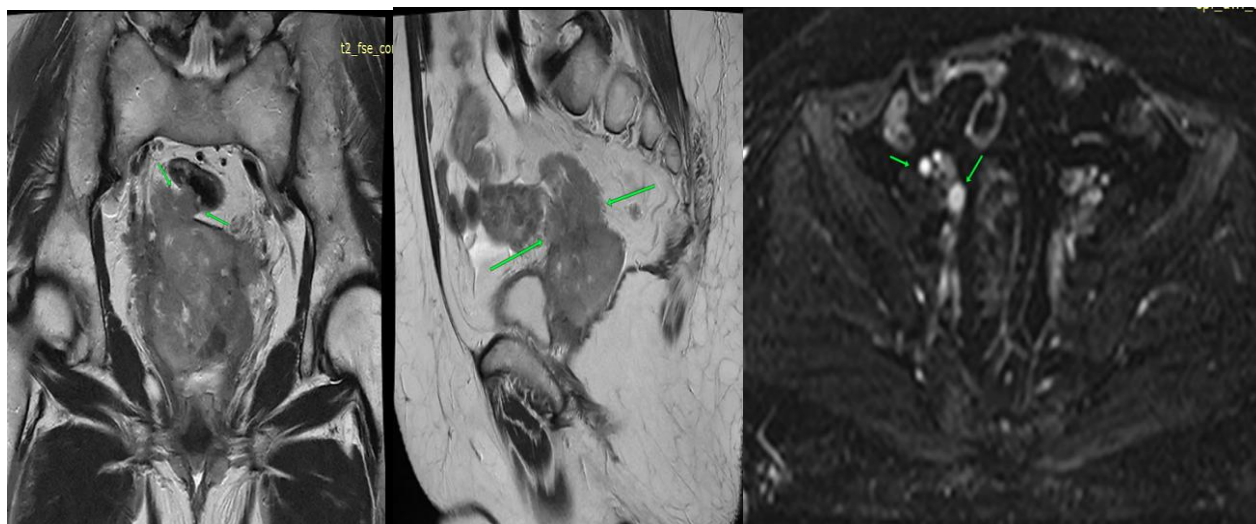


Рисунок 3.25. МРТ органов малого таза у больной с РШМ III ст. Cor T2, Sag T2 ВИ и Ax DWI, конгломерат увеличенных тазовых л/узлов

При оценке состояния лимфоузлов и их возможного вовлечения в патологический процесс используется ряд визуальных критериев на магнитно-резонансных томограммах. Одним из таких критериев является наличие слоя неизменной жировой клетчатки между стенкой сосуда и лимфоузлами. Сохранение этого жирового слоя служит признаком отсутствия патологического взаимодействия между сосудами и лимфоузлами, исключая их вовлеченность в патологический процесс. Отсутствие такой прослойки может указывать на прорастание опухоли в адвентицию сосуда.

Помимо этого, изменения в сосудистой системе также могут служить индикаторами опухолевой инвазии. К ним относятся сужение просвета сосудов, деформация и утолщение их стенок, а также появление внутрисосудистого компонента. Эти признаки могут быть выявлены на МРТ и указывают на агрессивное распространение опухоли, вовлекающее в процесс сосудистые структуры.

3.4. Стадирование рака шейки матки на основе проведённой магнитно-резонансной томографии

На основании результатов магнитно-резонансной томографии у 21 пациентки, у которых изначально был поставлен клинический диагноз рака шейки матки (РШМ) стадии ПА после гинекологического осмотра, дальнейшее стадирование показало, что начальный диагноз подтвердился только у 16, из них (9.4 % от общего числа обследованных), у 7 пациенток процесс соответствовал стадии ПВ, а у 2 пациенток - стадии III. Это свидетельствует о возможной недооценке степени распространения заболевания при первичном диагностировании. Среди 79 клинически подтверждённых случаев стадии ПВ, магнитно-резонансная томография подтвердила данную стадию у 65 пациентки, что составляет 82,3 % от всего числа пациентов. Согласно результатам МРТ, у 24 (18.9 %) пациенток была выявлена стадия III РШМ, в то время как при гинекологическом осмотре та же стадия была определена у 27 (21.2 %) пациенток, что свидетельствует о некоторых различиях в методах диагностики. МРТ стала ключевым инструментом для корректного определения стадии РШМ в исследуемой группе женщин, у которых первоначально диагностировали стадию ПА. В ходе МРТ выявили, что рак находится на стадии ПВ у трех пациенток, трое находились на стадии III, а у одной была обнаружена стадия IV (таблица 3.3.).

Таблица 3.3. – Сравнительный анализ данных клинического стадирования МРРШМ и клинической стадии по результатам МРТ (n=127)

Стадия РШМ	Клиническое стадирование	Совпадение клинической стадии с МРТ-стадированием	Анализ несовпадений
ПА	21	16	3 – ПВ 2 – IV
ПВ	79	65	4- ПА 2 – III
III	27	24	3 – ПВ

В процессе анализа 127 случаев применения традиционного метода для оценки локального распространения рака шейки матки, было зафиксировано 14 (11,1 %) ошибок. Ошибочное стадирование методом МРТ обнаружено в 6 (4,7 %) случаях. Из 14 ошибок, сделанных при использовании обоих методов, в 7 случаях ошибки диагностики были вызваны инфильтрацией рака в соседние структуры из-за воспаления, что исказило реальные границы опухоли. Из 7 случаев гиподиагностики в 4 было клиническая недооценка инфильтрация сводов влагалища. В 3 случаях недооценена параметральная инвазия опухоли, что вероятно было связано с большими размерами самой первичной опухоли (таблица 3.4.).

Таблица 3.4. Анализ проведённого лечения вследствие проведённой дифференциальной диагностики (n = 127)

Стадия РШМ	Клиническое стадирование	Совпадение клинической стадии с МРТ-стадированием	Проведённое лечение
IIA	21	16	15(83,3%) - неoadъювантная химиотерапия + операция + лучевая терапия, 3 (16,7 %) - НАПХТ + лучевая терапия + операция + лучевая терапия,
IIB	79	65	65 (80,2 %) - неoadъювантная химиотерапия + операция + лучевая терапия, 13(16,04 %) - неoadъювантная химиотерапия + лучевая
			терапия + операция + лучевая терапия; 33,7 %)- НПХТ + полная сочетанно-лучевая терапия
III	27	24	20 (71,4 %)- неoadъювантная химио терапия + сочетанная лучевая терапия; 8 (28,6 %)- неoadъювантная химиотерапия + операция + лучевая терапия

Таким образом при проведённом исследовании, при использовании стандартной методики МРТ достоверно положительные (ДП) результаты,

включающие клинические, морфологические и МР- картину при начальном стадировании, удалось получить у 105 больных. Ложноположительные (ЛП) результаты, когда по данным магнитно-резонансной томографии распространённость опухоли шейки матки бала завышена установлено в 8 случаях. Ложноотрицательные (ЛО), когда по клиническим данным стадия была завышена -5.

По результатам выполненного исследования информативность стандартной методики составила: чувствительность - 95%, специфичность 46,6%, точность – 88,2%.

На ультразвуковых снимках эндоцервикс отображался в виде линейных гипоехогенных зон, которые располагались вдоль гиперэхогенного сигнала цервикального канала. Показатель толщины эндоцервикса определяли в продольной проекции шейки матки. В процессе этого анализа основное внимание уделялось определению максимального переднезаднего размера эндоцервикса.

В рамках мониторинга состояния пациенток с РШМ были проведены ультразвуковые исследования: 127 пациенткам в двумерном (2D) и 43 пациенткам в трехмерном (3D) режимах. Исследования повторялись по медицинским показаниям. Перед началом терапевтического воздействия объём шейки матки у пациенток, страдающих РШМ на стадии ПА, в среднем составлял 27 см³, на стадии ПВ - 53.20 см³, а на III стадии - 77.4 см³.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

4.1. Клиническая оценка эффекта неоадьювантной химиотерапии у больных рака шейки матки

Этот раздел нашего исследования посвящён анализу эффективности неоадьювантной химиотерапии, проведённой больным МРРШМ. В ходе исследования каждой из 127 участниц было проведено от двух до четырёх курсов химиотерапии по протоколу ТС. Данный протокол включает использование таких препаратов, как Паклитаксел и Карбоплатин. Интервал между курсами составлял 21 день. Общее количество проведённых курсов достигло 372, в среднем около 2,79 курса на одну пациентку. Из общего числа, 84 пациенток (66,1 %) прошли два курса, 32 (25,2 %) пациентки - три курса, а 11 пациенткам (8,7 %) было проведено четыре курса.

Оценка эффективности проведённой химиотерапии в неоадьювантном режиме была проведена всем пациенткам через 3 недели после последнего курса химиотерапии для решения вопроса о резектабельности новообразования. В рамках клинической диагностики осуществлялся комплексный медицинский осмотр, включая гинекологический осмотр, эхографию и МРТ с использованием контрастного усиления и диффузионно-взвешенной визуализации. В случаях, когда опухоль демонстрировала значительное уменьшение, продолжалось стандартное лечение. Однако, если обнаруживалось, что опухолевое поражение в параметральной зоне таза не поддавалось достаточной резорбции, решали вопрос о необходимости применения интенсивной радиационной терапии.

Так же, как и при первичном медицинском осмотре, первостепенным являлось проведение клинического гинекологического обследования с использованием гинекологических зеркал (рисунок 4.1., 4.2.), а также бимануальной пальпации. Мы анализировали изменения в размерах шейки

матки после проведения 2-4 курсов неoadъювантной химиотерапии, чтобы оценить эффективность лечения.

Для оценки эффекта комплексного лечения МРРШМ, включающего применение химиотерапевтических агентов, применяются объективные критерии. Они охватывают изучение изменений локального проявления болезни. В числе методов оценки - проведение осмотра с использованием гинекологических зеркал и выполнение бимануального пальпаторного исследования.

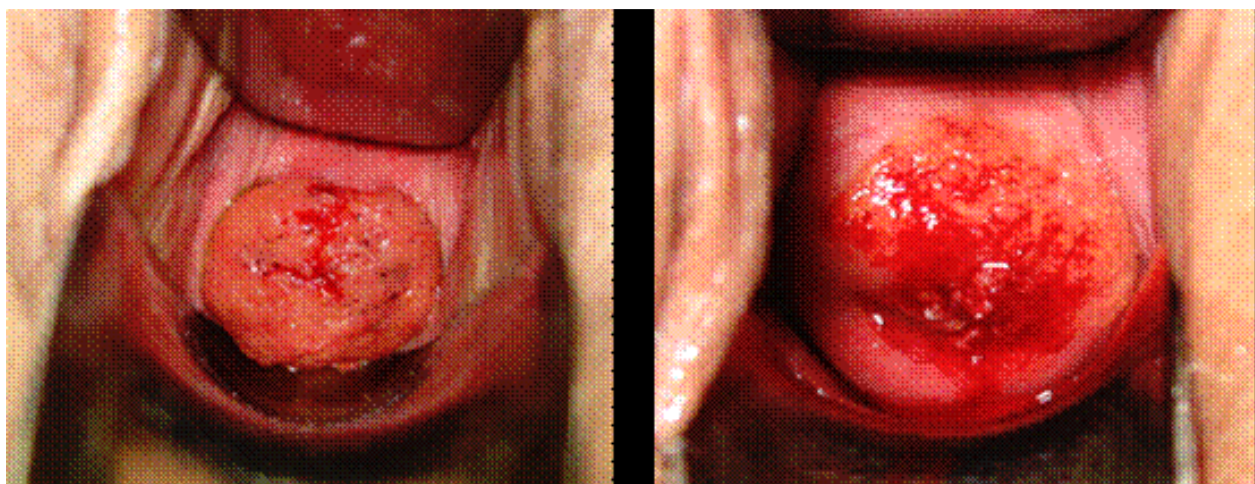


Рисунок 4.1. - Опухоль шейки матки до проведения терапии (а) и спустя два курса НАХТ (б) у пациентки с РШМ в стадии IIb

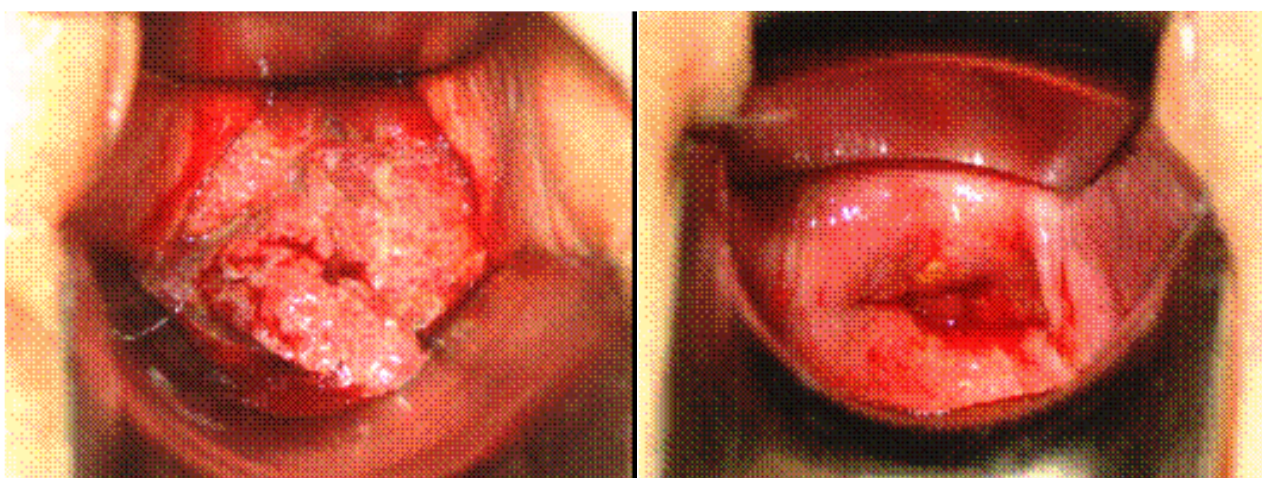


Рисунок 4.2. - Опухоль шейки матки до проведения терапии (а) и спустя два курса НАХТ (б)

Эффективность неoadъювантной химиотерапии оценивалась как по объективным, так и по субъективным показателям. Обнаружено, что степень уменьшения опухоли коррелировала с её исходным распространением, анатомическим типом роста и морфологическим строением. Кроме того, в ходе проведения терапии осуществлялось наблюдение за динамикой улучшения субъективных симптомов, что также помогало оценить прогресс в борьбе с заболеванием (таблица 4.1.).

Таблица 4.1. - Динамика клинических симптомов у больных РШМ после НПХТ, абс. (%).

Характер жалоб	До проведения НПХТ	После НПХТ	P
Боли	94 (74,0%)	23 (18,1%)	<0,001
Кровянистые выделения из половых путей	112 (88,2%)	27 (21,3%)	<0,001
Лимфорея	98 (77,2%)	31 (24,4%)	<0,001
Общая слабость	87 (68,5%)	24 (18,9%)	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения (по критерию МакНемара)

Субъективная оценка включала в себя изучение динамики проявления заболевания на фоне проведённой химиотерапии. После проведения неoadъювантной терапии наблюдалось достоверно значимое заметное уменьшение основных общих симптомов, таких как кровянистые выделения из половых путей, бели и боли. К примеру, во время поступления кровянистые выделения наблюдались у 88,2 % пациенток, тогда как к началу очередного этапа терапии эта частота сократилась до 21,3 %, и выделения были незначительными (p <0,001). Одним из заметных симптомов в данной клинической картине являлись бели, или лимфорея, обусловленная инфильтрацией и деструкцией лимфатических сосудов стромы шейки матки. После курса химиотерапии наблюдалось существенное снижение этого явления - лимфорея уменьшилась почти в три раза, до 24,47 %, что также было

достоверно ($p < 0,001$). Анализ жалоб пациентов при первичном обращении выявил наличие болевого синдрома у 74 % пациенток, в то время как на втором этапе лечения данный синдром был зафиксирован лишь в 18,1 % случаев, что является достоверным снижением ($p < 0,001$).

Для оценки непосредственных результатов лечения опухолей с помощью неoadъювантной химиотерапии использовалась шкала RECIST. Эта методика предназначена для количественной оценки объективного эффекта от терапии. Подтверждение результатов оценки основывалось на сочетании клинических наблюдений, данных УЗИ и результатов МРТ.

Наши исследования воздействия неoadъювантной химиотерапии по схеме ТС (паклитаксел плюс карбоплатин) на пациенток с МРРШМ (в стадии T2a-3N0-1M0) показали следующие результаты: у 21 (50,0 %) женщины наблюдалась полная резорбция опухоли. У 10 (23,8 %) женщин зафиксирована частичная регрессия опухоли, у 5 (11,9 %) женщин наблюдалась стабилизация опухолевого процесса. Прогрессирование опухоли во время химиотерапии было зафиксировано у 6 (14,3 %) пациенток. Это проявление характеризовалось либо уменьшением объема опухоли на менее чем 25 %, либо полным отсутствием терапевтического эффекта (рисунок 4.3.).

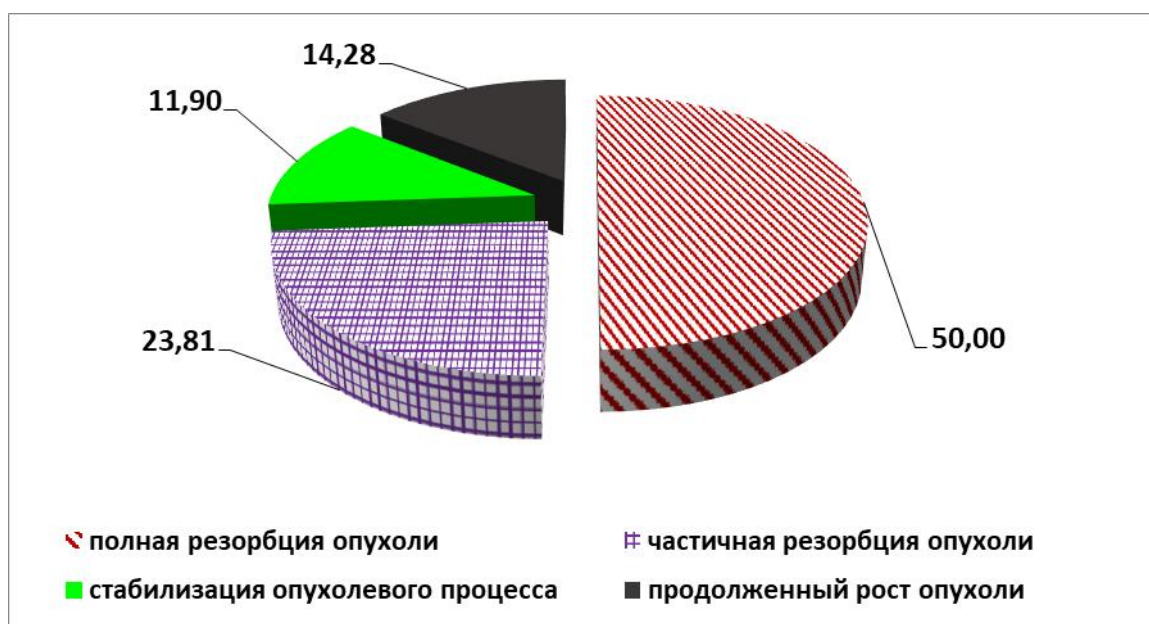


Рисунок 4.3. – Результаты оценки эффективности терапии пациенток с МРРШМ с использованием в комплексе лечения НПХТ, %

Изучение медицинских записей показало, что сниженная эффективность лечения или ухудшение состояния чаще всего встречались у пациенток, которые не соблюдали установленный курс терапии. Такое нарушение в большинстве случаев было связано с улучшением общего состояния после первого курса химиотерапии, что приводило к нежеланию пациенток продолжать лечение. Кроме того, у некоторых пациенток причиной прерывания лечения стали осложнения, возникшие в результате химиотерапевтического воздействия. В результате проведённого курса химиотерапии у 83 пациенток (65,4 %) наблюдалась лейкопения различной степени тяжести, а у 4 женщин (3,1 %) развилась выраженная анемия. Кроме того, у двух женщин (1,6 %) с осложнённым акушерским анамнезом во время беременности были выявлены новообразования, и они обратились за медицинской помощью только после родов.

Низкая эффективность химиотерапии часто связывалась с нарушением пациентами предписанного режима лечения, основной причиной чего становились осложнения, вызванные самой химиотерапией. Среди наиболее частых осложнений выделялись миелодепрессия различной степени тяжести и гастроинтестинальная токсичность. Эти побочные эффекты значительно затрудняли соблюдение пациентами необходимого лечебного режима, что, в свою очередь, снижало общую эффективность терапии.

Противоопухолевые препараты, такие как паклитаксел, могут привести к побочным эффектам со стороны пищеварительной системы, среди которых наиболее распространённым является эметогенный синдром, проявляющийся тошнотой и рвотой. В ходе нашего исследования у 8 пациентов были зафиксированы реакции, требующие переноса следующего этапа лечения на срок до двух месяцев. Эти случаи привели к исключению данных пациентов из исследования и их последующему переводу на полное комплексное лучевое лечение.

Среди 127 пациенток, которым была назначена неoadъювантная химиотерапия благодаря выраженному терапевтическому эффекту, 88

подверглись расширенной экстирпации матки с придатками на втором этапе лечения. Всем прооперированным женщинам было проведено патоморфологическое исследование операционного материала.

Гистологическое исследование операционного материала считается наиболее объективным методом оценки эффективности проведённой химиотерапии. Основным критерием для оценки служит степень патоморфоза первичной опухоли и метастазирования в лимфоузлы тазовой области (таблица 4.2).

Таблица 4.2. - Лечебный патоморфоз первичной опухоли и метастазов в регионарных лимфатических узлах таза у больных РШМ после неoadъювантной химиотерапии (n=88), абс.ч., %

Степень лечебного патоморфоза	Исследование первичной опухоли (n=88)	Исследование метастатически пораженных л/у (n=26)	P
I и II степень	21 (23,9 %)	6 (23,1 %)	>0,05*
III степень	49 (55,7 %)	14 (53,8 %)	>0,05
IV степень	-	-	
Без признаков патоморфоза	18 (20,4 %)	6 (23,1 %)	>0,05*

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , *с поправкой Йетса)

Анализ лечебного реагирования опухоли выявил высокую реактивность первичного рака шейки матки на применяемую неoadъювантную химиотерапию. Общий процент положительного отклика на терапию первичной опухоли составил 79,6 %. В этой группе умеренный патоморфоз зафиксирован в 55,7 % случаях. Незначительный патоморфоз первой и второй степени был выявлен у 23,9 % прооперированных женщин, в то время как у 20,4 % пациенток наблюдалось отсутствие терапевтического эффекта.

Согласно данным таблицы у 26 пациенток, у которых по данным МР – исследований на догоспитальном периоде выявлены метастазы в подвздошных лимфоузлах также отмечена положительная динамика при гистологическом исследовании. В 14 (53,8 %) случаях выявлен умеренный патоморфоз, положительная динамика в виде патоморфоза I – II степени определена в 23,1%. Не отмечен патоморфоз в 23,1 % случаях. Для сравнения частотных показателей качественных характеристик использовался непараметрический метод Пирсона (хи-квадрат) или двусторонний точный тест Фишера в случаях, когда объём выборки оказывался недостаточным. Различия считались статистически значимыми, если доверительная вероятность превышала 95 % ($p < 0,05$).

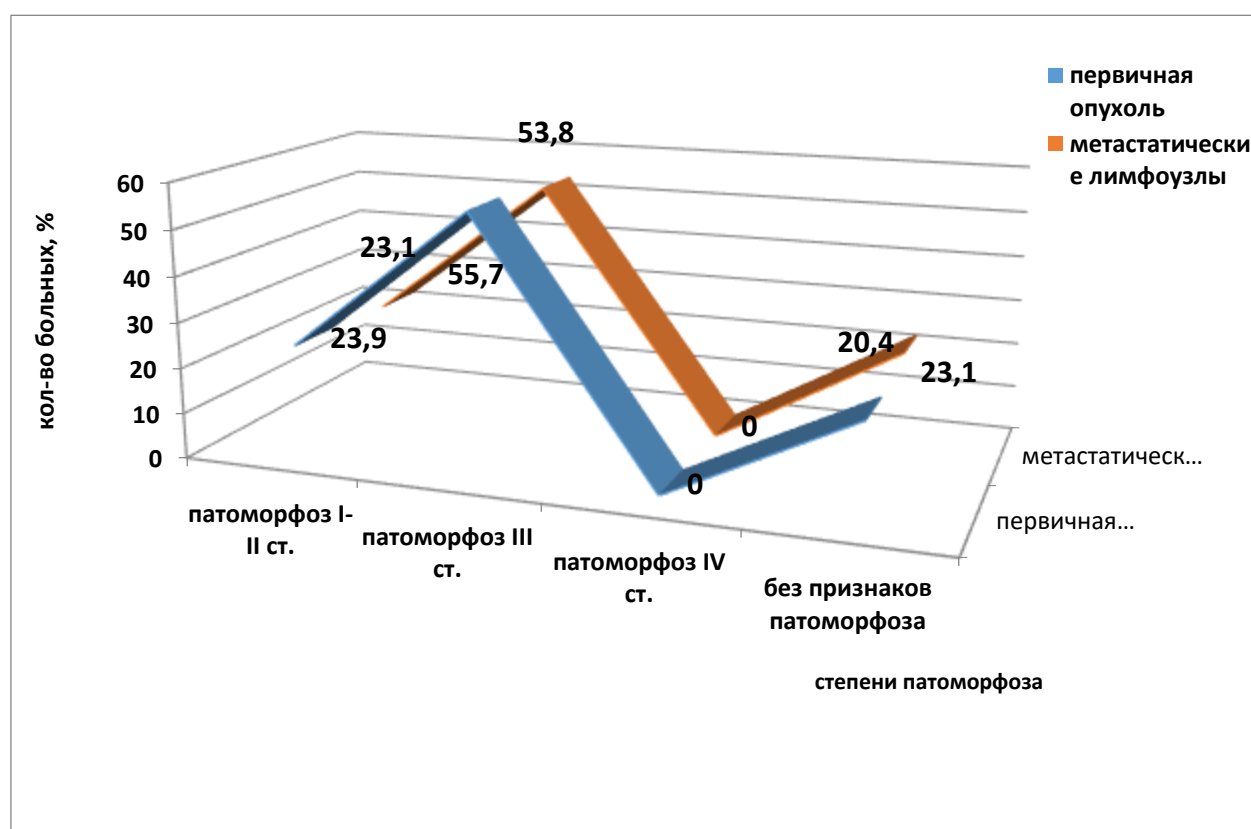


Рисунок 4.4. - Сравнительный анализ степени терапевтического патоморфоза первичной опухоли и поражённых метастазами лимфоузлов у пациенток с РШМ после проведения НПХТ, %

Таким образом, результаты патоморфологического анализа, взятого во время хирургического вмешательства материала свидетельствуют о высокой эффективности, проведённой неоадьювантной химиотерапии (рисунок 4.4).

4.2. Информативность исследуемых протоколов МРТ малого таза в оценке эффекта неоадьювантной химиотерапии у больных с раком шейки матки

Для адекватной оценки результативности терапевтических подходов важно наличие точных параметров МРТ для описания РШМ. Основным критерием объективной оценки эффективности неоадьювантной химиотерапии у пациенток с РШМ является строгое и систематизированное применение современных МР-критериев на различных этапах лечения, включая период после его завершения.

Эффективность неоадьювантной химиотерапии оценивалась с использованием магнитно-резонансной томографии, выполненной дважды: первый раз перед началом лечения для уточнения стадии рака, а второй - через две недели после завершения 2-4 курсов химиотерапии, непосредственно перед операцией. Методика оценки включала сравнение первоначальных размеров и объёмов опухоли, анализ изменений инфильтративного характера в параметрии, оценку состояния лимфоузлов на T2-взвешенных снимках при подозрении на метастазы, а также использование индекса контрастного усиления в процессе динамической МРТ.

Линейные размеры опухоли измерялись в трех взаимоперпендикулярных плоскостях на T2 ВИ. Для измерения выбирались уровни максимального опухолевого поражения.

В ходе предварительного МРТ-исследования у 41 пациентки был обнаружен экзофитный тип роста опухоли, причём у 18 пациенток размеры новообразования составляли более 4 см. Перед началом лечения размеры опухолей колебались от 10,6 до 30,5 см, при этом средний объём составлял 55,1

$\pm 19,6 \text{ см}^3$. После курсов неoadьювантной химиотерапии размеры опухолей значительно сократились, достигая в диапазоне от 0 до $7,3 \text{ см}$ со средним объёмом $22,5 \pm 8,4 \text{ см}^3$. Среднее уменьшение объёма опухоли составило 59,2%, что подтверждает высокую эффективность химиотерапевтического воздействия. Статистический анализ показал значимую разницу в размерах опухоли до и после терапии ($p < 0,001$).

Аналогичные исследования при эндофитном росте новообразования шейки матки составили до лечения в среднем $55,6 \pm 18,7 \text{ см}^3$. После НПХТ - $34,2 \pm 12,4 \text{ см}^3$. Разница в объёме опухоли до и после проведения НПХТ составила 38,5 % см^3 (таблица 4.3).

Таблица 4.3. -Степень регрессии опухоли шейки матки после НПХТ в зависимости от клинической формы роста опухоли ($M \pm SD$)

Форма роста опухоли	Средний размер опухоли, см^3 ($n=120$)		Р	% регрессии опухоли
	до лечения	после НПХТ		
Экзофитная опухоль	$55,1 \pm 19,6$	$22,5 \pm 8,4$	$< 0,001$	59,2 %
Эндофитная опухоль	$55,6 \pm 18,7$	$34,2 \pm 12,4$	$< 0,001$	38,5 %

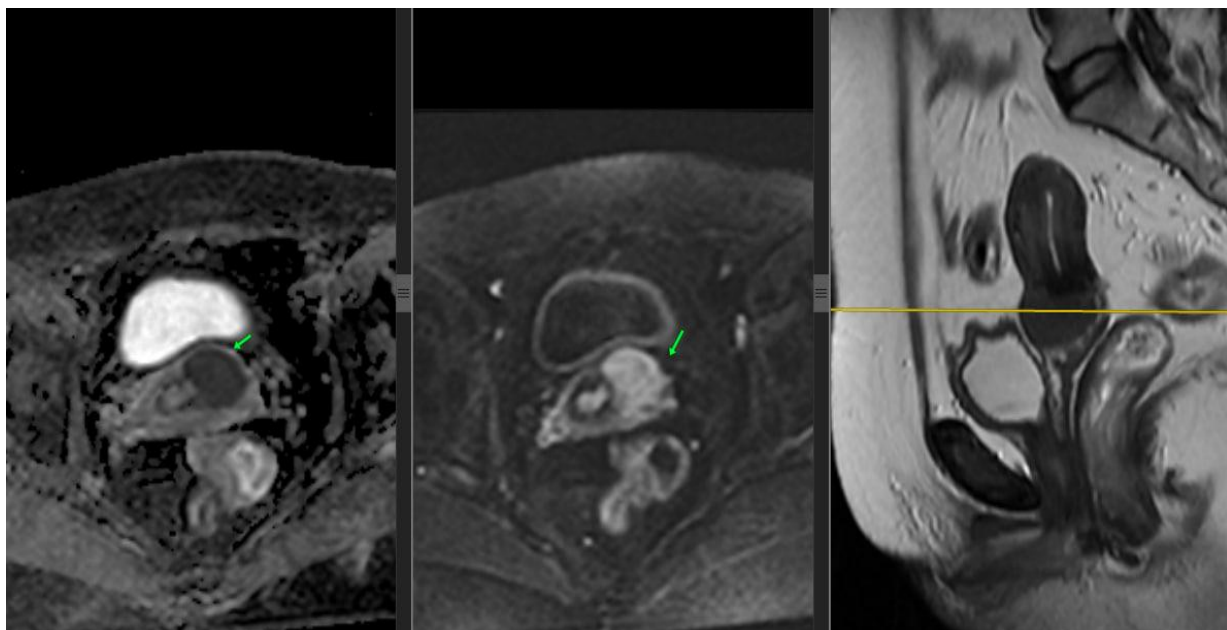
Примечание: р – статистическая значимость различия показателей до и после лечения (по Т-критерию Вилкоксона)

После проведения двух курсов НПХТ полное исчезновение опухоли зафиксировано у 5,5 % пациенток, что подтверждено отсутствием видимых признаков новообразования на повторных МРТ-изображениях. У 60,6 % пациенток наблюдалась частичная регрессия опухоли, а у 25,2 % пациенток процесс оставался стабильным, согласно результатам МРТ. В 8,7 % случаев

эффективность не отмечена, и эти больные в дальнейшем переведены на сочетанно- лучевое лечение. Полученные результаты были статистически значимыми ($p < 0,001$).

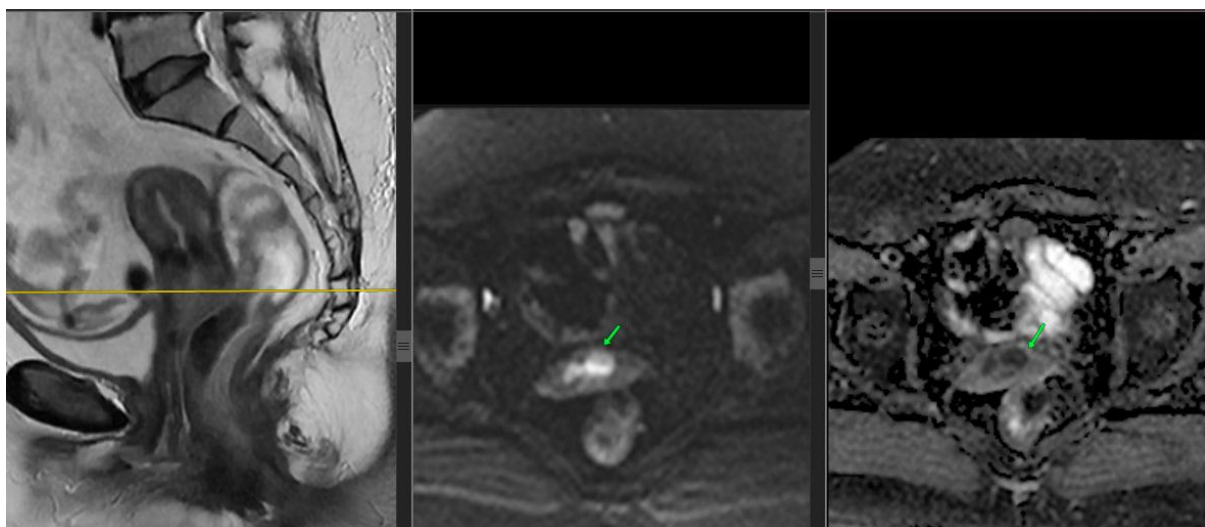
В результате последующего магнитно-резонансного обследования наблюдалось существенное уменьшение размеров опухоли. Так у больных с экзофитным ростом разница в размерах до и после НПХТ составила в среднем 59,2 %, тогда, как в случае с эндофитным ростом разница размеров первичной опухоли до и после НПХТ составила 38,5 %. Необходимо отметить, что у 5,5 % отмечалось отсутствие видимой опухоли на повторных МРТ-снимках и это были больные с экзофитным ростом опухоли. Тогда, как среди пациенток с изначально эндофитным ростом опухоли, после применения химиотерапии полного исчезновения опухолевой ткани не зафиксирована ни в одном из случаев. Это свидетельствует о том, что опухоли шейки матки с экзофитным ростом более успешно реагируют на лечение.

При полной регрессии новообразования на МР-изображения прекращалась визуализация типичного очага усиленного сигнала на T2-ВИ. В 4 из 7 случаев было зафиксировано полное восстановление гипоинтенсивного кольца стромы шейки матки, в 2 - наблюдалось его частичное восстановление. После полного исчезновения опухоли в 4 случаях не наблюдалось существенного уменьшения тканей в области шейки матки. Тем не менее, в 3 других случаях были зафиксированы как частичная, так и полная потеря задней губы шейки матки, сопровождающаяся выраженной атрофией матки (рисунки 4.5., 4.6., 4.7., 4.8.).



До лечения

Рисунок 4.5. - Sag T2 ВИ, Ах DWI. Пациентка 3., 42 л. Диагноз: РШМ T2b N₁M₀. Эндофитная форма, инвазией параметрия слева.



После лечения

Рисунок 4.6. - Sag T2 ВИ, Ах DWI. Та же пациентка после НХТ. Значительное уменьшение размеров опухоли в динамике, повышением значения коэффициента ADC, частичная регрессия

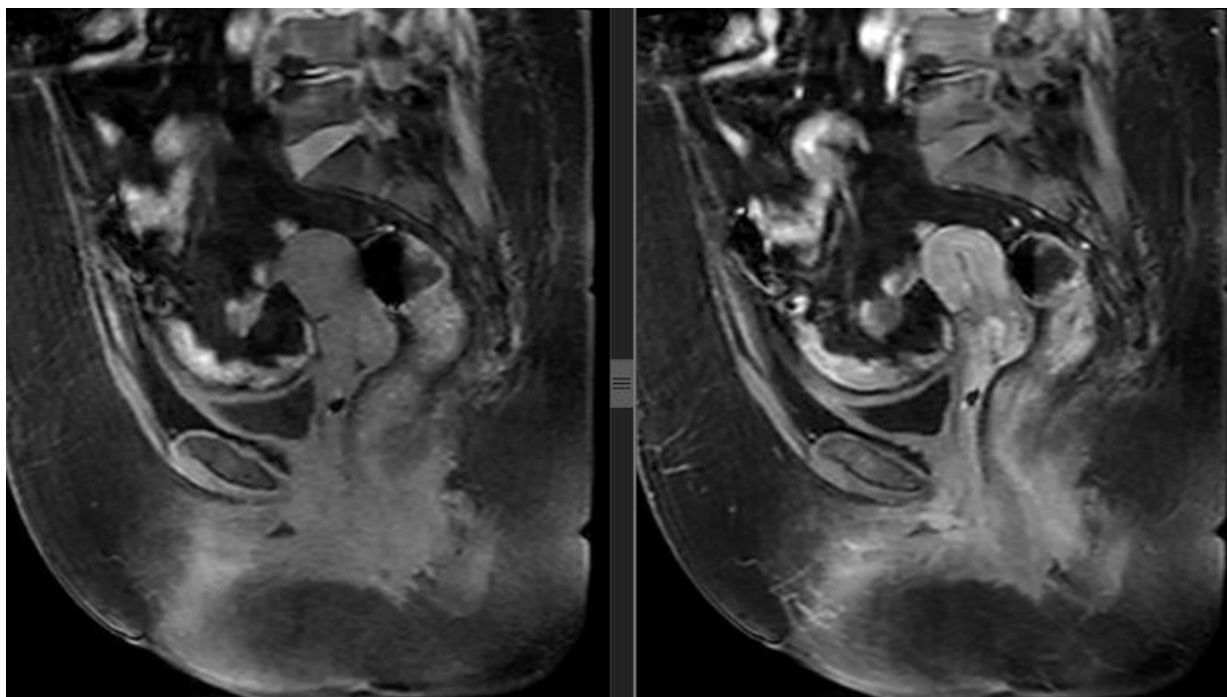


Рисунок 4.7. -Та же пациентка с в/в контрастированием. Имеется накопление контрастного вещества остатком опухоли в шейке матки и в/3 влагалища по передней стенке, частичная регрессия

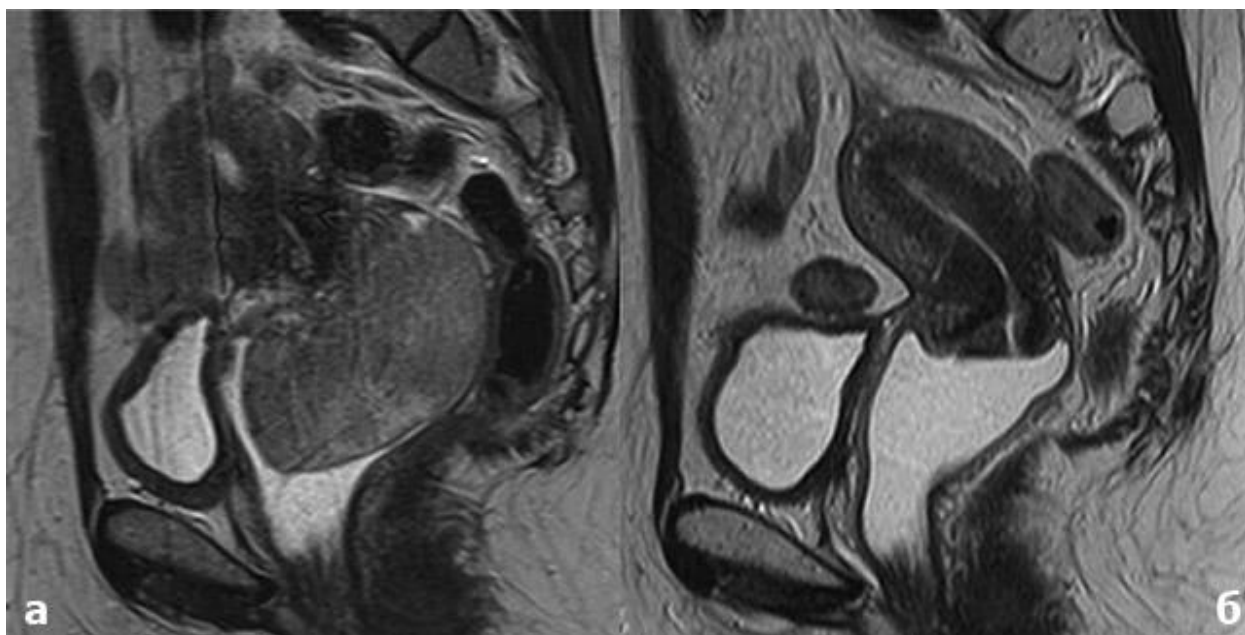


Рисунок 4.8. а, б. - T2 ВМ в сагиттальной проекции до и после проведения неoadъювантной химиотерапии (полная резорбция опухоли)

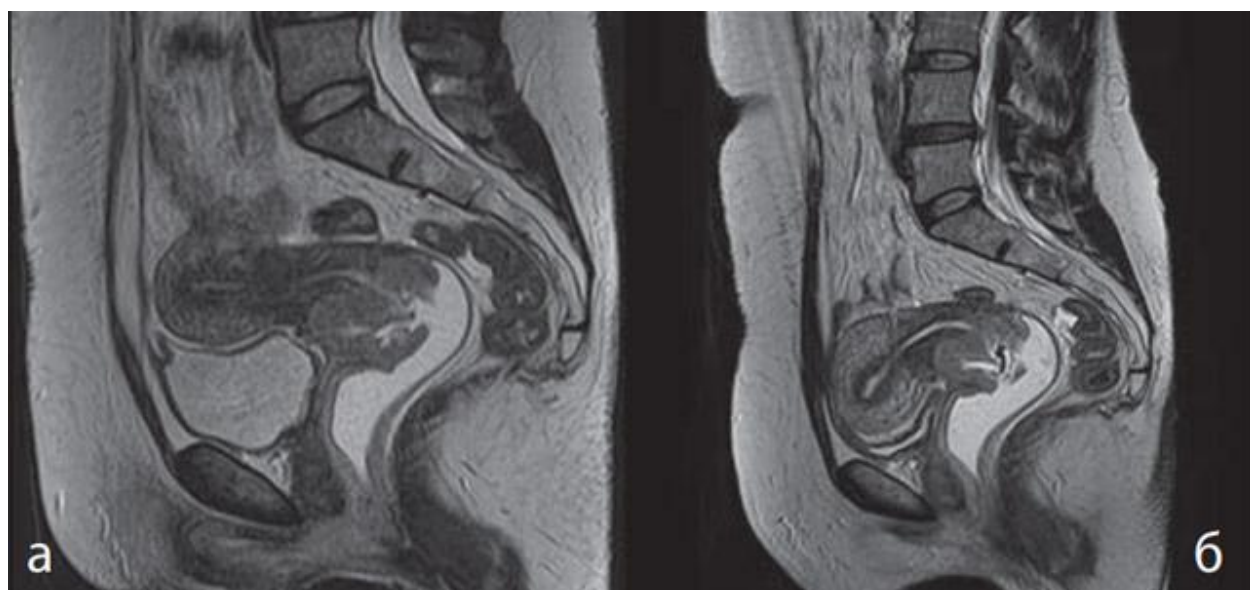


Рисунок 4.9. а, б. - РШМ III стадии, Sag T2 ВИ до и после проведения неoadьювантной химиотерапии

Анализ зависимости степени регрессии опухолевого процесса от стадии распространения заболевания показал, что наилучшие результаты были достигнуты у пациенток на стадии T2bN0-1M0 с регрессией опухоли в 49,8 % ($p < 0,001$). Однако анализ дисперсии данных по регрессии опухоли выявил более высокий процент полной регрессии у пациенток на стадии T2aN0-1M0. В то же время, наименьшая степень регрессии, равная 28,4 %, была обнаружена среди пациенток с РШМ на стадии T3aN0-1M0 ($p < 0,001$). Таким образом, выявляется следующая закономерность, что чем более распространённость опухоли, тем хуже поддается лечению (таблица 4.4.).

Таблица 4.4. - Степень регрессии опухоли шейки матки после НПХТ в зависимости от стадии ($M \pm SD$)

Стадия опухолевого процесса	Средний размер опухоли, мм ³ (n=120)		P	% регрессии опухоли
	до лечения	после НПХТ		
IIa	34,9 ± 13,1	18,4 ± 8,3	<0,001	47,3
IIb	60,4 ± 16,9	30,1 ± 12,7	<0,001	49,8
III	68,6 ± 17,5	49,1 ± 15,2	<0,01	28,4

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения (по T-критерию Вилкоксона)

При значительном эффекте 88 пациентам произведена радикальная гистерэктомия по Вертгейму, из них 15 (83,3 %) со стадией IIa, 65 (80,2 %) со степенью распространения соответствующих IIb, и 8 (28,6 %) со стадией III.

В результате недостаточной эффективности НПХТ, 39 пациенткам (30,7 %) было предписано полное комплексное лучевое лечение. Из-за этого не удалось провести сравнение данных о стромальной инвазии для этой группы, и их результаты были исключены из общего анализа. Перед началом лечения, согласно исходным данным МРТ, глубина инвазии опухоли в строуму шейки матки колебалась от 0,5 мм до 67 мм. После проведения неoadъювантной химиотерапии, согласно данным МРТ, глубина стромальной инвазии составляла от 0 мм до 56 мм (таблица 4.5).

Таблица 4.5. - Размеры удаленной опухоли (согласно результатам МРТ- и патоморфологических анализов)

Метод исследования	Количество пациентов	Размер новообразования, мм
МРТ	41	19,4
Патоморфологический анализ	41	18,9

После НПХТ размеры опухолей, оцененные с использованием МРТ и патоморфологического анализа, оказались схожими по различным протоколам лечения, что указывает на однородность исследуемых групп пациентов.

В диагностике рака шейки матки с инвазией в параметрии, МРТ выявляет ключевые диагностические признаки. Одним из основных является нарушение целостности гипоинтенсивного кольца стромы с чётким наружным контуром, демонстрирующее высокую чувствительность (90,9 %), но ограниченную специфичность (53,8 %) и общую точность (64,8 %). Другой важный признак - изменение в кольце стромы, приводящее к узловатому или тяжистому внешнему контуру, с чувствительностью 72,7%, специфичностью 76,9% и

точностью 75,7 %. Наличие целостного гипointенсивного кольца стромы практически исключает параметральную инвазию в 93 % случаев.

До начала лечебного курса, по результатам МРТ, у 29,5 % обследованных (26 из 88) зафиксировали увеличение размеров тазовых лимфоузлов, превышающее 1 см в коротком измерении. После применения НАХТ, данный показатель уменьшился до 13,6 % (12 из 88). Такие лимфоузлы, чаще всего, локализовались вблизи или непосредственно под местом разделения общих подвздошных артерий. Метастазы в тазовых лимфоузлах были патоморфологически подтверждены у 29,5 % пациенток. Используя МРТ перед операцией, у 26 пациенток выявили метастатически изменённые лимфоузлы с диаметром по короткой оси от 1,4 до 2,7 см, при этом средний размер составил 2,2 см. В трёх случаях, где диагностика оказалась ложноположительной, размеры лимфоузлов колебались от 1,1 до 1,2 см. При ложноотрицательных результатах, обнаруженных у пятерых пациенток, размеры узлов находились в пределах от 5 до 8 мм. Только в 1 из 5 случаев ложноотрицательного результата МРТ лимфоузлы во время хирургического вмешательства были оценены как потенциально метастатически измененные.

Важно отметить, что сегодня не существует радиологической техники, способной с высокой специфичностью обнаруживать метастатические изменения в лимфоузлах. МРТ и КТ имеют сопоставимые диагностические способности в выявлении метастазов в лимфоузлах, однако показатели чувствительности этих методов сильно варьируют - в различных исследованиях они колеблются от 29 % до 86 %, что указывает на их ограниченную надежность в данной области диагностики.

Основным критерием для диагностики метастатического поражения тазовых лимфоузлов является размер узла, который превышает 1 см по короткой оси. Также, как отмечают некоторые исследователи, в том числе Susanna I. Lee и соавторы в 2018 году, для круглых лимфоузлов установлен специальный порог в 8 мм. В рамках нашего исследования было выявлено, что средний размер метастатически поражённых лимфоузлов на МРТ-

изображениях составляет 2,2 см. В случаях, когда результаты МРТ оказывались ложноположительными, размеры затронутых лимфоузлов обычно не превышали 1,2 см. В то время как при ложноотрицательных диагнозах размеры узлов были меньше 8 мм. Согласно данным других исследователей (Das S , Nameeduddin A., 2015), диагностическая чувствительность МРТ для выявления метастазов в тазовых лимфоузлах при РШМ варьируется от 30 % до 57 %. Специфичность этого метода, согласно тем же исследованиям, находится в пределах от 73% до 93 %.

4.3. Количественный анализ DWI МРТ изображений при раке шейки матки до неoadьювантной химиотерапии и после

Традиционная МРТ сталкивается с определёнными ограничениями, особенно в случаях, когда морфологические признаки раннего рецидива или остаточного заболевания смешиваются с нормальной анатомией таза. Интерпретация изображений, полученных на ранних этапах после терапии, представляет собой особую сложность. Это связано с тем, что микроокружение опухоли изменено под воздействием гипоксии, грануляционной ткани и отека. Остаточная опухоль может проявлять повышенную интенсивность сигнала на T2-взвешенных изображениях, что дополнительно усложняет диагностику.

Стандартная магнитно-резонансная томография (МРТ) имеет ограничения из-за высокого уровня ложноположительных результатов в случаях оценки остаточной опухоли, с чувствительностью и специфичностью порядка 80 % и 55 % соответственно. Известно, что в опухолях доморфологическим изменениям предшествуют изменения на молекулярном уровне, свидетельствующие о разрушении и гибели клеток, и которые поддаются более раннему обнаружению. Для уточнения диагноза и более точного предсказания реакции на лечение мы использовали диффузионно-взвешенную МРТ (DW-MRI) и МРТ с динамическим контрастным усилением (DCE-MRI). Эти методы позволяют более точно оценить структурные и функциональные изменения в тканях, улучшая обнаружение остаточной опухоли.

Диффузионно-взвешенная МРТ является методом функциональной визуализации, в котором контраст изображения зависит от степени ограничения диффузии молекул воды в тканях. Контрастность изображения при этом методе определяется за счёт внутренней разницы в ограничении движения молекул воды.

МРТ с динамическим контрастированием используется для исследования перфузии и кислородного насыщения тканей в микроокружении опухоли. Этот метод позволяет оценить уровень гипоксии, что может служить ценным прогностическим инструментом для выбора тактики лечения. Сосредоточение внимания на применении динамического контрастно-усиленного МРТ (DCE-MRI) в качестве прогностического биомаркера перфузии демонстрирует значимые результаты (рисунок 4.10.). Исследования показали, что химиотерапия наиболее эффективна в случаях, когда опухоль демонстрирует высокую проницаемость тканей на динамических МРТ-изображениях. Опухоли с высокой проницаемостью лучше поддаются лечению.

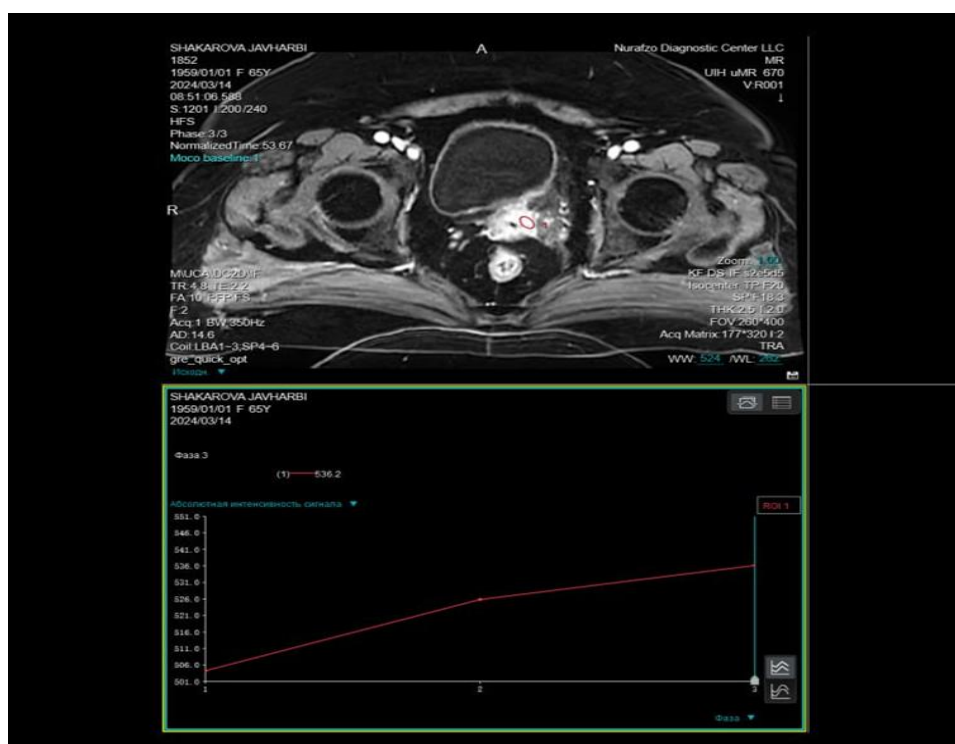


Рисунок 4.10. - РШМ T2b, после ПХТ. Ах T1 fs3D quick. Кривая накопления контрастного вещества, по нарастании, формированием плато.

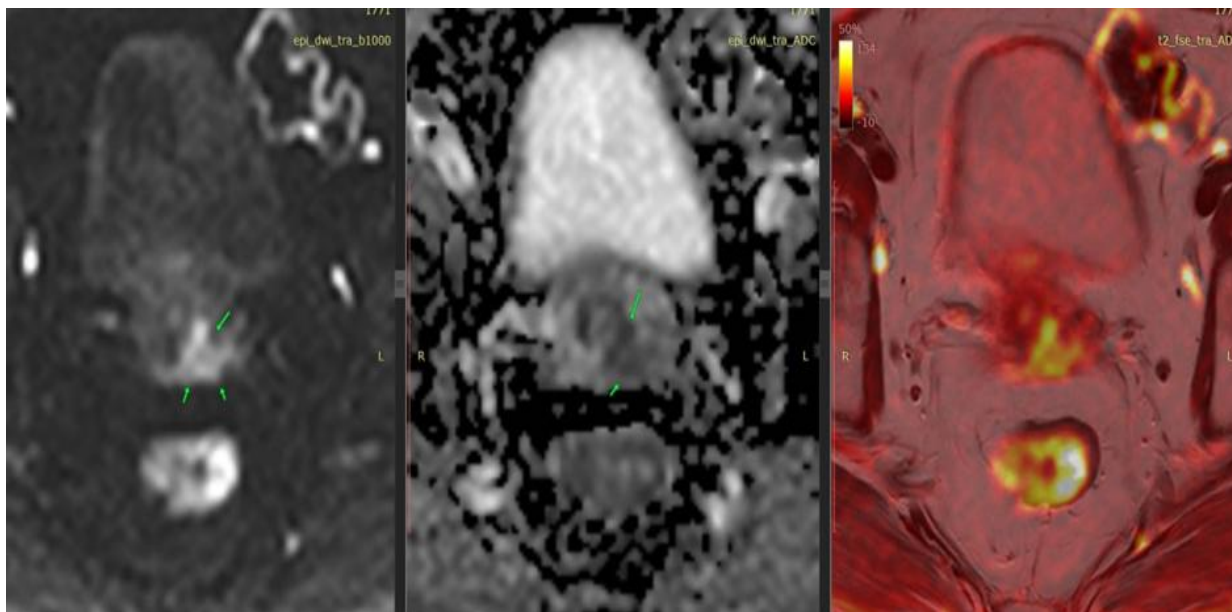


Рисунок 4.11. МРТ малого таза (а, б, с) у пациентки с раком шейки матки Па; а DWI b-1000, б - ADC map. с T2 ИП (F) с программами цветовой карты наложения. На карте ADC (б) видно ограничение диффузии (обозначено стрелкой), с повышением значения ADC до $960 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$ относительно исходного уровня МРТ

Основной показатель, используемый для количественной оценки микроокружения опухоли - это кажущийся коэффициент диффузии (ADC), рассчитываемый на основе серий измерений с различными b-значениями. Изменения среднего значения ADC в раке шейки матки, наблюдаемые до и после химиотерапии, служили индикатором раннего терапевтического ответа. Таким образом, DW-MRI позволял оценивать изменения в клеточности опухоли во времени, что делает этот метод важным инструментом для мониторинга эффективности лечения.

Первоначальные результаты МРТ, а также данные, полученные после неoadъювантной химиотерапии, были сопоставлены с начальными значениями кажущегося коэффициента диффузии (ADC). Это сравнение позволило оценить изменения в структуре опухолевой ткани, а также проследить динамику ответа на проведённое лечение.

Первоначальные данные показали, что среднее значение кажущегося коэффициента диффузии (ADC) для всех пациенток было в среднем $820 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$.

Таблица 4.6. – Показатели коэффициента диффузии до лечения (n=60)

Группа	Коэффициент диффузии
II А (n=15)	$956,7 \pm 7,4$
II В (n=25)	$849,4 \pm 8,5$
III (n=20)	$667,9 \pm 7,4$
p ₁	<0,001
p ₂	<0,001
p ₃	<0,001

Примечание: p₁ – статистическая значимость различия показателей между группами II А и II В, p₂ – между группами II А и III, p₃ – между группами II В и III (по U-критерию Манна-Уитни)

Группа II А показала наивысший коэффициент диффузии ($956,7 \pm 7,4 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$), следующей идет группа II В с коэффициентом $849,4 \pm 8,5 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$, и наименьший коэффициент наблюдался в группе III ($667,9 \pm 7,4 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$). Статистическая значимость различий коэффициентов диффузии между группами II А и II В, II А и III, а также II В и III является высокой (p < 0,001 для всех сравнений), что указывает на значительное различие между группами перед лечением (таблица 4.6.).

После завершения неoadъювантной химиотерапии у 38 из 60 женщин было зафиксирована регрессия опухоли с увеличением среднего значения ADC до $74,3 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$ относительно исходного уровня. Наибольшая разница в значениях ADC начальной и после неoadъювантной химиотерапии зафиксирована у больных с III стадией и составила $107,6 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$. Т.е. эти больные демонстрировали лучшие показатели после НАПХТ. Это были пациентки, которые и клинически продемонстрировали значительную регрессию опухоли на следующем этапе лечения прооперированы. Таким образом прослеживается корреляция между клиническими показателями и значениями кажущегося коэффициента диффузии (ADC).

Стандартные МРТ-изображения анализировались с целью оценки размеров опухоли, характеристик сигналов на T1- и T2-взвешенных последовательностях, степени локального распространения опухолевого процесса и состояния лимфатических узлов. Стадирование опухолей проводилось в соответствии с классификацией FIGO, основываясь на данных визуализации. Лимфоузлы рассматривались как поражённые метастазами, если их размер по короткой оси достигал или превышал 10 мм.

В ходе исследования осуществлялся анализ диффузионно-взвешенных изображений на МРТ, на которых зоны опухолевого поражения и расширенные лимфатические узлы выделялись из-за повышенной интенсивности сигнала при высоких значениях b-параметра ($b = 1000 \text{ сек/мм}^2$). Пониженная интенсивность на соответствующих картах ADC свидетельствовала о сниженной диффузии в этих областях.

После лечения в среднем коэффициент диффузии возрос во всех группах: II А ($986,0 \pm 6,2 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$), II В ($933,3 \pm 10,1$) и III ($776,5 \pm 7,9$). Различия между группами II А и II В ($p < 0,05$) оказались менее выраженными, чем до лечения, в то время как различия между группами II А и III и между II В и III сохраняли высокую статистическую значимость ($p < 0,001$). Таким образом, из полученных результатов вытекает вывод, что независимо от стадии заболевания проведённое лечение в неоадьювантном режиме показало значительную эффективность (таблица 4.7.).

Исследование изображений DW-MR у пациенток с РШМ показали, что опухолевая ткань имеет значительно более низкие значения кажущегося коэффициента диффузии (ADC) по сравнению с нормальной тканью. Проведённый нами анализ показал, что средние исходные значения ADC пациентов, входящих в группу исследования на МР-исследованиях, составили $824 \pm 0,1 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$. Тогда как в нормальной ткани этот показатель варьирует в диапазоне от 1330 до $2090 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$.

Таблица 4.7. – Показатели коэффициента диффузии ADC ($\times 10^{-6}$ мм²/с) после лечения (n=60)

Группа	Коэффициент диффузии
II А (n=15)	986,0±6,2
II В (n=25)	933,3±10,1
III (n=20)	776,5±7,9
p ₁	<0,05
p ₂	<0,001
p ₃	<0,001

Примечание: p₁ – статистическая значимость различия показателей между группами II А и II В, p₂ – между группами II А и III, p₃ – между группами II В и III (по U-критерию Манна-Уитни)

Вариации в средних показателях ADC при лечении РШМ могут указывать на ранний терапевтический эффект химиотерапии. Эти изменения, фиксируемые в процессе и по завершении химиотерапевтического курса, могут служить предиктором эффективности лечения. Повышение среднего ADC свидетельствует о возможных положительных изменениях в опухолевой ткани, что позволяет использовать эти данные для прогнозирования эффективности лечения. В рамках проведённого исследования было зафиксировано, что у пациентов после проведённой неоадьювантной химиотерапии средние значения ADC возросли на $73,9 \times 10^{-6}$ мм²/с по сравнению с исходными данными. Несмотря на то, что в среднем значение ADC при РШМ стадии IIa возросло на 30×10^{-6} мм²/с, разброс значений ADC после неоадьювантной химиотерапии варьировал от $972,2 \times 10^{-6}$ мм²/с до $1500,3 \times 10^{-6}$ мм²/с. Сравнение показателей коэффициента диффузии в группе II А до ($956,7 \pm 7,4$) и после лечения ($986,0 \pm 6,2$) показывает статистически значимое увеличение ($p < 0,001$).

Среднее значение ADC при РШМ IIb стадии после НПХТ выросло на 84×10^{-6} мм²/с. С исходным средним значением $849,4 \pm 8,5 \times 10^{-6}$ мм²/с до $933,3 \pm 10,1 \times 10^{-6}$ мм²/с ($p < 0,001$) после лечения. Увеличение статистически достоверно.

Группа III стадии РШМ демонстрирует существенное улучшение коэффициента диффузии от $667,9 \pm 7,4 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$ до $776,5 \pm 7,9 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$ ($p < 0,001$) после лечения. Статистическая разница составила $109 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$ (таблица 4.8.).

Таблица 4.8. Значение кажущегося коэффициента диффузии ADC ($\times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$) у больных РШМ до лечения и после НПХТ

Степень	Значение ADC до лечения	Значение ADC после лечения	Разница значений ADC	P
IIa	$956,7 \pm 7,4$	$986,0 \pm 6,2$	29,3	$< 0,001$
IIb	$849,4 \pm 8,5$	$933,3 \pm 10,1$	83,9	$< 0,001$
III	$667,9 \pm 7,4$	$776,5 \pm 7,9$	108,6	$< 0,001$

Таким образом проведённый анализ изменений значений ADC показал лучшие результаты в группе III, где эффективность проведённого лечения составила $109 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$. Все эти больные были прооперированы ввиду хорошей эффективности от проведённой химиотерапии. Однако изучение ADC карт больных с незначительным клиническим эффектом в этой группе пациенток показало незначительную разницу. У 4 больных, которые в последующем, ввиду незначительного эффекта от проведённых курсов ПХТ, получили полный курс сочетанно-лучевую химиотерапию среднее значение ADC составило $701 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$. Полученные результаты карт ADC коррелируют с клиническими данными (степенью регрессии опухоли).

Осевое диффузионно-взвешенное изображение и связанная с ним карта ADC демонстрируют область поражения шейки матки с высокой яркостью на DWI и низкой на карте ADC, что указывает на ограниченную диффузию с средним значением ADC равным $590 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$. Кривая временной интенсивности (TIC(F)), полученная после размещения области интереса (ROI) над пораженной зоной, отображает начальное усиление сигнала с последующим уменьшением в поздней фазе исследования (рисунок 4.12.А,Б).

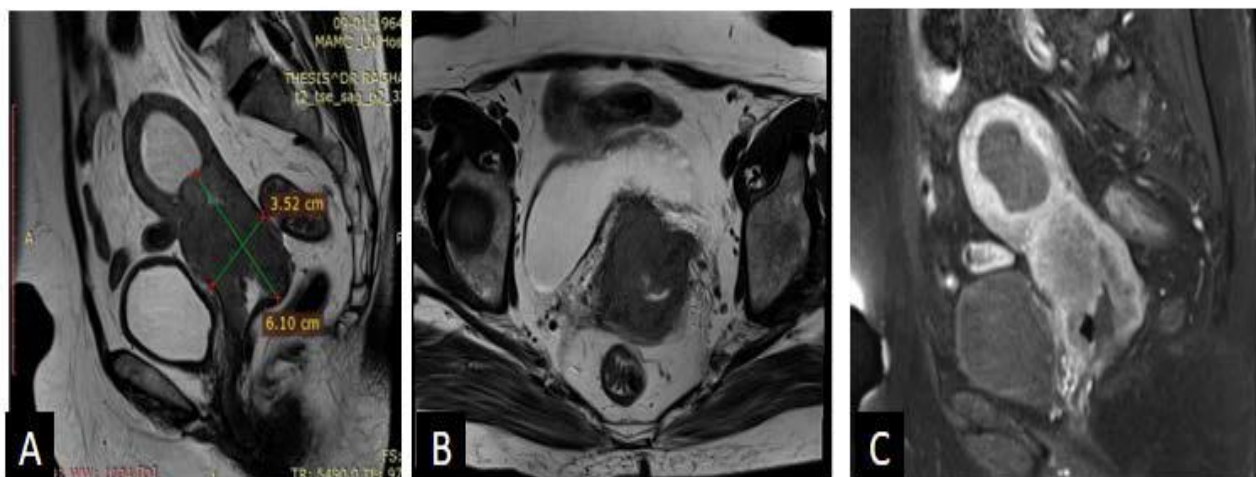


Рисунок 4.12.А - Исходная МРТ (А-С): На сагиттальных Т2 ВИ (А) и аксиальных Т2 ВИ (В) МРТ малого таза обнаружено опухолевое поражение в области шейки матки, проникающее в верхнюю часть влагалища и параметрии с двух сторон. На контрастных изображениях (С) видно, что данное поражение характеризуется неоднородным усилением сигнала.



Рисунок 4.12.Б На осевых диффузионно-взвешенных изображениях (D) и соответствующих картах ADC (E) поражение показывает ограничение диффузии зоне поражения с средним значением ADC равным $590,0 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$. Кривая интенсивности сигнала (TIC) (F) отображает начальное усиление с последующим плато и уменьшением интенсивности в более поздней фазе исследования.

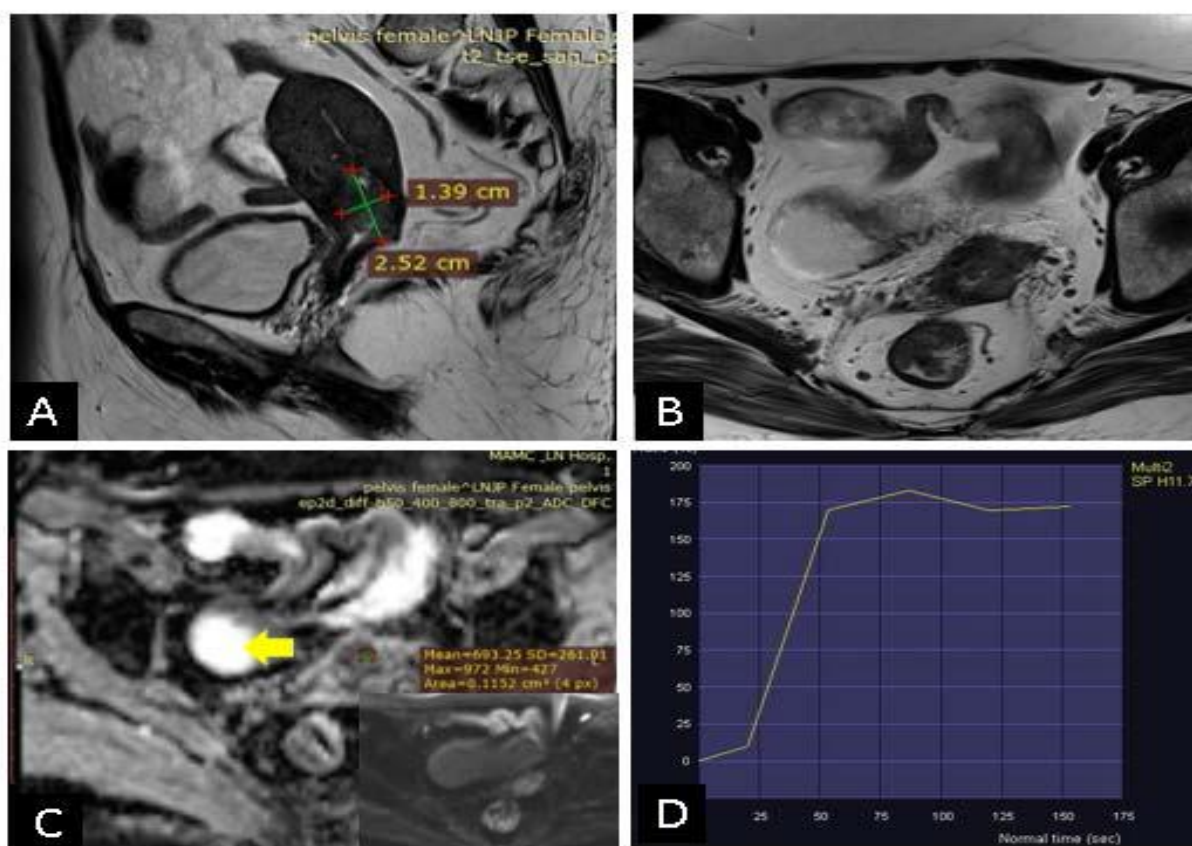


Рисунок 4.13. -Та же больная. МРТ после химиотерапии (А-Д): Сагиттальные (А) и аксиальные (В) Т2 ВИ демонстрируют уменьшение размера опухоли шейки матки в сравнении с первичным сканированием. На карте ADC (С) видно ограничение диффузии (обозначено стрелкой), с повышением значения ADC до 690×10^{-6} мм²/с относительно исходного уровня МРТ. Кривая временной интенсивности (ТIC(Д)) показывает плато усиления сигнала

После курса химиотерапии оценка эффективности лечения с помощью МРТ включала анализ изменений в размерах опухоли, значениях аппарентного коэффициента диффузии (ADC) и характеристиках контрастного усиления. Эти параметры сравнивались с исходными показателями, чтобы определить степень терапевтического ответа на проведённое лечение. (рисунок 4.14.).

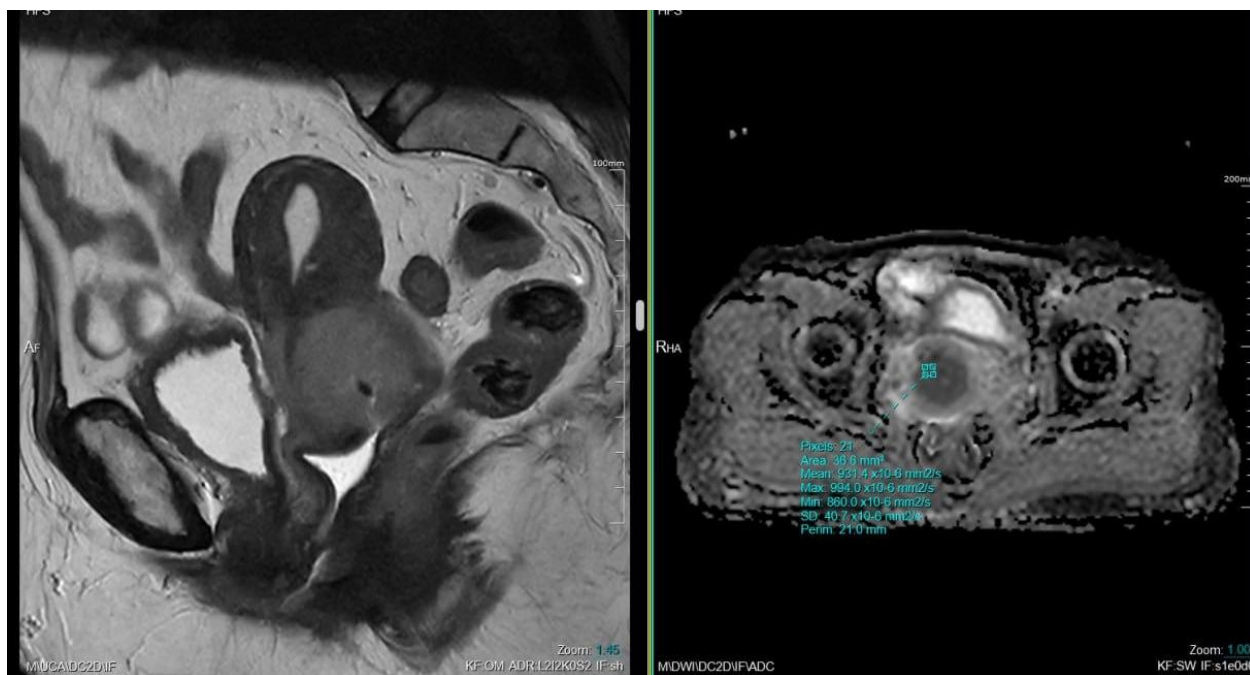


Рисунок 4.14. - РШМ ТПб, эндофитный рост с коэффициентом диффузии $931 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$ (до лечения)



Рисунок 4.15. - Та же больная после ПХТ с коэффициентом диффузии $1038.0 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$. Частичная регрессия (после лечения)

В ходе исследования сравнивали показатели диффузионно-взвешенной МРТ (DW-MRI) и коэффициента диффузии (ADC) до начала химиотерапии и

через три недели после её начала, чтобы подтвердить изменения в тканях под воздействием лечения (рисунок 4.15.). После завершения курса неoadъювантной полихимиотерапии и полной регрессии опухоли средние значения ADC в DW-MRI увеличились до $1038 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$ ($p < 0,05$). Было обнаружено, что у пациентов с хорошим откликом на лечение средние значения ADC повышались значительно больше, чем у тех, у кого эффект от терапии был незначительным. Эти ранние изменения в значениях ADC могут использоваться для прогнозирования результатов лечения и планирования дальнейшей терапии. Небольшое увеличение значений ADC может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе, что позволяет вовремя перейти к более агрессивным методам лечения.

Таким образом, значения коэффициента диффузии ADC могут изменяться в зависимости от стадии распространения опухолевого процесса при РШМ и могут служить важным маркером эффективности проведённой химиотерапии. Эти значения имеют значительное прогностическое значение, поскольку изменения ADC часто коррелируют с клеточной плотностью и структурной изменчивостью тканей, что позволяет оценить ответ ткани на химиотерапевтическое лечение.

Увеличение значения ADC обычно указывает на уменьшение клеточной плотности в результате успешной химиотерапии, в то время как отсутствие значительных изменений может свидетельствовать о резистентности опухоли к применяемому лечению. Поэтому регулярное измерение ADC в ходе лечения рака шейки матки может предоставить ценную информацию о динамике заболевания, помогая адаптировать и оптимизировать терапевтические подходы для достижения наилучших клинических исходов.

РЕЗЮМЕ

Проведённый количественный анализ диффузионно-взвешенных МРТ-изображений (DWI-MRI) у пациенток с местнораспространённым раком шейки матки до и после проведения неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) позволил

объективно оценить динамику структурных и функциональных изменений опухолевой ткани. Полученные данные продемонстрировали, что изменения кажущегося коэффициента диффузии (ADC) отражают степень терапевтического ответа опухоли на лечение.

Средние исходные значения ADC для всей исследуемой группы составили 820×10^{-6} мм²/с, что существенно ниже показателей нормальной ткани шейки матки ($1330\text{--}2090 \times 10^{-6}$ мм²/с). После проведения НАХТ отмечено статистически значимое повышение ADC у всех пациенток ($p < 0,001$), что свидетельствует о снижении клеточной плотности и формировании зон некроза и фиброза в ответ на лечение.

В группе ПА стадии значение ADC возросло с $956,7 \pm 7,4$ до $1065,3 \pm 6,2 \times 10^{-6}$ мм²/с, в группе ПВ - с $849,4 \pm 8,5$ до $933,3 \pm 10,1 \times 10^{-6}$ мм²/с, а в группе III стадии - с $667,9 \pm 7,4$ до $697,2 \pm 7,9 \times 10^{-6}$ мм²/с. Наибольший прирост ADC зафиксирован у больных III стадии, где средняя разница составила 109×10^{-6} мм²/с, что отражает выраженную терапевтическую реакцию. Эти данные согласуются с клиническими результатами, согласно которым именно у этой группы отмечены наиболее выраженные признаки регрессии опухоли и высокая частота последующего хирургического вмешательства.

Корреляционный анализ между показателями ADC и степенью клинического ответа выявил достоверную зависимость ($r = 0,71$; $p < 0,05$), подтверждающую диагностическую и прогностическую ценность данного параметра. У пациенток с незначительным эффектом от НПХТ ($n = 4$) увеличение ADC было минимальным (до 701×10^{-6} мм²/с), что согласуется с отсутствием клинической регрессии и необходимостью перехода к комбинированной химиолучевой терапии.

Таким образом, результаты исследования демонстрируют, что повышение ADC после химиотерапии является надёжным маркером положительного терапевтического ответа, а динамика изменения коэффициента диффузии может использоваться для раннего прогнозирования эффективности лечения. При этом DW-MRI, в сочетании с динамическим контрастным МРТ,

обеспечивает комплексную характеристику опухолевого микроокружения - перфузии, гипоксии и клеточной плотности, - что значительно повышает точность оценки остаточной опухоли и снижает вероятность ложноположительных интерпретаций стандартных морфологических МРТ-снимков.

В целом, количественная оценка ADC должна рассматриваться как объективный неинвазивный биомаркер эффективности неoadъювантной химиотерапии при раке шейки матки, что позволяет индивидуализировать терапевтическую тактику, оптимизировать объём последующих вмешательств и прогнозировать исход заболевания.

4.4. Диагностическая ценность проведённых методов исследования

В данной главе приводятся исследования, демонстрирующие диагностическую ценность магнитно-резонансной томографии и измеряемого коэффициента ADC MRI.

У 88 пациенток с диагнозом рака шейки матки IIa, IIb и III стадий была проведена коррекция стадирования опухоли на основе результатов хирургической ревизии и гистологического анализа операционных препаратов. Сравнение данных, полученных с помощью МРТ, о размере опухоли, её стадии, характере роста и степени распространённости, с результатами после операции показало совпадение у 65 из 88 оперированных женщин, что составляет 73,6 %.

Из 88 пациенток, подвергшихся оперативному лечению рака шейки матки, у 65 (73,6 %) результаты МРТ точно соответствовали глубине опухолевой инвазии, выявленной в ходе послеоперационного гистологического анализа. Гистологическое подтверждение показало, что у 7 пациенток глубина инвазии не превышала 5 мм, что свидетельствует о истинно отрицательных (ИО) результатах. Однако в некоторых случаях МРТ-исследование завышало степень распространения опухоли по сравнению с гистологическими данными, то есть результаты МРТ были ложноположительными (ЛП). В дополнение к этому, послеоперационное гистологическое исследование у 8 пациенток

выявило более глубокую инвазию, чем было оценено с помощью МРТ, что указывает на ложноотрицательные (ЛО) результаты (таблица 4.9.).

Таблица 4.9. - Показатели распространённости опухоли с учетом МРТ и послеоперационного гистологического анализа (n=88)

Показатель	Количество
Истинно положительный (ИП)	65
Истинно отрицательный	7
Ложно положительный	8
Ложно отрицательный	8

Показателями характеризующие точность диагностических исследований являются чувствительность, специфичность и точность.

Расчёт статистических показателей для диагностических характеристик осуществлялся с использованием следующих формул:

- чувствительность = $\text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО})$,
- специфичность = $\text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛП})$,
- точность = $(\text{ИП} + \text{ИО}) / (\text{ИП} + \text{ЛО} + \text{ИО} + \text{ЛП})$,
- прогностическая ценность положительного результата = $\text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛП})$,
- прогностическая ценность отрицательного результата = $\text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛО})$.

Таблица 4.10. - Диагностическая эффективность МРТ в оценке местной распространённости рака шейки матки (n = 88)

Показатель информативности (%)				
Чувствительность	Специфичность	Точность	ПЦПР	ПЦОР
89,04	43,7	81,8	89	46,6

Анализ результатов диагностики РШМ позволил выявить основные причины гипо- и гипердиагностики при оценке степени распространённости заболевания. Выяснилось, что гипердиагностика в оценке глубины инвазии и

размеров опухоли часто вызвана наличием перифокального отека и воспалительной инфильтрации, что создаёт сложности при дифференциации опухолевых и воспалительных изменений в параметриях.

MPT показала себя эффективным инструментом в решении этой задачи: диагностическая точность метода составила 81,8 %, чувствительность достигла 89,04%, однако специфичность оказалась низкой - 43,7 %. Несмотря на невысокую специфичность, метод имеет высокую отрицательную предсказательную ценность (46,6 %) и положительную предсказательную ценность (89 %), что делает его ценным инструментом в комплексной диагностике РШМ (таблица 4.10.).

Аналогичное исследование проведено по данным ADC карт при DWI исследовании.

Изучение диагностической ценности анализа, кажущегося коэффициента (ADC) и хирургической ревизии показало следующее (таблица 4.11.):

Таблица 4.11. -Диагностические показатели эффективности хирургической ревизии

Показатель	Количество
Истинно положительный (ИП)	56
Истинно отрицательный (ИО)	2
Ложно положительный (ЛП)	1
Ложно отрицательный (ЛО)	1

Из 60 пациенток, которым проведён анализа, кажущегося коэффициента (ADC) и хирургической ревизии истинно положительные результаты оказались у 56 больных. Истинноотрицательные показатели, когда значения ADC были максимально приближены к показателям при опухолево неизменной ткани шейки матки составили – 2. Ложноположительные результаты, когда значения ADC были низкими, тогда как по результатам патоморфологического исследования регрессия опухоли была значительной, составили- 1. Ложноотрицательные значения (значения ADC были максимально приближены

к норме, а при исследовании операционного материала опухоль была значительных размеров) – 1 (таблица 4.12.).

Таблица 4.12. - Диагностическая эффективность кажущегося коэффициента (ADC) и хирургической ревизии в оценке местной распространённости рака шейки матки (n=60)

Показатель информативности (%)				
Чувствительность	Специфичность	Точность	ПЦПР	ПЦОР
96,5	66,6	96,9	98,2	66,6

Таким образом, сравнительный анализ изучения диагностической ценности рутинной МРТ и измеряемого коэффициента ADC МРТ показал, что

DWI с построением ADC-карт обладают высокой чувствительностью (96,5 %), специфичностью (66.6 %) и точностью (96,9 %) в диагностике РШМ (таблица 4.12).

DWI с построением ADC перед началом лечения демонстрирует значительный потенциал как прогностический фактор. Это открывает возможности для его использования в раннем прогнозировании эффективности терапии и индивидуализации подходов к лечению РШМ.

В диагностике РШМ была впервые использована методика полуавтоматического определения контуров, которая позволяет быстро и точно оценить коэффициент аппарентной диффузии (ADC) опухоли перед началом лечения. Диффузионно-взвешенная визуализация (DWI), доступная на большинстве современных аппаратов МРТ, осуществляется без применения контрастных средств или радиоактивных изотопов, обеспечивая безопасность повторных обследований без риска радиационной нагрузки. Такая техника является ключевой для оценки эффективности терапевтических вмешательств. Карты ADC предоставляют детальные данные о клеточной активности опухоли,

что выделяет их как значимый прогностический биомаркер в ходе химиотерапии при РШМ.

ГЛАВА 5. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рак шейки матки (РШМ) относится к числу социально значимых онкологических патологий, занимая в структуре всех злокачественных новообразований, выявляемых у женщин, четвёртое место, а среди всего населения - восьмое [85, с. 229; 60, с. 28; 135, с. 12]. По данным J. Ferlay и соавт., «в 2022 году рак шейки матки является четвёртым по частоте онкологическим заболеванием у женщин как по заболеваемости, так и по смертности во всём мире, с расчётным числом около 660 000 новых случаев и 350 000 смертей» [85, с. 229].

Несмотря на значительные успехи в борьбе с РШМ, такие как разработка эффективных методов скрининга, выявление этиологических факторов, профилактика через вакцинацию, а также усовершенствованные методики хирургического и лучевого лечения-проблемы всё ещё существуют. Уровень запущенных стадий болезни по-прежнему достигает 50%, а годовичная летальность составляет 17,8%.

Точность диагностического стадирования критически важна, поскольку данные, полученные на этапе диагностики, непосредственно определяют стратегию лечения. По данным ряда исследователей, вероятность ошибок при клиническом стадировании РШМ может достигать 34–39%, что кардинально влияет на выбор лечебной тактики и подчёркивает необходимость совершенствования диагностических методик [89, с. 309; 96; 40, с. 120]. S. Patel и соавт. констатируют, что «клиническое стадирование рака шейки матки сопровождается диагностическими ошибками, достигающими 25% на ранних стадиях (I–II) и 65–90% на поздних стадиях (III–IV)» [89, с. 309].

Радиотерапия традиционно используется в качестве первичного метода лечения местно-распространённого РШМ. Хотя на сегодняшний день существует значительное число различных протоколов лучевой терапии, добиться существенного снижения смертности не удаётся. Д.Л. Оводенко и соавт. указывают, что «пятилетняя выживаемость пациенток при IIb стадии

РШМ составляет 63,1%, при IIIa - 44,5%, при IIIb - лишь 31,5%» [47, с. 82]. Современные методы лечения и оснащение центров лучевой терапии играют ключевую роль в исходах борьбы с заболеваниями.

В последние два десятилетия ведущие медицинские учреждения усилили включение химиотерапии в комплексные стратегии лечения РШМ. Это позволило более широко применять хирургические вмешательства, особенно при местно-распространённых формах заболевания. Главная выгода от использования НАХТ заключается в её способности уменьшать размер и распространённость первичной опухоли до операции, снижая тем самым риск обнаружения метастазов в лимфоузлах. Противоопухолевые препараты, как известно, оказывают цитостатическое воздействие не только на первичную опухоль и региональные метастазы, но и способны влиять на отдалённые метастазы, что расширяет возможности терапевтического воздействия. Теоретические предпосылки для использования НАХТ включают эффективность доставки химиопрепаратов к опухоли через сосуды, не повреждённые лучевой терапией или хирургическим вмешательством [35, 53].

Однако, для выбора решения о втором этапе лечения необходимо четко определить следующие характеристики опухоли: первичный объём опухоли, инвазию в окружающие структуры, оценить регионарные лимфоузлы и оценить эти параметры после неоадьювантной лекарственной терапии.

MRT малого таза является признанным золотым стандартом как для определения уровня распространения опухолей шейки матки, так и для отслеживания их отклика на лекарственное лечение. Особенно ценно применение MRT после терапии, что позволяет анализировать реакцию опухоли и планировать последующие этапы лечения. Тем не менее, существует недостаток исследований, которые интегрируют оценки терапевтической эффективности с патоморфологическими и клиническими данными. В 2019 году Комитет по визуализации женского таза Европейского общества урогенитальной радиологии (ESUR) инициировал формирование рабочей группы с целью обновления и стандартизации рекомендаций по визуализации

рака шейки матки согласно классификации, FIGO 2018 [131]. В рамках этих рекомендаций, актуализированных ESUR, особое внимание уделяется использованию МРТ в первичной диагностике и наблюдении за динамикой изменений в опухоли, включая ДВИ и динамическое контрастное усиление [136].

Магнитно-резонансная томография в практике онкогинекологического отделения РОНЦ МЗ РТ в диагностике рака шейки матки используется с 2013 года. И за это непродолжительное время уровень диагностики, позволяющий наиболее точно определять степень распространённости опухолевого процесса значительно вырос. В свою очередь это позволило улучшить подходы к выбору лечения на различных стадиях РШМ.

Работа проведена в рамках проекта «Оптимизация методов диагностики и лечения рака шейки матки» отделения опухолей репродуктивной системы у женщин ГУ «Онкологического научного центра» Министерства Здравоохранения и Социальной защиты населения Республики Таджикистан.

Цель настоящего исследования явилось улучшение результатов лечения местнораспространённого рака шейки матки путем эффективного применения МРТ, с количественным анализом ДВ-МРТ в стадировании, оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии в планировании лечения.

Исследование включало анализ клинических данных 127 пациенток с местно-распространённым раком шейки матки (МРРШМ). Анализ результатов исследования проводился по проспективным данным. Критериями для включения женщин в исследование являлись: подтверждение диагноза морфологическими методами; пациентки, получающие лечение в амбулаторных либо стационарных условиях в ГУ «Республиканский онкологический научный центр» МЗиСЗН РТ в период с 2019 по 2023 годы.

Исследование показало, что все пациенты страдали от распространённой опухолевой активности, что негативно сказывается на прогнозе и качестве их жизни. В ходе анализа различных форм роста опухоли было выявлено, что экзофитная форма встречалась у 41 (32,32 %) больных МРРШМ, у 39 (30,7 %)-

эндофитная, смешанная – у 39 (30,7 %), язвенно-инфильтративная - у 8 (6,3 %) пациентов. Большинство участниц принадлежали к возрастной категории 51-60 лет.

Из 127 больных у 94 выявлен плоскоклеточный неороговевающий рак и в 24 случаях - плоскоклеточный ороговевающий рак, в 9 случаях – низкодифференцированный рак.

Для правильной интерпретации полученных изображений на МРТ шейки матки крайне важно иметь чёткое представление об анатомии этого органа и его окружающих структур.

На этапе предварительного обследования перед госпитализацией каждой женщине проводилось МРТ. В качестве ключевого параметра использовалось Т2-ВИ, которое признано эффективным инструментом в диагностике РШМ. Высокая контрастность мягких тканей на Т2-ВИ позволяет чётко отличить опухолевую ткань от стромы шейки матки и соседних тканевых структур, что способствует более точной диагностике и эффективному планированию лечения. На Т2-ВИ опухоль представлена гиперинтенсивным сигналом на фоне гипоинтенсивной стромы. При этом опухоль имеет вид патологического образования, исходящего из слизистой оболочки. При проведении бесконтрастной магнитно-резонансной томографии строма шейки матки проявлялась как неоднородная структура во всех случаях. В дополнение, у 65 % женщин обнаруживались ретенционные кисты шейки матки (O.Naboti). Изучение расположения опухоли, то в 121 случаях она была обнаружена в строме шейки матки, а в шести случаях - в цервикальном канале. Кроме того, измерение объёма опухоли перед началом лечения показало, что у 127 пациенток в стадии IIa средний объём опухоли составлял 34,9 см³, и IIb- 60,4 см³, а при III - 68,6 см³.

Распространённый рак шейки матки часто проявляется в виде смешанных форм роста первичной опухоли. Анализ анатомических форм роста опухоли шейки матки с помощью МРТ, проведённый среди 127 женщин с диагнозом РШМ на стадиях IIa до III, выявил следующее распределение типов роста:

экзофитная форма диагностирована у 18 (14,2 %) пациенток, эндофитная форма обнаружена у 62 (48,8 %) женщин, смешанная (экзо-эндофитная) форма встречалась у 39 (30,7 %) пациенток, а язвенно-инфильтративная форма была у 8 (6,3 %) пациенток.

Инвазия в параметральные ткани проявляется формированием нерегулярных клиновидных зон, которые отличаются сниженным сигналом на фоне повышенного сигнала от окружающего жира. Экстенсивная инфильтрация параметриев может приводить к одно- или двустороннему поражению мочеточников, что, в свою очередь, вызывает их расширение в верхних отделах. Диагностика состояния периферических лимфоузлов включает в себя анализ их расположения по отношению к близлежащим анатомическим структурам, таким как крупные кровеносные сосуды и параметральная клетчатка.

На основании результатов магнитно-резонансной томографии у 21 пациентки, у которых изначально был поставлен клинический диагноз рак шейки матки (РШМ) стадии IIА после гинекологического осмотра, дальнейшее стадирование показало, что начальный диагноз подтвердился только у 16 из них (9,4 % от общего числа обследованных), у 7 пациенток процесс соответствовал стадии IIВ, а у 2 пациенток - стадии III. Это свидетельствует о возможной недооценке степени распространения заболевания при первичном диагностировании. Среди 79 клинически подтверждённых случаев стадии IIВ, магнитно-резонансная томография подтвердила данную стадию у 65 пациентки, что составляет 82,3 % от всего числа пациентов. Исходя из данных магнитно-резонансной томографии, стадия III рака шейки матки была выявлена у 24 (18,9 %) пациенток, тогда как при гинекологическом осмотре эта же стадия была определена у 27 (21,2 %) пациенток. Это указывает на расхождение в диагностировании между двумя методами. Среди женщин, у которых изначально была клинически диагностирована стадия IIА, результаты МРТ показали, что у трех из них на самом деле присутствует стадия IIВ, у трех других - стадия III, а у одной пациентки - стадия IV. Результаты исследования

подтверждают значимую роль МРТ в точном стадировании РШМ, что имеет решающее значение для выбора стратегии лечения. В рамках исследования, где было рассмотрено 127 случаев, стандартные методы оценки местного распространения инвазивного РШМ показали ошибки в 14 случаях (11,1 %). В рамках этого же исследования МРТ-стадирование показало неточности в 6 из этих случаев (4,7 %). Из этих 14 ошибок, возникших при применении обоих методов, в 7 случаях диагностические ошибки были связаны с неправильной интерпретацией инфильтрации окружающих тканей, вызванной воспалительными процессами. Вследствие сопутствующего воспаления истинные границы первичной опухоли оказались размыты. Из 7 случаев гиподиагностики в 4 было клиническая недооценка инфильтрация сводов влагалища. В 3 случаях недооценена параметральная инвазия опухоли, что вероятно было связано с большими размерами самой первичной опухоли.

Таким образом, при проведённом исследовании, при использовании стандартной методики МРТ достоверно положительные (ДП) результаты, включающие клинические, морфологические и МР- картину при начальном стадировании, удалось получить у 105 больных. Ложноположительные (ЛП) результаты, когда по данным магнитно-резонансной томографии распространённость опухоли шейки матки бала завышена установлено в 8 случаях. Ложноотрицательные (ЛО), когда по клиническим данным стадия была завышена -5.

По результатам выполненного исследования информативность стандартной методики составила: чувствительность – 95 %, специфичность 46,6 %, точность – 88,2 %,

Оценка эффективности проведённой химиотерапии в неoadъювантном режиме была проведена всем пациенткам через 3 недели после последнего курса химиотерапии для решения вопроса о резектабельности новообразования. Клиническая оценка эффективности проведённой химиотерапии в неoadъювантном режиме показала, что такие клинические показатели, как кровянистые выделения до лечения наблюдались у 88,2 % пациенток, тогда как

к началу очередного этапа терапии эта частота сократилась до 21,3 %, и выделения были незначительными ($p < 0,001$). Одним из заметных симптомов в данной клинической картине являлись бели, или лимфорея, обусловленная инфильтрацией и деструкцией лимфатических сосудов стромы шейки матки. После курса химиотерапии наблюдалось существенное снижение этого явления - лимфорея уменьшилась почти в три раза, до 24,47 %, что также было достоверно ($p < 0,001$). Анализ жалоб пациентов при первичном обращении выявил наличие болевого синдрома у 74 % пациенток, в то время как на втором этапе лечения данный синдром был зафиксирован лишь в 18,1 % случаев, что является достоверным снижением ($p < 0,001$).

Оценка такого фактора, как резорбция опухоли после неоадьювантной химиотерапии по схеме ТС (паклитаксел плюс карбоплатин) на пациенток с МРРШМ (в стадии T2a-3N0-1M0) показали следующие результаты: у 21 (50,0 %) женщины наблюдалась полная резорбция опухоли. У 10 (23,8 %) женщин зафиксирована частичная регрессия опухоли, у 5 (11,9 %) женщин наблюдалась стабилизация процесса. У 6 (14,3 %) пациенток наблюдалось продолжение прогрессирования опухоли во время химиотерапии. Это проявлялось либо как сокращение объёма опухоли менее чем на 25 %, либо как полное отсутствие терапевтического ответа.

Из 127 пациенток, получивших неоадьювантную химиотерапию из-за значительного терапевтического эффекта, 88 подверглись расширенной экстирпации матки с придатками на втором этапе лечения. Всем прооперированным женщинам было проведено патоморфологическое исследование операционного материала. В злокачественных опухолях, подвергающихся предоперационной терапии, происходят морфологические изменения, которые гистологически отражаются признаками лечебного патоморфоза. Эти изменения проявляются в виде некроза, резорбции и фиброза в разной степени выраженности. Основным гистологическим параметром при оценке ответа опухоли на сегодня является объём сохранившихся жизнеспособных опухолевых элементов. Анализ лечебного реагирования

опухоли выявил высокую реактивность первичного рака шейки матки на применяемую неоадьювантную химиотерапию. Общий процент положительного отклика на терапию первичной опухоли составил 79,6 %. В этой группе умеренный патоморфоз зафиксирован в 55,7 % случаях. Незначительный патоморфоз первой и второй степени был выявлен у 23,9 % прооперированных женщин, в то время как у 20,4 % пациенток наблюдалось отсутствие терапевтического эффекта.

Оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии осуществлялась путём анализа результатов МРТ, проведённой дважды: первоначально для детализации стадии опухолевого процесса и затем через две недели после окончания 2-4 курсов химиотерапии, до проведения операции. В ходе предварительного МРТ-исследования у 41 пациентки был обнаружен экзофитный тип роста опухоли, причём у 18 пациенток размеры новообразования составляли более 4 см. До начала курса лечения размер опухолей варьировал от 10,6 до 30,5 см, со средним объёмом $55,1 \pm 19,6$ см³. После проведения курсов НАХТ размеры опухолей значительно уменьшились, находясь в пределах от 0 до 7,3 см, а средний объём сократился до $22,5 \pm 8,4$ см³. Средний показатель уменьшения опухоли составил 59,2 %, что указывает на высокую эффективность терапии. Различие в размерах опухоли до и после лечения было статистически значимым ($p < 0,001$).

Аналогичные исследования при эндофитном росте новообразования шейки матки составили до лечения в среднем $55,6 \pm 18,7$ см³. После НПХТ - $34,2 \pm 12,4$ см³. Разница в объёме опухоли до и после проведения НПХТ составила 38,5% см³. В результате последующего магнитно-резонансного обследования наблюдалось существенное уменьшение размеров опухоли было выявлено у больных с экзофитным ростом, когда разница в размерах до и после НПХТ составила в среднем 59,2%. Тогда, как в случае с эндофитным ростом разница размеров первичной опухоли до и после НПХТ составила 38,5%.

Анализ зависимости степени регрессии опухолевого процесса от стадии распространения заболевания показал, что наилучшие результаты были достигнуты у пациенток на стадии T2bN0-1M0 с регрессией опухоли в 49,8% ($p < 0,001$). Однако анализ дисперсии данных по регрессии опухоли выявил более высокий процент полной регрессии у пациенток на стадии T2aN0-1M0. В то же время, наименьшая степень регрессии, равная 28,4%, была обнаружена среди пациенток с РШМ на стадии T3aN0-1M0 ($p < 0,001$). Таким образом выявляется следующая закономерность, что чем более распространённость опухоли, тем хуже поддается лечению.

При значительном эффекте 88 пациенткам произведена радикальная гистерэктомия по Вертгейму, из них 15(83,3 %) со стадией IIa, 65(80,2 %) со степенью распространения соответствующих IIb, и 8(28,6 %) со стадией III.

В результате недостаточной эффективности НПХТ, 39 пациенткам (30,7 %) было предписано полное комплексное лучевое лечение. Из-за этого не удалось провести сравнение данных о стромальной инвазии для этой группы, и их результаты были исключены из общего анализа. Перед началом лечения, согласно исходным данным МРТ, глубина инвазии опухоли в строму шейки матки колебалась от 0,5 мм до 67 мм. После проведения неoadъювантной химиотерапии, согласно данным МРТ, глубина стромальной инвазии составляла от 0 мм до 56 мм

МРТ-исследования, проведённые после неoadъювантной химиотерапии с использованием контрастного усиления, показали лучшие результаты, поскольку позволяют дифференцировать нормальные, опухолевые и фиброзные ткани на основе их различных способностей накапливать контрастное вещество. Этот метод даёт возможность более детально анализировать васкуляризацию и физиологические процессы в поражённых областях, что позволило нам оценить уровень гипоксии. Опухоли с высокой проницаемостью лучше реагировали на лечение.

Основным критерием для диагностики метастатического поражения тазовых лимфоузлов является размер узла, который превышает 1 см по

короткой оси. Также, как отмечают некоторые исследователи, в том числе Susanna I. Lee и соавторы в 2018 году, для круглых лимфоузлов установлен специальный порог в 8 мм. В рамках нашего исследования было выявлено, что средний размер метастатически поражённых лимфоузлов на МРТ-изображениях составляет 2,2 см. В случаях, когда результаты МРТ оказывались ложноположительными, размеры затронутых лимфоузлов обычно не превышали 1,2 см. В то время как при ложноотрицательных диагнозах размеры узлов были меньше 8 мм. Согласно данным других исследователей, диагностическая чувствительность МРТ для выявления метастазов в тазовых лимфоузлах при РШМ варьируется от 30 % до 57 %. Специфичность этого метода, согласно тем же исследованиям, находится в пределах от 73 % до 93 %.

Стандартная магнитно-резонансная томография (МРТ) имеет ограничения из-за высокого уровня ложноположительных результатов в случаях оценки остаточной опухоли, с чувствительностью и специфичностью оценки остаточной опухоли, с чувствительностью и специфичностью. Для уточнения диагноза и более точного предсказания реакции на лечение мы использовали диффузионно-взвешенную МРТ (DW-MRI). Основным показателем, используемым для количественной оценки микроокружения опухоли - это ADC, рассчитываемый на основе серий измерений с различными b-значениями. Первоначальные результаты МРТ, а также данные, полученные после неоадьювантной химиотерапии, были сопоставлены с начальными значениями ADC. Это сравнение позволило оценить изменения в структуре опухолевой ткани, а также проследить динамику ответа на проведённое лечение.

Первоначальные данные показали, что среднее значение ADC для всех пациенток было в среднем $820 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$. После завершения неоадьювантной химиотерапии у 38 из 60 женщин было зафиксирована регрессия опухоли с увеличением среднего значения ADC до $74,3 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$ относительно исходного уровня. Наибольшая разница в значениях ADC начальной и после

неoadъювантной химиотерапии зафиксирована у больных с III стадией и составила $107,6 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$. Т.е. эти больные демонстрировали лучшие показатели после НАПХТ. Это были пациентки, которые и клинически продемонстрировали значительную регрессию опухоли и на следующем этапе лечения прооперированы. Однако изучение ADC карт больных с незначительным клиническим эффектом в этой группе пациенток показало незначительную разницу. У 4 больных, которые в последующем, ввиду незначительного эффекта от проведенных курсов ПХТ, получили полный курс сочетанно- лучевую химиотерапию среднее значение ADC составило $701 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$. Полученные результаты карт ADC коррелируют с клиническими данными (степенью регрессии опухоли).

Исследование изображений DW-MR у пациенток с РШМ показали, что опухолевая ткань имеет значительно более низкие значения ADC по сравнению с нормальной тканью. Проведенный нами анализ показал, что средние исходные значения ADC пациентов, входящих в группу исследования на МР-исследованиях, составили $824 \pm 0,1 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$. Тогда как в нормальной ткани было показано, что у больных, демонстрирующих благоприятные результаты лечения, средние значения ADC увеличивались более значительно по сравнению с теми, у кого эффект от проведенного лечения был незначительным. Эти ранние изменения в значениях ADC могут служить основанием для прогнозирования результатов терапии и планирования дальнейших лечебных мероприятий. Небольшая разница значений ADC может указывать на неблагоприятный прогноз, что позволяет своевременно перейти к более агрессивным методам лечения. Показатель варьирует в диапазоне от 1330 до $2090 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$.

Анализ эффективности диагностических методов показал, что среди 88 пациенток, перенесших оперативное лечение, у 65 (73,6 %) глубина инвазии опухоли была правильно определена с помощью МРТ. У 7 пациенток с РШМ, где инвазия составляла менее 5 мм, были получены истинно отрицательные (ИО) результаты. В то же время наблюдались ложноположительные (ЛП)

случаи, где МРТ показывала более высокую степень распространения опухоли, чем это было установлено при гистологическом исследовании. Ложноотрицательные (ЛО) результаты, при которых гистологический анализ выявил более глубокую инвазию, чем определил МРТ, отмечены у 8 пациенток с РШМ. Рассчитанная диагностическая точность МРТ составляет 81,8 %, чувствительность - 89,04 %, специфичность - 43,7 %, отрицательная прогнозируемая ценность - 46,6%, а положительная - 89 %.

Анализ диагностической ценности ADC в сочетании с данными хирургической ревизии показал следующие результаты. Истинно положительные результаты были зафиксированы у 56 пациенток. Истинно отрицательные показатели, когда значения ADC были максимально приближены к показателям при опухолево неизменной ткани шейки матки составили – 2. Ложноположительные результаты, когда значения ADC были низкими, тогда как по результатам патоморфологического исследования регрессия опухоли была значительной, составили - 1. Ложноотрицательные значения (значения ADC были максимально приближены к норме, а при исследовании операционного материала опухоль была значительных размеров) – 1.

DWI с построением ADC-карт демонстрирует высокие показатели в диагностике РШМ: чувствительность составляет 96,5 %, специфичность - 66,6 %, а общая точность - 96,9 %. Использование ADC-карт до начала лечения служит мощным прогностическим фактором, что позволяет рассматривать этот метод как перспективный для раннего прогнозирования эффективности терапии и адаптации лечебных схем под индивидуальные особенности пациента.

Полуавтоматическая методика нанесения контура, впервые использованная при РШМ, позволяет быстро и с высокой точностью определить показатели ABC опухоли перед началом лечения. Благодаря этой технологии, можно с минимальными затратами времени получить воспроизводимые данные, что значительно упрощает процесс оценки. ДВИ,

которые можно проводить с помощью большинства современных МРТ-аппаратов, осуществляются без использования контрастных веществ или радиоактивных изотопов. Это исключает радиационную нагрузку, позволяя безопасно повторять процедуру множество раз, что крайне важно для систематического контроля эффективности лечения, не угрожая здоровью пациентов и безопасности медицинского персонала.

Карты ADC предоставляют важные сведения о клеточной структуре опухоли, благодаря чему они становятся ценным прогностическим биомаркером в ходе химиотерапии рака шейки матки (РШМ).

Полученные результаты проведённого исследования позволят активно использовать комплексные подходы к диагностике, которые позволят правильно планировать лечения, что, несомненно, отразится на исходах заболевания.

МРТ в комплексе DWI с построением ADC-карт являются высокотехнологическими методиками. Внедрение в протокол исследования открывает новые возможности в оценке распространённости РШМ, а также в определении прогноза применяемой методики лечения. Это позволит определить и вовремя исключить малоэффективное лечение.

ВЫВОДЫ

1. МРТ является высокоинформативным методом для первичной оценки местной распространённости рака шейки матки (РШМ), обеспечивая точную визуализацию объёма опухоли, глубины стромальной инвазии и распространения на параметрий. Совпадение данных МРТ с послеоперационным гистологическим анализом составило 73,6%. Стандартная МРТ обладает высокой чувствительностью (89,04%) и точностью (81,8%) в оценке местного распространения РШМ, однако ее специфичность (43,7%) ограничена, главным образом, из-за трудностей дифференциальной диагностики между опухолевой инфильтрацией и перифокальными воспалительно-отёчными изменениями [1–А, 2–А, 6–А, 7–А, 8–А].
2. Проведение неоадьювантной химиотерапии по протоколу РС приводит к достоверному клиническому улучшению и объективной редукции опухолевого очага у большинства пациенток с местнораспространённым раком шейки матки. Совокупная частота объективного ответа (CR+PR) составила 73,8%, что подтверждает высокую чувствительность опухолей шейки матки к проводимой химиотерапии. Гистологическое исследование (степень лечебного патоморфоза) остаётся наиболее объективным критерием окончательной оценки эффективности НАХТ, подтвердившей положительный ответ на терапию у 79.6% пациенток [2–А, 9–А, 10–А].
3. МРТ продемонстрировала высокую диагностическую чувствительность (до 91%) в выявлении параметриальной инвазии и удовлетворительную точность (до 75%) при оценке лимфогенного распространения. Критерием оценки эффективности проведённого лечения по результатам МРТ является изменение объёма опухоли. Наиболее эффективное уменьшение объемов опухоли шейки матки при T2b стадии - на 49,8%, при T3 - на 28,4%. По форме роста наибольшая регрессия имела при экзофитной форме роста

опухоли – на 59,2% против 38,5% при эндофитной опухоли [1–А, 3–А, 9-А, 11–А,].

4. Диагностическая ценность МРТ в оценке распространенности опухоли шейки матки оперированных больных составила 73,6% совпадений с гистологическим анализом. Точность составляет 81,8%, чувствительность - 89,04%, специфичность - 43,7%, отрицательная предсказательная ценность - 46,6%, а положительная - 89% [1–А, 3–А, 10-А, 11–А].
5. Диффузионно-взвешенная МРТ (DWI) с расчётом кажущегося коэффициента диффузии (ADC) является высокоэффективным инструментом, превосходящим по диагностической ценности стандартную МРТ. Метод демонстрирует высокие показатели чувствительности (96,5%), точности (96,9%) и специфичности (66,6%), что позволяет использовать его для повышения достоверности диагностики [2–А, 3–А, 9-А, 11–А, 12 -А].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Для первичного стадирования и планирования тактики лечения больных РШМ рекомендуется обязательное проведение мультипараметрической МРТ (мпМРТ) малого таза, включающей стандартные протоки (T2-ВИ), динамическое контрастное усиление (DCE-MRI) и диффузионно-взвешенную визуализацию (DWI) с расчётом ADC-карт. Это позволяет комплексно оценить размеры, тип роста опухоли, распространённость на параметрий и состояние тазовых лимфоузлов.
2. Критерием для рассмотрения вопроса о назначении неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) следует считать локализованную форму РШМ стадий IB2 (опухоль >4 см) – IIB по классификации FIGO.
3. Для мониторинга эффективности НАХТ и принятия решения о дальнейшей тактике (хирургическое лечение или лучевая терапия) рекомендуется проведение контрольного МРТ-исследования через 3 недели после завершения 2-4 курсов химиотерапии. Оценка должна включать:
 - о Измерение динамики объёма опухоли по T2-ВИ.
 - о Обязательный количественный анализ изменений значения ADC в сравнении с исходным уровнем. Значительный прирост ADC является ранним предиктором успешного ответа на лечение.
 - о Использование динамического контрастного усиления (DCE-MRI) для дифференциации постинфекционных/поствоспалительных изменений от жизнеспособной опухолевой ткани.
4. Методика DWI с построением ADC-карт должна быть интегрирована в стандартные протоколы МРТ-исследований у онкогинекологических больных в качестве доступного, неинвазивного и высокоинформативного инструмента для повышения точности диагностики и прогноза.

Список литературы

1. Абдугаффарова, Н. А. Состояние заболеваемости раком шейки матки в Республике Таджикистан [Текст] / Н. А. Абдугаффарова // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2022. – Т. 18, № 2. – С. 93-101.
2. Анализ результатов селективной химиоэмболизации маточных артерий в комплексном лечении местнораспространённого рака шейки матки [Текст] / В. А. Солодкий [и др.] // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2020. – Т. 20, № 2. – С. 1-20.
3. Артёмова, О. И. Факторы формирования неопластических процессов в шейке матки [Текст] / О. И. Артёмова // Доктор.Ру. – 2023. – Т. 22, № 5. – С. 75-80.
4. Биомаркёры цервикагинальной жидкости для диагностики заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека: обзор литературы [Текст] / В. Н. Прилепская [и др.] // Гинекология. – 2019. – Т. 21, № 6. – С. 6-11.
5. В помощь практикующему врачу: визуализация образований яичников в соответствии с категориальной шкалой оценки рисков злокачественности O-RADS MRI [Текст] / С. П. Аксёнова [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2023. – Т. 104, № 3. – С. 222-238.
6. Вирус папилломы человека при злокачественных новообразованиях различных локализаций [Текст] / Д. В. Холопов [и др.] // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 1. – С. 89-94.
7. Влияние COVID-19 на эпидемиологическую ситуацию с раком шейки матки в Иркутской области и г. Иркутске (2010-2020 гг.) [Текст] / Л. Д. Жуйкова [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2022. – Т. 18, № 1. – С. 66-75.
8. Влияние типа динамической кривой от зоны перифокальной инфильтрации по данным магнитно-резонансной томографии на прогноз заболевания при

- патологии органов таза у женщин [Текст] / Т. А. Берген [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 71-77.
9. Возможности позитронно-эмиссионной компьютерной томографии в оценке результатов лечения местнораспространённого рака шейки матки [Текст] / В. В. Саевец [и др.] // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение. – 2019. – № 1 (23). – С. 46-51.
 10. Возможность использования длинных некодирующих РНК в прогнозировании развития злокачественной трансформации цервикального эпителия [Текст] / С. А. Леваков [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 9. – С. 120-126.
 11. Выявление сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки [Текст] / А. Л. Чернышова [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2019. – Т. 17, № 1. – С. 82-91.
 12. Гарелик, Т. М. Медико-организационная модель вторичной профилактики рака шейки матки среди женщин репродуктивного возраста [Текст] / Т. М. Гарелик, И. А. Наумов // Проблемы здоровья и экологии. – 2020. – № 2 (64). – С. 107-112.
 13. Динамика уровня опухолеассоциированного маркера SCCA при неoadьювантной суперселективной внутриартериальной химиотерапии у больных плоскоклеточным раком шейки матки [Текст] / Н. С. Сергеева [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2022. – Т. 18, № 4. – С. 103-110.
 14. Жук, Е. Г. Результаты валидации прогностической модели вероятности метастатического поражения лимфатических узлов при раке шейки матки [Текст] / Е. Г. Жук // Медицинские новости. – 2020. – № 12 (315). – С. 19-22.

15. Жук, Е. Г. Роль магнитно-резонансной томографии в прогнозировании отдалённых результатов лечения рака шейки матки [Текст] / Е. Г. Жук // Проблемы здоровья и экологии. – 2022. – Т. 19, № 3. – С. 58-64.
16. Зароченцева, Н. В. Успехи вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки в мире и в России: обзор литературы [Текст] / Н. В. Зароченцева, В. И. Краснопольский, Ю. М. Белая // Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. – 2022. – № 1. – С. 8-16.
17. Злокачественные новообразования в России в 2024 г. (заболеваемость) [Текст] / под ред. А. Д. Каприна [и др.]. – Москва : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. – 178 с.
18. Информативность магнитно-резонансной томографии с применением протокола диффузионно-взвешенных изображений в оценке эндометрия при полинеоплазиях [Текст] / В. Н. Диомидова [и др.] // Research'n Practical Medicine Journal. – 2020. – Т. 7, № 4. – С. 51-61.
19. Каримова, Ф. Н. Химиолучевая терапия местнораспространённого рака шейки матки [Текст] / Ф. Н. Каримова // Онкология. Журнал имени П. А. Герцена. – 2015. – Т. 4, № 3. – С. 37.
20. Комплексная терапия цервикальных интраэпителиальных неоплазий шейки матки [Текст] / Л. С. Мкртчян [и др.] // Гинекология. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 62-67.
21. Кравец, О. А. Клинические результаты лучевой и химиолучевой терапии местнораспространённого рака шейки матки [Текст] / О. А. Кравец, Е. А. Романова, В. А. Горбунова // Российский онкологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 92-102.
22. Кряжева, В. С. Современные методики оценки эффективности лучевой терапии при раке шейки матки [Текст] / В. С. Кряжева, М. А. Чекалова, В.

- В. Кузнецов // Российский биотерапевтический журнал. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 47-52.
23. Левченко, Н. Е. Пандемия COVID-19: рекомендации по лечению гинекологического рака [Текст] / Н. Е. Левченко, А. А. Петрожицкая // Экспериментальная и клиническая урология. – 2020. – № 3. – С. 10-14.
24. Магнитно-резонансная томография при местнораспространённом раке шейки матки: оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии [Текст] / Д. Л. Оводенко [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 7. – С. 85-91.
25. Мансурова, Г. Б. Сочетанная лучевая терапия в лечении рецидивов рака шейки матки [Текст] / Г. Б. Мансурова, М. Н. Тилляшайхов // Медицинские новости. – 2019. – № 11 (302). – С. 60-62.
26. Метастатический рак шейки матки: клинический опыт применения пембролизумаба [Текст] / А. Э. Протасова [и др.] // Современная онкология. – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 340-344.
27. Мирзоев, А. С. Эпидемиологические аспекты и влияние вакцины вируса папилломы человека в профилактике рака шейки матки в глобальном масштабе и рекомендации по её внедрению в Таджикистане [Текст] / А. С. Мирзоев, А. Б. Назурдинов // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. – 2019. – Т. 9, № 2 (30). – С. 180-187.
28. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в определении прогностических факторов рака шейки матки IB2-IIВ стадий после неоадьювантной химиотерапии [Текст] / А. С. Мамонтова [и др.] // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2022. – Т. 5, № 4. – С. 54-67.
29. Мухсинзода, Н. А. Распространённость предраковых и раковых заболеваний по результатам визуального скрининга рака шейки матки в

- Республике Таджикистан [Текст] / Н. А. Мухсинзода, С. Г. Умарова // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 1. – С. 121-126.
30. Неoadъювантная химиолучевая терапия в комбинированном лечении больных раком шейки матки IB2-III стадии [Текст] / К. Д. Гусейнов [и др.] // Вопросы онкологии. – 2014. – № 3. – С. 384-387.
31. Непосредственные результаты неoadъювантной дозоинтенсивной химиотерапии доксорубицином и цисплатином в комбинированном лечении местнораспространённого рака шейки матки [Текст] / О. А. Смирнова [и др.] // Доктор.Ру. – 2019. – № 2 (146). – С. 69-74.
32. Новые возможности лучевой визуализации в диагностике местнораспространённого рака шейки матки [Текст] / Н. Г. Трухачева [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 83-91.
33. Определение сторожевых лимфатических узлов при гинекологическом раке с использованием радиофармпрепарата сентискан, ^{99m}Tc [Текст] / А. С. Шевчук [и др.] // Современная онкология. – 2023. – Т. 25, № 1. – С. 91-98.
34. Организационные вопросы профилактики рака шейки матки в России [Текст] / С. И. Роговская [и др.] // ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ. – 2021. – № 4 (26). – С. 16-31.
35. Особенности анализа магнитно-резонансной томографии для трансартериальной химиоэмболизации лекарственно-насыщаемыми микросферами в онкогинекологии [Текст] / Е. А. Звездкина [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2022. – Т. 50, № 4. – С. 226-236.
36. Оценка потерянных лет жизни (DALY) и экономический ущерб от преждевременной смерти по причине злокачественных новообразований шейки матки, тела матки и яичников населения Томской области [Текст] / Л. Д. Жуйкова [и др.] // Современная онкология. – 2022. – Т. 24, № 4. – С. 493-497.

37. Оценка распространённости рака шейки матки с помощью мультипараметрической магнитно-резонансной томографии [Текст] / Е. В. Тарачкова [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2019. – Т. 100, № 5. – С. 302-307.
38. Оценка эффективности неоадьювантной дозоинтенсивной платиносодержащей химиотерапии в комбинированном лечении местнораспространённого рака шейки матки [Текст] / О. А. Смирнова [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2019. – Т. 14, № 4. – С. 56-64.
39. Первый опыт применения двухфракционной адаптивной внутриполостной/внутриканевой брахитерапии в лечении рака шейки матки [Текст] / И. Г. Исаев [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т. 99, № 2. – С. 336-341.
40. Плетнёва, В. Ю. Методы визуализации рака шейки матки: современный взгляд на проблему: обзор литературы [Текст] / В. Ю. Плетнёва, А. Л. Пылёв, А. Л. Маслов // Медицинская визуализация. – 2017. – Т. 21, № 2. – С. 120-130.
41. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки (RUSSCO) [Текст] / С. В. Хохлова [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2022. – Т. 13, № 3S2. – С. 246-262.
42. Предоперационная ОФЭКТ-КТ визуализация сигнальных лимфатических узлов у больных раком шейки матки: предварительный анализ полученных данных [Текст] / С. В. Канаев [и др.] // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65, № 4. – С. 524-531.
43. Преимущество комплексного лечения рака шейки матки ПА-ШВ с расширенной лимфодиссекцией [Текст] / Г. Г. Хакимова [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б. В. Петровского. – 2025. – Т. 13, № 1. – С. 58-64.

44. Прогностическая значимость данных магнитно-резонансной томографии при патологии органов таза у женщин [Текст] / Т. А. Берген [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2021. – Т. 41, № 2. – С. 49-55.
45. Рак шейки матки: магнитно-резонансные и клинические факторы прогноза [Текст] / А. А. Прошин [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – № 3-4. – С. 102-107.
46. Рак шейки матки: сравнительное исследование заболеваемости, смертности и выживаемости в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации и в странах Северной Европы [Текст] / В. М. Мерабишвили [и др.] // Вопросы онкологии. – 2024. – Т. 70, № 3. – С. 470-480.
47. Рак шейки матки стадий IB2-IIIb: неoadъювантная химиотерапия, радикальные операции и выживаемость пациенток [Текст] / Д. Л. Оводенко [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 82-89.
48. Результаты лучевой терапии инвазивного рака шейки матки: обзор отечественной литературы [Текст] / В. А. Солодкий [и др.] // Радиация и риск. Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра. – 2023. – Т. 32, № 3. – С. 122-133.
49. Результаты применения интенсифицированной неoadъювантной химиотерапии в лечении рака шейки матки IB2-IIb стадий [Текст] / А. С. Мамонтова [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2022. – Т. 18, № 4. – С. 85-97.
50. Роль ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в диагностике рака шейки матки [Текст] / А. В. Леонтьев [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2022. – Т. 12, № 4. – С. 444-454.

51. Современные лучевые методы диагностики рака шейки матки [Текст] / Ф. Х. Туйчибоев [и др.] // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. – 2022. – Т. 12, № 2 (42). – С. 93-101.
52. Солопова, А. Е. Магнитно-резонансная томография при раке шейки матки: современные возможности радиомного анализа и перспективы развития методики [Текст] / А. Е. Солопова, Ю. В. Носова, Б. Б. Бендженова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2023. – Т. 17, № 4. – С. 500-511.
53. 2018 FIGO Staging Classification for Cervical Cancer: Added Benefits of Imaging [Text] / M. Y. Salib [et al.] // Radiographics. – 2020. – Vol. 40, No. 6. – P. 1807-1822.
54. Adaptive Radiotherapy in the Management of Cervical Cancer: Review of Strategies and Clinical Implementation [Text] / C. E. Shelley [et al.] // Clinical Oncology. – 2021. – Vol. 33, No. 9. – P. 579-590.
55. Akazawa, M. Artificial intelligence in gynecologic cancers: Current status and future challenges: a systematic review [Text] / M. Akazawa, K. Hashimoto // Artificial Intelligence in Medicine. – 2021. – Vol. 120. – P. 102164.
56. Application of synthetic magnetic resonance imaging and DWI for evaluation of prognostic factors in cervical carcinoma: a prospective preliminary study [Text] / W. Zhang [et al.] // British Journal of Radiology. – 2023. – Vol. 96, No. 1141. – P. 20220596.
57. Assessment of parametrial response by growth pattern in patients with FIGO stage IIB and IIIB cervical cancer: analysis from the EMBRACE trial [Text] / K. Yoshida [et al.] // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2015. – Vol. 93, No. 4. – P. 788-796.
58. Automatic segmentation of magnetic resonance images for high-dose-rate cervical cancer brachytherapy using deep learning [Text] / S. A. Yoganathan [et al.] // Medical Physics. – 2022. – Vol. 49, No. 3. – P. 1571-1584.

59. Benedetti-Panici, P. Type B versus Type C radical hysterectomy after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical carcinoma: a propensity-matched analysis [Text] / P. Benedetti-Panici, V. Di Donato, I. Palaia // *Annals of Surgical Oncology*. – 2016. – Vol. 23. – P. 2176-2182.
60. Cancer of the cervix uteri: 2021 update [Text] / N. Bhatla [et al.] // *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. – 2021. – Vol. 155, No. S1. – P. 28-44.
61. Cervical cancer in the pregnant population [Text] / T. Nguyen [et al.] // *Abdominal Radiology*. – 2023. – Vol. 48, No. 5. – P. 1679-1693.
62. Cervical Cancer Version 3.2019 [Text] / W.-J. Koh [et al.] // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2019. – Vol. 17, No. 1. – P. 64-84.
63. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [Text] / C. Marth [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2018. – Vol. 29, No. S4. – P. iv68-iv79.
64. Cervix cancer in Sub-Saharan Africa: an assessment of cervical cancer management [Text] / L. M. Burt [et al.] // *JCO Global Oncology*. – 2021. – Vol. 7. – P. 173-182.
65. Clinical values of transrectal ultrasound in judging GTV of cervical cancer [Text] / Y. Lin [et al.] // *Brachytherapy*. – 2021. – Vol. 20, No. 6. – P. 1172-1179.
66. Combined dynamic DCE-MRI and diffusion-weighted imaging to evaluate the effect of neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer [Text] / Y. Feng [et al.] // *Tumori*. – 2020. – Vol. 106, No. 2. – P. 155-164.
67. Comparison of contrast-enhanced ultrasonography and magnetic resonance imaging in the evaluation of tumor size and local invasion of surgically treated cervical cancer [Text] / M. Wu [et al.] // *Abdominal Radiology*. – 2022. – Vol. 47, No. 8. – P. 2928-2936.

68. Comparison of MRI and high-resolution transvaginal sonography for the local staging of cervical cancer [Text] / F. Moloney [et al.] // Journal of Clinical Ultrasound. – 2016. – Vol. 44. – P. 78-84.
69. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer [Text] / P. G. Rose [et al.] // New England Journal of Medicine. – 1999. – Vol. 340, No. 15. – P. 1144-1153.
70. Decrease in uterine perforations with ultrasound image-guided applicator insertion in intracavitary brachytherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis [Text] / L. G. Sapienza [et al.] // Gynecologic Oncology. – 2018. – Vol. 151, No. 3. – P. 573-578.
71. Deep learning for segmentation of the cervical cancer gross tumor volume on magnetic resonance imaging for brachytherapy [Text] / R. Rodríguez Outeiral [et al.] // Radiation Oncology. – 2023. – Vol. 18, No. 1. – P. 91.
72. Diagnosis of early cervical cancer with a multimodal magnetic resonance image under the artificial intelligence algorithm [Text] / Z. Zhang [et al.] // Contrast Media and Molecular Imaging. – 2022. – Vol. 2022. – P. 6495309.
73. Diagnostic performance of MR imaging in evaluating prognostic factors in patients with cervical cancer: a meta-analysis [Text] / M. Xiao [et al.] // European Radiology. – 2020. – Vol. 30, No. 3. – P. 1405-1418.
74. Diagnostic performance of MRI for assessing parametrial invasion in cervical cancer: a head-to-head comparison between oblique and true axial T2-weighted images [Text] / S. Woo [et al.] // Korean Journal of Radiology. – 2019. – Vol. 20, No. 3. – P. 378-384.
75. Diagnostic significance of magnetic resonance imaging in patients with cervical cancer after brachytherapy: a meta-analysis [Text] / J. Zhang [et al.] // Acta Radiologica. – 2019. – Vol. 60, No. 5. – P. 670-676.
76. Diffusion-weighted imaging in the assessment of cervical cancer: comparison of reduced field-of-view diffusion-weighted imaging and conventional techniques

- [Text] / Y. He [et al.] // *Acta Radiologica*. – 2023. – Vol. 64, No. 8. – P. 2485-2491.
77. Diffusion-weighted imaging of cervical cancer: feasibility of ultra-high b-value at 3T [Text] / Y. F. Qi [et al.] // *European Journal of Radiology*. – 2020. – Vol. 124. – P. 108779.
78. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of primary cervical cancer in the detection of sub-centimetre metastatic lymph nodes [Text] / J. A. U. Perucho [et al.] // *Cancer Imaging*. – 2020. – Vol. 20, No. 1. – P. 27.
79. Dose-dense paclitaxel/carboplatin as neo-adjuvant chemotherapy followed by radical surgery in locally advanced cervical cancer: a prospective phase II study [Text] / G. Ferrandina [et al.] // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. – 2019. – Vol. 83, No. 3. – P. 431-438.
80. Evaluation and analysis of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging quantitative parameters in assessing therapeutic efficacy and pathological typing of patients with cervical cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy [Text] / J. Cao [et al.] // *Journal of Radiation Research and Applied Sciences*. – 2024. – Vol. 17, No. 3. – P. 101047.
81. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri [Text] // *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. – 2019. – Vol. 145, No. 1. – P. 129-135.
82. Functional magnetic resonance imaging in cervical cancer diagnosis and treatment [Text] / M. Abdul-Latif [et al.] // *Clinical Oncology*. – 2023. – Vol. 35, No. 9. – P. 598-610.
83. Fusion imaging of ultrasound and MRI in the assessment of locally advanced cervical cancer: a prospective study [Text] / F. Moro [et al.] // *International Journal of Gynecological Cancer*. – 2020. – Vol. 30, No. 4. – P. 456-465.
84. GEC-ESTRO-ABS-CBG Consensus Brachytherapy Target Definition Guidelines for Recurrent Endometrial and Cervical Tumors in the Vagina [Text]

- / M. Kamrava [et al.] // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2023. – Vol. 115, No. 3. – P. 654-663.
85. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [Text] / J. Ferlay [et al.] // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2024. – Vol. 74, No. 3. – P. 229-263.
 86. Histomorphologic tumor regression and lymph node metastases determine prognosis following neoadjuvant radiochemotherapy for esophageal cancer [Text] / P. Schneider [et al.] // Annals of Surgery. – 2005. – Vol. 242. – P. 684-692.
 87. Hsu, I. C. Ultrasound guidance for cervical implantation [Text] / I. C. Hsu, E. Yoshida // International Journal of Gynecological Cancer. – 2022. – Vol. 32, No. 3. – P. 266-272.
 88. IBS-GEC ESTRO-ABS recommendations for CT based contouring in image guided adaptive brachytherapy for cervical cancer [Text] / U. Mahantshetty [et al.] // Radiotherapy and Oncology. – 2021. – Vol. 160. – P. 273-284.
 89. Imaging of endometrial and cervical cancer [Text] / S. Patel [et al.] // Insights into Imaging. – 2010. – Vol. 1. – P. 309-328.
 90. Imaging of tumor hypoxia with 18F-EF5 PET/MRI in cervical cancer [Text] / S. I. Narva [et al.] // Clinical Nuclear Medicine. – 2021. – Vol. 46, No. 12. – P. 952-957.
 91. Impact of incorporating magnetic resonance imaging in FIGO staging of primary carcinoma cervix: experience from a tertiary cancer center [Text] / N. Mohan [et al.] // Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology. – 2022. – Vol. 18, No. 4. – P. 465-472.
 92. Implications of the revised cervical cancer FIGO staging system [Text] / N. Bhatla [et al.] // Indian Journal of Medical Research. – 2021. – Vol. 154, No. 2. – P. 273-283.

93. Incorporating magnetic resonance imaging-based radiation therapy response prediction into clinical practice for locally advanced cervical cancer patients [Text] / A. Schernberg [et al.] // *Seminars in Radiation Oncology*. – 2020. – Vol. 30, No. 4. – P. 291-299.
94. Initiatives for education, training, and dissemination of morbidity assessment and reporting in a multiinstitutional international context: Insights from the EMBRACE studies on cervical cancer [Text] / K. Kirchheiner [et al.] // *Brachytherapy*. – 2020. – Vol. 19, No. 6. – P. 837-849.
95. Jhingran, A. Updates in the treatment of vaginal cancer [Text] / A. Jhingran // *International Journal of Gynecological Cancer*. – 2022. – Vol. 32, No. 3. – P. 344-351.
96. Kido, A. Implications of the new FIGO staging and the role of imaging in cervical cancer [Text] / A. Kido, Y. Nakamoto // *British Journal of Radiology*. – 2021. – Vol. 94, No. 1125. – P. 20201342.
97. Kim, K. E. Magnetic resonance imaging-based texture analysis for the prediction of postoperative clinical outcome in uterine cervical cancer [Text] / K. E. Kim, C. K. Kim // *Abdominal Radiology*. – 2022. – Vol. 47, No. 1. – P. 352-361.
98. Long noncoding RNA GIHCG functions as an oncogene and serves as a serum diagnostic biomarker for cervical cancer [Text] / Y. Song [et al.] // *Journal of Cancer*. – 2019. – Vol. 10, No. 3. – P. 672-681.
99. Lu, A. Application of MRI and CT images in surgical treatment of early cervical cancer [Text] / A. Lu, G. Lu // *Scanning*. – 2023. – P. 9847106.
100. Magnetic resonance imaging and ultrasound for assessing parametrial infiltration in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis [Text] / J. L. Alcazar [et al.] // *Medical Ultrasonography*. – 2020. – Vol. 22, No. 1. – P. 85-91.

101. Magnetic resonance imaging for detection of parametrial invasion in cervical cancer: an updated systematic review and meta-analysis [Text] / S. Woo [et al.] // European Radiology. – 2018. – Vol. 28, No. 2. – P. 530-541.
102. Magnetic resonance imaging-guided adaptive brachytherapy for the treatment of cervical cancer and its impact on clinical outcome [Text] / S. Singhal [et al.] // Clinical Oncology. – 2022. – Vol. 34, No. 7. – P. 442-451.
103. Malignant neoplasms in Russia in 2020: morbidity and mortality [Text] / ed. by A. D. Kaprin [et al.]. – Moscow : P. Hertzen Moscow Oncology Research Institute, 2021. – 252 p.
104. Management of Stage IIB Cervical Cancer: an overview of the current evidence [Text] / S. Matsuzaki [et al.] // Current Oncology Reports. – 2020. – Vol. 22, No. 3. – P. 28.
105. Measurement of tumor size in early cervical cancer: an ever-evolving paradigm [Text] / G. Salvo [et al.] // International Journal of Gynecological Cancer. – 2020. – Vol. 30, No. 8. – P. 1215-1223.
106. Meng, H. Multimodal magnetic resonance imaging in the diagnosis of cervical cancer and its correlation with the differentiation process of cervical cancer [Text] / H. Meng, X. Guo, D. Zhang // BMC Medical Imaging. – 2023. – Vol. 23, No. 1. – P. 144.
107. Miller, I. D. A new histological grading system to assess response of breast cancer to primary chemotherapy [Text] / I. D. Miller, S. Payne, K. N. Ogston // International Journal of Oncology. – 2002. – Vol. 20, No. 4. – P. 791-796.
108. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study [Text] / R. Pötter [et al.] // Lancet Oncology. – 2021. – Vol. 22, No. 4. – P. 538-547.
109. Multicentric development and evaluation of 18F-FDG PET/CT and MRI radiomics models to predict para-aortic lymph node involvement in locally

- advanced cervical cancer [Text] / F. Lucia [et al.] // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2023. – Vol. 50, No. 8. – P. 2514-2528.
110. Multimodal MRI analysis of cervical cancer on the basis of artificial intelligence algorithm [Text] / B. Wang [et al.] // Contrast Media and Molecular Imaging. – 2021. – Vol. 2021. – P. 1673490.
111. Multiparametric magnetic resonance imaging-derived radiomics for the prediction of disease-free survival in early-stage squamous cervical cancer [Text] / Y. Zhou [et al.] // European Radiology. – 2022. – Vol. 32, No. 4. – P. 2540-2551.
112. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery as an alternative treatment to concurrent chemoradiotherapy for young premenopausal patients with FIGO stage IIB squamous cervical carcinoma [Text] / S. Yang [et al.] // Tumor Biology. – 2015. – Vol. 36, No. 6. – P. 4349-4356.
113. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with stage IB2, IIA, or IIB squamous cervical cancer: a randomized controlled trial [Text] / S. Gupta [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2018. – Vol. 36, No. 16. – P. 1548-1555.
114. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (RECIST guidelines) [Text] / P. Therasse [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. – 2000. – Vol. 92. – P. 205-216.
115. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [Text] / E. A. Eisenhauer [et al.] // European Journal of Cancer. – 2009. – Vol. 45. – P. 228-247.
116. Outcomes analysis of pre-brachytherapy MRI in patients with locally advanced cervical cancer [Text] / K. Murofushi [et al.] // International Journal of Gynecological Cancer. – 2020. – Vol. 30, No. 4. – P. 473-479.
117. Overall severe morbidity after chemo-radiation therapy and MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer: results from the

- EMBRACE-I Study [Text] / A. S. Vittrup [et al.] // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2023. – Vol. 116, No. 4. – P. 807-824.
118. Paclitaxel, epirubicin, and cisplatin (TEP) regimen as neoadjuvant treatment in locally advanced cervical cancer: long-term results [Text] / G. Ferrandina [et al.] // Gynecologic Oncology. – 2013. – Vol. 128, No. 3. – P. 518-523.
119. Pak, T. MR Imaging in Cervical Cancer: Initial Staging and Treatment [Text] / T. Pak, E. A. Sadowski, K. Patel-Lippmann // Radiologic Clinics of North America. – 2023. – Vol. 61, No. 4. – P. 639-649.
120. PET/Magnetic Resonance Imaging Applications in Abdomen and Pelvis [Text] / A. Panda [et al.] // Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America. – 2020. – Vol. 28, No. 3. – P. 369-380.
121. PET/MRI in cervical cancer: associations between imaging biomarkers and tumor stage, disease progression, and overall survival [Text] / I. L. Shih [et al.] // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2021. – Vol. 53, No. 1. – P. 305-318.
122. PET/MRI in gynecologic malignancy [Text] / M. Larson [et al.] // Radiologic Clinics of North America. – 2023. – Vol. 61, No. 4. – P. 713-723.
123. PET-CT versus MRI in the diagnosis of lymph node metastasis of cervical cancer: a meta-analysis [Text] / T. He [et al.] // Microscopy Research and Technique. – 2022. – Vol. 85, No. 5. – P. 1791-1798.
124. Phase III randomized trial of laparoscopic or robotic radical hysterectomy vs. abdominal radical hysterectomy in patients with early-stage cervical cancer (LACC Trial) [Text] / P. Ramirez [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2018. – Vol. 379, No. 20. – P. 1895-1904.
125. Preoperative assessment of cervical involvement in endometrial cancer by transvaginal ultrasound and magnetic resonance imaging: a systematic review and meta-analysis [Text] / J. L. Alcazar [et al.] // Ultraschall in der Medizin. – 2023. – Vol. 44, No. 3. – P. 280-289.

126. Preoperative prediction of parametrial invasion in early-stage cervical cancer with MRI-based radiomics nomogram [Text] / T. Wang [et al.] // European Radiology. – 2020. – Vol. 30, No. 6. – P. 3585-3593.
127. Primary treatment patterns and survival of cervical cancer in Sweden: a population-based Swedish Gynecologic Cancer Group Study [Text] / M. Bjurberg [et al.] // Gynecologic Oncology. – 2019. – Vol. 155, No. 2. – P. 229-236.
128. Prognosis prediction of uterine cervical cancer using changes in histogram and texture features of apparent diffusion coefficient during definitive chemoradiotherapy [Text] / A. Takada [et al.] // PLoS One. – 2023. – Vol. 18, No. 3. – P. e0282710.
129. Radiomics systematic review in cervical cancer: gynecological oncologists' perspective [Text] / N. Bizzarri [et al.] // International Journal of Gynecological Cancer. – 2023. – Vol. 33, No. 10. – P. 1522-1541.
130. Radiomics-based prediction of two-year clinical outcome in locally advanced cervical cancer patients undergoing neoadjuvant chemoradiotherapy [Text] / R. Autorino [et al.] // La Radiologia Medica. – 2022. – Vol. 127, No. 5. – P. 498-506.
131. Revised FIGO Staging for Cervical Cancer: a new role for MRI [Text] / J. Merz [et al.] // RöFo. – 2020. – Vol. 192, No. 10. – P. 937-944.
132. Risk factors for local failure following chemoradiation and MRI-guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: results from the EMBRACE-I Study [Text] / M. P. Schmid [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2023. – Vol. 41, No. 10. – P. 1933-1942.
133. Role of MRI in the assessment of cervical cancer [Text] / G. L. Re [et al.] // Seminars in Ultrasound, CT and MRI. – 2023. – Vol. 44, No. 3. – P. 228-237.

134. Sakala, M. D. Advances in MR imaging of the female pelvis [Text] / M. D. Sakala, K. L. Shampain, A. P. Wasnik // Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America. – 2020. – Vol. 28, No. 3. – P. 415-431.
135. Siegel, R. L. Cancer statistics, 2024 [Text] / R. L. Siegel, A. N. Giaquinto, A. Jemal // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2024. – Vol. 74, No. 1. – P. 12-49.
136. Staging, recurrence and follow-up of uterine cervical cancer using MRI: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology after revised FIGO staging 2018 [Text] / L. Manganaro [et al.] // European Radiology. – 2021. – Vol. 31, No. 10. – P. 7802-7816.
137. Surgical versus clinical staging prior to primary chemoradiation in patients with cervical cancer FIGO stages IIB-IVA: oncologic results of a prospective randomized international multicenter (Uterus-11) intergroup study [Text] / S. Marnitz [et al.] // International Journal of Gynecological Cancer. – 2020. – Vol. 30, No. 12. – P. 1855-1861.
138. The 5-year overall survival of cervical cancer in stage IIIC-r was little different to stage I and II: a retrospective analysis from a single center [Text] / E. Yang [et al.] // BMC Cancer. – 2021. – Vol. 21, No. 1. – P. 203.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах:

1-А. Туйчибоев, Ф.Х. Современные лучевые методы диагностики рака шейки матки[Текст]/Ф.Х.Туйчибоев, Ф.Н.Каримова, Р.З.Юлдошев, В.Ш.Шарипов//Мед.вестник НАНТ. - 2022. -Т Т.ХII, №2.-С.93-101. ISSN 2791-0687

2-А. Туйчибоев, Ф.Х. Место неoadъювантной химиотерапии в лечении рака шейки матки[Текст]/Ф.Н.Каримова, Л.Р.Доутова, Ф.Х.Туйчибоев, Р.З.Юлдошев // Мед.вестник НАН Таджикистана.-2022.-Т.ХII, №4. -С.93-98. ISSN 2791-0687

3-А. Туйчибоев, Ф.Х. Имкониятҳои томографияи магнитӣ-резонанси ва эхографияи секарата дар таъхису гуруҳбандӣ дар беморони гирифтори саратони гарданаки бачадон[Матн]/Ф.Н.Каримова, Ф.Х.Туйчибоев, Л.Р.Доутова, Р.З.Юлдошев//Авҷи зуҳал.-2023.-№1.-С.77-82. ISSN 2616-5252

4-А. Туйчибоев, Ф.Х. Оризаҳо ва таъсирҳои иловагии табобати шуоии химиявӣ дар беморони дорои саратони маҳаллӣ – паҳншудаи гарданаки бачадон[Матн]/Ф.Н.Каримова, Л.Р.Доутова, Ф.Х.Туйчибоев, Р.З.Юлдошев // Авҷи Зуҳал.-2023.-№2.-С.68-72. ISSN 2616-5252

5-А. Туйчибоев, Ф.Х. Результаты лучевой терапии рака шейки матки[Текст]/Ф.Н.Каримова, Ф.Х.Туйчибоев, С.Г.Умарзода [и др.]//Мед.вестник НАН Таджикистана.-2024.-Т.ХIV, №3. -С.40-47. ISSN 2791-0687

Статьи и тезисы в сборниках конференций и съездов

6-А. Туйчибоев, Ф.Х. Значение компьютерной томографии в диагностике рака шейки матки [Текст] / Ф.Х.Туйчибоев, Ф.Н.Каримова, М.Б.Сайфутдинова// Материалы VI съезда онкологов стран СНГ. 1-4октября -Душанбе, 2010. –С84.

7-А. Туйчибоев, Ф.Х. Магнитно-резонансная томография в стадировании рака шейки матки [Текст] / Ф.Х.Туйчибоев, Ф.Н.Каримова, О.А.Мирзоев, Л.Р.Доутова/ /Актуальные вопросы современной медицины: проблемы и их

решение: матер. респ. научн.-практ.конф. ХГМУ.29 апреля –Дангара. -2022.- С.126-127.

8-А. Туйчибоев, Ф.Х. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике рака шейки матки[Текст]/Ф.Х.Туйчибоев, Ф.Н.Каримова, В.Ш.Шарипов, Б.И.Рахмонов//Новые технологии лучевой диагностики и лечения: матер. научн-практ межд. Конференции ХГМУ. 5-6 мая – Самарканд - 2022. –С 99-100.

9-А. Туйчибоев, Ф.Х. Анализ рецидивов и отдаленных метастазов при различных методах лечения распространённого рака шейки матки (MR РШМ) [Текст]/Ф.Х.Туйчибоев, Ф.Н.Каримова, Л.Р.Доутова, Р.З.Юлдошев, Х.Х.Махмудова// Актуальные проблемы онкологии с межд. участием. - Душанбе, 20 апреля 2023.-С.83-84.

10-А. Туйчибоев, Ф.Х. Клиническая оценка лечебного патоморфоза после неоадьювантной химиотерапии у пациентов с раком шейки матки[Текст] / Ф.Х.Туйчибоев, Ф.Н.Каримова, Л.Р.Доутова, Х.Х.Махмудова, О.А.Мирзоев //тезисы докладов XIV Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, посв.30-летию АДИОР СНГ и Евразии. (Душанбе, 25-27.04.2024). Евразийский онкологический журнал.-2024.-Т.12,№2 (приложение) -С.214-215.

11-А. Туйчибоев, Ф.Х. Магнитно-резонансная томография в оценке эффективности неоадьювантной химиотерапии местно-распространённого рака шейки матки[Текст]/Ф.Х.Туйчибоев, Ф.Н.Каримова, Л.Р.Доутова//Тезисы докладов XIV Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, посв.30-летию АДИОР СНГ и Евразии. Душанбе,25-27.04.2024; Евразийский онкологический журнал. -2024. -Т.12, №2 (приложение). -С.215.

12-А. Туйчибоев, Ф.Х. Оценка количественного анализа диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (DWI MPT) при местно-распространённом раке шейки матки до неоадьювантной химиотерапии и после[Текст]/Ф.Х.Туйчибоев, Ф.Н.Каримова, Л.Р.Доутова, О.А.Мирзоев//Тезисы докладов XV Съезда онкологов и радиологов стран СНГ

и Евразии, Минск, 22-24.04.2026; Евразийский онкологический журнал. -2026. - Т.14, №1 (приложение). -С.194.