

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКАЯ  
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Олимов Бехруз Парвизович

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ  
РАКА ЯИЧНИКОВ И РЕЦИДИВОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ

14.01.13. – лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских  
наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Тюрин И.Е.

МОСКВА – 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ .....	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	18
1.1. Эпидемиология злокачественных опухолей яичников.....	18
1.2. Этиология злокачественных опухолей яичников.....	18
1.3. Гистологическая классификация злокачественных опухолей яичников .....	19
1.4. Закономерности распространения опухолевого процесса при раке яичников .....	20
1.5. Диагностика опухолей яичников .....	24
1.5.1. Онкомаркеры в диагностике опухолей яичников.....	24
1.5.2. Лучевые методы исследования опухолей яичников .....	25
1.5.3. Оценка МР-признаков опухолей яичников и их роль в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей яичников .....	39
1.5.4. Алгоритм ADNEX MR scoring system в оценке степени злокачественности опухолей яичников на основе данных комплексной МРТ .....	50
1.6. Оценка местной распространенности рака яичников по данным комплексной МРТ.....	55
1.7. Визуализация рецидива рака яичников после проведенного комплексного лечения.....	59
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	61
2.1. Клиническая характеристика больных и методов исследования.....	61
2.2. Оборудование для выполнения комплексной МРТ органов большого и малого таза у женщин.....	65
2.3. Подготовка женщин для проведения МРТ органов большого и малого таза .....	78
2.4. Статистическая обработка .....	79

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	81
3.1. Критерии дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей яичников с помощью МР-исследования .....	81
3.2. Возможности традиционных и функциональных методов МРТ в комплексной диагностике опухолей яичников.....	91
3.2.1. Результаты оценки сигнальных характеристик доброкачественных и злокачественных опухолей яичников на T1-ВИ, T2-ВИ, ДВИ и значения ИКД .....	91
3.2.2. Клинические примеры оценки сигнальных характеристик доброкачественных и злокачественных опухолей яичников на T2-ВИ, ДВИ и значения ИКД.....	100
3.2.3. Заключение.....	103
3.2.4. Результаты применения динамической МРТ с контрастным усилением в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей яичников .....	103
3.2.5. Заключение.....	108
3.2.6. Результаты определения доминантной импульсной последовательности МРТ в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей яичников .....	109
3.3. Результаты разработанной категориальной системы для оценки вероятности злокачественного характера опухолей яичников с помощью комплексной МРТ.....	110
3.3.1. Клинические примеры использования классификатора для оценки вероятности злокачественного характера опухолей яичников .....	113
3.3.2. Заключение.....	117
3.4. Результаты оценки местного распространения рака яичников по данным комплексной МРТ.....	117
3.5. Результаты полученных МР-семиотических признаков и анализ сигнальных характеристик рецидивных опухолей по данным комплексной МРТ .....	120

3.5.1. Клинические примеры.....	122
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	126
ВЫВОДЫ .....	147
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	149
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	150
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	153

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АУ – амплитуда усиления

ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения

ИП – импульсная последовательность

ИС – интенсивность сигнала

ИКД – измеряемый коэффициент диффузии (карта)

КТ – компьютерная томография

ЛУ – лимфатический узел

МРКП – магнитно-резонансный контрастный препарат

МРТ – магнитно-резонансная томография

МНК – максимальный наклон кривой

НППК<sub>60</sub> – начальная площадь под кривой в течение первых 60 секунд

НМИЦ – Национальный Медицинский Исследовательский Центр

ОЯ – опухоль яичников

ОРТ – отрицательный результат теста

ОПЦ – отрицательная прогностическая ценность

ПРТ – положительный результат теста

ППЦ – положительная прогностическая ценность

ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией

ПЭТ/КТ 18F-ФДГ – ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой

РЯ – рак яичников

СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста

ТВУЗИ – трансвагинальное ультразвуковое исследование

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХТ – химиотерапия

AMRSS – Adnex MR Scoring System

AUC – Area under ROC curve

BI-RADS – Breast Imaging and Data System

BRCA – Breast cancer susceptibility genes

ESUR – European Society of Urogenital Radiology

GCIG – Gynecologic Cancer Inter Group

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

SGO – Society of Gynecologic Oncology

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Проблема своевременной диагностики рака яичников (РЯ) на сегодня приобретает особую актуальность вследствие неуклонного прогрессивного роста заболеваемости и смертности. В структуре заболеваемости злокачественных новообразований женского населения России РЯ занимал 5 место (4,2 %). В 2018 году у 14318 женщин диагноз установлен впервые [7]. При этом у 75–80 % больных РЯ диагностирован в III–IV стадии. Это связано с отсутствием патогномичных симптомов на начальных стадиях заболевания, к тому же диагностика на ранних стадиях злокачественных образований яичников затруднительна, т. к. до сих пор не существует надёжных специфических диагностических тестов, позволяющих выявить опухоль на начальных этапах её развития. По данным литературы, частота дооперационных диагностических ошибок при злокачественных опухолях яичников составляет 25–51 %, а для доброкачественных опухолей яичников – 30,9–45,6 % [57]. Верификация злокачественных опухолей яичников – отдельная проблема, т. к. биопсия образований яичников запрещена из-за высокого риска диссеминации. Также не менее важной проблемой является дифференциальная диагностика опухолей яичников (ОЯ), т. к. при выявлении у пациенток злокачественных ОЯ следует сразу направлять в специализированные онкологические центры, где клиницист сможет подобрать адекватную стратегию, хотя при доброкачественных ОЯ выжидательная тактика или органосохранное хирургическое лечение, с сохранением фертильности, вполне приемлемы [37].

С учётом стёртости клинических проявлений на ранних стадиях лучевые и клинико-лабораторные методы диагностики играют важную роль в обследовании пациенток с злокачественными ОЯ. С помощью лучевых методов можно точно определить локализацию объёмных образований в тазу, провести дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных ОЯ, оценить распространённость опухолевого процесса [58].

Одним из лучевых методов обследования пациенток с подозрением на ОЯ является ультразвуковое исследование (УЗИ).

При УЗИ до 5–25 % составляют ОЯ неясного генеза, которые часто встречаются у молодых пациенток. Патогномоничные признаки злокачественности ОЯ появляются только на поздних стадиях, а на ранних стадиях (при ОЯ менее 3,0 см) картина УЗИ неспецифична, в том числе и при применении цветного доплеровского картирования [71]. Кроме того, степень эхогенности ОЯ при УЗИ не может быть надёжным критерием дифференциальной диагностики. Типичными примерами однородного образования с высокой эхогенностью, доброкачественной природы могут быть небольшие зрелые тератомы, а со средней или низкой эхогенностью – эндометриоидные кисты в определённой фазе развития. При этом небольшие доброкачественные и злокачественные ОЯ солидного типа почти в половине случаев могут иметь достаточно однородное строение. Для достижения более высоких диагностических показателей в обследовании пациенток с ОЯ в клиническую практику внедрены такие методики, как компьютерная томография (КТ), традиционная и функциональная магнитно-резонансная томография [59]. Традиционная МРТ включает в себя такие последовательности, как T1- и T2-взвешенные изображения (T1-ВИ и T2-ВИ) с и без подавлением сигнала жировой ткани, которые помогают в выявлении геморрагического и жирового компонента ОЯ или дифференциации серозного и муцинозного содержимого кист. Традиционная МРТ эффективна в определении ОЯ, хотя она не всегда является специфичной [38]. Функциональная МРТ включает в себя диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) с построением карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) и динамическую МРТ с КУ, которые позволяют повысить специфичность МРТ в оценке ОЯ. Добавление ДВИ с ИКД и динамическая МРТ с КУ увеличивает диагностическую точность МРТ на 15–25 % с её ростом до 90–94 % [111].

Комплексная МРТ, включающая в себя такие последовательности, как T1/T2-ВИ с/без подавления сигнала от жировой ткани, ДВИ с ИКД картами и динамическая МРТ с КУ способна помочь в дифференциальной диагностике доброкачественных ОЯ, исходно неправильно интерпретированных, как злокачественные ОЯ при традиционной МРТ, что является основной проблемой в клинической практике и приводит к выбору неадекватной стратегии лечения. Неадекватно выбранный объём хирургического вмешательства у женщин с доброкачественными ОЯ приводит к множественным осложнениям и даже смерти [89]. Кроме этого, среди хирургов-гинекологов ещё сохраняются некоторые сомнения в преимуществе МРТ по сравнению с УЗИ в дифференциальной диагностике ОЯ. Одной из причин недоверия клиницистов к МРТ, кроме слабого знакомства с эффективностью этого метода, является отсутствие стандартизации методики проведения МРТ и протокола описания исследования. Для преодоления этой проблемы была предложена система формализованной оценки вероятности наличия злокачественности ОЯ на основе данных комплексной МРТ – Adnex MR Scoring System (AMRSS). С учётом полученных результатов данную систему распределили на 5 категорий, по схеме, использованной в системе BI-RADS для опухолей молочных желёз [112].

Стандартизация предоперационной оценки ОЯ с помощью комплексной МРТ крайне важна, т. к. неправильная интерпретация результатов может привести к тяжёлым последствиям для пациенток: прежде всего к неадекватным хирургическим вмешательствам или отсрочке начала лечения пациенток с потенциальными злокачественными ОЯ [91]. Система AMRSS формализует и упрощает общение рентгенолога с клиницистами. Система AMRSS может повлиять на выбор профиля клиники, куда необходимо направить пациентку с ОЯ, а также определиться с объёмом хирургического вмешательства [112].

На дооперационном этапе также немаловажной является оценка распространённости опухолевого процесса за пределы яичников. Точное

описание распространённости опухолевого процесса помогает клиницисту определить резектабельность поражения с правильным формированием оперативной бригады с привлечением хирургов смежных областей или применение неоадьювантной химиотерапии на первом этапе лечения [99]. КТ и комплексная МРТ – полезные инструменты для оценки распространённости опухолевого процесса, включая синтопию с окружающими тканями. КТ и комплексная МРТ демонстрируют высокую точность в предсказании неоперабельности или возможности определения оптимальной или субоптимальной циторедукции. Однако в оценке распространённости РЯ на смежные органы (матка, прямая кишка, мочевого пузырь, сигмовидная кишка), по данным литературы, МРТ является более точной, чем КТ [72]. Так, на первом этапе мониторинга больных с распространённым РЯ с инфильтрацией брюшины, связочного аппарата матки, стенок мочевого пузыря, прорастанием опухоли в окружающие структуры, наличием метастазов по париетальной и висцеральной брюшине, в забрюшинных лимфатических узлах (ЛУ), а также с наличием асцита МРТ имела чувствительность 100 % (КТ – 93 %), специфичность 90 % (КТ – 86 %) [9].

Ещё одной причиной столь неудовлетворительных результатов лечения больных РЯ является большое количество рецидивов РЯ. Среди пациенток с прогрессирующим заболеванием (стадия III и выше) с чувствительностью к химиотерапии (ХТ) (на основе платины) показатель общей 5-летней выживаемости составляет всего 30 % [60].

Ранее выявление рецидива имеет решающее значение для своевременного планирования лечения и позволяет улучшить качество жизни пациенток [75]. Лучевая визуализация может играть решающую роль в определении рецидива РЯ. При подозрении на рецидив опухоли методы КТ и МРТ являются ведущими, но КТ имеет ограниченную чувствительность в выявлении мелких перитонеальных депозитов и не может надёжно дифференцировать рецидив опухоли от послеоперационного фиброза [101]. МРТ является методом выбора как при диагностике рецидивов опухолей

малого таза, так и для обнаружения рецидивной опухоли, связанной с другими органами и структурами, которые сложно оценить с помощью КТ [3].

### **Степень разработанности проблемы**

Различными авторами на сегодня рассматривается применение отдельных видов МР-последовательности в диагностике заболевания ОЯ. Вопрос о сокращении времени обследования пациенток с подозрением на ОЯ и включении динамической МРТ с КУ в протокол МР-исследования ОЯ в настоящее время остаётся открытым.

Для того чтобы решить поставленные задачи, необходимо оптимизировать подход к комплексной МРТ ОЯ. В дальнейшем это поможет выработать алгоритм для определения ОЯ и подобрать оптимально короткий путь для его диагностики. Внедрение подобного алгоритма диагностики в практику российской онкологии является актуально, учитывая высокий процент больных с III-IV стадией заболевания. Разработка алгоритма позволит в своё время запланировать тактику хирургического или химиотерапевтического лечения на основании детальной диагностики распространённости опухолевого процесса.

Таким образом, учитывая вышесказанное, необходимо дальнейшее подробное изучение различных вариантов МРТ в диагностике ОЯ и рецидивов заболевания с целью дифференциации объёмных образований яичников, стандартизации МР-протоколов и сокращения времени обследования пациенток, что является основной индивидуализацией диагностической стратегией. При решении этих проблем и при правильной дифференциальной диагностике ОЯ клиницист сможет подобрать адекватную стратегию и своевременно планировать лечение у пациенток с злокачественными ОЯ, что позволяет улучшить качество жизни и сократить показатели смертности при данном заболевании.

### **Цель исследования**

Повысить эффективность диагностики рака яичников и его рецидивов заболевания с помощью комплексной МРТ.

Для достижения данной цели поставлены следующие **задачи исследования:**

1. Разработать критерии дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных ОЯ с помощью МРТ.
2. Разработать критерии дифференциальной диагностики первично злокачественных ОЯ и метастатически поражённых яичников с помощью МРТ.
3. Оценить возможности функциональных методов МРТ (ДВИ с построением карт ИКД и динамическая МРТ с КУ) в комплексной диагностике ОЯ.
4. Разработать и протестировать категориальную систему для оценки вероятности злокачественного характера ОЯ с помощью комплексной МРТ.
5. Оценить возможность комплексной МРТ в диагностике местной распространённости злокачественных опухолей яичников, в сопоставлении с результатами патоморфологического исследования.
6. Определить МР-признаки рецидивов рака яичников с помощью комплексной МРТ после комбинированного проведённого лечения.

#### **Предмет и объект исследования**

Предметом исследования является комплексное МР-исследование органов малого таза, для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных ОЯ, оценки местной распространённости опухолевого процесса и выявления рецидивов РЯ.

Объект исследования – пациентки с опухолью яичников, с местным рецидивом РЯ и контрольная группа (здоровые женщины).

#### **Научная новизна результатов исследования**

В рамках настоящего исследования были установлены МР-признаки доброкачественных, первично злокачественных ОЯ и метастатически поражённых яичников.

Доказана эффективность использования типов временных кривых интенсивности сигнала при динамической МРТ с КУ с нормированием по

неизменённой ткани миометрия (как референтное значение) в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных ОЯ. Впервые установлены различия полуколичественных параметров временных кривых интенсивности сигнала между доброкачественными и злокачественными ОЯ.

Разработан и протестирован классификатор для оценки вероятности злокачественного характера ОЯ.

Доказана эффективность кМРТ в дифференциальной диагностике ОЯ и выявлении рецидивов заболевания.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Теоретическая значимость заключается в получении доказательств возможности использования динамической МРТ с КУ для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных ОЯ.

Применение разработанного диагностического алгоритма оценки кМРТ повысило эффективность первичной диагностики ОЯ, определения распространённости опухолевого процесса в соседние органы и выявления рецидивной опухоли после комбинированного лечения.

Детально изучены возможности традиционных и функциональных МР-последовательностей в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных ОЯ. Доказаны возможности и ограничения каждой из проанализированных МР-последовательностей и определено их место в алгоритме диагностики ОЯ.

Комбинация полученных МР-признаков при помощи традиционной МРТ и полученных результатов при помощи функциональных МР-последовательностей помогла точно определить природу выявленных ОЯ.

Доказано, что разработанный и протестированный классификатор для оценки вероятности злокачественного характера ОЯ позволяет рентгенологу правильно интерпретировать полученные МР-данные и избежать неоднозначной трактовки формулировок протокола описания с клиницистами. Кроме того, данный классификатор помогает

стандартизировать МР-заключения с целью улучшения контроля за пациентками с ОЯ.

Представленный алгоритм обследования и диагностики опухолей яичников может быть использован как в обучающем процессе, так и в практической деятельности рентгенологов, онкологов и онкогинекологов.

### **Методология и методы исследований**

Для решения поставленных задач и проверки исходных предположений использовалась совокупность методов, отражающих как эмпирический, так и теоретический уровни познания. Теоретические методы: научный анализ специальной литературы и публикаций по теме исследования, системно-структурная организация исследования, сравнительно-сопоставленный метод. Эмпирические методы: метод экспертных оценок, метод динамического измерения, метод описания и перевода полученных результатов в схемы и диаграммы.

### **Личный вклад автора в проведённое исследование**

Автор лично участвовал в разработке идеи работы, программы и модели исследования, выборе методик исследования, постановке задач. Лично автором выполнена комплексная МРТ 143 пациенткам с диагнозом опухоль яичников, рецидив РЯ после проведенного лечения, а также 16 здоровым пациентам без какой-либо патологии яичников (контрольная группа). Сформирована база данных, необходимых для статистической обработки, полученные результаты внедрены в учебно-педагогический процесс и в лечебную работу онкогинекологического и рентгенологического отделений НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Полученные МР-признаки с помощью МРТ являются необходимой частью дифференциации доброкачественных, первично злокачественных ОЯ и метастатически поражённых яичников на этапе ранней диагностики, т. к. МР-признаки дают дополнительную информацию о типе ОЯ.

2. ДВИ и значение ИКД в комбинации с T1/T2-ВИ и динамической МРТ

с КУ, предоставляют дополнительную информацию в характеристике и дифференциации солидных компонентов доброкачественных и злокачественных ОЯ.

3. Динамическая МРТ с КУ позволяет с высокой степенью достоверности дифференцировать доброкачественные и злокачественные ОЯ на дооперационном этапе, опираясь на данные типы динамических кривых накопления МР-контрастных препаратов. Динамическая кривая III типа с нормированием кривой миометрия больше всего была характерна для злокачественных ОЯ, а I тип динамической кривой был характерен для доброкачественных ОЯ. При полуколичественном анализе коэффициент начальной площади под кривой в первые 60 секунд был наиболее точным полуколичественным параметром динамической МРТ с КУ в определении злокачественных ОЯ.

4. Разработанный классификатор продемонстрировал высокую диагностическую эффективность для оценки вероятности злокачественного характера ОЯ, следовательно, внедрение его в алгоритм обследования пациенток может быть полезно.

5. Комплексное МР-исследование обладает высокой чувствительностью в оценке местного распространения злокачественных ОЯ, в том числе в определении резектабельности опухолевого процесса, что позволяет оптимизировать лечебную тактику данных групп пациенток.

6. Установленные МР-признаки рецидивов РЯ с помощью комплексной МРТ позволят правильно дифференцировать рецидивные опухоли от других патологий, в частности послеоперационных изменений, что повлияет на дальнейшую тактику ведения пациенток и прогнозирование заболевания.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

В соответствии с п.п.1, Паспорта специальности – 14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки): диагностика патологических состояний различных органов и систем человека путем формирования и изучения изображений в различных физических полях

(электромагнитных, корпускулярных, ультразвуковых и др.), диссертационная работа является прикладным исследованием методических подходов, улучшающих информативность МРТ в диагностике опухолей яичников.

### **Степень достоверности и апробация диссертационного исследования**

Диссертационное исследование одобрено Комитетом по этике научных исследований ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ (Протокол №2 от 07.02.17).

Апробация работы состоялась на расширенном заседании кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ, протокол №7 от 28.07.2020 года.

О достоверности полученных результатов и обоснованности выводов свидетельствует достаточный объем проведенных МР-исследований органов малого таза, достаточное количество обследованных лиц (117 пациенток с ОЯ, 26 пациенток с местным рецидивом РЯ, 16 здоровых добровольцев), с применением комплекса современных статистических методов. Все исследования проводились на сертифицированном оборудовании. Достоверность также подтверждается актом проверки первичного материала.

Результаты исследования представлены в виде устных докладов на международных и всероссийских научно-практических конференциях и конгрессах: II Всероссийский научно-образовательный конгресс с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (Москва, 2019 г.); XI Международный конгресс «Невский Радиологический форум 2019» (Санкт-Петербург, 2019 г.); Конгресс Российского Общества Рентгенологов и Радиологов (Москва, 2019 г.); Европейское Общество магнитного резонанса в медицине и биологии «ESMRMB» (Роттердам, Нидерланды, 2019 г.); 25-й Европейский симпозиум по Урогенитальной радиологии «ESUR» (Барселона, Испания, 2018 г.); Конгресс Европейского общества радиологов «ECR 2019» (Вена, Австрия, 2019 г.).

## **Внедрение результатов исследования**

Предложенная методика исследования внедрена в практику работы отдела лучевой диагностики НИИ клинической и экспериментальной радиологии; отделения клинической фармакологии и химиотерапии; отделения комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ. Материалы исследования используются в педагогическом процессе на кафедре рентгенологии и радиологии ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ.

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из них 4 – в научных рецензируемых изданиях, соответствующие критериям и перечню рецензируемых научных изданий, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России.

## **Объём и структура диссертации**

Диссертация изложена на 168 печатных страницах, состоит из трёх глав: «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты собственных исследований», и разделов «Введение», «Обсуждение результатов исследования», «Выводы», «Практические рекомендации», «Приложение» и «Список литературы». Диссертация иллюстрирована 28 таблицами и 46 рисунками. Библиографический список включает 133 источника литературы, 14 отечественных и 119 иностранных авторов.

**1.1. Эпидемиология злокачественных опухолей яичников**

Злокачественные ОЯ занимают лидирующую позицию в структуре онкологической заболеваемости у женщин. Географическое распространение РЯ: за период с 2005 по 2010 г ежегодно в мире зарегистрировано 225,5 тыс. новых случаев злокачественных ОЯ и 140,2 тыс. смертей. Прирост абсолютного числа заболевших составил 6 % [6]. Злокачественные ОЯ встречаются во всех возрастных группах. В России доля РЯ среди злокачественных новообразований колебалась от 4,9 % (женщины в возрасте 55–69 лет) до 7,2 % (в 40–54 года) и 7,4 % (в 15–39 лет). В 2010 г в России от РЯ умерло 7,8 тыс. больных. Средний возраст заболевших в России составлял 59 лет (умерших – 64 года) [7].

Диагностика на ранних стадиях злокачественных ОЯ затруднена, т. к. до сих пор не существует надёжных специфических диагностических тестов, позволяющих выявить опухоль на начальных этапах её развития. Злокачественные ОЯ не имеют чётких патогномоничных клинических симптомов, что часто приводит к плохому прогнозу заболевания вследствие длительного наблюдения пациенток с якобы «простыми кистами» яичников или «миомами матки», опухолями малого таза «неясной локализации», противовоспалительного лечения «при увеличении придатков матки», которые оказываются в итоге злокачественными ОЯ [102].

В связи с этим лучевые методы исследования играют важную роль в выявлении и дифференциальной диагностике ОЯ. С их помощью можно оценить первичную локализацию, объём и распространённость опухолевого процесса [37].

**1.2. Этиология злокачественных опухолей яичников**

Причина возникновения большинства ОЯ остаётся до конца неизученной. Подавляющее большинство случаев РЯ имеет спорадический

характер. Наследственная предрасположенность к РЯ наблюдается лишь у 10 % больных и связана с наличием наследственных синдромов. Наличие мутации гена BRCA1 повышает риск развития РЯ до 39 %, тогда как при спорадическом РЯ вероятность заболеть составляет 1 % [83].

Основным источником РЯ долго считали мезотелий (покровный эпителий) яичников. Согласно гипотезе «непрерывной овуляции», регулярные разрывы и рубцевания покровного эпителия активизируют воспалительный процесс и изменяют уровень гормонов, что приводит к повреждению ДНК окислительным стрессом. Позднее показали, что покровный эпителий яичника может погружаться в строму яичников и формировать инклюзионные кисты с последующей дифференцировкой в производные мюллеровых протоков (эпителий маточной трубы, шейки матки и эндометрия) и трансформацией в РЯ [73].

В настоящее время многие исследователи поддерживают теорию экстраовариального происхождения РЯ, согласно которой серозные опухоли возникают из имплантируемого на поверхность яичника малигнизированного эпителия маточной трубы – напрямую или через эндосальпингоз. Эндометриоидные и светлоклеточные карциномы образуются из очагов эндометриоза, а муцинозные и переходноклеточные опухоли – из зачатков переходного эпителия в области брыжейки трубы [5].

### **1.3. Гистологическая классификация злокачественных опухолей яичников**

По данным Всемирной организации здравоохранения, гистологическая классификация ОЯ основывается на гистогенетических принципах. ОЯ подразделяются с точки зрения их происхождения: из целомической поверхности эпителиальных клеток, поверхностных эпителиально-стромальных клеток, зародышевых клеток (герминогенные), мезенхимальных клеток (стромы полового тяжа), а также метастатических редких опухолевых клеток (например, саркома или липидноклеточные опухоли, чья суммарная частота не превышает 0,1 %). В развитых странах более 90 % злокачественные

ОЯ имеют эпителиальное происхождение и называются собственно РЯ [37, 70]. К злокачественным эпителиальным опухолям яичников относят следующие гистологические типы: серозная, муцинозная, эндометриоидная, светлоклеточная карцинома, злокачественная опухоль Бреннера, серозно-муцинозная карцинома, недифференцированная и смешанная эпителиальная карцинома. Серозный РЯ, в свою очередь, подразделяется на опухоли низкой и высокой степени злокачественности [70]. Также в гистологическую классификацию опухолей яичников относят группы доброкачественных ОЯ и неопухолевидных образований. Доброкачественные ОЯ встречаются в 75–80 % случаев из всех истинных ОЯ, а неопухолевидные образования составляют 70,9 % случаев. Последняя группа делится на фолликулярные (73 %), функциональные (10 %), параовариальные кисты (10 %), кисты жёлтого тела (5 %), лютеиновые кисты (2 %). Что касается гистотипов доброкачественных ОЯ, то на 1 месте – эпителиальные опухоли (серозные – 69,9 %, муцинозные – 14,8 %, эндометриоидные – 11,8 %), на 2 месте – гормонально активные ОЯ (гранулезоклеточные ОЯ – 28,2 %, опухоли стромы полового тяжа – 14,9 %, текомы и фибромы – 6,4 %), на 3 месте – герминогенные опухоли (дермоидные кисты и струмы яичника – 9,1 %) [37].

Отдельно выделяют ОЯ низкой степени злокачественности – пограничные ОЯ. Доля пограничных ОЯ среди злокачественных ОЯ колеблется от 5 до 15 %. В большинстве случаев они встречаются в 30–50 лет и имеют благоприятный прогноз [14].

#### **1.4. Закономерности распространения опухолевого процесса при раке яичников**

РЯ – это заболевание, диагноз которого устанавливается на основании хирургических и морфологических признаков. Определение степени распространённости заболевания имеет огромное значение, поскольку от неё полностью зависит стратегия и тактика дальнейшего лечения. В настоящее время наиболее широкое применение нашла предложенная гистологическая

классификация международной федерации гинекологов, акушеров и Американского объединённого комитета по изучению рака (анг. American Joint Committee on Cancer) – система FIGO (2014 г.) и TNM, которая наиболее полно отражает степень распространения опухолевого процесса, источником которого является яичник (таблица 1) [4, 18]. В 2014 г. в системе FIGO были внесены существенные изменения. Так, в новой системе рак яичников и маточных труб, а также первичный рак брюшины рассматриваются как одно целое. Первичный рак брюшины I стадии исключён из системы. Другим важным нововведением является дальнейшее разделение III и IV стадий заболевания. Так, метастатическое поражение забрюшинных ЛУ определяется как IIIA1 стадия, т. к. отличается от других подстадий более благоприятным прогнозом [18]. По тому же принципу выделена IVA подстадия, включающая больных со злокачественным плевритом – единственным проявлением отдалённого метастазирования. Метастазы в регионарных ЛУ (внутренние и наружные подвздошные, obturatorные, общие подвздошные, пресакральные, парааортальные и паракавальные) относятся к III стадии. Поражение паховых ЛУ, равно как и других экстраабдоминальных ЛУ, считают отдалёнными метастазами и относят к IVB стадии. Перитонеальные депозиты по капсуле печени или селезёнки (стадия IIIС) необходимо дифференцировать от метастазов в паренхиме этих органов. Метастазы в пупочную область «метастаз сестры Мэри Джозеф», трансмуральное поражение петель кишечника с вовлечением слизистой оболочки (за исключением прямой кишки) относят к IVB стадии [13].

Таблица 1 – Система стадирования РЯ по TNM и FIGO (2014 г.) [13]

TNM	FIGO	
T1	I	Опухоль ограничена яичниками
T1a	IA	Опухоль ограничена одним яичником, капсула не повреждена, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичника, нет

		злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшины
T1b	IB	Опухоль ограничена двумя яичниками, их капсула не повреждена, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичников, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T1c	IC	Опухоль ограничена одним или двумя яичниками и сопровождается любым из следующих факторов
T1c1	IC1	Повреждение капсулы во время операции
T1c2	IC2	Повреждение капсулы до операции или опухоль на поверхности яичника/маточной трубы
T1c3	IC3	Злокачественные клетки в асцитической жидкости или смывах из брюшины
T2	II	Опухоль поражает один или два яичника с распространением на малый таз
T2a	IIA	Врастание и/или метастазирование в матку и/или одну или обе маточные трубы
T2b	IIB	Распространение на другие органы
T3 и/или N 1	III	Опухоль поражает один или оба яичника с гистологически подтверждёнными внутрибрюшинными метастазами за пределами таза и/или метастазами в регионарные ЛУ (внутренние, наружные и общие подвздошные, запирательные, крестцовые, поясничные ЛУ)
N1	IIIA1	Метастазы только в забрюшинных ЛУ
	IIIA1 (i)	Метастазы в ЛУ размерами до 10 мм
	IIIA (ii)	Метастазы в ЛУ размерами более 10 мм

T3a	IIIА2	Микроскопические, гистологически подтверждённые внутрибрюшинные метастазы за пределами таза с метастазами в забрюшинных ЛУ или без них
T3b	IIIВ	Микроскопические внутрибрюшинные метастазы за пределами таза до 2 см включительно в наибольшем измерении с метастазами в забрюшинных ЛУ или без них
T3c	IIIС	Внутрибрюшинные метастазы за пределами таза более 2 см в наибольшем измерении с метастазами в забрюшинных ЛУ или без них (включая распространение опухоли на капсулу печени и селезёнки без поражения паренхимы органов)
M1	IV	Отдалённые метастазы (исключая внутрибрюшинные метастазы)
	IVA	Плевральный выпот со злокачественными клетками
	IVB	Метастазы в паренхиматозных органах и других органах вне брюшной полости (в том числе паховых ЛУ и ЛУ за пределами брюшной полости)

Объединение РЯ, рака маточных труб и первичного рака брюшины в одну нозологическую группу значительно облегчает работу специалистов лучевой диагностики, поскольку дифференцировка злокачественных поражений маточных труб и/или ОЯ часто вызывает большие трудности [61].

Окончательная стадия злокачественных ОЯ чаще определяется по результатам интраоперационных находок. Всем пациенткам показано выполнение хирургического лечения в объёме полной, оптимальной или субоптимальной циторедукции. Полная циторедукция включает выполнение экстирпации матки с придатками, удаление большого сальника, а также всех опухолевых узлов без макроскопически определяемых остаточных опухолевых масс. Оптимальная циторедукция: остаточная опухоль должна быть не более 10 мм в диаметре (каждый из узлов). Субоптимальная циторедукция: остаточная опухоль (хотя бы один из узлов) может быть более 10 мм в диаметре [123]. При невозможности выполнения оптимальной

циторедукции на первом этапе рекомендуется начинать лечение с неoadьювантной химиотерапии [113].

## **1.5. Диагностика опухолей яичников**

### **1.5.1. Онкомаркеры в диагностике опухолей яичников**

В настоящее время комплекс клинико-лабораторных методов обследования пациенток при заболеваниях яичников включает: бимануальное исследование, биохимические и клинические анализы мочи и крови, а также определение уровня онкомаркеров в сыворотке крови. Важную роль в обследовании пациенток с новообразованиями яичников играет определение уровней онкомаркеров в сыворотке крови. При подозрении на РЯ показано исследование опухоли ассоциированного антигена СА-125 (Cancer Antigen 125, или раковый антиген 125). У молодых женщин (до 40 лет) важно определение АФП и бета-хорионического гонадотропина для исключения герминогенных опухолей, а также ингибина для исключения опухолей стромы полового тяжа. При подозрении на муцинозную карциному также целесообразно исследование СА 19-9 и РЭА. При отсутствии гистологической верификации диагноза показано определение НЕ4 и вычисление индекса ROMA [37]. В диагностике РЯ из вышеперечисленных онкомаркеров наиболее важным является СА-125 [17]. Однако в некоторых случаях высокие клинические показатели уровня СА-125 могут наблюдаться при злокачественных опухолях эпителиального происхождения других локализаций, например, при раке поджелудочной железы, лёгкого, молочных желёз, толстой кишки и т. д. [39]. В связи с этим некоторые исследователи предлагают комбинированное использование онкомаркеров НЕ4 и СА-125 или использование тройной комбинации – индекс ROMA, СА-125 и НЕ4 для определения и оценки распространённости злокачественного процесса с более высокой специфичностью и положительной прогностической ценностью

(ППЦ), чем использование только СА-125, при аналогичной чувствительности и отрицательной прогностической ценности (ОПЦ) [19].

### **1.5.2. Лучевые методы исследования опухолей яичников**

Лучевые методы диагностики играют важную роль в выявлении и дифференциальной диагностике ОЯ, с их помощью можно оценить первичную локализацию, объём и распространённость опухолевого процесса. Современная лучевая диагностика ОЯ базируется на совокупности данных УЗИ, МРТ и КТ, а для оценки степени распространённости РЯ, кроме КТ и МРТ всё активнее применяют ПЭТ/КТ с радиофармпрепаратами [58].

**УЗИ** является одним из лучевых методов диагностики ОЯ. Достоинством УЗИ является доступность, неинвазивность и достаточная информативность, в частности, визуализация ОЯ, которые часто не определяются при гинекологическом осмотре и/или при использовании других клинических методов [1]. Однако в связи с высоким полиморфизмом ОЯ и сходством УЗ-картины доброкачественных и злокачественных ОЯ ранняя диагностика ОЯ остаётся до конца не решённой задачей. Патогномоничные признаки ОЯ появляются только на поздних стадиях, а на ранних стадиях УЗ-картина неспецифична и при ОЯ размером до 3,0 см требуются дополнительные методики уточнения природы образования. 3D-УЗИ позволяет получать дополнительную топографическую информацию о локализации ОЯ, сопоставимую с данными МРТ [71]. УЗИ с цветным доплеровским картированием позволяет визуализировать кровоток в яичнике, детально оценивать сосудистое русло и выявлять признаки неоангиогенеза, а используемая качественная оценка более полно отражает характер кровотока в опухоли по сравнению с 2D-УЗИ [8]. УЗИ с цветным доплеровским картированием может выявить наличие и локализацию кровеносных сосудов в структуре опухолевого узла: преимущественно центральный кровоток чаще ассоциируется с злокачественными ОЯ, в то время как для доброкачественных ОЯ характерен периферический кровоток [71]. Для патологических сосудов

злокачественных ОЯ также характерно уменьшение как индекса сопротивления (менее 0,4–0,6), так и индекса пульсации (менее 1,0). Уже первые результаты применения УЗИ с цветным доплеровским картированием показали высокую чувствительность (95 %) и специфичность (95 %) в выявлении злокачественных ОЯ [62]. Однако последующие исследования обнаружили большой разброс этих показателей: чувствительность варьировалась от 18 до 100 %, специфичность – в диапазоне 46–98 % [20].

Использование соноэластографии позволяет оценивать плотность и эластичность тканей (способность к механической формации) в режиме реального времени за счёт комбинации ультразвукового облучения и небольшой механической компрессии датчиком соноэластографии. Высокая плотность (или жёсткость) новообразования рассматривается как показатель его злокачественности. Врач получает информацию о плотности исследуемой ткани: более жёсткие участки выделены на изображении определённым цветом, соответствующим по соноэластографическим характеристикам злокачественному процессу. Однако пока чувствительность и специфичность соноэластографии ещё недостаточно высока для точной постановки диагноза и стадирования злокачественных ОЯ [2].

Ряд авторов [103, 40] предлагали использовать в качестве УЗИ-критериев малигнизации ОЯ морфоанатомические критерии: неровные стенки и перегородки с толщиной более 2–3 мм, солидный компонент и пристеночные папиллярные разрастания, асцит, диссеминация по брюшине. Бессимптомные анэхогенные ОЯ размерами по данным УЗИ < 5 см в пременопаузе и < 1 см в постменопаузе имеют низкий риск злокачественности, и дальнейшее наблюдение таких пациенток не требуется [38].

Степень эхогенности ОЯ при УЗИ не является надёжным критерием дифференциальной диагностики. Типичным примером однородной ОЯ высокой эхогенности доброкачественной природы служат мелкие зрелые тератомы, а однородной ОЯ средней или низкой эхогенности – эндометриоидные кисты в определённой фазе развития. При этом среди

злокачественных ОЯ солидного типа при небольшом размере почти в половине случаев можно встретить опухоли, достаточно однородные по эхогенности, например небольшие гранулезоклеточные опухоли [40].

При контроле эффективности лечения распространённого РЯ с помощью комплексного мониторинга 231 пациентки Столоренко В. В. и др. (2004 г.) было показано, что чувствительность трансабдоминального УЗИ составляет 84,1 %, ТВУЗИ – 92,1 %; а специфичность – 81,8 % и 84,1 %, соответственно. При попытке стадирования РЯ чувствительность УЗИ снижалась до 67,2 %. Минимальный размер достоверно регистрируемого очага при трансабдоминальном УЗИ составил 1,5 см, при ТВУЗИ – 1,0 см [9]. Тем не менее УЗИ является информативным методом в диагностике РЯ, которое в совокупности с лабораторными показателями может быть рекомендовано в качестве обязательного стандарта мониторинга больных РЯ в процессе лечения и последующего наблюдения [9].

Индекс риска малигнизации является системой оценки риска злокачественности ОЯ, рассчитывая на данные менопаузального статуса (балл «М»), онкомаркера СА-125 сыворотки крови и на признаки злокачественности по УЗИ (балл «У») (таблица 2). Индекс риска малигнизации помогает выбрать правильную тактику ведения пациенток с ОЯ. Индекс риска малигнизации  $> 200$  указывает на высокий риск наличия злокачественного процесса в яичниках, таких пациенток необходимо направлять в специализированные учреждения для стадирования и оценки распространённости опухолевого процесса с помощью КТ. Индекс риска малигнизации  $< 25$  позволяет исключить злокачественный процесс, и для этих пациенток достаточно наблюдение в динамике на уровне первичного лечебного учреждения, но при появлении признаков малигнизации в этой группе, а также всем больным с индексом риска малигнизации = 25–200 рекомендуется КТ и МРТ для более точной характеристики ОЯ [76].

Таблица 2 – Индекс риска малигнизации (ИРМ) [76]

Баллы	Описание
«У»	По данным результатов УЗИ
0	Не признаков злокачественности
1	Один признак злокачественности ОЯ
3	Два и больше признаков злокачественности ОЯ
«М»	Менопаузальный статус
1	Репродуктивный период
3	Постменопауза
ИРМ	Вычисление с помощью уравнения: $ИРМ = У \times М \times \text{уровень СА-125}$
> 200	Высокий риск → специализированный онкологический центр → КТ для стадирования
25–200	Средний риск → МРТ для более точной характеристики ОЯ
< 25	Низкий риск → должна быть выполнена повторная перепроверка данных пациентки в первичном лечебном учреждении → если по данным УЗИ отмечаются признаки подозрительной злокачественности → дообследование с помощью МРТ

В целом приходится констатировать, что для начальных стадий РЯ в большинстве случаев достоверных эхографических признаков не существует [35]. К недостаткам УЗИ относят его относительно низкую прогностическую ценность, операторозависимость и объективные ограничения, связанные с наличием или отсутствием необходимого сонографического окна: при избыточном весе и/или выраженном фиброзе звуковые волны частично поглощаются, сокращая, таким образом, глубину проникновения, снижая дифференцировку структур и органов, ограничивая визуализацию при проекционном наложении. Кроме того, как уже отмечалось, ТВУЗИ имеет низкую диагностическую эффективность при отсутствии существенных

изменений объёма яичника при некоторых видах злокачественных ОЯ или на ранних стадиях развития процесса [84].

**Компьютерная томография (КТ)** сделала возможным изучение расположения и строения ОЯ, характера их кровоснабжения и синтопии с окружающими органами и тканями, мониторинг динамики развития заболевания в послеоперационном периоде и/или на фоне противоопухолевого лечения. Показано, что КТ имеет ограниченное значение в первичной диагностике и определении типов ОЯ. В то же время большая часть специалистов согласна с использованием КТ для оценки распространённости злокачественных ОЯ. Большинству пациентов после окончания ХТ требуется проведение КТ органов грудной клетки и брюшной полости для определения исходной распространённости опухолевого процесса и дальнейшего стандартизированного контроля эффективности лечения [71].

КТ-изображения необходимо анализировать особенно тщательно на предмет мелких перитонеальных депозитов, т. к. их наличие приводит к изменению тактики лечения на дооперационном этапе. Были предложены различные КТ-критерии для оценки подозрительных участков в брюшной полости с/без использования биомаркера СА-125. Например, Suidan R. S. et al (2014 г.), изучили возможность использования данных КТ (на дооперационном этапе) и биомаркера СА-125 для прогнозирования первичной субоптимальной циторедукции у 669 пациенток с III-IV стадиями злокачественных ОЯ за период 2001–2012 гг. Авторы фиксировали наличие или отсутствие 20 различных КТ-критериев при поражениях следующих локализаций: депозиты в области ворот печени, инфильтрация желудочно-печёночной связки и брыжейки тонкой кишки, метастазы в большом и малом сальнике, печени и селезёнке (по капсуле и в паренхиме), в лёгких и по плевре, забрюшинных ЛУ, включая наддиафрагмальные, асцит (умеренный или выраженный). Была проведена оценка значимости порогового значения онкомаркера СА-125 – 500 ед/мл для субоптимальной циторедукции по 2

клинически и 5 рентгенологически значимым критериям ( $p < 0,001$ ). К клиническим критериям относили: 1) возраст больной более 60 лет ( $p = 0,01$ ), 2) уровень СА-125  $\geq 500$  ед/мл ( $p < 0,001$ ). Рентгенологическими критериями служили: 1) забрюшинные ЛУ, включая наддиафрагмальные больше 1 см ( $p < 0,001$ ), 2) диффузное утолщение/инфильтрация брыжейки тонкой кишки больше 1 см ( $p < 0,001$ ), 3) депозиты в селезёночной области больше 1 см ( $p < 0,001$ ), 4) поражение сальниковой сумки больше 1 см ( $p < 0,001$ ), 5) депозиты в области основания верхней брыжеечной артерии ( $p = 0,003$ ). Разработанная прогностическая модель позволяла оценить вероятность успешной субоптимальной циторедукции, которая была прямо пропорциональна количеству баллов в прогностической модели с точностью 75 % [104].

Согласно другим данным, точность КТ при выявлении перитонеальных депозитов менее 1,0 см составляет всего 25–50 %, поскольку мелкие ( $< 5$  мм) перитонеальные депозиты трудно обнаружить при КТ. МРТ может сыграть дополнительную роль в предоперационной оценке распространённости РЯ. При стадировании на основании «размерного» критерия по данным КТ присутствует вероятность ложно-положительной оценки распространённости в случае доброкачественной гиперплазии ЛУ, особенно у молодых пациенток, а также при лимфаденопатии другого генеза. Нельзя также забывать о лучевой нагрузке при КТ [54].

### **ПЭТ/КТ**

В последнее десятилетие ПЭТ и гибридные технологии ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ заняли важное место в диагностике и оценке эффективности лечения злокачественных новообразований. При РЯ чаще используют ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ), основанную на фиксации позитронного распада радиофармпрепарата, который активно накапливается в очагах с повышенным потреблением глюкозы. Считается, что  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ/КТ обладает максимальной чувствительностью и специфичностью при РЯ (91 % и 100 % соответственно), что очень важно при подозрении на РЯ или выявлении прогрессирования заболевания [130]. Однако Veena R. Lyer. et al.

(2010 г.) выявили низкую чувствительность и специфичность (52–58 % и 76–78 % соответственно) ПЭТ/КТ в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных ОЯ. Был получен ложно-отрицательный результат при пограничных ОЯ, низкодифференцированных и высокодифференцированных аденокарциномах, т. к. эти ОЯ не имеют типичной картины поглощения глюкозы ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ) из-за относительно небольшого содержания ткани с активным метаболизмом. Ложно-положительный результат был получен также при гидросальпинксах, миомах «на ножке» и распространённых формах эндометриоза [124]. Аналогичные результаты были отмечены при дермоидных кистах. В ряде работ всё же встречается утверждение об увеличении поглощения  $^{18}\text{F}$ -ФДГ при эндометриозах, но при дермоидных кистах диагностическое значение ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ неясно [92]. У женщин в репродуктивном периоде ПЭТ/КТ показала гиперметаболическое поглощение  $^{18}\text{F}$ -ФДГ поздними фолликулярными кистами и ранними лютеиновыми кистами яичников, которые ошибочно принимали за метастазы в яичниках [28], но гиперметаболическое поглощение яичниками  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в постменопаузе должно рассматриваться как подозрение на РЯ [63]. Накопление  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ/КТ является наиболее точным маркером рецидива РЯ. Метаанализ данных выявления рецидивов ОЯ показал, что  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ/КТ имеет чувствительность 91 % и специфичность 88 %, соответственно, по сравнению с КТ (чувствительность – 79 %, и специфичность – 84 % соответственно) и МРТ (чувствительность – 75 %, и специфичность – 78 % соответственно) [48]. Однако пока за ПЭТ/КТ или ПЭТ/МРТ сохраняется статус одной из самых материально затратных методик в лучевой диагностике. Этот метод требует тщательной подготовки пациентки и значительного времени на проведение исследования.

### **Магнитно-резонансная томография (МРТ)**

МРТ, благодаря высокой разрешающей способности и уникальному высокому относительному контрасту тканей, позволяет эффективно определять структуру органов и тканей, наличие опухолей и степень

распространённости ОЯ при гораздо большей безопасности, т. к. её применение не сопровождается ионизирующим излучением. Неоспоримым преимуществом МРТ является отличная визуализация объёмных образований малого таза, позволяющая уточнить анатомическое состояние органов, определить характер и локализацию патологического образования [21]. Также МРТ позволяет наиболее точно установить локализацию выявленных образований, дифференцировать доброкачественные и злокачественные ОЯ с общей точностью от 88 % до 93 %, по сравнению с точностью УЗИ (от 80 % до 83 %), однако точность УЗИ может меняться в зависимости от опыта УЗИ-оператора [90]. Традиционная МРТ помогает в выявлении геморрагического или жирового компонента ОЯ, серозного или муцинозного характера содержимого кистозной части ОЯ. Традиционная МРТ эффективна в выявлении морфологических признаков доброкачественных и злокачественных ОЯ, хотя она не всегда является специфичной [38]. Большие надежды связаны с функциональными методами МРТ, одни из которых являются ДВИ с построением карт ИКД и динамической МРТ с КУ. Данные функциональные МР-последовательности позволяют получить дополнительную характеристику ОЯ.

ДВИ визуализирует случайное движение молекул воды или её диффузию (площадь или объём, которые «проходят» молекулы воды в единицу времени при броуновском тепловом трансляционном движении молекул воды). Величина коэффициента диффузии количественно оценивается по картам ИКД. ДВИ с ИКД оказались высокочувствительными в определении свойств солидного компонента ОЯ, оценке местной распространённости процесса и считаются эффективным инструментом дифференциальной диагностики доброкачественных, пограничных и злокачественных ОЯ [64].

На ДВИ с высоким фактором  $b$ , зоны с высокой интенсивностью сигнала (ИС) чаще наблюдаются при злокачественных процессах, но некоторые доброкачественные ОЯ также могут иметь высокий МРС. Исходя из этого, некоторые авторы не считают, что МРТ с получением только ДВИ и ИКД-карт

является наиболее информативной модальностью в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных ОЯ, т. к. не несёт дополнительной информации [41, 133].

Например, в работе He Zhang. et al. (2012 г.) у 140 пациенток с патоморфологическим подтверждённым диагнозом ОЯ, когортальная группа пациентов включала: 22 – простые кисты яичников; 33 –эндометриомы; 43 – доброкачественные ОЯ и 42 – злокачественные ОЯ. 69 из 140 выявленных ОЯ имели гиперинтенсивный сигнал на ДВИ (с высоким фактором b) при его измерении от всего образования, независимо от характера поражений яичников. Злокачественные ОЯ (27 случаев из 42) имели повышенный сигнал на ДВИ (с высоким фактором b). Различие ИС на ДВИ (с высоким фактором b) в каждой группе было статистически значимым, за исключением эндометриоидных кист и злокачественных ОЯ. В этом исследовании выявлена большая вариабельность значений на ИКД: самое высокое значение ИКД ( $2,47 \pm 0,93$ ), естественно, наблюдалось в простых кистах яичников, а самое низкое ( $1,39 \pm 0,62$ ) отмечалось в злокачественных ОЯ. Среднее значение ИКД в простых кистах яичников было также выше, чем в других группах, но достоверной разницы на ИКД-картах между простыми кистами яичников и доброкачественными ОЯ не было выявлено. Такая же картина наблюдалась между эндометриоидными кистами и доброкачественными ОЯ ( $p = 0,000$ ) [133].

По результатам метаанализа данных 21 публикации (3 проспективных / 18 ретроспективных публикаций – 731 случай злокачественных ОЯ и 918 – доброкачественных ОЯ), достоверной разницы между ИКД этих групп не было выявлено. При разделении пациенток по типам опухолей, значения ИКД были более высокими в цистаденомах, чем при злокачественных ОЯ ( $p < 0,0001$ ). Также наблюдалась тенденция к повышению значения ИКД в простых кистах яичников и доброкачественных ОЯ (как цистаденомы) по сравнению со злокачественными ОЯ, хотя это разница не была статистически значимой. С другой стороны, тератомы достоверно имели низкое значение ИКД, по

сравнению со злокачественными ОЯ ( $p = 0,009$ ) и более низкое значение ИКД в эндометриомах, чем при злокачественных ОЯ [64].

Анализ подгрупп эпителиальных и неэпителиальных ОЯ показал, что различия ИКД были значительно выше в группе эпителиальных злокачественных ОЯ [85], но существенной разницы между ИКД солидных компонентов доброкачественных и злокачественных ОЯ не было выявлено. Естественно, высокие значения ИКД наблюдались в группе ОЯ, имеющих кистозный компонент, по сравнению с группами ОЯ, имеющих солидный компонент как при доброкачественных ОЯ, так и при злокачественных ОЯ [64].

Некоторые авторы не считают, что ДВИ и ИКД являются менее чувствительными в диагностике ОЯ. При проспективном анализе ДВИ в комбинации с Т2-ВИ I. Thomassin-Naggara. et al. (2009 г) показали, что солидные компоненты доброкачественных ОЯ характеризовались низкой ИС и на ДВИ (с высоким фактором  $b$ ), и на Т2-ВИ, а сигналы средней интенсивности на Т2-ВИ и высокой ИС на ДВИ характерны для злокачественных ОЯ. Таким образом, комбинация оценки значений ДВИ (с высоким фактором  $b$ ) и Т2-ВИ для отдельных фрагментов ОЯ оказалась более эффективна в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных ОЯ (рисунок 1) [114]. В работе Easha M. W. et al. (2015 г.) исследованы 235 пациенток, которым выполнено ДВИ со значениями  $b$ -факторов 0, 500, 1000 и 1500  $c/mm^2$ . В результате высокая ИС на ДВИ ( $b=1500$ ) наблюдалась у всех злокачественных ОЯ (57,1 %), а для доброкачественных ОЯ и пограничных ОЯ только в 15,2 % и 27,7 %. Среднее значение ИКД составило  $1,2 \pm 0,34$   $mm^2/c$ ,  $1,1 \pm 0,06$   $mm^2/c$  и  $0,83 \pm 0,15$   $mm^2/c$  для доброкачественных ОЯ, пограничных ОЯ и злокачественных ОЯ соответственно. Значения ИКД в злокачественных и доброкачественных ОЯ (как фибромы) не имели достоверной разницы. В целом чувствительность, специфичность, точность, ППЦ и ОПЦ при оценке ОЯ по данным ДВИ составили: 93,3, 85,0, 82,3, 88,5, 94,4 % [127].

T2ВИ	b=0	b=1000	ИКД	Рестрикция на ДВИ	Эффект	Структура	Диагноз
○	○	○	○	Нет		Жидкость	Простая киста яичника или фолликул
○	○	○	○	Нет	Эффект просветления на T2ВИ	Жидкость	Муцинозная киста
○ ○	○ ○	○	●	Есть		Солидная ткань, геморрагические включения, муцин, ДОЯ, ЗОЯ	Гематома, геморрагическая киста, ЗОЯ, абсцесс, фиброма с дегенерацией
●	●	●	●	Нет	Эффект затемнения на T2ВИ	Фиброз	Лейомиома, фиброма, текома, опухоль Бреннера
○	○ ○	○	○	Есть			Дермоидная киста

Интенсивность МРС: Высокий ○ Промежуточный ○ Низкий ●

Рисунок 1 – Характеристика ОЯ путём комбинирования T2-ВИ и ДВИ (с высоким фактором b) [114]

В обновлённой версии рекомендации Европейского Общества Урогенитальной Радиологии (2017 г.) при ОЯ неясной природы по данным УЗИ и КТ включение ДВИ (с высоким фактором b) в традиционной МРТ посчитали целесообразным для дифференциальной диагностики ОЯ. Комбинация ДВИ с традиционными протоколами МРТ увеличивала диагностическую точность при ОЯ на 15 %. ОЯ преимущественно солидной структуры, которые имеют низкий МРС на T2-ВИ и ДВИ с высоким фактором b, чаще представляют собой фибромы, цистаденофибромы, опухоли Бреннера или лейомиомы матки независимо от интенсивности накопления МРКП [42].

Таким образом, результаты исследований, выполненные к настоящему времени, позволяют утверждать, что ДВИ с ИКД имеют существенное диагностическое значение в выявлении доброкачественных и злокачественных ОЯ и их дифференциальной диагностике, особенно при возможности анализа характеристик солидных компонентов ОЯ. Однако ДВИ (с высоким фактором b) не показали необходимой специфичности в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных ОЯ при попытке их изолированного использования, т. к. значения ИКД сильно варьируют даже при разных типах доброкачественных ОЯ, а значит, результаты должны интерпретироваться с осторожностью и только в

комплексе с другими методиками МРТ – как минимум T1-ВИ и T2-ВИ (с/без подавления сигнала жировой ткани).

### **Динамическая МРТ с КУ**

Другой модальностью, использование которой может существенно повысить эффективность МР-диагностики ОЯ, представляется динамическая МРТ с КУ. В ткани злокачественных ОЯ обнаруживается значительная перестройка архитектоники сосудов микроциркулярного русла, что проявляется в значительном преобладании вновь образованных, неполноценных сосудов с нарушенным перицитарным покровом и гиперэкспрессией клетками эндотелия рецепторов к сосудистому эндотелиальному фактору роста (анг. Vascular endothelial growth factor – VEGF) [21]. Динамическая МРТ с КУ может выявить участки ткани с таким аномальным ангиогенезом. Чувствительность МРТ без контрастного усиления в дифференциальной диагностике ОЯ составляет, по данным различных авторов, от 70 до 82 % при уровне специфичности от 87 до 98 %. Применение динамической МРТ с КУ позволяет увеличить чувствительность МРТ до 77–84 % с повышением специфичности до 94–99 %, что делает динамическую МРТ с КУ многообещающим подходом в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных ОЯ [115].

При ретроспективном анализе диагностической эффективности динамической МРТ с КУ в определении эпителиальных опухолей яичников у 41 пациентки (12 – доброкачественные ОЯ, 13 – пограничные ОЯ, и 16 – злокачественные ОЯ) в сопоставлении с гистологическими данными, плотностью микрососудистой сети, индексом охвата перицитов и содержанием рецептора-2 сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) I. Thomassin-Naggara. et al. (2008 г.) использовали следующие фармакокинетические параметры после в/в введения МРКП: амплитуда усиления (АУ) или максимальная амплитуда изменения сигнала; период полуподъёма ИС ( $T_{\max 1/2}$ ) или время достижения половины максимального значения амплитуды увеличения сигнала; максимальный наклон кривой (МНК) при

увеличении сигнала. АУ была выше у злокачественных ОЯ по сравнению с доброкачественными ( $p < 0,001$ ) и пограничными ОЯ ( $p < 0,05$ ).  $T_{\max 1/2}$  было более длинным у доброкачественных ОЯ по сравнению с пограничными ( $p < 0,05$ ) и злокачественными ОЯ ( $p < 0,01$ ). МНК имел большие значения у злокачественных ОЯ по сравнению с доброкачественными ( $p < 0,001$ ) и пограничными ОЯ ( $p < 0,001$ ). Индекс охвата перицитов был ниже у злокачественных ОЯ, чем у пограничных ОЯ ( $p < 0,05$ ) и доброкачественных ОЯ ( $p < 0,05$ ). Показана более сильная иммуногистохимическая экспрессия рецептора-2 СЭФР в злокачественных ОЯ, чем в доброкачественных и пограничных ОЯ ( $p < 0,05$ ). МНК коррелировал с более низким значением индекса охвата перицитов ( $P = 0,04$ ) и более высоким рецептором-2 СЭФР при экспрессии с помощью как эпителиальной ткани ( $P < 0,01$ ), так и эндотелиальной ткани ( $p < 0,001$ ). Таким образом, динамическая МРТ с КУ может помочь различить пограничные и злокачественные ОЯ, выявить ранние признаки развития злокачественных ОЯ с уровнем опухолевого ангиогенного статуса [116].

В 2008 году исследователи проанализировали данные МРТ на дооперационной стадии у 37 пациенток с эпителиальными опухолями яичников. При динамической МРТ с КУ показано активное накопление МРКП в эпителиальных опухолях яичников в сравнении с неизменной тканью миометрия. В качестве данных фармакокинетического анализа использовали отношения АУ,  $T_{\max}$ , МНК и начальной площади под кривой в течение первых 60 секунд после в/в введения МРКП (НППК<sub>60</sub>) ткани ОЯ и миометрия (обозначенных как АУс,  $T_{\max}$ с, МНКс и НППК<sub>60</sub>с соответственно). Относительные значения АУс, МНКс и НППК<sub>60</sub>с были выше при злокачественных ОЯ по сравнению с доброкачественными ( $p < 0,0001$ ) и пограничными ОЯ ( $p = 0,005$ ,  $p = 0,002$  и  $p = 0,001$  соответственно). НППК<sub>60</sub>с была наиболее важным критерием для дифференциации доброкачественных, пограничных и злокачественных ОЯ. МНКс и НППК<sub>60</sub>с могут быть использованы в комплексе для создания решающего правила

дифференциальной диагностики с уровнем точности более 81 %. Были определены три варианта хода кривых при динамической МРТ с КУ: кривая I типа с постепенным повышением МРС после в/в введения МРКП; кривая II типа с постепенным повышением МРС после в/в введения МРКП и последующим медленным спадом и/или формированием плато; кривые III типа с быстрым и активным повышением сигнала и последующим уменьшением из-за вымывания МРКП из образования, что и было характерно для злокачественных ОЯ [117].

Hai-Ming Li. et al. в 2017 году провели рандомизированный полуколичественный анализ динамической МРТ с КУ, в результате которой 59 из 71 (83 %) злокачественных ОЯ имели кривые III типа; 9 из 16 (56 %) пограничных ОЯ показали II тип кривых, а для 10 из 15 (67 %) доброкачественных ОЯ кривые были I типа со статистически значимой разницей между злокачественными и доброкачественными ОЯ ( $p < 0,001$ ) и между злокачественными и пограничными ОЯ ( $p < 0,001$ ). МНК был значительно выше у злокачественных ОЯ, чем у доброкачественных ОЯ ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,013$ ).  $T_{\max}$  было значительно меньше при злокачественных ОЯ, чем при доброкачественных ОЯ ( $p < 0,001$ ). Аналогичные изменения выявлены для  $T_{\max}$  пограничных ОЯ по сравнению с доброкачественными ОЯ ( $p = 0,007$ ). Статистически значимая разница между МНК и  $T_{\max}$  злокачественных и пограничных ОЯ отсутствовала ( $p = 0,19$  и  $p = 0,153$  соответственно), как и для АУ злокачественных, пограничных и доброкачественных ОЯ ( $p > 0,05$  во всех случаях). Использование типов кривых показало свою эффективность в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных опухолей молочных и предстательной желез [51]. В отечественной литературе опубликована работа, в которой исследователи проанализировали полуколичественные параметры динамической МРТ с КУ в ОЯ. Для стандартизации параметров распределения МРКП проведены предварительные анализы нормальных перфузионных значений в неизменённой грушевидной мышце, при его значении более 115 % считалось

распределение МРКП в области исследования правильным и достоверным для диагностики. АУ была выше у злокачественных ОЯ (165 %; 118,7–211,9 %), чем у доброкачественных ОЯ (68,2 %; 40,5–96,2 %) ( $p < 0,001$ ) и пограничных ОЯ (82,7 %; 59,1–141,5 %) ( $p < 0,01$ ). Диагностические показатели параметров динамической МРТ с КУ при полуколичественном анализе составили: точность – 93,4 %, чувствительность – 95,1 % [10].

### **1.5.3. Оценка МР-признаков опухолей яичников и их роль в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей яичников**

МРТ позволяет выявить характерные особенности ОЯ, существенно сузить дифференциальный ряд и в итоге помочь поставить диагноз. Зная особенности поражений яичников, с помощью МР-визуализации, рентгенологи смогут корректно определить природу ОЯ. В репродуктивном периоде ОЯ могут быть простыми однокамерными кистозными образованиями, которые в основном имеют доброкачественную природу, и могут быть экстраовариальными или происходить из самого яичника [128].

К экстраовариальным в основном относятся параовариальные кисты, псевдокисты (кисты брюшины), гидросальпинкс, пиосальпинкс и гематосальпинкс. Кисты при МРТ имеют характерную низкую интенсивность МРС на T1-ВИ и высокую на T2-ВИ.

Параовариальные кисты (паратубарные или гидативные кисты Морганьи) возникают из мезотелиальных, парамезонефрических или мезонефрических остатков тканей. Они определяются в виде тонкостенных однокамерных кист, расположенных рядом с яичниками или ближе к ним, без связи с ними [105]. Их средний диаметр обычно составляет менее 5 см, без усиления МРКП. Важно надёжно идентифицировать наличие или отсутствие связи с неизменённой тканью яичника, и рассматривать кисту либо как отдельную от яичника, либо как её часть, чтобы избежать неправильной интерпретации [128].

Псевдокисты представляют собой скопление перитонеальной жидкости на фоне спаечного процесса, обычно вызванное после оперативного вмешательства, воспалительными изменениями и эндометриозом. Они обычно встречаются у женщин в репродуктивном периоде, из-за наличия функционирующих яичников, которые выделяют небольшое количество жидкости в полость брюшины. Они растут постепенно и могут достигать нескольких сантиметров в размерах. Они могут вызвать боли и вздутие живота, но в основном они протекают бессимптомно. Псевдокисты визуализируются главным образом в виде мультилокунарных кист с большим количеством полных и тонких септ. Они имеют неправильную форму, тянутся вдоль контуров Дугласова пространства, боковых стенок таза или тазовых органов, образуя глыбчатую, звёздчатую или трубчатую форму. Ипсилатеральный яичник виден почти во всех случаях. Кистозное содержимое в основном имеет гиперинтенсивный МРС на T2-ВИ и гипоинтенсивный или несколько неоднородно повышенный МРС на T1-ВИ [105].

Гидросальпинкс – заполненная жидкостью маточных труб, которая при МРТ может походить на кисту, имитируя поражение яичников. Для его дифференциации достаточно использовать многопланарность МРТ. Обычно гидросальпинкс при МРТ имеет С- или S-образную форму, а остальные кисты имеют округлую форму. Маточные трубы также могут быть заполнены гнойным или кровянистым содержимым: пиосальпинкс имеет высокий МРС на ДВИ и низкий МРС на карте ИКД, а гематосальпинкс имеет характерный высокий МРС на T1-ВИ, особенно при подавлении сигнала от жировой ткани, и несколько пониженный МРС на T2-ВИ [48].

Функциональные кисты – наиболее часто встречающееся кистозное образование у женщин репродуктивного возраста как нормальная часть менструального цикла, включающая фолликул (диаметром < 20 мм), доминантный фолликул (диаметром 20–25 мм), фолликулярные кисты (возникающие в результате персистенции нелопнувшего фолликула) и кисты жёлтого тела (в результате неспособности желтого тела

регрессировать). Последний может увеличиваться из-за внутреннего кровотечения, которое показывает гиперинтенсивный МРС на T1-ВИ [128].

Перекрут яичников обычно проявляется как острая сильная боль в области таза и вызывает частичное и полное скручивание сосудистой ножки яичника. Предполагающими факторами перекрута яичника являются различные виды опухолей яичников (размер которых  $> 6$  см), гипермобильность придатков матки и удлинённые маточные трубы. Перекрут яичников часто встречается у женщин в возрасте до 30 лет. В случае перекрута яичников первоначально отмечается нарушение венозного оттока, что приводит к отёку ткани яичника. Позже отмечается нарушение артериального кровоснабжения, что приводит к геморрагическому инфаркту. Наиболее распространёнными МР-характеристиками перекрута яичников могут быть увеличения яичников в размерах с участками гиперинтенсивного МРС в режимах T1/T2-ВИ вследствие отёка и кровоизлияния. Также отмечается периферическое распределение фолликул, а на поздних стадиях перекрута яичников отмечается гангренозный некроз [15].

ОЯ преимущественно кистозной структуры, могут быть либо однокамерными, либо многокамерными, а при РЯ часто имеется ещё и солидный компонент. Весьма распространены серозные и муцинозные ОЯ, которые часто при макроскопическом морфологическом исследовании имеют кистозно-солидную структуру. По данным МРТ, дифференцировать серозное содержимое от муцинозного возможно, хотя для этого требуется выполнить дополнительные методические шаги [52].

Серозные цистаденомы яичников являются доброкачественными ОЯ. Как правило, при МРТ они представляют собой одно- или многокамерные кистозные ОЯ, с повышенным МРС на T2-ВИ и пониженным МРС на T1-ВИ, с тонкими и ровными стенками, с наличием немногочисленных септ толщиной не более 3 мм, относительно небольшого размера, часто двухсторонние, без наружных и внутренних пристеночных папиллярных разрастаний. Средний размер составляет 5–8 см. Большинство серозных ОЯ – это доброкачественные

цистаденомы с гладкой стенкой, в 15 % случаев они имеют низкий злокачественный потенциал, в 25 % – злокачественную природу [42].

Муцинозные цистаденомы обычно многокамерные кистозные ОЯ с тонкой равномерной стенкой и несколькими септами, без внутренних или наружных папиллярных разрастаний, с жидкостным содержимым несколько повышенной или средней интенсивности МРС на T1-ВИ и незначительно сниженной интенсивности МРС на T2-ВИ в зависимости от концентрации муцина (рисунок 2). Муцинозные цистаденомы, как правило, имеют большие размеры в сравнении с серозными цистаденомами. В подавляющем большинстве случаев муцинозные ОЯ имеют доброкачественный характер, 10–15 % муцинозных ОЯ имеют низкий злокачественный потенциал, и только 5–10 % относятся к муцинозным карциномам [42]. Следует помнить, что в результате разрыва капсулы муцинозной кисты может возникнуть псевдомиксома брюшины.

Цистаденофибромы – редкий вариант доброкачественных ОЯ, содержащий и эпителиальную и соединительную ткань, может представлять собой одно- или многокамерную кистозную структуру, с тонкой стенкой, почти неотличимую при МРТ от цистаденомы. Однако чаще они всё же имеют более толстые перегородки и солидный компонент. Тем не менее солидный компонент характеризуется относительно низким МРС на T2-ВИ, что предположительно связано с соединительнотканым строением [106].

Содержимое кист на МРТ	Содержимое кист	T2ВИ	T1ВИ	T1-FS	ДВИ	T1+C
	Простая жидкость		■	■	■	■
Эндометриоид		■ ■ ■	■ ■	■	■	отсутствует
Коллоид		■	■ ■	■ ■	■	отсутствует
Муцинозное содержимое		■ ■	■ ■	■	■	отсутствует
Гнойное содержимое		■ ■	■ ■	■ ■	■	отсутствует
Жировое содержимое		■ ■	■	■	■	отсутствует
Геморрагическое содержимое		■ ■ ■	■ ■	■	■	отсутствует

Рисунок 2 – Интенсивность МРС на МР-последовательностях от содержимого различных кистозных образований яичников [42]

Фибромы яичников могут иногда быть гормонально-активными, вызывать гиперплазию и даже малигнизацию эндометрия. Триада симптомов при фиброме, которая сопровождается асцитом, плевритом и ОЯ, клинически имитирует злокачественный процесс, называется синдромом Мейгса [21]. При МРТ можно выявить утолщение эндометрия и свободную жидкость в большом объёме. Иногда фибромы яичников осложняются перекрутом с острой болью внизу живота. Чем больше образование яичника, тем больше вероятность его перекрута. При перекруте яичника на МРТ фиброма имеет неоднородную структуру, преимущественно с кистозными изменениями (вероятно, это связано с внутренним отёком или даже некрозом ткани) [22].

Опухоль Бреннера встречается в 2 % от всех ОЯ, её ещё по-другому называют переходной клеточной опухолью из-за её гистологического сходства с уротелием. Чаще всего опухоль Бреннера является доброкачественной с пониженным МРС в режиме T2-ВИ из-за того, что солидный компонент имеет фиброзную структуру. Опухоль Бреннера может сопровождаться другими кистозными образованиями такими, как муцинозная цистаденома, на МРТ может визуализироваться поражение в виде кистозных компонентов (цистаденомы) и солидных компонентов (опухоль Бреннера) [38].

Лейомиомы – это доброкачественные опухоли, состоящие из гладкомышечных клеток и соединительной ткани. Чаще они развиваются из миометрия, но встречаются в широкой связке, на ножке и других органах таза, в верхнем этаже брюшной полости, перитонеальном и забрюшинном пространствах. МРТ может помочь выявить их экстраовариальное происхождение и позволяет проследить связь с маткой или широкой связкой [38]. Чаще всего лейомиомы приходится дифференцировать с фибромами. В отличие от лейомиомы, фибромы растут из ткани яичника. Лейомиома, в свою очередь, может быть окутана нормальным миометрием – симптом обхватывания или «клешни». Кроме того, можно проследить коммуникантные сосуды, с помощью которых они как «мостиками» прикрепляются к матке (рисунок 3) [42]. Лейомиомы могут иметь низкий или высокий МРС на T1-ВИ или T2-ВИ, бывают как гипер-, так и аваскулярными при динамическом МРТ с КУ.

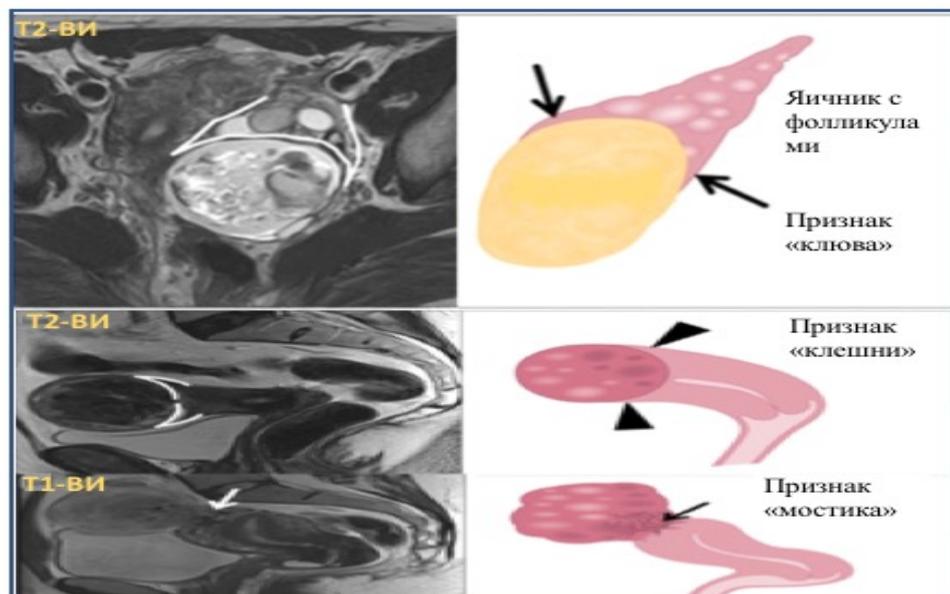


Рисунок 3 – Дифференциальная диагностика лейомиом и объёмных образований яичников [42]

Дермоидные кисты – наиболее часто встречаемые доброкачественные ОЯ у молодых женщин, относятся к зрелым кистозным тератомам. Они состоят из высокодифференцированных эктодермальных, эндодермальных и

мезодермальных зародышевых клеток. Одновременное присутствие всех компонентов может приводить к сложной интерпретации за счёт неоднородной структуры опухоли. Однако основным патогномичным МР-признаком является наличие макроскопической жировой ткани, которая имеет высокий МРС на T1-ВИ и низкий при подавлении сигнала от жировой ткани. Другие особенности зрелых тератом – это наличие участков пониженного МРС в режиме T2-ВИ (зубы) и выпуклые мягкие ткани (узелки Ракитанского). Артефакт химического сдвига наблюдается в 62–87 % случаях при этих доброкачественных ОЯ [55]. Злокачественная трансформация зрелых кистозных тератом происходит редко (в 1–2 % случаев) и обычно встречается в постменопаузе. Наиболее распространённой формой является злокачественные незрелые тератомы, которые могут быть более солидными, чем кистозными по структуре [38].

Струма яичников является одним из основных подтипов монодермальных тератом, которые в основном состоят из ткани щитовидной железы, таким образом, это заболевание может сопровождаться признаками тиреотоксикоза. На МРТ опухоль демонстрирует сложную массу с множественными кистозными и солидными компонентами. Кистозные компоненты в основном имеют вариабельную интенсивность МРС в режимах T1/T2-ВИ. Однако в некоторых случаях кистозный компонент может продемонстрировать низкий МРС на T2/T1-ВИ за счёт коллоида струмы. В этом поражении не отмечается жировой ткани [55].

При распространённой форме эндометриоза могут встречаться гетеротопии ткани эндометрия в яичниках в виде так называемых эндометриом. Эндометриоидные кисты могут вызвать боли внизу живота и бесплодие. Эндометриоидные кисты имеют характерную МР-картину за счёт наличия в них продуктов распада гемоглобина: на T1-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани они имеют высокий МРС, на T2-ВИ – изо- или гипоинтенсивный МРС (в виде T2-затемнения). Эти доброкачественные ОЯ часто бывают мультифокальными и двухсторонними. Обычно после в/в

введения МРКП отмечается его интенсивное накопление препаратами толстыми стенками образования на T1ВИ с жироподавлением, что трудно выявить на фоне высокого МРС от содержимого кисты. Некоторые авторы утверждают о более значительном риске возникновения эндометриоидного рака яичника на фоне эндометриоза (предполагаемый риск – около 2,5 %) [90].

Пограничные ОЯ редко правильно диагностируются до операции, поскольку не имеют надёжных признаков, по которым можно их достоверно дифференцировать от доброкачественных и злокачественных ОЯ, особенно на ранних этапах развития. Но по сравнению с злокачественными ОЯ, пограничные ОЯ чаще встречаются у более молодых пациенток. Серозные и муцинозные цистаденомы составляют большинство пограничных ОЯ, однако иногда встречаются другие гистологические типы, такие как эндометриоидные и светлоклеточные опухоли. Эти опухоли обычно демонстрируют неинвазивное течение, но при этой патологии может отмечаться поражение ЛУ и депозиты по брюшине. Тем не менее при пограничных ОЯ отмечается более благоприятный прогноз, чем у карцином яичников. При МРТ пограничные ОЯ имеют преимущественно одно- или многокамерную кистозную структуру, с жидкостным содержимым разной интенсивности МРС на T1-ВИ и T2-ВИ из-за различных концентраций муцина или других белков. Также могут отмечаться пристеночные папиллярные разрастания и единичные перегородки, которые на постконтрастных изображениях имеют умеренное и постепенное накопление МРКП [21].

Среди злокачественных ОЯ чаще всего встречаются серозные аденокарциномы (около 40 %), тогда как муцинозные цистаденокарциномы встречаются реже (10 % злокачественных ОЯ). Как правило, они представляют собой многокамерные опухоли с толстыми стенками, с множественными утолщёнными неровными перегородками, неправильной формы, с солидными или папиллярными разрастаниями, активно накапливающие МРКП. Серозная жидкость имеет гипо- или изоинтенсивный МРС на T1-ВИ и высокий МРС на T2-ВИ. Иногда в солидном компоненте отмечается зона некроза. Муцинозные

аденокарциномы имеют в целом схожую структуру с серозными аденокарциномами. В отличие от последних, жидкостное содержимое муцинозной аденокарциномы имеет переменный низкий/высокий МРС на T2-ВИ и переменный низкий/умеренно высокий МРС на T1-ВИ, но в целом его интенсивность зависит от содержания количества муцина в кистозном компоненте. Серозные аденокарциномы чаще, чем муцинозные, бывают двухсторонними, они могут быть больших размеров – до 12–15 см. Серозные аденокарциномы часто сопровождаются канцероматозом брюшины, муцинозные могут сопровождаться псевдомиксомой [38]. Серозные аденокарциномы чаще демонстрируют двустороннее поражение, чем муцинозные. При муцинозных аденокарциномах отмечается повышение онкомаркера СА19-9.

Недифференцированные карциномы наблюдаются у женщин среднего возраста; эти массы могут быть двусторонними, демонстрировать повышенные опухолевые маркеры и иметь раннюю склонность к метастазированию, что указывает на их агрессивную природу. МРТ демонстрирует сложную гиперинтенсивную кистозно-солидную структуру, переменных размеров с периодическими внутренними кровоизлияниями и некрозом. Существует ограничение на ДВИ, активное усиление МРКП и метастатическое распространение по листкам брюшины. Их агрессивное, «дикое» и раннее распространение является полезной характеристикой для диагностики недифференцированных опухолей [49].

Светлоклеточная карцинома яичников представляет собой эпителиальные опухоли яичников, из которых доброкачественные и пограничные варианты встречаются редко и обычно являются злокачественными. Светлоклеточные опухоли яичников достигают пика в 55 лет и могут развиваться в очаге эндометриоза. Они обычно имеют кистозно-солидную структуру, солидный компонент выглядит в виде полиповидной массы, выступающей в просвет кистозного компонента. По МРТ визуализируется как однокамерное кистозное образование переменной

интенсивности сигнала на T1-ВИ (от низкого до очень высокого), яркий сигнал на T2-ВИ и с несколько округлыми солидными компонентами (в виде выпячивания), которые ограничивают диффузию на ДВИ/ИКД картах и демонстрируют активное усиление на постконтрастных изображениях [49].

Эндометриоидная карцинома яичника, второй наиболее распространённый тип эпителиальной карциномы, составляет 10 % от всех эпителиальных злокачественных опухолей яичников. Гистологически установлено, что атипичный эндометриоз является предвестником эндометриоидной карциномы яичников. У пациенток с эндометриоидной карциномой яичников эндометриоз встречается в 20–40 % случаях. Эндометриоидные аденокарциномы, наиболее распространённые в возрасте от 30 до 50 лет, могут быть кистозными или преимущественно солидными. По данным МРТ, эндометриоидные карциномы яичников значительно отличаются от высокодифференцированных серозных аденокарцином яичников. Эндометриоидные карциномы яичников обычно представляют собой крупные односторонние кистозные образования овальной или округлой формы, с интрамуральными узлами или пристеночными папиллярными разрастаниями, с однородным изо- или гиперинтенсивным МРС на T1-ВИ и с умеренным усилением МРКП от узлов или папиллярных разрастаний. Вышеописанные МР-критерии для эндометриоидных карцином яичников имели чувствительность, специфичность, точность, ППЦ и ОПЦ – 87,0 %, 93,5 %, 92,2 %, 76,9 % и 96,7 % соответственно [49].

Дисгерминома яичника является аналогом семиномы яичка. Дисгерминома наиболее распространена среди герминогенных опухолей яичников, на её долю приходится 1–2 % первичных новообразований яичников и 32,8–37,5 % от всех герминогенных опухолей яичников. В большинстве случаев дисгерминома встречается в репродуктивном периоде, хотя может быть в любом возрасте от 7 месяцев до 70 лет. Многие пациентки с дисгерминомой имеют такие симптомы, как боли, вздутие живота и нарушения менструального цикла. В некоторых случаях дисгерминомы не

вырабатывают гормоны, однако 5 % опухолей содержат синцитиотрофобласты, которые продуцируют  $\beta$ -ХГЧ. Основными онкомаркерами в выявлении дисгермином являются АФП,  $\beta$ -ХГЧ и ЛДГ, последней показал более высокую чувствительность в прогнозировании реакции дисгермином на ХТ [131]. При МРТ дисгерминома в основном определяется как солидная масса, которая разделена на дольки с помощью фиброваскулярных перегородок. Дисгерминомы имеют низкую ИС относительно мышц на T1-ВИ и изоинтенсивный или слегка гиперинтенсивный на T2-ВИ. Обычно, перегородки гипо- или изоинтенсивны на T2-ВИ и с интенсивным усилением МРКП. Перегородки могут быть гиперинтенсивными на T2-ВИ, когда присутствуют значительные отёчные изменения. Также были описаны множественные крупные сосуды в центре опухолевой массы (паттерн «центральные кровеносные сосуды»), которые были в прямом контакте с яичниковыми сосудами. Однако встречаются дисгерминомы, представленные кистозными образованиями с папиллярными разрастаниями и нечёткими перегородками, которые могут имитировать эпителиальные новообразования яичников [118].

Гранулезоклеточный рак, наблюдаемый у женщин в постменопаузе, составляет менее 5 % ОЯ (наиболее распространённые злокачественные опухоли стромы полового тяжа). Четверть случаев может быть связана с полипами эндометрия, карциномой или гиперплазией. МРТ показывает образования с изоинтенсивным на T1-ВИ и изо- или гипоинтенсивным МРС на T2-ВИ с кистозными включениями. На постконтрастных изображениях отмечается незначительное или умеренное накопление МРКП [49].

Метастатическое поражение яичников составляет около 55 % злокачественных ОЯ. Всегда существует потенциальный риск ошибочной интерпретации, если первоисточник метастазирования ещё не выявлен. Чаще всего в яичниках развиваются метастазы рака желудка, толстой кишки (опухоли Крукенберга), коллатерального рака, молочных желёз, лёгких, желчевыводящих путей, матки, лимфомы. Метастатические опухоли

яичников чаще бывают двухсторонними, кистозно-солидной структуры, с преобладанием солидного компонента. Метастазы рака молочной железы, желудка, матки и лимфомы преимущественно имеют солидную структуру. Папиллярные разрастания редко встречаются в метастатических опухолях яичников. После в/в введения МРКП чаще наблюдается его активное накопление преимущественно солидным компонентом, но метастатические опухоли рака толстой кишки и желчевыводящих путей имеют тенденцию к менее активному накоплению МРКП по сравнению с метастазами рака желудка, молочной железы, матки и лимфомы. В некоторых случаях дифференцировать первично злокачественные ОЯ и метастазы в яичниках трудно из-за отсутствия патогномоничных признаков [100].

#### **1.5.4. Алгоритм ADNEX MR scoring system в оценке степени злокачественности ОЯ на основе данных комплексной МРТ**

Благодаря своим диагностическим возможностям МРТ всё шире применяется в диагностике заболеваний органов таза, включая ОЯ [34]. Однако среди хирургов-гинекологов ещё сильны сомнения в преимуществе МРТ по сравнению с УЗИ в дифференциальной диагностике ОЯ. Одной из причин недоверия клиницистов к МРТ является отсутствие стандартизации проведения МРТ, описания и заключения по её данным. Для преодоления этой проблемы был предложен алгоритм формализованной оценки риска злокачественности ОЯ на основе данных комплексной МРТ – AMRSS [112]. Данный алгоритм AMRSS включает в себя как анатомические, так и функциональные МР-последовательности и использует стандартизованную систему, которая может помочь рентгенологам сообщить клиницисту вероятность доброкачественности или злокачественности ОЯ. При анализе ROC-кривой (AUC) система оценки AMRSS показала AUC 0,98 с чувствительностью и специфичностью 94,9 % и 97,5 % в диагностике злокачественных ОЯ. Система AMRSS является высокопроизводительной независимо от уровня опыта рентгенолога ( $R > 0,85$ ), что делает систему

потенциально применимой в рентгенологической практике [89]. В настоящее время, широкая применимость системы AMRSS тестируется в большом многоцентровом проспективном исследовании в Европе, Азии и США.

Впервые система AMRSS была разработана на основе результатов обследования 394 пациенток. Для системы AMRSS были проанализированы следующие МР-критерии [112]:

1) Простые кистозные образования без каких-либо пристеночных папиллярных разрастаний, без накопления МРКП, вероятнее всего, соответствуют однокамерным кистам яичников или гидросальпинксу;

2) Исключительно эндометриоидные кисты, которые определялись как кисты с высоким МРС на T1-ВИ (аналогичный жировой клетчатке таза) и низким МРС на T2-ВИ, без каких-либо солидных компонентов;

3) Исключительно дермоидные кисты, имеющие высокий МРС на T1-ВИ и низкий на T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани;

4) Сигнальные характеристики солидных компонентов и пристеночных папиллярных разрастаний ОЯ на T2-ВИ и ДВИ ( $b = 1000$ );

5) 3 типа динамических кривых при динамической МРТ с КУ, с сопоставлением кривых для солидного компонента ОЯ и неизменённой ткани миометрия;

6) Наличие свободной жидкости и перитонеальных депозитов в полости таза.

После анализа вышеперечисленных МР-критериев исследователи создали систему AMRSS с 5 категориями. Для каждого отдельного МР-критерия было рассчитано отношение правдоподобия для положительного результата теста (ПРТ) по схеме, использованной в системе BI-RADS для опухолей молочных желёз (рисунок 4) [112].

При оценке злокачественности ОЯ все МР-критерии рассматривались, как статистически значимые, кроме следующих 4 критериев: двустороннее поражение, неровные перегородки, II тип динамической кривой при динамической МРТ с КУ и наличие свободной жидкости. Наиболее важными

критериями при положительном прогнозировании злокачественного процесса были: 1) III тип кривой при динамической МРТ с КУ (отношение правдоподобности для ПРТ =  $\infty$ ), 2) перитонеальные депозиты (отношение правдоподобности для ПРТ = 111,97), 3) неровные перегородки (отношение правдоподобности для ПРТ = 9,83). При прогнозировании доброкачественного процесса наиболее важными критериями были: 1) простые кистозные образования (отношение правдоподобности для ПРТ = 0), 2) эндометриодные кисты без дополнительного компонента (отношение правдоподобности для ПРТ = 0), 3) кистозные образования с жировыми включениями (отношение правдоподобности для ПРТ = 0), 4) ОЯ с солидными компонентами с низким МРС в режимах Т2-ВИ и ДВИ ( $b = 1000$ ) (отношение правдоподобности для ПРТ = 0), 5) I тип динамической кривой при динамической МРТ с КУ солидного компонента ОЯ (отношение правдоподобности для ПРТ = 0,02), 6) отсутствие солидного компонента ОЯ (отношение правдоподобности для ПРТ = 0,08) (рисунок 5) [112].

Категорий ADNEX MR	Вероятность злокачественности (PPV)	MR-критерия
Категория 1	0%	• Нет образований(не овариальные образования)
Категория 2	<2%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Простая однокамерная киста без солидной ткани (СТ)</li> <li>• Однокамерная эндометриодная киста без СТ</li> <li>• Кисты с жировым компонентом (однокамерные или многокамерные), без СТ и без накопления МРКП по капсуле</li> <li>• СТ образования яичников с однородным гипointенсивным МРС на Т2ВИ и на ДВИ с высоким <math>b</math>-фактором «Dark-Dark»</li> </ul>
Категория 3	<5%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Однокамерная киста с белковым или геморрагическим содержимым без СТ</li> <li>• Многокамерная киста без СТ</li> <li>• Образования яичников: СТ с I типом динамической кривой и «Dark-Dark»</li> </ul>
Категория 4	<5-95%	• Образования яичников: СТ с II типом динамической кривой и «Dark-Dark»
Категория 5	<95%	• Образования яичников: СТ с III типом динамической кривой. Отсевы по брюшине и/или сальнику

Рисунок 4 – Adnex MR Scoring System с 5 категориями (положительная прогностическая ценность – PPV, солидная ткань – СТ) [112]

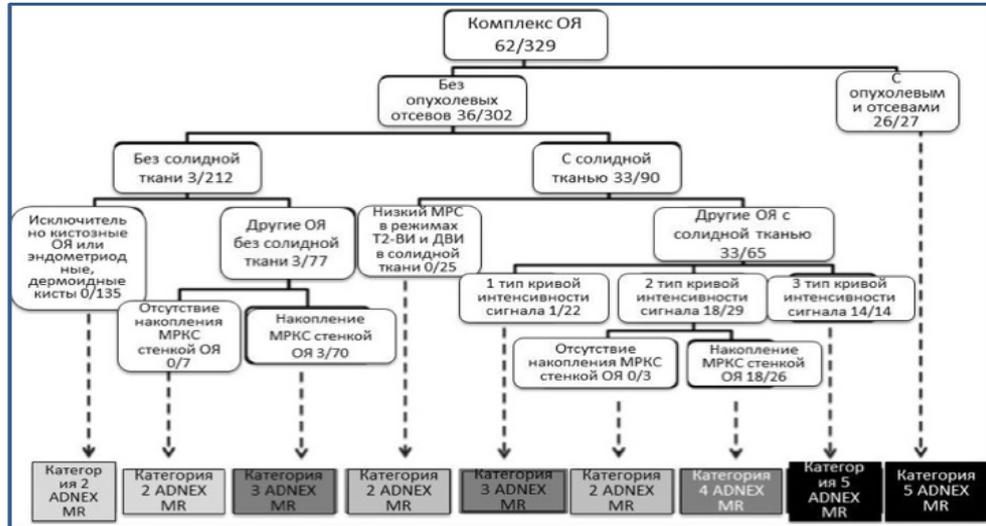


Рисунок 5 – Система Adnex MR Scoring System [112]

В другой проспективной работе протестирована система AMRSS с данными упрощённой динамической МРТ с КУ при низком временном разрешении (30, 60, 90, 120 и 150 секунд), но с высоким пространственным разрешением. Оценены чувствительность, специфичность, ППЦ и ОПЦ, отношение правдоподобия и площадь под кривой ROC. Два радиолога оценили ОЯ в соответствии с системой AMRSS с 5 категориями [89]. Для категории  $\geq 4$  в оценке степени прогнозирования злокачественности чувствительность составила 94,9 %, точность 96,62 %. Результаты ППЦ и ОПЦ составили 94,8 % и 97,4 %, соответственно. Коэффициенты положительного и отрицательного правдоподобия составили 37,5 и 0,05, соответственно. При определении категории  $\geq 4$  точкой отсечения для злокачественных ОЯ, площадь под кривой ROC была 0,98 [89].

Стандартизация предоперационной оценки ОЯ с помощью МРТ крайне важна, т. к. неправильная интерпретация результатов может привести к тяжёлым последствиям для пациенток [89]. Система AMRSS формализует и упрощает общение радиолога с клиницистами. Система AMRSS может повлиять на выбор профиля клиники, куда необходимо направить пациентку с ОЯ, а также определиться с объёмом хирургического лечения. Например, отнесение ОЯ к 4 категории системы AMRSS говорит о её злокачественной природе с чувствительностью 93,5 % и специфичностью 96,6 %, что наряду с

клинической картиной, может служить дополнительным основанием для направления пациентки в специализированную онкологическую клинику.

Если по результатам системы AMRSS ОЯ соответствует 3 категории, то вероятность того, что она окажется злокачественной природы крайне мала, и пациентку с такой ОЯ клиницисты могут оставить под динамическим наблюдением или же предложить ей консервативное лечение. ОЯ 2 категории AMRSS являются доброкачественными ОЯ и не нуждаются даже в дополнительной уточняющей диагностике [89].

У системы AMRSS выявлен ряд ограничений. Одним из них является определение категории дермоидных кист, содержащих дополнительные элементы, которые накапливают МРКП. Затруднения возникают и в оценке риска малигнизации тератом без жирового компонента. Частота встречаемости таких ОЯ не превышает 15 % всех зрелых кистозных тератом, но их дифференциальная МР-диагностика требует дальнейших исследований. Такие тератомы необходимо всегда рассматривать как потенциальные злокачественные ОЯ, и следует направлять пациенток в специализированные онкологические клиники, поскольку окончательный правильный диагноз в этом случае способен поставить лишь опытный патоморфолог. Неправильная оценка таких тератом и, как следствие, неадекватное лечение могут сделать такие ОЯ инкурабельными и привести к гибели пациенток.

Таким образом, дифференциальная диагностика ОЯ возможна при комплексном анализе данных клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования, среди которых наиболее важную роль играет комплексная МРТ с использованием ДВИ с ИКД и динамическая МРТ с КУ, хотя МР-семиотика для этой группы заболеваний нуждается в дальнейшем уточнении.

## 1.6. Оценка местной распространённости рака яичников по данным комплексной МРТ

Выбор метода лечения РЯ зависит от многих факторов, в первую очередь от стадии заболевания. Лучевые методы исследования помогают определить резектабельность поражения и прогноз РЯ. Точная интерпретация результатов визуализации помогает онкологам правильно планировать лечение. Последние достижения в области хирургии сделали резекцию возможной в труднодоступных местах или при первоначально диагностированных неоперабельных процессах. Несмотря на то, что нет универсально подходящих критериев для определения опухоли как потенциально нерезектабельной, выживаемость у пациенток, перенёвших неоадьювантную химиотерапию с последующим оперативным вмешательством, эквивалентна таким пациентам, которым на начальном этапе была выполнена операция с последующей ХТ. В результате роль рентгенолога заключается в том, чтобы предупредить клинициста о возможной связи опухоли с соседними структурами, что может вызвать определённые технические сложности во время хирургического вмешательства.

Видимые депозиты за пределами таза (FIGO, стадия IIIb) и забрюшинная лимфаденопатия (IIIc) составляют 60 % случаев эпителиальной карциномы яичника. Симптомы прогрессирования в виде опухолевых депозитов по брюшине или заболевания на поздней стадии часто неспецифичны. Целью предоперационной диагностической оценки у пациенток с РЯ является максимально точная оценка степени распространённости и правильная анатомическая оценка локализованных очагов [99].

По рекомендации организации NCCN (анг. National Comprehensive Cancer Network) основными методами оценки распространённости РЯ являются КТ и МРТ [77]. КТ и МРТ имеют одинаковую точность при оценке распространённости РЯ, хотя КТ чаще используется. МРТ особенно полезна для пациенток, у которых имеется противопоказание к КТ с контрастным

усилением, включая беременность, почечную недостаточность и аллергию на йод. Наиболее распространённый путь метастазирования РЯ – это имплантационный путь. Чаще всего очаги диссеминации РЯ определяются в серозном покрове Дугласового пространства, латеральных карманах брюшной полости, серозной оболочке тонкой и толстой кишки, большом сальнике, поверхности печени и поддиафрагмальных пространствах.

МРТ очень чувствительна (95 %) в выявлении депозитов, которые визуализируются в виде отдельных узловых или бляшкообразных (налётовидных) мягкотканых образований, также в виде инфильтрации или утолщения серозной оболочки кишки с постепенным или интенсивным накоплением МРКП после его в/в введения. На фоне асцита мелкие узелки легко визуализируются при традиционной МРТ. По данным МРТ можно дифференцировать субкапсулярные депозиты от паренхиматозных метастазов печени, которые могут повлиять на стадию и лечение у данных групп пациенток. Субкапсулярные депозиты печени лучше видны на отсроченных постконтрастных МР-изображениях (например, на 5-ой минуте после введения МРКП). Некоторые научные исследования также показали полезность МРТ в выявлении поражения брюшины. При традиционной МРТ некоторые мелкие серозные депозиты, инвагированные в складках брюшины (складки в области перехода висцеральной брюшины в париетальную), очень часто скрыты соседними структурами. Тем не менее ДВИ с высокими факторами  $b$  может помочь при таких случаях, т. к. узлы на листках брюшины имеют высокий МРС на ДВИ (с высокими факторами  $b$ ) на фоне подавления сигнала от всех других структур [125].

**Брыжейка.** Обычно опухолевые клетки имплантируются в брыжейку тонкой кишки около терминального отдела подвздошной кишки. Очень мелкие участки солидной структуры в брыжейке или хорошо определённые узлы могут быть депозитами, которые являются формой брыжеечного распространения. Может визуализироваться ретракция петель кишечника.

При инфильтрации корня брыжейки хирургическое вмешательство не рекомендовано [99].

**Лимфатические узлы.** Поражение забрюшинных ЛУ, расположенных выше уровня отхождения почечных сосудов, а также наддиафрагмальных должны быть описаны, т. к. это делает заболевание склонным к субоптимальной резекции и требует неoadьювантной химиотерапии [99].

**Тазовые структуры.** Первичные опухоли яичников часто имеют большие размеры, хотя относительно легко удаляются при экзентерации. Рентгенолог должен указать размеры и расположение ОЯ. Вовлечение в опухолевый процесс тазовых стенок должно быть описано тщательно. Кроме того, в описании должны быть отмечены любые признаки инвазии в боковую стенку таза, что является противопоказанием для хирургического удаления. Когда первичная опухолевая масса расположена в пределах 3 мм от боковых стенок таза или муфтообразно окружает подвздошные сосуды более чем на 90 %, что подтверждает инвазию боковых стенок таза. Также следует искать признаки инвазии стенок мочевого пузыря на уровне треугольника Льево, потому что инвазия в этой области исключает оптимальную циторедукцию [81].

**Большой сальник.** Наиболее часто встречается карциноматозное поражение большого сальника. Визуальные признаки поражения большого сальника варьируются от тонких инфильтративных прядей и отдельных узелков до сливных объёмных образований, известных как патологическое утолщение большого сальника. Поражённый большой сальник не представляет особых хирургических проблем и обычно удаляется вовремя циторедуктивной операции. Инвазия в брыжейку поперечной ободочной кишки должна быть отмечена в описании, потому что успешная резекция поражённой брыжейки поперечной ободочной кишки требует модифицированного хирургического подхода. Тщательная предоперационная оценка как большого сальника, так и брыжейки поперечной ободочной кишки

помогает хирургической бригаде спланировать оптимальную циторедукцию [99].

**Кишечник.** Частичная или полная непроходимость тонкой кишки является частым проявлением депозитов серозного РЯ. Узлы, инфильтрация, утолщение стенок кишки или чётко визуализированные образования являются основными МР-признаками поражения кишечника. Выраженное вовлечение кишечника в опухолевый процесс считается противопоказанием для операции в соответствии с большинством институционных протоколов [81].

В учреждениях, где выбирают первичное хирургическое лечение, опухолевая распространённость должна быть тщательно описана до операции, для достижения оптимального хирургического результата может потребоваться специалист другой области. Например, локализованная инвазия кишечника может потребовать присутствие колоректального онкохирурга для выполнения резекции кишечника; инвазия мочевого пузыря или мочеточников может потребовать участия онкоуролога, а субкапсулярные депозиты с подозрением на инвазию в печёночную паренхиму потребуют специалистов по гепатобилиарной системе [81]. Диагностическая лапароскопия была введена в качестве метода оценки резектабельности РЯ. Однако некоторые анатомические участки являются «слепыми зонами», недоступными при лапароскопии, и важно, чтобы рентгенолог сообщал в своём описании о любых признаках заболевания в этих местах. Печёночные, селезёночные (паренхиматозные) метастазы, внутрипросветные депозиты в пищеварительном тракте и плевральные метастазы могут быть визуализированы только с помощью лучевых методов исследования и должны быть подробно описаны рентгенологом.

Точная визуализация в распространённости ОЯ является ключом к адекватному лечению пациенток с РЯ. Хорошее понимание анатомии брюшины и знакомство с механизмами распространённости опухолевого процесса помогает повысить точность оценки поражения брюшины. КТ остаётся наиболее широко используемым методом визуализации для оценки

распространения РЯ. Однако МРТ, выполняемая со стандартными и функциональными МР-последовательностями, может позволить улучшить выявление перитонеальных депозитов и оценку распространённости опухолевого процесса [81].

### **1.7. Визуализация рецидива рака яичников после проведённого комплексного лечения**

Основными предикторами РЯ являются клиническая симптоматика и повышение уровня опухолевого маркера СА-125 и НЕ4. Среди методов визуализации ведущими являются КТ и МРТ. Показано, что точность использования МРТ с контрастным усилением при выявлении рецидива РЯ сопоставима с интраоперационными показателями и выше таковых по сравнению с оценкой уровня опухолевых маркеров (в частности СА-125) [85].

В метаанализе, проведённом Gu et al. (2009 г.), в котором они оценили значение уровня СА-125, ПЭТ/КТ, КТ и МРТ в диагностике рецидивов РЯ СА-125 имел наибольшую чувствительность (93 %), в то время как ПЭТ/КТ имела чувствительность 91 %, КТ – чувствительность 79 %, специфичность 84 % и МРТ – чувствительность 75 % и специфичность 78 % [48].

Russell N. L. et al. (1992–1997 гг.) сопоставили результаты МРТ с контрастным усилением со значениями СА-125 и результатом объективного обследования 69 женщин, получивших ранее лечение по поводу РЯ. В результате у 23 из 39 пациенток с клинической ремиссией и нормальным уровнем СА-125, а также отрицательными результатами объективного обследования при лапаротомии было выявлено прогрессирование РЯ. При этом МРТ с контрастным усилением правильно диагностировала рецидив у 20 из 23 пациентов. В группе из 69 пациенток МРТ показала чувствительность 91 %, специфичность – 87 %, точность – 90 %, и ОПЦ – 72 %, что превышало значимость уровня СА-125, который имел чувствительность 53 %, специфичность – 94 %, точность 63 %, и ОПЦ – 38 % ( $p < 0,001$ ). Объективное обследование в выявлении прогрессирования заболевания характеризовалось

чувствительностью до 26 %, специфичностью – 94 %, точностью 43 %, и ОПЦ – 29 % [93].

Е. S. Paik et al. (2016 г.) провели сравнение данных выживаемости двух групп больных с рецидивом РЯ, диагностированных по данным уровня СА-125 и/или КТ и МРТ. Установлено, что рецидив был первоначально заподозрен по повышению уровня СА-125 у 41 (41,4 %) пациентки, по данным методов лучевой диагностики – в 58 (58,6 %) случаях. Ни в одном случае не было выявлено каких-либо клинических проявлений рецидива. У пациенток с рецидивом, диагностированным по уровню онкомаркера СА-125, была выявлена более высокая частота рецидивов (78,0 %). В то же время в группе пациенток, которым диагноз был поставлен с помощью методов лучевой диагностики, общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования заболевания были выше по сравнению с группой пациенток, которым диагноз рецидив заболевания был установлен на основании повышения уровня СА-125 [85]. Оценивая возможности ДВИ в диагностике рецидива РЯ, отметим, что К. L. Michielsen et al. (2016 г.) при оценке целесообразности применения ДВИ в диагностике и прогнозировании результатов резектабельности опухоли у 51 пациентки с подозрением на рецидив РЯ показали, что точность ДВИ в выявлении рецидива РЯ составила 94 % [78].

В случае канцероматоза брюшины при рецидиве РЯ МРТ не только определяет наличие рецидивной опухоли, но и её топику, связь с соседними анатомическими структурами [78]. Данные по использованию ДВИ позволяют с уверенностью говорить о необходимости их обязательного включения в стандартный алгоритм обследования пациенток с неблагоприятными факторами прогноза после проведённой противоопухолевой терапии и при наличии маркерного рецидива РЯ.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Клиническая характеристика больных и методов исследования

Настоящая работа основана на результатах комплексной МРТ органов большого и малого таза, выполненной в НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина с 2016 по 2019 гг. всего приняли участие 159 человек: 117 пациенток с объёмным образованием яичников, 26 пациенток с местным рецидивом РЯ после комплексного лечения, 16 здоровых добровольцев.

#### Критерии включения пациенток в исследование:

1. Пациентки с жалобами на боли внизу живота, дискомфорт в животе и увеличение его размеров, межменструальные кровотечения из половых путей, сопровождающиеся болями.

2. Пациентки с подозрением на ОЯ по данным лабораторных, клинических и инструментальных исследований.

3. ОЯ неясного генеза по данным УЗИ.

4. Повышение значения уровня онкомаркеров: уровень СА-125 (по рекомендации SGO и ACOG, нормой СА-125 считалось менее 35 ед/мл (для женщин моложе 50 лет СА-125 > 200 ед/мл, а в постменопаузе СА-125 > 35 ед/мл считалось подозрением на ОЯ)); уровень HE4 (согласно данным Fujirebio Diagnostics, Malvern, PA, USA пороговое значение HE4 < 120 пмоль/мл у женщин в постменопаузе и HE4 < 80 пмоль/мл у женщин в пременопаузе считалось подозрением на ОЯ); уровень ROMA (в пременопаузе значение ROMA  $\geq$  7,4 % и в постменопаузе значение ROMA  $\geq$  25,3 % считалось маркером высокого риска обнаружения эпителиального РЯ).

5. Больные с подозрением на злокачественный процесс с прогрессирующим увеличением уровня онкомаркера СА-125 при неоднозначных результатах ТРУЗИ и соответствующих клинических данных.

6. Пациентки с диагнозом РЯ, который был верифицирован ранее, а также для уточнения распространённости процесса (размеры опухоли, поражение ЛУ и прорастание в прилежащие структуры).

7. Пациентки, которым было проведено хирургическое лечение или ХТ, в качестве динамического наблюдения и дифференциальной диагностики между рецидивом опухоли и послеоперационными изменениями.

8. Пациентки, которым проведена ЦО, с подозрением на рецидив с/без повышения уровня онкомаркера СА-125.

**Критерии исключения пациенток из исследования:**

1. Наличие у пациенток стандартных абсолютных противопоказаний проведения МРТ.

2. Отягощённый аллергический анамнез пациенток с доказанной гиперчувствительностью к МРКП или его компонентам.

3. Тяжёлые сердечно-сосудистые заболевания пациенток (нестабильная стенография, стенокардия III или IV функционального класса, сердечная недостаточность III или IV класса по NYHA, тяжёлые нарушения ритма сердца и др.).

4. Почечная недостаточность у пациенток (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

5. Печёночная недостаточность у пациенток (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза в 2 и более раз превышают верхнюю границу нормы).

6. Клаустрофобия у пациенток в случаях невозможности использования анестезиологического пособия в связи с их состоянием.

7. Избыточный вес пациенток, превышающий максимально допустимую нагрузку на стол для данной модели томографа.

8. Пациентки, которым ранее было выполнено хирургическое лечение в объёме экстирпации матки по поводу доброкачественных новообразований женских внутренних половых органов.

9. Отказ женщины от проведения хирургического вмешательства.

На базе НМИЦ онкологии им Н. Н. Блохина все пациентки подверглись хирургическому лечению, где 27 пациенткам было выполнено лапароскопическое удаление опухолево-изменённых придатков матки, 62 пациенткам – лапаротомия с последующим выполнением циторедуктивной

операции и 28 пациенткам – лапароскопическая диагностика с последующим взятием из опухолевой ткани нескольких материалов для морфологической верификации. Из 117 пациенток (в возрасте 24–88 лет, средний возраст – 47 лет) с установленным морфологическим диагнозом опухоль яичников из которых 38 (32,5 %) пациенток имели доброкачественные ОЯ и 79 (67,5 %) пациенток злокачественные ОЯ. Распределение пациенток по группам в зависимости от гистологического типа ОЯ предоставлено в таблицах 3, 4. Пациенткам с рецидивами РЯ была выполнена повторная лапаротомия с удалением рецидива РЯ (17 пациенток 65,4 %) и лапароскопическое удаление рецидива (9 пациенток, 34,6 %). Кроме этого, у 117 пациенток проведена оценка показателей онкомаркеров. Результаты представлены в таблицах 5, 6. Исследование проводилось как открытое, одномоментное и несравнительное.

Таблица 3 – Гистологические типы опухолей яичников (доброкачественные и злокачественные ОЯ – ДОЯ и ЗОЯ)

Группы пациенток с ОЯ	Гистологический тип	n
ДОЯ (n = 38) (25 %)	Серозная цистаденома	6 (15,7 %)
	Текофиброма	4 (10,5 %)
	Липогранулема	1 (2,6 %)
	Муцинозная цистаденома	2 (5,2 %)
	Эндометриоидная киста	6 (15,7 %)
	Текома	6 (15,7 %)
	Зрелая тератома	2 (5,2 %)
	Фиброма	5 (13,1 %)
	Лейомиома «на ножке»	6 (15,7 %)
ЗОЯ (n = 79) (75 %)	Серозная карцинома	37 (46,8 %)
	Эндометриоидная карцинома	6 (7,6 %)
	Серо-муцинозная карцинома	1 (1,2 %)
	Гранулезоклеточная карцинома	1 (1,2 %)
	Муцинозная карцинома	2 (2,5 %)

	Дисгерминома	2 (2,5 %)
	Крупноклеточный нейроэндокринный рак	1 (1,2 %)
	Светлоклеточная карцинома	3 (3,7 %)
	Лимфома	2 (2,5 %)
	Незрелая тератома	1 (1,2 %)
	Метастазы в яичники	23 (29,1 %)
Рецидив РЯ (n = 26)		26 (100%)

Таблица 4 – Распределение больных с метастатическим поражением яичников в зависимости от локализации первичной опухоли

	Первичная опухоль	Количество пациенток
Метастатическое поражение яичников (n = 23)	Рак тела матки	4 (17,3 %)
	Рак молочной железы	3 (13,0 %)
	Рак желудка	8 (34,7 %)
	Рак почки	1 (4,3 %)
	Рак толстой кишки	7 (30,4 %)

Таблица 5 – Результаты онкомаркеров СА-125, СА19-9, HE4 и ROMA

Онкомаркеры	n	Минимальное значение	Среднее значение	Максимальное значение	Медиана
СА-125 (ед/мл)	69	7,4	238,7	1138,8	89,0
СА19-9 (ме/мл)	19	0,8	50,7	319,7	10,30
HE4 (пмоль/мл)	31	1,1	195,3	849,1	62,4
ROMA (%)	18	1,34	46,5	98,88	24,61

Таблица 6 – Распределение пациенток с учётом результатов онкомаркера СА-125 (доброкачественные и злокачественные ОЯ – ДОЯ и ЗОЯ)

Онкомаркер СА-125 (ед/мл)	Общее количество пациенток (n = 69)	ДОЯ (n = 18)	ЗОЯ (n = 51)
< 35	21 (30,4 %)	12 (66,6 %)	9 (17,7 %)
> 35	48 (69,6 %)	6 (33,3 %)	42 (82,3 %)

## 2.2. Оборудование для выполнения комплексной МРТ органов большого и малого таза у женщин

Исследования проводили на аппарате Magnetom Espree<sup>®</sup> 1,5 Т (Siemens, ФРГ) с использованием многоканальной 12-элементной приёмной катушки «для тела», которую укладывали на область малого таза пациенток (центрация на 2–3 см выше лобковой кости пациенток), размещённых в приборе в положении лежа на спине.

Методика МРТ малого таза включала в себя следующие МР-последовательности:

1. Т2-ВИ на основе импульсной последовательности (ИП) Turbo Spin Echo (Т2-ВИ TSE), без и с частотным подавлением сигнала жировой ткани в трёх ортогональных проекциях (сагиттальной, коронарной, аксиальной), со следующими параметрами: в поле зрения – 320 мм, матрица изображения – 384 x 384, толщина среза – 3–4 мм, количество накоплений = 1, фактор ускорения = 17, TR / TE = 6300–8000 мс / 132 мс.

2. Т1-ВИ на основе ИП Turbo Spin Echo (Т1-ВИ TSE) в аксиальной проекции: в поле зрения – 340 мм, матрица – 320 x 256, толщина срезов – 3–4 мм, расстояние между срезами – 0,0 мм, TR / TE = 561 / 14 мс.

3. ДВИ на основе эхопланарной ИП с подавлением сигнала жировой ткани частотно селективным инвертирующим импульсом и построением карт ИКД, со следующими параметрами: в поле зрения – 400 мм, матрица

изображения – 96 x 196, толщина среза – от 3 до 4 мм, количество накоплений = 6, TR / TE = 370 мс / 82 мс, b-фактор = 50, 800 и 1000.

4. T1-ВИ на основе ИП некогерентного градиентного эхо (в варианте 3D volumetric interpolated breath-hold sequence или 3D VIBE) с подавлением сигнала от жировой ткани с высоким разрешением до введения МРКП: в поле зрения – 240 мм, матрица – 320 x 243, толщина срезов – 2,0 мм, расстояние между срезами – 0,0 мм, TR / TE / flip angle = 5,94 / 2,1 мс / 10–12.

5. T1-ВИ на основе ИП сверхбыстрого градиентного эхо (3D TWIST) с подавлением сигнала от жировой ткани – 37 динамических серий с введением МРКП по 8 сек. каждая в аксиальной проекции с подавлением жира: поле зрения – 240 мм, матрица – 256 x 192, толщина срезов – 3–4 мм, расстояние между срезами – 0,0 мм, TR / TE / flip angle = 4,6 / 1,86 мс / 10.

6. T1-ВИ на основе ИП 3D VIBE с подавлением сигнала от жировой ткани с высоким разрешением после введения МРКП: поле зрения – 240 мм, матрица – 320 x 243, толщина срезов – 2,0 мм, расстояние между срезами – 0,0 мм, TR / TE / flip angle = 5,94 мс / 2,1 мс / 10–12.

Отдельные МР-последовательности выполнялись в плоскости тела матки таким образом, чтобы в одном срезе с ОЯ находилась неизменная ткань миометрия.

Анализированы результаты каждой из МР-последовательностей (T2-ВИ, T1-ВИ, ДВИ с ИКД-картами и динамическая МРТ с КУ) по отдельности и в комплексе.

При этом оценивались следующие параметры:

I. Интенсивность сигнала, т. е. насколько яркой или тёмной кажется структура на фоне неизменённой ткани миометрия или при количественном анализе минимальное, среднее, максимальное значение ИС в области интереса (Region of Interest – ROI). Для оценки ИС на T2-ВИ, T1-ВИ, ДВИ и значения ИКД от солидного и кистозного компонентов доброкачественных и злокачественных ОЯ были включены 92 пациентки, из которых 29 – доброкачественные ОЯ, и 63 – злокачественные ОЯ. При анализе сигнальных

характеристик ИС ОЯ на T1-ВИ, T2-ВИ, ДВИ и значения ИКД из группы доброкачественных ОЯ были исключены эндометриоидные кисты (6 случаев) и зрелые тератомы с наличием жировой ткани в структуре, т. к. эндометриоидные кисты при МРТ на T1-ВИ и T2-ВИ с/без подавления сигнала от жировой ткани характеризовались патогномоничной инверсией МРС (высокий на T1-ВИ и средний/низкий на T2-ВИ), а для зрелых тератом характерно наличие жирового компонента, который имеет высокий сигнал на T1-ВИ и T2-ВИ без подавления сигнала жировой ткани и естественно низкий на T1-ВИ и T2-ВИ с подавлением сигнала жировой ткани. Таким образом, данные ОЯ не нуждаются в дополнительных характеристиках для дифференциальной диагностики. Одна из тератом не содержала жирового компонента, что затруднило дифференциальную диагностику, поэтому эта пациентка не была исключена из выборки. В дальнейший анализ включили 84 пациентки: из них 21 – с доброкачественными ОЯ, и 63 пациентки – с злокачественными ОЯ.

Дополнительно, для нормировки использовался сигнал от неизменённой ткани миометрия. На аксиальных проекциях T2-ВИ на одном срезе выделяли 3 области интереса (ROI), округлой формы, площадью примерно 0,4 см<sup>2</sup>: в солидном и кистозном компонентах ОЯ и в неизменённой ткани миометрия (рисунок 6), в которых измеряли ИС и вычисляли относительную ИС ОЯ (ИС<sub>отн</sub>), нормированную к ИС миометрия (отношение ИС ОЯ к ИС миометрия). Если значение ИС на T2-ВИ солидной части ОЯ было ниже, чем в неизменённой ткани миометрия более, чем на 20 %, то его обозначали как «гипоинтенсивный», в случае, если более чем на 20 %, выше, чем в миометрии – «гиперинтенсивный». Если значение ИС солидной части ОЯ было близко к ИС неизменённой ткани миометрия (отличалось менее чем на 20 %), то оно расценивалось как изоинтенсивное по отношению к миометрию. На T1-ВИ, ДВИ (b = 1000) и ИКД-картах аналогичным образом выделяли ROI только в солидной и кистозной частях доброкачественных и злокачественных ОЯ, в

которых измеряли ИС на T1-ВИ (рисунок 7), ДВИ и определяли значения ИКД соответственно (рисунок 8).

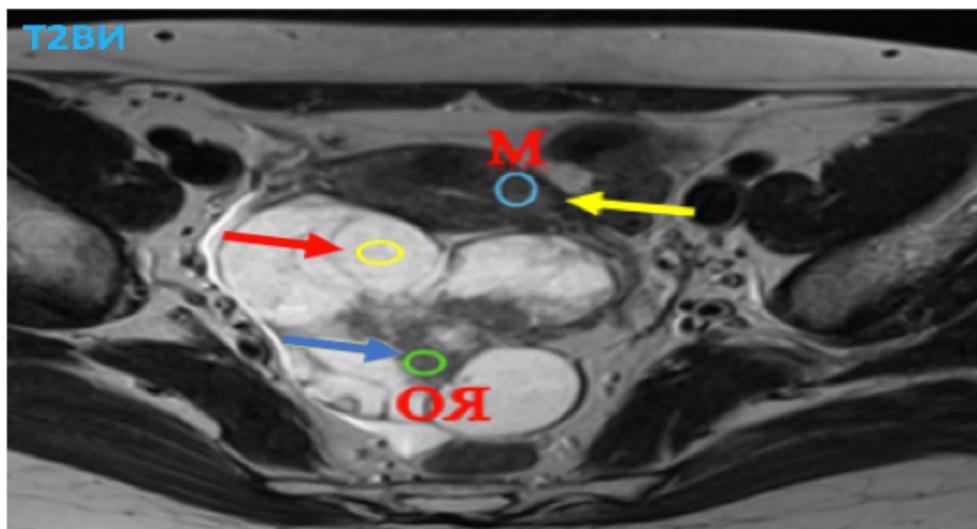


Рисунок 6 – На аксиальном T2-ВИ ROI установлены на солидном (синяя стрелка) и кистозном компонентах ОЯ (красная стрелка), а также на изменённой ткани миометрия (жёлтая стрелка)

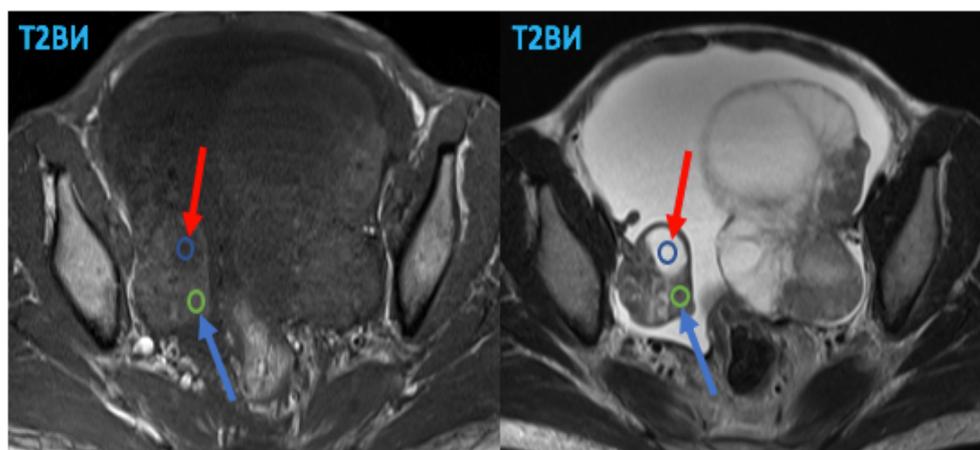


Рисунок 7 – На аксиальных T1-ВИ и T2-ВИ ROI установлены на солидном (синяя стрелка) и кистозном компонентах ОЯ (красная стрелка)

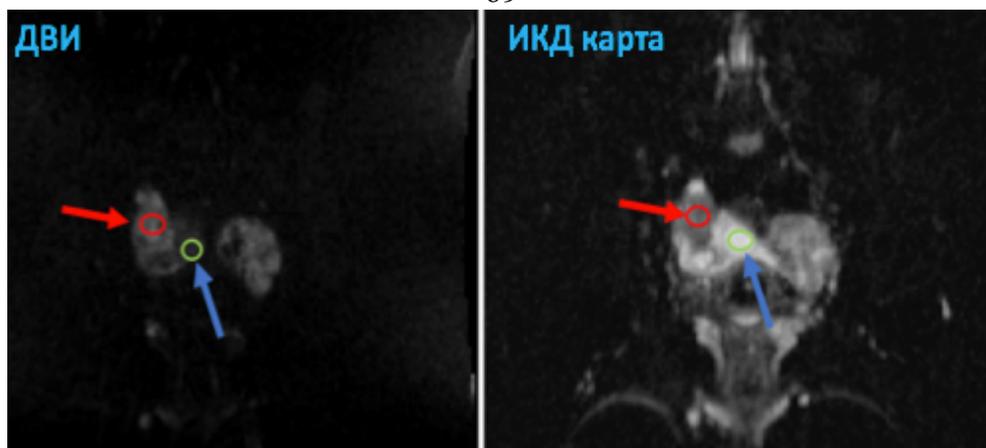


Рисунок 8 – На корональных ДВИ и ИКД карте ROI установлены на солидном (красная стрелка) и кистозном компонентах ОЯ (синяя стрелка)

II. На T2-ВИ и T1-ВИ были анализированы следующие МР-признаки ОЯ: односторонний или двусторонний характер поражения; преимущественная структура (кистозная, солидная и кистозно-солидная); максимальный диаметр ОЯ; диаметр отдельного наиболее крупного кистозного и солидного компонентов ОЯ; поверхность (ровная/бугристая); форма (овальная/округлая или неправильная); однокамерный или многокамерный кистозный компонент ОЯ; толщина стенки кисты (в мм); наличие или отсутствие усиления МРКП стенкой кисты; наличие септ; количество септ (отсутствие септ, меньше 3, или больше 3 «сгруппированных»); толщина септ (в мм); контуры септ (1 – ровные, 2 – неровные); наличие депозитов; диаметр депозитов; наличие жидкости в малом тазу (рисунок 9).

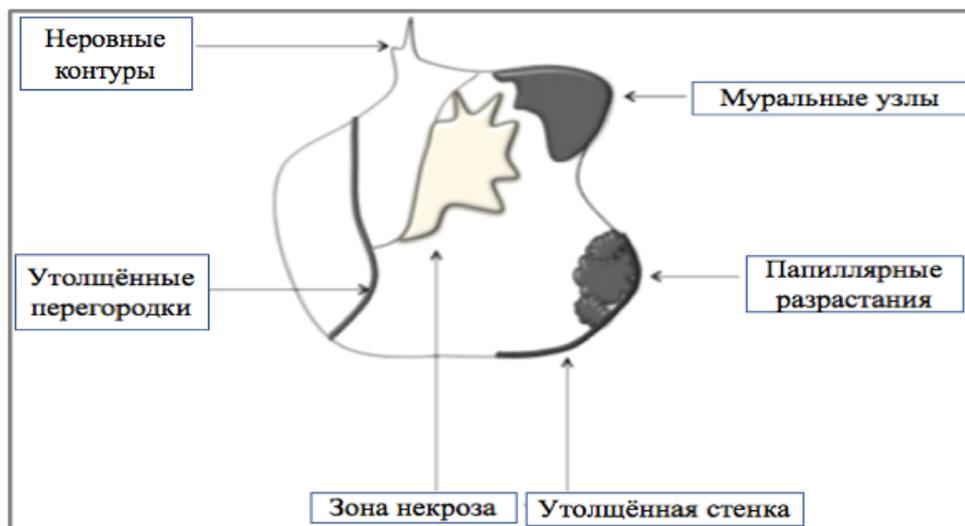


Рисунок 9 – Некоторые МР-признаки (указаны стрелками)

III. Используя изображения, полученные при вычитании МР-томограмм до и после введения МРКП, строили графики изменения интенсивности сигнала и его стандартного отклонения в зависимости от времени при динамической МРТ с КУ. По Т2-ВИ в трёх проекциях, ДВИ и ИКД карт осуществлялось уточнение расположения солидного компонента или пристеночных папиллярных разрастаний ОЯ. Для оценки параметров динамической МРТ с КУ в работу были включены 66 пациенток, из них 16 (24,2 %) – с доброкачественными ОЯ, 34 (51,6 %) – с злокачественными ОЯ, контрольная группа из 16 (24,2 %) здоровых пациенток без какой-либо патологии яичников. Анализ параметров динамической МРТ с КУ проводили по следующей схеме: на ДМР-изображениях выбирали срез, на котором одновременно визуализировались максимально однородные части солидного компонента и/или пристеночные папиллярные разрастания ОЯ и миометрий (как ткань для нормирования). Одну ROI, площадью до  $0,4 \text{ см}^2$ , помещали на солидный компонент ОЯ и/или пристеночные разрастания, а вторую – на миометрий (рисунок 10). Если пациентки имели двустороннее поражение с одинаковым морфологическим диагнозом, то выбиралась только одна из однородных частей солидного компонента без участков некроза. Когда ОЯ продемонстрировала одновременно солидную часть и пристеночные папиллярные разрастания, то выбирали один из наиболее однородных

компонентов ОЯ. Все вышеперечисленные компоненты ОЯ были отмечены как мягкотканый компонент ОЯ.

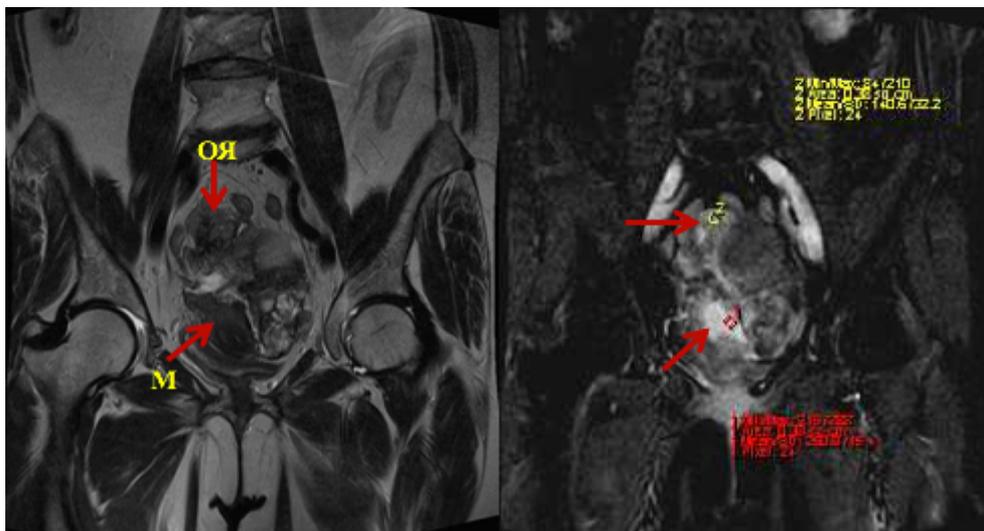


Рисунок 10 – Описание ROI. На коронарных T2-ВИ и динамической МРТ с КУ определяется объёмное образование яичников (красные стрелки). ROI были помещены на мягкотканый компонент ОЯ и на изменённую ткань миометрия

Полученные при динамической МРТ с КУ данные представляли в виде кривых в зависимости ИС от времени после введения МРКП с помощью приложения Mean Curve программного обеспечения МР-аппарата. Были получены 3 основных типа временных кривых ИС от времени после введения МРКП (рисунок 11):

- Кривые с постепенным монотонным увеличением ИС мягкотканного компонента ОЯ по сравнению с кривой неизменённой ткани миометрия, относили к I типу временных кривых ИС (рисунок А. 11).
- Кривые с умеренным начальным повышением ИС мягкотканного компонента ОЯ по сравнению с неизменённой тканью миометрия с последующим формированием плато, определяли как II тип временных кривых ИС (рисунок Б. 11).

- Быстрое и активное повышение временных кривых ИС мягкотканного компонента ОЯ, почти достигающее или опережающее ткань миометрия, расценивали как III тип временных кривых ИС (рисунок С. 12).

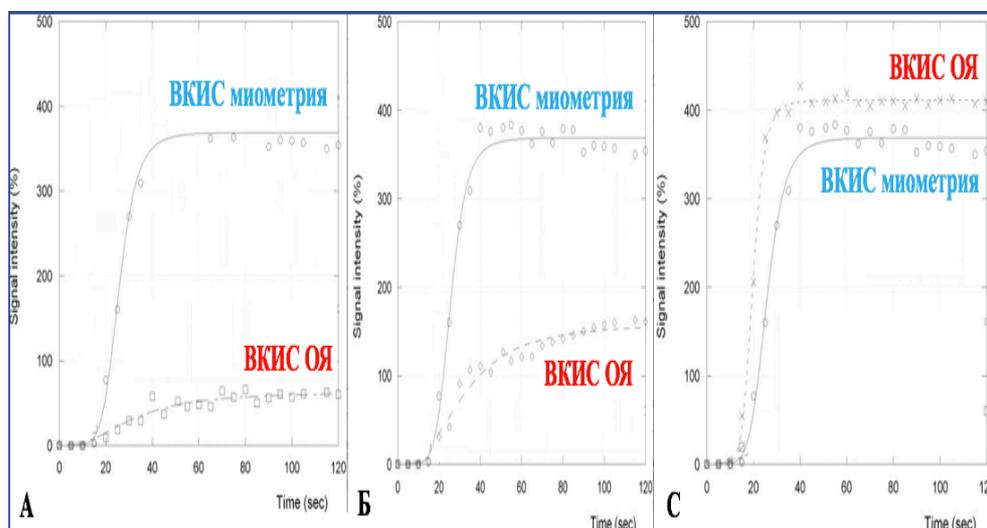


Рисунок 11 – Три типа временных кривых ИС по сравнению временными кривыми ИС от неизменённой ткани миометрия при динамической МРТ с КУ: А – I тип; Б – II тип; С – III тип (временные кривые ИС – ВКИС) [117]

При полуколичественном анализе динамической МРТ с КУ для построения фармакокинетической математической модели хода сигмоидных кривых по данным экспериментальных временных кривых ИС динамической МРТ с КУ использовали пакет программ Scikit-learn (v. 0.20.1 machine learning in Python). Расчёт параметров хода кривых использовали по модифицированной логистической функции вида  $EI(t) = A / (1 + (B / t)^C)$ , где  $A$  – это асимптотическая АУ МРКП,  $B$  – это период подъёма ИС на половину (ППИС),  $C$  – это МНК,  $D$  – константное значение степени (рисунок 12). Рассчитана НППК<sub>60</sub> после начала изменений ИС мягкотканного компонента ОЯ и миометрия.

Также получили параметры оценки динамической МРТ с КУ мягкотканного компонента ОЯ относительно аналогичных параметров миометрия:

- Коэффициент АУ (КАУ) – отношение АУ мягкотканого компонента ОЯ к АУ миометрия.
- Коэффициент ППИС (КППИС) – отношение ППИС мягкотканого компонента ОЯ к ППИС миометрия.
- Коэффициент МНК (КМНК) – отношение МНК мягкотканого компонента ОЯ к МНК миометрия.
- Коэффициент (КНППК<sub>60</sub>) – отношение НППК<sub>60</sub> мягкотканого компонента ОЯ к НППК<sub>60</sub> ткани миометрия.

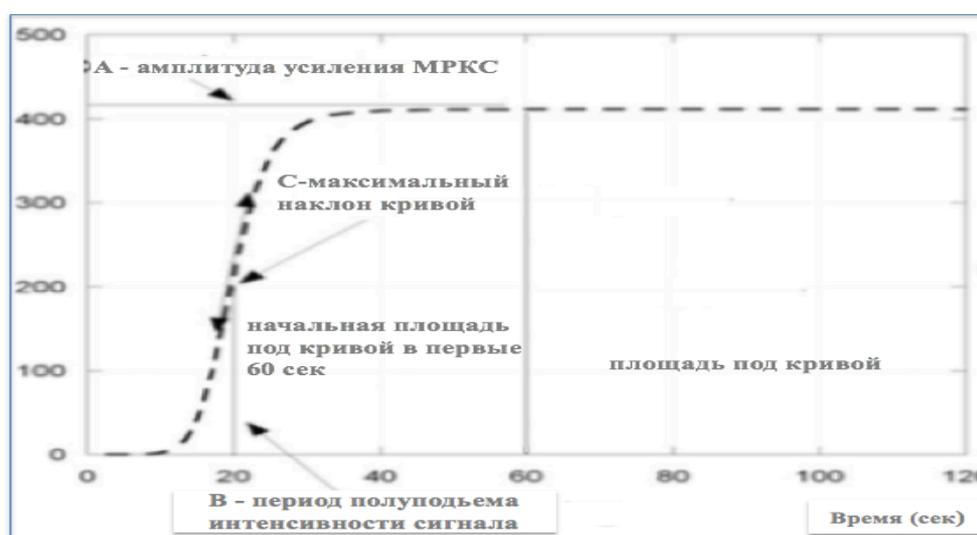


Рисунок 12 – Схема аппроксимации параметров временных кривых ИС после внутривенного введения МРКП при динамической МРТ с КУ  $EI(t) = A / (1 + (B/t)^c)$ , где  $A$  – асимптотическая АУ,  $B$  – период подъёма интенсивности сигнала на половину,  $D$  – константное значение степени формулы аппроксимации,  $C$  – максимальный наклон кривой, площадь под кривой, начальная площадь под кривой в течение первых 60 секунд

IV. Для разработки и обучения классификатора для оценки вероятности злокачественного характера ОЯ в работу были включены 117 пациенток с гистологически верифицированным диагнозом опухоль яичников, где из них 38 пациенток – с доброкачественными ОЯ и 79 пациенток – с злокачественными ОЯ (таблица 3).

На первом этапе с помощью врача-рентгенолога были анализированы следующие МР-критерия ОЯ:

1) Сигнальные характеристики отдельно кистозного и солидного компонентов ОЯ на T2-ВИ (ИС, аналогичная поперечно-полосатой мышце считалась гипоинтенсивной, аналогичная неизменённой ткани миометрия – изоинтенсивной, аналогичная содержимому мочевого пузыря – гиперинтенсивной), на T1-ВИ (ИС, аналогичная поперечно-полосатой мышце считалась гипоинтенсивной, аналогичная жировой клетчатке – гиперинтенсивной), на ДВИ с  $b = 1000$  (ИС, ниже или аналогичная содержимому мочевого пузыря, считалась гипоинтенсивной, выше, чем содержимое мочевого пузыря, – гиперинтенсивной).

2) Все вышеописанные МР-признаки ОЯ были собраны и обработаны с помощью традиционной МРТ.

3) Лабораторные данные пациенток с ОЯ были оценены.

4) Типы временных кривых ИС на динамической МРТ с КУ были определены. Все МР-признаки представлены в таблице 7.

Таблица 7 – МР-признаки для классификатора оценки вероятности злокачественного характера ОЯ

Сигнальные характеристики ОЯ на T1/T2-ВИ и ДВИ $b = 1000$	МР-признаки ОЯ	Типы динамических кривых ОЯ при динамической МРТ с КУ
T2-ВИ (гиперинтенсивный, изоинтенсивный и гипоинтенсивный МРС)	Характер поражения (одностороннее или двухстороннее)	I тип динамической кривой
T1ВИ (гипо- и гиперинтенсивный МРС)	Структура (кистозная, солидная и кистозно-солидная)	II тип динамической кривой

ДВИ b = 1000 (гипо и гиперинтенсивный МРС)	Максимальные диаметр ОЯ, диаметр отдельного наиболее крупного кистозного и солидного компонентов	III тип динамической кривой
	Поверхность и форма ОЯ	
	Однокамерный или многокамерный кистозный компонент ОЯ	
	Толщина стенки кисты (в мм)	
	Наличие септ, количество септ, толщина септ, контуры септ	
	Наличие депозитов и их размеры	
	Наличие жидкости в полости таза	

На втором этапе для каждого МР-признака были вычислены отношения правдоподобности для ПРТ и отношение правдоподобия для отрицательного результата теста (ОРТ) со степенью вероятности злокачественности. Далее выделено несколько МР-признаков с высокими значениями отношения правдоподобности для ПРТ для предсказания злокачественного процесса ОЯ.

С помощью полученных результатов на основе примера схем лексиконов BI-RADS и AMRSS в данной работе по данным 72 пациенток был создан и по данным 45 пациенток обучен классификатор для оценки вероятности злокачественного характера ОЯ со следующими 5 категориями: 1-я категория свидетельствовала об отсутствии какой-либо патологии яичников при комплексной МРТ; 2-я категория свидетельствовала о

доброкачественном генезе выявленной ОЯ; 3-я категория – о вероятности доброкачественного генеза выявленной ОЯ; 4-я категория – о неопределённой природе выявленной ОЯ; 5-я категория – о вероятности злокачественного генеза выявленной ОЯ.

На третьем этапе была построена многомерная модель интерпретации для сохранения в классификаторе наиболее значимых переменных. В работе использовали классификатор «решающее дерево», чтобы определить для каждой характеристики МР-изображения точку отсечения, которая оптимально разделяет все массы на доброкачественные или злокачественные, и для выбора переменной, которая показала наилучшие результаты. В ходе оптимизации алгоритм многократно берёт полученные подгруппы и повторяет процесс для каждой из них, пока дополнительное разделение не будет оправдано: либо субпопуляция содержит один класс индивидуумов, либо субпопуляция слишком мала, чтобы подразделить заново.

В работе использовалась реализация алгоритма из библиотеки с открытым исходным кодом Scikit-learn v. 0.23.1 для свободно распространяемого языка программирования Python v. 3.7 (Python Software Foundation). При создании каждого «решающего дерева» мы присваивали равные априорные вероятности двум когортам (доброкачественные и злокачественные) и равные затраты на неправильную классификацию. Истинно-положительный результат был определён как злокачественное поражение, которое было правильно классифицировано, а истинно-отрицательный результат был определён как доброкачественное поражение, которое было правильно классифицировано. Ложно-положительный результат был определён как доброкачественное поражение, которое было неправильно классифицировано, а ложно-отрицательный результат был определён как злокачественное поражение, которое было неправильно классифицировано. Для подсчёта р-значений в U-критерии Манна-Уитни и критерии Фишера использовалась библиотека с открытым исходным кодом Statsmodels v. 0.11.1 для свободно распространяемого языка

программирования Python v. 3.7 (Python Software Foundation); статистически значимыми различиями считали различия  $p < 0,05$ .

V. В группе для оценки местного распространения РЯ включены 56 пациенток. Целью исследования являлось определение по данным комплексной МРТ факта о наличии или отсутствии распространения опухолевой ткани на такие важные структуры, как: тело и шейка матки, прямая кишка, ректосигмоидный переход, сигмовидная кишка, боковые стенки таза, передняя брюшная стенка, стенки мочевого пузыря, листки брюшины в области прямокишечно-маточного пространства и пузырно-маточного пространства, мезоректальная фасция и клетчатка, брыжейка тонкой и толстой кишки, большой сальник. В последствии производилось сопоставление полученных данных с результатами патоморфологического исследования с помощью диагностических показателей (чувствительность, специфичность, ППЦ и ОПЦ).

VI. В рамках данной работы было обследовано 26 пациенток с рецидивом РЯ. Всем пациенткам с рецидивом основного заболевания было проведено повторное хирургическое лечение или лапароскопическая диагностика с последующей патоморфологической верификацией.

У 26 пациенток были проанализированы следующие МР-признаки: наличие и отсутствие кистозного или солидного компонента, количество очагов (единичные или множественные), минимальный и максимальный размер очагов, поверхность очагов (ровная и бугристая), форма (округлая/овальная или неправильная), структура (кистозная, кистозно-солидная или солидная). Проведена оценка сигнальных характеристик на T1-ВИ, T2-ВИ, ДВИ с  $b = 1000$  (низкий или высокий МРС) и вычисление значений ИКД. Также проведён анализ накопления МРКП (менее интенсивное и более интенсивное накопление МРКП) в очагах. Кроме этого, было определено, где наиболее часто локализовались очаги.

Исследование проходило в соответствии с утверждёнными научными планами рентгенологического отделения НИИ клинической и

экспериментальной радиологии ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава России, поэтому все включаемые в исследование пациентки подписывали протокол информированного согласия об участии в этом проекте.

### **2.3. Подготовка женщин для проведения МРТ органов большого и малого таза**

При назначении МРТ пациенток подробно инструктировали о цели исследования, методе, возможных побочных эффектах, возможном риске и ожидаемых результатах.

После обязательной оценки всех возможных противопоказаний пациенток к проведению МРТ назначали 2-дневную диету с запретом на продукты, содержащие большое количество белка и клетчатки, и другие газообразующие продукты. За день до исследования пациентки должны были разово принять слабительное средство в стандартной дозе и/или не менее чем за 12 часов до исследования, очищающую клизму. В день исследования: лёгкий завтрак, богатый углеводами, с минимальным количеством жидкости, но не позже, чем за 3 часа до исследования. При отсутствии в анамнезе запоров за 10–15 мин до исследования пациентки принимали антиперистальтическое средство (м-холиноблокатор гиосцина-бутилбромид) «Бускопан» (BoehringerIngelheim, Германия) в дозе 10 мг. При наличии запоров – спазмолитическое средство дротаверин – «Но-Шпа» (ГНЦ «НИОПИК», Россия) в дозе 40–80 мг. Исследование проводили при малом или среднем наполнении мочевого пузыря, объясняли необходимость сохранения неподвижности. В руку пациентки предлагалась «сигнальная груша» для односторонней связи с врачом для экстренных случаев. Для проведения динамической МРТ с КУ всем пациенткам в локтевую вену ставится пластиковый внутривенный катетер (канюля) калибром 18G – 20G. Возможно также использование вен кисти или подключичного, яремного катетера, но в этом случае должны быть внесены изменения в методику введения

контрастного вещества (коррекция скорости и времени его введения, особенно времени задержки между введением МРКП и началом исследования, – обычно 20 сек).

#### **2.4. Статистическая обработка данных**

Статистическая обработка данных производилась с помощью программного пакета StatSoft Statistica 10, Addinsoft XLSTAT. Помимо описательной статистики, для подсчёта р-значений в U-критерии Манна-Уитни и критерии Фишера использовалась библиотека с открытым исходным кодом Statsmodels v. 0.11.1 для свободно распространяемого языка программирования Python v. 3.7 (Python Software Foundation); статистически значимыми различиями считали различия с  $p < 0,05$ .

Для создания классификатора оценки вероятности злокачественного характера ОЯ статистическая обработка данных производилась с помощью программных пакетов с открытым исходным кодом Scikit-learn v. 0.23.1 (для построения и обучения классификатора «решающее дерево») и Statsmodels v. 0.11.1 (для подсчёта р-значений в U-критерии Манна-Уитни при сравнении непрерывно распределённых переменных и в критерии Фишера при сравнении категориальных переменных). Для сравнения долей был использован критерий хи-квадрат, реализованный в библиотеке Scipy v. 1.0.0. Данные программные пакеты распространяются в виде модулей для языка программирования с открытым исходным кодом Python v. 3.7 (Python Software Foundation).

Построение «решающего дерева» производилось до максимальной глубины (максимального разделения) при обучении с целью выделения наиболее значимых прогностических факторов. При разработке шкалы оценки вероятности злокачественности ОЯ глубина «решающего дерева» ограничивалась тремя разделениями для упрощения интерпретируемости модели. В качестве метрики разбиения использовалась перекрестная

энтропия. При оценке модели с помощью ROC-кривой оценивалась площадь (AUC) под каждым графиком по градации.

Проводился расчёт чувствительности, специфичности, общей диагностической точности, ППЦ и ОПЦ.

**Бинарная логистическая регрессия** [86] – вид логистической регрессии с дихотомическим откликом. Позволяет связать бинарную переменную с несколькими независимыми переменными путём создания статистической модели и подгонки её данных к логистической кривой. Позволяет работать с независимыми переменными, имеющими любой вид распределения, в том числе и с качественными переменными.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Критерии дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей яичников с помощью МРТ

На основе данных исследований 117 пациенток с гистологически верифицированным диагнозом опухоль яичников на традиционных МР-последовательностях (T2-ВИ и T1-ВИ с/без подавления сигнала от жировой ткани) были оценены следующие МР-признаки: односторонний или двусторонний характер поражения; преимущественная структура (кистозная, солидная и кистозно-солидная); максимальный диаметр ОЯ; диаметр отдельного наиболее крупного кистозного и солидного компонентов; поверхность ОЯ (ровная или бугристая); форма (овальная/округлая или неправильная); однокамерный или многокамерный кистозный компонент ОЯ; толщина стенки кисты (в мм); наличие накопления МРКП стенкой кисты; наличие септ; количество септ (отсутствие септ, меньше 3 или больше 3 «сгруппированных»); толщина септ (в мм); контуры септ (1 – ровные, 2 – неровные); наличие опухолевых депозитов и их размеры; наличие жидкости в малом тазу. Подробные результаты МР-признаков представлены в таблицах 8–11 и рисунках 13, 14.

Таблица 8 – МР-признаки ОЯ по данным традиционной МРТ в группах доброкачественных и злокачественных ОЯ (ДОЯ и ЗОЯ)

МР-признаки	ДОЯ (n = 38) (32,5 %)	ЗОЯ (n = 79) (67,5 %)	p value
Структура ОЯ			
Кистозная	11 (28,9 %)	0 (0 %)	0,001
Кистозно-солидная	9 (23,7 %)	70 (88,6 %)	0,001
Солидная	18 (47,4 %)	9 (11,4 %)	0,001
Поражение ОЯ			
Одностороннее	31 (81,6 %)	19 (24,1 %)	0,001

Двухстороннее	7 (18,4 %)	60 (75,9 %)	0,001
Поверхность			
Ровная	37 (97,4 %)	19 (24,1 %)	0,005
Бугристая	1 (2,6 %)	60 (75,9 %)	0,005
Формы ОЯ			
Округлая/овальная	29 (76,3 %)	14 (17,7 %)	0,01
Неправильная	9 (23,7 %)	65 (82,3 %)	0,01
Наличие депозитов в полости таза			
Присутствуют	0 (0 %)	36 (45,6 %)	0,001
Отсутствуют	38 (100 %)	43 (54,4 %)	0,001
Наличие жидкости в полости таза			
Присутствуют	4 (10,5 %)	50 (63,3 %)	0,001
Отсутствуют	34 (89,5 %)	29 (36,7 %)	0,001

Анализ данных, полученных в настоящем исследовании, показал наличие статистически достоверного различия между доброкачественными и злокачественными ОЯ по следующим МР-признакам: односторонний или двусторонний характер поражения; преимущественная структура; максимальный диаметр ОЯ; диаметр отдельного солидного компонента ОЯ (рисунок 13); поверхность и форма ОЯ; количество кистозных камер; количество и контуры септ; наличие депозитов; наличие жидкости в полости таза. Однако не было выявлено статистически значимого различия между доброкачественными и злокачественными ОЯ по следующим признакам: диаметр отдельного кистозного компонента ОЯ; толщина стенки кисты; наличие накопления МРКП стенкой кисты; наличие септ; толщина септ (таблицы 8, 11).

Таблица 9 – МР-признаки ОЯ по данным традиционной МРТ в группах доброкачественных и злокачественных ОЯ (ДВИ и ЗОЯ) ( $x - p > 0,05$ )

МР-признаки	ДОЯ (n = 20)	ЗОЯ (n = 70)	p value
-------------	--------------	--------------	---------

	(52,6 %)	(88,6 %)	
Наличие накопления МРКП стенкой кистозного компонента ОЯ			
Присутствует	16 (80 %)	61 (87,1 %)	x
Отсутствует	4 (20 %)	9 (12,8 %)	x
Наличие септ в кистозном компоненте ОЯ			
Присутствуют	10 (50 %)	51 (72,8 %)	x
Отсутствуют	10 (50 %)	19 (27,2 %)	x
Количество септ в кистозном компоненте ОЯ			
Отсутствуют септы	11 (55 %)	19 (27,1 %)	0,005
Меньше 3	7 (35 %)	20 (28,6 %)	0,005
Равно или больше 3	2 (10 %)	31 (44,3 %)	0,005
Количество камер в кистозном компоненте			
Однокамерные	11 (55 %)	15 (21,4 %)	0,003
Многокамерные	9 (45 %)	55 (78,6 %)	0,003
Контуры септ в кистозном компоненте ОЯ			
Ровные контуры	8 (40,0 %)	11 (15,7 %)	0,001
Неровные контуры	1 (5 %)	40 (57,1 %)	0,001

Таблица 10 – Диаметр отдельного наиболее крупного кистозного и солидного компонентов ОЯ по данным традиционной МРТ в группах доброкачественных и злокачественных ОЯ (ДОЯ и ЗОЯ) (x – p > 0,05, стандартное отклонение – СО)

	1-й квартиль	Медиана	3-й квартиль	СО	p value

Диаметр кистозного компонента ОЯ					
ДОЯ	2,82 см	4,85 см	7,16 см	3,12 см	x
ЗОЯ	2,50 см	4,88 см	8,03 см	4,24 см	
Диаметр солидного компонента ОЯ					
ДОЯ	2,19 см	2,97 см	4,47 см	3,22 см	0,007
ЗОЯ	3,19 см	4,87 см	7,36 см	3,03 см	

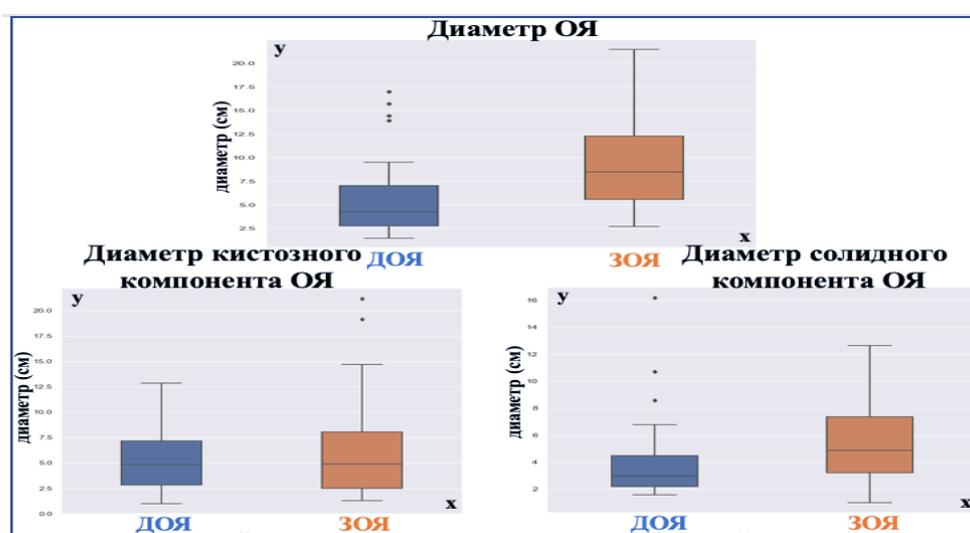


Рисунок 13 – Диаграмма размаха. Общий диаметр ОЯ, диаметр отдельного наиболее крупного кистозного и солидного компонентов ОЯ по данным традиционной МРТ в группах доброкачественных и злокачественных ОЯ (ДОЯ и ЗОЯ). Ось у – диаметр (см), ось x – группы ДОЯ и ЗОЯ

Таблица 11 – Толщина септ и стенки кистозного компонента ОЯ по данным традиционной МРТ в группах доброкачественных и злокачественных ОЯ (ДОЯ и ЗОЯ) ( $x - p > 0,05$ , стандартное отклонение – СО)

	1-й квартиль	Медиана	3-й квартиль	СО	p value
Толщина септы					
ДОЯ	1,4 мм	1,7 мм	2,0 мм	0,9 мм	x
ЗОЯ	1,7 мм	2,1 мм	2,4 мм	0,8 мм	

Толщина стенки кистозного компонента ОЯ					
ДОЯ	1,6 мм	2,1 мм	2,7 мм	0,6 мм	x
ЗОЯ	2,0 мм	2,3 мм	2,7 мм	0,5 мм	

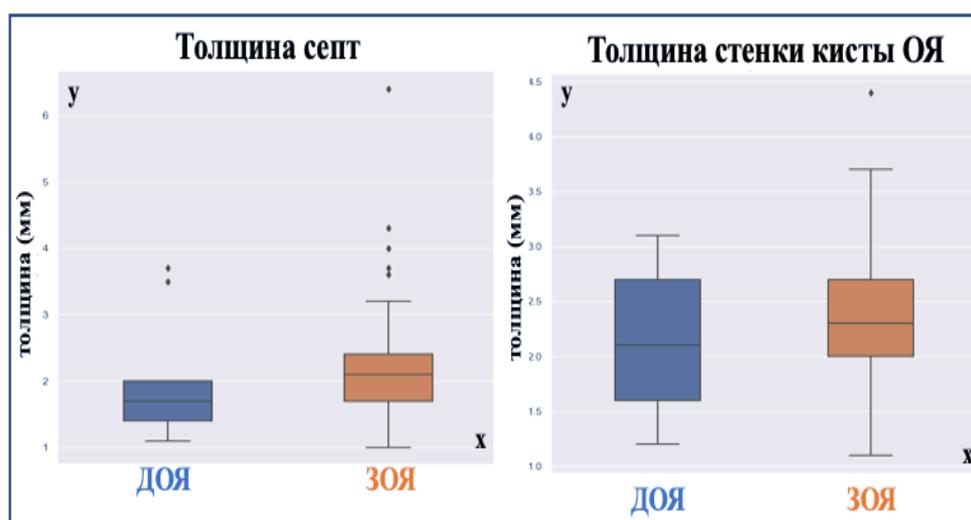


Рисунок 14 – Диаграмма размаха. Толщина септ и стенки кистозного компонента ОЯ по данным традиционной МРТ в группах доброкачественных и злокачественных ОЯ (ДОЯ и ЗОЯ). Ось у – толщина (мм), ось х – группы ДОЯ и ЗОЯ

Исходя из таблиц 8–11, можно сделать вывод, что для злокачественных ОЯ наиболее часто были характерны такие МР-признаки, как кистозно-солидная структура, двустороннее поражение, бугристая поверхность, неправильная форма, более крупные размеры ОЯ (медиана: злокачественная ОЯ – 8,48 см, доброкачественная ОЯ – 4,27 см,  $p < 0,0002$ ), многокамерный кистозный компонент злокачественных ОЯ. Также по частоте встречаемости у злокачественных ОЯ наиболее часто визуализировались множественные (сгруппированные) септы с неровными контурами. Кроме этого, злокачественные ОЯ часто сопровождалось наличием жидкости в полости таза и опухолевых депозитов по тазовой брюшине (рисунки 15, 16). Размеры

опухолевых депозитов варьировались: минимальный размер депозитов составил (медиана) 5,05 мм, и максимальный размер (медиана) – 19,9 мм.

Доброкачественные ОЯ наиболее часто характеризовались солидной или кистозной структурой, односторонним поражением, небольшими размерами, с ровной поверхностью, овальной/округлой формой, однокамерным кистозным компонентом, отсутствием или наличием менее трёх септ с чёткими контурами (рисунок 17, 18).

При разделении пациенток с злокачественными ОЯ на первично злокачественные ОЯ и метастатически поражённые яичники было выявлено статистически значимое различие по следующим МР-признакам: наличие депозитов, наличие септ, контуры септ, толщина стенки кисты. Но не было получено статистически значимого различия между первично злокачественными ОЯ и метастатически поражёнными яичниками по следующим МР-признакам: поверхность и форма ОЯ, количество кистозных камер, наличие накопления МРКП стенкой кисты, наличие жидкости в малом тазу (таблицы 12–14), общий размер (первично злокачественные ОЯ – медиана 9,26 см, и метастатически поражённые яичники – медиана 7,72 см).

Таблица 12 – МР-признаки ОЯ по данным традиционной МРТ в группах первично злокачественных ОЯ и метастатически поражённых яичников (ПЗОЯ и МПЯ) ( $\chi - p > 0,05$ )

МР-признаки	ПЗОЯ (n = 56) (70,8 %)	МПЯ (n = 23) (29,2 %)	p value
Структура ОЯ			
Кистозно-солидная	51 (91,1 %)	19 (82,6 %)	x
Солидная	5 (8,9 %)	4 (17,4 %)	
Поражение ОЯ			
Одностороннее	13 (23,3 %)	5 (21,8 %)	x
Двухстороннее	43 (76,7 %)	18 (78,2 %)	
Поверхность			

Ровная	11 (19,7 %)	8 (34,8 %)	x
Бугристая	45 (80,3 %)	15 (65,2 %)	
Формы ОЯ			
Округлая/овальная	7 (12,5 %)	7 (30,4 %)	x
Неправильная	49 (87,5 %)	16 (69,6 %)	
Наличие депозитов в полости таза			
Присутствуют	31 (55,3 %)	5 (21,7 %)	0,006
Отсутствуют	25 (44,7 %)	18 (78,3,4 %)	
Наличие жидкости в полости таза			
Присутствует	36 (64,3 %)	14 (60,8 %)	x
Отсутствует	20 (35,7 %)	9 (39,2 %)	

При сравнении МР-признаков между первично злокачественными ОЯ и метастатически поражёнными яичниками, для первично злокачественных ОЯ наиболее характерно наличие множественных неровных септ, более крупные размеры кистозного компонента ОЯ, более утолщённая стенка кистозного компонента ОЯ и наличие депозитов.

Таблица 13 – МР-признаки ОЯ по данным традиционной МРТ между первично злокачественными ОЯ и метастатически поражёнными яичниками (ПЗОЯ и МПЯ) ( $x - p > 0,05$ )

МР-признаки	ПЗОЯ (n = 51) (91,1 %)	МПЯ (n = 19) (82,6 %)	p value
Наличие накопления МРКП стенкой кистозного компонента ОЯ			
Присутствует	45 (80 %)	16 (87,1 %)	x
Отсутствует	6 (20 %)	3 (12,8 %)	

Наличие септ в кистозном компоненте ОЯ			
Присутствуют	41 (72,8 %)	10 (50 %)	0,012
Отсутствуют	10 (27,2 %)	9 (50 %)	
Количество септ в кистозном компоненте ОЯ			
Отсутствуют септы	10 (19,5 %)	9 (47,3 %)	0,02
Меньше 3	16 (31,4 %)	4 (21,1 %)	
Равно или больше 3	25 (49,1 %)	6 (31,6 %)	
Количество кистозных камер			
Однокамерные	11 (21,6 %)	4 (21,1 %)	x
Многокамерные	40 (78,4 %)	15 (78,9 %)	
Контуры септ в кистозном компоненте ОЯ			
Ровные	8 (15,7 %)	3 (15,7 %)	0,021
Неровные	33 (64,7 %)	7 (57,2 %)	

Таблица 14 – Толщина стенок кисты и кистозного компонента ОЯ по данным традиционной МРТ между первично злокачественными ОЯ и метастатически пораженными яичниками (ПЗОЯ и МПЯ) (стандартное отклонение – СО)

	1-й квартиль	Медиана	3-й квартиль	СО	p value
Толщина стенок кисты или кистозного компонента ОЯ					
ПЗОЯ	1,8 мм	2,2 мм	2,7 мм	0,9 мм	0,009
МПЯ	1,5 мм	1,7 мм	2,3 мм	0,9 мм	

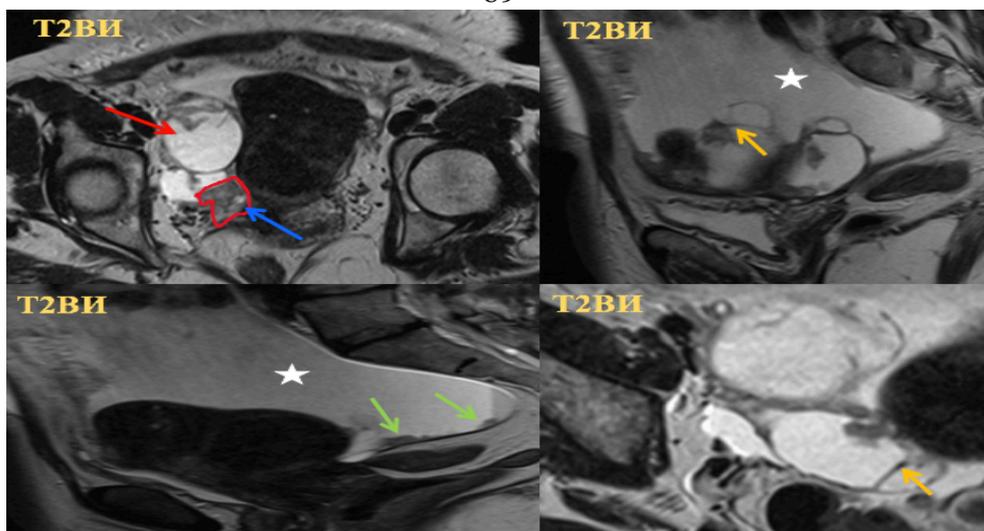


Рисунок 15 – Женщина 56 лет, серозная карцинома яичников. МРТ органов малого таза в аксиальной и сагиттальной проекциях: на T2-ВИ определяется объёмное образование кистозно-солидной структуры (красная и голубая стрелка), с множественными утолщёнными септами (оранжевая стрелка). Также отмечается жидкость в полости таза (звезда) и депозиты (зелёная стрелка)

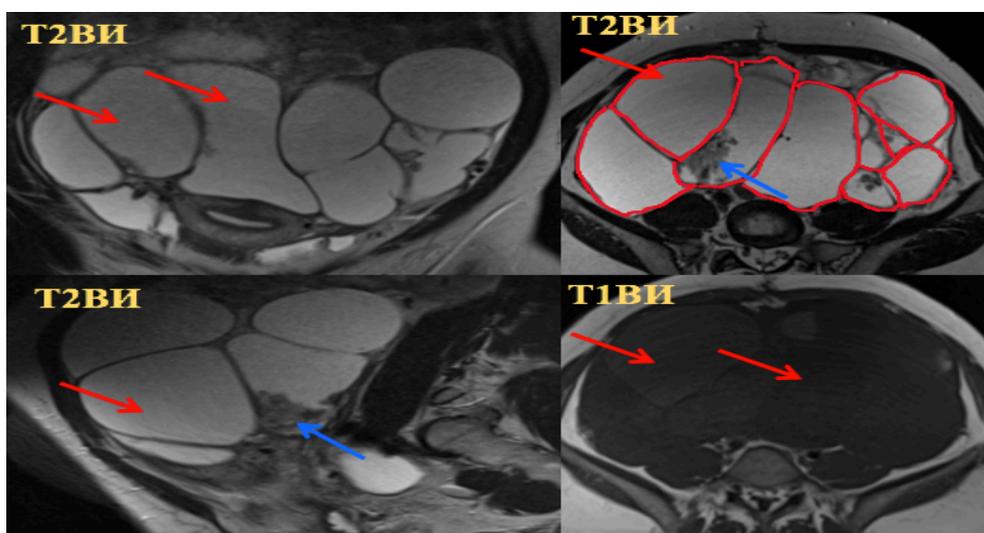


Рисунок 16 – Женщина 60 лет, эндометриоидная карцинома яичников. МРТ органов малого таза в аксиальной и сагиттальной проекциях: на T2/T1ВИ определяются многокамерные кистозные образования обоих яичников (красная стрелка) с множественными папиллярными разрастаниями (голубая стрелка) и септами

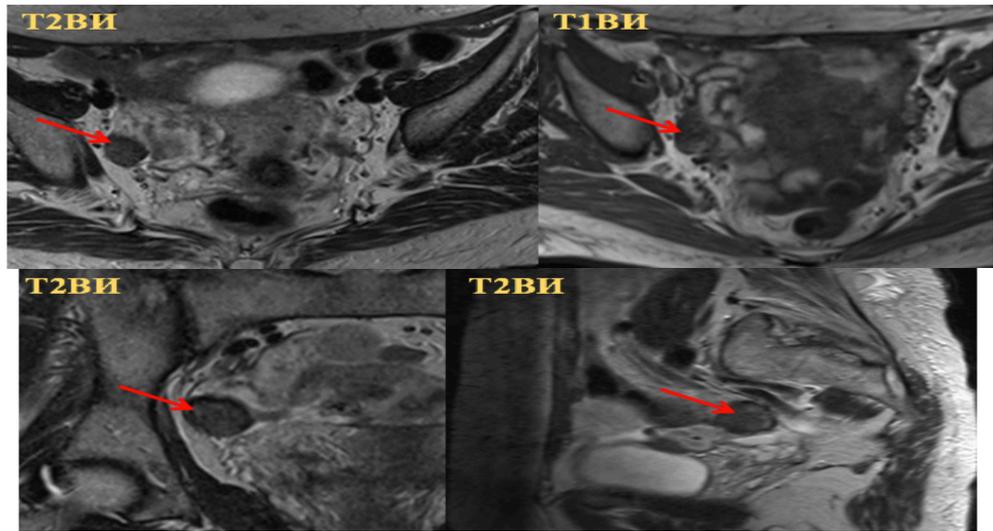


Рисунок 17 – Женщина 46 лет, текома правого яичника. МРТ органов малого таза в аксиальной, сагиттальной и коронарной проекциях: на T2/T1ВИ определяется солидное образование правого яичника (красная стрелка)

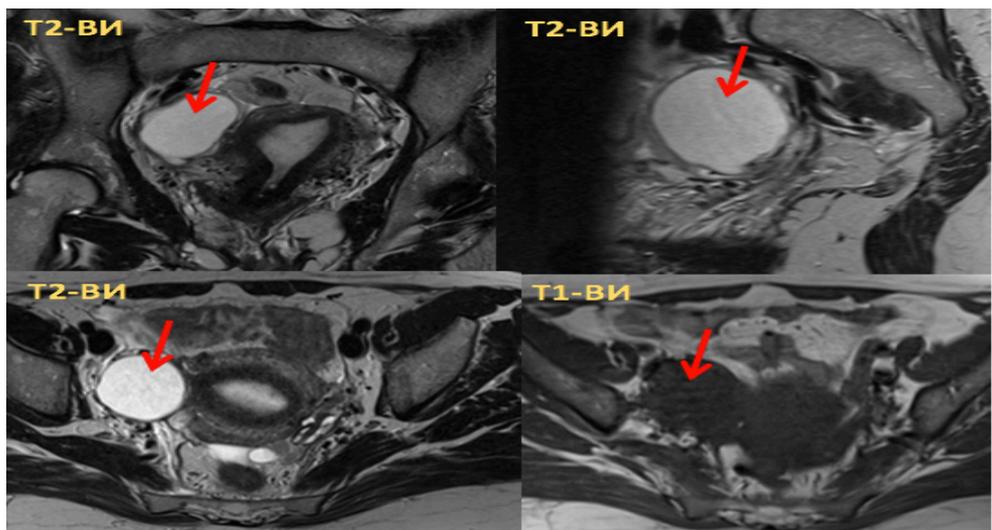


Рисунок 18 – Женщина 59 лет, серозная цистаденома правого яичника. МРТ органов малого таза в аксиальной и сагиттальной проекциях: на T2/T1ВИ определяется кистозное образование правого яичника (красная стрелка), округлой формы, с чёткими и ровными контурами

### 3.2. Возможности традиционных и функциональных методов МРТ в комплексной диагностике ОЯ

#### 3.2.1. Результаты оценки сигнальных характеристик доброкачественных и злокачественных ОЯ на T1-ВИ, T2-ВИ, ДВИ и значения ИКД

Оценка проведена у 21 (25 %) случая с доброкачественными ОЯ и 63 (75 %) случаев с злокачественными ОЯ, из них в доброкачественных ОЯ кистозный компонент отмечался в 10 из 21 (47,6 %) случая, в злокачественных ОЯ – в 57 из 63 (90,4 %) случаев. Значения МРС на T2-ВИ и ДВИ ( $b = 1000$ ) кистозного компонента ОЯ отображены в таблице 15 и представлены на рисунке 19. Кистозный компонент ОЯ имел высокий МРС по отношению к миометрию на T2-ВИ и низкий на ДВИ ( $b = 1000$ ) при высоких значениях ИКД. Среднее значение ИКД для содержимого кистозного компонента в группе доброкачественных ОЯ было  $1,4 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ , в группе злокачественных ОЯ –  $1,6 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  (рисунок 20). Статистически значимого различия ИС на T2-ВИ и ДВИ ( $b = 1000$ ), а также значений ИКД для содержимого кистозного компонента между группами доброкачественными и злокачественными ОЯ выявлено не было.

Таблица 15 – Сравнение ИС на T2-ВИ и ДВИ ( $b = 1000$ ) содержимого кистозного компонента ОЯ в группах доброкачественных и злокачественных ОЯ (ДОЯ и ЗОЯ) (максимальное значение – макс., минимальное значение – мин., стандартное отклонение – СО,  $x - p > 0,05$ )

	n	Мин.	Медиана	Макс.	СО	p value
МРС на T2-ВИ	ДОЯ (n = 10)	476,9	790,8	1314,2	255,2	x
	ЗОЯ (n = 57)	417,2	821,2	1339,5	52,5	x
МРС на ДВИ	ДОЯ (n = 10)	22,0	37,98	92,2	20,0	x
	ЗОЯ (n = 57)	17,2	33,1	56,4	9,8	x
Значения ИКД	ДОЯ (n = 10)	271,5	1438,0	2659,8	655,5	x
	ЗОЯ (n = 57)	766,7	1686,5	2825,8	663,2	x

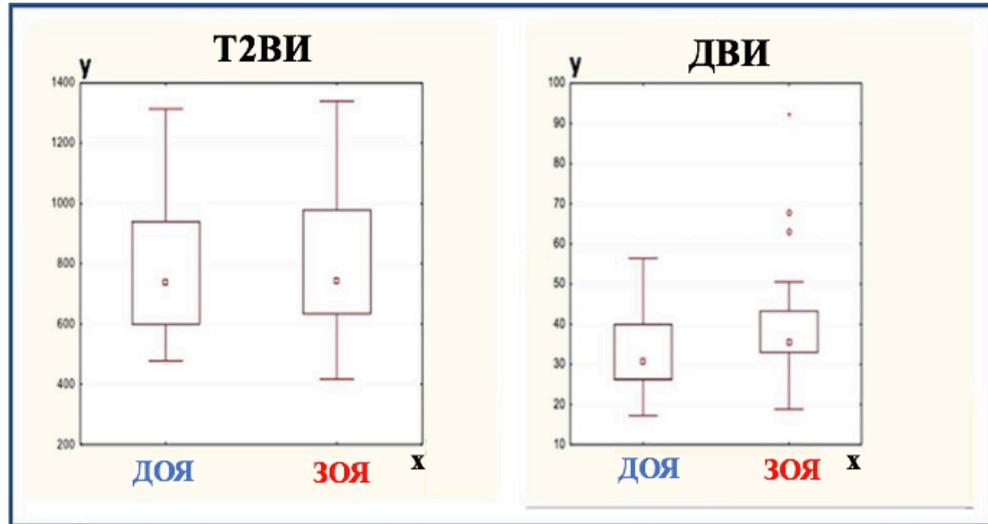


Рисунок 19 – Сравнение ИС на Т2-ВИ и ДВИ ( $b = 1000$ ) кистозных компонентов доброкачественных и злокачественных ОЯ (ДОЯ и ЗОЯ). Ось  $y$  – значения ИС на Т2-ВИ и ДВИ ( $b = 1000$ ), ось  $x$  – группы ДОЯ и ЗОЯ

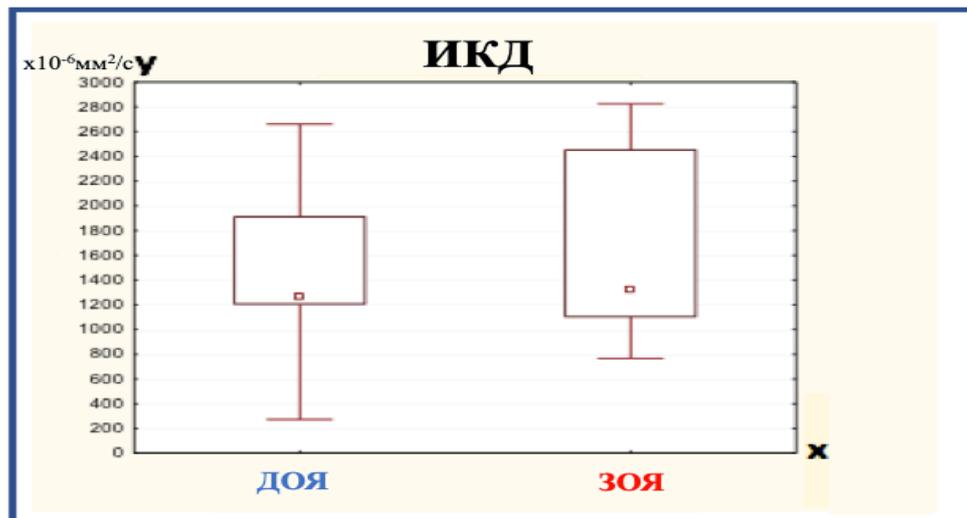


Рисунок 20 – Сравнение значений ИКД кистозного компонента ОЯ между группами доброкачественными и злокачественными ОЯ (ДОЯ и ЗОЯ). Ось  $y$  – значения ИКД ( $\times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$ ), ось  $x$  – группы ДОЯ и ЗОЯ

Также статистически значимого различия не было выявлено между кистозными компонентами доброкачественных и злокачественных ОЯ на Т1-ВИ (рисунок 22, таблица 16). Хотя при включении в группу доброкачественных ОЯ эндометриоидных кист и тератом (18 случаев) в работе выявлено статистически достоверное различие между

доброкачественными и злокачественными ОЯ ( $p = 0,03$ ), что объясняется тем, что эндометриоидные кисты и тератомы имели высокий МРС по сравнению с кистозным компонентом злокачественных ОЯ, у которых отмечался низкий МРС (рисунок 21, таблица 16).

Таблица 16 – Сравнение ИС на Т1-ВИ содержимого кистозного компонента ОЯ в группах доброкачественных и злокачественных ОЯ (ДОЯ и ЗОЯ) (максимальное значение – макс., минимальное значение – мин., стандартное отклонение – СО  $x - p > 0,05$ )

	n	Мин.	Медиана	Макс.	СО	p value
МРС на Т1-ВИ (с эндометриоидными кистами и тератомами)	ДОЯ (n = 18)	66,9	361,5	974,0	261,4	0,03
	ЗОЯ (n = 57)	47,0	217,1	1132,8	173,0	0,03
МРС на Т1-ВИ (без эндометриоидных кист и тератом)	ДОЯ (n = 10)	66,9	206,4	485,3	122,4	x
	ЗОЯ (n = 57)	47,0	217,1	1132,8	173,0	x

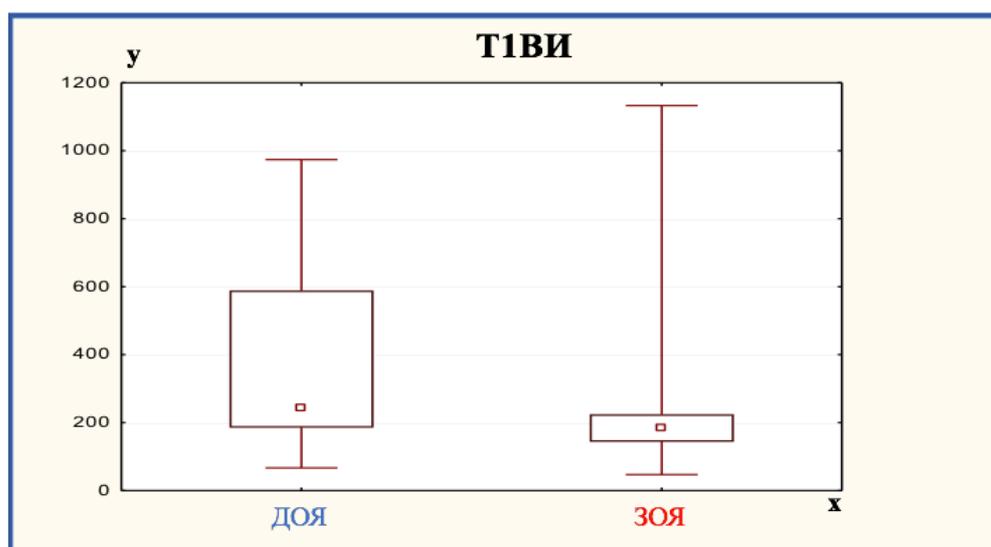


Рисунок 21 – Сравнение ИС на Т1-ВИ кистозных компонентов доброкачественных ОЯ (включая эндометриоидные кисты и тератомы) и

злокачественных ОЯ (ДОЯ и ЗОЯ). Ось у – значения ИС на Т1ВИ, ось х – группы ДОЯ и ЗОЯ

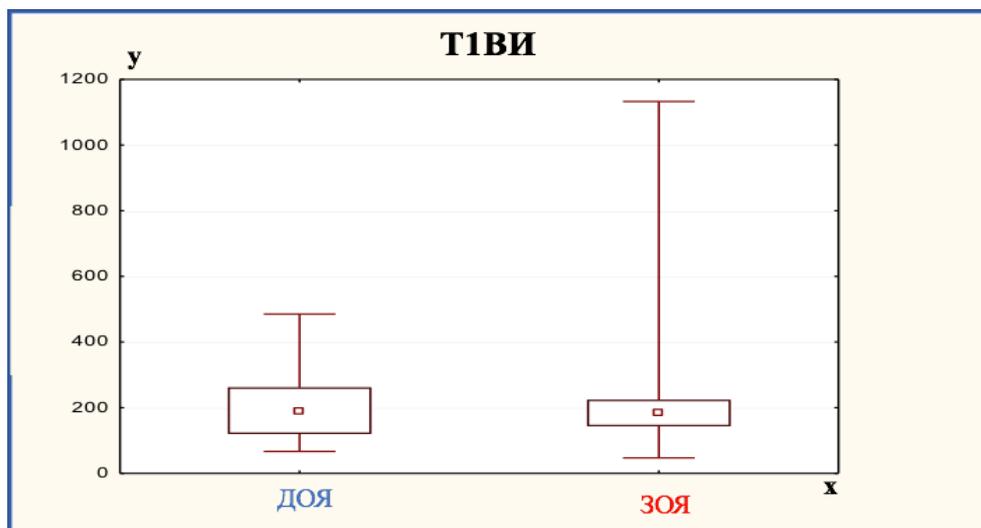


Рисунок 22 – Сравнение ИС на Т1-ВИ кистозных компонентов доброкачественных (без эндометриоидных кист и тератом) и злокачественных ОЯ (ДОЯ и ЗОЯ). Ось у – значения ИС на Т1-ВИ, ось х – группы ДОЯ и ЗОЯ

В злокачественных ОЯ солидный компонент присутствовал в 62 из 63 (98,4 %) случаев и у доброкачественных ОЯ отмечался в 15 из 29 (51,7 %) случаев. Анализ ИС на Т2-ВИ, ДВИ и значения ИКД в солидном компоненте ОЯ отображены в таблицах 17, 19, 20 и рисунках 23, 25, 26, 27, 28. Получено статистически достоверное различие  $ИС_{отн}$  (ИС, нормированное к ИС миометрия) на Т2-ВИ солидного компонента ОЯ между группами доброкачественных и злокачественных ОЯ ( $p < 0,001$ ) (таблица 17), при отсутствии статистически значимых различий  $ИС_{отн}$  на Т2-ВИ солидного компонента ОЯ между первичными злокачественными ОЯ и метастатически поражёнными яичниками. В 13 (44,8 %) случаях доброкачественных ОЯ и у 1 (1,7 %) пациентки с злокачественными ОЯ не имелось солидного компонента.

Таблица 17 – Оценка ИС на T2-ВИ солидного компонента ОЯ, нормированного к МРС ткани миометрия, в группах доброкачественных и злокачественных ОЯ (ДОЯ и ЗОЯ)

n	«Низкий» МРС	«Промежуточный» МРС	«Высокий» МРС	p value
ДОЯ (n = 15) (51,7 %)	10 (66,7 %)	2 (13,3 %)	3 (20 %)	0,001
ЗОЯ (n = 62) (98,4 %)	0 (0 %)	15 (24,2 %)	47 (75,8 %)	

По результатам ROC-анализа,  $IS_{отн}$  солидных компонентов ОЯ, равная 0,94, может быть оптимальным пороговым значением дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных ОЯ с чувствительностью 91 %, специфичностью 80 %, ППЦ 95 % и ОПЦ 70 %. Для получения численного значения клинической значимости теста рассчитана наибольшая площадь под ROC-кривой AUC. AUC составила 0,87, что соответствует тесту очень хорошего качества по экспертной шкале (рисунок 23).

В этой работе не было выявлено статически значимого различия между солидными компонентами доброкачественных и злокачественных ОЯ на T1-ВИ (рисунок 24, таблица 18).

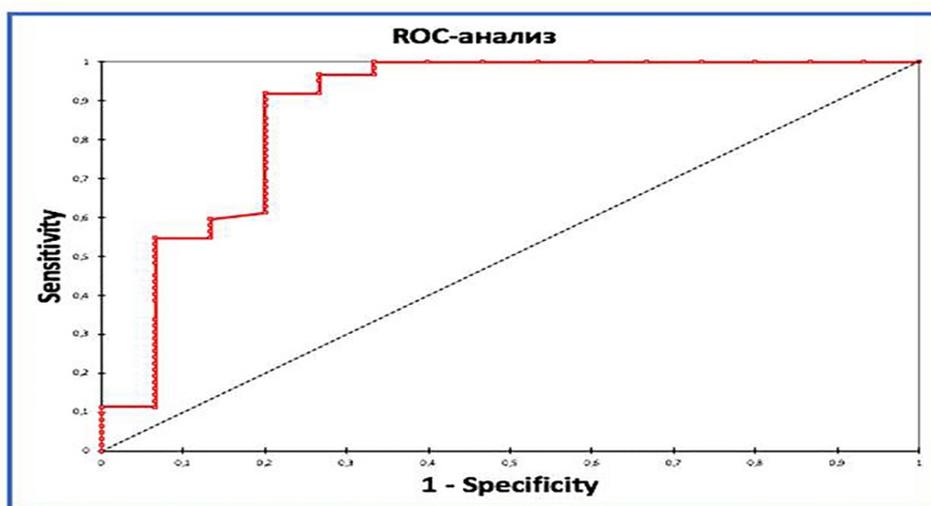


Рисунок 23 – Результаты ROC-анализа ИС<sub>отн</sub> солидного компонента ОЯ на T2-ВИ в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных ОЯ

Таблица 18 – Оценка ИС на T1-ВИ солидного компонента ОЯ, в группах доброкачественных и злокачественных ОЯ (ДОЯ и ЗОЯ) (максимальное значение – макс., минимальное значение – мин., стандартное отклонение – СО,  $x - p > 0,05$ )

	n	Мин.	Медиана	Макс.	СО	p value
МРС на T1-ВИ	ДОЯ (n = 18)	140,4	288,7	846,4	213,5	x
	ЗОЯ (n = 57)	77,6	222,0	419,1	59,2	x

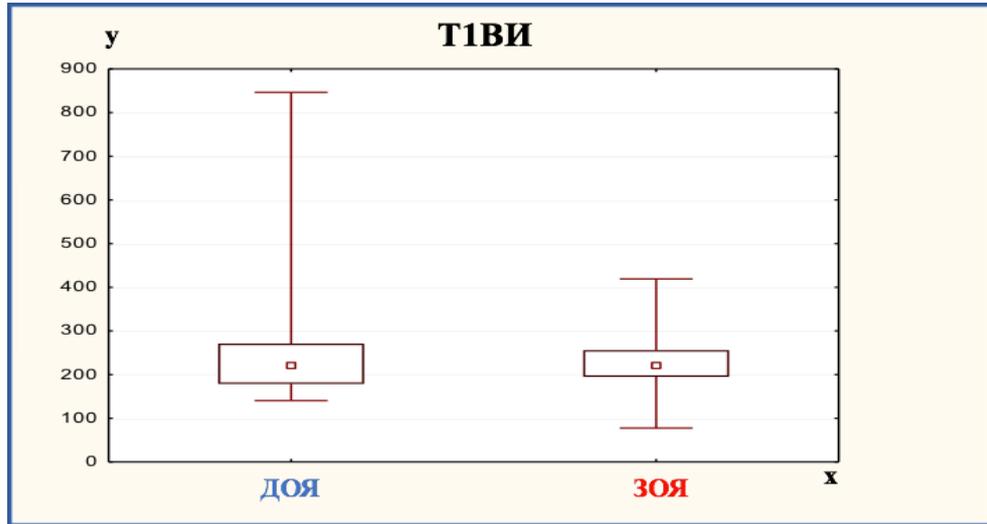


Рисунок 24 – Сравнение ИС на Т1-ВИ солидных компонентов доброкачественных и злокачественных ОЯ (ДОЯ и ЗОЯ). Ось у – значения ИС на Т1-ВИ, ось х – группы ДОЯ и ЗОЯ

Выявлено статистическое значимое различие ИС на ДВИ ( $b = 1000$ ) солидного компонента ОЯ между группами доброкачественных и злокачественных ОЯ как при количественном ( $p < 0,001$ ), так и при качественном анализе ( $p < 0,001$ ) (рисунки 25, 26 и таблицы 19, 20). На ДВИ для солидного компонента злокачественных ОЯ был характерен более высокий МРС в сравнении с солидным компонентом доброкачественных ОЯ. Статистически достоверного различия ИС на ДВИ ( $b = 1000$ ) солидного компонента между первично злокачественными ОЯ и метастатически поражёнными яичниками выявлено не было. Значение ИКД солидного компонента доброкачественных ОЯ было статистически достоверно ниже, чем в солидном компоненте злокачественных ( $p = 0,009$ ). Среднее значение ИКД солидного компонента доброкачественных ОЯ было  $0,3 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  (от  $0,2 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  до  $1,2 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ) и среднее значение ИКД солидного компонента злокачественных ОЯ составило  $0,6 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  (от  $0,2 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  до  $1,9 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ) (рисунок 27). Не было получено статистически значимого различия значений ИКД между первичными злокачественными ОЯ и метастатически поражёнными яичниками.

По результатам ROC-анализа значение ИКД, равное  $0,35 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ,

может быть предложено в качестве оптимального порогового значения дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных ОЯ с чувствительностью 95 %, специфичностью 60 %, ППЦ 90 % и ОПЦ 75 %. Также ROC-анализ определил наибольшую площадь под кривой (AUC), равную 0,71, что соответствует хорошему уровню значимости теста по шкале экспертной оценки (рисунок 28).

Таблица 19 – Визуальная оценка ИС на ДВИ ( $b = 1000$ ) солидного компонента ОЯ в группах доброкачественных и злокачественных ОЯ (ДОЯ и ЗОЯ)

n	«Низкий» МРС	«Промежуточный» МРС	«Высокий» МРС	p value
ДОЯ (n = 15) (51,7 %)	9 (60 %)	5 (33,3 %)	1 (6,7 %)	0,001
ЗОЯ (n = 62) (98,4 %)	3 (4,8 %)	7 (11,2 %)	52 (84 %)	

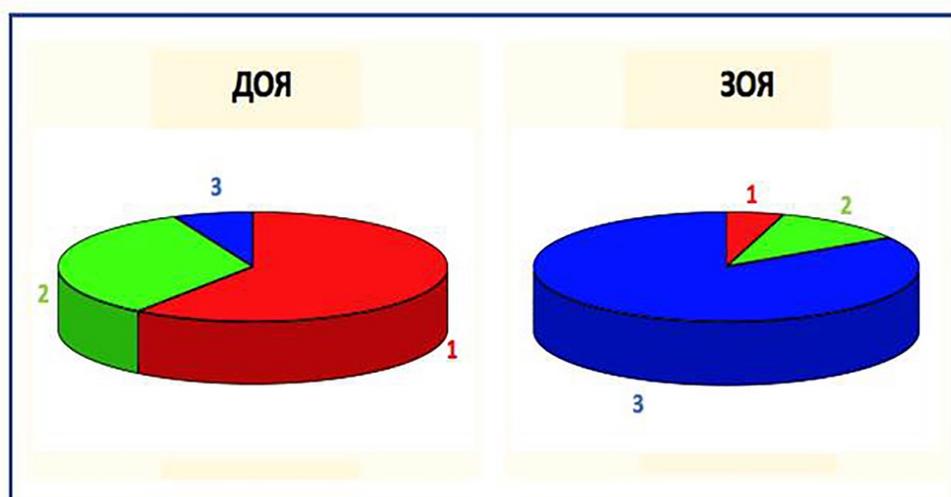


Рисунок 25 – Диаграмма частоты встречаемости градаций ИС солидного компонента ОЯ на ДВИ ( $b = 1000$ ) в группах доброкачественных и злокачественных ОЯ (ДОЯ и ЗОЯ) (1 – низкий МРС, 2 – промежуточный МРС, и 3 – высокий МРС)

Таблица 20 – Сравнение ИС солидной части ОЯ на ДВИ ( $b = 1000$ ) в группах доброкачественных и злокачественных ОЯ (ДОЯ и ЗОЯ) (максимальное значение – макс., минимальное значение – мин., стандартное отклонение – СО)

n	Мин.	Медиана	Макс.	СО	p value
ДОЯ (n = 15) (51,7 %)	17,2	26,9	59,0	11,7	0,009
ЗОЯ (n = 62) (98,4 %)	18,6	51,3	104,2	19,0	

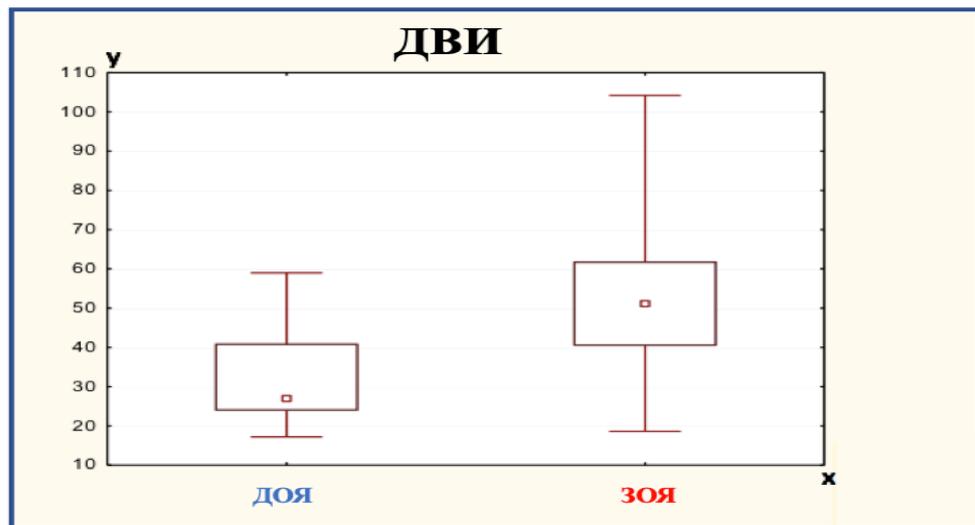


Рисунок 26 – Сравнение ИС на ДВИ ( $b = 1000$ ) солидного компонента ОЯ между группами доброкачественными и злокачественными ОЯ (ДОЯ и ЗОЯ). Ось  $y$  – значения ИС на ДВИ ( $b = 1000$ ), ось  $x$  – группы ДОЯ и ЗОЯ

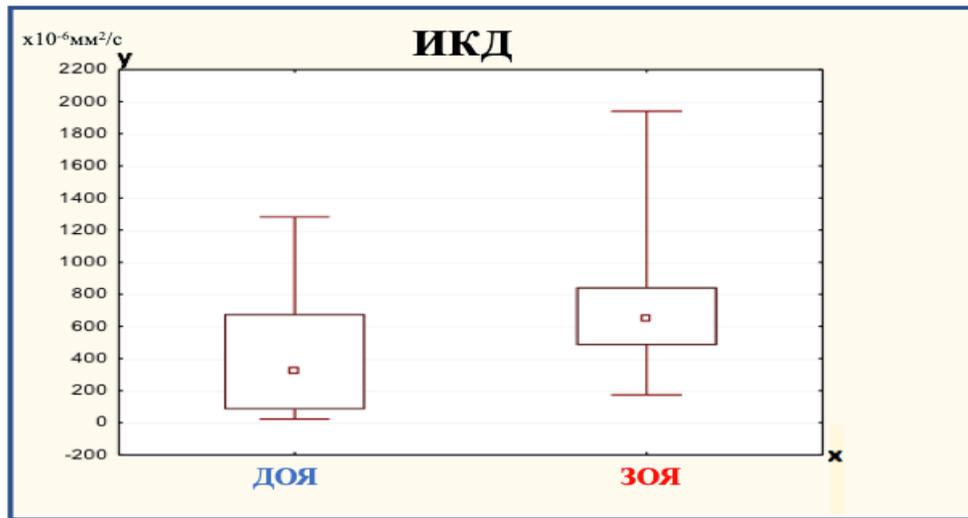


Рисунок 27 – Сравнение среднего значения ИКД солидного компонента ОЯ между группами доброкачественными и злокачественными ОЯ (ДОЯ и ЗОЯ). Ось y – значения ИКД ( $\times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$ ), ось x – группы ДОЯ и ЗОЯ

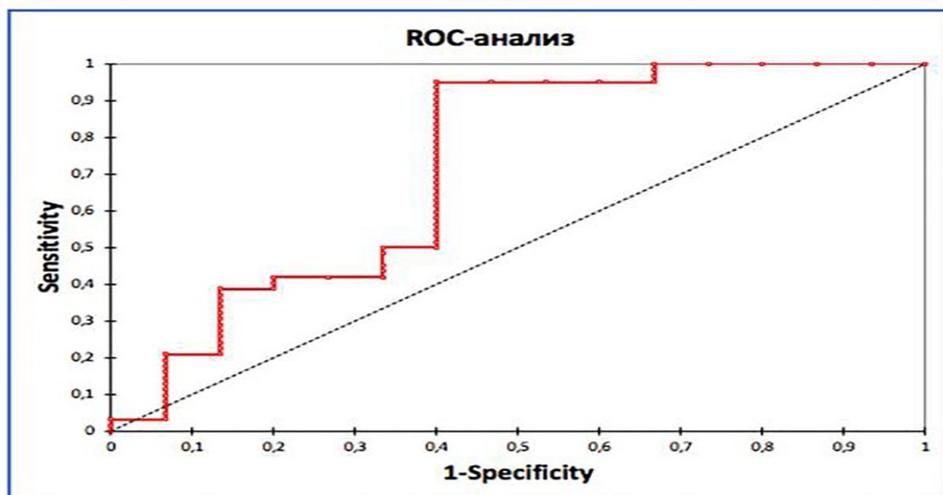


Рисунок 28 – Результаты ROC-анализа значений ИКД солидных компонентов ОЯ в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных ОЯ (ДОЯ и ЗОЯ)

### 3.2.2. Клинические примеры оценки сигнальных характеристик доброкачественных и злокачественных опухолей яичников на Т2-ВИ, ДВИ и значения ИКД

#### Клинический пример №1

Пациентка Н, 1964 года рождения. Морфологическое исследование – серозная аденокарцинома яичников. В структуре опухоли определялся кистозный компонент, который имел высокий МРС на Т2-ВИ и низкий на ДВИ ( $b = 1000$ ), среднее значение ИКД –  $2,7 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ . Солидный компонент имел промежуточный МРС на Т2-ВИ и высокий МРС на ДВИ, среднее значение ИКД –  $0,7 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  (рисунок 29).

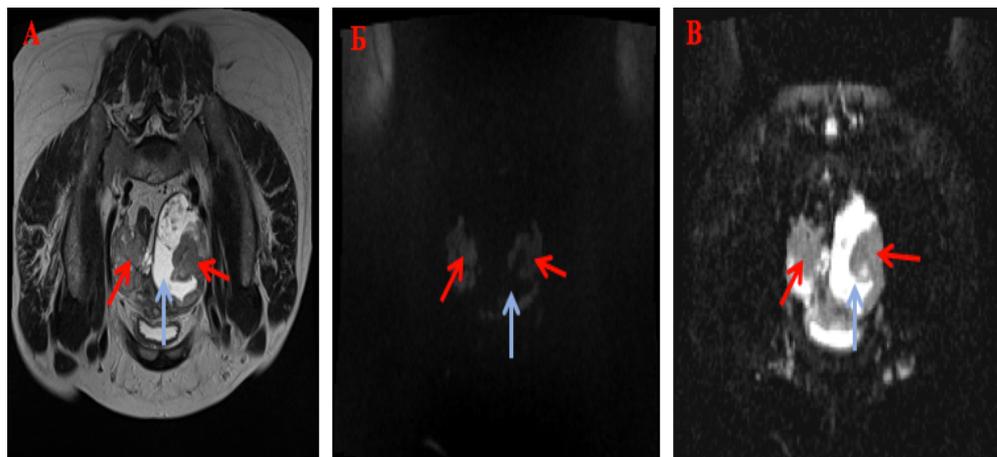


Рисунок 29 – МР-изображения органов малого таза в косо – коронарных проекциях: А – Т2-ВИ, Б – ДВИ ( $b = 1000$ ), В – ИКД-карта. Красная стрелка – солидный компонент ОЯ, голубая стрелка – кистозный компонент ОЯ

#### Клинический пример №2

Пациентка М, 1959 года рождения. Морфологическое исследование – фибротеккома правого яичника. На Т2-ВИ определялся кистозный компонент, который имел высокий МРС на Т2-ВИ и низкий на ДВИ ( $b = 1000$ ), а среднее значение ИКД было  $1,2 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ . Солидный компонент имеет низкий МРС в режимах Т2-ВИ и ДВИ, среднее значение ИКД –  $0,3 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  (рисунок 30).

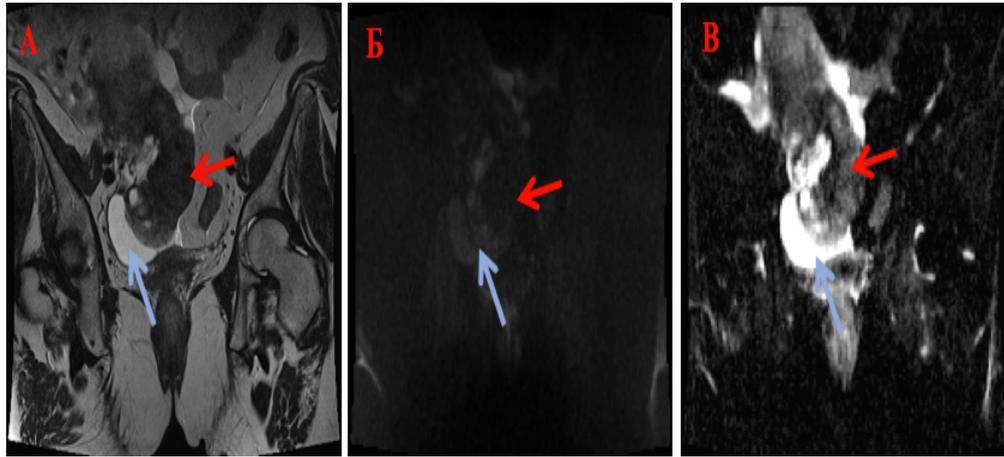


Рисунок 30 – МР-изображения органов малого таза в коронарных проекциях: А – Т2-ВИ, Б – ДВИ ( $b = 1000$ ), В – ИКД-карта. Красная стрелка – солидный компонент ОЯ, голубая стрелка – кистозный компонент ОЯ

### Клинический пример №3

Пациентка В, 1989 года рождения. Морфологическое исследование – фиброма левого яичника. Солидный компонент имел низкий МРС на Т2-ВИ и ДВИ ( $b = 1000$ ), среднее значение ИКД было  $0,4 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  (рисунок 31).

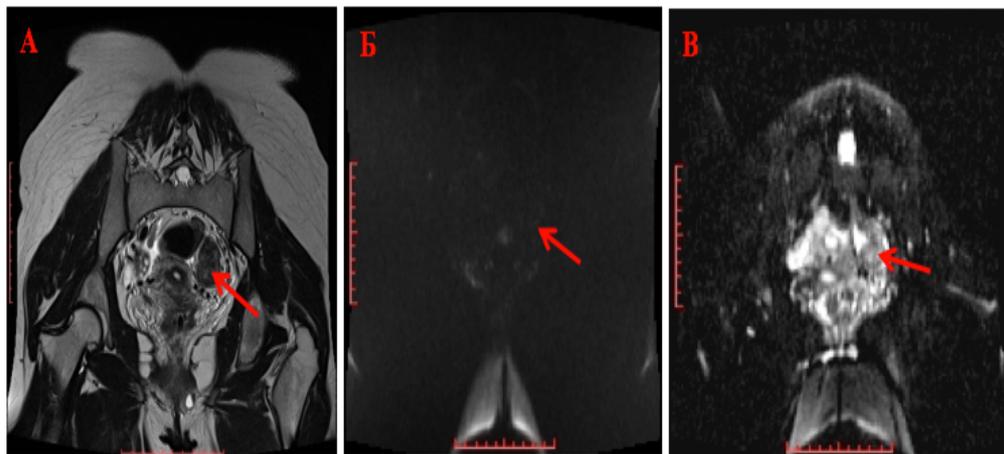


Рисунок 31 – МР-изображения органов малого таза в косо – коронарных проекциях: А – Т2-ВИ, Б – ДВИ ( $b = 1000$ ), В – ИКД-карта. Красная стрелка – ОЯ с солидным компонентом

#### Клинический пример №4

Пациентка К, 1981 года рождения. Отмечено двухстороннее неопластическое поражение яичников (метастазы аденокарциномы толстой кишки). Кистозный компонент образования имел высокий МРС на T2-ВИ и низкий на ДВИ ( $b = 1000$ ), среднее значение ИКД –  $1,2 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ . Солидный компонент имеет промежуточный МРС на T2-ВИ и высокий МРС на ДВИ ( $b = 1000$ ), а среднее значение ИКД было  $0,7 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  (рисунок 32).

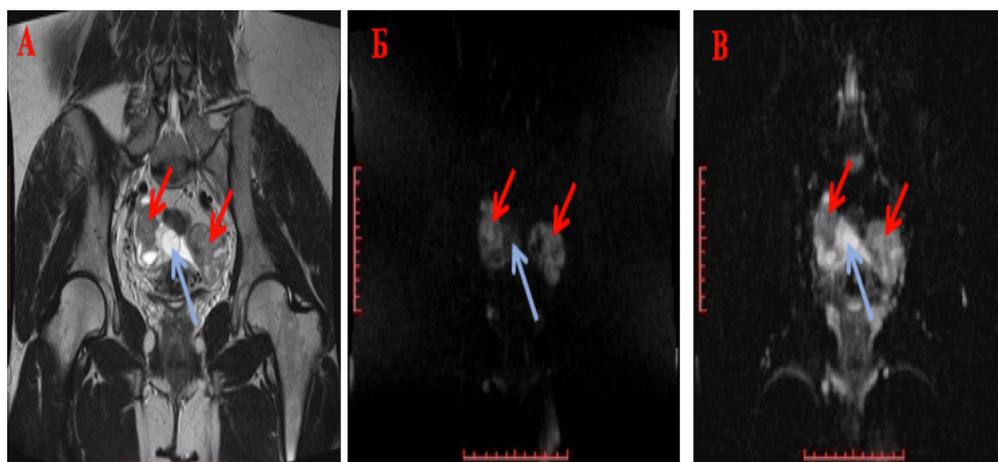


Рисунок 32 – МР-изображения органов малого таза в коронарных проекциях: А – T2-ВИ, Б – ДВИ ( $b = 1000$ ), В – ИКД-карта. Красная стрелка – солидный компонент ОЯ, голубая стрелка – кистозный компонент ОЯ

При оценке ИС на ДВИ и средних значениях ИКД от всей площади ОЯ (кистозный и солидный компоненты включались в одну область интересов ROI) было получено статистически достоверное различие среднего значения ИКД от ОЯ в группах доброкачественных и злокачественных ОЯ. Среднее значение ИКД в группе злокачественных ОЯ было  $0,9 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ , а в доброкачественных ОЯ  $0,6 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ .

Подсчёт процентного соотношения кистозного и солидного компонентов ОЯ в группе доброкачественных и злокачественных ОЯ показал, что доля кистозного компонента в структуре опухолей яичников имела прямую корреляцию с ИКД (коэффициент корреляции – 0,52). Доля кистозного компонента в структуре злокачественных ОЯ была выше, чем в

доброкачественных ОЯ (средняя для злокачественных ОЯ – 44,9 %, а для доброкачественных – 37,4 %). Таким образом, полученные результаты могут быть следствием более частой встречаемости кистозной или кистозно-солидной структуры в группе злокачественных ОЯ.

### **3.2.3. Заключение**

Анализ солидного компонента ОЯ с использованием традиционной МРТ, дополненной ДВИ и ИКД-картами, наиболее информативен в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных ОЯ. Для злокачественных ОЯ была характерна более высокая ИС на ДВИ, промежуточная или высокая ИС на T2-ВИ (нормирование с тканью миометрия) и высокие значения ИКД в солидном компоненте.

### **3.2.4. Результаты применения динамической МРТ с КУ в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей яичников**

Для оценки данных динамической МРТ с КУ включены 66 пациенток, из них 16 (24,2 %) – с доброкачественными ОЯ, 34 (51,6 %) – с злокачественными ОЯ, и 16 (24,2 %) пациенток без патологии яичников (контрольная группа). Полученные результаты после введения МРКП временных кривых ИС были разделены на 3 типа динамических кривых в соответствии с классификацией I. Thomassin-Naggara et al. (2008 г.) [117]. В группе злокачественных ОЯ: III тип кривой был выявлен у 23 пациенток (67,6 %) (рисунок 35), II тип кривой – у 11 (32,3 %), и I тип кривой – ни в одном случае. В группе доброкачественных ОЯ у 5 пациенток был III тип кривой (31,3 %), у 1 (6,2 %) – II тип кривой, и 10 (62,5 %) – I тип кривой ( $p < 0,01$ ) (рисунок 33). В контрольной группе, в единичных случаях яичники имели I или II типы динамических кривых (рисунок 36), но чаще не накапливали МРКП.

Дополнительно оценены временные кривые ИС 5 пациенток с пограничными ОЯ: все они соответствовали II типу (рисунок 34). Однако ввиду недостаточного количества пациенток с пограничными ОЯ дальнейший статистический анализ данной группы не проводился.

Динамическая МРТ с КУ в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных ОЯ имела чувствительность 100 %, специфичность – 51,9 %, точность – 89,4 %, ППЦ – 86,5 %, и ОПЦ – 100 %.

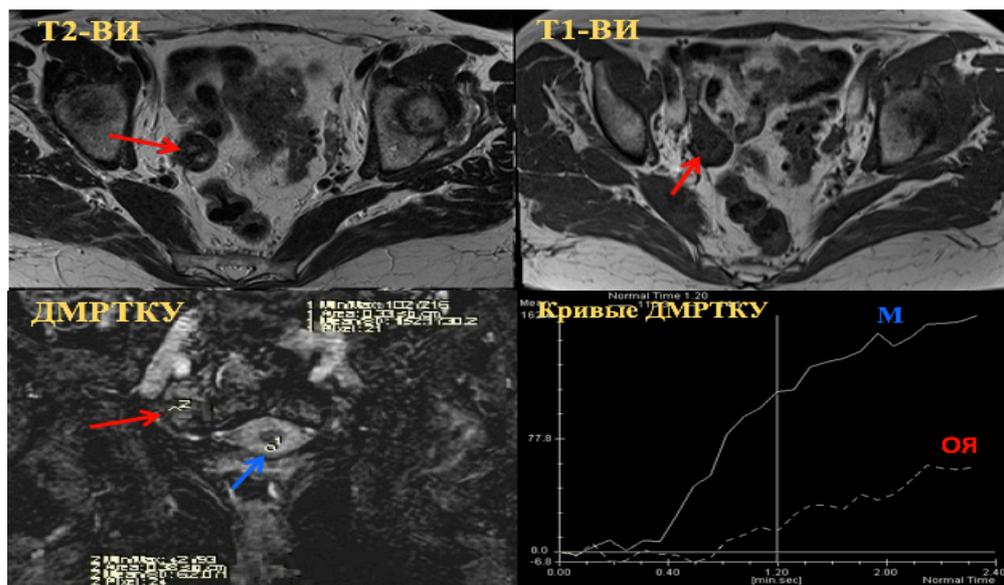


Рисунок 33 – Фиброма правого яичника. На МР-изображениях определяется объёмное образование в правом яичнике (указано красной стрелкой). После введения МРКП образование продемонстрировало менее выраженное накопление МРКП ОЯ (красная стрелка) по сравнению с неизменённой тканью миометрия (М, синяя стрелка) – I тип динамической кривой

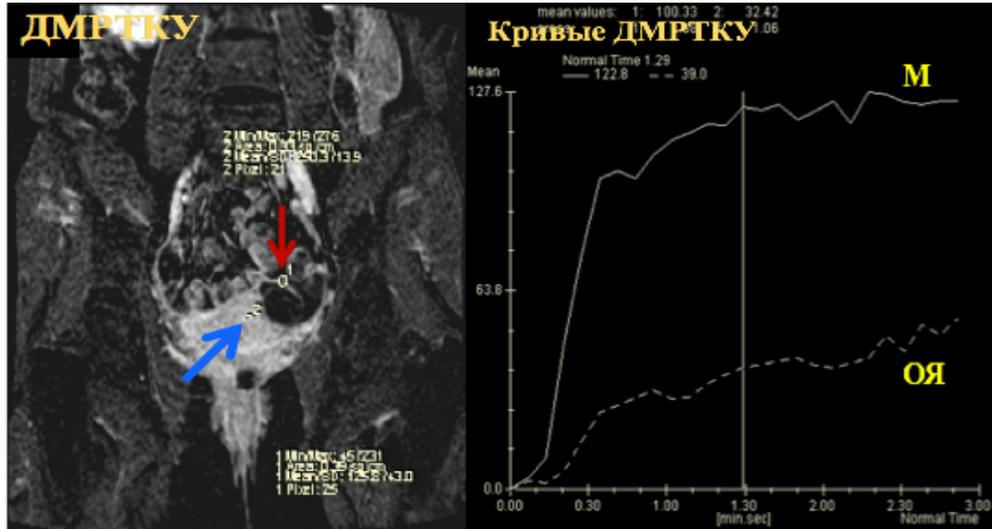


Рисунок 34 – Серозная пограничная ОЯ. На МР-изображениях в левом яичнике определяется объёмное образование с пристеночными разрастаниями и толстыми неровными перегородками (указано красной стрелкой). После введения МРКП образование показало постепенное начальное накопление МРКП указанным образованием (красная стрелка) по сравнению с неизменённой тканью миометрия (М, синяя стрелка) – II тип динамической кривой

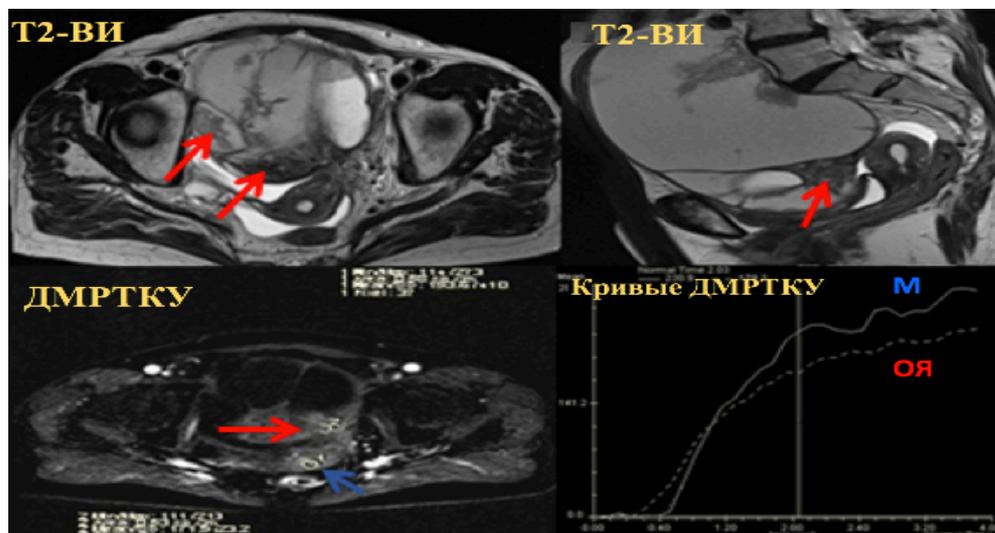


Рисунок 35 – Муцинозная аденокарцинома яичников. На МР-изображениях отмечается объёмное образование с кистозно-солидной структурой (указано красной стрелкой). После введения МРКП образование продемонстрировало быстрое активное накопление мягкотканым

компонентом образования (красная стрелка) по сравнению с неизменённой тканью миометрия (М, синяя стрелка) – III тип динамической кривой

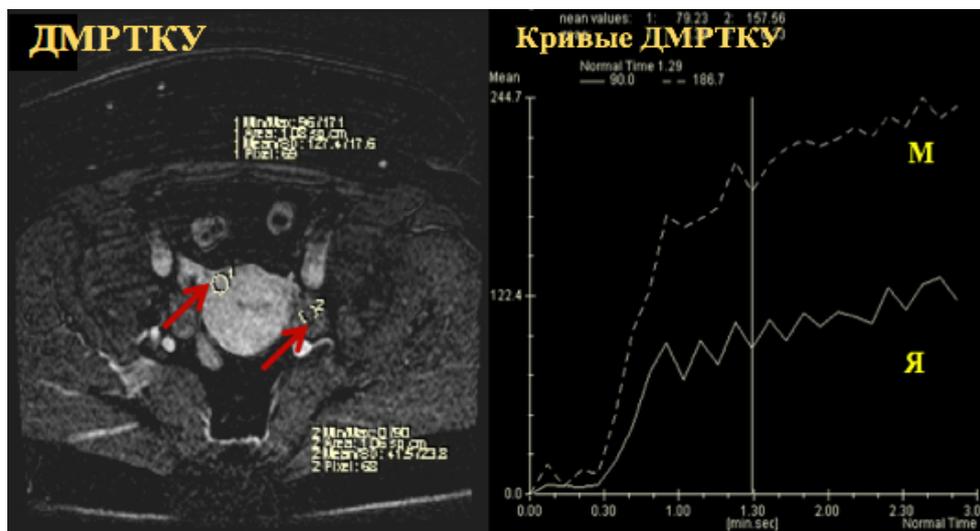


Рисунок 36 – По данным МРТ, яичники без признаков неопластического процесса. После введения МРКП яичники показали постепенное накопление МРКП (красная стрелка) по сравнению с неизменённой тканью миометрия (М, красная стрелка) – II тип динамической кривой

В группах доброкачественных и злокачественных ОЯ были выявлены статистически значимые различия всех полуколичественных параметров динамической МРТ с КУ в мягкотканом компоненте ОЯ с нормированием к миометрию: КАУ, КППИС, КМНК, КНППК<sub>60</sub>. Между группами здоровые женщины и пациентки с доброкачественными ОЯ достоверной разницы по данным параметрам не было выявлено. Результаты полуколичественного анализа параметров динамической МРТ с КУ приведены в таблице 21 и на рисунке 37.

Таблица 21 – Сравнение полуколичественных параметров, нормированных динамической МРТ с КУ у пациенток с доброкачественными, злокачественными ОЯ и пациенток без патологии яичников (динамическая МРТ с КУ – ДМРТКУ, доброкачественная и злокачественная ОЯ – ДОЯ/ЗОЯ, без патологии яичников – БПЯ) ( $\chi - p > 0,05$ )

Параметры ДМРТКУ	ЗОЯ			ДОЯ			БПЯ			p-value ДОЯ/ЗОЯ	p-value ДОЯ/БПЯ
	Медиана	1-й квартиль	3-й квартиль	Медиана	1-й квартиль	3-й квартиль	Медиана	1-й квартиль	3-й квартиль		
КАУ	0,76	0,61	0,90	0,47	0,40	0,66	0,50	0,39	0,60	0,006 8	х
КППИС	0,84	0,68	1,05	1,45	1,26	2,13	1,61	1,44	2,18	0,001	х
КМНК	0,96	0,30	2,02	0,23	0,13	0,35	0,20	0,13	0,32	0,006	х
КНППК <sub>60</sub>	0,91	0,61	1,20	0,30	0,14	0,42	0,31	0,26	0,38	0,000 3	х

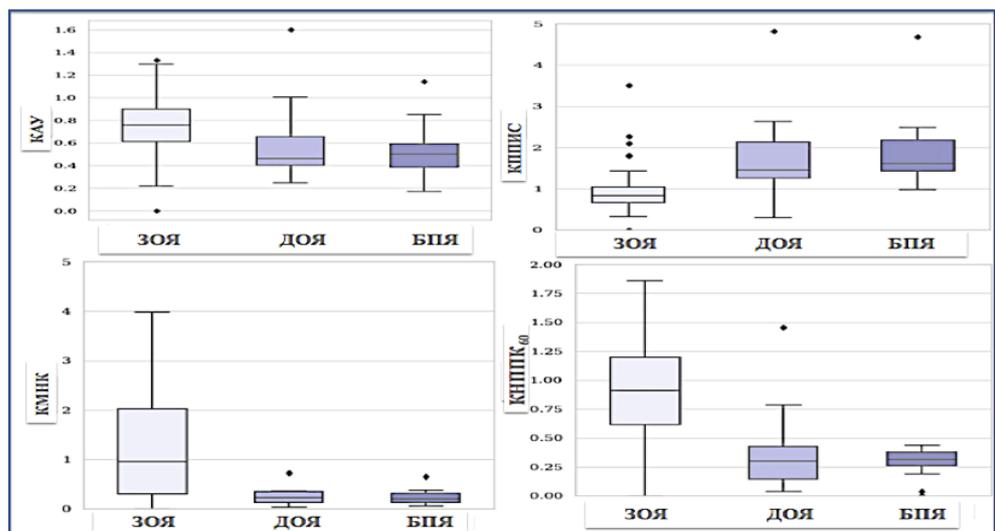


Рисунок 37 – Диаграмма размахов коэффициентов АУ, ППИС, МНК и НППК<sub>60</sub> после в/в введения МРКП у пациенток с доброкачественными, злокачественными ОЯ и пациенток без патологии яичников (доброкачественные и злокачественные ОЯ – ДОЯ/ЗОЯ, без патологии яичников – БПЯ)

ROC-анализ параметров динамической МРТ с КУ показал, что КНППК<sub>60</sub> был наиболее статистически значимым фактором в дифференциальной

диагностике доброкачественных и злокачественных ОЯ с чувствительностью 82 % и специфичностью 91 %. Оптимальное критическое значение (cutoff) подбирали с помощью критерия Йондена (Youden) (таблица 22, рисунок 38).

Таблица 22 – Результаты ROC-анализа параметров динамической МРТ с КУ (динамическая МРТ с КУ – ДМРТКУ)

Параметры ДМРТКУ	AUC	Cutoff	Youden index	Чувствительность	Специфичность
КАУ	0,76	0,63	0,51	73 %	78 %
КППИС	0,82	1,05	0,63	76 %	87 %
КМНК	0,74	0,39	0,57	73 %	84 %
КНППК <sub>60</sub>	0,86	0,50	0,72	82 %	91 %

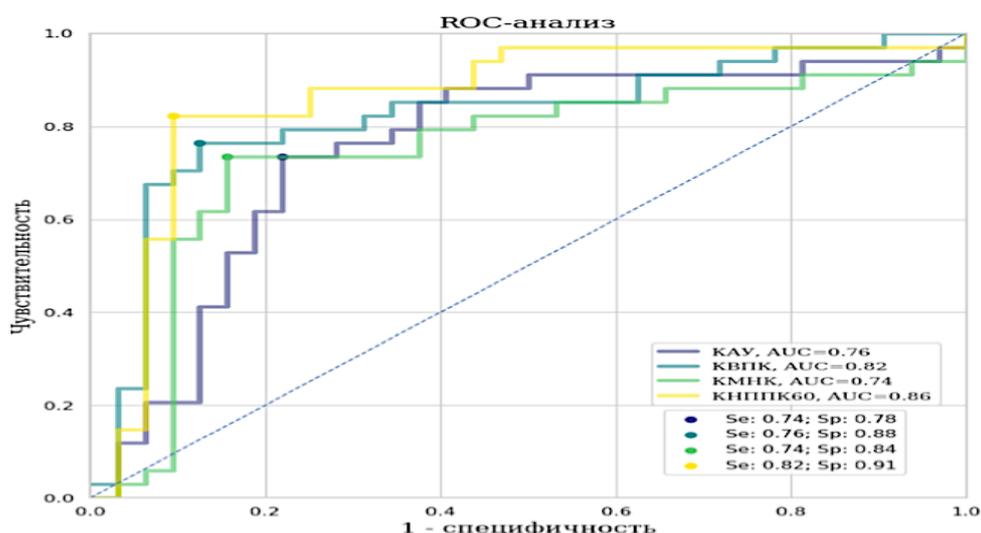


Рисунок 38 – ROC-кривая для коэффициентов АУ, ППИС, МНК и НППК<sub>60</sub> в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных ОЯ

### 3.2.5. Заключение

Динамическая МРТ с КУ позволяет с высокой степенью достоверности дифференцировать доброкачественные и злокачественные ОЯ на дооперационном этапе, опираясь на различия типов и фармакокинетических параметров динамических кривых накопления МРКП.

### 3.2.6. Результаты определения доминантной импульсной последовательности МРТ в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей яичников

После обработки сигнальных характеристик на T1/T2-ВИ, ДВИ ( $b = 1000$ ) и после полуколичественной оценки полученных временных кривых ИС на динамической МРТ с КУ был выполнен анализ всех МР-последовательностей для определения доминантой ИП в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных ОЯ с помощью диагностических показателей (чувствительности, специфичности, точности и ППЦ/ОПЦ). Подробные полученные результаты представлены в таблице 23. В результате сравнения диагностических показателей каждой модальности МРТ в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных ОЯ высокие показатели чувствительности были отмечены у динамической МРТ с КУ с временными кривыми ИС (95,0 %), и высокие показатели специфичности были выявлены у ДВИ ( $b = 1000$ ) (86,5 %) по сравнению с диагностическими показателями других МР-последовательностей. Таким образом, не рекомендуется интерпретация полученных МР-изображений на различных МР-последовательностях по отдельности, а наоборот результаты должны интерпретироваться в комплексе, «мультимодально», в сочетании T2/T1ВИ, ДВИ и динамической МРТ с КУ с временными кривыми ИС.

Таблица 23 – Результаты оценки доминантной импульсной МР-последовательности в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных ОЯ (динамическая МРТ с КУ – ДМРТКУ)

МР-последовательности	Чувствительность	Специфичность	Точность	ППЦ	ОПЦ
T2-ВИ	92,5 %	72,9 %	86,3 %	88,1 %	81,8 %
ДВИ ( $b = 1000$ )	86,2 %	86,5 %	86,3 %	93,2 %	74,4 %
ДМРТКУ	95,0 %	62,1 %	84,6 %	84,4 %	85,1 %

### 3.3. Результаты разработанной категориальной системы для оценки вероятности злокачественного характера ОЯ с помощью комплексной МРТ

В исследование были включены 117 пациенток с гистологически верифицированным диагнозом опухоль яичников, где доброкачественных ОЯ – 38 и злокачественных ОЯ – 79 пациенток. Все МР-признаки были дискриминирующими при оценке степени злокачественности, кроме следующих признаков: диаметр кистозного компонента ОЯ, толщина стенки кисты, наличие накопления МРКП стенкой кисты, толщина септ.

Для оценки вероятности злокачественного характера ОЯ наиболее высокие показатели отношения правдоподобности для ПРТ были выявлены у следующих МР-признаков: наличие депозитов в полости таза (отношение правдоподобности для ПРТ –  $\infty$ ); бугристая поверхность ОЯ (отношение правдоподобности для ПРТ – 18,86); неровные септы в кистозном компоненте ОЯ (отношение правдоподобности для ПРТ – 19,24); гиперинтенсивный МРС на ДВИ ( $b = 1000$ ) от солидного компонента ОЯ (отношение правдоподобности для ПРТ – 6,86); наличие жидкости в тазу (отношение правдоподобности для ПРТ – 6,01), двустороннее поражение (отношение правдоподобности для ПРТ – 4,12), на T2-ВИ высокий или промежуточный МРС от солидного компонента ОЯ (отношение правдоподобности для ПРТ – 3,60) и III тип динамической кривой (отношение правдоподобности для ПРТ – 2,61) (таблица 24).

Таблица 24 – Значения отношения правдоподобности для ПРТ и ОРТ (ОППРТ и ОПОРТ) для МР-признаков в оценке вероятности наличия злокачественности ОЯ

МР-признаки	ОППРТ	ОПОРТ
Гиперинтенсивный МРС на ДВИ ( $b = 1000$ ) от солидного компонента ОЯ	6,86	0,14

Структура	1,40	0,71
Наличие накопления МРКП стенкой кистозного компонента ОЯ	1,80	0,55
Диаметр ОЯ > 5,0 см	2,36	0,42
III тип динамической кривой	2,61	0,38
Наличие септ	2,72	0,36
Многокамерный кистозный компонент	2,93	0,34
Неправильная форма ОЯ	3,47	0,28
Промежуточный или высокий МРС на T2-ВИ от солидного компонента ОЯ	3,60	0,27
Двухстороннее поражение ОЯ	4,12	0,24
Наличие жидкости в полости таза	6,01	0,16
Неровные септы в кистозном компоненте ОЯ	19,24	0,05
Бугристая поверхность ОЯ	28,86	0,03
Наличие депозитов в полости таза	∞	0

Таким образом, исходя из полученных результатов, был построен классификатор для оценки вероятности злокачественного характера ОЯ с 5 категориями (таблица 25):

- 1 категория – отсутствие какой-либо патологии яичников, по данным комплексной МРТ.
- 2 категория соответствовала доброкачественному процессу.
- 3 категория, вероятнее всего, соответствовала доброкачественному процессу.
- 4 категория – выявленная ОЯ неясной природы.
- 5 категория, вероятнее всего, соответствовала злокачественному процессу.

Таблица 25 – Классификатор с 5 категориями для оценки вероятности злокачественного характера ОЯ

Категории классификатора	МР-признаки
Категория 1	Нет образований
Категория 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Исключительно кистозные образования с ровной поверхностью</li> <li>Кистозно-солидная или солидная структура с динамической кривой I или II типа, с низким МРС на ДВИ (<math>b = 1000</math>) от солидного компонента, с ровной поверхностью</li> </ul>
Категория 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Низкий МРС на ДВИ (<math>b = 1000</math>) от солидного компонента и III тип динамической кривой</li> <li>Высокий МРС на ДВИ (<math>b = 1000</math>) от солидного компонента ОЯ и I тип динамической кривой</li> </ul>
Категория 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Высокий МРС на ДВИ (<math>b = 1000</math>) от солидного компонента ОЯ, с ровной поверхностью и III тип динамической кривой</li> <li>Бугристая поверхность, неровные септы, кистозно-солидная структура, I или II тип динамической кривой</li> </ul>
Категория 5	<ul style="list-style-type: none"> <li>Бугристая поверхность, неровные септы, кистозно-солидная структура, III тип динамической кривой и наличие депозитов в полости таза</li> </ul>

Категория 4 и выше показали чувствительность 97,2 %, специфичность 85,2 %, точность 93,3 % ППЦ 93,3 % и ОПЦ 93,5 % в оценке вероятности злокачественного характера ОЯ, что соответствовало неопластическому процессу.

### 3.3.1. Клинические примеры использования классификатора для оценки вероятности злокачественного характера ОЯ

#### Клинический пример №1

Пациентка С, 1947 года рождения. Жалобы не предъявляла. По месту жительства было проведено УЗИ. Заключение: кистозное новообразование левого яичника. СА-125 – 24,2 ед/мл и НЕ4 – 86,3 пмоль/л. Больная обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» РАМН, где была выполнена лапаротомия, аднексэктомия слева со срочной морфологической верификацией.

По данным МРТ на T2-ВИ в области левого яичника выявлено исключительно кистозное образование, с однородным содержимым, с ровной поверхностью, без папиллярных разрастаний. Выставлена категория 2 (рисунок 39).

Послеоперационное морфологическое заключение: серозная цистаденома левого яичника.

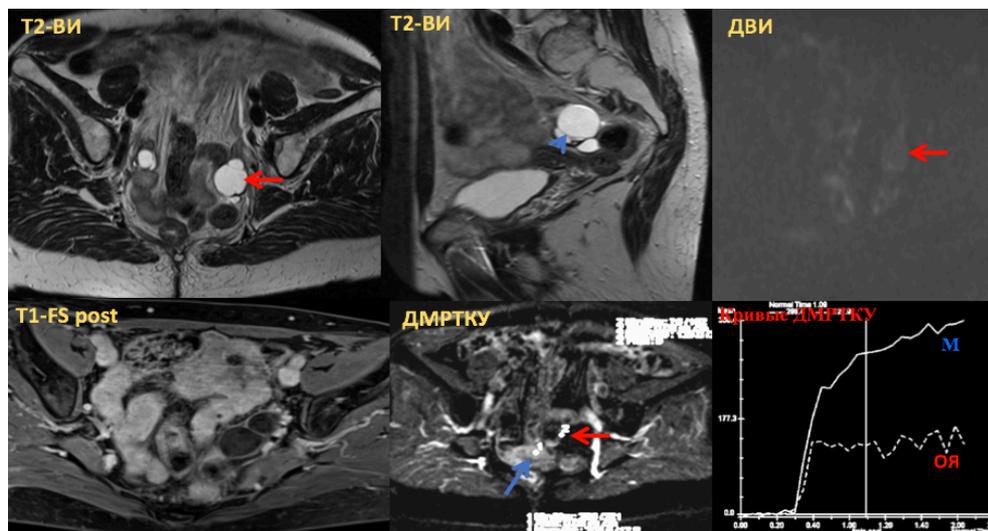


Рисунок 39 – МР-изображения органов малого таза в аксиальной и сагиттальной проекциях, в области левого яичника определяется кистозное образование, с чёткими и ровными контурами, с однородным содержимым, размером 3,0 см в диаметре (указано красной стрелкой). После введения МРКП стенка образования (красная стрелка) показала постепенное начальное

накопление МРКП с последующим формированием плато по сравнению с неизменённой тканью миометрия (М, синяя стрелка) – II тип динамической кривой

### Клинический пример №2

Пациентка Г, 1990 года рождения. Жалобы не предъявляла. По месту жительства было проведено УЗИ. Заключение: опухоль левого яичника. СА-125 – 44,2 ед/мл. НЕ4 – 54,7 пмоль/л. Больная обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» РАМН, где было выполнено лапароскопическое удаление левого яичника со срочной морфологической верификацией. По данным МРТ на T2-ВИ в области левого яичника выявлено исключительно солидное образование, с ровной поверхностью, с низким МРС на ДВИ ( $b = 1000$ ), с III типом динамической кривой. Выставлена категория 3 (рисунок 40).

Послеоперационное морфологическое заключение: фиброма левого яичника.

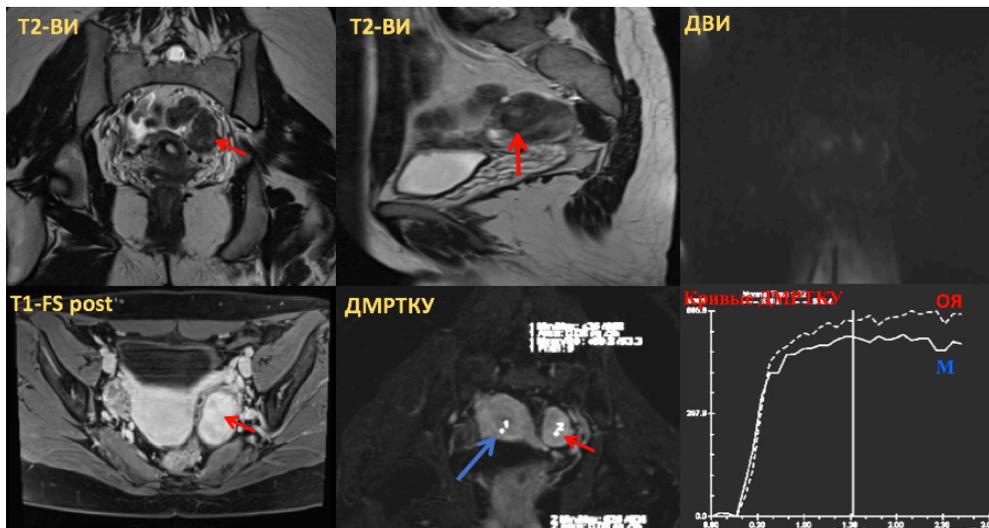


Рисунок 40 – МР-изображения органов малого таза в аксиальной, коронарной и сагиттальной проекциях, в области левого яичника определяется солидное образование, с ровной поверхностью, неправильной формы, неоднородной преимущественно солидной структурой, с низким МРС на ДВИ ( $b = 1000$ ), размером до 3,7 x 2,5 см (указано красной стрелкой). После введения МРКП образование (красная стрелка) показало ранее быстрое

активное накопление МРКП по сравнению с неизменённой тканью миометрия (М, синяя стрелка) – III тип динамической кривой

### **Клинический пример №3**

Пациентка У, 1973 года рождения. Жалобы: острые боли внизу живота и увеличение живота. СА-125 – 3559,0 ед/мл, СА 19-9 – 238,10 ме/мл, РЭА – 16,76 нг/мл. Больная обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» РАМН, где было выполнено УЗИ органов брюшной полости и малого таза. По данным УЗИ в малом тазу были выявлены кистозно-солидные образования, вероятнее всего исходящие из яичников (с-г яичников?). Пациентка была направлена на комплексную МРТ, где на T2-ВИ в области правых и левых яичников выявлены объёмные образования неправильной формы, на отдельных участках сливающиеся в единый конгломерат, кистозно-солидной структуры, с крупнобугристой поверхностью, с множественными группированными неровными утолщёнными септами, с высоким МРС на ДВИ ( $b = 1000$ ) от солидного компонента образований, с III типом динамической кривой, размером не менее 10,0 см в диаметре. Кроме этого, в полости таза определялись разнокалиберные опухолевые депозиты. Выставлена категория 5 (рисунок 41). На базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» РАМН была выполнена диагностическая лапароскопия, биопсия опухолево-изменённых яичников, брюшины таза и брюшной полости, а также большого сальника. Лимфодиссекция. Морфоиммуногистохимическая картина соответствует низкодифференцированной карциноме яичников. На первом этапе пациентке была выполнена неoadъювантная химиотерапия.

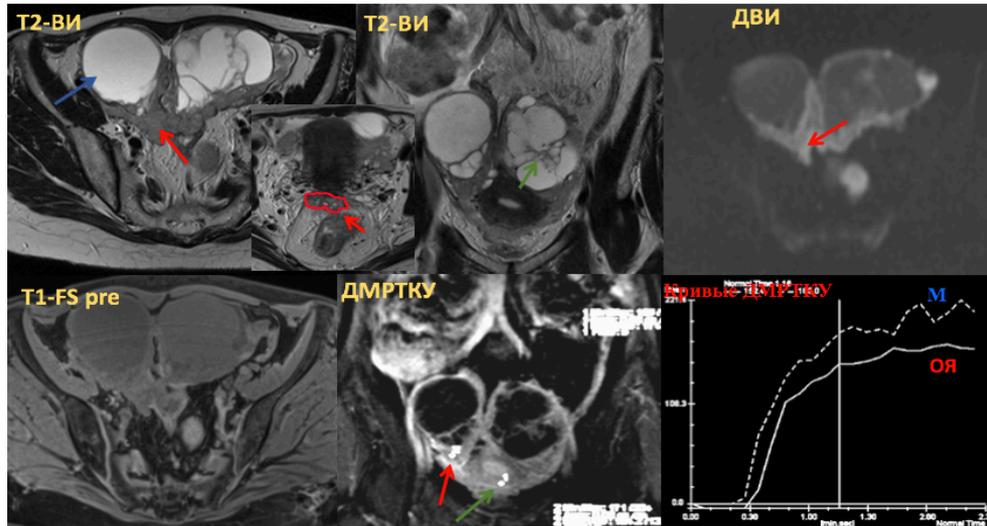


Рисунок 41 – МР-изображения органов малого таза в аксиальной и коронарной проекциях, в области правого и левого яичников определяются кистозно-солидные образования (указано красной и синей стрелками), с крупнобугристой поверхностью, неправильной формы, с множественными неровными септами (указано зелёной стрелкой). Солидный компонент образований имеет высокий МРС на ДВИ ( $b = 1000$ ). После введения МРКП солидный компонент образований (красная стрелка) показал ранее быстрое активное накопление МРКП по сравнению с неизменённой тканью миометрия (М, зелёная стрелка) – III тип динамической кривой. Дополнительно в полости таза выявлены опухолевые депозиты (короткая красная стрелка). На этом фоне неизменённая ткань яичников чётко не визуализируется.

### 3.3.2. Заключение

Система оценки вероятности злокачественного характера ОЯ с 5 категориями может быть полезна для стандартизации МР-описаний и потенциально могла бы усовершенствовать дифференциальную диагностику ОЯ. В литературе представлено много аналогичных систем оценки вероятности злокачественного характера ОЯ на основе данных УЗИ, биохимических анализов (уровня СА-125) и клинических критериев (возраст и менопаузальный статус). Использование всех систем в комплексе поможет эффективно и быстро определить вероятность наличия злокачественности ОЯ.

В этой работе, данный классификатор показал высокую точность в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных ОЯ.

### **3.4. Результаты оценки местного распространения рака яичников по данным комплексной МРТ**

Для оценки местного распространения злокачественного процесса были отобраны 56 пациенток с гистологически верифицированным диагнозом РЯ, которые подверглись циторедуктивной операции. На всех модальностях проанализировано распространение опухолевой инфильтрации на следующие наиболее важные структуры таза: матку (тело и шейка матки), прямую кишку, ректосигмоидный отдел, сигмовидную кишку, боковые стенки таза, переднюю брюшную стенку, стенку мочевого пузыря, листки брюшины в области прямокишечно-маточного пространства, листки брюшины в области пузырно-маточного пространства, мезоректальную фасцию и клетчатку, брыжейку тонкой и толстой кишки, метастатическое поражение большого сальника. Подсчитана общая доля инвазии опухолевого процесса в вышеописанные структуры по данным комплексной МРТ и морфологического заключения (таблица 26). Как видно из таблицы 26, по данным комплексной МРТ чаще всего вовлекались в опухолевый процесс следующие структуры: матка – в 33 (58,92 %) случаях и в 18 (32,14 %) случаях, по данным патоморфологического исследования; боковые стенки таза – 33 (58,91 %) случаях, по данным комплексной МРТ, и 20 (35,71 %) – по патоморфологическому исследованию, и метастатическое поражение большого сальника – 22 (39,28 %) пациентки, по данным комплексной МРТ, и 24 (42,85 %) по данным патоморфологического исследования. Распространение опухолевой инфильтрации наименее часто встречалось: на прямую кишку – в 5 (8,92 %) случаях, по данным комплексной МРТ, и 4 (7,14 %) – по данным патоморфологического исследования; в стенку мочевого пузыря – в 5 (8,92 %) случаях, по данным комплексной МРТ, и 2 (3,57 %) – по патоморфологическому исследованию.

Таблица 26 – Результаты оценки распространения опухолевого процесса за пределы яичников по данным комплексной МРТ (кМРТ) в сопоставлении с патоморфологическим исследованием

Область вовлечения в опухолевый процесс	Количество инвазии по данным кМРТ	Количество инвазии по данным морфологического заключения
Матка (тело и шейка матки)	33 (58,92 %)	18 (32,14 %)
Прямая кишка	5 (8,92 %)	4 (7,14 %)
Ректосигмоидный переход	12 (24,42 %)	4 (7,14 %)
Сигмовидная кишка	22 (39,29 %)	7 (12,5 %)
Боковые стенки таза	33 (58,92 %)	20 (35,71 %)
Передняя брюшная стенка	13 (23,21 %)	7 (12,5 %)
Стенка мочевого пузыря	5 (8,92 %)	2 (3,57 %)
Листки брюшины в области пузырно-маточного пространства	9 (16,07 %)	6 (10,71 %)
Листки брюшины в области прямокишечно-маточного пространства	16 (28,57 %)	7 (12,5 %)
Брыжейка тонкой и толстой кишки	7 (12,5 %)	3 (5,35 %)
Мезоректальная фасция и клетчатка	9 (16,07 %)	2 (3,57 %)
Метастатическое поражение большого сальника	22 (39,28 %)	24 (42,85 %)

Также были выявлены чувствительность, специфичность, ППЦ и ОПЦ полученных данных местного распространения опухолевого процесса с

помощью комплексной МРТ в сравнении с данными морфологического исследования (таблица 27).

Таблица 27 – Количественные показатели (в %) чувствительности, специфичности, ППЦ и ОПЦ комплексной МРТ в сопоставлении с патоморфологической картиной для оценки распространённости опухолевого процесса за пределами яичников

Область	Чувствительность	Специфичность	ППЦ	ОПЦ
Матка (тело и шейка матки)	88,2 %	57,9 %	48,4 %	91,7 %
Прямая кишка	50,0 %	94,1 %	40,0 %	96,0 %
Ректосигмоидный переход	50,0 %	80,4 %	16,7 %	95,5 %
Сигмовидная кишка	85,7 %	64,6 %	26,1 %	96,7 %
Боковые стенки таза	90,0 %	57,2 %	54,5 %	90,1 %
Передняя брюшная стенка	71,4 %	83,3 %	38,5 %	95,2 %
Стенка мочевого пузыря	50,0 %	94,6 %	40,0 %	96,4 %
Листки брюшины в области пузырно-маточного пространства	50,0 %	87,7 %	33,4 %	93,5 %
Листки брюшины в области прямокишечно-маточного пространства	85,7 %	79,2 %	37,5 %	97,4 %
Брыжейка тонкой и толстой кишки	33,4 %	88,5 %	14,2 %	95,8 %
Мезоректальная фасция и клетчатка	50,0 %	84,9 %	11,1 %	97,8 %
Метастатическое поражение большого сальника	75,0 %	87,1 %	81,8 %	81,8 %

### 3.5. Результаты полученных МР-семиотических признаков и анализ сигнальных характеристик рецидивных опухолей РЯ по данным комплексной МРТ

Описательная статистика для различных параметров рецидивных опухолей представлена в таблице 28 и на рисунках 42–44.

У 16 (61,5 %) пациенток было отмечено наличие кистозного компонента в рецидивных очагах РЯ. Солидный компонент отмечен в 24 (92,3 %) случаях (рисунок 42). В основном встречались единичные несгруппированные очаговые образования (в 15 случаях, 57,7 %), с бугристой поверхностью (в 20 случаях, 76,9 %), неправильной формы (в 20 случаях, 76,9 %), преимущественно кистозно-солидной структуры (в 14 случаях, 53,8 %) (рисунок 43). Минимальный размер очага составил 0,3 см, а максимальный размер – 10,0 см (таблица 28).

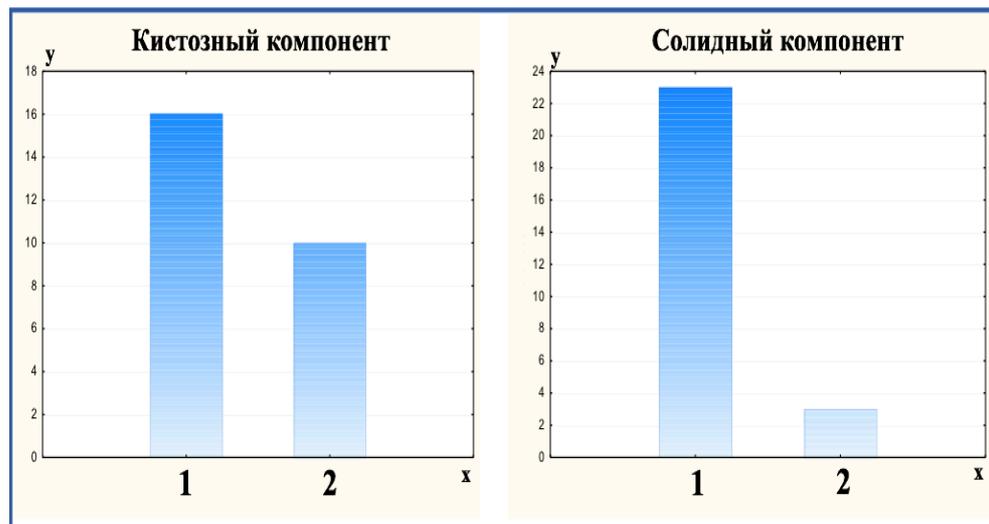


Рисунок 42 – Сравнение выявленных рецидивных очагов с наличием (1) и отсутствием (2) кистозного или солидного компонента. Ось y – количество пациенток, ось x – присутствие (1) и отсутствие (2) кистозного или солидного компонента

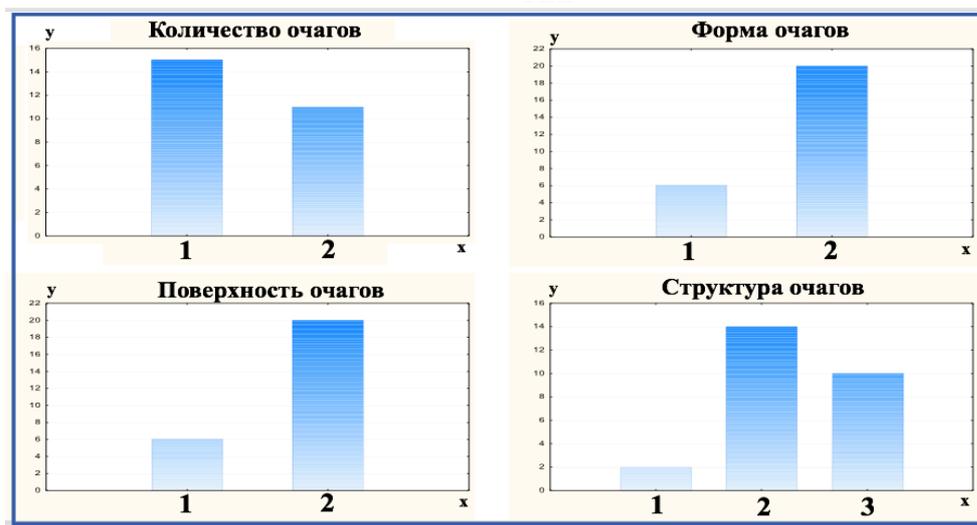


Рисунок 43 – Результаты МР-признаков проанализированных рецидивных очагов. По оси x указано количество очагов (1 – единичные, 2-множественные); форма очагов (1 – округлая/овальная, 2 – неправильная); поверхность очагов (1 – ровная, 2 – бугристая); структура очагов (1 – исключительно кистозная, 2 – кистозно-солидная, 3 – солидная). Ось y – количество пациенток

Таблица 28 – Количественные характеристики результатов минимального и максимального размеров рецидивных очагов и их значения ИКД (рецидивные опухоли – РО, максимальное значение – макс., минимальное значение – мин., стандартное отклонение – СО)

	Медиана	Мин.	Макс.	СО
Минимальный размер РО	0,70	0,30	1,40	0,32
Максимальный размер РО	4,15	0,90	10,000	2,94
Значение ИКД РО	767,00	484,00	2540,00	493,93

При анализе сигнальных характеристик в основном очаговые образования имели гипоинтенсивный МРС на T1-ВИ (в 25 случаях, 96,2 %), изоинтенсивный МРС на T2-ВИ (в 21 случае, 80,77 %) и гиперинтенсивный МРС на ДВИ с  $b = 1000$  (в 26 случаях, 100 %). На постконтрастных изображениях очаговые образования имели изоинтенсивный МРС (в 14 случаях, 53,8 %), а остальные – гиперинтенсивный МРС. Среднее значение

ИКД составило  $0,9 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  (рисунок 44). Рецидивные очаги преимущественно располагались по висцеральным и париетальным листкам тазовой брюшины, включая Дугласовое пространство (в 14 случаях, 53,80 %).

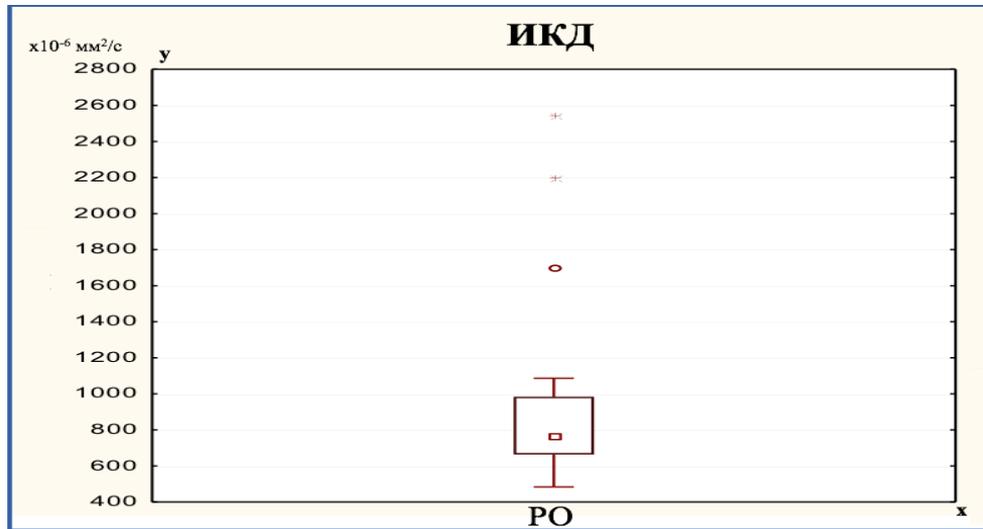


Рисунок 44 – Результаты значений ИКД рецидивного очага. Ось y – значения ИКД ( $\times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$ ), ось x – рецидивные опухоли (РО)

### 3.5.1. Клинические примеры

#### Клинический пример №1

Пациентка Л, 1968 года рождения. Считает себя больной с марта 2017 года, когда при плановом обследовании по УЗИ обнаружили образования яичников. По месту жительства проведено комплексное обследование и на основании его результатов поставлен диагноз РЯ сТЗсNxM0 (IIIc). Больная обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» РАМН, где 23.05.2017 была выполнена циторедукция. Послеоперационное морфологическое заключение: серозная карцинома яичников. Далее пациентке провели 6 курсов адъювантной ХТ. При очередном контрольном УЗИ в малом тазу выявлено кистозно-солидное образование. Также было отмечено увеличение уровня онкомаркера СА-125. По данным комплексной МРТ (рисунок 45): в полости таза по листкам тазовой брюшины было выявлено объёмное образование, без чётких контуров, с неоднородной

кистозно-солидной структурой, размерами до 6 х 4 см. На основании увеличения значений уровня СА-125, наличия прогрессирующая опухоли и отсутствия признаков отдалённого метастазирования было проведено повторное хирургическое лечение. Послеоперационное морфологическое заключение: рецидив рака яичников.

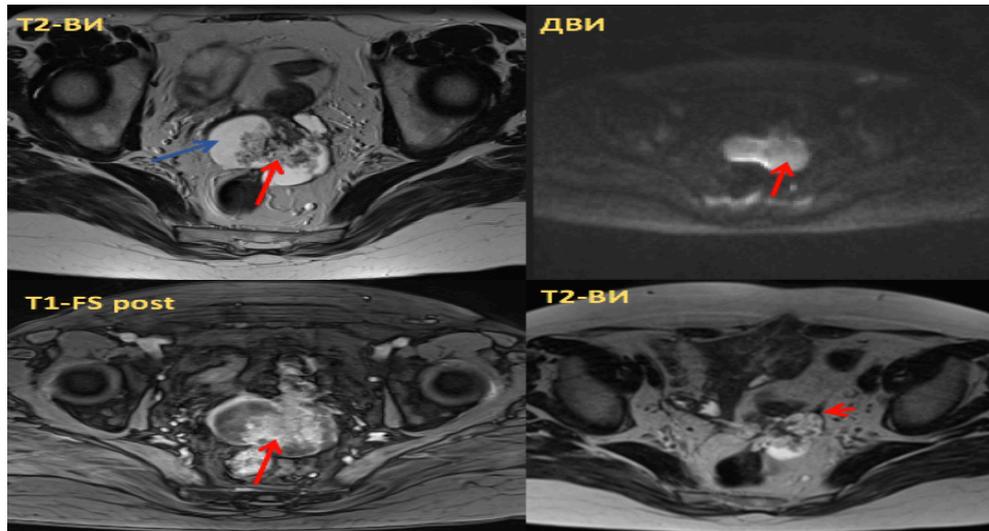


Рисунок 45 – МР-изображения органов малого таза в аксиальных проекциях до и после в/в введения МРКП. На T2-ВИ в полости таза по листкам тазовой брюшины (указано маленькой красной стрелкой) определяется объёмное образование, без чётких контуров, с неоднородной кистозно-солидной структурой (указано красной и синей стрелками), с высоким МРС на ДВИ ( $b = 1000$ ). После введения МРКП солидный компонент образования показал интенсивное накопление МРКП вышеописанным образованием (указано красной стрелкой)

### Клинический пример №2

Пациентка Л, 1953 года рождения. Больна с января 2015 года, когда отметила резкое похудение (на 10–12 кг). К врачу не обращалась. С апреля 2015 года заметила увеличение живота. По месту жительства была обследована: по УЗИ обнаружили образование в малом тазу и асцит. СА-125 – 2161,9 ед/мл. КТ органов грудной клетки – левосторонний гидроторакс.

Больная была отправлена в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» РАМН, где 20.06.2015 на первом этапе выполнена диагностическая лапароскопия и биопсия для морфологической верификации. Гистологическое исследование: серозная аденокарцинома солидного строения. Стадия pT3cN0M1 (плевра) IV ст. При повторном обсуждении на онкоконсилиуме было решено проведение ХТ. Пациентка получила 6 курсов ПХТ с 23.07.2015 по 20.11.2016. СА-125 – 1976 ед/мл. В 17.01.2017 пациентке была выполнена хирургическая операция. После операции СА-125 – 25,3 ед/мл.

При контрольном обследовании, по данным комплексной МРТ (рисунок 46): в полости таза у боковой стенки таза справа было выявлено стелющееся солидное образование, без чётких контуров, с преимущественно однородной структурой, размерами до 4 x 2 см. Кроме этого, по данным КТ брюшной полости были отмечены метастически пораженные брыжеечные и парааортальные ЛУ. При повторном онкоконсилиуме на основании прогрессирования основного заболевания было решено повторное хирургическое лечение: удаление видимых очагов в брюшной полости, малом тазу и лимфодиссекция. Послеоперационное морфологическое заключение: канцероматоз и вторичное поражение ЛУ.

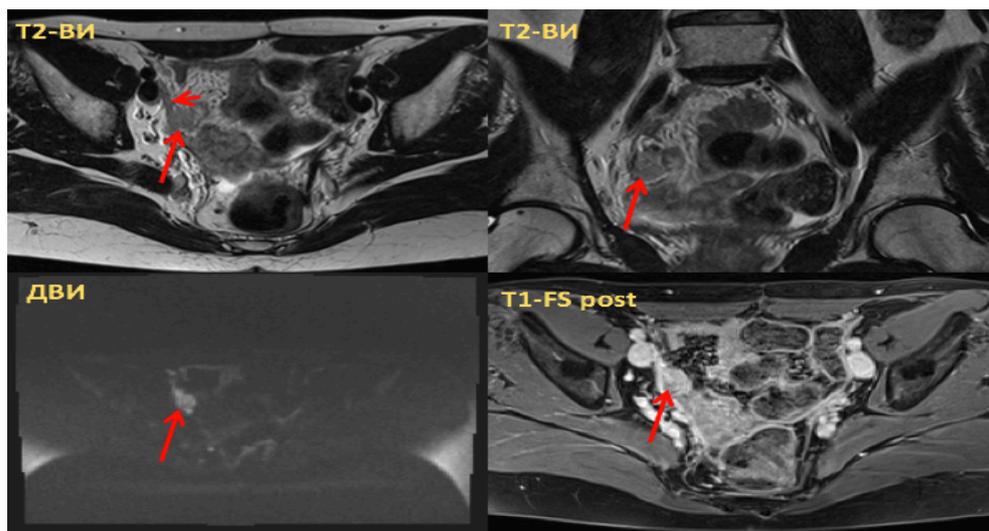


Рисунок 46 – МР-изображения органов малого таза в аксиальной и в коронарной проекциях до и после в/в введения МРКП. На T2-ВИ в полости таза у боковой стенки таза справа (указано красной стрелкой) определяется

стелющееся очаговое образование, без чётких контуров, с преимущественно однородной структурой, с изоинтенсивным МРС в режиме T2-ВИ, с высоким МРС на ДВИ ( $b = 1000$ ) (указано красной стрелкой). После введения МРКП солидный компонент образования показал диффузное интенсивное накопление МРКП вышеописанным образованием (указано красной стрелкой).

### **Роль МР-признаков в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей яичников**

Дифференциальная диагностика ОЯ до сих пор остаётся нерешённой проблемой в случаях, когда опухоль имеет крупные размеры и выражено полиморфную структуру. МРТ необходима, если природу ОЯ затруднительно установить по данным УЗИ [21]. МРТ может предоставить полезную информацию для характеристики ОЯ как неопухолевого, так опухолевого генеза.

МРТ играет важную роль в междисциплинарном подходе ОЯ, хотя различные патологические состояния яичников могут иметь схожие МР-характеристики, поэтому следует знать об особенностях МР-визуализации ОЯ, которые помогут сориентировать в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных ОЯ [38]. Чтобы получить анатомическую информацию и изучить МР-признаки необходимо как минимум традиционная МРТ с получением T1-ВИ и T2-ВИ с и без подавления сигнала от жировой ткани. При помощи традиционной МРТ можно легко определить некоторые МР-признаки ОЯ, которые являются важным аспектом в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных ОЯ [53, 50].

По данным Sohaib et al. (2007 г.) наиболее характерными признаками злокачественного процесса яичников являлись вегетация в кистозном компоненте злокачественных ОЯ, наличие асцита, максимальный размер более 6 см и некроз в солидном компоненте злокачественных ОЯ. Хотя наличие асцита наводит на мысль о злокачественном процессе, тем не менее асцит может наблюдаться и при других патологиях яичников (например, при перекруте яичников, фиброме яичников и при воспалительных заболеваниях), поэтому не является специфическим [107].

В данном исследовании выявлено, что для злокачественных ОЯ в

сравнении с доброкачественными свойственны следующие признаки: двустороннее поражение, многокамерный кистозный компонент, неправильная форма, бугристая поверхность, кистозно-солидная структура, наличие множественных неровных септ в кистозном компоненте злокачественных ОЯ и более крупные размеры. Среди вторичных признаков – жидкость, которая наиболее часто встречалась у больных с злокачественными ОЯ, чем у доброкачественных, а опухолевые депозиты отмечались только у злокачественных ОЯ.

Немаловажно дифференцировать первично злокачественные ОЯ от метастатически поражённых яичников, чтобы выбрать наиболее подходящее лечение [129]. Тем не менее трудно различить эти две группы опухолей яичников, потому что они могут демонстрировать схожие МР-признаки злокачественности. Метастатические опухоли и первичное поражение яичников сложно дифференцировать по данным КТ, поскольку показывают кистозно-солидную структуру [29]. Данные литературы по поводу значимости одностороннего или двустороннего поражения яичников в дифференциальной диагностике первичных злокачественных ОЯ и метастатически поражённых яичников неоднозначны: Kim et al. (1996 г.) выявили, что двустороннее поражение более свойственно для метастатического поражения яичников [65], однако La Fianza et al. (2002 г.) после обработки 80 пациенток с ОЯ пришли к выводу, что этот признак статистически не различался в группах первичных злокачественных ОЯ и метастатически поражённых яичников [43].

Khunatornpong et al. (2006 г.) сообщили, что у злокачественных ОЯ максимальный размер меньше, чем 10 см, характерен для метастазов, а более 10 см – для первичных злокачественных ОЯ [66]. Tanaka et al. (2013 г.) утверждают, что кистозные компоненты метастатических опухолей яичников, как правило, имеют однородное содержимое по сравнению с содержимым кистозного компонента первичных муцинозных ОЯ [119].

Наши данные показали, что при сравнении МР-признаков между первичными злокачественными ОЯ и метастатически поражёнными

яичниками, у первичных злокачественных ОЯ наиболее часто отмечалось присутствие множественных неровных септ, более крупные размеры кистозного компонента ОЯ, наиболее утолщённая стенка кистозного компонента ОЯ и присутствие опухолевых депозитов. Исходя из этого можно, предположить, что вышеперечисленные показатели являются важными факторами в дифференциальной диагностике первичных злокачественных ОЯ и метастатически поражённых яичников.

### **Оценка сигнальных характеристик на T1/T2-ВИ и ДВИ с ИКД картами в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей яичников**

В клинической практике МРТ помогает отличить несколько типов мягкотканых структур и жидкостных образований по их сигнальным характеристикам. Интенсивность МРС опухоли зависит от типа солидного или кистозного компонента образований. Опухоли с преобладанием гладкой мышечной ткани или фиброзного компонента, такие как фибромы, фибротеккомы, цистаденофибромы, опухоли Бреннера и лейомиомы имеют низкий или промежуточный МРС на T2-ВИ. Следовательно, равномерная или более низкая по сравнению с миометрием ИС на T2-ВИ в образованиях яичников является особенностью доброкачественного процесса [82]. ИС от кистозного компонента ОЯ может варьироваться в зависимости от содержания белка в жидкости. Муцинозные опухоли, кистозные образования с геморрагическим содержимым и продукты распада опухолевых клеток часто имеют высокое содержание белка. Следовательно, жировые включения, кровоизлияния и муцин в ОЯ имеют повышенный МРС в режиме T1-ВИ [120]. Наиболее распространённая патология яичников, где отмечается наличие продуктов биodeградации гемоглобина – это эндометриомы, которые демонстрируют очень высокую ИС на T1-ВИ и низкую ИС на T2-ВИ. В серии из 86 эндометриоидных кист 55 (64 %) имели низкую ИС на T2-ВИ [120]. Считается, что данный паттерн интенсивности сигнала на T2-ВИ вызван

эффектом магнитной восприимчивости гемосидерина при старом кровотоке, густой концентрации жидкости или фиброза [94].

Кроме эндометриоидных кист, по данным МРТ можно дифференцировать дермоидные кисты с различными видами содержимого, такими как волосы, жировые включения, эпителий, кальций и другие элементы, которые демонстрируют характерный МРС на различных МР-последовательностях. Эти характерные особенности часто позволяют поставить точный диагноз на МРТ. Дермоидные кисты с жировым компонентом имеют высокий МРС в режиме T1-ВИ и низкий МРС в режимах T1/T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани, что аналогично сигналу жировой клетчатки. Данные сигнальные характеристики позволяют легко дифференцировать жировой компонент от высокой интенсивности сигнала кистозных образований с геморрагическим или муцинозным содержимым на T1-ВИ [94]. Жировые включения в кистозном компоненте очень характерны для зрелых тератом. Однако в 1–2 % случаев встречаются тератомы со злокачественной трансформацией, так называемые незрелые тератомы. Незрелые тератомы иногда имеют схожую картину с другими злокачественными ОЯ. Однако по сравнению с злокачественными ОЯ незрелые тератомы имеют неоднородную структуру в виде жировых включений и солидных компонентов, которые интенсивно накапливают МРКП. Солидный компонент в основном имеет большие размеры и тенденцию к инвазии в соседние структуры [94].

В данной работе при анализе сигнальных характеристик доброкачественных и злокачественных ОЯ на T1/T2-ВИ и на ДВИ, а также при оценке ИКД-значений из группы доброкачественных ОЯ были исключены эндометриоидные кисты и зрелые тератомы, т. к. их легко было определить по данным традиционной МРТ, хотя одна из тератом не содержала жирового компонента, что затруднило дифференциальную диагностику, поэтому не была исключена из выборки.

В работе Roussel A et al. (2009 г.) не было выявлено статистически достоверного различия в значениях ИКД кистозного компонента доброкачественных и злокачественных ОЯ. Среднее значение ИКД в злокачественных ОЯ было  $2,47 \pm 0,48 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с и в доброкачественных ОЯ  $2,46 \pm 0,50 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с [95]. И хотя некоторые исследователи [87] сообщали, что тенденция в значении ИКД кистозного компонента злокачественных ОЯ ниже, чем в доброкачественных ОЯ, разница также оказалась статистически несущественной. В данной работе не было получено статистически достоверного различия среднего значения ИКД в кистозных компонентах ОЯ между группами доброкачественных и злокачественных ОЯ. В целом нежелательно использовать значения ИКД содержимого кист и/или кистозного компонента в клинической практике для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных ОЯ [115]. Также в данной работе не было выявлено статически значимого различия сигнальных характеристик в кистозных компонентах доброкачественных и злокачественных ОЯ на T2-ВИ, T1-ВИ и ДВИ.

Thomassin–Naggara et al. (2009 г.) при исследовании данных 77 пациенток с ОЯ пришли к выводу, что низкая интенсивность МРС на T2-ВИ и отсутствие ограничения диффузии на ДВИ солидного компонента ОЯ скорее соответствуют доброкачественному процессу [114]. Yousef et al. (2013 г.) показали, что на T2-ВИ интенсивность МРС солидного компонента ОЯ с нормированием по неизменённой ткани миометрия позволяет различить доброкачественные и злокачественные ОЯ. Большинство солидных компонентов ОЯ имели гиперинтенсивный МРС на T2-ВИ по сравнению с неизменённой тканью миометрия, в то время как солидные компоненты доброкачественных ОЯ продемонстрировали гиперинтенсивный МРС [132], что полностью совпадает с полученными нами данными.

Наличие солидного компонента в ОЯ позволяет предположить злокачественную природу образования. Однако этот признак неспецифичен для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных

ОЯ, потому что многие доброкачественные ОЯ (фибромы, опухоль Бреннера, склерозирующие стромальные опухоли и тека-клеточные опухоли) также могут иметь солидный компонент, который в них преобладает [41].

Ещё одна работа Thomassin–Naggara et al. (2011 г.) показала эффективность ДВИ в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных ОЯ [111]. Считается, что солидный компонент с гиперинтенсивным МРС на ДВИ и гипоинтенсивным МРС на ИКД-картах является предиктором злокачественных ОЯ [79]. Напротив, Fujii et al. (2008 г.) [41], Bakir et al. (2011 г.) [23] считали, что ДВИ с ИКД является неэффективным инструментом в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных ОЯ.

По данным настоящей работы, солидный компонент злокачественных ОЯ на ДВИ в основном имел гиперинтенсивный МРС по сравнению с солидным компонентом доброкачественных ОЯ, что аналогично результатам Thomassin–Naggara et al. (2011 г.) [111].

Fujii et al. (2008 г.) также подтверждали, что солидные компоненты злокачественных ОЯ чаще имеют гиперинтенсивный МРС на ДВИ в то время как основная часть солидных компонентов доброкачественных ОЯ имела гипоинтенсивный МРС, однако эти различия были статистически недостоверны. Следует учесть, что в их работе в группе доброкачественных ОЯ (из 81 пациентки) были включены тератомы и эндометриоидные кисты (42 пациентки, 51,8 %), которые также имели гиперинтенсивный МРС на ДВИ, их включение в исследование вряд ли следует считать целесообразным. Кроме тератом и эндометриоидных кист, некоторые солидные компоненты доброкачественных ОЯ, в частности фибромы, показали гиперинтенсивный МРС на ДВИ аналогично сигналу солидного компонента злокачественных ОЯ, что предположительно было связано с десмопластической стромой или интерстициальным отёком. Эндометриоидные кисты и зрелые тератомы в большинстве случаев легко определяются при традиционной МРТ и вообще не требуют получения ДВИ [41]. Исключение из группы доброкачественных

ОЯ эндометриоидных кист и зрелых тератом в данной работе позволило получить данные, совпадающие с результатами работы Thomassin–Naggara et al. (2011 г.) [111].

В теории из-за высокой клеточной плотности и обилия клеточных мембран, ИКД должен быть ниже в солидном компоненте злокачественных ОЯ, нежели чем в солидном компоненте доброкачественных ОЯ. Кроме большей «клеточности» злокачественных образований, в них также имеется повышенный (хотя и извращённый) метаболизм, в том числе синтез белков и пептидов. А белки и пептиды – это важный компонент связывания и ограничения трансляционной подвижности молекул воды с соответствующим повышением МРС на ДВИ и снижением на ИКД-картах [25]. Десмопластическая реакция в строме яичников, наличие небольших некротических или кистозных включений в солидном компоненте ОЯ и скопление жидкости между папиллярными разрастаниями могут вызвать повышение значения ИКД в злокачественных ОЯ. А снижение среднего значения ИКД в солидных компонентах доброкачественных ОЯ, скорее всего, связано с присутствием обильно коллаген-продуцирующих фибробластических клеток и плотной сети коллагеновых волокон внеклеточного матрикса [41].

В отечественной литературе также имеется работа [11], где исследователи оценили возможности усовершенствованной методики МРТ в дифференциальной диагностике ОЯ и выявили, что среднее значение ИКД было достоверно ниже в злокачественных ОЯ, чем в соответствующих значениях у доброкачественных ОЯ ( $1,012 \pm 0,18 \text{ мм}^2/\text{с} \times 10^{-3}$  и  $1,54 \pm 0,25 \text{ мм}^2/\text{с} \times 10^{-3}$  соответственно), интервалы значений не пересекались. Пороговое значение ИКД для злокачественных ОЯ составило менее  $1,139 \text{ мм}^2/\text{с} \times 10^{-3}$ . Показатели МРТ составили: точность – 92,1 %, чувствительность – 93,6 %, и специфичность – 91,2 % [11].

В данной работе полученные результаты с низким значением ИКД в солидном компоненте доброкачественных ОЯ по сравнению с

злокачественных ОЯ дополнительно связаны с тем, что в группе доброкачественных ОЯ было относительно большое количество фибром и фибротекком, в которых как раз активны фибробластические клетки и имеется плотная сеть коллагеновых волокон [41]. Тем не менее основная часть этих опухолей не имела гиперинтенсивный МРС на ДВИ и коррелировалась с гипоинтенсивным МРС в режиме T2-ВИ.

**Роль динамической МРТ с КУ с временными кривыми интенсивности сигнала в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей яичников**

Онкологический неоангиогенез – это процесс активного формирования новых неправильных кровеносных сосудов, необходимых для развития опухоли, её прогрессирования и появления метастазов. Неоангиогенез регулируется опухолевыми ангиогенными факторами, такими как фактор роста эндотелия сосудов и его рецепторов [30]. Злокачественные ОЯ обычно гипervasкулярны с незрелыми и хрупкими сосудами, что увеличивает проницаемость их стенок, тогда как гиповаскулярный тип характерен для доброкачественных ОЯ [117]. Химиотерапия больше всего влияет именно на васкуляризацию ОЯ, в связи с чем динамическая МРТ с КУ имеет преимущество для мониторинга пациенток в процессе ХТ. Теоретически некоторые доброкачественные ОЯ (гормонопродуцирующие, например), яичники при острых и хронических воспалительных изменениях при развитии поствоспалительной регенерации могут накапливать МРКП с соответствующим изменением сигнала на постконтрастных T1-ВИ [121]. В результате эти ОЯ ошибочно интерпретировали как злокачественные ОЯ. Учитывая избирательность накопления водорастворимых МРКП яичниками, именно динамическая МРТ с КУ должно дать больше информации об ангиогенезе ОЯ, чем отсроченные постконтрастные T1ВИ [31].

В отечественной литературе удалось найти единичную работу [10], в которой проведён полуколичественный анализ параметров динамической

МРТ с КУ в диагностике ОЯ при сравнении накопления МРКП в ОЯ по отношению к грушевидной мышце. Для стандартизации параметров распределения МРКП было определено, что рост ИС в неизменной грушевидной мышце на T1-ВИ после в/в введения МРКП более 115 % по сравнению с исходным состоянием можно считать критерием правильного распределения препарата, достаточным для проведения фармакокинетического анализа. Показано, что АУ была выше у злокачественных ОЯ (165 %), чем у доброкачественных (68,2 %) ( $p < 0,001$ ) и пограничных ОЯ (82,7 %) ( $p < 0,01$ ). Диагностические показатели параметров динамической МРТ с КУ при полуколичественном анализе составили: точность – 93,4 %, чувствительность – 95,1 % [10].

Динамическая МРТ с КУ с расчётом полуколичественных параметров временных кривых ИС [108], по данным настоящего исследования, оказалась полезной методикой в дифференциальной диагностике ОЯ. При этом следует также учитывать типы временных кривых ИС: III тип динамической кривой в основном был характерен для злокачественных, а I тип кривой – для доброкачественных ОЯ. Хотя типы временных кривых ИС не позволили достоверно дифференцировать доброкачественные ОЯ и без патологии яичников. В единичных случаях у здоровых женщин яичники имели I тип динамической кривой, что снизило достоверность дифференциальной диагностики доброкачественных ОЯ и без патологии яичников. Но доброкачественных ОЯ и без патологии яичников вполне можно достоверно дифференцировать по морфо-анатомическим признакам.

По данным Li H. M. et al. (2017 г.), II тип динамической кривой был специфичен для пограничных ОЯ: из 16 пациенток с пограничными ОЯ 9 (56 %) пациенток имели II тип динамической кривой [51], но всё же параметры динамической МРТ с КУ не имели статистически достоверных отличий в группах доброкачественных и пограничных ОЯ [117]. Оценить отличие параметров ДМРКУ у пациенток с пограничными от доброкачественных и злокачественных ОЯ в данной работе не представилось возможным, т. к. всего

было 5 таких случаев с пограничными ОЯ, что недостаточно для полноценного статистического анализа. Тем не менее отметим, что у всех этих 5 женщин наблюдали II тип динамической кривой.

Среди полуколичественных параметров наиболее важным критерием дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных ОЯ оказался КАУ. Значение КАУ связано с количеством МРКП в кровеносных сосудах ОЯ, и, по нашим данным, медиана КАУ была выше у злокачественных (0,76), чем у доброкачественных ОЯ и без патологии яичников (0,47 и 0,50) с ( $p < 0,001$ ), что совпадает с результатами других исследований [26, 127]. Вариабельность величин КАУ скорее всего вызвана особенностями ангиогенеза. Например, сосуды у злокачественных ОЯ имеют типичную структуру для онкологического ангиогенеза, потому что эндотелиальные клетки меняют форму и прилегают друг к другу, образуя просветы. Продолжающаяся пролиферация увеличивает проницаемость кровеносных сосудов в опухоли. За счёт повышенной проницаемости кровеносных сосудов в злокачественных ОЯ отмечается более быстрое проникновение МРКП в интерстициальное пространство в большом количестве. Тогда как доброкачественные ОЯ имеют нормальную сеть кровеносных сосудов или сниженный кровоток, что приводит к менее активному и более медленному накоплению МРКП в этих ОЯ [121]. По данным ROC-анализа, показатель КНППК<sub>60</sub> позволил достоверно со специфичностью 91 % и чувствительностью 82 % дифференцировать доброкачественные и злокачественные ОЯ: КНППК<sub>60</sub> ниже 0,5 более характерен для доброкачественных ОЯ и выше 0,5 для злокачественных ОЯ.

Динамическая МР с КУ позволяет с высокой степенью достоверности дифференцировать доброкачественные и злокачественные ОЯ на дооперационном этапе, опираясь на данные типы динамических кривых накопления МРКП. Динамическая МРТ с КУ в комплексе с традиционной МРТ позволяет надёжно дифференцировать тип ОЯ на дооперационном этапе.

## **Эффективность разработанного классификатора для оценки вероятности злокачественного характера ОЯ по данным комплексной МРТ**

Комплексная МРТ позволяет выявить доброкачественные ОЯ, которые, по данным традиционной МРТ, были ложно диагностированы как злокачественные. Данная ситуация может являться серьёзной проблемой в дифференциальной диагностике ОЯ и привести к выбору неадекватной стратегии лечения [89]. Кроме того, комплексная МРТ широко применяется в диагностике заболеваний органов малого таза, включая ОЯ, однако отсутствие стандартизации проведения МРТ и отсутствие единого сформированного заключения снижает её диагностическую значимость. В связи с этим была разработана и протестирована первая система оценки степени злокачественности ОЯ с помощью комплексной МРТ – AMRSS, основной целью которой является стандартизация оценки и отчётности полученных данных при помощи комплексной МРТ, а также облегчение междисциплинарных решений между гинекологами и рентгенологами [112].

Исследование [112] показало, что система AMRSS является точной системой для диагностики злокачественных ОЯ с AUC 0,94. В системе AMRSS все МР-признаки уже ранее описывались другими исследователями для дифференциальной диагностики ОЯ, но не использовались в комплексе для разработки аналогичной системы [122, 114]. Наиболее важными признаками при положительном прогнозировании злокачественного процесса были: 1) III тип динамической кривой (отношение правдоподобности для ПРТ =  $\infty$ ), 2) перитонеальные депозиты (отношение правдоподобности для ПРТ = 111,97), 3) неровные утолщенные септы (отношение правдоподобности для ПРТ = 9,83). При прогнозировании доброкачественного процесса наиболее важными критериями были: 1) простые кисты яичников (отношение правдоподобности для ПРТ = 0), 2) эндометриоидные кисты без дополнительного компонента (отношение правдоподобности для ПРТ = 0), 3) кистозные образования с жировыми включениями (отношение правдоподобности для ПРТ = 0), 4) ОЯ с

солидными компонентами с низким МРС в режимах Т2-ВИ и ДВИ ( $b = 1000$ ) (отношение правдоподобности для ПРТ = 0), 5) I тип динамической кривой солидного компонента ОЯ (отношение правдоподобности для ПРТ = 0,02), 6) отсутствие солидного компонента ОЯ (отношение правдоподобности для ПРТ = 0,08) [112].

На основе системы AMRSS, Pereira et al. (2018 г.) провели проспективное исследование 200 пациенткам с 237 ОЯ с упрощённым протоколом динамической МРТ с КУ (с низким временным разрешением в 30, 60, 90, 120 и 150 секунд при высоком пространственном разрешении). Для злокачественных ОЯ чувствительность составила 94,9 %, точность – 96,62 %. ППЦ и ОПЦ составили 94,8 % и 97,4 %. Отношение положительного правдоподобия составило 37,5 % и коэффициент отрицательного правдоподобия 0,05. Площадь под кривой ROC для категории системы AMRSS была 0,98 [89].

Также данная система показала хорошие результаты на практике. Так, в работах К. Sagaruri. et al. (2019 г.) [109] и М. Ruiz et al. (2016 г.) [96] продемонстрирована высокая информативность исследования, полученная при внешней валидации.

Среди отечественных исследователей Солопова А. Е. со своими коллегами (2019 г.) протестировала систему AMRSS на 118 пациентках и продемонстрировала высокие показатели: чувствительность – 91,3 % (95 % доверительный интервал = 86,1–94,8 %) и специфичность – 96,7 % (95 % доверительный интервал = 92,3–98,6 %) в прогнозировании злокачественности [12].

В настоящей работе по данным комплексной МРТ у 117 пациенток был разработан и обучен классификатор для оценки вероятности злокачественного характера ОЯ по аналогии с системой AMRSS. Для создания классификатора мы также объединили анатомические и функциональные МР-изображения, проанализировали все МР-признаки, сигнальные характеристики кистозного и солидного компонентов ОЯ и определили 3 типа временных кривых ИС по

сравнению с кривыми от неизменённой ткани миометрия. Данный классификатор был обучен выделять 5 классов ОЯ.

Для каждого МР-признака были вычислены отношения правдоподобности для ПРТ и ОРТ со степенью вероятности злокачественности. Выделено несколько МР-признаков с высокими значениями отношения правдоподобности для ПРТ. Однако по сравнению с системой AMRSS в классификаторе наиболее высокие значения отношения правдоподобности для ПРТ для оценки вероятности злокачественного характера ОЯ имели следующие МР-признаки: депозиты (отношение правдоподобности для ПРТ –  $\infty$ ), бугристая поверхность ОЯ (отношение правдоподобности для ПРТ – 28,86), неровные сгруппированные септы в кистозном компоненте ОЯ (отношение правдоподобности для ПРТ – 19,24), высокий МРС от солидного компонента ОЯ на ДВИ (отношение правдоподобности для ПРТ – 6,86), наличие жидкости (отношение правдоподобности для ПРТ – 6,01), двустороннее поражение (отношение правдоподобности для ПРТ – 4,12), на T2-ВИ промежуточный или высокий МРС от солидного компонента ОЯ (отношение правдоподобности для ПРТ – 3,60).

Дополнительно к классификатору мы внесли данные онкомаркера СА-125 и получили следующие результаты: у пациенток с доброкачественными ОЯ в 12 из 18 (66,6 %) случаях определили низкие значения СА-125 и 6 из 18 (33,4 %) случаев определили высокие значения СА-125; у пациенток с злокачественными ОЯ в 42 из 51 (82,3 %) случаях отмечали высокие значения СА-125 и в 9 из 51 (17,7 %) случаях отмечали низкие значения СА-125 при нормальных показателях – 35 ед/мл (таблица 6).

Наконец, было проведено сравнение диагностических показателей категории 4 и выше данного классификатора и системы AMRSS, соответственно, были получены следующие результаты: чувствительность – 97,2 % (AMRSS – 97,4 %); специфичность – 85,2 % (AMRSS – 63,2 %);

точность – 93,3 % (AMRSS – 86,3 %); ППЦ – 93,3 % (AMRSS 84,6 %); ОПЦ – 93,5 % (AMRSS – 92,3 %).

Таким образом, у пациенток с категорией 4 или выше риск злокачественности образования высок, в связи с чем пациентки с такой категорией должны быть отправлены в специализированный онкологический центр.

Тем не менее у данного классификатора имеется несколько ограничений. Во-первых, все МР-исследования проводились на базе одного центра, а не в нескольких учреждениях, что может не отражать то, как МР-исследование проводится в других центрах. Во-вторых, выборка популяции пациенток в данной работе была меньше, чем в системе AMRSS, что возможно, могло отразиться на наших результатах. В-третьих, классификатор был разработан исключительно на пациентках, у которых была выявлена онкопатология яичников, однако мы не исключаем, что у пациенток с другими заболеваниями (например, при воспалительных, инфекционных процессах или эндометриозе) он показал бы другие диагностические значения. Наконец, данная система требует тестирования на большом количестве пациенток и нуждается во внешнем валидационном исследовании.

Несмотря на некоторые ограничения, можно сделать вывод, что данный классификатор и система AMRSS могут быть взаимодополняющими системами и, соответственно, могут быть полезны в дифференциации доброкачественных и злокачественных ОЯ, а также могут предоставить дополнительную информацию в прогнозировании риска злокачественности при комплексной МРТ.

### **Роль комплексной МРТ в оценке локального распространения опухолевого процесса**

По системе FIGO и TNM стадируется РЯ после хирургического лечения. Во всём мире для стадирования РЯ чаще всего используется система FIGO, которая в 2014 году была обновлена. Следует отметить, что данная система

используется не только для эпителиальных злокачественных ОЯ, но и для злокачественных ОЯ стромы полового тяжа и герминогенных опухолей [67]. Пересмотр системы стадирования представляется оправданным в свете новых концепций в биологии РЯ, включая иммуногистохимический и молекулярно-генетический анализы, также за счёт совпадения гистологических признаков, новых прогностических факторов, разных реакций на ХТ и потребности в новых протоколах лечения [110]. Лапаротомия с последующим выполнением циторедуктивной операции и ХТ была принята как стандартное лечение при распространённой форме РЯ. Существует доказательство того, что при выполнении циторедукции пациенткам с РЯ выживаемость увеличивается. Недавний метаанализ 18 исследований с участием 13 тыс. пациенток подтвердил положительное влияние полной циторедукции на выживаемость [32].

Одним из методов оценки резектабельности РЯ является лапароскопическая диагностика. Лапароскопическая диагностика показала себя эффективным инструментом для выявления перитонеальных образований с оценкой риска остаточной опухоли после хирургического вмешательства [97]. Однако лапароскопическая диагностика является инвазивной процедурой, которая сопряжена с нагрузкой на пациентку и риском интраоперационного осложнения, а также появлением метастазов в месте расположения порта.

Мультидисциплинарная консенсусная конференция (англ. Multidisciplinary consensus conferences) является платформой для определения индивидуального оптимального режима лечения. Локализация, размеры и распространение метастазов были использованы в качестве радиологических предикторов для результата циторедукции. КТ и МР-изображения должны быть тщательно интерпретированы на наличие мелких опухолевых инфильтраций по брюшине, т. к. они могут изменить решение о предстоящем лечении. Были предложены различные КТ-критерии для оценки различных поражённых участков в брюшной полости, даже в комбинации с

онкомаркером СА-125 или с клиническими показателями. В руководящих принципах ESUR для постановки РЯ, очаги меньше 2 см, которые расположены в верхнем этаже брюшной полости, вокруг печени и селезёнки, в брыжейках тонкой и толстой кишки, метастазы в ЛУ в области ворот печени, распространение опухолевой инфильтрации на боковые стенки таза могли быть описаны как неоптимально резектабельные. Однако было подчёркнуто, что критерии резектабельности могут отличаться от центра к центру и что прогнозирующие параметры должны быть обусловлены и согласованы с мультидисциплинарной консенсусной конференцией [44].

Borley et al. (2014 г.) оценили роль КТ в предоперационном прогнозировании циторедуктивного результата и в необходимости операции на кишечник у пациенток с распространённой формой РЯ. В их исследовании было обнаружено, что наличие метастазов в лёгких, плеврального выпота, депозитов в брыжейках толстой и тонкой кишки и метастазов в инфраренальные и парааортальные ЛУ были связаны с субоптимальной циторедукцией. Модель пошаговой логистической регрессии предсказала субоптимальную циторедукцию с чувствительностью 64,7–69,2 % и специфичностью 67,9–71,4 %. Почему эти конкретные поражённые участки более тесно связаны с неоптимальной циторедукцией, чем другие структуры? Кажется логичным, что депозиты меньше 10 мм на брыжейках тонкой и толстой кишки могут быть связаны с более высокой частотой субоптимальной циторедукцией, если болезнь в этих структурах настолько обширна, что требует многократной или полной резекции поражённого кишечника. Также вызывает интерес появления поражения парааортальных и инфраренальных ЛУ, которые более связаны с субоптимальной циторедукцией, чем другие поражённые ЛУ. Хотя в их работе у пациенток, которые были включены в группу с субоптимальной циторедукцией, существовала большая доля с поражением брыжеечных и портальных ЛУ, чем у пациенток, которые были включены в группу оптимальной циторедукции (12/52, 23,1 % против 6/42, 14,3 %), но модель пошаговой логистической регрессии не определила это как

показатель [27]. В отличие от работы Fotopoulou et al. (2010 г.), где поражение эпигастральной области, выраженный асцит и опухолевое поражение брыжеек кишечника ассоциировалось с неоптимальной циторедукцией [45], в работе Borley et al. (2014 г.) не было обнаружено связи неоптимальной циторедукции с поражением эпигастральной области в тестовом наборе пациенток [27].

МРТ, включающая ДВИ, позволяет обнаруживать небольшие очаги по брюшине (< 5 мм), которые часто не визуализируются на КТ-изображениях. Недавно ДВИ показала многообещающие результаты для диагностики РЯ [68].

М.Р. Engbersen et al. (2019 г.) оценили эффективность МРТ с ДВИ в определении индекса перитонеального поражения у пациенток с распространённой формой РЯ и прогнозирования возможности достижения полной циторедукции. В их [36] работе балльные значения индекса перитонеального поражения, по-видимому, показали более высокие результаты в прогнозировании полной циторедукции (AUC – 0,93), чем те, которые сообщались ранее [98, 74]. Например, в исследовании Lamre et al. (2015 г.) индекс перитонеального поражения был ретроспективно определён из хирургических отчётов 98 пациенток с злокачественными ОЯ (со стадией III-IV по классификации FIGO), соответственно, для выявления пациенток с полной циторедукцией полученные данные индекса перитонеального поражения показали AUC 0,84 [74].

В данной работе при оценке местного распространения опухолевой инфильтрации РЯ с помощью комплексной МРТ в сопоставлении с морфологическими данными комплексной МРТ показала, что наиболее часто вовлекались в опухолевый процесс следующие структуры: боковые стенки таза (в 58,92 % случаев против 35,71 %, по данным гистологии) со специфичностью 57,2 % и чувствительностью 90,0 %; тело и шейка матки (в 58,91 % случаев против 32,14 %, по данным гистологии) со специфичностью 57,9 % и чувствительностью 88,2 %; сигмовидная кишка (в 39,29 % случаев против 12,5 %, по данным гистологии) со специфичностью 64,6 % и

чувствительностью 85,7 %. Остальные структуры таза менее часто вовлекались в опухолевый процесс.

Однако в данной работе в большинстве случаев определялась высокая чувствительность и более низкая специфичность данных МРТ в сопоставлении с морфологическими результатами. Хотя не стоит забывать, что в некоторых случаях была выявлена инвазия опухолевого процесса в более серьёзные структуры малого таза, которые меняли планирование лечения и предупреждали клинициста о потребности специалиста другой области для достижения оптимальной циторедукции или отказа от хирургического лечения с последующим выполнением неoadъювантной химиотерапии и интервальной циторедукцией.

#### **Роль комплексной МРТ в оценке локального рецидива рака яичников**

По данным Surveillance, Epidemiology and End Results, в 2013 году у 22 240 женщин был диагностирован рак яичников, и примерно 14 000 женщин умерли от этого заболевания. Хотя РЯ 5-летней выживаемости составляет всего 44,2 %, более 75 % женщин имеют прогрессирующее заболевание. Десятилетняя выживаемость для женщин с диагнозом поздняя стадия заболевания, и получавших первую линию комбинированной ХТ платиной и таксаном, остаётся около 10 % [80]. Многие клиницисты фокусируются на раннем выявлении рецидивов РЯ и на агрессивном лечении этих опухолевых рецидивов, исходя из предпосылки, что это улучшит прогноз выживаемости. Существует много вариантов наблюдения за РЯ, включая физические осмотры, различные методы визуализации и измерение сывороточных онкомаркеров. Существуют серьёзные противоречия относительно того, влияет ли какой-либо из этих способов в конечном итоге на выживаемость пациентов. Von Georgi et al. (2004 г.) изучили 704 пациентки, у которых не было признаков заболевания после стандартной адъювантной ХТ, и за которыми следовали различные методы наблюдения, ни один из которых не

имел значения для выживания [126]. Повышение уровня СА-125 может предшествовать появлению симптомов у пациенток на протяжении недель или месяцев, ставя под сомнение определение того, когда произошёл рецидив [16].

Последующее посещение и медицинский осмотр являются краеугольным камнем наблюдения после лечения: посещение рекомендуется проводить каждые 2–4 месяца в течение двух лет, затем каждые 4–6 месяцев в течение трех лет, а затем ежегодно в течение пять лет [33].

СА-125 является современным стандартным онкомаркером в мониторинге за РЯ. GCIIG (англ. Gynecologic Cancer Inter Group) предлагает оценить двукратное повышение верхних границ нормы показателей СА-125 при повторной сдаче с интервалом не менее одной недели у тех пациенток, у которых отмечалось повышение СА-125 на момент постановки диагноза, с нормализацией после лечения (это является как проявлением рецидива РЯ). Чувствительность СА-125 к рецидивам РЯ составляет 62–94 % и специфичность 91–100 %. Уровень СА-125 повышается по крайней мере за 3 месяца до рецидива, и есть средняя задержка времени до 2 месяцев между повышением СА-125 и появлением первых признаков на лучевых методах исследования. Однако рост онкомаркера СА-125, различные симптомы или клинические обследования в выявлении рецидива РЯ после лечения требуют визуальной оценки с помощью лучевых методов на предмет подтверждения рецидива [46].

КТ с контрастным усилением – это метод выбора для выявления опухолевых рецидивов в грудном отделе, в брюшной и тазовой областях. В определении рецидивов РЯ КТ с контрастным усилением имеет чувствительность в диапазоне от 58 % до 84 % и специфичность в диапазоне от 59 % до 100 %. Рецидивирующие заболевания визуализируются в виде отдельных перитонеальных депозитов в брюшной полости и на висцеральных поверхностях органов брюшной полости и малого таза. КТ используется для определения рецидивных очагов в корне брыжейки, желудочно-селезёночной связке, малом сальнике или сальниковой сумке, воротах печени,

межсегментарной борозде печени, диафрагме, куполе печени и паренхиме лёгкого, а также при выявлении лимфаденопатии. Тем не менее по данным КТ сложно определить мелкие очаги ( $< 5$  мм) в брыжейках, в стенках тонкой или толстой кишки, на брюшине вдоль стенок таза или брюшной полости [88].

МРТ всё чаще используется в качестве дополнительного метода визуализации. В некоторых статьях сообщают, что точность МРТ в определении очагов  $> 2$  см при рецидивах заболевания сопоставима с точностью КТ (от 93 до 95 %) [48]. При сравнении данных МРТ с КТ, Kubic-Nuch et al. (2000 г.) пришли к выводу, что не было обнаружено статистически значимой разницы для этих двух методов визуализации в отношении выявления рецидивирующего заболевания, однако это исследование имело относительно небольшой размер выборки ( $n = 10$ ) [69]. Кроме этого, Ricke et al. (2003 г.) пришли к выводу, что относительная слабость МРТ была в прогнозировании метастазирования в ЛУ. В их исследовании чувствительность была очень низкая для тазовых ЛУ (28 %), депозитов в большом сальнике (38 %) и сальниковой сумке (43 %), а точность составила всего 58,3 % для ретроперитонеальных и тазовых ЛУ [56].

Ещё в одном исследовании, где авторы оценивали инфильтрацию органов таза, включая мочеточник и мочевого пузыря, сделали вывод, что с помощью МР-исследования оценить поражение брюшины таза или опухолевые рецидивы, которые расположены в Дугласовом пространстве, не представляет дополнительную проблему [47]. Однако в их работе, исследователи выполняли МРТ только в аксиальной проекции и, соответственно, могли пропустить инфильтрацию перитонеальной оболочки таза. Согласно литературным данным, обнаружение опухолей инфильтрации тазового дна или гинекологических органов осуществляется с большей точностью на сагиттальных или коронарных проекциях. Также добавление постконтрастных МР-изображений может дать дополнительную информацию в определении рецидивов. Хотя в некоторых случаях сложно дифференцировать накапливающие МРКП рецидивные узлы от

воспалительных изменений брюшины. Исходя из этого, зная МР-семиотику рецидивных очагов РЯ, наиболее часто пораженные анатомические области и наиболее информативные МР-последовательности можно легко дифференцировать рецидивные опухоли от других заболеваний [56].

В данной работе, при комплексной МРТ рецидивные очаги наиболее часто имели неправильную форму, бугристую поверхность, кистозно-солидную структуру, в виде единичных очагов, преимущественно располагались по висцеральным и париетальным листкам тазовой брюшины, включая Дугласовое пространство. Кроме того, минимальный размер очага составил 0,3 см, а максимальный размер – 10,0 см. При анализе сигнальных характеристик, очаговые образования имели преимущественно гипоинтенсивный МРС на T1-ВИ, изоинтенсивный МРС на T2-ВИ и гиперинтенсивный МРС на ДВИ ( $b = 1000$ ). Мы считаем, что среди МР-последовательностей наиболее информативной является ДВИ с ( $b = 1000$ ), потому что все рецидивные очаги визуализировались в данной последовательности (100 % случаев). Среднее значение ИКД составило  $0,9 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ .

На постконтрастных изображениях очаговые образования имели преимущественно изоинтенсивный или гиперинтенсивный МРС.

В заключение следует отметить, что комплексная МРТ может быть полезным дополнением к современным методам диагностики рецидивов РЯ, особенно для пациенток с повышенным уровнем СА-125 и отрицательными результатами КТ. Комплексная МРТ играет важную роль в определении мелких очагов и анатомическом расположении рецидивов в малом тазу, которые влияют на дальнейшую тактику ведения пациенток и прогнозирования заболевания.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что для злокачественных опухолей яичников по сравнению с доброкачественными опухолями яичников характерны следующие МР-признаки: кистозно-солидная структура ( $p < 0,001$ ), двустороннее поражение ( $p < 0,001$ ), бугристая поверхность ( $p < 0,005$ ), неправильная форма ( $p < 0,01$ ), более крупные размеры ( $p < 0,0002$ ), отдельные размеры солидного компонента опухолей яичников ( $p < 0,007$ ), многокамерный кистозный компонент ( $p = 0,003$ ), множественные (сгруппированные) септы ( $p < 0,005$ ) с неровными контурами ( $p < 0,001$ ), наличие жидкости в полости таза ( $p < 0,001$ ) и опухолевых депозитов по брюшине ( $p < 0,001$ ), более высокий или промежуточный МР-сигнал на T2-ВИ с нормированием к МР-сигналу ткани миометрия ( $p < 0,001$ ).

2. Установлено, что для первично злокачественных опухолей яичников по сравнению с метастатически поражёнными яичниками характерны следующие МР-признаки: наличие множественных (сгруппированных) ( $p = 0,012$ ) неровных септ в кистозном компоненте ( $p < 0,02$ ), более крупные размеры кистозного компонента ( $p = 0,03$ ) и более утолщённая стенка кистозного компонента опухолей яичников ( $p < 0,009$ ); наличие депозитов по брюшине таза ( $p < 0,006$ ).

3. Показано, что злокачественные опухоли яичников имели более высокий МР-сигнал на ДВИ ( $p < 0,001$ ) и высокое значение ИКД ( $p = 0,009$ ) по сравнению с доброкачественными опухолями яичников. При динамической МРТ с КУ для злокачественных опухолей яичников был более характерен III тип динамической кривой, для доброкачественных – I тип ( $p < 0,01$ ). Среди полуколичественных параметров динамической МРТ с КУ коэффициент начальной площади под кривой в первые 60 секунд наиболее точно позволяет дифференцировать доброкачественные и злокачественные ОЯ с чувствительностью 82 % и специфичностью 91 %.

4. Использование разработанного и протестированного классификатора в оценке вероятности злокачественного характера ОЯ при комплексной МРТ

позволяет стандартизировать интерпретацию данных МРТ и помогает распределить ОЯ по риску малигнизации с чувствительностью 97,2 %, специфичностью 85,2 % между группами доброкачественных и злокачественных опухолей яичников.

5. Комплексная МРТ является высокочувствительным методом в определении местного распространения злокачественных опухолей яичников. С помощью комплексной МРТ выявлены наиболее часто инфильтрируемые опухолевой тканью структуры: тело и шейка матки (58,92 %), боковые стенки таза (58,91 %) и метастатическое поражение большого сальника (39,28 %).

6. Для рецидивных опухолей характерны единичные негруппированные очаги, с бугристой поверхностью, неправильной формы, преимущественно кистозно-солидной структуры, гипоинтенсивный МР-сигнал на T1-ВИ (96,2 %), изоинтенсивный МР-сигнал на T2-ВИ (80,77 %), гиперинтенсивный МР-сигнал на ДВИ (100 %) и изоинтенсивный МР-сигнал на постконтрастных T1-ВИ (53,8 %).

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1) Выявленные МР-признаки злокачественности ОЯ следует использовать для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных ОЯ.

2) Выявленные МР-признаки следует использовать для дифференциальной диагностики первично злокачественных ОЯ и метастатически поражённых яичников.

3) При обследовании пациенток с ОЯ в традиционной МРТ должны быть дополнены ДВИ с построением ИКД-карт, динамической МРТ с КУ с получением временных кривых ИС с нормированием по неизменённой ткани миометрия, определением их типа и полуколичественным анализом с вычислением КНППК<sub>60</sub>.

4) Разработанный классификатор на основе балльной шкалы рекомендуется включить в комплексную диагностику ОЯ для определения вероятности их злокачественного характера.

5) Данные комплексной МРТ должны быть использованы в оценке местного распространения рака яичников.

6) Выявленные признаки по данным комплексной МРТ рекомендуется использовать в определении рецидивов РЯ после комбинированного лечения.

## **Описание и режим дозирования используемых МР-контрастных препаратов при проведении комплексной МРТ**

### **Описание препарата гадолиамид (Омнискан® 0,5, GE Health Care – США)**

Гадолиамид представляет собой раствор для в/в введения 1 ммоль/мл, прозрачный, свободный от посторонних включений. В 1 мл раствора для инъекций гадолиамида содержится (неионное парамагнитное соединение) в концентрации 0,5 ммоль.

Фармакокинетика: быстро распределяется во внеклеточной жидкости, не проникает через интактный гематоэнцефалический барьер. Объём распределения эквивалентен объёму внеклеточной жидкости. Период полураспределения составляет приблизительно 4 мин. Не выявлено связывание с белками. Практически полностью выводится через почки в неизменённом виде ( клубочковая фильтрация). Через 4 ч после в/в инъекции в мочу переходит около 85 % дозы, через 24 ч – 95–98 %. Период полувыведения составляет около 70 мин. При введении препарата в диапазоне доз от 0,1 до 0,3 ммоль/кг не выявлено в зависимости фармакокинетических параметров от величины дозы.

Клиническая фармакология: МР-исследование при контрастном усилении должно быть начато через непродолжительный срок после введения препарата, в зависимости от используемых ИП и протокола исследования. Оптимальное усиление обычно наблюдается в пределах первых минут после инъекции (в зависимости от типа патологического процесса и исследуемой ткани). Контрастное усиление обычно сохраняется в течение 45 мин после введения. T1-ВИ особенно пригодны для МР-исследований с контрастным усилением «Омнисканом».

Противопоказания: гиперчувствительность, нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации – менее 30 мл/мин).

Побочные действия: дискомфортное состояние с ощущением тепла или холода (во всём теле), появлением локальной боли или давления (в месте инъекции), головокружение, головная боль, сонливость, тошнота, рвота, изменение вкуса и обоняния, аллергические реакции.

**Описание препарата гадоверсетамид (Оптимарк® 0,5, Liebel Flarsheim LLC – США)**

Действующее вещество: гадоверсетамид. Состав: в 1 мл препарата содержится: действующее вещество: гадоверсетамид – 330,9 мг; вспомогательные вещества: версетамид – 25,4 мг, кальция гидроксид – 3,7 мг, кальция хлорида дигидрат – 0,74 мг, натрия гидроксид или хлористоводородная кислота до pH 6,0–7,5, вода для инъекций – до 1 мл.

Фармакодинамика: парамагнитные свойства обуславливают контрастное усиление при выполнении МРТ. Введение гадоверсетамида вызывает усиление сигнала в областях нарушения функции гематоэнцефалического барьера, обусловленного патологическим процессом или внутричерепными или спинномозговыми образованиями, а также в областях очаговых поражений печени с аномальной васкуляризацией, что обеспечивает большую информативность визуализации по сравнению с данными МРТ без контрастного усиления. Оптимальное контрастное усиление обычно наблюдается в течение первых минут после введения (зависит от типа патологического процесса/ткани). Контрастное усиление обычно сохраняется до 45 мин после введения гадоверсетамида.

Фармакокинетика: быстро распределяется во внеклеточной жидкости, объём распределения эквивалентен объёму внеклеточной жидкости. Период полураспределения – около 13 мин, не связывается с белками плазмы, не метаболизируется. Выводится преимущественно почками в неизменённом виде путём клубочковой фильтрации в течение 24 часов. Период

полувыведения – 104 мин. Не проникает через интактный гематоэнцефалический барьер.

Характеристика «Оптимарк» – неионное парамагнитное контрастное средство.

Противопоказания: повышенная чувствительность к гадоверсетамиду, версетамиду или любым неактивным ингредиентам препарата; почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации – менее 30 мл/мин); детям (до 2 лет), а также пациентам, перенёвшим или ожидающим трансплантацию печени.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антошечкина, М. А. Использование биомаркеров для ранней диагностики рака яичников / М. А. Антошечкина, Е. Б. Савинова // Кремлевская медицина, клинический вестник. – 2011. – № 4. – С. 94–97.
2. Ахметзянов, Ф. Ш. Тактика лечения запущенных форм рака яичников / Ф. Ш. Ахметзянов, В. В. Стрункин, А. М. Муллагалиева // Тез. докл. V Всероссийского съезда онкологов. – 2001. – № 2. – С. 397–398.
3. Болдогоева, И. М. Визуализирующие методы исследования в диагностике рака яичников / И. М. Болдогоева, С. А. Берзин // УрМЖ. – 2007. – № 2. – С. 18–23.
4. Гаспаров, А. С. Онкологические аспекты кистозных образований яичников / А. С. Гаспаров, К. И. Жордания, Ю. Г. Паяниди и др. // Вестник РАМН. – 2013. – № 8. – С. 44–51.
5. Жордания, К. И. Два пути развития серозного рака яичников / К. И. Жордания, Ю. Г. Паяниди, Е. В. Калиничева // Онкогинекология. – 2014. – № 3. – С. 42–48.
6. Каприна, А. Д. Состояние онкологической помощи в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприна, В. В. Старинский, Г. В. Петрова – Москва: МНИОИ им. П. А. Герцена – Филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2017. – 236 с.
7. Каприна, А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприна, В. В. Старинский, Г. В. Петрова – Москва: МНИОИ им. П. А. Герцена – Филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2019. – 250 с.
8. Никогосян, С. О. Современная диагностика рака яичников / С. О. Никогосян, В. В. Кузнецов // Российский Онкологический журнал. – 2013. – № 5. – С. 52–56.

9. Столоренко, В. В. Комплексный мониторинг эффективности лечения распространенных форм рака яичников: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14 / Столоренко Виктория Викторовна. – М., 2004. – 21 с.
10. Солопова, А. Е. Магнитно-резонансная томография. Новые возможности мультипараметрической оценки образований яичника / А. Е. Солопова // «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению». – 2016. – С. 151–152.
11. Солопова, А. Е. Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике образований яичников. Возможности количественной мультипараметрической оценки / А. Е. Солопова, А. Д. Макацария, А. М. Сдвижнов и др. // Акушерство и гинекологии. – 2017. – № 2. – С. 80–85.
12. Солопова, А. Е. O-RADS и ADNEX MR scoring system: Стандартизация оценки и современные подходы к стратификации рисков злокачественности образований яичников / А. Е. Солопова, А. Н. Дудина // Акушерство, Гинекология, Репродукция. – 2019. – Т. 13. – № 4. – С. 345–353.
13. Тюляндин, С. А. Практическая рекомендация по лекарственному лечению рака яичников первичного рака брюшины и рак маточной трубы / С. А. Тюляндин, Л. А. Коломиец // Злокачественные опухоли: Практическая рекомендации RUSSCO. – 2017. – № 3. – С. 164–176.
14. Терновой, С. К. Лучевая диагностика злокачественных опухолей яичников / С. К. Терновой, И. Ю. Насникова, С. П. Морозов и др. // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2008. – Т. 2. – № 4. – С. 37–51.
15. Agostinho, Lisa. Benign ovarian lesions with restricted diffusion / Lisa. Agostinho, Mariana. Horta, Joao. Cunha. Salvador et al. // Radiol Bras. – 2019. – Vol. 52. – № 2. – P. 106–111.
16. Armstrong, D. K. Relapsed ovarian cancer: Challenges and management strategies for a chronic disease / D. K. Armstrong // The Oncologist. – 2002. – Vol. 7. – № 5. – P. 20–28.
17. Bairey, O. Serum CA-125 as a prognostic factor in non-hodgkin's lymphoma

/ O. Bairey, D. Blickstein, P. Stark et al. // *Leuk Lymphoma*. – 2003 – Vol. 44. – № 10. – P. 1733–1738.

18. Berek, J. S. Cancer of the ovary, fallopian tube and peritoneum FIGO cancer report / J. S. Berek, C. Christopher, M. Friedlander // *International journal of Gynecology and Obstetrics*. – 2015. – Vol. 131. – № 3. – P. 111–122.

19. Bast, R. C. Jr. Early detection of ovarian cancer: New technologies in pursuit of a disease that is neither common nor rare / R. C. Jr. Bast // *Trans Am Clin Climatol Assoc*. – 2004. – Vol. 115. – P. 233–247.

20. Brown, D. L. Ovarian masses: Can benign and malignant lesions be differentiated with color and pulsed Doppler US? / D. L. Brown, M. C. Frates, F. S. Laing et al. // *Radiology*. – 1994. – Vol. 190. – № 2. – P. 330–336.

21. Bazot, M. Value of magnetic resonance imaging for the diagnosis of ovarian tumors: a review / M. Bazot, E. Darai, J. Nassar-Slaba et al. // *Comput Assist Tomogr*. – 2008. – Vol. 32 – № 5. – P. 712–723.

22. Bent, C. L. MRI appearances of borderline ovarian tumors / C. L. Bent, A. Sahdel, A. G. Rockall et al // *Clin Radiol*. – 2009. – Vol. 64. – № 4. – P. 430–438.

23. Bakir, B. Diffusion-weighted imaging of solid or predominantly solid gynaecological adnexial masses: is it useful in the differential diagnosis? / B. Bakir, S. Bakan, M. Tunaci et al. // *Br J Radiol*. 2011. – Vol. 84. – № 1003. – P. 600–611.

24. Bakir, B. Diffusion-weighted imaging of solid and cyst gynaecological adnexial masses / B. Bakir S. Bakan, M. Tunaci et al. // *Br J Radiol*. 2014. – Vol. 84. – № 10. – P. 55–64.

25. Baysal, T. Diffusion-weighted MR imaging of pleural fluid: differentiation of transudative vs exudative pleural effusions / T. Baysal, T. Bulut, M. Gokirmak et al. // *Eur Radiol*. – 2004. – Vol. 14. – № 10. – P. 890–896.

26. Bernardin, L. Effectiveness of semi-quantitative multiphase dynamic contrast-enhanced MRI as a predictor of malignancy in complex adnexal masses: radiological and pathological correlation / L. Bernardin, P. Dilks, S. Liyanage et al. // *Eur. Radiol*. – 2012. – Vol. 22. – № 4. – P. 880–890.

27. Borley, J. Radiological predictors of cytoreductive outcomes in patients with

advanced ovarian cancer / J. Borley, C. Wilhelm-Benartzi, J. Yazbek et al. // *BJOG*. – 2015. – Vol. 122. – № 6. – P. 843–849.

28. Cottrill, H. M. Positron emission tomography in a premenopausal asymptomatic woman: a case report of increased ovarian uptake in a benign condition / H. M. Cottrill, E. K. Fitzcharles, S. C. Modesitt et al. // *Int J Gynecol Cancer*. – 2005. – Vol. 15. – № 6. – P. 1127–1130.

29. Choi, H. J. Computed tomography findings of ovarian metastases from colon cancer: comparison with primary malignant ovarian tumors / H. J. Choi, J. H. Lee, S. S. Seo et al. // *J Comput Assist Tomogr*. – 2005. – Vol. 29. – № 1. – P. 69–73.

30. Carmeliet, P. VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer / P. Carmeliet // *Oncology*. – 2005. – Vol. 4. – № 3. – P. 4–10.

31. Chen, Jingya. Computed tomography and magnetic resonance imaging features of ovarian fibrothecoma / Jingya. Chen, J. Wang, X. Chen et al. // *Oncol Lett*. – 2017. – Vol. 14. – № 1. – P. 1172–1178.

32. Chang, S. J. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced – stage ovarian cancer: a meta-analysis / S. J. Chang, M. Hodeib, J. Chang et al. // *Gynecol Oncol*. – 2013. – Vol. 130. – № 3. – P. 493–498.

33. Chan, K. K. The role of regular physical examination in the detection of ovarian cancer recurrence / K. K. Chan, K. F. Tam, K. Y. Tse et al. // *Gynecologic Oncology*. – 2008 – Vol. 110. – № 2. – P. 158–161.

34. Cunha, Teresa. Margarida. Update on imaging of ovarian cancer / Teresa. Margarida. Cunha, M. Meissnitzer, R. Forstner // *Curr Radiol Rep*. – 2016. – Vol. 31. – № 4. – P. 31–42.

35. Edelman, R. R. Clinical magnetic resonance imaging / R. R. Edelman, R. J. Hesselink, M. B. Zlatkin et al. // W.B. Saunders Co. – 2006. – Vol. 28. – P. 2974–3002.

36. Engbersen, M. MRI with diffusion-weighted imaging to predict feasibility of complete cytoreduction with the peritoneal cancer index (PCI) in advanced stage ovarian cancer patients / M. Engbersen, I. van't Sant, C. Lok et al. // *European Journal of Radiology*. – 2019. – Vol. 114. – P. 146–151.

37. Fang, Wang. CA-125 – indicated asymptomatic relapse confers survival benefit to ovarian cancer patients who underwent secondary cytoreduction surgery / Wang. Fang, Y. Ye, X. Xu et al. // *J Ovarian Res.* – 2013. – Vol. 6. – № 1. – P. 14–24.
38. Foti Pietro Valerio. MR imaging of ovarian masses: Classification and differential diagnosis / Pietro Valerio Foti, Giancarlo Attina, S. Spadola et al. // *Insights Imaging.* – 2016. – Vol. 7. – № 1. – P. 21–41.
39. Fergus, V. Coakley. Peritoneal metastases: detection with spiral CT in patients with ovarian cancer / V. Coakley. Fergus, H. Choi. Patricia, Christina. A. Gougoutas et al. // *Ovarian Cancer.* – 2002. – Vol. 223. – № 1. – P. 495–499.
40. Ferrazzi, E. Trans vaginal ultrasonographic characterization of the ovary masses: comparison of five scoring systems in a multicenter study / E. Ferrazzi, S. Zanetta, D. Dordoni et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 10. – № 3. – P. 192–204.
41. Fujii, S. Diagnostic accuracy of diffusion-weighted imaging in differentiating benign from malignant ovarian lesions / S. Fujii, S. Kakite, K. Nishihara et al. // *J Magn Reson Imaging.* – 2008. – Vol. 28. – № 5. – P. 1149–1156.
42. Forstner, Rosemarie. ESUR recommendations for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an update / Rosemarie. Forstner, I. Thomassin-Naggara, T. M. Cinha et al. // *European Radiology.* – 2017. – Vol. 27. – № 6. – P. 2248–2257.
43. Fianza, La. Differential diagnosis of Krukenberg tumors using multivariate analysis / La. Fianza, E. Alberici, A. Pistorio et al. // *Tumori.* – 2002 – Vol. 88. – № 4. – P. 284–287.
44. Forstner, R. ESUR guidelines: ovarian cancer staging and follow-up / R. Forstner, E. Sala, K. Kinkel, J. A. Spencer // *Eur Radiol.* – 2010. – Vol. 20. – № 12. – P. 2773–27780.
45. Fotopoulou, C. Can complete tumor resection be predicted in advanced primary epithelial ovarian cancer? A systematic evaluation of 360 consecutive

patients / C. Fotopoulou, R. Richter, E. I. Braicu et al. // *Eur J Surg Oncol.* – 2010. – Vol. 36. – № 12. – P. 1202–1210.

46. Fehm, T. Evaluation of CA125, physical and radiological findings in follow-up of ovarian cancer patients / T. Fehm, F. Heller, S. Kramer et al. // *Anticancer research.* – 2005. – Vol. 25. – № 3. – P. 1551–1544.

47. Forstner, R. CT and MRI of ovarian cancer / R. Forstner, H. Hricak, S. White // *Abdom Imaging.* – 1995. – Vol. 20. – № 2. – P. 2–8.

48. Gu, P. CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: A systematic review and meta-analysis / P. Gu, L. L. Pan, S. Wu et al. // *Eur J Radiol.* – 2009. – Vol. 71. – № 1. – P. 164–174.

49. Halankar, Jaydeep. MRI classification and characterization of complex ovarian masses / Jaydeep. Halankar, G. Lo, U. Metser // *Applied radiology.* – 2017. – Vol. 8. – P. 6–20.

50. Hricak, H. Complex adnexal masses: Detection and characterization with MR imaging multivariate analysis / H. Hricak, M. Chen, F. V. Coakley et al. // *Radiology* – 2000. – Vol. 214. – № 1. – P. 39–46.

51. Hai-Ming, Li. The value of dynamic contrast – enhanced MRI in characterizing complex ovarian tumors / Li. Hai-Ming, J. Qiang, F. Ma et al. // *Journal of Ovarian Research.* – 2017. – Vol. 10. – № 4. – P. 4–10.

52. Imaoka, I. Developing an MR imaging strategy for diagnosis of ovarian masses / I. Imaoka, A. Wada, Y. Kaji et al. // *Radio Graphics.* – 2006. – Vol. 26. – № 4. – P. 1431–1448.

53. Iyer, V. R. MRI, CT, and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization / V. R. Iyer, S. I. Lee // *AJR Am J Roentgenol.* – 2010. – Vol. 194. – № 2. – P. 311–321.

54. Jeong, Y. Y. Imaging evaluation of ovarian masses / Y. Y. Jeong, E. K. Outwater, H. K. Kang // *Radio Graphics.* – 2000. – Vol. 20. – № 5. – P. 1445–1470.

55. John. A. MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass / A. John, M. A. Spencer // *RSNA Radiology.* – 2010. – Vol. 256. – № 3. – P. 677–694.

56. Jens, Ricke. Prospective evaluation of contrast-enhanced MRI in the depiction of peritoneal spreading primary or recurrent ovarian cancer / Ricke. Jens, J. Schouli, C. Hach et al. // *Eur Radiol.* – 2003. – Vol. 13. – № 5. – P. 943–949.
57. Karnezis, A. N. The disparate origins of ovarian cancers: Pathogenesis and prevention strategies / A. N. Karnezis, K. R. Cho, C. B. Gilks et al. // *Nat Rev Cancer.* – 2017. – Vol. 17. – № 1. – P. 65–74.
58. Kurman, R. J. Cation of tumors of female reproductive organs / R. J. Kurman, M. L. Carcangiu, C. S. Herrington et al. // *IARC – Lyon.* – 2014. – Vol. 8. – P. 32–48.
59. Kinkel, K. US characterization of ovarian masses: A meta-analysis / K. Kinkel, H. Hricak, Y. Lu et al. // *Radiology.* – 2000. – Vol. 217. – P. 803–811.
60. Kwek, Jin. Wei. Recurrent ovarian cancer: Spectrum of imaging findings / Jin. Wei. Kwek, B. Iyer. Revathy // *American Journal of Roentgenology.* – 2006. – Vol. 187. – P. 99–104.
61. Kurman, R. J. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: A proposed unifying theory / R. J. Kurman, I. Shih // *Am J Surg Pathol.* – 2010. – Vol. 34. – № 3. – P. 433–443.
62. Kurjak, A. Transvaginal ultrasound color flow and Doppler waveform of the postmenopausal adnexal mass / A. Kurjak, H. Schulman, A. Sosic et al. // *Obstet Gynecol.* – 1992. – Vol. 80. – № 6. – P. 917–921.
63. Kim, S. K. Incidental ovarian <sup>18</sup>F-FDG accumulation on PET: Correlation with the menstrual cycle / S. K. Kim, K. W. Kang, J. W. Roh et al. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2005. – Vol. 32. – № 7. – P. 757–763.
64. Kim, Hyun-Jung. The value of diffusion-weighted imaging in the differential diagnosis of ovarian lesions: A meta-analysis / Hyun-Jung. Kim, S. Lee, Y. Shin et al. // *Plos One.* – 2016. – Vol. 11. – № 2. – P. 1–13.
65. Kim, S. H. CT and MR findings of Krukenberg tumors: Comparison with primary ovarian tumors / S. H. Kim, W. H. Kim, K. J. Park et al. // *J Comput Assist Tomogr.* – 1996. – Vol. 20. – № 3. – P. 393–398.
66. Khunamornpong, S. Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas of

the ovary: Evaluation of the diagnostic approach using tumor size and laterality / S. Khunamornpong, P. Suprasert, S. Pojchmarnwiputh et al. // *Gynecol Oncol.* – 2006. – Vol. 101. – № 1. – P. 152–157.

67. Kandukuri, S. R. FIGO 2013 staging system for ovarian cancer: What is new in comparison to the 1988 staging system / S. R. Kandukuri, J. Rao // *Curr Opin Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 27. – № 1. – P. 48–52.

68. Koh, D. M. Body diffusion-weighted MR imaging in oncology: Imaging at 3 t / D. M. Koh, J. Lee, L. K. Bittencourt et al. // *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* – 2016. – Vol. 24. – № 1. – P. 31–44.

69. Kubik-Huch, R. A. Value of (18F)-FDG positron emission tomography, computed tomography, and magnetic-resonance imaging in diagnosing primary and recurrent ovarian carcinoma / R. A. Kubik-Huch, W. Dorffler, G. K. von Schulthess et al. // *Eur Radiol.* – 2000. – Vol. 10. – № 5. – P. 761–767.

70. Kroeger, Paul. T Jr. Pathogenesis and heterogeneity of ovarian cancer / Paul. T Jr. Kroeger, Ronny Drapkin // *Curr Opin Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol. 29. – № 1. – P. 26–34.

71. Levine, D. Management of asymptomatic ovarian and other adnexal cysts imaged at US / D. Levine, D. L. Brown, R. F. Andreotti et al. // *Society of Radiologists.* – 2010. – Vol. 256. – № 3. – P. 943–954.

72. Low, R. N. Ovarian cancer: Comparison of findings with perfluorocarbon-enhanced MR imaging, In-111-CYT-103 immunoscintigraphy, and CT / R. N. Low, W. D. Carter, F. Saleh et al. // *Radiology.* – 1995. – Vol. 195. – № 2. – P. 391–400.

73. Langdon, S. P. Endocrine therapy in epithelial ovarian cancer / S. P. Langdon, C. Gourley, H. Gabra et al. // *Expert Rev Anticancer Ther.* – 2017. – Vol. 17. – № 2. – P. 109–117.

74. Lampe, B. Prognostic significance of Sugarbaker's peritoneal cancer index for the operability of ovarian carcinoma / B. Lampe, N. Kroll, P. Piso et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2015. – Vol. 25. – № 1. – P. 135–144.

75. Mona, Abdel. Ghaffar. Usefulness of PET–CT in the evaluation of suspected recurrent ovarian carcinoma / Abdel. Ghaffar. Mona, M. Harira, M. M. Riad // *Egyp.*

Jour of Radiol and Nucl Medic. – 2019. – Vol. 50. – № 2. – P. 43–54.

76. Mohaghegh, Pegah. Imaging strategy for early ovarian cancer: Characterization of adnexal masses with conventional and advanced imaging techniques / Pegah. Mohaghegh, A. G. Rockall // Radio Graphics. – 2012. – Vol. 32. – № 6. – P. 1751–1773.

77. Morgan, R. J. Ovarian cancer, version 3. 2012 / R. J. Morgan, R. D. Alvarez, D. K. Armstrong et al. // J Natl Compr Canc Netw. – 2012. – Vol. 10. – № 11. – P. 1339–1349.

78. Michielsen, K. L. Whole body diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of recurrent ovarian cancer: A clinical feasibility study / K. L. Michielsen, I. Vergote, R. Dresen et al. // Br J Radiol. – 2016. – Vol. 89. – № 1067. – P. 22–33.

79. Mostafa, F. A. Role of magnetic resonance diffusion weighted imaging in differentiation between benign and malignant ovarian masses / F. A. Mostafa, A. E. Ismail, H. G. Mohamed et al. // Med. J. Cairo Univ. – 2017. – Vol. 85. – № 8. – P. 3205–3215.

80. McGuire W. P, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer / W. P. McGuire, W. J. Hoskins, M. F. Brady et al. // New England Journal of Medicine. – 1996. – Vol. 334. – № 1. – P. 1–6.

81. Nougaret, Stephanie. Ovarian carcinomatosis: How the radiologist can help plan the surgical approach / Stephanie. Nougaret, H. C. Addley, P. E. Colombo et al. // Radio Graphics. – 2012. – Vol. 32. – P. 1775–1800.

82. Outwater, E. K. Ovarian fibromas and cystadenofibromas: MRI features of the fibrous component / E. K. Outwater, E. S. Siegelman, A. Telerman et al. // J Magn Reson Imaging. – 1997. – Vol. 7. – № 3. – P. 465–471.

83. Pal, T. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases / T. Pal, J. Permuth-Wey, J. A. Betts et al. // Cancer. – 2005. – Vol. 104. – № 12. – P. 2807–2816.

84. Partridge, E. Results from four rounds of ovarian cancer screening in a

randomized trial / E. Partridge, R. T. Greenlee, J. Xu et al. // *Obstet Gynecol.* – 2009. – Vol. 113. – № 4. – P. 775–782.

85. Paik, E. S. Comparison of survival outcomes after recurrence detected by cancer antigen 125 elevation versus imaging study in epithelial ovarian cancer / E. S. Paik, T. J. Kim, Y. Y. Lee et al. // *J Gynecol Oncol.* – 2016. – Vol. 27. – № 5. – P. 46–57.

86. Park, H. A. An introduction to logistic regression: From basic concepts to interpretation with particular attention to nursing domain / H. A. Park // *J Korean Acad Nurs.* – 2013. – Vol. 43. – № 2. – P. 154–164.

87. Pourashraf, Malek. Mahrooz. Differentiation of benign from malignant adnexal masses by functional 3 tesla MRI techniques: diffusion-weighted imaging and time-intensity curves of dynamic contrast enhanced MRI / Malek. Mahrooz Pourashraf, M. Pourashraf, A. S. Sadat et al. // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* – 2015. – Vol. 16. – № 8. – P. 3407–3412.

88. Pannu, H. K. Thin section dual-phase multidetector-row computed tomography detection of peritoneal metastases in gynecologic cancers / H. K. Pannu, K. M. Horton, E. K. Fishman // *J Comput Assist Tomogr.* – 2003. – Vol. 27 – № 3. – P. 333–340.

89. Pereira, Patrick N. Accuracy of the ADNEX MR scoring system based on a simplified MRI protocol for the assessment of adnexal masses / Patrick N. Pereira, Luis O. Sarian, A. Yoshida et al. // *Diagn Interv Radiol.* – 2018. – Vol. 24. – № 2. – P. 63–71.

90. Palmeiro, Marta Morna. MRI classification of the sonographically indetermined adnexal lesion / Marta Morna. Palmeiro, T. M. Cunha // *Acta Radiologica Portuguesa Maio-Agosto.* – 2016. – Vol. 28. – P. 37–47.

91. Ratner, S. Elena. The clinical impact of gynecologic MRI / Elena. S. Ratner, Lawrence. H. Staib, Sarah. N. Cross et al. // *AJR.* 2015. – Vol. 204. – № 3. – P. 674–680.

92. Romer, W. Metabolic characterization of ovarian tumors with positron-emission-tomography and F-18-fluorodeoxyglucose / W. Romer, N. Avril, J. Dose et

- al. // *Rofo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr.* – 1997. – Vol. 166. – № 1. – P. 62–68.
93. Russell, N. Treated ovarian cancer: Comparison of MRI with serum CA-125 level and physical examination – A longitudinal study / N. Russell // *Radiology.* – 1999. – Vol. 211. – P. 19–28.
94. Rha, S. E. Atypical CT and MRI manifestations of mature ovarian cystic teratomas / S. E. Rha, J. Y. Byun, S. E. Jung et al. // *AJR Am J Roentgenol.* – 2004. – Vol. 183. – № 3. – P. 743–750.
95. Roussel, A. Value of diffusion-weighted imaging in the evaluation of adnexal tumors / A. Roussel, I. Thomassin-Naggara, E. Darai et al. // *Journal de radiologie.* – 2009. – Vol. 90. – № 5. – P. 589–596.
96. Ruiz, M. External validation of the MR imaging scoring system for the management of adnexal masses / M. Ruiz, P. Labauge, A. Louboutin et al. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2016. – Vol. 205. – P. 115–119.
97. Rutten, M. J. Laparoscopy to predict the result of primary cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer: a randomized controlled trial / M. J. Rutten, H. S. Meurs, R. Vrie et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 35. – №. 6. – P. 613–621.
98. Rosendahl, M. Specific regions, rather than the entire peritoneal carcinosis index, are predictive of complete resection and survival in advanced epithelial ovarian Cancer / M. Rosendahl, P. Harter, S. F. Bjorn et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2018. – Vol. 128. – №. 2. – P. 316–322.
99. Sheragaru, H. C. Imaging of peritoneal deposits in ovarian cancer / H. C. Sheragaru, G. S. Triveni, R. Kumar et al. // *World J Radiol.* – 2016. – Vol. 8. – № 5. – P. 513–517.
100. Sayasneh, A. The characteristic ultrasound features of specific types of ovarian pathology (Review) / A. Sayasneh, C. Ekechi, L. Farrara et al. // *International Journal of Oncology.* 2014. – Vol. 46. – № 2. – P. 445–458.
101. Sala, Evis. Recurrent Ovarian Cancer: Use of contrast-enhanced CT and PET/CT to accurately localize tumor recurrence and to predict patients' survival.

radiology / Evis. Sala, Masako. Kataoka, N. Taskar et al. – 2010. – Vol. 257. – № 1. – P. 125–134.

102. Sadowski, Elizabeth A. A systematic approach to adnexal masses discovered on ultrasound: The ADNEx MR scoring system / Elizabeth A. Sadowski, Jessica B. Robbins, Andrea G. Rockall // *Abdom Radiol.* – 2018. – Vol. 43. – № 3. – P. 679–695.

103. Stein, S. M. Differentiation of benign and malignant adnexal masses: Relative value of gray scale, color Doppler, and spectral Doppler sonography / S. M. Stein, Narin S. Laifer, M. B. Johnson et al. // *Am. J. Roent genol.* – 1995. – Vol. 164. – № 2. – P. 381–386.

104. Suidan, Rudy S. A Multicenter prospective trial evaluating the ability of preoperative computed tomography scan and serum CA-125 to predict suboptimal cytoreduction at primary debulking surgery for advanced ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer / Rudy S. Suidan, P. T. Ramirez, D. M. Sarasohn et al. // *Gynecol Oncol.* – 2014. – Vol. 134. – № 3. – P. 455–461.

105. Sayasneh, Ahmad. The characteristic ultrasound features of specific types of ovarian pathology (Review) / Ahmad Sayasneh., C. Ekechi, L. Ferrara et al. // *International Journal of Oncology.* – 2014. – Vol. 18. – № 2. – P. 445–458.

106. Siegelman, E. S. MR imaging of endometriosis: Ten imaging pearls / E. S. Siegelman, E. Oliver // *Radiographics.* – 2012. – Vol. 32. – № 6. – P. 1675–1691.

107. Sohaib, S. A. MR imaging in ovarian cancer / S. A. Sohaib, R. H. Reznek // *Cancer imaging.* – 2007. – Vol. 7. – P. 119–129.

108. Shan, J. Value of dynamic enhanced MR imaging in the differential diagnosis of benign and malignant ovarian tumors / J. Shan, J. M. Xu, J. S. Gong et al. // *Chin J Radiol.* – 2003. – Vol. 37. – № 11. – P. 1001–1006.

109. Sasaguri, K. External validation of Adnex MR Scoring system: A single-centre retrospective study / K. Sasaguri, K. Yamaguchi, T. Nakazono et al. // *Clin Radiol.* – 2019. – Vol. 74. – № 2. – P. 131–139.

110. Suh, D. H. Improvements to the FIGO staging for ovarian cancer: reconsideration of lymphatic spread and intraoperative tumor rupture / D. H. Suh, T.

H. Kim, J. W. Kim et al. // *J Gynecol Oncol.* – 2013. – Vol. 24. – № 4. – P. 352–358.

111. Thomassin-Naggara, I. Characterization of complex adnexal masses: Value of adding perfusion- and diffusion-weighted MR imaging to conventional MR imaging / I. Thomassin-Naggara, I. Toussaint, N. Perrot et al. // *Radiology.* – 2011. – Vol. 258. – № 3. – P. 793–803.

112. Thomassin-Naggara, I. Adnexal masses: Development and preliminary validation of an MR imaging scoring system / I. Thomassin-Naggara, E. Aubert, A. Rockall et al. // *Radiology.* – 2013. – Vol. 267. – № 2. – P. 432–443.

113. Trimbos, J. B. International collaborative ovarian neoplasm trial and adjuvant chemotherapy in ovarian neoplasm trial: Two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma / J. B. Trimbos, M. Parmar, I. Vergote et al. // *J Natl Cancer Inst.* – 2003. – Vol. 95. – № 2. – P. 105–112.

114. Thomassin-Naggara, I. Contribution of diffusion-weighted MR imaging for predicting benignity of complex adnexal masses / I. Thomassin-Naggara, E. Darai, C. Cuenod et al. // *European Society of Radiology.* – 2009. – Vol. 19. – № 6. – P. 1544–1552.

115. Thomassin-Naggara, I. Added value of assessing adnexal masses with advanced MRI techniques / I. Thomassin-Naggara, D. Balvay, A. Rockall et al. // *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International.* – 2015. – Vol. 15. – P. 1–10.

116. Thomassin-Naggara, I. Epithelial ovarian tumors: Value of dynamic contrast-enhanced MR imaging and correlation with tumor angiogenesis / I. Thomassin-Naggara, M. Bazot, E. Darai et al. // *Radiology.* – 2008. – Vol. 248. – № 1. – P. 148–158.

117. Thomassin-Naggara, I. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: A useful tool for characterizing ovarian epithelial tumors / I. Thomassin-Naggara, E. Darai, C. A. Cuenod et al. // *J Magn Reson Imaging.* – 2008. – Vol. 28. – № 1. – P. 111–120.

118. Tsuboyama, Takahiro. Imaging findings of ovarian dysgerminoma with emphasis on multiplicity and vascular architecture: Pathogenic implications / Takahiro. Tsuboyama, Y. Hori, M. Hori et al. // *Abdominal Radiology*. – 2018. – Vol. 43. – P. 1515–1523.
119. Tanaka, Y. O. Diversity in size and signal intensity in multilocular cystic ovarian masses: New parameters for distinguishing metastatic from primary mucinous ovarian neoplasms / Y. O. Tanaka, S. Okada, T. Satoh et al. // *J Magn Reson Imaging*. – 2013. – Vol. 38. – № 4. – P. 794–801.
120. Togashi, K. Endometrial cysts: Diagnosis with MR imaging / K. Togashi, K. Nishimura, I. Kimura et al. // *Radiology*. – 1991. – Vol. 180. – № 1. – P. 73–78.
121. Thomassin-Naggara, I. Value of dynamic enhanced magnetic resonance imaging for distinguishing between ovarian fibroma and subserous uterine leiomyoma / I. Thomassin-Naggara, E. Darai, J. Nassar-Slada et al. // *J Comput Assist Tomogr*. – 2007. – Vol. 31. – № 2. – P. 236–242.
122. Takeuchi, M. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of ovarian tumors: differentiation of benign and malignant solid components of ovarian masses / M. Takeuchi, K. Matsuzaki, H. Nishitani // *J Comput Assist Tomogr*. – 2010. – Vol. 34. – № 2. – P. 173–176.
123. Vergote, I. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer / I. Vergote, C. G. Trope, F. Amant et al. // *N Engl J Med*. – 2010. – Vol. 363. – P. 943–953.
124. Veena, R. MRI, CT, and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization / R. Veena, S. I. Lee // *American Journal of Roentgenology*. – 2010. – Vol. 194. – P. 311–321.
125. Vargas, Hebert Alberto. MRI of ovarian masses / Hebert Alberto Vargas, T. Barret, E. Sala // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2013. – Vol. 37. – P. 265–281.
126. Von Georgi, R. Post-therapy surveillance and after-care in ovarian cancer / R. von Georgi, K. Schubert, P. Grant et al. // *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. – 2004. – Vol. 114. – № 2. – P. 228–233.

127. Wessam, Mansour Easha. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the assessment of ovarian masses with suspicious features / Mansour Easha. Wessam, Mariam. Raafat // *Women's Imaging Unit*. – 2015. – Vol. 46. – № 4. – P. 1280–1288.
128. Wasnik, A. P. Multimodality imaging of ovarian cystic lesions: Review with an imaging based algorithmic approach / A. P. Wasnik, C. O. Menias, J. F. Platt et al. // *World J Radiol*. – 2013. – Vol. 5. – № 3. – P. 113–125.
129. Xu, Yanhong. MRI for discriminating metastatic ovarian tumors from primary epithelial ovarian cancers / Yanhong. Xu, J. Yang, Z. Zhang et al. // *Journal of ovarian research*. – 2015. – Vol. 61. – № 8 – P. 61–69.
130. Yamashita, Y. Hyperintense uterine leiomyoma at T2-weighted MR imaging: Differentiation with dynamic enhanced MR imaging and clinical implications / Y. Yamashita, M. Torahashi, M. Takahashi et al. // *Radiology*. – 1993. – Vol. 189. – P. 721–725.
131. Yuanyuan, Chen. Ovarian dysgerminoma in pregnancy: A case report and literature review / Chen. Yuanyuan, Y. Luo, C. Han et al. // *Cancer biology and therapy*. – 2018, – Vol. 19. – № 8. – P. 649–658.
132. Yousef, Reda Ramadan Hussein. Can diffusion weighted imaging distinguish between benign and malignant solid or predominantly solid gynecological adnexal masses? / Reda Ramadan Hussein. Yousef, A. Algebally, H. Tantawy // *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. – 2013. – Vol. 44. – P. 113–119.
133. Zhang, He. Evaluation of primary adnexal masses by 3T MRI: Categorization with conventional MR imaging and DWI / He. Zhang, G. Zhang, Z. He et al. *J Ovarian Res*. – 2012 – Vol. 5. – № 33. – P. 2–8.