

На правах рукописи

САФОНОВА
Марина Анатольевна

**ИНФОРМАТИВНОСТЬ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ
ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕВОГО
ПОРАЖЕНИЯ ЖЕНСКИХ ГЕНИТАЛЬНЫХ ОРГАНОВ
ПРИ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ**

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» (ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова»)

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент
Диомидова Валентина Николаевна

Официальные оппоненты:

- 1. Рубцова Наталья Алефтиновна** – доктор медицинских наук, профессор, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, руководитель отдела лучевой диагностики
- 2. Фролова Ирина Георгиевна** – доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», заведующая отделением лучевой диагностики НИИ онкологии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения РФ

Защита диссертации состоится «16 » июня 2021 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.071.05 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38, и на сайте: www.rmapo.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Самсонова Любовь
Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В последние годы на фоне повышения уровня общей заболеваемости злокачественными опухолями одиночной локализации также отмечается тенденция к увеличению количества больных с первично-множественными злокачественными новообразованиями (ПМЗН) как синхронного, так и метакронного характера. В связи с этим интерес к изучению данной патологии заметно возрос [Леонов О.В., 2011; Степанова Ю.А., 2015; Каприн А.Д., 2018; Бехтерева С.А. и др., 2018; Васильев Н.В. и др., 2000; Ji J., 2006; Coyte A., 2014; Testori A. et al., 2015].

По данным статистической отчетности, в России за 2018 г. случаи выявления ПМЗН составили 8,8% от всех впервые выявленных злокачественных новообразований (ЗНО) (37,4 на 100 000 населения). Среди женщин, страдающих онкологическими заболеваниями, наиболее часто отмечаются опухолевые поражения женских генитальных органов (ОП ЖГО) (15,2%) [Каприн А.Д., 2018; Каприн А.Д., 2019]. Аналогичная тенденция прослеживается и у женщин с ПМЗН.

Несмотря на небольшое количество имеющихся публикаций отечественных и зарубежных авторов, диагностика ОП ЖГО при ПМЗН сохраняет свою актуальность не только из-за увеличения числа пациенток с такой патологией, но и ввиду того, что она является одной из причин нарушения репродуктивной функции женщин детородного возраста [Максимов С.Я., 2009; Кудреватых Е.В. и др., 2010; Рубцова Н.А., 2012; Сафонова М.А. и др., 2016; Castro I.M., 2000; Hricak H. et al., 2007; Amos C.I. et al., 2017].

С внедрением таких современных технологий лучевой диагностики, как рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томографии, качество диагностики ПМЗН немного улучшилось [Чиссов В.И., 2000; Федоров В.Э. и др., 2011; Rasmay A. et al., 2015]. Использование методики МРТ с оценкой качественных и количественных показателей диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) расширило диагностические возможности МРТ, но не решило проблему ранней диагностики данного вида патологии [Ikeda Y. et al., 2005]. Необходимо отметить, что все еще сохраняет свою актуальность проблема создания оптимизированного протокола МРТ органов малого таза, который позволил бы диагностировать или исключить злокачественное новообразование ЖГО как последующую опухоль при ПМЗН.

Степень разработанности темы

О нерешенности имеющейся проблемы ранней диагностики опухолевого поражения ЖГО при ПМЗН говорит то, что в публикациях недостаточно информации об эффективном использовании такой современной технологии лучевой диагностики, как МРТ с оценкой ДВИ, при исследовании гинекологических органов.

В доступных источниках отечественных и зарубежных исследователей практически нет детального описания диагностических возможностей МРТ опухолевого поражения женских генитальных органов при ПМЗН. Имеются лишь публикации, в которых описываются особенности и преимущества МРТ органов малого таза по сравнению с иными методами лучевой диагностики или приводятся разборы конкретных клинических случаев. При этом сведения о возможностях МРТ органов малого таза зачастую противоречивы и не согласованны, так как нет оптимизированного единого протокола МРТ для диагностики ОП ЖГО при ПМЗН. Использованные в диссертационном исследовании такие современные МР-технологии, как вычисление ИКД с оценкой диффузионно-взвешенных изображений структур ЖГО, позволили по-новому взглянуть на данную проблему и установить магнитно-резонансные томографические признаки опухолевого поражения ЖГО при ПМЗН. Благодаря логически выстроенному в диссертационной работе оптимизированному протоколу МРТ появляется новая возможность ранней диагностики ОП ЖГО при ПМЗН, что сегодня особо важно и актуально.

Цель

Изучить информативность магнитно-резонансной томографии с использованием методики диффузионно-взвешенных изображений с оценкой ее качественных и количественных характеристик в диагностике опухолевого поражения женских генитальных органов при первично-множественных злокачественных новообразованиях.

Задачи

1. Проанализировать частоту опухолевого поражения женских генитальных органов при первично-множественных злокачественных новообразованиях за изучаемый период с дифференциацией синхронных и метасинхронных злокачественных новообразований матки, яичников, влагалища и вульвы.

2. Изучить МР-семиотику с оценкой качественных и количественных параметров ДВИ при опухолевом поражении женских

генитальных органов при первично-множественных злокачественных новообразованиях синхронного и метасинхронного вариантов развития в сравнении с неизмененными органами у здоровых женщин.

3. Разработать оптимальный протокол магнитно-резонансной томографии при первично-множественных злокачественных новообразованиях женских генитальных органов синхронного и метасинхронного вариантов развития в зависимости от органной принадлежности.

4. Определить диагностическую ценность значения измеряемого коэффициента диффузии структур матки, яичников, влагалища, вульвы при МРТ в случаях опухолевого поражения женских генитальных органов при первично-множественных злокачественных новообразованиях.

5. Изучить информативность оптимизированного МР-протокола с оценкой ДВИ и ИКД в диагностике опухолевого поражения женских генитальных органов при первично-множественных злокачественных новообразованиях.

Объект и предмет исследования

Объектом исследования являлись 179 женщин с опухолевым поражением женских генитальных органов при первично-множественных злокачественных новообразованиях с гистоморфологически подтвержденным диагнозом, 30 здоровых пациенток и 44 – с доброкачественной патологией ЖГО. Предметом исследования явилось изучение информативности магнитно-резонансной томографии с оценкой качественных и количественных показателей диффузионно-взвешенных изображений органов малого таза в диагностике ПМЗН с поражением женских генитальных органов.

Научная новизна

Уточнена МР-семиотика опухолевого поражения женских генитальных органов при первично-множественных злокачественных новообразованиях.

Предложен комбинированный протокол МРТ, повышающий информативность метода при опухолевом поражении женских генитальных органов при первично-множественных злокачественных новообразованиях.

Оценена МР-картина с оценкой качественных и количественных параметров диффузионно-взвешенных изображений у здоровых женщин.

Установлены качественные и количественные магнитно-резонансно-томографические характеристики опухолевого поражения женских генитальных органов при первично-множественных злокачественных новообразованиях синхронного и метасинхронного вариантов развития.

Определена диагностическая ценность значения измеряемого коэффициента диффузии структур матки, яичников, влагалища, вульвы при МРТ в случаях опухолевого поражения женских генитальных органов при первично-множественных злокачественных новообразованиях.

Доказано улучшение диагностической информативности МРТ с использованием диффузионно-взвешенных изображений в диагностике злокачественных новообразований женских генитальных органов при полинеоплазиях.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании полученных результатов исследования доказано, что внедрение в клиническую практику протокола МРТ с оценкой диффузионно-взвешенных изображений органов малого таза повышает возможности метода в выявлении и оценке распространенности опухолевого поражения женских генитальных органов при первично-множественных злокачественных новообразованиях.

Высокая информативность МРТ с оценкой ДВИ и ИКД при исследовании органов малого таза у пациенток группы риска по ПМЗН, подтвержденная на достаточном количестве клинического материала, позволит использовать методику в клинической практике по поиску синхронных и метасинхронных опухолей ЖГО, сократить временной интервал диагностики вторых и последующих ЗНО, оптимизируя результаты работы врачей рентгенологов.

Детально изучены и проанализированы МР-картины опухолевых поражений эндометрия, шейки матки, влагалища, вульвы, придатков при ПМЗН. Полученные результаты исследования будут полезны на этапах практической подготовки специалистов лучевой диагностики, онкологов, гинекологов и урологов, а также дополнят имеющиеся сведения о полинеоплазиях, усилят теоретическую базу для осуществления программы ранней диагностики злокачественных новообразований ЖГО при ПМЗН.

Усовершенствованный алгоритм МРТ рекомендовано использовать для динамического мониторинга пациенток групп

риска, к которым относятся женщины с опухолевым поражением молочных желез, желудочно-кишечного тракта, генитальных органов, после проведения лучевой терапии по поводу ЗНО органов таза.

Методология и методы исследования

Методология исследования основывалась на совокупности методов, отражающих эмпирические и теоретические уровни познания. Теоретические методы включали в себя научный анализ литературных данных и публикаций по теме исследования, системно-структурную организацию исследования. Эмпирические методы были представлены методом экспертных оценок, динамического измерения, описания и перевода полученных результатов в диаграммы, схемы и таблицы с формированием основных положений и выводов.

Личный вклад автора

Диссертационная работы выполнена автором самостоятельно с разработкой идеи и дизайна исследования, определением цели и задач. Лично автором выполнены МРТ-исследования 179 пациенток с ОП ЖГО при ПМЗН, 30 здоровых женщин и 44 с доброкачественной патологией ЖГО. Сформирована соответствующая база данных, проведена обработка полученной информации, изложены основные положения и сформулированы выводы. Автор лично участвовала в апробации результатов исследования, подготовке публикаций и устных докладов по выполненной работе.

Положения, выносимые на защиту

1. Современные технологии магнитно-резонансной томографии с оценкой ДВИ и ИКД позволяют повысить диагностическую эффективность при опухолевом поражении женских генитальных органов при первично-множественных злокачественных новообразованиях как синхронного, так и метасинхронного вариантов развития.

2. Магнитно-резонансная томография позволяет достоверно дифференцировать органную принадлежность опухолевого поражения женских генитальных органов при первично-множественных злокачественных новообразованиях.

3. Оценка диффузионно-взвешенных изображений с учетом измеряемого коэффициента диффузии в протоколе магнитно-резонансной томографии позволяют повысить чувствительность, специфичность, точность, прогностическую ценность положительного

и отрицательного результатов метода диагностики злокачественных новообразований женских генитальных органов при первично-множественных злокачественных новообразованиях.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.13 – «Лучевая диагностика, лучевая терапия. Медицинские науки» и области исследования п.1: «лучевая диагностика патологических состояний различных органов и систем человека путем формирования и изучения изображений в различных физических полях».

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» «03» декабря 2015 г., протокол заседания № 14, скорректирована «30» апреля 2020 г. протокол заседания № 8.

Апробация диссертации состоялась на расширенном межкафедральном заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, кафедры общей хирургии и онкологии, кафедры акушерства и гинекологии имени Г.М. Воронцовой ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» (протокол № 10 от 18 июня 2020 г.).

О достоверности полученных результатов и обоснованности выводов свидетельствует большой объем проведенных МР-томографических сканирований органов малого таза у женщин в норме, при опухолевом поражении генитальных органов при ПМЗН и доброкачественной патологии ЖГО (253 женщины). Достоверность полученных данных подтверждена также актами проверки первичного материала.

Результат исследования представлены в виде устных докладов на межрегиональных, международных и всероссийских съездах и конференциях: юбилейной межрегиональной научно-практической конференции «Онкологическая служба Чувашской Республики: задачи и перспективы», 2016 г., г. Чебоксары; межрегиональной научно-практической конференции «Современные методы диагностики злокачественных новообразований», 2016 г., г. Чебоксары; всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов

и терапевтов «Радиология-2017», г. Москва; международной научно-практической конференции РНМОТ (Российского научного медицинского общества терапевтов), 2018 г., г. Чебоксары; межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 50-летию образования кафедры пропедевтики внутренних болезней Чувашского государственного университета имени И.Н.Ульянова «Актуальные вопросы медицины XXI века», 2019 г., г. Чебоксары.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, кафедре акушерства и гинекологии имени Г.М. Воронцовой, кафедре онкологии и общей хирургии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова».

Предложенный оптимизированный протокол магнитно-резонансной томографии женских генитальных органов внедрен и широко используется в отделении рентгенодиагностики автономного учреждения здравоохранения «Республиканский клинический онкологический диспансер», в отделении рентгенодиагностики БУ «Городская клиническая больница № 1», в отделениях лучевой диагностики БУ «Республиканская клиническая больница» и БУ «Больница скорой медицинской помощи» Минздрава Чувашии.

Публикации

Опубликовано 17 работ по теме диссертации, в том числе 3 – в журналах, цитируемых в базе данных Scopus, 4 – в научных рецензируемых изданиях, соответствующих критериям и перечню рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 127 страницах машинопечатного текста, включает введение, обзор литературы, главу о материалах и методах исследования, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации. Работа иллюстрирована 38 таблицами и 39 рисунками. Список литературы содержит 206 источников, из них 102 – отечественных и 104 – зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на основе анализа результатов исследования больных с ПМЗН, обратившихся в автономное учреждение «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии (АУ «РКОД» МЗ ЧР) с 2014 г. по 2018 г. Всего за этот период было выявлено 1524 пациентов с гистоморфологически верифицированными первично-множественными злокачественными новообразованиями, среди них женщин было 805 (52,8%). Для дальнейшего анализа в основную группу пациенток (N1) включено 179 женщин с опухолевым поражением ЖГО при ПМЗН (диапазон возраста 28,6–91,9 года), из которых у 27 пациенток (15,1%) были диагностированы опухоли синхронного и у 152 (84,9%) – метасинхронного вариантов развития. Во второй группе (N2, $n = 30$) были здоровые женщины, в третьей (N3, $n = 44$) – пациентки с доброкачественной патологией ЖГО.

Соответственно цели и задачам исследования были определены основные критерии включения пациенток в основную группу: наличие у пациента злокачественной опухоли ЖГО при ПМЗН, морфологически верифицированный диагноз ПМЗН, наличие информированного согласия пациента.

Критериями исключения были: ПМЗН без поражения ЖГО, отказ пациента от исследования, отсутствие морфологической верификации диагноза ПМЗН, метастатические опухоли.

Далее основная группа пациенток (N1) была разделена на три подгруппы в зависимости от органной принадлежности ЗНО ЖГО при ПМЗН, установленной при МРТ. В первую подгруппу N1a вошли пациентки с локализацией опухоли в эндометрии ($n = 80$); во вторую N1b – в шейке матки, влагалище и вульве ($n = 50$); в третью N1c – в яичниках ($n = 49$) (табл. 1).

Таблица 1 – Распределение пациенток основной группы по подгруппам

Подгруппы пациенток	Всего пациенток с ПМЗН		Из них			
			с синхронными ПМЗН		с метасинхронными ПМЗН	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
N1a	80	44,7	11	13,8	69	86,2
N1b	50	27,9	5	10,0	45	90,0
N1c	49	27,4	11	22,4	38	77,6
N1	179	100,0	27	15,1	152	84,9

В каждой подгруппе пациенток с ПМЗН проанализированы частота ЗНО ЖГО синхронного и метасинхронного вариантов развития, показатели временного интервала между первой и последующими опухолями, наиболее частая комбинация опухолей разных органов и их гистоморфологические типы, критерии возраста пациенток.

Контрольная группа (N2) была представлена 30 здоровыми женщинами без морфофункциональных изменений структур ЖГО (диапазон возраста 20,6–62,7 года).

Группа N3 ($n = 44$) включала в себя пациенток с доброкачественной опухолевой патологией ЖГО, диапазон возраста 20,4–77,6 года).

МРТ проводилась на высокопольном магнитно-резонансном томографе Excelart Vantage Atlas (компания «Toshiba», Япония) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл с использованием высокочувствительной поверхностной катушки для тела с 32 каналами при средней степени наполнения мочевого пузыря.

Всем пациентам было проведено МРТ органов малого таза с использованием оптимизированного протокола сканирования (рис. 1).

На первом этапе, после получения скаутов, использовались стандартные импульсные последовательности: T2 ВИ TSE sag; T2 ВИ TSE axial; T1 ВИ TSE axial, T2 STIR ВИ TSE cor, соотношение сигнал/шум 1, толщиной среза 5-6 мм, с общим временем сканирования 25–30 мин. Далее использовалась программа ДВИ в аксиальной плоскости сканирования с целью выявления зон ограничения диффузии. При выявлении указанной зоны ограничения диффузии в одном органе, далее использовались косоаксиальные и косокоронарные плоскости сканирования в режиме T2 ВИ с или без FatSat высокого разрешения на область интереса. При диагностировании в малом тазу двух и более участков ограничения диффузии на ДВИ, что предполагало наличие первичной множественности опухолей (например при сочетании опухолей матки и яичников, прямой кишки и шейки/матки/яичников), косоаксиальные и косокоронарные срезы в T2 ВИ использовались в двух и более рекомендациях (например: наклон по матке и по пораженному отрезку кишки).

На всех этапах МРТ производилась оценка структур органов малого таза у женщин с оценкой размеров, локализации опухоли и инвазии в окружающие органы и клетчатку малого таза, региональных лимфоузлов, костно-суставной системы. Далее эта группа пациенток направлялась на гистоморфологическое исследование. При отсутствии

патологических изменений со стороны ЖГО, пациентки направлялись на длительный мониторинг.

Анализ структур ЖГО здоровых женщин и пациенток с ОП ЖГО при ПМЗН включал в себя оценку размеров и контуров исследуемого органа, измерение ширины срединных структур полости матки и эндоцервикса, интенсивности и гомогенности МР-сигнала во всех импульсных последовательностях, количественного показателя ИКД исследуемых структур с помощью ROI (площадью $0,2 \text{ мм}^2$, трехкратно) и оценкой качественных параметров ДВИ. На этапе постобработки визуального изображения органов ЖГО, преимущественно при анализе структур яичников, использовался режим увеличения изображения (Zoom image (Z)), позволявший более четко дифференцировать кору, мозговое вещество и фолликулярный аппарат яичников.

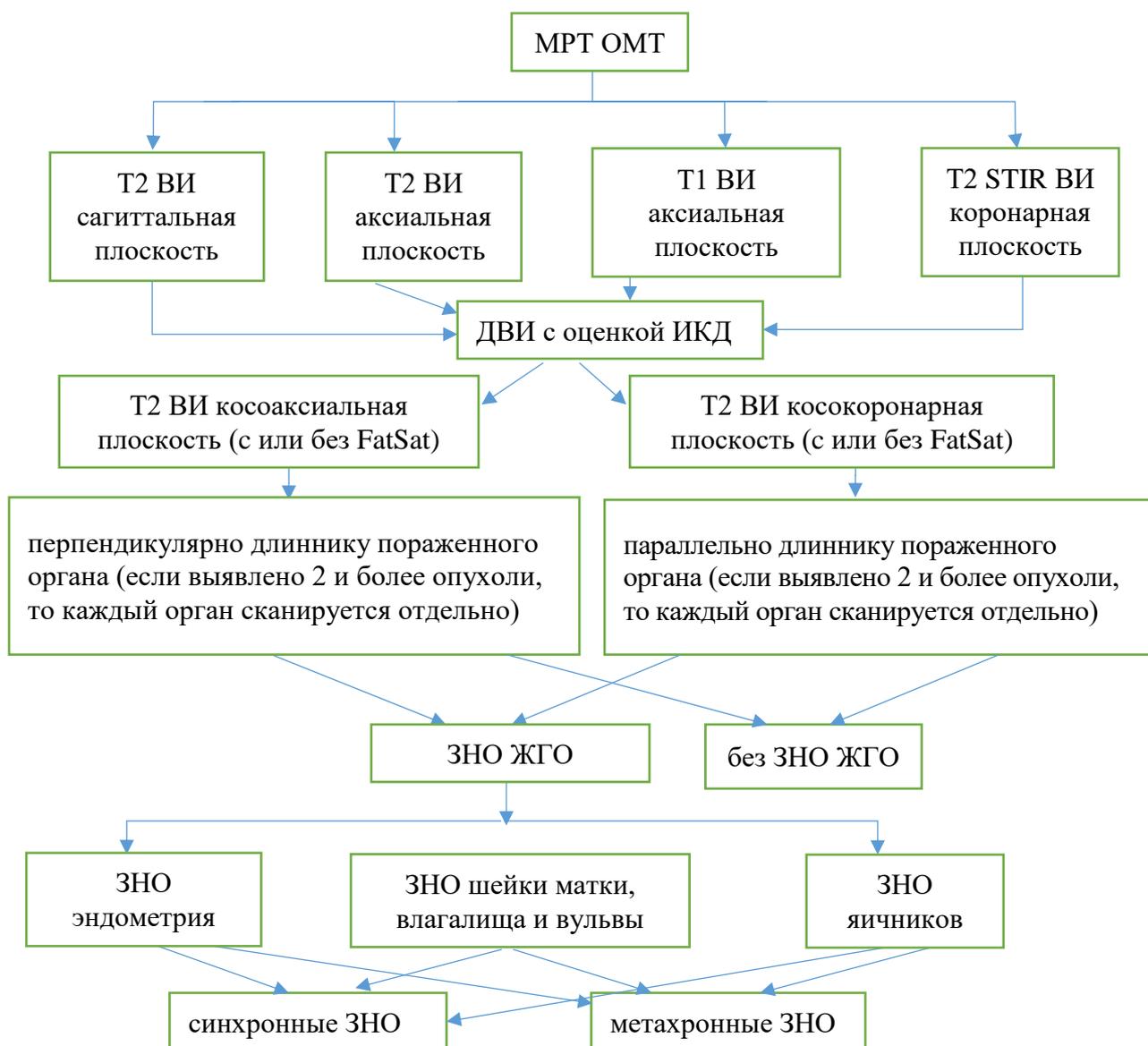


Рисунок 1 – Оптимизированный протокол МРТ при ОП ЖГО при ПМЗН

Для достоверного определения стадии опухолевого процесса и динамического мониторинга в ходе лечебных манипуляций на до – и послеоперационных этапах пациенткам подгруппы N1b производилось вычисление объема ЗНО генитальных органов. Для этого количественно оценивались размеры ОПШмВлВу по трем взаимно перпендикулярным осям (передне-задний, поперечной и краниокаудальный) с последующим вычислением объема опухоли по формуле $V = A \times B \times C \times \pi/6$, где A , B и C – размеры опухоли в трех ортогональных плоскостях.

Количественные показатели ИКД ОП ЖГО при ПМЗН сопоставлялись с таковыми здоровых женщин. В дальнейшем производилось сопоставление полученных данных с результатами гистоморфологического исследования с помощью диагностических показателей (чувствительность, специфичность и др.), а также оценка информативности использованного оптимизированного протокола МРТ с помощью ROC – анализа и построения ROC-кривых.

У 116 (64,8%) пациенток из группы N1 (n=179) были проведены молекулярно-генетические исследования для выявления наследственных и спорадических мутаций в генах BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2, MSH6.

Статистическая обработка была выполнена с использованием стандартных методов медицинской статистики с использованием пакета SPSS Statistics (версия 17.0); вычислялись среднее арифметическое (M), ошибки среднего значения (m), t -критерий Стьюдента, непараметрический критерий U -критерия Манна–Уитни, критерий χ^2 с учетом поправки Йетса; для признаков, не подчиняющихся закону нормального распределения – медиана, 2,5–97,5 процентилей. При $p \leq 0,05$ значения считались статистически значимыми. Для определения прогностической силы используемых моделей с помощью ROC-кривых были рассчитаны площади под каждым графиком. При $p \leq 0,05$ значения считались статистически значимыми.

Результаты собственных исследований

Характеристика группы пациенток с опухолевым поражением эндометрия при ПМЗН

Проведен анализ результатов обследования пациенток подгруппы с опухолевым поражением эндометрия (ОПЭ) при ПМЗН

(N1a; $n = 80$). Большинство женщин с ОПЭ при ПМЗН принадлежало возрастной группе 50–59 лет ($n = 33$; 18,8%). Наибольшее число случаев ОПЭ при ПМЗН диагностировано с ЗНО молочной железы ($n = 26$; 32,5%), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) ($n = 20$; 25,0%) и кожи ($n = 12$; 15,0%). У большинства женщин подгруппы N1a были диагностированы ранние стадии (T1a,b) ОПЭ ($n = 55$; 68,8%). Морфологическая структура ОПЭ при ПМЗН в большинстве случаев была представлена аденокарциномами разной степени дифференцировки ($n = 74$; 92,6%).

Характеристика группы пациенток с опухолевым поражением шейки матки, влагалища и вульвы при ПМЗН

Проведен анализ результатов обследования пациенток подгруппы с опухолевым поражением шейки матки, влагалища и вульвы (ОПШМВлВу) при ПМЗН (N1b; $n = 50$). Из общего числа пациенток подгруппы N1b опухолевое поражение шейки матки (ОПШМ) выявлено у 40 (80,0%), влагалища (ОПВл) – у 4 (8,0%), вульвы (ОПВу) – у 6 (12,0%). Выявляемость ОПШМ была выше в более молодой возрастной группе (30–49 лет) ($p < 0,001$). Наибольшее число случаев ОПШМВлВу при ПМЗН диагностировано в сочетании с ЗНО молочной железы ($n = 16$; 32,0%) и ЖКТ (желудка, ободочной и прямой кишки) ($n = 12$; 24,0%). У большинства женщин подгруппы N1b были диагностированы ранние стадии ОП (у 17 (34,0%) на T1 стадии и у 18 (36,0%) на T2 стадии). Морфологическая структура была представлена плоскоклеточным раком ($n = 45$; 90,0%).

Характеристика группы пациенток с опухолевым поражением яичников при ПМЗН

Проведен анализ результатов обследования пациенток с опухолевым поражением яичников (ОПЯ) при ПМЗН (N1c; $n = 49$). Медиана возраста женщин с ОПЯ при синхронных ПМЗН составила 58,0 года (диапазон 41,8–79,8; 95-й перцентиль), при метасинхронных – 57,9 года (33,9–79,0). Наибольшее число случаев ОПЯ при ПМЗН диагностировано с ЗНО молочной железы ($n = 16$; 7%), ЖКТ (желудка, ободочной и прямой кишки) ($n = 10$; 20,4%) и кожи ($n = 9$; 18,4%). Использование оптимизированного протокола МРТ позволило диагностировать ОПЯ при ПМЗН на стадиях T1 и T3 опухолевого поражения у большинства пациенток подгруппы N1c

(16 случаев (32,6%) и 19 (38,8%), соответственно). Морфологическая была представлена аденокарциномой ($n = 45$; 92,0%).

Информативность магнитно-резонансной томографии в диагностике ПМЗН с опухолевым поражением женских генитальных органов

МР-диагностическое изображение женских генитальных органов в контрольной группе

Проведен анализ МР-томографии органов малого таза 30 здоровых женщин (N2). Медиана возраста пациенток составила 40,4 года, 83,3% женщин были репродуктивного возраста. После полного выполнения оптимизированного протокола МРТ с измерением размеров всех структур ЖГО, производилась качественная и количественная оценка ДВИ (рис. 2).

ИКД миометрия тела и стромы шейки матки принимали бóльшие значения, чем аналогичные показатели остальных структур ЖГО ($2,072 \pm 0,287 \times 10^{-3}$ мм²/с и $2,080 \pm 0,336 \times 10^{-3}$ мм²/с, соответственно). Значение ИКД эндометрия и эндоцервикса ($1,496 \pm 0,138 \times 10^{-3}$ мм²/с и $1,430 \pm 0,227 \times 10^{-3}$ мм²/с, соответственно) были значимо меньше ($p < 0,05$), чем миометрия тела и стромы шейки матки. ИКД стромы яичника был меньше, чем аналогичный показатель фолликулярного аппарата ($p = 0,00001$). При сравнении количественных значений ИКД мягкотканых структур влагалища ($2,057 \pm 0,094 \times 10^{-3}$ мм²/с) и вульвы ($1,524 \pm 0,212 \times 10^{-3}$ мм²/с) отмечено более низкое значение ИКД последней ($p = 0,000004$).

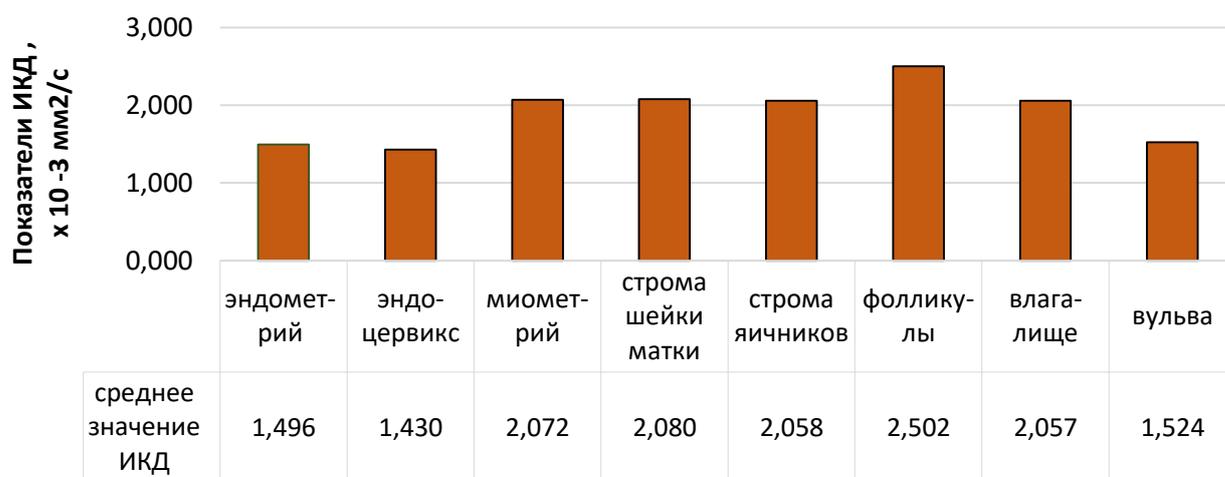


Рисунок 2 – Показатели ИКД тела и шейки матки, яичников, влагалища и вульвы у здоровых женщин ($n = 30$)

Изучение ДВИ с оценкой измеряемого коэффициента диффузии органов и структур малого таза позволило получить дополнительную диагностическую информацию о состоянии ЖГО у здоровых женщин.

МР-диагностическое изображение опухолевого поражения эндометрия при ПМЗН

Проведен анализ МРТ генитальных органов у женщин с опухолевым поражением эндометрия (ОПЭ) при ПМЗН ($n = 80$).

ОПЭ при ПМЗН было представлено преимущественно умеренно гипоинтенсивным ($n = 53$; 66,3%) и гетерогенным ($n = 43$; 53,8%) МР-сигналами на T2 ВИ, T2 FatSat ВИ из-за неоднородности структуры опухоли эндометрия (распад, геморрагический компонент).

Включение в алгоритм диагностики ДВИ с измерением ИКД позволило в 34,0% случаев более точно диагностировать инвазию ОПЭ в шейку матки. Была проведена оценка ИКД срединных структур и миометрия тела матки при ОПЭ при ПМЗН. Средние показатели ИКД срединных структур тела матки с преобладанием мягкотканного компонента имели статистически значимые различия при стадии T1aN0M0/IA в сравнении со стадиями T1bN0M0/IB и T2aN0M0/IIA опухолевого процесса ($p = 0,00276$ и $p = 0,00166$, соответственно).

Статистически значимые различия были выявлены между ИКД срединных структур тела матки при ОПЭ и неизменным миометрием ($p = 0,00001$; $p < 0,05$), что позволило предположить степень инвазии опухолевого процесса в миометрий.

МР-диагностическое изображение опухолевого поражения шейки матки, влагалища и вульвы при ПМЗН

В подгруппу N1b вошли пациентки с опухолевым поражением шейки матки, влагалища и вульвы при ПМЗН ($n = 50$). Из них опухолевое поражение шейки матки выявлено у 40 (80,0%), влагалища – у 4 (8,0%), вульвы – у 6 (12,0%). Определение объема ОПШмВлВу при ПМЗН в 12 случаях (24,0%) позволило улучшить диагностику ранних стадий (T1aN0M0/IA; T1bN0M0/IB) ($p = 0,00882$). Анализ МР-изображений позволил диагностировать инвазию ОПШм в параметрий в 10 случаях (20,0%), в тело матки – в 9 (18,0%).

В 10 случаях статистически значимые различия были выявлены между ИКД ОПШм при ПМЗН и ИКД неизменной стромой шейки матки при T1aN0M0/IA и T1b N0M0/IB ($p = 0,00001$), что позволило улучшить диагностику на 20,0%. При ОПШм (60%) с увеличением стадии опухолевого процесса показатели ИКД имели значимо

меньшие значения, чем таковые на более ранних стадиях ($p = 0,00001$). При всех диагностированных стадиях ОПВу (IV, IIА, IIIА) достоверных различий в показаниях ИКД выявлено не было ($p = 0,42397$). Дополнение оптимизированного протокола МР-томографии режимом ДВИ и подсчетом ИКД позволило улучшить диагностику ОПШмВлВу в 76,5%.

МР-диагностическое изображение опухолевого поражения яичников при ПМЗН

Проведен комплексный анализ результатов МРТ пациенток с ОПЯ при ПМЗН (подгруппа N1с; $n = 49$). ОПЯ при ПМЗН в 20 (40,8%) случаях МР-томографически диагностировано на T3aN0M0/IIА, T2cN1M0/IIIС и T3cN0-x-1M0/IIIС стадиях опухолевого процесса, в 16 (32,7%) – на T1N0-xM0 ($p = 0,40590$). Включение в протокол МР-сканирования ДВИ позволило в 90% случаев заподозрить ОП придатков и в последующем гистоморфологически значимо их подтвердить на T2aN0M0/IIА, T1cN0M0/IC и T3cN1M0/IIIС стадиях.

Показатели ИКД солидного компонента и папиллярных разрастаний ОП придатков (правого и левого) при ПМЗН значимо отличались от показателей ИКД стромы яичников здоровых женщин и составили в среднем $1,040 \pm 0,136 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ и $1,006 \pm 0,142 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$, соответственно ($p < 0,05$). Средние показатели ИКД ОП правого и левого придатков при ПМЗН с преобладанием солидного компонента не имели достоверных различий при сравнении T1N0-xM0/I с T3N0-x-1M0/III и T2cN1M0/IIIС с T3N0-x-1M0/III стадиями опухолевого процесса ($p = 0,25602$; $p = 0,11790$ и $p = 0,64799$; $p = 0,12200$). Не выявлена зависимость ИКД ОПЯ при ПМЗН от стадии опухолевого процесса, при увеличении стадии злокачественного процесса показатели ИКД значимо не уменьшались ($p = 0,25602-0,11790$).

Анализ результатов молекулярно-генетического тестирования 116 обследованных женщин с ОП ЖГО при ПМЗН показал положительный тест у 20 (17,4%) пациенток. Во всех трех подгруппах обследованных с ОП ЖГО при ПМЗН в сочетании с ЗНО молочной железы ($n=58$; 50,0%), желудочно-кишечного тракта ($n=42$; 36,2%), ЖГО ($n=16$; 13,8%) количество положительных тестов преобладало при сочетании ОП ЖГО с ЗНО молочной железы ($n=11$; 9,5%).

***МР-диагностическое изображение
женских генитальных органов у пациенток с доброкачественной
опухолевой патологией***

Группа N3 ($n = 44$) включала в себя пациенток с доброкачественной опухолевой патологией ЖГО. В зависимости от локализации патологического процесса по органам ЖГО, пациентки распределилась на следующие подгруппы: патология эндометрия (N3a) – 17 (38,6%) пациенток; патология шейки матки, влагалища и вульвы (N3b) – 14 (31,8%); патология яичников (N3c) – 13 (29,6%). Диапазон возраста женщин подгруппы N3 составил от 20,6 до 77,6 года, медиана возраста 56,5 года (27,1–74,9; 95-й перцентиль). Средние значения ИКД гиперплазии эндометрия ($1,318 \pm 0,247 \times 10^{-3}$ мм²/с) и эндоцервикса ($1,271 \pm 0,146 \times 10^{-3}$ мм²/с), доброкачественных образований яичников ($1,971 \pm 0,144 \times 10^{-3}$ мм²/с) имели достоверную разницу с показателями ИКД при раке эндометрия, шейки матки и яичников ($p = 0,000004$, $p = 0,000001$, $p = 0,000001$, соответственно).

**Информативность МР-томографического исследования
в диагностике ПМЗН с опухолевым поражением эндометрия,
шейки матки, влагалища, вульвы и яичников**

Результаты информативности оптимизированного протокола МРТ с использованием ДВИ в диагностике ОП ЖГО при ПМЗН превышали аналогичные показатели при стандартной МРТ и были следующие: чувствительность – 91,1%, специфичность – 84,1%, точность – 89,7% (табл. 2).

Таблица 2 – *Диагностическая информативность МРТ с ДВИ в выявлении ОП ЖГО при ПМЗН*

Орган с ОП ЖГО при ПМЗН	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %	ПЦПР, %	ПЦОР, %
Эндометрий	91,3	82,4	89,7	96,1	66,7
Шейка матки, влагалище вульва	92,0	85,7	90,6	95,8	75,0
Яичники	89,8	84,6	88,7	95,7	68,8
Итого	91,1	84,1	89,7	95,9	69,8

Оценка информативности оптимизированного протокола МРТ в зависимости от органной принадлежности ОП ЖГО при ПМЗН проводилась с помощью ROC-анализа и построения ROC-кривых (рис. 3).

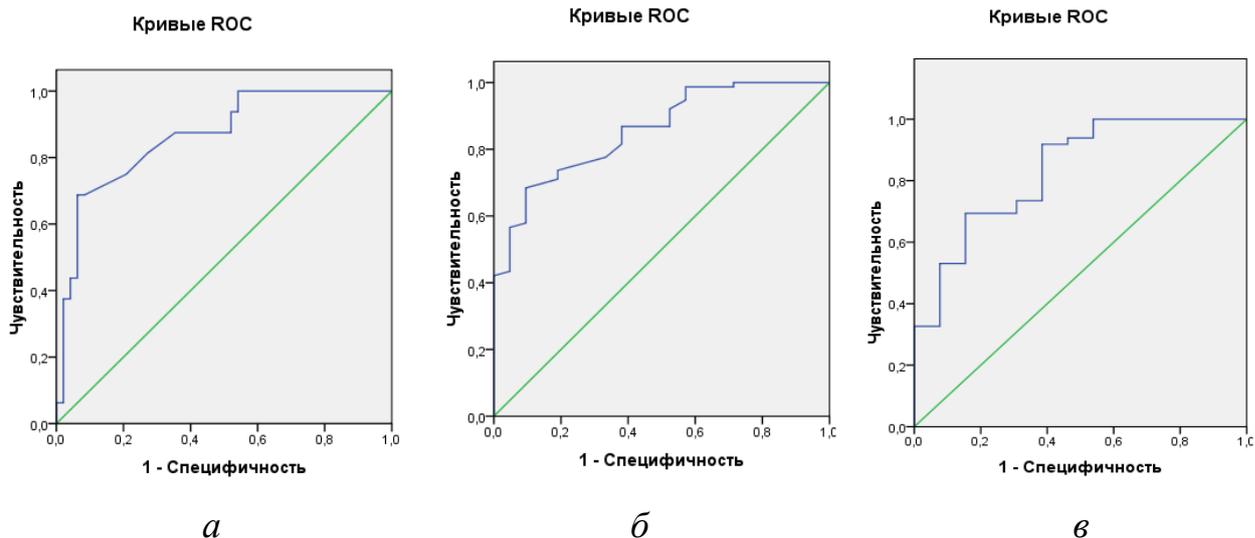


Рисунок 3 – График информативности использования оптимизированного протокола МР-диагностики:

- а – ROC кривая при опухолевом поражении эндометрия;
 б – ROC кривая при опухолевом поражении шейки матки, влагалища и вульвы; в – ROC кривая при опухолевом поражении яичников

Для оценки информативности оптимизированного протокола МРТ в диагностике ОП ЖГО при ПМЗН были подсчитаны площади под ROC-кривыми, значения которых составили: при ОПЭ – 0,855; ОПШмВлВу – 0,865; ОПЯ при ПМЗН – 0,834. Информативность была выше при ОПШмВлВу, чем при ОПЭ и ОПЯ при ПМЗН.

Заключение

Таким образом, показатели диагностической информативности оптимизированного МР-протокола с использованием ДВИ превышали аналогичные показатели при использовании стандартной методики МР-сканирования. Оценка ИКД при ДВИ позволила, не прибегая к инвазивным методам исследования, диагностировать опухолевого поражения ЖГО при ПМЗН синхронного и метакронного вариантов развития, оценить степень инвазии и распространенности опухолевого процесса на окружающие органы и ткани малого таза.

Выводы

1. Установлено за анализируемый период увеличение числа случаев первично-множественных злокачественных новообразований на 20,4% и случаев опухолевого поражения женских генитальных органов при полинеоплазиях на 14,3% (на примере АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии). При этом доля новообразований метакронного

варианта развития преобладала над синхронными опухолями (84,9%; 15,1% соответственно).

2. Показатели магнитно-резонансно-томографического визуального изображения матки, яичников, вульвы, влагалища у здоровых женщин с оценкой ДВИ и ИКД на ADC картах по значениям имели более высокие количественные значения в области миометрия тела и шейки матки, влагалища и стромы яичников (диапазон: $2,050 \pm 0,308 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ – $2,080 \pm 0,336 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$), чем ИКД эндометрия, эндоцервикса и вульвы (диапазон: $1,430 \pm 0,227 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ – $1,524 \pm 0,212 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$).

3. Качественным МР-критерием опухолевого поражения женских генитальных органов при первично-множественных злокачественных новообразованиях было наличие характерного гиперинтенсивного МР-сигнала на высоких факторах диффузии и гипоинтенсивного на ADC-картах (91%; $p = 0,00432$). В качестве статистически значимого количественного критерия установлен показатель значения измеряемого коэффициента диффузии, позволивший диагностировать опухолевое поражение эндометрия у 89,8% пациенток ($0,961 \pm 0,175 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$, $p < 0,000002$); эндоцервикса, влагалища и вульвы – у 91,3% ($0,974 \pm 0,157 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$; $0,883 \pm 0,060 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$; $1,070 \pm 0,136 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$, соответственно, $p < 0,000001$); яичников – у 92,0% ($1,023 \pm 0,139 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$, $p < 0,000001$).

4. Использование оптимизированного протокола МРТ позволило улучшить диагностику опухолевого поражения женских генитальных органов на 20% с установлением синхронного и метасинхронного вариантов развития опухолей. Пороговые значения ИКД для ЗНО эндометрия составили – менее $1,064 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$; эндоцервикса, влагалища и вульвы – $1,089 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$; яичников – $1,127 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$. Синхронные и метасинхронные полинеоплазии женских генитальных органов по значениям ИКД не имели статистически значимых различий между собой.

5. МРТ с оценкой диффузионно-взвешенных изображений и измеряемого коэффициента диффузии в диагностике опухолевого поражения женских генитальных органов при первично-множественных злокачественных новообразованиях по данным ROC-анализа показала высокую значимость полученных результатов. Критерий измеряемого коэффициента диффузии был более чувствителен в диагностике злокачественных новообразований шейки

матки, влагалища, вульвы и эндометрия (площадь под ROC-кривой 0,87 и 0,86 соответственно), чем яичников (0,83). При этом МРТ с использованием диффузионно-взвешенных изображений и измеряемого коэффициента диффузии достигла по чувствительности – 91,1%; специфичности – 84,1%; точности – 89,7% ($p < 0,001$).

Практические рекомендации

1. С целью своевременной диагностики опухолевого поражения ЖГО у онкологических пациенток с установленным злокачественным новообразованием молочной железы, желудочно-кишечного тракта в процессе динамического мониторинга следует использовать МРТ малого таза в виду наиболее частого сочетанного опухолевого поражения данных органов при ПМЗН.

2. При подготовке к МРТ исследованию органов малого таза пациенткам рекомендуется использовать стандартный подход: исключение газообразующих продуктов и прием препаратов снижающих газообразование в кишечнике (при необходимости) в течении 2-3 дней до исследования. За 30 мин. до исследования в качестве спазмолитика может быть использован однократный прием внутрь препарата но-шпа (0,4 мг). Поле обзора и зона сканирования ДВИ от нижней трети абдоминальной зоны до нижнего края симфиза, чтобы не пропустить потенциальные изменения.

3. ДВИ необходимо выполнять для определения очагов ограничения диффузии, в соответствии с которыми планируются плоскости T2 ВИ высокого разрешения параллельно и перпендикулярно основной оси измененного органа с целью уточнения распространения опухолевого процесса (например: косые срезы по телу матки и по отрезку прямой кишки, по телу матки и по яичникам...).

4. Всем пациенткам с ЗНО ЖГО, молочной железы, ЖКТ рекомендуется своевременно проводить молекулярно-генетическое исследование с целью выявления наследственных форм злокачественных новообразований, что позволит сформировать группы риска по развитию полинеоплазий с последующим специализированным мониторингом, который включает МРТ органов малого таза с целью исключения или подтверждения второй и последующей опухолевой локализации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Диомидова В.Н. Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике генитального туберкулеза у пациенток с вторичным бесплодием [Текст] / В.Н. Диомидова, О.В. Захарова, М.А. Сафонова, А.М. Ионов, А.А. Сиordia // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии (импакт-фактор 1,068). – 2015. – Т. 14(6). – С. 12–16. – 5/2с.

2. Сафонова М.А. Лучевая диагностика опухолевого поражения органов малого таза при синхронных вариантах первично-множественных новообразований [Текст] / М.А. Сафонова, В.Н. Диомидова // Конгресс российской ассоциации радиологов: материалы. – М., 2015. – С. 280.

3. Сафонова М.А. Комплексная лучевая диагностика опухолевого поражения органов малого таза при синхронных полинеоплазиях [Текст] / М.А. Сафонова, В.Н. Диомидова // Современные тенденции развития науки и технологий: материалы VI междунар. науч.-практ. конф. – Белгород: ООО «Эпицентр». – 2015. – Т.6. – № 4. – С. 88–90.

4. Диомидова В.Н. Генитальный туберкулез у страдающих вторичным бесплодием и возможности его диагностики при магнитно-резонансной томографии матки и придатков [Текст] / В.Н. Диомидова, О.В. Захарова, Т.К. Спиридонова, Е.Л. Мальчугина, М.А. Сафонова, А.М. Ионов // Клинические и социальные аспекты современной медицины: материалы науч.-практ. конференции. – Чебоксары, 2015. – С. 29–34.

5. Смелов С.В. Магнитно-резонансно-томографическая анатомия структур женского таза: учебное наглядное пособие [Текст] / С.В. Смелов, В.Н. Диомидова, О.В. Захарова, Л.М. Меркулова, М.А. Сафонова, А.М. Ионов. – Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2015. – 80 с.

6. Сафонова М.А. Поражение женских репродуктивных органов в структуре первично-множественных злокачественных новообразований [Текст] / М.А. Сафонова, В.Н. Диомидова, О.В. Захарова, А.М. Ионов, А.А. Сиordia // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии (импакт-фактор 1,068). – 2016. – Т. 15. – № 3. – С. 48–53. – 6/4 с.

7. Сафонова М.А. Первично-множественные злокачественные новообразования с поражением женских репродуктивных органов [Текст] / М.А. Сафонова, А.М. Ионов, О.В. Захарова // Сборник

научных трудов молодых ученых и специалистов. – Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2016. – С. 46–54.

8. Сафонова М.А. Служба рентгенодиагностики Республиканского клинического онкологического диспансера. Достижения. Перспективы развития [Текст] / М.А. Сафонова // *Здравоохранение Чувашии.* – 2016. – № 2(47). – С. 70–73.

9. **Сафонова М.А. Первично-множественные злокачественные новообразования женских половых органов. История вопроса, эпидемиология, терминология и классификация [Текст] / М.А. Сафонова, В.Н. Диомидова, О.В. Захарова, А.М. Ионов, А.А. Сиordia // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии (импакт-фактор 1,068).* – 2017. – Т. 16. – № 2. – С. 59–64. – 9/7 с.**

10. Ефимова О.А. Поиск оптимального алгоритма диагностики рака яичников [Электронный ресурс] / О.А. Ефимова, М.А. Сафонова, А.М. Ионов // *Acta medica Eurasica.* – 2017. – № 1. – С. 37–47. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2017/1/7>.

11. Ефимова О.А. Поражение женских репродуктивных органов при первично-множественных злокачественных новообразованиях [Текст] / О.А. Ефимова, М.А. Сафонова, В.Н. Диомидова, Л.А. Воропаева, А.М. Ионов // *Здравоохранение Чувашии.* – 2017. – № 4. – С.12–19.

12. Диомидова В.Н. Лучевая диагностика поражения яичников злокачественными новообразованиями [Текст] / В.Н. Диомидова, О.А. Ефимова, М.А. Сафонова // *Радиология-2017: материалы XI Всерос. национ. конгресса лучевых диагностов и терапевтов.* – М., 2017. – С.149–150.

13. Сафонова М.А. Частота поражения женских репродуктивных органов при полинеоплазиях [Электронный ресурс] / М.А. Сафонова, О.В. Захарова, А.М. Ионов, О.А. Ефимова // *Acta medica Eurasica.* – 2018. – № 2. – С. 35–41. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2018/2>.

14. **Диомидова В.Н. Современные особенности диагностики первично-множественных злокачественных новообразований с поражением гинекологических органов [Текст] / В.Н. Диомидова, М.А. Сафонова, О.В. Захарова, А.М. Ионов, О.А. Ефимова // *Практическая медицина (импакт-фактор 0,339).* – 2019. – Т. 17. – № 2. – С. 117–123. – 7/5 с.**

15. Диомидова В.Н. Лучевая диагностика первично-множественных злокачественных новообразований с поражением желудочно-кишечного тракта и женских репродуктивных органов [Электронный

ресурс] / В.Н. Диомидова, М.А. Сафонова, А.Н. Дмитриева, В.С. Виноградова // Acta medica Eurasica. – 2019. – № 1. – С. 18–24. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2019/1/3>.

16. Сафонова М.А. Частота встречаемости опухолевого поражения яичников при синхронных и метасинхронных полинеоплазиях [Текст] / М.А. Сафонова, В.Н. Диомидова, О.А. Ефимова // Актуальные вопросы медицины XXI века: материалы Всерос. науч.-практ. конф., посв. 50-летию образования кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики ЧГУ им. И.Н.Ульянова и ее основателю профессору К.В.Маркову (г. Чебоксары, 15 ноября 2019 г.). – Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2019. – С. 105–111.

17. Ефимова О.А. Современная классификация, стадирование и лучевая диагностика рака яичников [Текст] / О.А. Ефимова, В.Н. Диомидова, М.А. Сафонова // Актуальные вопросы медицины XXI века: материалы Всерос. науч.-практ. конф., посв. 50-летию образования кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики ЧГУ им. И.Н. Ульянова и ее основателю профессору К.В. Маркову (г. Чебоксары, 15 ноября 2019 г.). – Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2019. – С. 42–46.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВИ – взвешенное изображение
 ДВИ – диффузионно-взвешенное изображение
 ИКД – измеряемый коэффициент диффузии
 ИП – импульсная последовательность
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 ОП – опухолевое поражение
 ОПВл – опухолевое поражение влагалища
 ОПВу – опухолевое поражение вульвы
 ОПШм – опухолевое поражение шейки матки
 ОПШмВлВу – опухолевое поражение шейки матки, влагалища, вульвы
 ОПЭ – опухолевое поражение эндометрия
 ОПЯ – опухолевое поражение яичников
 ПМЗН – первично-множественное злокачественное новообразование
 T1 ВИ – T1 взвешенное изображение
 T2 ВИ – T2 взвешенное изображение
 T2 FatSat ВИ – T2 взвешенное изображение с подавлением сигнала от жира