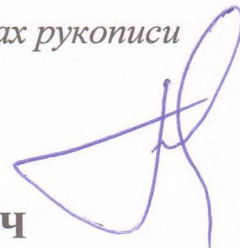


**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО»**

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

	Стр.
Перечень сокращений, условных обозначений	4
Введение	5
Общая характеристика работы	8
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.	19
1.3. Лучевая диагностика в оценке эффективности лечения местно- распространенного рака шейки матки	22
1.4. Оценка степени лекарственного патоморфоза.	30
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования	32
2.1. Стадирование рака шейки матки	33
2.2. Лабораторные методы исследования	34
2.2.1. Патоморфологический метод	34
2.3. Лучевые методы диагностики	37
2.3.1. Ультразвуковое исследование	37
2.3.2. Магнитно-резонансная томография	38
2.3.3. Методика анализа диффузионно-взвешенных изображений	39
2.4. Лечение больных включенных в исследование	41
2.4.1. Методы лечения больных РШМ	41
2.4.2. Оценка результатов лечения	42
2.5. Методика статистической обработки	43
2.6. Алгоритм обследования	45
ГЛАВА 3. Клиническая характеристика и лучевая семиотика нормальной анатомии и опухолевого поражения шейки матки по данным магнитно-резонансной томографии (результаты	46

собственных исследований). Комплексное лечение больных местно-распространённым раком шейки матки.	
3.1 Клиническая характеристика наблюдаемых пациентов	46
3.2. Нормальная анатомия шейки матки и ее визуализация	49
3.3. МР-семиотика опухолевого поражения шейки матки до начала лечения	52
3.4. Стадирование РШМ на основе проведенной магнитно-резонансной томографии	73
ГЛАВА 4. Оценка эффективности неoadъювантной химиотерапии	76
4.1. Клиническая оценка эффекта неoadъювантной химиотерапии у больных РШМ	76
4.2. Информативность исследуемых протоколов МРТ малого таза в оценке эффекта неoadъювантной химиотерапии у больных РШМ	82
4.3. Количественный анализ DWI МРТ изображений при РШМ до и после неoadъювантной химиотерапии.	91
4.4. Диагностическая ценность проведенных методов исследования	103
ГЛАВА 5. Обзор результатов исследования.	107
Выводы	120
Рекомендации по практическому использованию результатов исследования	121
Список литературы	123
Публикации по теме диссертации	153

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ, УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

КТ	Компьютерная томография
КУ	Контрастное усиление
ЛТ	Лучевая терапия
МЗСЗН РТ	Министерство здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан
МР РШМ	Местно-распространённый рак шейки матки
МРТ	Магнитно-резонансная томография
НПХТ	Неoadъювантная полихимиотерапия
РШМ	Рак шейки матки
РОД	Разовая очаговая доза
СОД	Суммарная очаговая доза
СЛТ	Сочетано-лучевая терапия
ТГТ	Телегамматерапия
ЦДК	Цветовое доплеровское кодирование (картирование)
ЭДК	Энергетическое доплеровское картирование
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
EORTC	European Organisation for. Research and Treatment of Cancer
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
PC	Paclitaxel Carboplatin
DCE-MRI	Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging
DWI MRI	Diffusion-Weighted Imaging 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 четвертое место. Как отмечают N. Bhatla et al: «Рак шейки матки является четвертым наиболее распространённым злокачественным новообразованием у женщин во всём мире» [146, с. 28].

По данным GLOBOCAN 2022, эпидемиологическое бремя РШМ остаётся высоким. J. Ferlay и соавт. указывают: «Рак шейки матки занимал четвертое место как по заболеваемости, так и по смертности среди женщин во всём мире, с оценочными 661 044 новыми случаями и 348 186 случаями смерти» [178, с. 263].

Частота местно-распространённых форм РШМ остаётся клинически значимой, поскольку именно эта группа пациенток чаще всего требует комбинированного или комплексного лечения. Д.Л. Оводенко и соавт. подчёркивают: «Неoadъювантная химиотерапия при раке шейки матки стадий IB2-IIIВ позволяет в ряде случаев достигнуть условий для выполнения радикальных операций» [87, 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» [91, 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» [2, 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%» [58, с. 121]. По итогам исследования авторы делают вывод: «Первый пилотный проект по внедрению визуального скрининга в Республике Таджикистан продемонстрировал высокие показатели заболеваемости предраковой патологией» [58, 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» [109, 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» [109, с. 503].

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» [184, с. 472].

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» [182, 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)» [80, с. 282]. 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%» [87, 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 [34, с. 257; 106, с. 93].

Для улучшения результатов лечения РШМ расширяется применение хирургического вмешательства при местно-распространённых формах заболевания и активно внедряется неoadъювантная 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» [82, 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» [57, с. 54]; аналогичные данные приводят О.А. Смирнова и соавт. при оценке эффективности платиносодержащих режимов НАХТ [75, 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» [35, 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» [155, 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» [195, с. 530-541]; в последующей работе тех же авторов подтверждено, что «применение прямой аксиальной ориентации T2-ВИ улучшает диагностическую точность оценки параметриальной инвазии» [59, с. 378]. Y. Song и соавт. продемонстрировали, что «длинная некодирующая РНК GINCG функционирует как онкоген и может служить сывороточным диагностическим биомаркером рака шейки матки» [190, с. 672-681].

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 МЗиСЗН РТ отделения опухолей женской репродуктивной системы «Оптимизация методов диагностики и лечения рака шейки матки» по специальности 14.01.12

№ ГР 0114ТJ00372, финансируемая из государственного бюджета в период 2018 – 2020 гг.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования. Улучшение результатов лечения местно-распространённого 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 местно-распространённым 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 местно-распространённым 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 «Отчет о контингентах больных злокачественными новообразованиями» и формы №7 «Отчет 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 проведенных курсов неoadьювантной 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 неoadьювантного этапа лечения. Данные анализа кажущегося коэффициента диффузии (ADC), который рассчитывается на основе серий b-значений, который также определялся до и после неoadьювантного этапа лечения.

Статистической обработке подверглись полученные результаты проведенных 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 неoadьювантной химиотерапии у больных местно-распространенным раком шейки матки, оценка лекарственного патоморфоза после системной неoadьювантной химиотерапии, определение МР- критериев эффективности

неoadъювантной химиотерапии, количественной оценки коэффициента диффузии (ADC) ДВ-MPT в оценке эффективности неoadъювантной 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 проведенного неoadъювантного 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 неoadъювантной 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 неoadъювантной 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 неoadъювантной 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 биомаркёром 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 155 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 249 источников, из них 137 на русском и 112 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 социально значимых патологий [2, 51, 56, 78], представляя серьезную угрозу для общественного здоровья. Среди женщин он занимает четвертое место по частоте среди всех злокачественных опухолей, а в общей структуре заболеваемости находится на восьмой позиции. В государствах, где отсутствуют программы скрининга и профилактики РШМ, данное заболевание выходит на второе место по распространённости и смертности среди женщин от злокачественных новообразований [11, 30, 33, 34, 42, 77, 100, 114, 115, 133]. Это обусловлено продолжающимся ростом первичной заболеваемости, высокой частотой рецидивов и случаев неизлечимости, которые приводят к летальным исходам даже после специализированного лечения [45, 55, 128, 129, 130, 176, 224].

В 2010 году мировая статистика зафиксировала 529 800 новых случаев РШМ и 275 000 смертей. К 2020 году, по данным статистических оценок Globocan, количество впервые выявленных случаев увеличилось до 604 000, а число летальных исходов достигло 341 000, причем 90% этих смертей зарегистрировано в странах с низким и средним уровнем дохода. Согласно оценкам, Globocan за 2022 год [178], число новых диагнозов РШМ составило 660 000, а смертность выросла до 350 000 случаев, при этом около 90% летальных исходов вновь приходится на страны с низкими и средними доходами. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, (ВОЗ, 2020), если масштабы предоставления медицинской помощи не будут расширены, то к 2050 году бремя этого заболевания может возрасти почти на 50% .

Недостаточная эффективность скрининговых программ в Российской Федерации приводит к высокому уровню инвазивных форм РШМ [6, 62, 109]. В

2016 году лишь 25,5% случаев карциномы *in situ* удалось выявить на ранних стадиях, в то время как в Европе и США этот показатель достигал 90% [40, 58, 111]. К тому же, в 2015 году в России 32,9% случаев РШМ были зарегистрированы на III и IV стадиях, что указывает на проблему поздней диагностики данного заболевания. За последние два десятилетия количество женщин, страдающих от этого заболевания, увеличилось с 10,6 до 14,2 на каждые 100 000 женщин. Стоит также отметить, что смертность от данной патологии возросла с 5,6 до 6,7 на 100 000 женщин [15, 63, 64, 122, 124, 132, 139], что подчеркивает серьезность проблемы.

Статистические данные о заболеваемости и смертности от рака шейки матки (РШМ) среди женского населения России в период с 2011 по 2020 годы демонстрируют устойчивый рост числа новых случаев этого заболевания за последнее десятилетие. В 2011 году было зарегистрировано 14 834 впервые выявленного случая РШМ, тогда как в 2019 году этот показатель увеличился до 17 503. Несмотря на некоторое снижение до 15 500 случаев в 2020 году, общая тенденция остается тревожной [27, 68, 126].

За период с 2010 по 2020 годы годовой показатель заболеваемости вырос с 19,3 до 19,75 на 100 тысяч женщин, что соответствует суммарному приросту в 13,63% и среднегодовому темпу роста в 1,27%. Стандартизированный коэффициент заболеваемости, учитывающий возрастную структуру населения, поднялся с 13,71 до 15,38 на 100 тысяч с 2010 по 2019 годы, но снизился до 13,67 в 2020 году. Количество смертей от РШМ оставалось относительно стабильным в течение десятилетия, превышая отметку в 6100–6200 случаев ежегодно. Примечательно, что в 2010 и 2020 годах число летальных исходов совпало и составило 6193 случая [27, 37].

Риск летального исхода от РШМ практически не изменялся между 2011 и 2017 годами, колеблясь в диапазоне от 0,54 до 0,56, и несколько снизился до 0,51 в 2020 году. В то же время вероятность развития самого заболевания заметно увеличилась: с 1,35 в 2011 году до пика в 1,56 в 2018 году, после чего в 2020 году наблюдалось снижение этого показателя до уровня 1,35 [23, 27, 28].

Эти статистические данные подчеркивают необходимость усиления профилактических мер и внедрения эффективных скрининговых программ для раннего обнаружения и лечения РШМ [101,127].

Примерно 87% всех летальных исходов, связанных с данной болезнью, приходится на страны с низким уровнем развития. Вариабельность показателей смертности от этой болезни значительна: в странах Западной Азии, Европы и Австралии/Новой Зеландии данный показатель составляет всего 2 на 100 000 населения, тогда как в Восточной Африке этот показатель достигает 27,6 случаев, в Центральной Африке — 22,2 случая, а в Меланезии — 20,6 случаев на 100 000 населения [27, 71,149,150,151,152,168,174,184].

В Таджикистане РШМ занимает второе место после рака молочной железы в структуре заболеваемости злокачественными заболеваниями органов репродуктивной системы у женщин, при этом отмечена тенденция ежегодного увеличения роста заболеваемости и смертности женщин от РШМ. По данным медицинской статистики в 2022 году на учете ГУ РОНЦ МЗ и СЗН РТ находилось 2192 больные, из них 413 впервые выявленных, тогда как в 2016 было выявлено 218 новых случаев [2, 32, 33, 34, 35 50, 54, 59, 106].

Несмотря на усовершенствование существующих и разработку новых терапевтических подходов, результаты лечения остаются неутешительными. Данные National Cancer Data Base показывают, что 5-летняя выживаемость при РШМ на стадии IIb (FIGO) составляет 58%, а на стадии IIIb — всего 32% для случаев, зарегистрированных в период с 2000 по 2002 годы. Это подчеркивает необходимость дальнейшего совершенствования методов лечения распространённых форм РШМ, что способствовало бы улучшению исходов лечения [221, 222, 239].

1.2. Вопросы лечения рака шейки матки

Выбор стратегии лечения пациентов с местно-распространёнными формами рака шейки матки остается предметом активных дискуссий в медицинском сообществе. До 1990-х годов основными методами были хирургия на ранних стадиях и радиотерапия на более поздних. Однако в последние десятилетия, многие ведущие медицинские учреждения начали активно включать медикаментозное лечение в клиническую практику для борьбы с местно-распространёнными формами этого заболевания [31, 33, 61, 116, 148, 204, 242]. В начале XX века хирургия рассматривалась как основной метод терапии рака шейки матки. Между 1930 и 1960 годами, с усовершенствованием оборудования и методик, радиотерапия начала активно вытеснять хирургический подход и доказала свою эффективность. С 1920-х годов комбинированная радиотерапия (включая внутрисполостную и дистанционную терапию) стала основным методом лечения для 75% пациентов [126]. Как указывают исследователи, если на I-II стадиях рака шейки матки радиотерапия в сочетании с комбинированным лечением считается предпочтительным методом, то на стадиях IIb-IIIb FIGO она зачастую является единственно возможным вариантом лечения [1, 41, 54, 59, 137, 86, 87, 107, 112, 125, 232, 244, 250].

Согласно исследованию, проведённому Марьиной Л.А. и её коллегами в 2008 году, даже в ведущих онкорadiологических центрах, обладающих высоким уровнем компетенции в использовании комбинированной лучевой терапии для лечения рака шейки матки, общий показатель пятилетней выживаемости пациенток не превышает 30% для всех стадий заболевания [51]. Данные других исследований показывают, что пятилетняя выживаемость пациенток значительно варьируется в зависимости от стадии заболевания: на стадии Ia она может достигать 100%, на стадии Ib составляет от 75 до 85%, на стадии II — от 62 до 84%, на стадии III — от 30 до 50%, а на стадии IV падает до 0–11%. Кроме того, от 30 до 45% пациенток умирает от прогрессирования заболевания в течение первого года после начала лучевой терапии, причем доля

умерших в репродуктивном возрасте ежегодно увеличивается [18, 23, 50, 71, 120, 129].

На данный момент химиолучевая терапия считается стандартом в лечении стадий IIВ-IVА рака шейки матки по классификации FIGO, что включает одновременное применение радиотерапии и химиотерапии с еженедельным введением цитостатиков на основе цисплатина [11, 30, 41, 56, 60, 74, 103, 138, 156]. Этот метод лечения признан основным в множестве ведущих медицинских учреждений [40]. В результате мета-анализа, выполненного в 2010 году на основе рандомизированных контролируемых исследований, было выявлено, что сочетание химиотерапии и лучевой терапии оказывается значительно более эффективным в сравнении с применением исключительно радиотерапии при лечении женщин, страдающих местно распространённым раком шейки матки [3, 19, 21, 33, 34, 40, 113]. Отмечено, что такой интегрированный подход уменьшает вероятность летального исхода на 19% (с отношением шансов 0,81 и доверительным интервалом от 0,71 до 0,91), что влечет за собой повышение общей пятилетней выживаемости на 6% и улучшение показателей выживаемости без развития прогрессии заболевания на 8% [236].

Также, дополнительное подтверждение более высокой результативности химиолучевой терапии по сравнению с одной радиотерапией было получено в рамках крупных международных рандомизированных исследований, включая такие как GOG851, OG-120, RTOG-9001 и SWOG-8797. Эти результаты стимулировали ведущие медицинские центры к внедрению новых схем химиотерапии для лечения этой формы рака [193]. Однако, несмотря на применение комбинированного подхода, сочетающего неоадьювантную химиотерапию (НПХТ) и собственно химиолучевую терапию, исследования показывают, что при самостоятельном проведении ХЛЛ наблюдается прогрессирование заболевания в 35% случаев, без заметного улучшения выживаемости [110, 142, 208]. Также отмечается повышенная частота серьёзных гематологических и желудочно-кишечных побочных эффектов в

исследованиях, где использовались химиотерапевтические препараты на основе платины.

Введение НПХТ в лечение рака шейки матки началось с публикации Фридлендера и его коллег в 1983 году, где впервые была продемонстрирована чувствительность этого типа опухоли к химиотерапевтическим средствам [151]. С тех пор данный подход активно применяется в терапии рака шейки матки [61, 62].

Основным теоретическим обоснованием для использования НПХТ является способность химиопрепаратов достигать опухоли через кровеносные сосуды, ещё не подвергшиеся воздействию радиации или хирургических манипуляций [233, 245]. Ключевым преимуществом этого метода считается возможность уменьшить объём и распространение опухоли до хирургического вмешательства, что помогает снизить риск наличия метастазов в лимфоузлах. Противоопухолевые препараты оказывают воздействие не только на первичную опухоль и региональные метастазы, но и на отдалённые очаги [35, 95, 151, 197].

Применение НПХТ способствует сокращению размеров как первичной опухоли, так и метастазов, повышая эффективность последующей радиотерапии и открывая возможность для операций на ранее неоперабельных опухолях [60]. Кроме того, химиотерапия увеличивает радиочувствительность опухолевых клеток и снижает количество гипоксичных клеток, что значительно улучшает результаты лечения [67, 109, 158, 179, 202, 204, 207, 208, 225, 226, 245].

С момента первых публикаций о применении первичной химиотерапии в борьбе с раком шейки матки [65, 155, 201, 209, 245], исследования этой методики продолжаются. Учёные по всему миру разрабатывают и тестируют различные схемы цитостатиков и их комбинации с радиотерапией для повышения терапевтического эффекта. В последние двадцать лет было испытано более 50 различных химиопрепаратов, из которых около 20 показали терапевтическую эффективность с успешными результатами в 15–25% случаев;

только некоторые из этих препаратов вошли в широкую клиническую практику [45, 71, 80, 111, 188].

Следует отметить, что химиотерапия, особенно с использованием препаратов на основе цисплатина, демонстрирует высокую эффективность как при плоскоклеточной форме, так и при аденокарциноме шейки матки [61, 93, 139]. Практический опыт показывает, что комбинация платиносодержащих препаратов и таксанов перед началом комбинированной лучевой терапии часто позволяет проводить радикальные операции. Эти данные легли в основу многоступенчатого подхода к лечению рака шейки матки, включающего этапы неoadъювантной химиотерапии (НПХТ), расширенной радикальной хирургии и завершения комбинированной лучевой или химиолучевой терапией (ХЛЛ) [35, 60, 61, 89, 155, 165, 167].

Применение НПХТ в составе комплексного лечения значительно улучшает прогноз для пациенток с местно-распространённым РШМ, способствуя уменьшению размеров опухоли и увеличению возможности её полного удаления, что ведет к снижению риска рецидивов и улучшению долгосрочных результатов лечения [4, 11, 39, 43, 82].

Данные различных исследований указывают, что применение НАПХТ с последующей операцией может обеспечить общую пятилетнюю выживаемость в диапазоне от 77% до 93% [24, 87, 131, 171, 234]. Многие исследователи также рассматривают ответ на неoadъювантную терапию как значимый прогностический фактор наряду с такими показателями, как клиническая стадия [57, 65, 87, 89, 91, 103, 233], размер опухоли [113, 156, 197], вовлечение параметриев и гистологическая структура опухоли [20, 179, 201, 224].

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

Обширность и противоречивость публикуемых данных об оценке проводимой терапии РШМ свидетельствует об актуальности и наличии

нерешённых проблем. Для улучшения эффективности различных методов лучевой диагностики сохраняется необходимость дальнейших поисков [8, 21, 22, 32, 37, 42, 46, 49, 55, 59, 70, 106, 107, 108, 162, 163, 164, 190, 240].

Многочисленные исследователи отмечают достаточно высокую информативность комплексного использования современных УЗИ для оценки динамики размера опухоли на этапе комбинированного и комплексного лечения у больных как после СЛТ, так и ХЛЛ и НАПХТ [14, 156, 193, 246, 208]. На сегодняшний день возможности эхографии значительно расширились. В основе развития ультразвуковой диагностики лежит дальнейшее совершенствование УЗ-аппаратуры, и внедрение более сложных информативных методов обработки УЗ-сигнала позволило разработать новые режимы изображения сосудов (ЦДК, ЭДК, 3D реконструкция), а также потоковый и импульсный доплеровские режимы, и тем самым повысить качество неинвазивного исследования и расширить спектр применения УЗ-диагностики, в частности, в онкологии [1, 58, 96, 121].

При традиционном УЗИ в В-режиме даётся информация в виде двухмерных чёрно-белых изображений анатомических структур в масштабе реального времени, которые получаются с помощью эффекта отражения ультразвуковой волны от границы раздела сред. Визуальная информация, полученная с помощью УЗИ в двухмерном режиме, позволяет оценить размеры, форму, контуры и эхоструктуру шейки матки [25,81,102,116,180].

Применение эффекта Допплера для измерения скорости кровотока расширило возможности УЗИ для мониторинга злокачественных опухолей на этапе консервативного лечения. Благодаря эффекту Допплера, который отражает зависимость изменения частоты волны от расстояния от исследуемого объекта, стало возможным определять скорость кровотока в опухолях [9,16,62, 78, 90, 188,241,242,243]. Изучение особенностей ангиогенеза опухоли способствует пониманию патогенетических механизмов роста опухоли и разработке противоопухолевых стратегий, степень которого возможно оценить с применением перспективных ультразвуковых методик, в частности,

дуплексного сканирования, включающего в себя цветное и энергетическое доплеровское картирование (ЦДК и ЭДК) и последующую трехмерную реконструкцию изображения [13, 19, 67, 90, 243].

Эффективность неоадьювантной химиотерапии обычно оценивается в ходе гинекологического осмотра, однако такой метод не позволяет получить полную картину распространённости опухоли. Для более точной диагностики и стадирования рака, а также для оценки динамики лечения, предпочтение отдаётся радиологическим методам исследования, таким как УЗИ [3, 104, 124, 245], КТ и МРТ [5, 13, 26, 30, 43, 48, 49, 57, 71, 73, 83, 84, 93, 94, 98, 109, 173, 241, 242, 246, 248]. Эти методы являются наиболее точными в оценке распространённости и изменений опухолевого процесса на различных этапах лечения [63, 64, 72, 81, 93, 108].

В 2019 году Европейское общество урогенитальной радиологии (ESUR) через свой Комитет по визуализации женского таза сформировало группу экспертов с целью актуализации рекомендаций по визуализации РШМ. Это обновление было выровнено с новейшей классификацией РШМ FIGO, которая была опубликована в 2018 году [137, 174, 184, 185, 188, 208, 226, 231, 232].

В обновленных руководствах ESUR особое внимание уделено применению МРТ в первоначальной диагностике этого заболевания и контроле за его динамикой в процессе терапии, [8, 162, 163, 164, 239]. По окончании курса химиотерапии проводится контрольная МРТ, которая позволяет оценить эффективность лечения и выявить либо прогрессирование заболевания, либо его резистентность к проведенной терапии.

Система оценки ответа на лечение твёрдых опухолей RECIST 1.1, введённая в 2000 году и обновлённая в 2009 году, является общепринятым стандартом для анализа эффективности терапии при раке шейки матки [206, 207, 208, 209, 210, 211]. Основные параметры для измерения ответа опухоли в этой системе остаются неизменными, и оценка терапевтического эффекта основывается на изменении максимальных размеров одного опухолевого узла

или суммы максимальных размеров всех выявленных узлов. В RECIST 1.1 выделяют следующие основные категории терапевтического ответа:

1. Полный ответ (CR - complete response): полное исчезновение всех видимых признаков опухоли.
2. Частичный ответ (PR - partial response): уменьшение общего размера опухоли на 30% или более, при этом отсутствуют признаки прогрессирования в других областях.
3. Прогрессирование заболевания (PD - progressive disease): увеличение размеров опухоли на 20% и более либо появление новых метастатических очагов [50].
4. Стабилизация заболевания (NC - no change): изменения размеров опухоли не соответствуют критериям для отнесения к частичному ответу или прогрессированию.

Эти категории позволяют стандартизировать оценку эффективности лечения и упрощают сравнение результатов в клинических исследованиях.

Шкала RECIST предоставляет стандартизированный метод оценки эффективности терапии солидных опухолей, что позволяет проводить сопоставимый анализ результатов лечения в клинических исследованиях на международном уровне. Благодаря своей универсальности эта система стала неоценимым инструментом как для научных исследований, так и для повседневной клинической практики, упрощая обмен данными и позволяя легко сопоставлять результаты между различными медицинскими учреждениями.

Сокращение размеров опухоли с последующим формированием в этих зонах фиброзной ткани и нормализацией на T2ВИ сигнала низкой интенсивности от цервикальной стромы считается наиболее точным признаком полного ответа на проводимую терапию [4]. Стоит отметить, что кумуляция контрастного вещества в цервикальном канале может визуализироваться как при наличии фиброзных изменений после проведения радиотерапии, так и при развитии воспаления либо некрозе. По этой причине в такой ситуации, как

правило, не применяется динамическое контрастное усиление. Напротив, применение ДВИ может оказаться достаточно информативным, так как участки с воспалительных реакций не оказывают ограничивающего влияния на диффузию [30, 91, 95].

В течение последних несколько десятков лет наблюдается всеобщий рост частоты применения КТ и МРТ-исследований при мониторинге результатов химио- и радиотерапии. Это связано с их способностью, прежде всего МРТ, отображения адекватной оценки состояния структурных изменений при поражении опухолью органов и тканей в тазовой полости [14, 215, 219].

Исследования показали, что объём первичной опухоли, степень её распространения на тело матки и результаты оценки состояния тазовых и забрюшинных лимфатических узлов с помощью МРТ являются независимыми прогностическими факторами для общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с локально распространенным РШМ [227]. Эти параметры играют ключевую роль в определении прогрессии заболевания и планировании лечения, так как они помогают оценить агрессивность опухоли и возможное распространение раковых клеток за пределы первичного очага [24, 86, 159, 160, 179, 185]. Благодаря широкому применению МРТ-исследования и его способности более точно оценить уровень распространенности опухолевого процесса на рядом расположенные органы, установить причины окклюзии мочеточников, снизилась частота использования рентгенографических методов диагностики. Оценка МР-изображений также проводится при планировании и подготовке пациента к проведению радиотерапии [25, 29, 114, 142, 161, 162].

МРТ за счет способности хорошей тканевой контрастности обеспечивает возможность отслеживать изменения, которые происходят на фоне проведения терапии, как в зоне расположения первичного опухолевого образования, так и в пораженных метастазами регионарных лимфатических узлах. В то же время из-за появления реактивных изменений определение остаточной опухоли вызывает определенные сложности. В это плане динамическое МРТ-

исследование с контрастированием позволяет выявлять участки патологической васкуляризации [129].

В литературе приводятся широкие колебания результатов МРТ-исследования, указывается на наличие трудностей с интерпретацией визуальной оценки эффективности проводимой химиотерапии [241].

Исследование, проведенное Трухачёвой Н.Г. с коллегами (2015), было направлено на анализ результатов применения высокопольной МРТ для контроля эффективности проведения химиорадиотерапии у пациенток с РШМ и прогнозирования рецидивов заболевания. Данное исследование проводилось в течение 5 лет среди 43 пациенток с местнораспространенной формой опухоли, соответствовавшей согласно классификации FIGO (2009) IIА–IIВ стадии, у которых применялась химиорадиотерапия. Результаты проведенного исследования показали, что использование МРТ с болюсным контрастированием является высокоинформативным в диагностике РШМ [62].

Этот метод может быть успешно применен при контроле комбинированной химиорадиотерапии больных с местнораспространенной формой опухоли, обеспечивая объективную динамическую оценку степени уменьшения ее размеров, изменения интенсивности васкуляризации опухоли и оценку состояния регионарных лимфатических узлов. Согласно полученным авторами данным, наиболее значимое уменьшение размеров наблюдалось спустя 3 месяца после проведения терапии, а снижение выраженности инфильтративного процесса в окологеечной клетчатке с нормализацией структуры стенок тела матки было отмечено спустя 3-6 месяцев после проведения терапии. В ходе мониторинга в динамике было выявлено прогрессирование патологии через год после проведенной терапии. Это проявлялось в виде увеличения размеров опухолевого образования на 25% и выше, а у 2 (4,6%) больных было обнаружено наличие множественных метастазов в печени. Наиболее выраженная ответная реакция со стороны лимфатических узлов после проведения химиорадиотерапии наблюдалась в период 3-6 месяцев, особенно со стороны наружных подвздошных и

параректальных/парацервикальных лимфатических узлов, которые не визуализировались при предыдущих исследованиях, выполняемых после химиорадиотерапии. Полученные результаты позволяют оптимизировать временные интервалы для проведения последующих контрольных МРТ-исследований у больных с локализованной формой опухоли, проходящих химиорадиотерапию [8, 11, 246, 247, 248].

Как упомянуто ранее, благодаря четкой визуализации на МР-изображениях опухолевых тканей, повышается и информативность для определения стадии опухолевого процесса и оценки результатов химиорадиотерапии [48, 70]. Для этого необходимо сравнить результаты выполненных исследований до и после проведения терапии. В случае эффективности терапии и реакции опухоли наблюдается уменьшение ее размеров и площади инвазивного поражения, наличие изменений в структуре опухолевого образования с визуализацией на изображениях T1- и T2 большого количества гипоинтенсивных включений, соответствующих областям с инициальным фиброзом. Восстановление нарушенных структур шейки матки и влагалища по данным МРТ является свидетельством хорошей ответной реакции [156]. Если же имеется только частичная ответная реакция, при применении T2-ВИ обнаруживаются признаки, указывающие на наличие остатков опухоли, а именно визуализируются участки МР-сигнала высокой интенсивности. По другим данным, выявление этого признака (участок с гиперинтенсивным сигналом на T2ВИ) в области ранее визуализируемой опухоли нельзя считать однозначным признаком остаточной опухоли.

После проведения радиотерапии, прежде всего в течение первые 3 месяцев, обнаружение данных изменений свидетельствует нежизнеспособности опухолевой ткани в этой зоне, а также наличия участков некроза, отека, кровоизлияний либо воспалительного процесса [80].

Следует учитывать, что результаты МРТ-исследований могут быть ложноположительными. Это подтверждается исследованием E. Vincens и его коллегами (2007), в котором был выполнен сравнительный анализ данных МРТ,

полученных после лечения, и гистологических результатов у пациенток, страдающих РШМ. Анализ показал, что чувствительность МРТ составляет 80%, а его специфичность составляет 55% [247].

По этой причине при наличии сомнений в результатах диагностики дополнительную помощь могут оказать функциональные изображения (такие как ДВИ и ДКУ). До возникновения морфологических изменений, обнаруживаемых с помощью методики Т2ВИ, в опухолевой ткани происходят изменения на уровне молекул [47,161].

Еще одним перспективным методом оценки результатов предварительного проведения химиотерапии, по мнению многих ученых, может являться ДКУ. При проведении динамических постконтрастных серий наличие остаточной опухоли может выражаться в более быстрой аккумуляции парамагнетического вещества в сравнении с нормальными тканями шейки матки. На Т1-взвешенных снимках с жироподавлением это может проявляться как гиперинтенсивный сигнал. Также, опухоли с низкой степенью перфузии часто связаны с опухолевой гипоксией, что является неблагоприятным прогностическим признаком для пациентов с РШМ [20,113,242,246]. При этом более васкуляризованные опухоли, как правило, проявляют большую чувствительность к химио- и радиотерапии. По этой причине динамическое контрастное усиление может быть применено с целью прогнозирования реакции со стороны опухоли на применяемое лечение и позволяет провести линейную оценку перфузионных изменений в опухолевой ткани на фоне проведения терапии.

Так, в исследованиях N. Мауг с коллегами (2010) было установлено, что исходно низкие уровни перфузии перед проведением терапии, и последующие значения в процессе и после радиотерапии прямо коррелируют с увеличенным риском неблагоприятных результатов лечения [188]. В тоже время пациенты с более высоким уровнем перфузии демонстрируют более благоприятные исходы [76, 111].

Отсутствие зон повышенного сигнала на T2-взвешенных изображениях, отсутствие сигнала высокой интенсивности на изображениях с диффузионным взвешиванием ($b = 800$), отсутствие областей с более ранней кумуляцией контрастного вещества при проведении динамического контрастного исследования на участках ранее определяемой опухоли являются МРТ-признаками полного ответа на проводимую терапию. Важно отметить, что в этих случаях наблюдается кумуляция контрастного вещества, визуально идентичное интактной строме.

Анализ динамических изменений, происходящих в лимфоузлах, с использованием T2-ВИ, ДВИ и усиленного контрастирования, позволяет не только оценить интенсивность сокращения размеров лимфоузлов, но и характер структурных изменений, что проявляется в виде снижения интенсивности сигнала на МР-изображениях. Также отмечается потенциальное увеличение перифокального фиброза, снижение васкуляризации и активация диффузионных процессов, сохраняя при этом узловую паренхиму [76].

Еще в 2010 и 2015 годах Liyanage SH и Lucas R указывали на высокую диагностическую возможность МРТ и ДВ-МРТ в обнаружении рецидива РШМ [71,72]. Согласно их данным, точность выявления рецидива составила 80% при T2W / ДВ МРТ и 92,1% при T2W / ДВ МРТ. Комбинация T2W / DWI показала положительную прогностическую ценность в 100% случаев и только три ложноотрицательных результата.

1.4. Оценка степени лекарственного патоморфоза

Определение эффективности неoadъювантной химиотерапии основывается на анализе патоморфологических изменений в послеоперационных образцах, выявляемых гистологическими методами. Эти изменения проявляются через некроз, резорбцию и фиброз различной степени выраженности. Основным показателем при оценке реакции опухоли является

количество опухолевых клеток, сохранивших жизнеспособность, определяемое при гистологическом анализе [19, 45, 46, 52].

В России гистологическая классификация ответа на лечение определяется по схеме Е.Ф. Лушников (1976, 1977, 1988, 1993) [47], разделяющей лечебный патоморфоз на четыре степени:

- I (слабый) — дистрофические изменения в отдельных клетках опухоли;
- II (умеренный) — начало некроза с дистрофическими изменениями в клетках;
- III (выраженный) — обширные некротические участки с выраженными дистрофическими изменениями, при этом живыми остаются лишь немногие клетки;
- IV (полностью выраженный) — полное отсутствие жизнеспособных опухолевых элементов.

Позже появились другие системы классификации, такие как разработанная I.D. Miller и соавт. в 2002 году, которая основывается на общей выживаемости и учитывает состояние лимфатических узлов [201]. А также шкала К.А. Галахиных и соавт. (2000), предложивших семиступенчатую систему для оценки жизнеспособности опухолевой ткани при злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта [17]. Кельнская система классификации регрессии опухоли и предложенная Y. Shimosato и соавт. (2005) также основаны на соотношении жизнеспособных и некротически измененных элементов опухоли, причем последняя распространяется на оценку лимфатических узлов [177].

Заключение литературного обзора подчеркивает, что прогресс в лечении местнораспространенного рака шейки матки достигается за счет включения неоадьювантной химиотерапии, последующего хирургического вмешательства и комбинированной лучевой терапии (СЛТ). Эффективность такого подхода зависит от точной оценки терапевтического эффекта, что подчеркивает важность объективной оценки результата противоопухолевой терапии. В этом контексте изучение возможностей МРТ в сравнении с патоморфологическими

изменениями выявляет его значимость для объективной оценки исходов лечения [108, 109].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ 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 «Отчет о контингентах больных злокачественными новообразованиями» и формы №7 «Отчет 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 распространенности и особенностей злокачественных новообразований в регионе.

Исходя из проведенных 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 удастся 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)

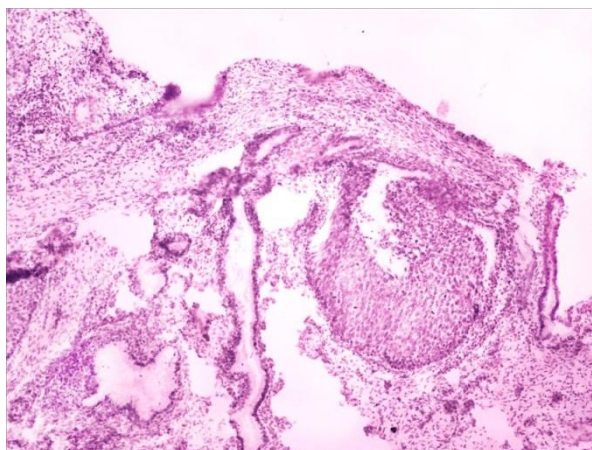


Рисунок 2.1. - Плоскоклеточный неороговевающий РШМ. Ув. X 100

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).

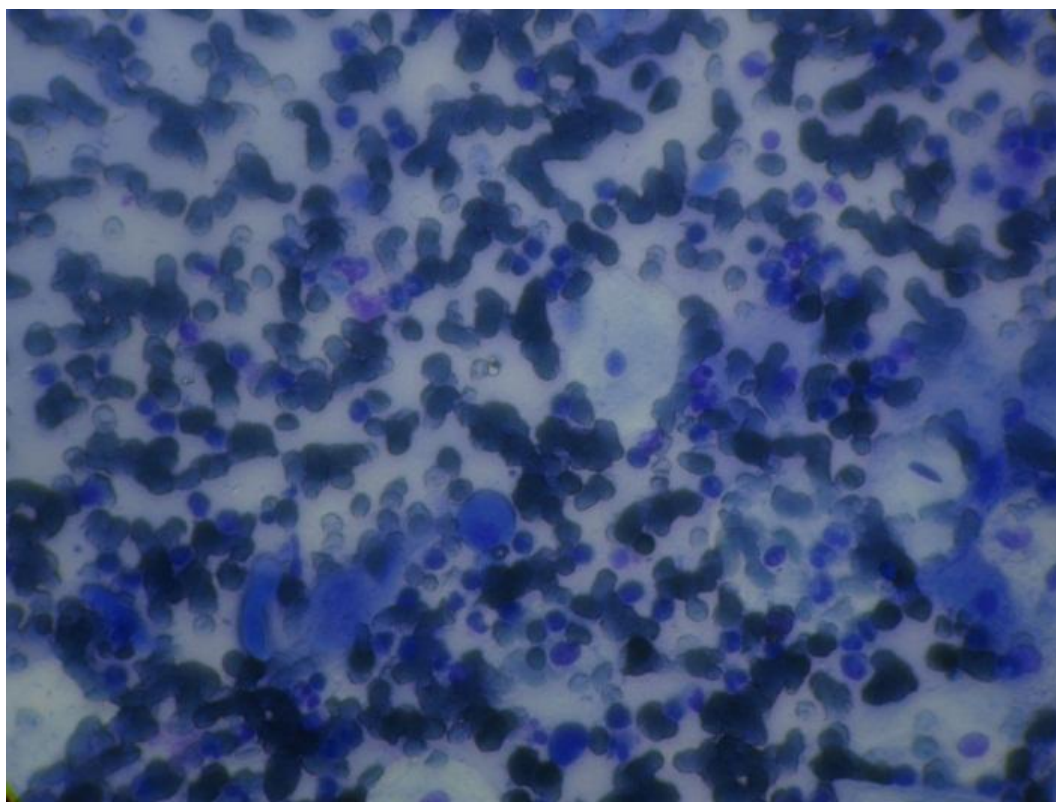


Рисунок 2.2. - Пациентка А.Ш., 27 лет, а/к 5681/19. Цитологическая картина плоскоклеточной неороговевающей карциномы ШМ. Ув. х 40

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 кровоток 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 счет 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 (a). В противоположность этому, ткани с замедленной диффузией изображаются в желтых тонах (c) и выделяются своей низкой интенсивностью сигнала на черно-белых ADC картах (b). (Рисунок 2.3.)

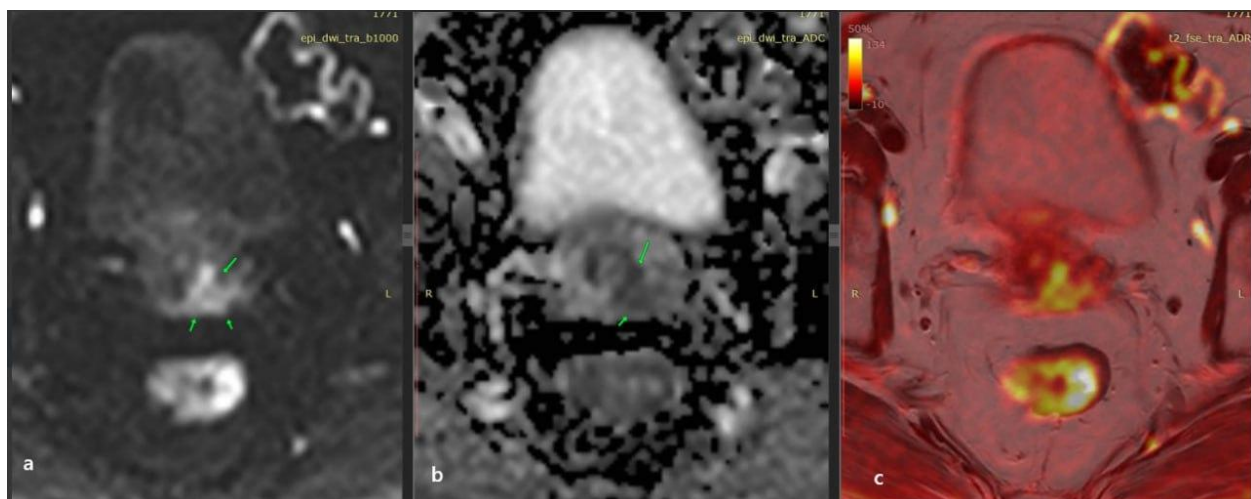


Рисунок 2.3. МРТ малого таза (а, b, c) у пациентки с раком шейки матки Па; а DWI b-1000, b - ADC map. с T2 ИП (F) с программами цветовой карты наложения. На карте ADC (b) видно ограничение диффузии (обозначено стрелкой), с повышением значения ADC до $960 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$ относительно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

2.4. Лечение больных, включенных в исследование

2.4.1. Методы лечения больных РШМ

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 $175 \text{ мг}/\text{м}^2$ 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 проведенного 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.

2.4.2. Оценка результатов лечения

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.

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 проведен 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 расчета ключевых статистических показателей диагностических свойств использовались следующие формулы:

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

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

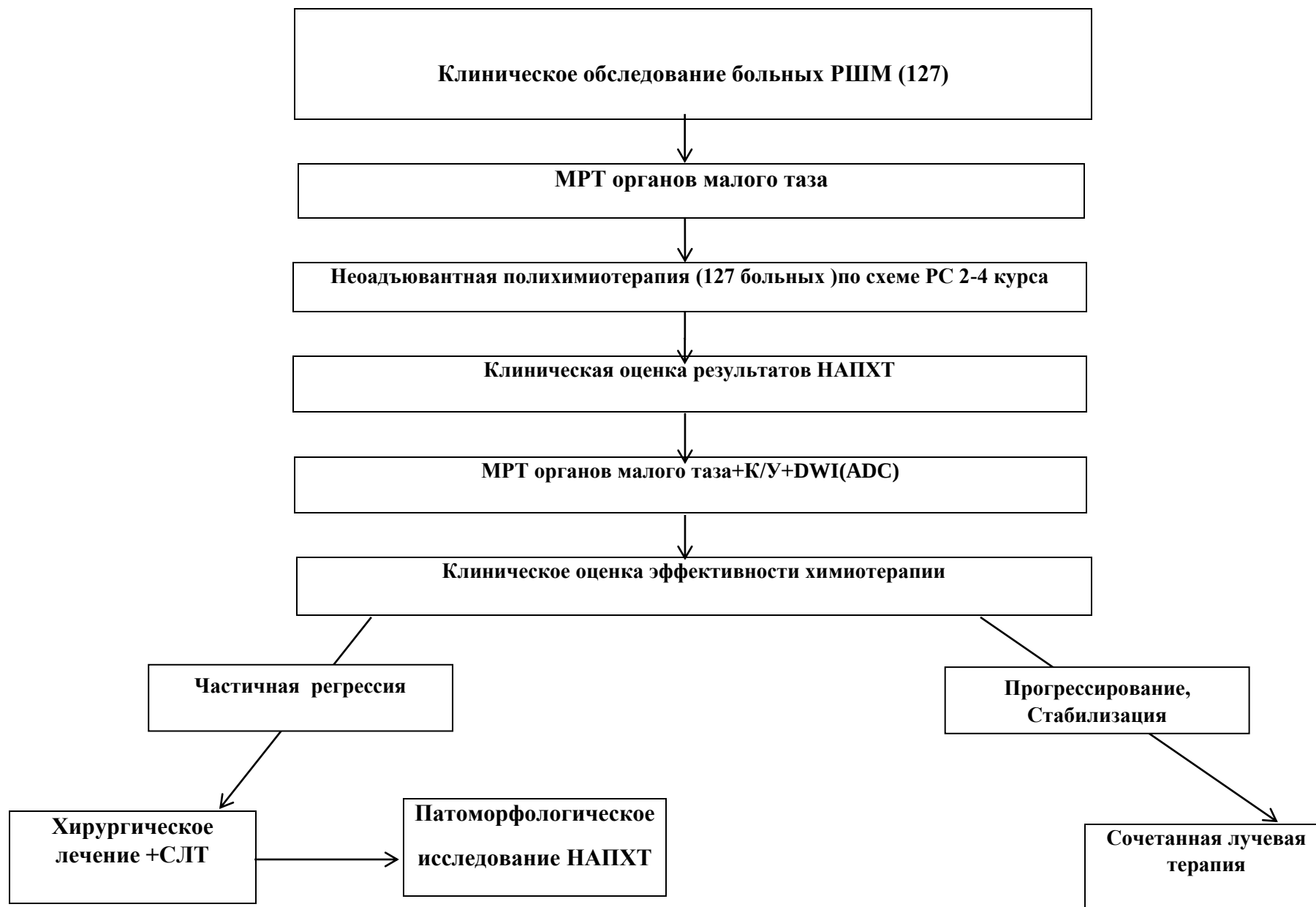
Точность теста определялась как доля правильных результатов (истинноположительных и истинноотрицательных) от всех результатов: $(ИП + ИО) / (ИП + ЛО + ИО + ЛП)$.

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.

Алгоритм обследования



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)

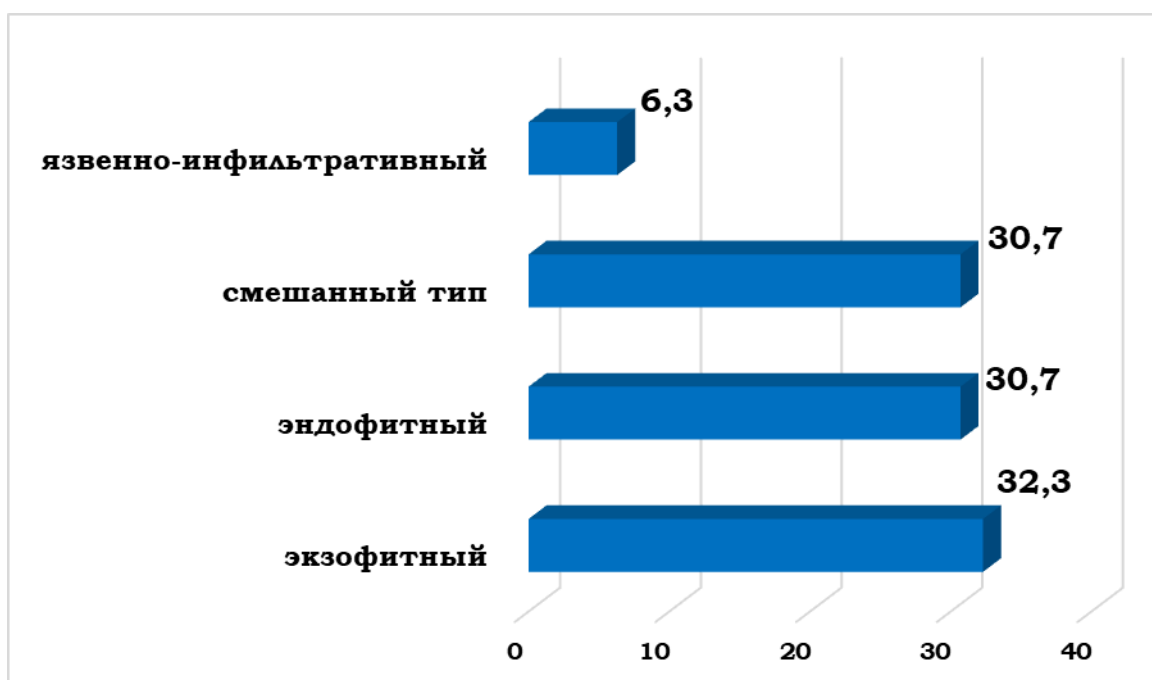


Рисунок 3.1. - Распределение пациенток с МРРШМ в зависимости от типа опухолевого роста, % (n=127)

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).

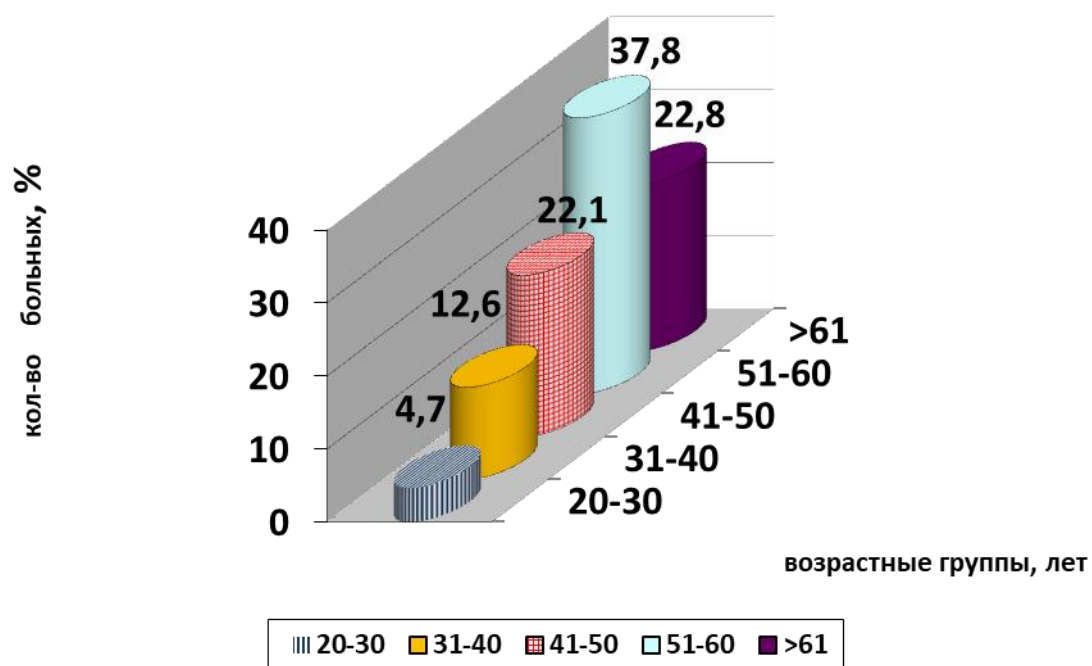


Рисунок 3.2. - Распределение пациенток РШМ по возрастной категории, % (n=127)

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

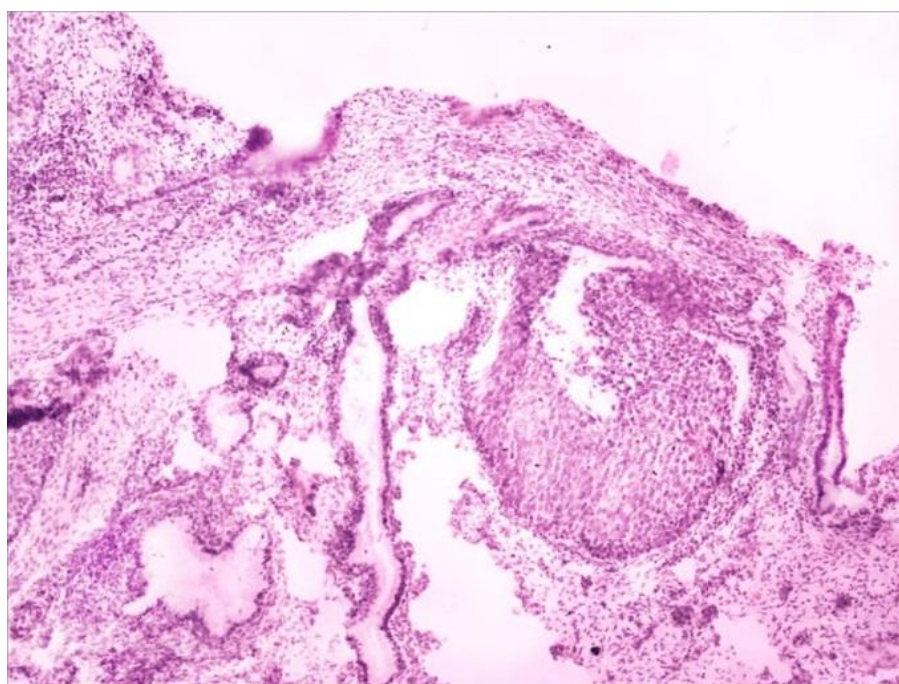


Рисунок 3.3. - Плоскоклеточный неороговевающий РШМ. Ув. X 100

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.

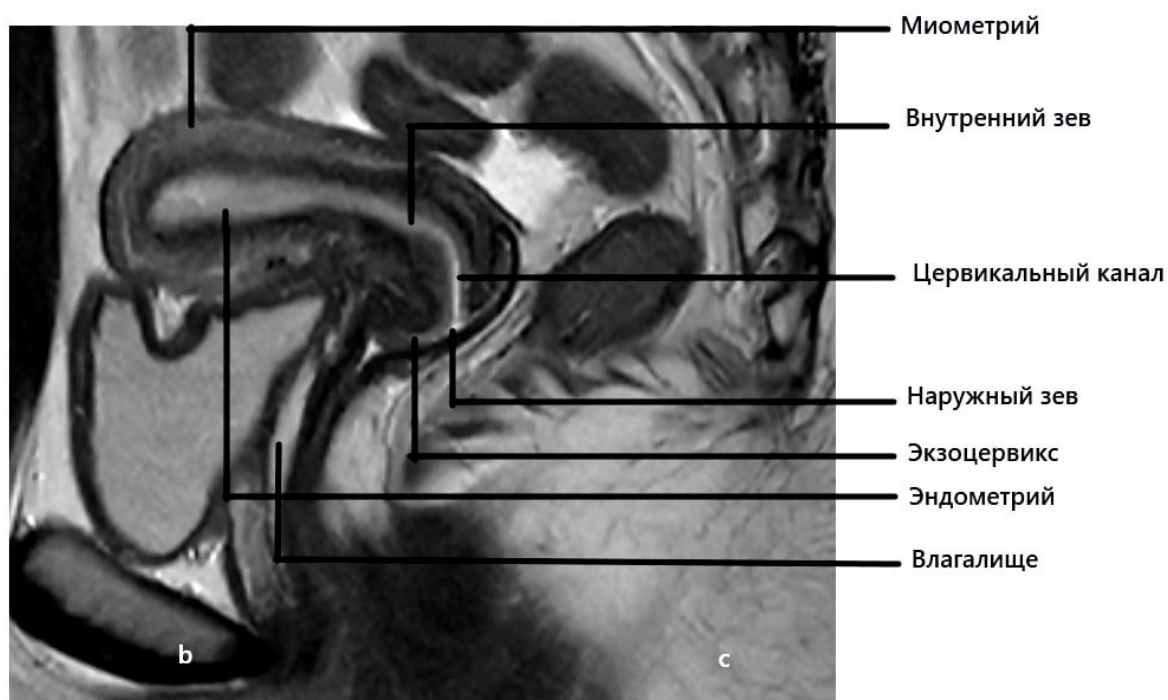


Рисунок 3.4. - Нормальная анатомия

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.

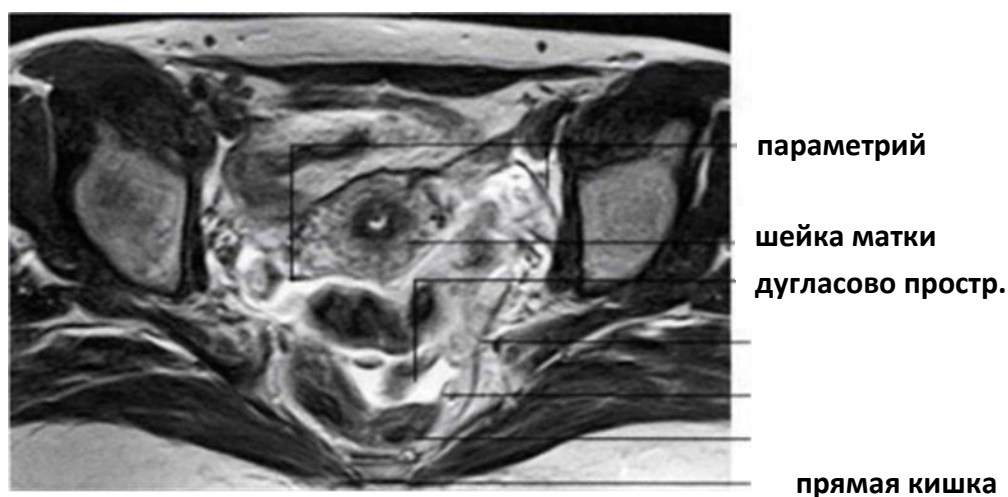


Рис 3.5. - МР-томограмма органов женского таза (T2 ВИ в аксиальной проекции)

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 отчетливо 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 счет 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 T2-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.).

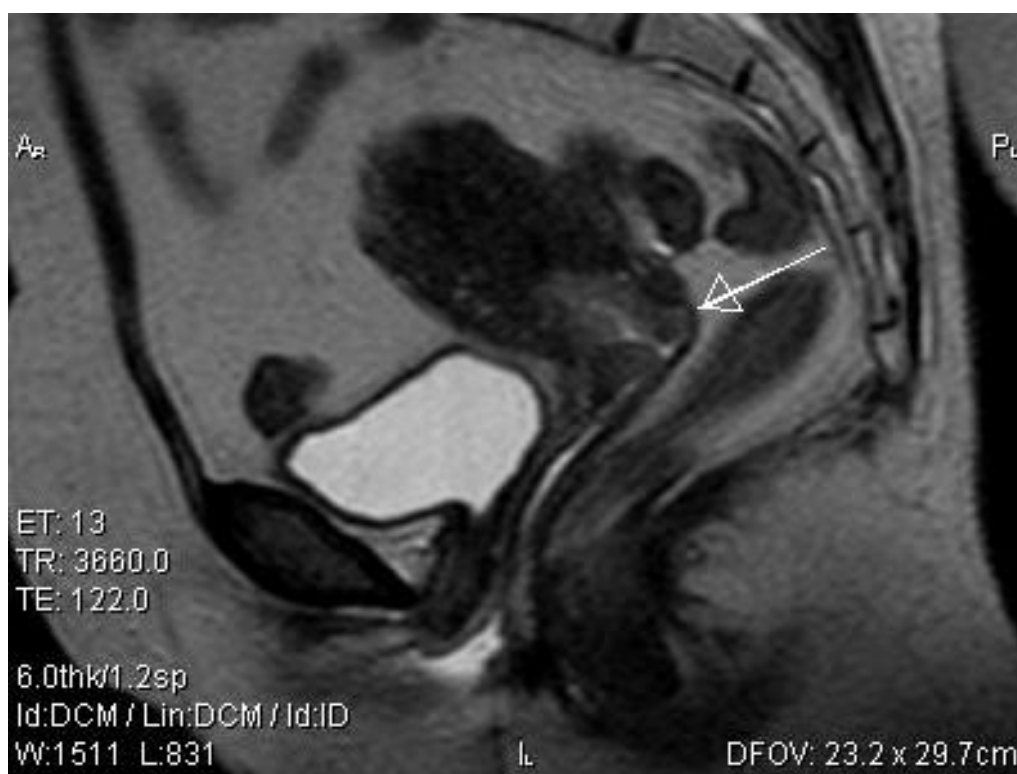


Рисунок 3.6. - Sag T2 ВИ. Пациентка К., 42 лет. Диагноз: Опухоль шейки матки (смешанный тип) проникает во влагалищные своды ПА ст.

- 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 3.7. - 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

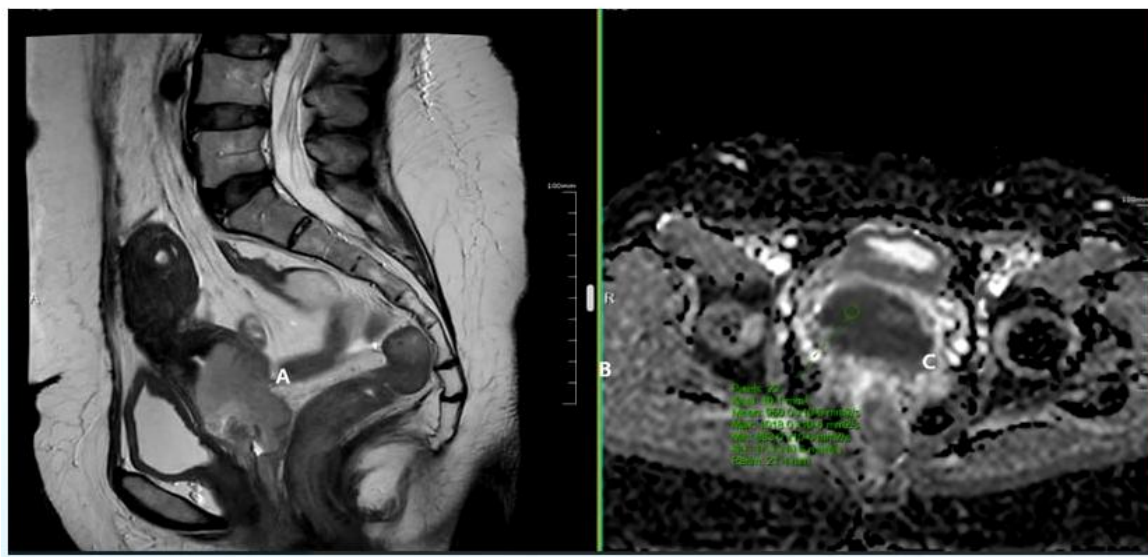


Рисунок 3.8. - Sag T2 ВИ. Б-я А., 45 л. МР-томограмма органов малого таза. Диагноз: Экзофитная опухоль шейки матки прорастанием во влагалище на всем протяжении. T3aN0M0 ст.

- На стадии IIIВ 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 объема и появлению участков с повышенным сигналом на МРТ-изображениях. Дополнительно, заболевание влияет на мочеточники, вызывая их расширение за счет 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.).

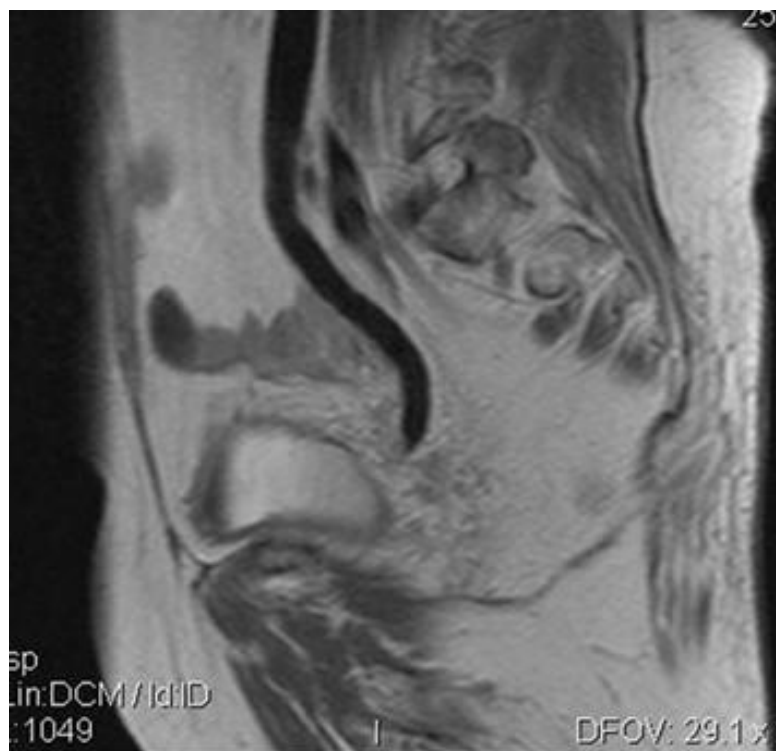


Рисунок 3.9. - T1 ВИ Sag + С. Больная Х., 44 г. Диагноз: РШМ Т3bN0M0.

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.).



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.

В рамках клинической оценки, проведённой 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 IА была выявлена у 21 пациентки, что составило 16,5% от общего числа участниц. Стадия IВ 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.

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 деления 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.).

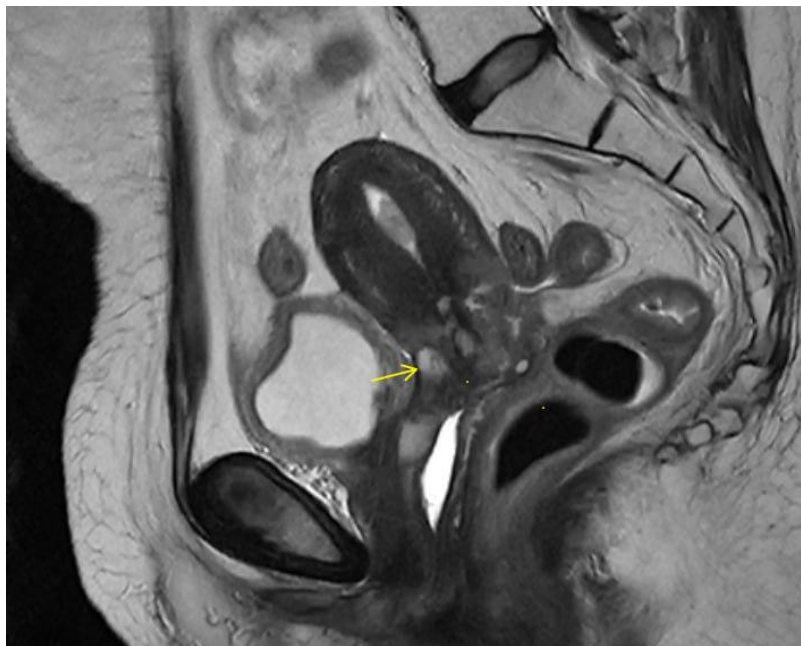


Рисунок 3.11. - МРТ малого таза, Sag T2 ВИ с РШМ IIВ ст. Диагноз: эндофитная опухоль в сочетании множественными O.Naboti

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, см ³ (n=120)	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.).

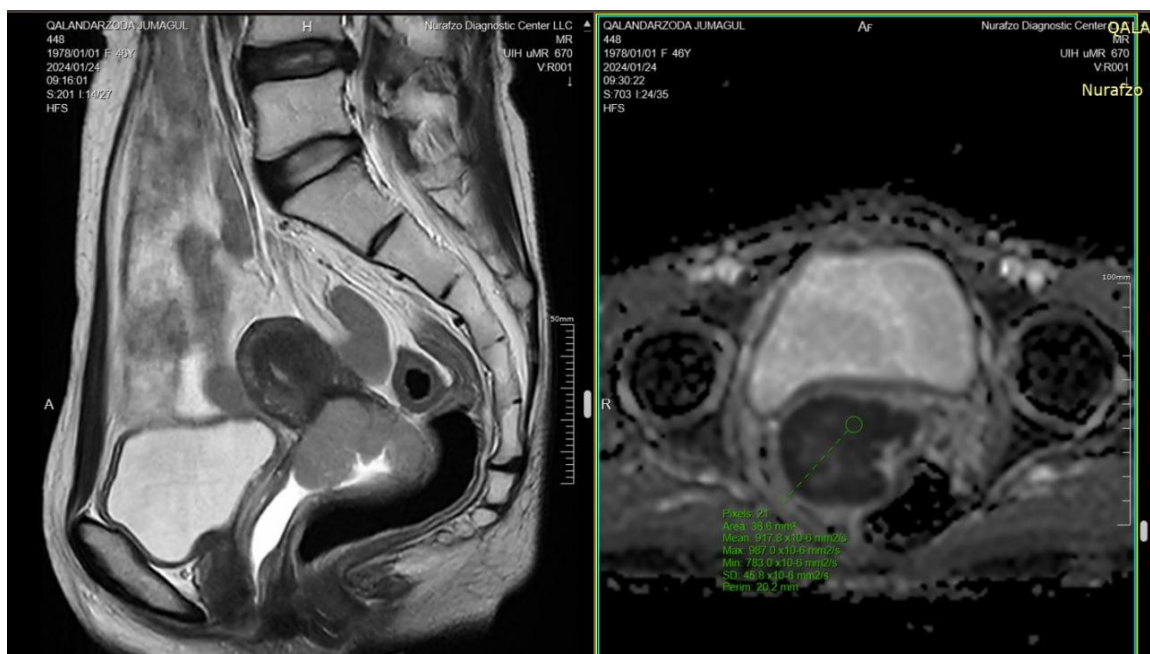


Рисунок 3.12. - МРТ органов малого таза у больной с РШМ IIb. T2 ВИ, экзофитная опухоль с инвазией верхней/3 влагалища. Коэффициент диффузии $917 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$

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

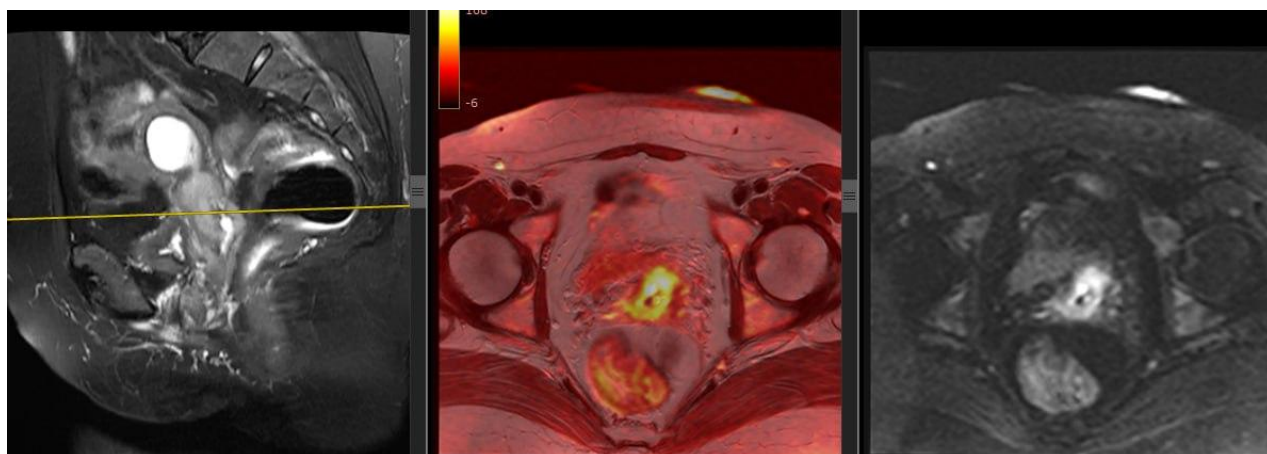


Рисунок 3.13. МРТ органов малого таза у больной с РШМ IVa T2 ВИ, язвенно-инфильтративная форма, опухоль с проращением в тела матки, инвазией параметриев с обеих сторон и проращением в заднюю стенку мочевого пузыря.

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.).

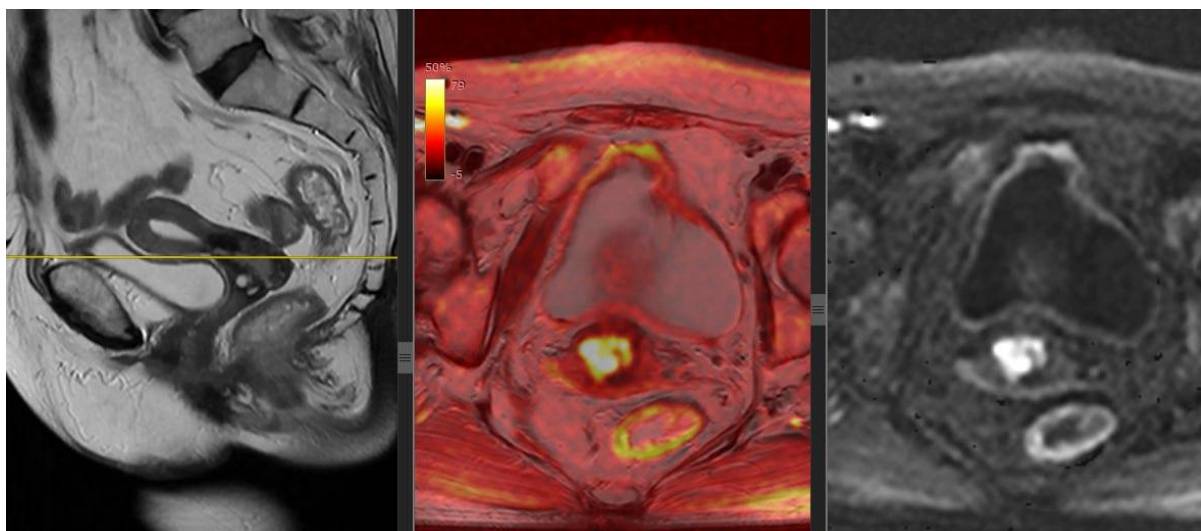


Рисунок 3.14. - МРТ органов малого таза у больной с РШМ IIa. T2 ВИ, эндофитная опухоль без инвазии окружающих структур. O.Naboti.

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

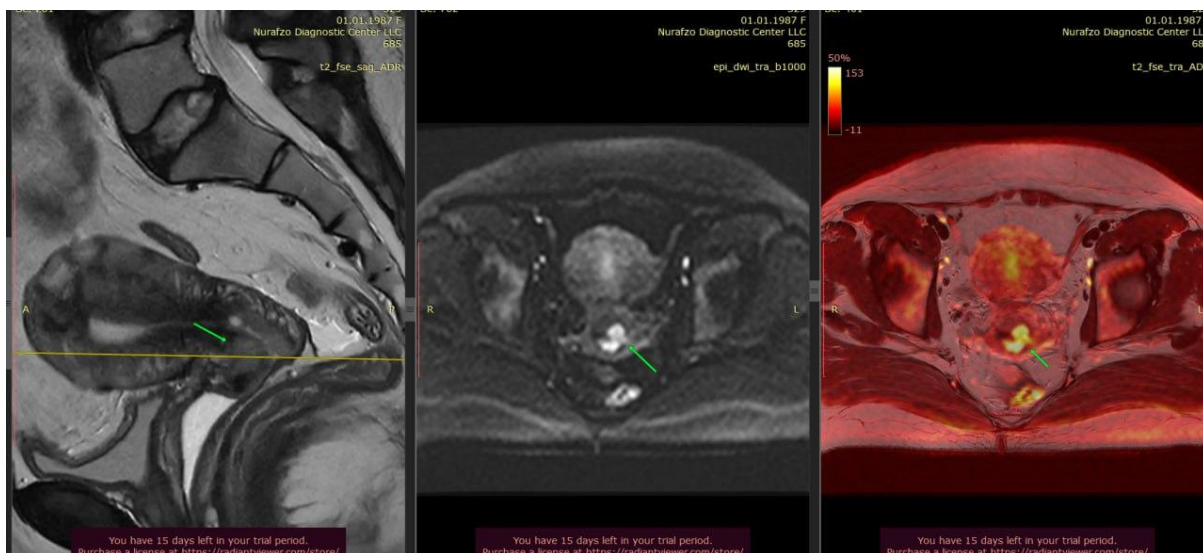


Рисунок 3.15. - МРТ органов малого таза у больной с РШМ Ib. Т2 ВИ, эндофитная опухоль поражением цервикального канала.

Распространенный рак шейки матки часто проявляется в виде смешанных форм роста первичной опухоли. Анализ анатомических форм роста опухоли шейки матки с помощью МРТ, проведенный 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 (Рисунок 3.16.).

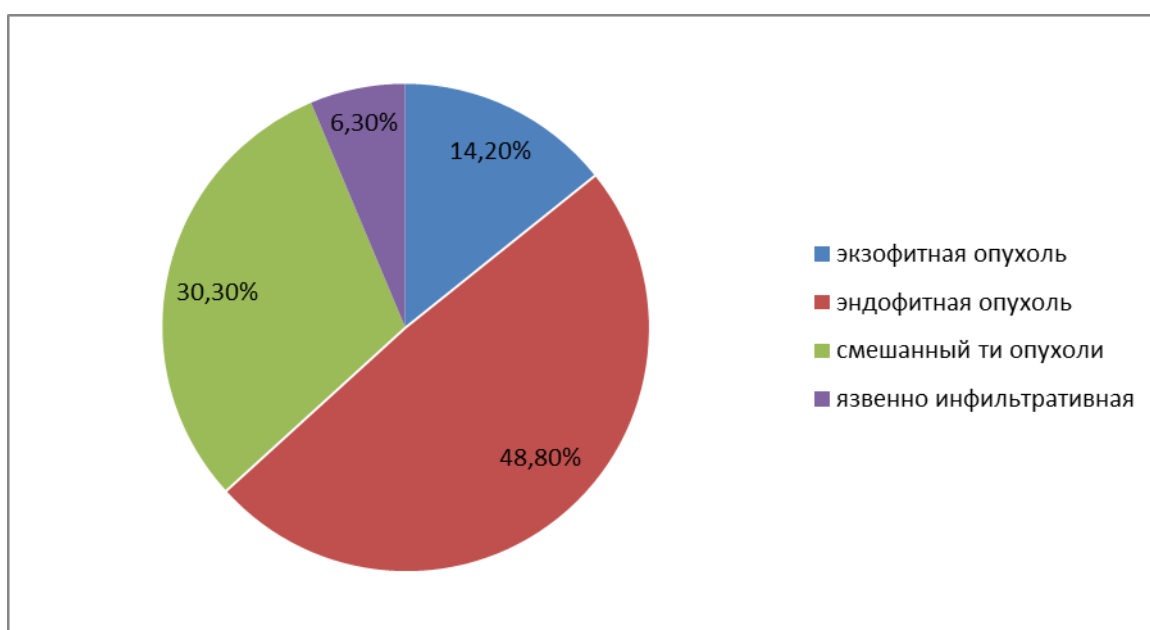


Рисунок 3.16. – Клинико - анатомическая форма роста опухоли шейки матки

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.).

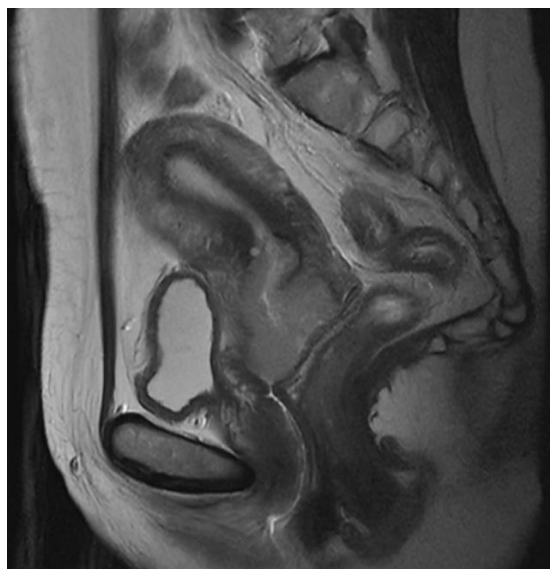


Рисунок 3.17. - T2 ВИ sag. Пациентка 3., 44г. Диагноз: РШМ T2bN0M0.

Инфильтративное объёмное образование шейки матки, частичной инфильтрацией эндометрия и влагалища.

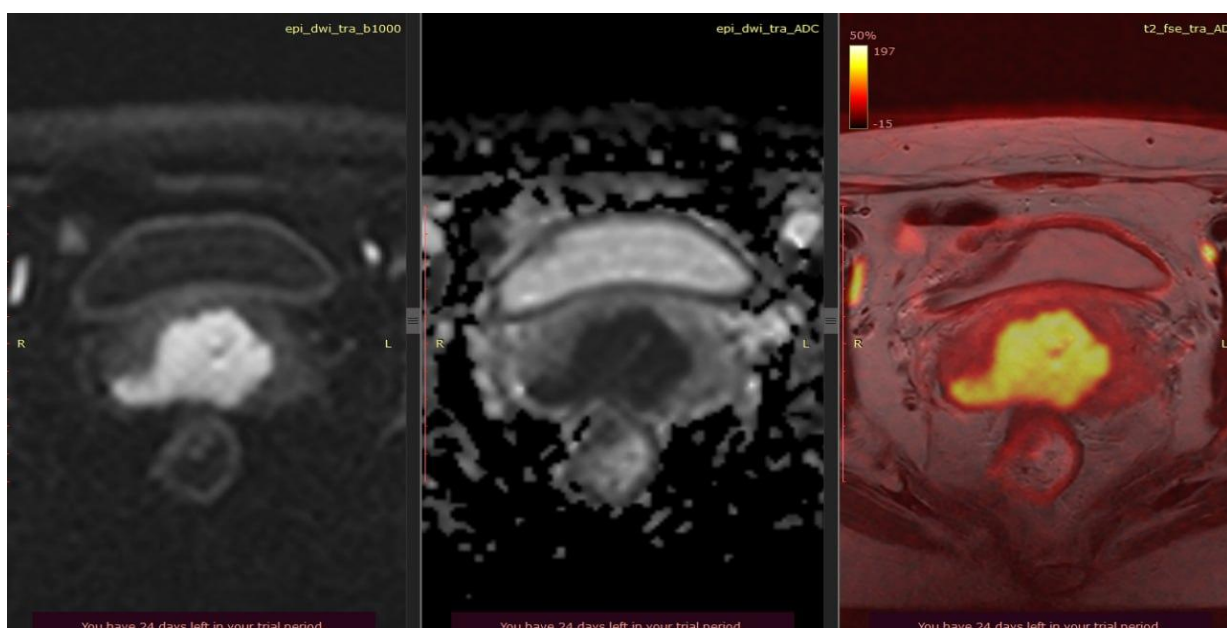


Рисунок 3.18. - МРТ органов малого таза у больной с РШМ IIb. T2 ВИ и DWI, эндофитная опухоль поражением и расширением цервикального канала.

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 Т2-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.).

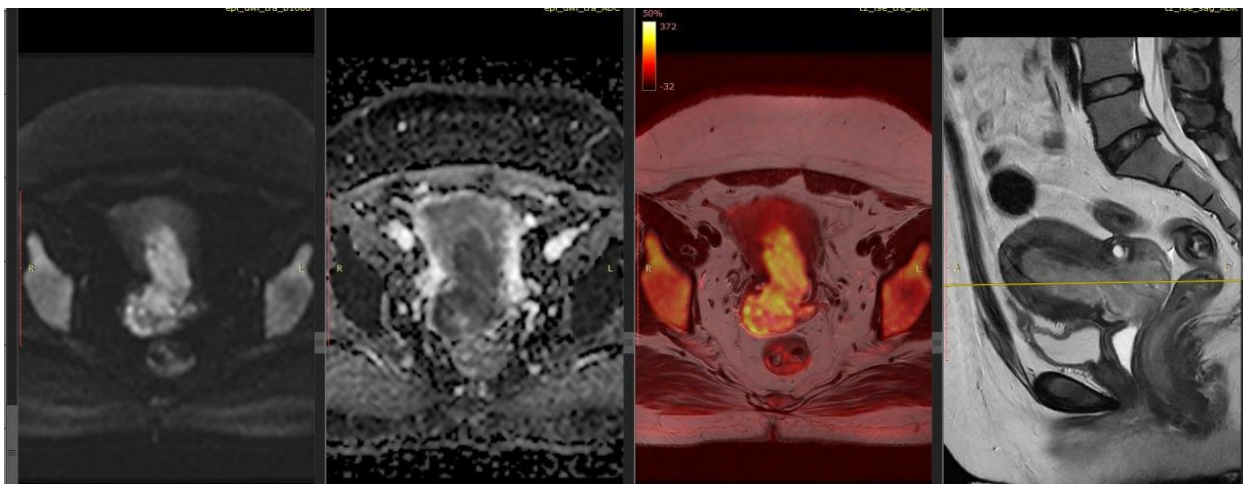


Рисунок 3.19. - МРТ органов малого таза у больной с РШМ Пб. Т2 ВИ, экзо-эндофитная опухоль с проращением тела матки.

При этом информативными в оценке вовлечения в процесс тела матки являлись сагиттальные Т2-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 Т2-взвешенных изображениях. При этом данное поражение выглядело неравномерным утолщением, с бугристыми контурами. В основном это было представлено инфильтрацией сводов, что соответствовало в большинстве Пб 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 T2-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 T2-взвешенной магнитно-резонансной томографии (T2 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 T2-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 T2-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 Т2-ВИ с подавлением жирового сигнала на коронарных срезах, что позволяет улучшить визуализацию этих структур (Рисунок 3.21., 3.22.).

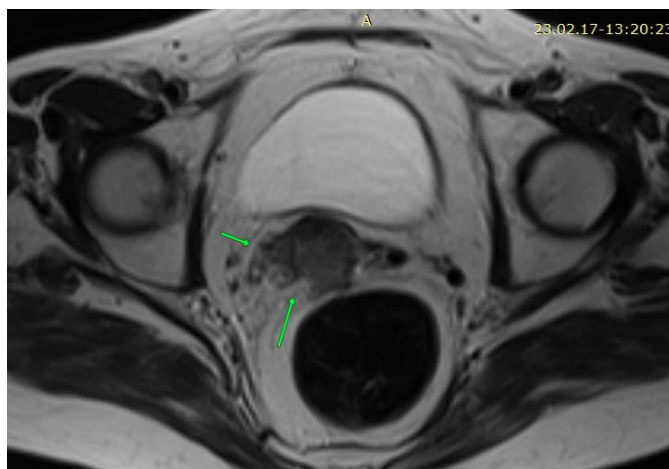


Рисунок 3.21. - МРТ органов малого таза у больной с РШМ Ib. Ах Т2 ВИ, экзофитная опухоль поражением параметрия справа (указано стрелками).

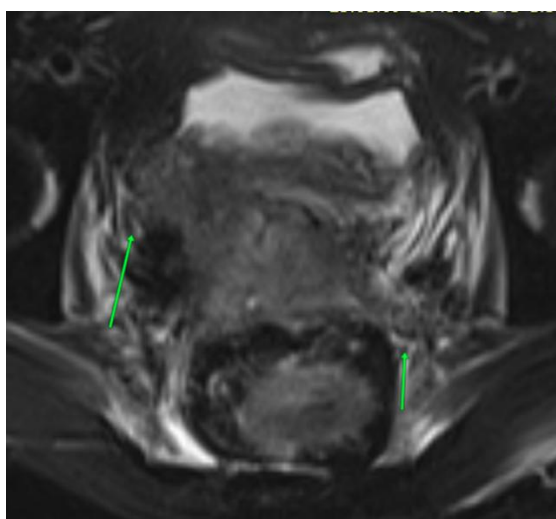


Рисунок 3.22. - МРТ органов малого таза у больной с РШМ III стадии. Ах Т2 ВИ, экзофитная опухоль с инвазией параметриев с двух сторон (указано стрелками).

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.).

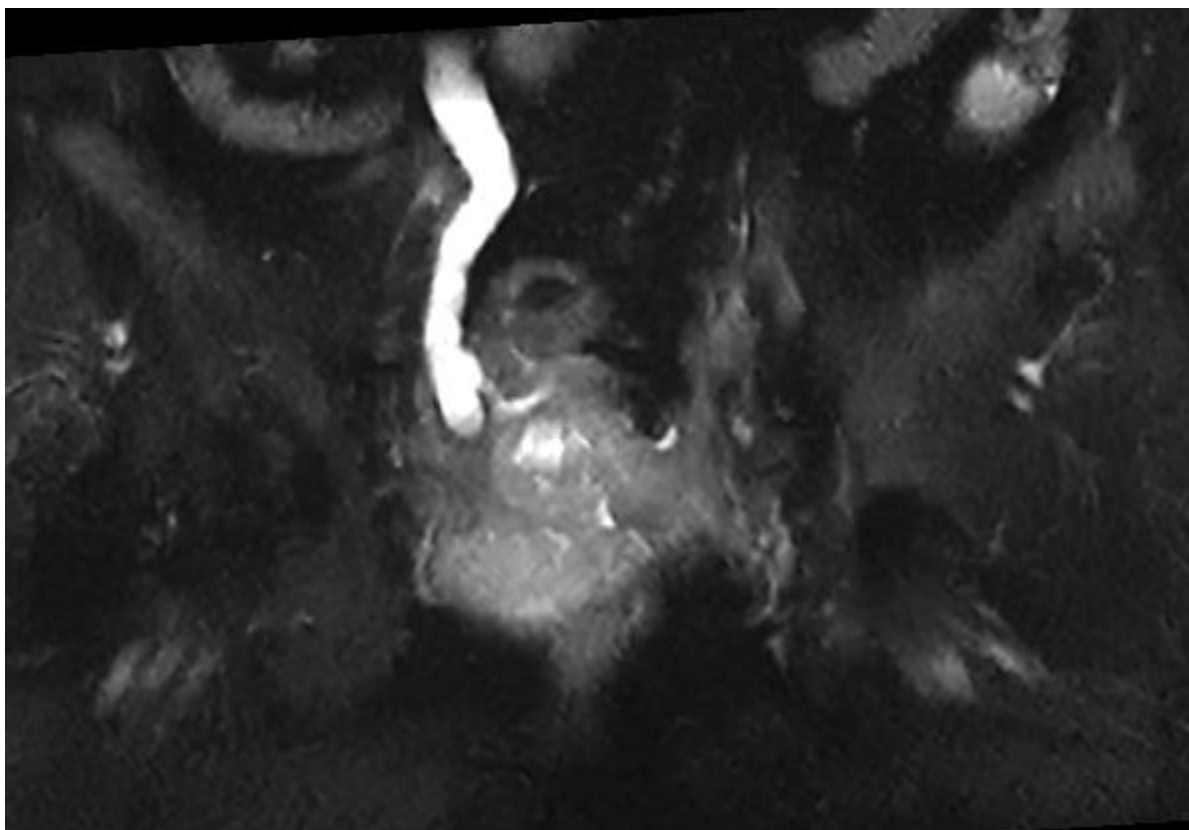


Рисунок 3.23. - МРТ органов малого таза у больной с РШМ IIIb. Sag T1 В1. Инфильтрация параметрия, обструкцией устья правого мочеточника, осложненная утетрогидронефрозом III степени.

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.

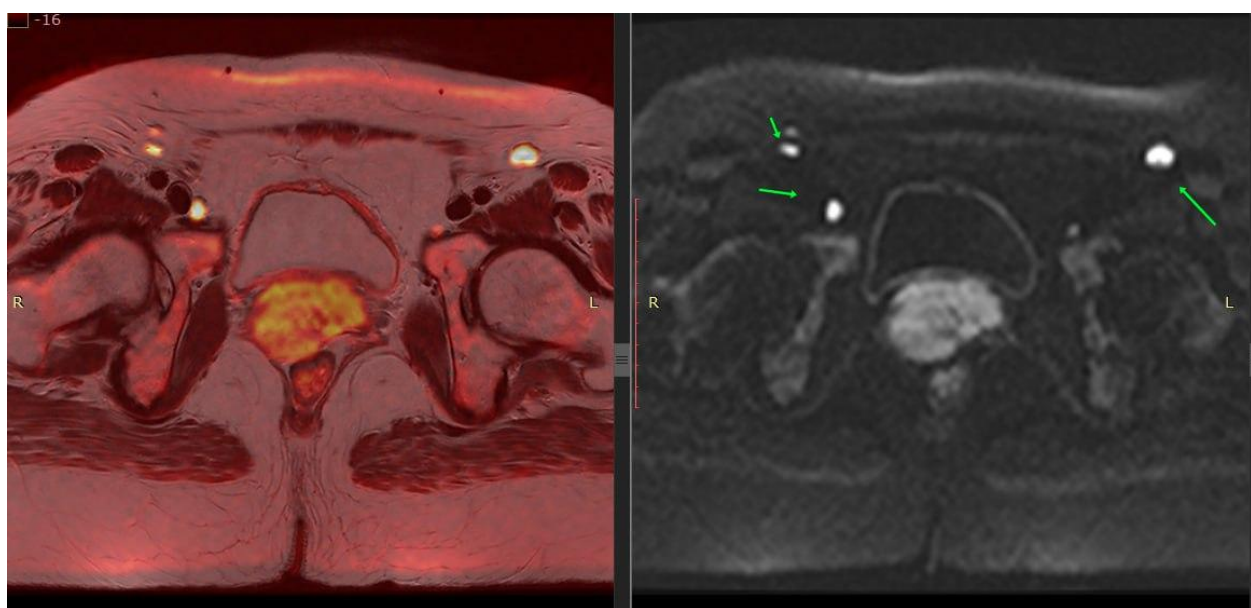


Рисунок 3.24. - МРТ органов малого таза у больной с РШМ III ст. DWI, экзофитная опухоль, увеличением паховых л/узлов с обеих сторон.

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

Т2-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.).

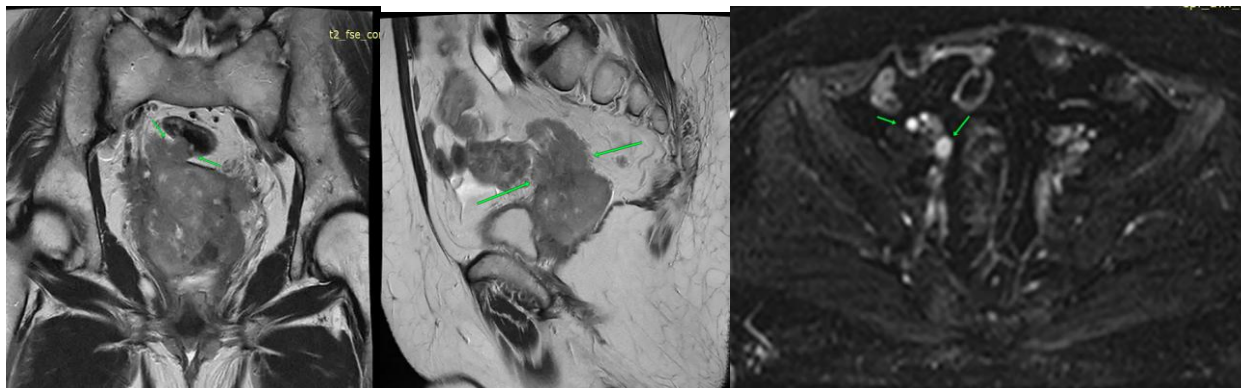


Рисунок 3.25. МРТ органов малого таза у больной с РШМ III ст. Cor T2, Sag T2 WI и Ax DWI, конгломерат увеличенных тазовых л/узлов.

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 РШМ на основе проведенной 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 проведенного лечения вследствие проведенной дифференциальной диагностики (n=127)

Стадия РШМ	Клиническое стадирование	Совпадение клинической стадии с МРТ-стадированием	Проведенное 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 химиотерапия+ сочетанная лучевая терапия; 8(28,6%)- неoadъювантная химиотерапия + операция+лучевая терапия

Таким образом при проведенном 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 распространенность 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 гипэхогенных 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 РШМ

Этот раздел нашего исследования посвящен анализу эффективности неоадьювантной химиотерапии, проведенной 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 проведенной 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

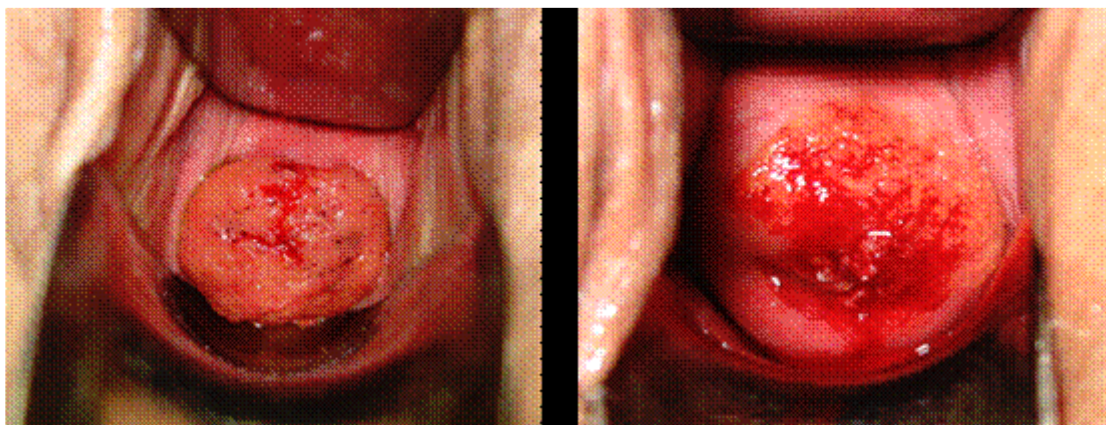


Рисунок 4.1. - Опухоль шейки матки до проведения терапии (а) и спустя два курса НАХТ (б) у пациентки с РШМ в стадии IIb

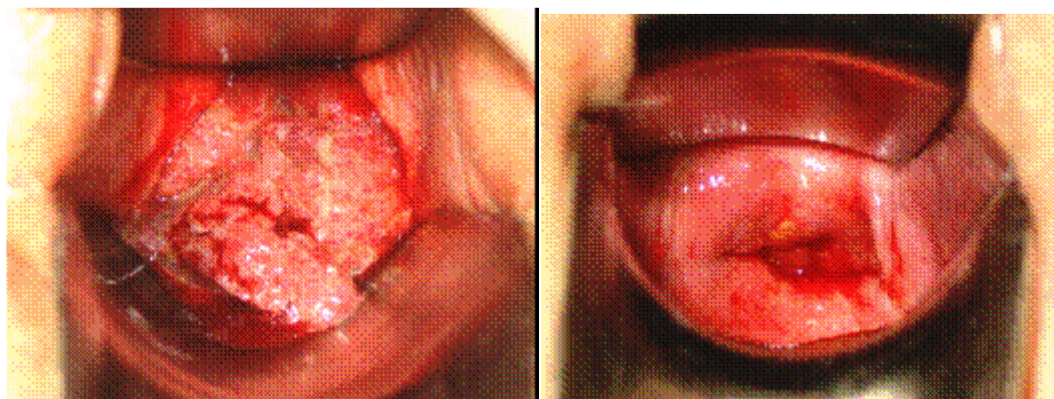


Рисунок 4.2. - Опухоль шейки матки до проведения терапии (а) и спустя два курса НАХТ (б)

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	р
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: р – статистическая значимость различия показателей до и после лечения (по критерию МакНемара).

Субъективная оценка включала в себя изучение динамики проявления заболевания на фоне проведенной 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 процесса. Прогрессирование опухоли во время химиотерапии было зафиксировано у 6 (14,3%) пациенток. Это проявление характеризовалось либо уменьшением объёма опухоли на менее чем 25%, либо полным отсутствием терапевтического эффекта (Рисунок 4.3.).

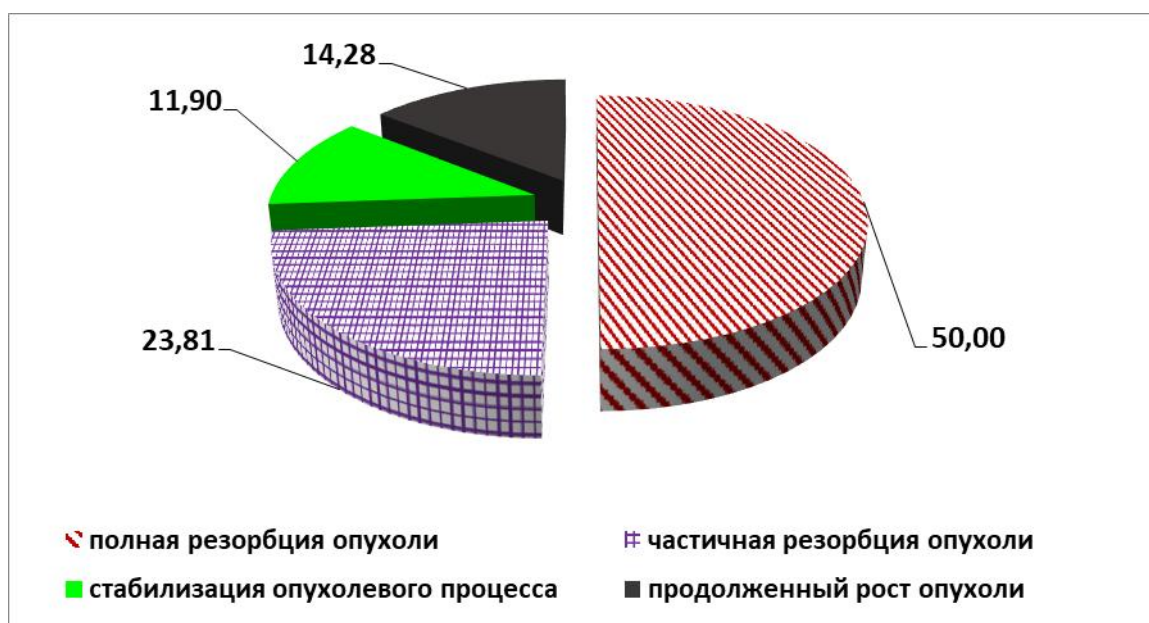


Рисунок 4.3. – Результаты оценки эффективности терапии пациенток с МРРШМ с использованием в комплексе лечения НПХТ, %

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 проведенной 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% ($p < 0,05$).

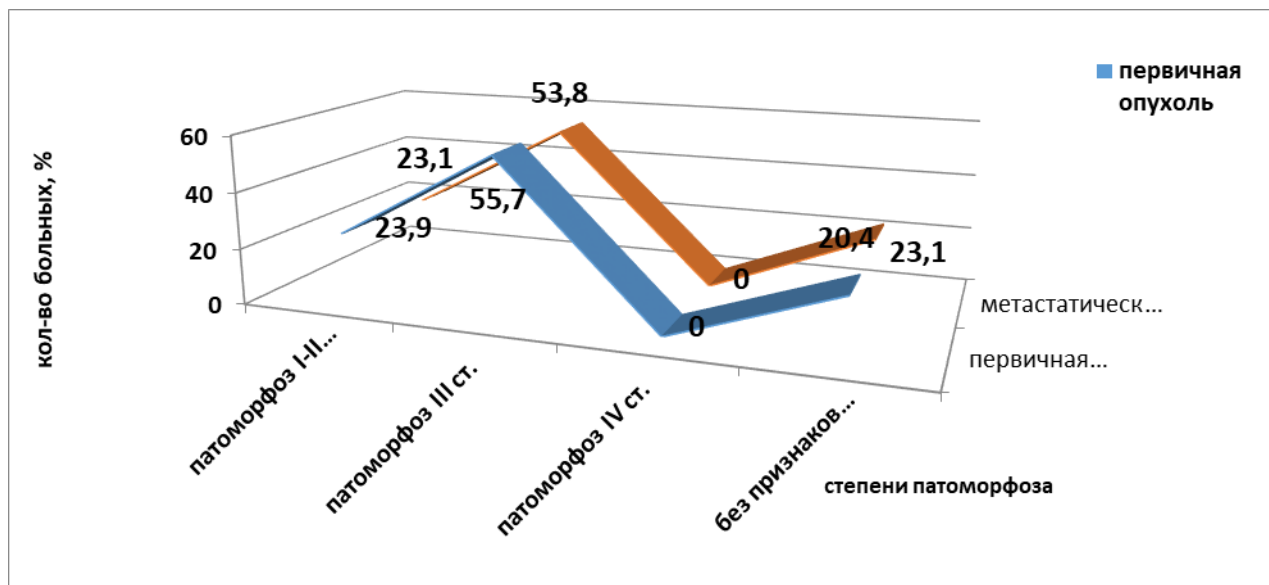


Рисунок 4.4. - Сравнительный анализ степени терапевтического патоморфоза первичной опухоли и пораженных метастазами лимфоузлов у пациенток с РШМ после проведения НПХТ, %

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

4.2. Информативность исследуемых протоколов МРТ малого таза в оценке эффекта неoadъювантной химиотерапии у больных РШМ

Для адекватной оценки результативности терапевтических подходов важно наличие точных параметров МРТ для описания РШМ. Основным критерием объективной оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии у пациенток с РШМ является строгое и систематизированное применение

современных МР-критериев на различных этапах лечения, включая период после его завершения.

Эффективность неoadъювантной 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 $55,1 \pm 19,6$ см³. После курсов неoadъювантной химиотерапии размеры опухолей значительно сократились, достигая в диапазоне от 0 до 7,3 см со средним объёмом $22,5 \pm 8,4$ см³. 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 $55,6 \pm 18,7$ см³. После НПХТ - $34,2 \pm 12,4$ см³. Разница в объёме опухоли до и после проведения НПХТ составила 38,5% см³ (Таблица 4.3.).

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

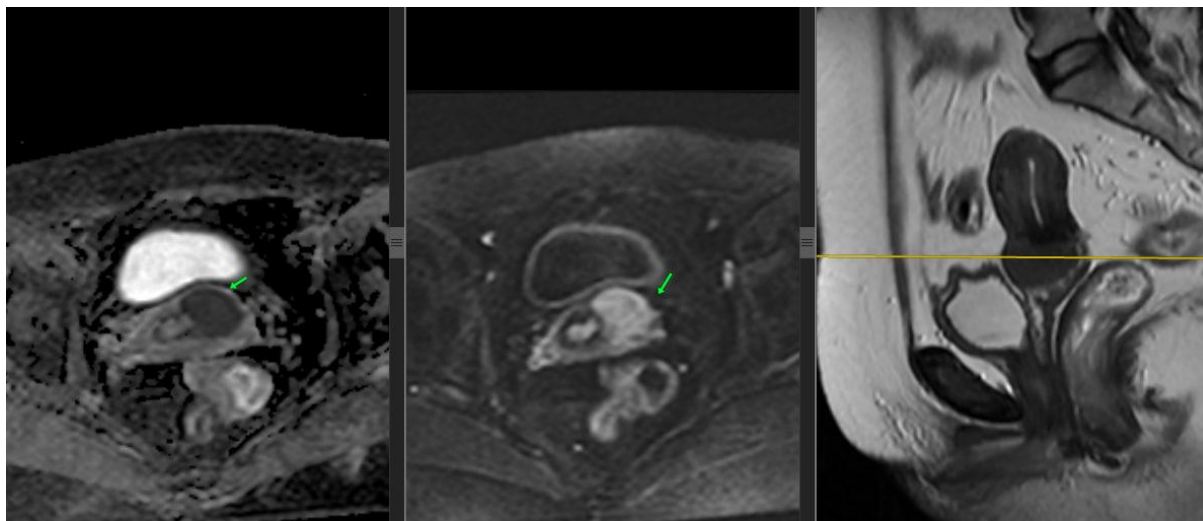
Форма роста опухоли	Средний размер опухоли, см³ (n=120)		Р	% регрессии опухоли
	до лечения	после НПХТ		
Экзофитная опухоль	55,1±19,6	22,5±8,4	<0,001	59,2%
Эндофитная опухоль	55,6±18,7	34,2±12,4	<0,001	38,5%

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 ($p < 0,001$).

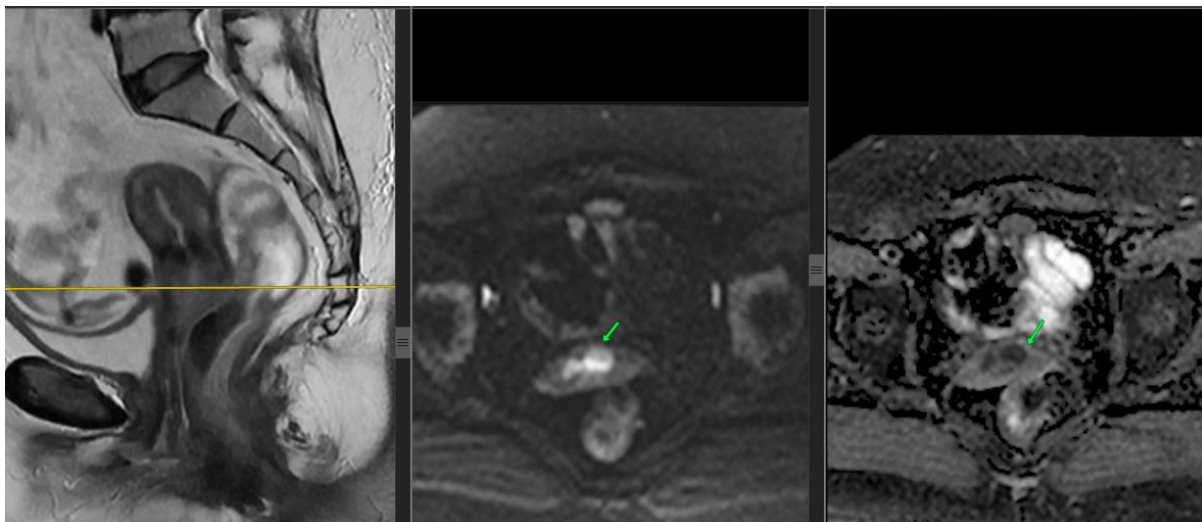
В результате последующего магнитно-резонансного обследования наблюдалось существенное уменьшение размеров опухоли. Так у больных с экзофитным ростом разница в размерах до и после НПХТ составила в среднем 59,2%, тогда, как в случае с эндофитным ростом разница размеров первичной опухоли до и после НПХТ 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-изображениях 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 (Рисунок.4.5., 4.6., 4.7., 4.8.).



До лечения

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



После лечения.

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

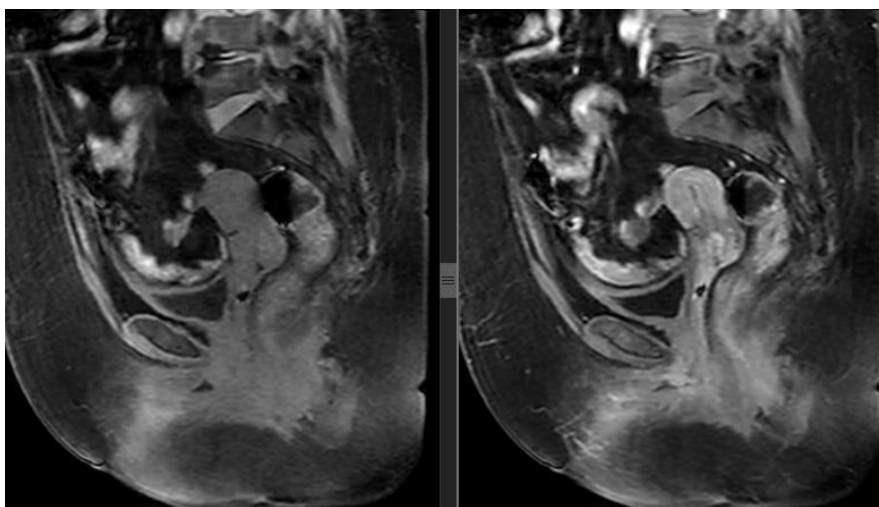


Рисунок 4.7. -Та же пациентка с в/в контрастированием. Имеется накопление контрастного вещества остатком опухоли в шейке матки и в/3 влагалища по передней стенке, частичная регрессия.

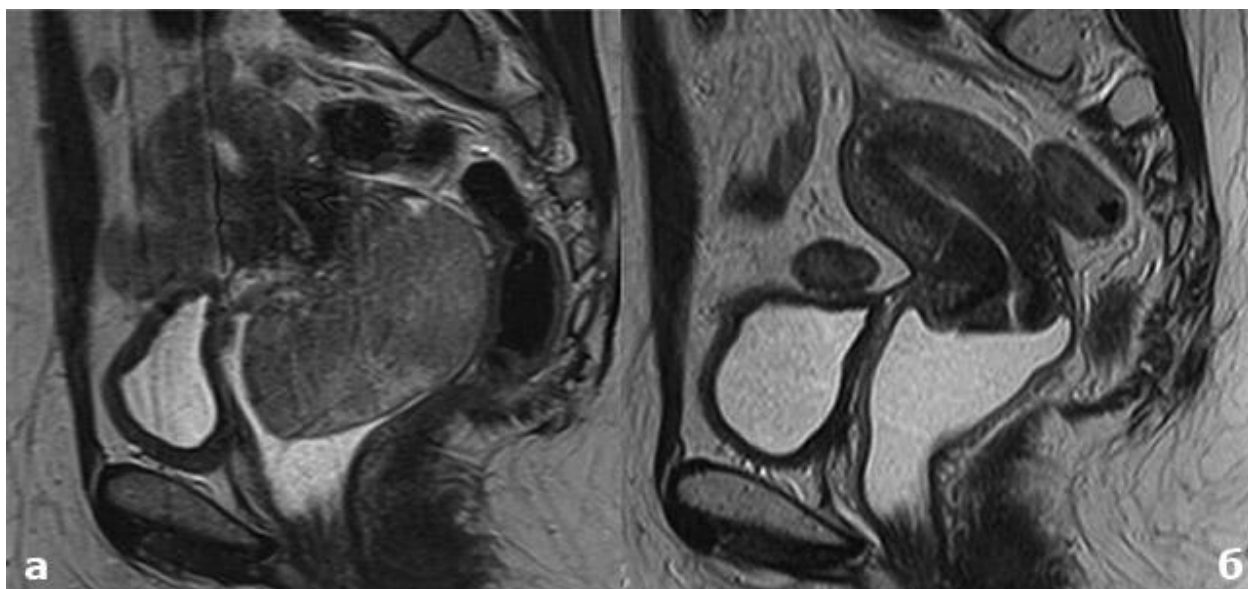


Рисунок 4.8. а, б. - T2 ВИ в сагиттальной проекции до и после проведения неоадьювантной химиотерапии (полная резорбция опухоли).

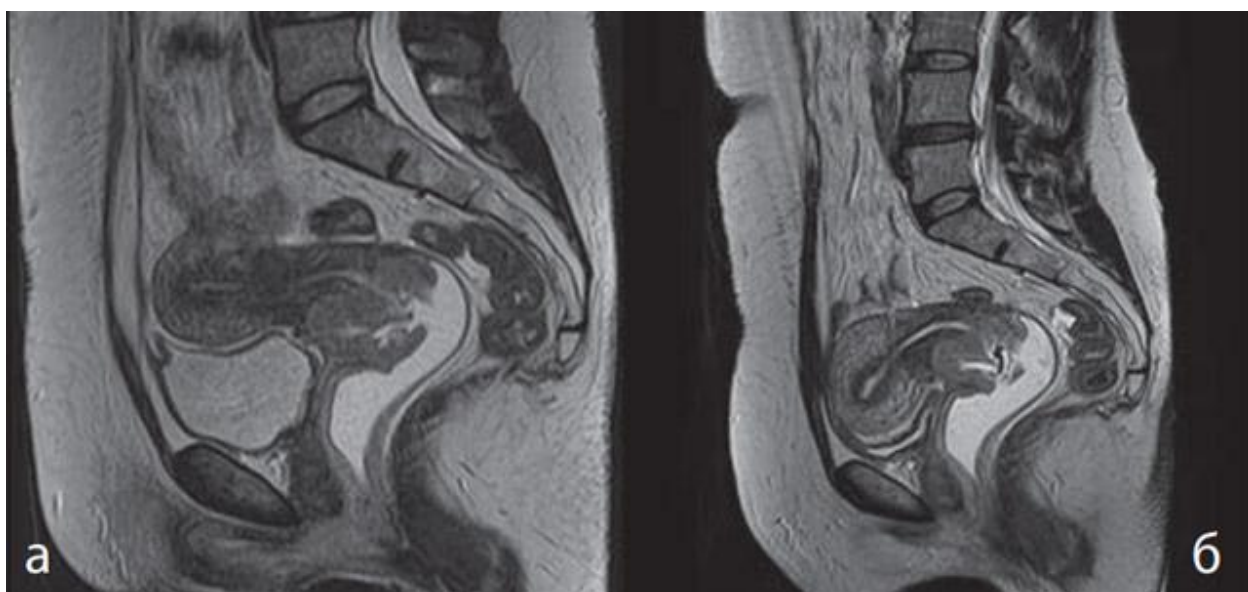


Рисунок 4.9. а, б. - РШМ III стадии, Sag T2 ВИ до и после проведения неоадьювантной химиотерапии

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

Стадия опухолевого процесса	Средний размер опухоли, мм ³ (n=120)		Р	% 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)

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 распространенность опухоли, тем хуже поддается лечению (таблица 4.4.).

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 гипоинтенсивного 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 РШМ до неoadъювантной 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 счет 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.

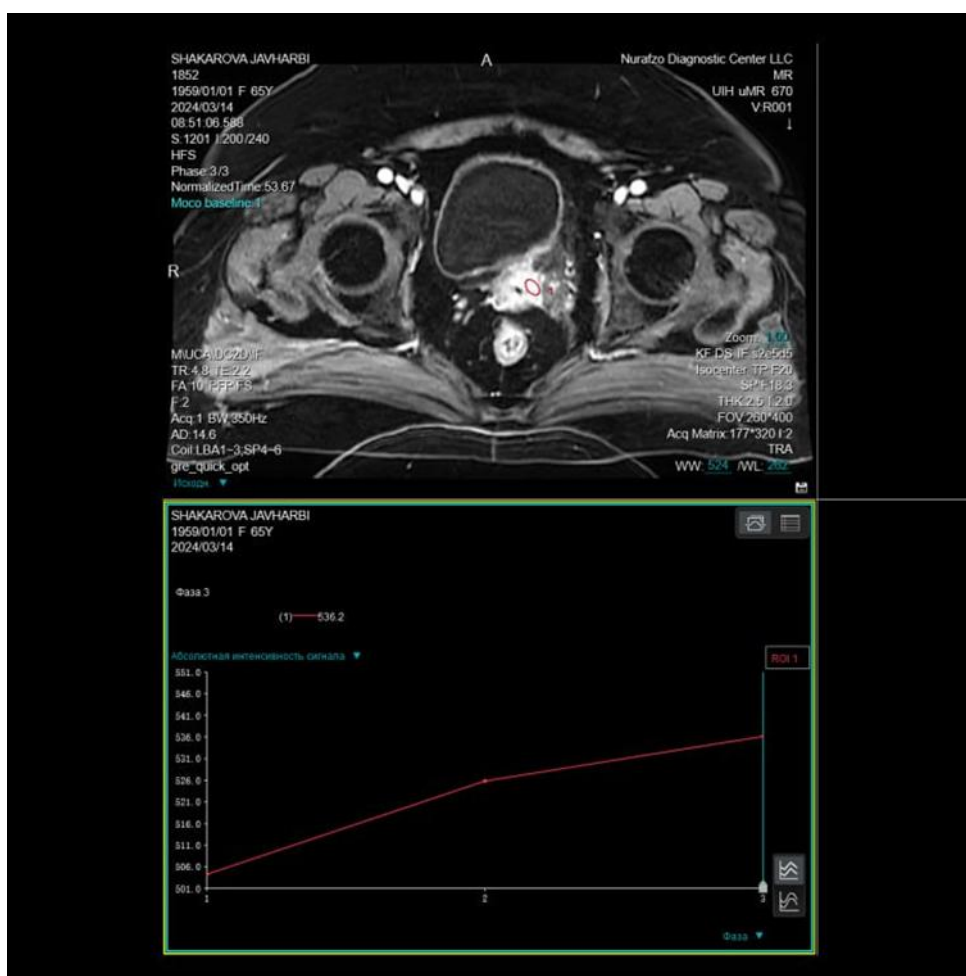


Рисунок 4.10. - РШМ T2b, после ПХТ. Ах T1 fs3D quick. Кривая накопления контрастного вещества, по нарастании, формированием плато.

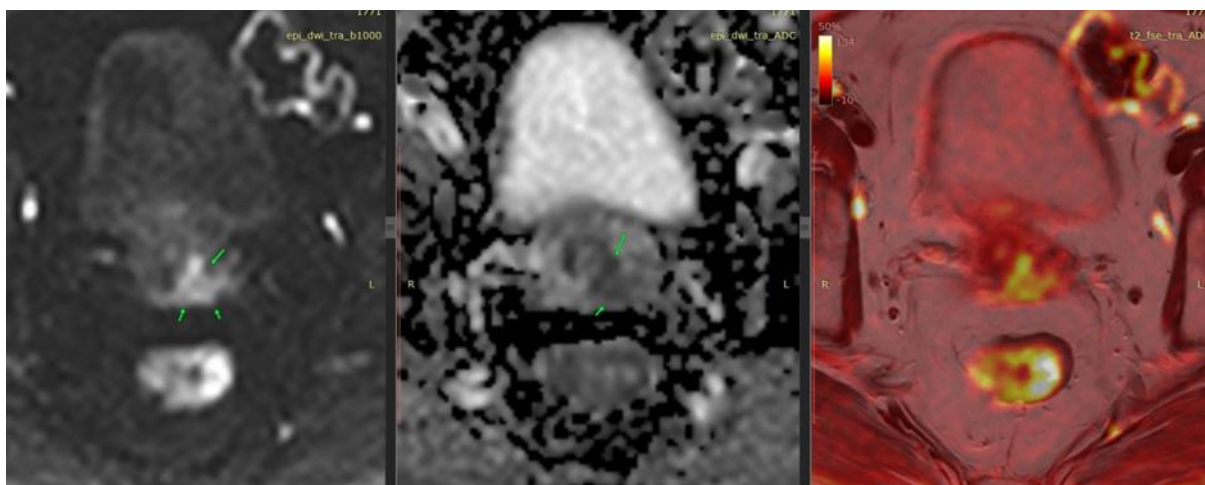


Рисунок 4.11. МРТ малого таза (а, б, в) у пациентки с раком шейки матки Па; а DWI b-1000, б - ADC map. с T2 ИП (в) с программами цветовой карты наложения. На карте ADC (б) видно ограничение диффузии (обозначено стрелкой), с повышением значения ADC до $960 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$ относительно 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±7,4
II В (n=25)	849,4±8,5
III (n=20)	667,9±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 ($956,7 \pm 7,4 \times 10^{-6}$ мм²/с), следующей идет группа II В с коэффициентом $849,4 \pm 8,5 \times 10^{-6}$ мм²/с, и наименьший коэффициент наблюдался в группе III ($667,9 \pm 7,4 \times 10^{-6}$ мм²/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 неоадьювантной химиотерапии у 38 из 60 женщин было зафиксирована регрессия опухоли с увеличением среднего значения ADC до $74,3 \times 10^{-6}$ мм²/с относительно исходного уровня. Наибольшая разница в значениях ADC начальной и после неоадьювантной химиотерапии зафиксирована у больных с III стадией и составила $107,6 \times 10^{-6}$ мм²/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 ($b = 1000$ сек/мм²). Пониженная интенсивность на соответствующих картах ADC свидетельствовала о сниженной диффузии в этих областях.

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 $\pm$ 6,2
II В (n=25)	933,3 $\pm$ 10,1
III (n=20)	776,5 $\pm$ 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)

После лечения в среднем коэффициент диффузии возрос во всех группах: II А (986,0 $\pm$ 6,2 $\times 10^{-6}$ мм²/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

проведенное 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. 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 этот показатель варьирует в диапазоне от 1330 до $2090 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$.

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 проведенного исследования было зафиксировано, что у пациентов после проведенной неоадьювантной химиотерапии средние значения ADC возросли на $73,9 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$ по сравнению с исходными данными. Несмотря на то, что в среднем значение ADC при РШМ стадии IIa возросло на $30 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$, разброс значений ADC после неоадьювантной химиотерапии варьировал от $972,2 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$ до $1500,3 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$. Сравнение показателей коэффициента диффузии в группе II A 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 $84 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$. С исходным средним значением $849,4 \pm 8,5 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$ до $933,3 \pm 10,1 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$ ($p < 0,001$) 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 ($\times 10^{-6}$ мм²/с) у больных РШМ до лечения и после НПХТ.

	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 проведенный анализ изменений значений ADC показал лучшие результаты в группе III, где эффективность проведенного лечения составила 109×10^{-6} мм²/с. Все эти больные были прооперированы ввиду хорошей эффективности проведенной от проведенной 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 проведенных курсов ПХТ, получили полный курс сочетанно- лучевую химиотерапию среднее значение ADC составило 701×10^{-6} мм²/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 590×10^{-6} мм²/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.)

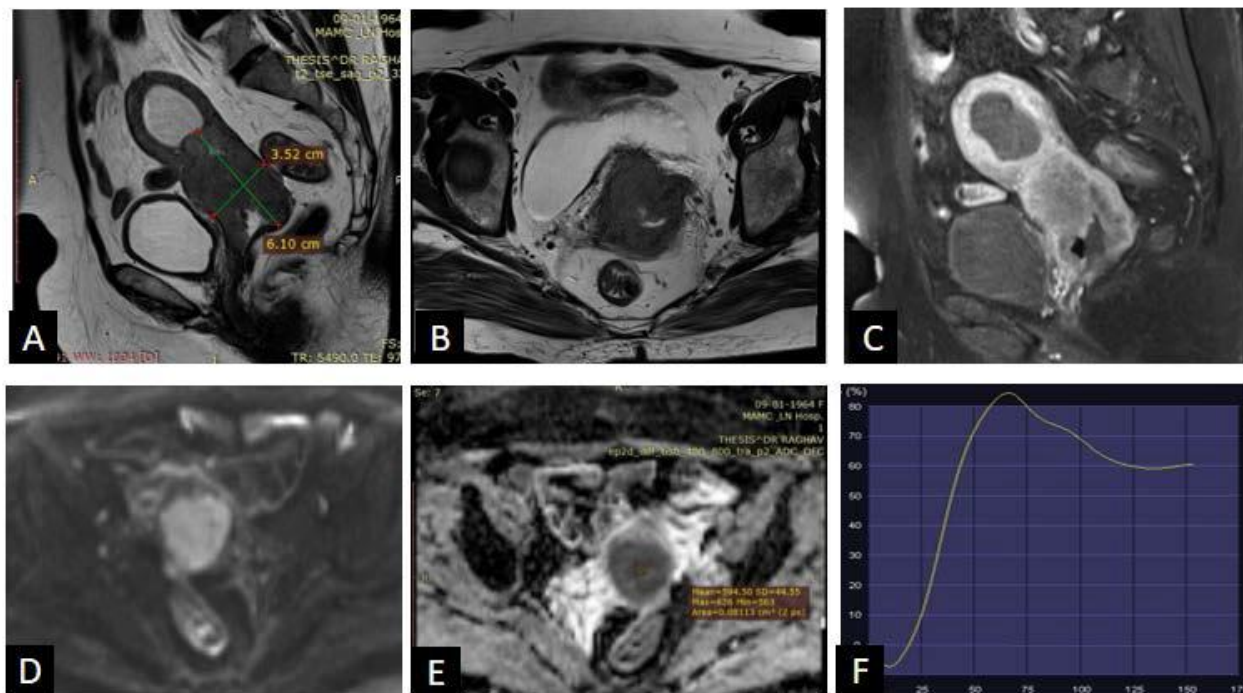


Рисунок 4.12. - Исходная МРТ (А-Е): На сагиттальных Т2 ВИ (А) и аксиальных Т2 ВИ (В) МРТ малого таза обнаружено опухолевое поражение в области шейки матки, проникающее в верхнюю часть влагалища и параметрии с двух сторон. На контрастных изображениях (С) видно, что данное поражение характеризуется неоднородным усилением сигнала. На осевых диффузионно-взвешенных изображениях (D) и соответствующих картах ADC (Е) поражение показывает ограничение диффузии в зоне поражения с средним значением ADC равным $590,0 \times 10^{-6}$ мм²/с. Кривая интенсивности сигнала (TIC) (F) отображает начальное усиление с последующим плато и уменьшением интенсивности в более поздней фазе исследования.

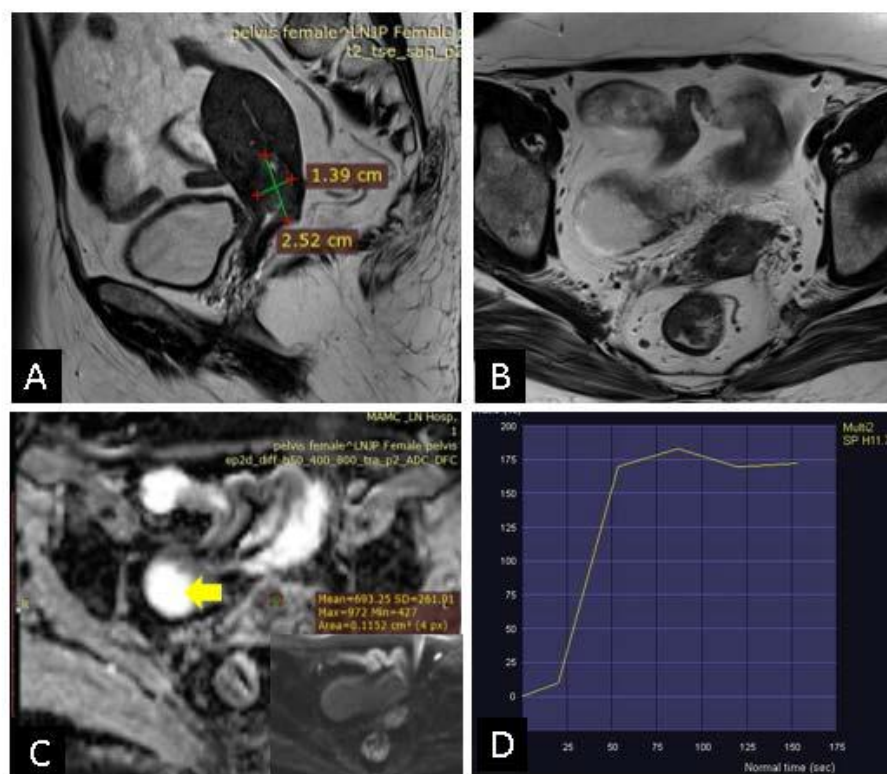


Рисунок 4.13. -Та же больная. МРТ после химиотерапии (А-Д): Сагиттальные (А) и аксиальные (В) Т2 ВИ демонстрируют уменьшение размера опухоли шейки матки в сравнении с первичным сканированием. На карте ADC (С) видно ограничение диффузии (обозначено стрелкой), с повышением значения ADC до $690 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$ 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 проведенное лечение. (Рисунок 4.14.).

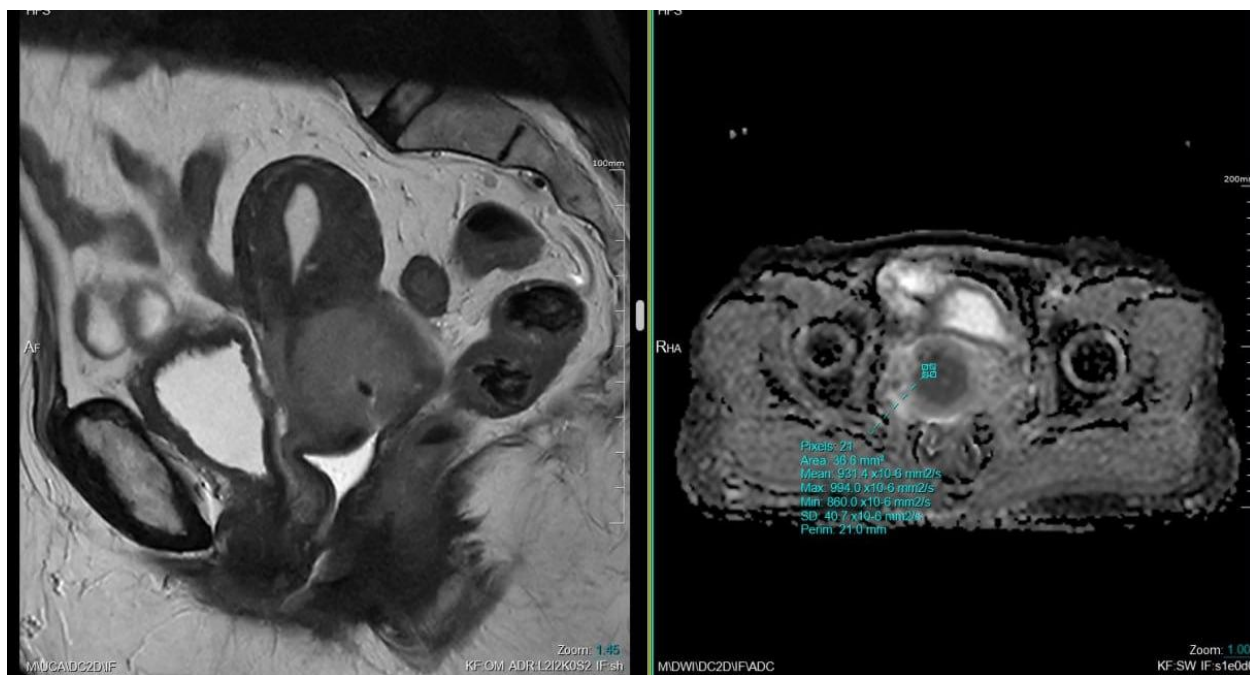


Рисунок 4.14. - РШМ ТПб, эндофитный рост с коэффициентом диффузии $931 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$ (до лечения)



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 4.14.,4.15.). После завершения курса неoadъювантной полихимиотерапии и полной регрессии опухоли средние значения ADC в DW-MRI увеличились до 1038×10^{-6} мм²/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 проведенной 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 проведенных 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)**

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
распространенности рака шейки матки(n=88)**

Показатели 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

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

Из 60 пациенток, которым проведен 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 распространенности рака шейки матки (n=60)

Показатели 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 патологий [84,85,86,1148,125,130,132,133,134], занимая в структуре всех злокачественных опухолевых патологий, выявляемых у женщин, четвертую позицию, а среди всего населения — это заболевание по своей распространенности занимает восьмое место.

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 в ходе этапа диагностики, определяют стратегию лечения. Однако существуют данные о том, что вероятность ошибок в клиническом стадировании может достигать 34-39%. Эти ошибки могут кардинально повлиять на выбор метода лечения, что подчеркивает необходимость улучшения диагностических методик [22,34,63,104,161].

Радиотерапия традиционно используется в качестве первичного метода борьбы с местно-распространённым РШМ. Хотя на сегодняшний день существует большое количество различных протоколов радиотерапии, значительного сокращения показателей смертности достичь не удалось. Так, пятилетняя выживаемость среди пациентов с IIb стадией заболевания достигает 63,1%, среди пациентов с IIIa стадией — 44,5%, а среди пациентов с IIIb стадией — всего 31,5% [87]. 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 [35,53.214].

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.

MPT малого таза является признанным золотым стандартом как для определения уровня распространения опухолей шейки матки, так и для отслеживания их отклика на лекарственное лечение[71]. Особенно ценно применение MPT 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 [137]. В рамках этих рекомендаций, актуализированных ESUR, особое внимание уделяется использованию MPT в первичной диагностике и наблюдении за динамикой

изменений в опухоли, включая ДВИ и динамическое контрастное усиление [228].

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 местнораспространенного 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-распространенным 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 (32,3,2%) 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.

Распространенный 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 IIA 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 IIB, а у 2 пациенток — стадии III. Это свидетельствует о возможной недооценке степени распространения заболевания при первичном диагностировании. Среди 79 клинически подтверждённых случаев стадии IIB, 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 IIA, результаты МРТ показали, что у трех из них на самом деле присутствует стадия IIB, 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 проведенном 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 распространенность 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 проведенной химиотерапии в неoadъювантном режиме была проведена всем пациенткам через 3 недели после последнего курса химиотерапии для решения вопроса о резектабельности новообразования. Клиническая оценка эффективности проведенной 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 неoadъювантной 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 распространенность опухоли, тем хуже поддается лечению.

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

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 неoadъювантной 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 820×10^{-6} мм²/с. После завершения неoadъювантной химиотерапии у 38 из 60 женщин было зафиксирована регрессия опухоли с увеличением среднего значения ADC до $74,3 \times 10^{-6}$ мм²/с относительно исходного уровня. Наибольшая разница в значениях ADC начальной и после неoadъювантной химиотерапии зафиксирована у больных с III стадией и составила $107,6 \times 10^{-6}$ мм²/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 701×10^{-6} мм²/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 $824 \pm 0,1 \times 10^{-6}$ мм²/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 2090×10^{-6} мм²/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 неизмененной 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 проведенного исследования позволят активно использовать комплексные подходы к диагностике, которые позволят правильно планировать лечения, что несомненно отразится на исходах заболевания.

MPT в комплексе DWI с построением ADC-карт являются высокотехнологическими методиками. Внедрение в протокол исследования открывает новые возможности в оценке распространенности 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 распространенности рака шейки матки (РШМ), обеспечивая точную визуализацию объема опухоли, глубины стромальной инвазии и распространения на параметрий. [1–А, 2–А, 6–А, 7–А, 8–А,].
2. Проведение неoadъювантной 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) остается 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 проведенного лечения по результатам МРТ является изменение объема опухоли. наиболее эффективное уменьшение объемов опухоли шейки матки при Т2Ь стадии - на 49,8 %, при Т3- на 28,4%. По форме роста наибольшая регрессия была 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%, однако ее специфичность (43.7%) ограничена, главным образом, из-за трудностей дифференциальной диагностики между опухолевой инфильтрацией и перифокальными воспалительно-отечными изменениями. Отрицательная предсказательная ценность —46,6%, а положительная -89% [1–А, 3–А, 10-А, 11–А,].

5. Диффузионно-взвешенная МРТ (DWI) с расчетом 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 расчетом ADC-карт. Это позволяет комплексно оценить размеры, тип роста опухоли, распространенность на параметрий и состояние тазовых лимфоузлов.
2. Критерием для рассмотрения вопроса о назначении неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) следует считать локализованную форму РШМ стадий IB2 (опухоль > 4 см) – IIВ 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. 3D-Конформная лучевая терапия при церебральных метастазах рака шейки матки [Текст] / Р.К. Минязева [и др.] // Креативная хирургия и онкология. – 2022. - № 1. – С. 67-73.
2. 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.
3. Анализ корреляционной связи между результатами ультразвуковой эластографии и значениями измеряемого коэффициента диффузии в оценке структур матки и придатков у женщин репродуктивного возраста [Текст] / В.Н. Диомидова [и др.] // Acta Medica Eurasica. – 2022. - № 3. – С. 1-11.
4. Анализ результатов селективной химиоэмболизации маточных артерий в комплексном лечении местнораспространенного рака шейки матки [Текст] / В.А. Солодкий [и др.] // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2020. - Т. 20, № 2. – С. 1-20.
5. Андриличева, Е.Н. Клиническое применение магнитно-резонансной томографии и трехмерной эхографии в стадировании и мониторинге лечения рака шейки матки [Текст]: дисс... канд.мед.наук /Е.Н.Андриличева.-М.,2006.-175с.
6. Артёмова, О.И. Факторы формирования неопластических процессов в шейке матки [Текст] / О.И. Артёмова // Доктор. Ру. - 2023. - Т. 22, № 5. – С. 75-80.
7. Ахматханов, Х.У. Создание модели скрининга рака шейки матки в условиях Чеченской Республики[Текст]: автореф. дисс. ...к.м.н.: 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия / Ахматханов Хусейн Умарович. - СПб, 2021. – 24 с.
8. Биомаркеры 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.
9. В помощь практикующему врачу: визуализация образований яичников в соответствии с категориальной шкалой оценки рисков злокачественности

- образований яичников O-RADS MRI [Текст] / С.П. Аксенова [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2023. - Т. 104, № 3. – С. 222-238.
10. Вирус папилломы человека при злокачественных новообразованиях различных локализаций [Текст] / Д.В. Холопов [и др.] // Вопросы онкологии. – 2023. - Т. 69, № 1. – С. 89-94.
11. Включение местной радиомодификации в комплексном лечении больных с рецидивами рака шейки матки [Текст] / П.Г. Сакун [и др.] // Вопросы онкологии. – 2022. - Т. 68, № S3. – С. 227-228.
12. 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.
13. 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.
14. Возможности позитронно-эмиссионной компьютерной томографии в оценке результатов лечения местнораспространенного рака шейки матки [Текст] / В.В. Саевец [и др.] // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2019. - № 1 (23). – С. 46-51.
15. Возможность использования длинных неcodирующих РНК в прогнозировании развития злокачественной трансформации цервикального эпителия [Текст] / С.А. Леваков [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 9. – С. 120-126.
16. 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.

17. Галахин, К.А. Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей пищеварительного тракта [Текст] /К.А.Галахин, Е.Г.Курик. - Киев.: Книга-плюс, 2000. – 176с.
18. 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.
19. Гатагажева, З.М. Внедрение новых организационных форм онкогинекологической и онкомаммологической помощи женскому населению в работу республиканской онкогинекологической службы и её результаты [Текст] / З.М. Гатагажева // Социальные аспекты здоровья населения. – 2018. - Т. 59, № 1. – С. 6.
20. Грабовой, А.Н. Гистологическая оценка ответа опухоли на химиолучевую терапию [Текст] / А.Н.Грабовой, Т.О. Тарасова, М.В. Кошубарова // Журнал клиническая онкология. - №6 (2).- 2012.-С.138-143.
21. Девятилова, А.Н. Возможности профилактики и ранней диагностики рака шейки матки на региональном уровне [Текст] / А.Н. Девятилова // Смоленский медицинский альманах. – 2019. - № 1. – С. 95-97.
22. Диагностика и лечение рака шейки матки во время беременности (литературный обзор) [Текст] / Ж.О. Алиева [и др.] // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2018. - № 2. – С. 1-3.
23. Динамика уровня опухолеассоциированного маркера SCCA при неоадьювантной 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.
24. Доможирова, А.С. Анализ выживаемости больных первично-множественными опухолями репродуктивной системы у женщин в Челябинской области на популяционном уровне [Текст] / А.С. Доможирова,

- С.А. Бехтерева, И.А. Аксенова // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2020. - Т. 20, № 4. – С. 39-61.
25. 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.
26. Жук, Е.Г. Роль магнитно-резонансной томографии в прогнозировании отдаленных результатов лечения рака шейки матки [Текст] / Е.Г. Жук // Проблемы здоровья и экологии. – 2022. - Т. 19, № 3. – С. 58-64.
27. 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.
28. Злокачественные новообразования в России в 2024 г. (заболеваемость) [Текст]/ под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой, Н.Ю.Золотарева. - М.: МНИИОИ им. П.А. Герцена; Филиал ФГБУ «Нац.мед.исслед. центр радиологии» Минздрава России, 2025. – 178с.
29. Иммуногенетические критерии развития инфекционно-ассоциированных форм рака шейки матки [Текст] / Е.А. Левкова [и др.]// Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2018. - Т. 22, № 2. – С. 218-225.
30. 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.
31. Исакова, Ш.И. Лечение и профилактика лучевых осложнений при лучевой терапии рака шейки матки [Текст] / Ш.И. Исакова // Экономика и социум. – 2023. - № 4-1 (107). – С. 636-639.
32. Исмаилова, А.Ф. Трудности диагностики преинвазивного рака шейки матки у пациентки перименопаузального периода [Текст] / А.Ф. Исмаилова,

- Т.Ю. Пестрикова// Дальневосточный медицинский журнал. – 2021. - № 4. – С. 31-34.
33. Каримова, Ф.Н. Перспективы сочетано-химиолучевой терапии местно-распространенного рака шейки матки [Текст] / Ф.Н. Каримова, С.Г. Умарова. // Проблемы клинической онкологии: сборник тр., посв. 60-летию проф. Зикирходжаева Д.З. – Душанбе, 2009. - С. 63.
34. Каримова, Ф.Н. Перспективы химиолучевого лечения в Республике Таджикистан [Текст] / Ф.Н. Каримова, М.Б. Сайфутдинова // Мат. VI съезда онкологов и рентгенорадиологов стран СНГ. – Душанбе, РОНЦ, 2010.- С. 257.
35. Каримова Ф.Н. Химиолучевая терапия местно-распространенного рака шейки матки [Текст]/ Ф.Н. Каримова// Онкология. Журнал имени П.А. Герцена. - 2015.-№3.-Т.4.-С.37.
36. Кароматов, И.Дж. Фитотерапия в лечении опухолей женской половой сферы (обзор литературы) [Текст] / И. Дж. Кароматов, Р.С. Халилова // Биология и интегративная медицина. – 2020. - № 4 (44). – С. 102-115.
37. Киёк, М.А. К вопросу о ранней диагностике дисплазии и рака шейки матки [Текст] / М.А. Киёк // Unïversum: медицина и фармакология. – 2021. - № 3-4 (76). – С. 4-7.
38. Кириллина, М.П. Цитологическое исследование шейки матки у пациенток разных возрастных групп [Текст] / М.П. Кириллина, А.К. Иванова // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. – 2018. - № 4 (13). – С. 14-19.
39. Комплексная терапия цервикальных интраэпителиальных неоплазий шейки матки [Текст] / Л.С. Мкртчян [и др.] // Гинекология. – 2021. - Т. 23, № 1, 2021. – С. 62-67.
40. 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.

41. Критерии отбора больных раком шейки матки IIb стадии после химиотерапии для хирургического лечения [Текст] / А.В. Шабунин [и др.] // Вопросы онкологии. Прил. – 2022. – Т. 68, № 3. – С. 215-217.
42. 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.
43. Кудреватых, Е.В. Магнитно-резонансная томография в диагностике и оценке результатов комплексного лечения рака шейки матки[Текст]:автореф...канд.мед.наук /Е.В.Кудреватых.-М.,2011.-25с.
44. 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.
45. Лекарственный патоморфоз рака яичников в зависимости от схемы неоадьювантной химиотерапии [Текст] / О.Е. Женило [и др.] // Вопросы онкологии. – 2022. - Т. 68, № S3. – С. 237-238.
46. Лучевая диагностика первично-множественных злокачественных новообразований с поражением желудочно-кишечного тракта и женских репродуктивных органов [Текст] / В.Н. Диомидова [и др.] // Acta Medica Eurasica. – 2019. - № 1. – С. 18-24.
47. Лушников, Е.Ф. Морфологический метод изучения лучевого патоморфоза опухолей человека[Текст]/ Е.Ф.Лушников // Современные методы оценки эффективности лучевой терапии: сб. научных трудов. - Обнинск,1988. - С.52-56.
48. Магнитно-резонансная томография в диагностике опухолевого поражения влагалища [Текст] / С.П. Аксенова [и др.] // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. - 2022. – Т. 22, № 2. – С. 1-26.
49. Магнитно-резонансная томография при местнораспространенном раке шейки матки: оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии[Текст]

/Д.Л.Оводенко, В.Г.Быченко, Г.Н. Хабас [и др.]//Акушерство и гинекология. 2019.-№7.- С.85-91.

50. 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.
51. Марьина, Л.А. Рак шейки и тела матки. Лучевая терапия с использованием калифорния 252, кобальта 60, цезия 137 [Текст]/ Л.А.Марьина, В.Н.Чехонадский, М.И. Нечушкин. - М., ЗАО «РИЦ «МДК». - 2008. – 430с.
52. Междисциплинарный подход к улучшению репродуктивного здоровья подростков и взрослого населения [Текст] / А.Д. Каприн [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2022. - Т. 21, № 1. – С. 103-109.
53. Метастатический рак шейки матки: клинический опыт применения пембролизумаба [Текст] / А.Э. Протасова [и др.] // Современная онкология. – 2021. - Т. 23, № 2. – С. 340-344.
54. 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.
55. Миронова, Ю.А. Актуальность позитронно-эмиссионной томографии в диагностике местнораспространенного рака шейки матки [Текст] / Ю.А. Миронова, А.М. Лебедева, Л.Д. Узбекова // StudNet. – 2020. - Т. 3, № 9. – С. 915-922.
56. Мкртчян Л.С. Химиолучевое лечение местнораспространенного рака шейки матки и факторы прогноза [Текст]: дисс. ... д.м.н.; 14.01.13 - Лучевая диагностика, лучевая терапия. / Мкртчян Лиана Сирекановна. - Обнинск, 2019. - 335 с.

57. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в определении прогностических факторов рака шейки матки IB2-III стадий после неoadъювантной химиотерапии [Текст] / А.С. Мамонтова, О.А. Смирнова, П.Ю.Гришко [и др.]// Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. - 2022. - Т. 5., № 4. - С. 54-67.
58. Мухсинзода, Н.А. Распространенность 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.
59. Наврузова, Р.С. Пути ранней диагностики неопухолевых и опухолевых заболеваний матки и яичников [Текст] / Р.С. Наврузова, Н.Ш. Юлдашева // Медицина: теория и практика. – 2019. - Т. 4, № 5. – С. 378.
60. Неoadъювантная химиолучевая терапия в комбинированном лечении больных раком шейки матки IB2-III стадии [Текст] /К.Д. Гусейнов, С.Я. Максимов, А.Ф. Урманчиев [и др.]// Вопросы онкологии. –2014. – № 3. – С. 384–387.
61. Непосредственные результаты неoadъювантной дозоинтенсивной химиотерапии доксорубицином и цисплатином в комбинированном лечении местнораспространенного рака шейки матки [Текст] / О.А. Смирнова [и др.] // Доктор.Ру. – 2019. - № 2 (146). – С. 69-74.
62. Новые возможности лучевой визуализации в диагностике местнораспространенного рака шейки матки. [Текст] / Н.Г. Трухачева [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2019. –Т. 18 (2). – С. 83-91
63. Обухова, О.А. Диагностика и лечение железодефицитной анемии в онкологии / О.А. Обухова, И.А. Курмуков, Ш.Р. Кашия. // Онкогинекология. - 2014. - № 2. - С. 63-75.
64. Обухова Е.А. Прогностические критерии озлокачествления доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки [Текст]:автореф. дисс. ...к.м.н.; 3.1.4. - Акушерство и гинекология / Обухова Елизавета Александровна. - М., 2022. – 24 с.

65. Оводенко Д.Л. Неоадьювантная химиотерапия и радикальные операции при раке шейки матки стадий IB2 – IIIB [Текст]: автореф. дисс. ...д.м.н.; 14.01.12 – Онкология / Оводенко Дмитрий Леонидович. – М., 2020. - 42 с.
66. Оказание онкологической помощи женскому населению, страдающему раком шейки матки, на уровне Андижанской области [Текст] / Н.М. Ахмадалиева [и др.] // Научный журнал. – 2019. - № 4 (38). – С. 80-81.
67. Определение сторожевых лимфатических узлов при гинекологическом раке с использованием радиофармпрепарата сентискан, 99МТс [Текст] / А.С. Шевчук [и др.] // Современная онкология. – 2023. - Т. 25, № 1. – С. 91-98.
68. Опыт применения флуоресцентного метода для картирования сигнальных лимфатических узлов у больных раком шейки матки [Текст] / Г.Б. Мкртчян [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2018. - Т. 14, № 4. – С. 43-49.
69. 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.
70. Орипова, М.Р. Современные подходы к ранней диагностике и лечению рака шейки матки (обзор литературы) [Текст] / М.Р. Орипова // Экономика и социум. – 2023. - № 4-1 (107). – С. 767-774.
71. 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.
72. 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.
73. Оценка распространенности 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.
74. Оценка результатов селективной химиоэмболизации маточных артерий в комплексном лечении местнораспространенного рака шейки матки [Текст] / Н.А. Бабаева [и др.] // Вопросы онкологии. – 2022. - Т. 68, № S3. – С. 216-217.
75. Оценка эффективности неoadъювантной дозоинтенсивной платиносодержащей химиотерапии в комбинированном лечении местнораспространенного рака шейки матки [Текст] / О.А. Смирнова [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2019. - Т. 14, № 4. – С. 56-64.
76. Парсян, Ш.Г. Оценка эффективности неoadъювантной регионарной химиотерапии при местно-распространенном раке шейки матки [Текст] :дисс....канд.мед.наук:14.01.12-онкология/Ш.Г.Парсян.-СПб,2020.-130с.
77. Первый опыт применения двухфракционной адаптивной внутриматочной/внутристенной брахитерапии в лечении рака шейки матки [Текст] / И.Г. Исаев [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2018. - Т. 99, № 2. – С. 336-341.
78. 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.- DOI: 10.24835/1607-0763-2017-2-120-130
79. Попова, М.Ю. Рак шейки матки у ВИЧ-инфицированных женщин [Текст] / М.Ю. Попова, К.С. Танцурова, Ю.А. Яковлева //Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2018. - Т. 8, № 3. – С. 90-91.
80. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки [Текст]: Практические рекомендации RUSSCO, Ч.1. / С.В. Хохлова, О.А.Кравец, К.Ю. Морхов [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2022. - Т. 13, № 3S2. – С. 246-262.
81. 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.
82. Преимущество комплексного лечения рака шейки матки ПА-ПВ с расширенной лимфодиссекцией [Текст] / Г.Г.Хакимова, Г.А.Хакимов, С.А.Сабирова [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского.- 2025.- Т.13,№1.- С.58-64. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2025-13-1-58-64>
83. 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.
84. Рак шейки матки: магнитно-резонансные и клинические факторы прогноза/ А.А.Прошин, Т.П.Березовская, Л.И. Крикунова, З.Н.Шавладзе // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2012. - №3-4. - С. 102-107. doi: 10.17650/1994-4098-2012-0-3-4-102-107
85. 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, Е. В.Бахидзе, А. Ф.Урманчеева , И. В.Берлев//Вопросы онкологии.-2024.- Т.70., № 3.-С. 470-480; <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-3>
86. Рак шейки матки в XXI веке: гинеколог, клинический цитолог, специалист по молекулярным исследованиям [Текст] / И.П. Шабалова [и др.] // Новости клинической цитологии России. – 2019. - Т. 22, № 3-4. – С. 31-36.
87. Рак шейки матки стадий IB2-ПВ: неоадьювантная химиотерапия, радикальные операции и выживаемость пациенток [Текст] / Д.Л. Оводенко [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2021. – Т. 20, № 3. – С.82-89
88. Расширенные экстирпации матки после химиотерапии у больных раком шейки матки стадии ПВ/ Д.Л.Оводенко, Г.Н.Хабас, А.С.Макарова [и др.] // Доктор.Ру.- 2018.- № 2 (146). - С. 46–51.

89. Результаты комбинированного лечения рака шейки матки IIa–IIIb стадий [Текст] / Рейес Сантьяго Д.-К. [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2018. - Т. 14, № 4. – С. 50-55.
90. 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.
91. Результаты применения интенсифицированной неoadъювантной химиотерапии в лечении рака шейки матки IV2-IVB стадий [Текст] / А.С. Мамонтова [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2022. - Т. 18, № 4. – С. 85-97.
92. Роговская, Т.Т. Лимфатические кисты после хирургического лечения онкогинекологических больных: факторы риска, диагностика и лечение [Текст] / С.И. Роговская, И.В. Берлиев // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2019. - Т. 14, № 4. – С. 72-79.
93. Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике генитального эндометриоза у женщин репродуктивного возраста [Текст] / Е.А. Сандакова [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2019. - Т. 36, № 5. – С. 21-26.
94. Роль магнитно-резонансной томографии в планировании адъювантной гистерэктомии при местнораспространенном раке шейки матки [Текст] / Д.И. Зидиханов [и др.] // Вопросы онкологии. – 2022. - Т. 68, № S3. – С. 92-93.
95. Роль параоксоназ в патогенезе воспалительных, инфекционных и онкологических заболеваний [Текст] / С.А. Леваков // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 3. – С. 26-32.
96. Роль ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в диагностике рака шейки матки [Текст] / Леонтьев А.В. [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2022. - Т. 12, № 4. – С. 444-454.
97. Роль хирургического этапа в комбинированном лечении больных местнораспространенным раком шейки матки [Текст] / Рейес Сантьяго Д.-К. [и др.] // Вопросы онкологии. – 2019. - Т. 65, № 5. – С. 749-755.

98. Рубцова, М.А. Магнитно-резонансная томография в диагностике, планировании и оценке эффективности лечения рака шейки и тела матки[Текст]: автореф... д-ра мед.наук /М.А.Рубцова.-М.,2013-51с.
99. Саркомы нижнего женского полового тракта (вульвы, влагалища и шейки матки): обзор литературы и собственные наблюдения [Текст] / К.В. Сафронова [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2019. - Т. 15, № 3. – С. 54-63.
100. Сафарова, И.А. Роль про- и противовоспалительных цитокинов, а также эндогенных антимикробных пептидов в патогенезе заболеваний шейки матки [Текст] / И.А. Сафарова, А.Ю. Казиев // Медицинские новости. – 2018. - № 5 (284). – С. 74-76.
101. Свищи как осложнение рака шейки матки: современное состояние проблемы [Текст] / М.Н. Сарыев [и др.] // Тазовая хирургия и онкология. – 2023. - Т. 13, № 1. – С. 39-44.
102. Сметанина, С.В. Аспекты организации скрининга рака шейки матки [Текст] / С.В. Сметанина// Новости клинической цитологии России. – 2021. - Т. 25, № 2. – С. 12-18.
103. Смирнова, О.А. Оценка интенсифицированных режимов неoadьювантной химиотерапии рака шейки матки IB2-IIIB стадий[Текст]: дис...канд. мед. наук: 14.01.12 / Смирнова Ольга Алексеевна. – Санкт-Петербург, 2019. –132 с.
104. Современная ультразвуковая диагностика при местно-распространенном раке шейки матки [Текст] / Д.Л. Оводенко [и др.] // Современная онкология. – 2019. - Т. 21, № 2. - С. 40-45.
105. Современные методы лечения больных местнораспространенным раком шейки матки [Текст] / Д.Л. Оводенко [и др.] // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. - 2019. - № 1 (23). – С. 68-74.
106. Современные лучевые методы диагностики рака шейки матки / Ф.Х.Туйчибоев, Ф.Н.Каримова, Р.З. Юлдошев, В.Ш.Шарипов //Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана.- 2022. -Т. 12., № 2 (42). - С. 93-101.

107. Современные особенности диагностики первично-множественных злокачественных новообразований с поражением гинекологических органов [Текст] / В.Н. Диомидова [и др.] // Практическая медицина. – 2019. - Т. 17, № 2. – С. 117-123.
108. Современные тенденции диагностики и лечения отдаленных метастазов рака шейки матки [Текст] / Р.К. Минязева [и др.] // Креативная хирургия и онкология. – 2022. - № 2. – С. 128-138.
109. 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.
110. Сравнение лапароскопически ассистированной лимфаденэктомии с одновременной трансвагинальной гистерэктомией по Шаута-Амрейху с абдоминальной радикальной гистерэктомией при инвазивном раке шейки матки [Текст] / Е.Г. Губанова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2022. - Т. 68, № 6. – С. 814-819.
111. Сравнительная оценка методов неоадьювантной внутриартериальной химиотерапии и химиоэмболизации лекарственно-насыщаемыми микросферами с последующим хирургическим лечением при раке шейки матки II-IVa стадий [Текст] / Ш.Г. Парсян [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2019. - Т. 15, № 1. – С. 42-50.
112. Стекловидноклеточные карциномы шейки матки [Текст] / К.В. Сафронова [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2021. - Т. 17, № 2. – С. 81-92.
113. Сулова, Е.А. Зависимость эффективности сочетанной лучевой терапии рака шейки матки от размеров опухоли [Текст] / Е.А. Сулова, Н.А. Артемова, Л.В. Мириленко // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2023. - Т. 22, № 3. – С. 71-78.

114. Токтаналиева, А. Проблемы при диагностике ранних форм цервикального рака [Текст] / А. Токтаналиева, Б. Султангазиева, Э. Макимбетов // *Norwegian Journal of Development of the International Science*. – 2022. - № 96. – С. 50-54.
115. Тренды заболеваемости раком шейки матки в Кыргызской Республике [Текст] / Н.М. Букуев [и др.] // *Международный журнал гуманитарных и естественных наук*. – 2021. - № 4-2. – С. 135-138.
116. Умарзода, С.Г. Организованный скрининг рака шейки матки визуальным методом *via/vili* в пилотных районах Республики Таджикистан [Текст] / С.Г. Умарзода, З.Б. Ахмедова, К.М. Джурабекова // *Евразийский союз учёных*. – 2019. - № 4-4 (61). – С. 10-13.
117. Уровень экспрессии параоксоназ при диспластических процессах шейки матки [Текст] / С.А. Леваков [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2020. – № 2. – С. 149-153.
118. Фёдоров Н.М. Рак шейки матки: динамика заболеваемости и смертности женского населения юга Тюменской области за период 2014-2018 годов [Текст] / Н.М. Фёдоров, А.А. Карпова, И.В. Рюмин // *Acta Medica Eurasica*. - 2019. - № 4. – С. 43-51.
119. Хирургическое лечение остаточных опухолей после лучевого лечения местнораспространенного рака шейки матки [Текст] / Э.Ж. Шакирова [и др.] // *Вопросы онкологии*. – 2019. - Т. 65, № 5. – С. 721-725.
120. Хирургия инвазивного рака шейки матки [Текст] / Д.Л. Оводенко [и др.] // *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения*. – 2019. - № 1 (23). С. 61-67
121. Цаплина, Н.Н. От биоинформационного скрининга к малоинвазивной молекулярной диагностике чувствительности опухолей шейки матки к лучевой терапии [Текст] / Н.Н. Цаплина, Н.В. Порханова, Д.С. Кутилин // *Вопросы онкологии*. – 2022. - Т. 68, № S3. – С. 230-231.
122. Частота выявления вируса папилломы человека, ассоциированного с онкопатологией шейки матки, у женщин Нижнего Новгорода [Текст] / Н.Ф.

- Бруснигина [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. – 2020. - № 3 (324). – С. 44-47.
123. Частота инфицирования вирусом папилломы человека населения города Иркутска [Текст] / Е.В. Беляева [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2018. - Т. 3, № 5. – С. 141-147.
124. Чекалова, М.А. Возможности мультипараметрического ультразвукового исследования при мониторинге эффективности лучевой терапии рака шейки матки [Текст] / М.А. Чекалова, В.С. Кряжева. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2019. - Т. 15, № 1. – С. 51-57.
125. Чимитдоржиева, Т.Н. Рак шейки матки в республике Бурятия (заболеваемость и смертность в сравнении по субъектам СФО и по России в целом) [Текст] / Т.Н. Чимитдоржиева // Вопросы онкологии. – 2021. - Т. 67, № 2. – С. 227-232.
126. Шакирова, Э.Ж. Спасительная (salvage) гистерэктомия после лучевой терапии рака шейки матки: обзор литературы [Текст] / Э.Ж. Шакирова, Д.И. Зидиханов // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2021. - Т. 17, № 3. – С. 121-127.
127. Шевченко, Л.Н. Лучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки в условиях локальной лазериндуцированной гипертермии Литературный обзор [Электронный ресурс] /Л.Н.Шевченко // Вестник РНЦРР МЗ РФ. -2010.- №10.: Режим доступа: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v10/papers/shevch_v10.htm, свободный. Дата обращения: 20.07.24].
128. Шегай, Т.С. Местно-распространенный рак шейки матки у больных пожилого и старческого возраста[Текст]: автореферат... дисс. канд. мед. наук: 14.00.14/Т.С.Шегай. - Томск, 2009. – 21с.
129. Шигамбекова, Н.С. Определение эффективного метода диагностики для раннего выявления рака шейки матки в радиологии [Текст] / Н.С. Шигамбекова, А.Г. Аубакирова // Вестник науки. – 2023. - Т. 1, № 2 (59). – С. 198-201.

130. Эпидемиологическая и клинико-морфологическая характеристика рака шейки матки в Республике Мордовии за 2018-2020 гг. [Текст] / А.П. Кириллова [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2022. - № 1 (61). – С. 62-70.
131. Эпидемиологические факторы прогноза выживаемости больных раком тела матки: популяционный анализ/ А.В.Светлакова, Д.Д. Громов, О.В Чемакина [и др.] //Сибирский онкологический журнал.- 2023.- Т.22(3).-С.16–24. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-16-24
132. Эпидемиология рака шейки матки в аспекте медицинской реабилитации онкогинекологических больных [Текст] / А.Е. Солопова [и др.] // Врач. – 2019. - Т. 29, № 2. – С. 26-29.
133. Эпидемиология рака шейки матки в Иркутской области и г. Иркутске (2010-2020 гг.) [Текст] / К.В. Сафронова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2022. - Т. 68, № S3. – С. 175-176.
134. Эпидемиология рака шейки матки в мире и в Республике Казахстан [Текст] / А.Б. Сыдыкова [и др.] // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2019. - №. 2. – С. 38-40.
135. Эффективность вакцинопрофилактики рака шейки матки в Томской области [Текст]/ О.А. Ананина, Л.А.Коломиец, Л.Д.Жуйкова [и др.] //Опухоли женской репродуктивной системы.- 2023.-Т.19(1).-С.120–8. - DOI: 10.17650/1994- 4098-2023-18-1-120-128
136. Эффективность скрининга рака шейки матки в ГКП на ПХВ "Городская поликлиника №5" г. Алматы [Текст] / Д.Ж. МаксUTOва [и др.] // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2021. - № 2. – С. 8-16.
137. 2018 FIGO Staging Classification for Cervical Cancer: Added Benefits of Imaging. [Text] / M.Y. Salib [et al.] // Radiographics. – 2020. – Vol. 40 (6). – P. 1807-1822.

138. 3D multifrequency magnetic resonance elastography in distinguishing endometrial and cervical adenocarcinoma. [Text] / L. Long [et al.] // Magn Reson Imaging. – 2023. – Vol. 102. – P. 62-68.
139. Adaptive Radiotherapy in the Management of Cervical Cancer: Review of Strategies and Clinical Implementation [Text] / C.E. Shelley [et al.] // Clin Oncol (R Coll Radiol). – 2021. – Vol. 33 (9). – P. 579-590.
140. Akazawa, M. Artificial intelligence in gynecologic cancers: Current status and future challenges - A systematic review. [Text] / M. Akazawa, K. Hashimoto // Artif Intell Med. – 2021. – Vol. 120. – P. 102164.
141. 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.] // Br J Radiol. – 2023. – Vol. 96 (1141). – P. 20220596.
142. Assessment of parametrial response by growth pattern in patients with international federation of gynaecology and obstetrics stage IIB and IIIB cervical cancer: analysis of patients from a prospective, multicenter trial (embrace) [Text] / K.Joshida, N.Jastaniyah, A.Sturdza [et al.]// Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2015. - №93(4). - P.788-96. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.08.007.
143. Assessing the magnetic resonance imaging in determining the depth of invasion of tongue cancer. [Text] / J.Y. Fu [et al.] // Oral Dis. – 2021. – Vol. 27 (3). – P. 457-463.
144. Automatic segmentation of magnetic resonance images for high-dose-rate cervical cancer brachytherapy using deep learning [Text] / S.A. Yoganathan [et al.] // Med Phys. – 2022. – Vol. 49 (3). – P. 1571-1584.
145. 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 //Ann. Surg. Oncol. - 2016.-V.23.-P. 2176-2182.
146. Cancer of the cervix uteri: 2021 update [Text] / N.Bhatla, D.Aoki, D.N.Sharma, R.Sankaranarayanan// Int. J. Gynecol. Obstet. – 2021. – Vol. 155 (Suppl. 1). –P. 28–44.

147. Cancer statistics in Japan — 2024/ Foundation for Promotion of Cancer Research// https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/2024_en.html
148. Cancer today [Electronic resource]: dataviz. 2022 / J.Ferlay, M.Ervik, F.Lam [et all.]// Word Health Organization. International Agency for research on cancer. - <https://gon.co.iarc.fr/today/en/about#about-cancer-today>.
149. Cervical cancer in the pregnant population [Text] / T. Nguyen [et all.] // Abdom Radiol (NY). – 2023. – Vol. 48 (5). – P. 1679-1693.
150. Cervical Cancer: ESMO Clinical Practice / N.Colombo [et all.] // Medical Visualization. – 2017. - Vol. 21 (2).
151. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [Text] / Marth C. [et al.] // Annals of Oncology. – 2018. – Vol.15
152. Cervical carcinoma: a drugresponsive tumor – experience with combined cisplatin, vinblastine, and bleomycin therapy[Text] /M. Friedlander, S.B. Kaye, A. Sullivan [et al.] // J. Gynecol. Oncol. – 1983. – Vol. 16 (2). – P. 275–281.
153. Cervix Cancer in Sub-Saharan Africa: An Assessment of Cervical Cancer Management. [Text] / L.M. Burt [et al.] // JCO Glob Oncol. – 2021. – Vol. 7. – P. 173-182.
154. Clinical values of transrectal ultrasound in judging GTV of cervical cancer [Text] / Lin Y [et al.] // Brachytherapy. – 2021. – Vol. 20 (6). – P. 1172-1179.
155. Combined dynamic DCE-MRI and diffusion-weighted imaging to evaluate the effect of neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer/ Y Feng, H. Liu, Y. Ding[etal.]//Tumori.-2020.-V.106(2).-P.155–164.-<https://doi.org/10.1177/0300891619886656>
156. 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.] // Abdom Radiol (NY). – 2022. – Vol. 47 (8). – P. 2928-2936.
157. Comparison of MRI and high-resolution transvaginal sonography for the local staging of cervical cancer / F. Moloney [et al.] // J. Clin.Ultrasound. – 2016. – Vol. 44. – P. 78-84.

158. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer[Text]/ P.G.Rose, B.N.Bundy, E.B. Watkins [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340 (15). – P. 1144–1153.
159. 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, №. 3. – P. 573-578.
160. Deep learning for segmentation of the cervical cancer gross tumor volume on magnetic resonance imaging for brachytherapy[Text] / R. Rodríguez Outeiral [et al.] // Radiat Oncol. – 2023. – Vol. 18 (1). P. - 91.
161. Diagnosis of Early Cervical Cancer with a Multimodal Magnetic Resonance Image under the Artificial Intelligence Algorithm [Text] / Z. Zhang [et al.] // Contrast Media Mol Imaging. – 2022. – Vol. 23. – P. 6495309. 161..
162. 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]/ Sungmin Woo, Min Hoan Moon, Jeong Yeon Cho[et al.]// Korean J Radiol.- 2019.- Feb 19.-V.20(3).- P.378–384.- doi: 10.3348/kjr.2018.0248
163. Diagnostic performance of MR imaging in evaluating prognostic factors in patients with cervical cancer: a meta-analysis [Text] / M. Xiao [et al.] // Eur Radiol. – 2020. – Vol. 30 (3). – P. 1405-1418.
164. 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, №. 5. – P. 670-676.
165. 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 Radiol. – 2023. – Vol. 64 (8). – P. 2485-2491.
166. Diffusion-weighted imaging of cervical cancer: Feasibility of ultra-high b-value at 3T [Text] / Y.F. Qi [et al.] // Eur J Radiol. – 2020. – Vol. 124. – P. 108779.

167. 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 (1). – P. 27.
168. Dose-dense paclitaxel/carboplatin as neo-adjuvant chemotherapy followed by radical surgery in locally advanced cervical cancer: a prospective phase II study [Text] / Ferrandina G [et al.] // Cancer Chemotherapy and Pharmacology. – 2019. – Vol. 83, Iss, 3. – P. 431–438
169. EMBRACE Collaborative Group. 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 (6). – P. 837-849.
170. EMBRACE Collaborative Group. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study [Text] / R. Pötter [et al.] // Lancet Oncol. – 2021. - Vol. 22 (4). – P. 538-547.
171. EMBRACE Collaborative Group. Overall Severe Morbidity After Chemo-Radiation Therapy and Magnetic Resonance Imaging-Guided Adaptive Brachytherapy in Locally Advanced Cervical Cancer: Results From the EMBRACE-I Study [Text] / A.S. Vittrup [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2023. – Vol. 116 (4). – P. 807-824.
172. EMBRACE Collaborative Group. Risk Factors for Local Failure Following Chemoradiation and Magnetic Resonance Image-Guided Brachytherapy in Locally Advanced Cervical Cancer: Results from the EMBRACE-I Study [Text] / M.P. Schmid [et al.] // J Clin Oncol. – 2023. – Vol. 41 (10). – P. 1933-1942.
173. 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/Jie Cao, Zhihong Yang, Chunjing Yang, Yun Wu//Journal of Radiation Research and

- Applied Sciences.-2024.-Vol.17, №3.-P.1-6.-<https://doi.org/10.1016/j.jrras.2024.101047>.
174. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. [Text] // Int J Gynecol Obstet. – 2019. – Vol. 145(1). – P. 129–35.
175. Functional Magnetic Resonance Imaging in Cervical Cancer Diagnosis and Treatment [Text] / M. Abdul-Latif [et al.] // Clin Oncol (R Coll Radiol). – 2023. – Vol. 35 (9). – P. 598-610.
176. Fusion imaging of ultrasound and MRI in the assessment of locally advanced cervical cancer: a prospective study [Text] / F. Moro [et al.] // Int J Gynecol Cancer. – 2020. – Vol. 30 (4). – P. 456-465.
177. GEC-ESTRO (ACROP)-ABS-CBG Consensus Brachytherapy Target Definition Guidelines for Recurrent Endometrial and Cervical Tumors in the Vagina [Text] / M. Kamrava [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2023. – Vol. 115 (3). – P. 654-663.
178. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. [Electronic resource]/ J.Ferlay, M.Ervik, F.Lam, M. Laversanne [et al.] // CA Cancer J Clin.- 2024 .- V.74(3).-P.229-263. doi: 10.3322/caac.21834. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38572751.-<https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>
179. Histomorphologic tumor regression and lymph node metastases determine prognosis following neoadjuvant radiochemotherapy for esophageal cancer: implications for response classification [Text] /P. Schneider, S.Baldus, R. Metzger [et al.] // Ann. Surg. - 2005. - №242. - P.684-692.
180. Hsu, I.C. Ultrasound guidance for cervical implantation. [Text] / I.C. Hsu, E. Yoshida // Int J Gynecol Cancer. – 2022. – Vol. 32 (3). – P. 266-272.
181. IBS-GEC ESTRO-ABS recommendations for CT based contouring in image guided adaptive brachytherapy for cervical cancer [Text] / U. Mahantshetty [et al.] // Radiother Oncol. – 2021. – Vol. 160. – P. 273-284.

182. Imaging of endometrial and cervical cancer [Text]/ Shilpa Patel, Sidath H. Liyanage, Anju Sahdev [et al.] //Insights Imaging.-2010.-V.1.-P.309–328.-DOI 10.1007/s13244-010-0042-7
183. Imaging of Tumor Hypoxia with 18F-EF5 PET/MRI in Cervical Cancer. [Text] / S.I. Narva [et al.] // Clin Nucl Med. – 2021. – Vol. 46 (12). – P. 952-957.
184. 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 Pac J Clin Oncol. – 2022. – Vol. 18 (4). – P. 465-472.
185. Implications of the revised cervical cancer FIGO staging system [Text] / N. Bhatla [et al.] // Indian J Med Res. – 2021. – Vol. 154 (2). – P. 273-283.
186. Incorporating Magnetic Resonance Imaging (MRI) Based Radiation Therapy Response Prediction into Clinical Practice for Locally Advanced Cervical Cancer Patients. [Text] / A. Schernberg [et al.] // Semin Radiat Oncol. – 2020. – Vol. 30 (4). – P. 291-299.
187. Jhingran, A. Updates in the treatment of vaginal cancer [Text] / A. Jhingran // Int J Gynecol Cancer. – 2022. – Vol. 32 (3). – P. 344-351.
188. Kido, A. Implications of the new FIGO staging and the role of imaging in cervical cancer [Text] / A. Kido, Y. Nakamoto // Br J Radiol. – 2021. – Vol. 94 (1125). – P. 20201342.
189. 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 // Abdom Radiol (NY). – 2022. – Vol. 47 (1). – P. 352-361.
190. Long noncoding RNA GIHCG functions as an oncogene and serves as a serum diagnostic biomarker for cervical cancer[Text] / Yanfeng Song, Xiaolian Zhang, Lihua Mao[et al.]// J Cancer.- 2019.- Jan 1.-Vol.10(3).-P.672-681.- doi: 10.7150/jca.28525.
191. Lu, A. Application of MRI and CT Images in Surgical Treatment of Early Cervical Cancer [Text] / A. Lu, G. Lu // Scanning. – 2023. – Vol. 21. – P. 9847106.

192. Magnetic resonance imaging and photothermal conversion properties of Gd-C nanocomposites for interstitial lymphography [Text] / Y. Yao [et al.] // J Biomed Mater Res B Appl Biomater. – 2020. – Vol. 108 (3). – P. 638-646.
193. Magnetic resonance imaging and ultrasound for assessing parametrial infiltration in cervical cancer. A systematic review and meta-analysis [Text] / J.L. Alcazar [et al.] // Med Ultrason. – 2020. – Vol. 22 (1). – P. 85-91.
194. Magnetic Resonance Imaging Evaluation of Ectopic Pregnancy: A Value-Added Review [Text] / D.R. Gopireddy [et al.] // J Comput Assist Tomogr. – 2021. – Vol. 45 (3). – P. 374-382.
195. Magnetic resonance imaging for detection of parametrial invasion in cervical cancer: an updated systematic review and meta-analysis of the literature between 2012 and 2016 [Text] / S. Woo [et al.] //European radiology. – 2020. – Vol. 28, №. 2. – P. 530-541.
196. Magnetic Resonance Imaging-Guided Adaptive Brachytherapy for the Treatment of Cervical Cancer and its Impact on Clinical Outcome. [Text] / S. Singhal [et al.] // Clin Oncol (R Coll Radiol). – 2022. – Vol. 34 (7). – P. 442-451.
197. Measurement of tumor size in early cervical cancer: an ever-evolving paradigm. [Text] / G. Salvo [et al.] // Int J Gynecol Cancer. – 2020. – Vol. 30 (8). – P. 1215-1223. 197.
198. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality)/ Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova; M.: P. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2021.- 252 p. (In Russ.)
199. Management of Stage IIB Cervical Cancer: an Overview of the Current Evidence/ S.Matsuzaki, M.Klar, M, Mikami [et al.] //Curr Oncol Rep. -2020.- Feb 12.-V.22(3).-P.28.
200. 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 Med Imaging. – 2023. – Vol. 23 (1). – P.144.

201. 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 // Int J Oncol. - 2002. - №20 (4). - P.791-796.
202. 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.] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2023. – Vol. 50 (8). – P. 2514-2528.
203. Multimodal MRI Analysis of Cervical Cancer on the Basis of Artificial Intelligence Algorithm. [Text] / B. Wang [et al.] // Contrast Media Mol Imaging. – 2021. – Vol. 8. – P. 1673490.
204. Multiparametric magnetic resonance imaging-derived radiomics for the prediction of disease-free survival in early-stage squamous cervical cancer. [Text] / Y. Zhou [et al.] // Eur Radiol. – 2022. – Vol. 32 (4). – P. 2540-2551.
205. NCCN guidelines panel. Cervical Cancer. Version 3.2019 [Text]/ Wui-Jin Koh, Nadeem R. Abu-Rustum, Sarah Bean [et all.]// J. Natl. Comp. Canc. Netw.- 2019.-V.17(1).- P.64–84.
206. Neoadjuvant chemotherapy: an alternative option of treatment for locally advanced cervical cancer/ V.Loizzi, G.Cormio, M.Vicino, L.Selvaggi// Gyneco./ Obstet .Invest. - 2008. - №65.- P.96-103.
207. 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.] // J Clin Oncol. – 2018. – Vol. 36 (16). – P. 1548–1555.
208. 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, Y.Gao, J.Sun, [et al.] // Tumour Biol. - 2015. - №36(6). - P.4349-4356.- doi:10.1007/s13277- 015-3074-2.

209. Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy using an original four-lumen double-balloon catheter for locally advanced uterine cervical cancer [Text] / T. Tanaka [et.al.] // Sci Rep. – 2018. – Vol. 8 (1). – P. 6443.
210. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (RECIST guidelines) [Text]/ P.Therasse, S.G. Arbuck, E.A. Eisenhauer [et.al.] // J Natl Cancer Inst. - 2000. - Vol.92. - P.205-216.
211. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [Text] / E.A.Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts [et.al.] // Eur J Cancer. - 2009. - Vol.45. - P.228-247.
212. Outcomes analysis of pre-brachytherapy MRI in patients with locally advanced cervical cancer. [Text] / K. Murofushi [et al.] // Int J Gynecol Cancer. – 2020. – Vol. 30 (4). – P. 473-479.
213. Pak T. MR Imaging in Cervical Cancer: Initial Staging and Treatment. [Text] / T. Pak, E.A. Sadowski, K. Patel-Lippmann // Radiol Clin North Am. – 2023. – Vol. 61 (4). – P. 639-649.
214. Paclitaxel, epirubicin, and cisplatin (TEP) regimen as neoadjuvant treatment in locally advanced cervical cancer: long-term results [Text] /G.Ferrandina, M.G.Distefano, R.De Vincenzo [et al.] // Gynecol Oncol. - 2013. - №128 (3). - P.518-23. 214.
215. PET/Magnetic Resonance Imaging Applications in Abdomen and Pelvis. [Text] / A. Panda [et al.] // Magn Reson Imaging Clin N Am. – 2020. – Vol. 28 (3). – P. 369-380.
216. PET/MR imaging for the evaluation of cervical cancer during pregnancy. [Text] / T. Ishiguro [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2021. – Vol. 21 (1). – P. 288.
217. PET/MRI in Cervical Cancer: Associations Between Imaging Biomarkers and Tumor Stage, Disease Progression, and Overall Survival. [Text] / I.L. Shih [et al.] // J Magn Reson Imaging. – 2021. – Vol. 53 (1). – P. 305-318.
218. PET/MRI in Gynecologic Malignancy. [Text] / M. Larson [et al.] // Radiol Clin North Am. – 2023. – Vol. 61 (4). – P. 713-723.

219. PET-CT versus MRI in the diagnosis of lymph node metastasis of cervical cancer: A meta-analysis [Text] / T. He [et al.] // Microsc Res Tech. – 2022. – Vol. 85 (5). – P. 1791-1798.
220. 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.] // N Engl J Med. – 2018. – Vol. 379 (20). – P. 1895–904.
221. 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 Med. – 2023. – Vol. 44 (3). – P. 280-289.
222. Preoperative prediction of parametrial invasion in early-stage cervical cancer with MRI-based radiomics nomogram. [Text] / T. Wang [et al.] // Eur Radiol. – 2020. – Vol. 30 (6). - 3585-3593.
223. 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, №. 2. – P. 229-236.
224. Prognosis prediction of uterine cervical cancer using changes in the histogram and texture features of apparent diffusion coefficient during definitive chemoradiotherapy. [Text] / A. Takada [et al.] // PLoS One. – 2023. – Vol. 18 (3). – P. e0282710.
225. Radiomics systematic review in cervical cancer: gynecological oncologists' perspective [Text] / N. Bizzarri [et al.] // Int J Gynecol Cancer. – 2023. – Vol. 33 (10). – P. 1522-1541.
226. Radiomics-based prediction of two-year clinical outcome in locally advanced cervical cancer patients undergoing neoadjuvant chemoradiotherapy [Text] / R. Autorino [et al.] // Radiol Med. – 2022. – Vol. 127 (5). – P. 498-506.
227. Revised FIGO Staging for Cervical Cancer - A New Role for MRI [Text] / J. Merz [et al.] // Rofo. – 2020. – Vol. 192 (10). – P. 937-944.

228. Role of MRI in the Assessment of Cervical Cancer. [Text] / G.L. Re [et al.] // Semin Ultrasound CT MR. – 2023. – Vol. 44 (3). – P. 228-237.
229. Siegel, R.L. Cancer statistics, 2024[Text] / R.L. Siegel, A.N. Giaquinto, A. Jemal// CA Cancer J Clin.- 2024.- Jan-Feb.- 74(1).-12-49. doi: 10.3322/caac.21820.
230. Sakala, M.D. Advances in MR Imaging of the Female Pelvis [Text] / M.D. Sakala, K.L. Shampain, A.P. Wasnik // Magn Reson Imaging Clin N Am. – 2020. – Vol. 28 (3). – P. 415-431.
231. 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.] // Eur. Radiol. – 2021. – Vol. 31 (10). – P. 7802-7816.
232. 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.] // Int J Gynecol Cancer. – 2020. – Vol. 30 (12). – P. 1855-1861.
233. 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 (1). – P. 203.
234. The added benefit of transvaginal sonography in the clinical staging of cervical carcinoma [Text] / Y. Goldberg [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2020. - Vol. 99 (3). – P. 312-316.
235. The added role of MR imaging in treatment stratification of patients with gynecologic malignancies: what the radiologist needs to know [Text]/ E. Sala [et al.] // Radiology. – 2013. – Vol. 266. – P. 717–740.
236. The association between serum squamous cell carcinoma antigen and recurrence and survival of patients with cervical squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis [Text] / Charakorn C. [et al.] // Gynecologic oncology. – 2019. – Vol. 150, №. 1. – C. 190-200.

237. The clinical utility of imaging methods used to measure hypoxia in cervical cancer [Text] / J. Waller [et al.] // Br J Radiol. – 2020. – Vol. 93 (1111). – P. 20190640.
238. The contribution of the ¹H-MRS lipid signal to cervical cancer prognosis: a preliminary study [Text] / M. Dolciemi [et al.] // Eur Radiol Exp. – 2022. – Vol. 6 (1). – P. 47.
239. The diagnostic value of core needle biopsy in cervical cancer: A retrospective analysis. [Text] / M. Lia [et al.] // PLoS One. – 2022. – Vol. 17 (1). – P. e0262257.
240. The Role of Complex Brachytherapy Applicators and Intraprocedural Imaging [Text] / C.R. Elledge [et al.] // Semin Radiat Oncol. – 2020. – Vol. 30 (4). – P. 300-310.
241. The role of MRI in cervical cancer > 2 cm (FIGO stage IB2-IIA1) conservatively treated with neoadjuvant chemotherapy followed by conization: a pilot study [Text] / L. Russo [et al.] // Radiol Med. – 2021. – Vol. 126 (8). – P. 1055-1063. 241.
242. The Role of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Study of Primary Tumor and Pelvic Lymph Node Metastasis in Stage IB1-IIA1 Cervical Cancer [Text] / X. Zhang [et al.] // J Comput Assist Tomogr. – 2020. – Vol. 44 (5). – P. 750-758. 242.
243. Three-dimensional power Doppler ultrasound for the study of cervical cancer and precancerous lesions [Text] / P. Belitsos, D. Papoutsis, A. Rodolakis [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. - 2012. - №40. - P.576-581.
244. Treatment of stage IIIB cervical carcinoma. A comparison between radiotherapy, concurrent chemo-radiotherapy and neoadjuvant chemotherapy [Text] / A. Maneo, A. Colombo, F. Landoni [et al.] // Minerva Ginecol. - 2005. - V. 57. - № 2. – P. 141-152.
245. Ultrasonographic diagnosis in rare primary cervical cancer. [Text] / J. Li [et al.] // Int J Gynecol Cancer. – 2021. – Vol. 31 (12). – P. 1535-1540.

246. Unclear tumor border in magnetic resonance imaging as a prognostic factor of squamous cell cervical cancer [Text] / M. Sato [et al.] // Sci Rep. – 2023. – Vol. 13 (1). – P. 15392. 246.
247. Vincens, E. Accuracy of magnetic resonance imaging in predicting residual disease in patients treated for stage IB2/II cervical carcinoma with chemoradiation therapy: correlation of radiologic findings with surgicopathologic results/ E.Vincens, C. Balleyguier, A Rey // Cancer. – 2008. – Vol. 113 (8). – P. 2158–2165.
248. Volume Index Measured Using Magnetic Resonance Imaging for Diagnosing Cervical Cancer Tumors <2 cm. [Text] / K. Imai [et al.] // In Vivo. – 2023. – Vol. 37 (4). – P. 1786-1789. 248.
249. Zhang, Z. Application of three-dimensional multi-imaging combination in brachytherapy of cervical cancer. [Text] / Z. Zhang, N. Zhang, G. Cheng // Radiol Med. – 2023. – Vol. 128 (5). – P. 588-600.

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 распространенного 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-распространенного 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-распространенном 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.