

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Чувашский государственный университет имени И.Н.Ульянова»

(ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова»)

*На правах рукописи*

САФОНОВА МАРИНА АНАТОЛЬЕВНА

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

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

14.01.13 лучевая диагностика, лучевая терапия

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, доцент  
В.Н. Диомидова

Чебоксары – 2021 г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>4</b>
<b>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>12</b>
1.1. Понятие, классификации, эпидемиология первично-множественных злокачественных новообразований.....	12
1.2. Основные аспекты опухолевого поражения женских генитальных органов при ПМЗН.....	19
1.3. Приоритеты технологий лучевой диагностики при опухолевом поражении женских генитальных органов при ПМЗН.....	25
1.3.1. Результативность магнитно-резонансной томографии в диагностике опухолевого поражения женских генитальных органов при ПМЗН.....	27
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>34</b>
2.1. Характеристика клинического материала .....	34
2.1.1. Общая характеристика больных с опухолевым поражением женских генитальных органов при синхронных и метастатических ПМЗН.....	34
2.1.2. Основные сведения об использованных методах исследования.....	37
2.2. Оптимизированный протокол магнитно-резонансного томографического исследования женских генитальных органов в поиске опухолевого поражения при ПМЗН .....	39
2.3. Методы статистической обработки, используемые при обработке полученных данных .....	43
<b>Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>45</b>
3.1. Общая характеристика групп пациенток.....	45
3.1.1. Характеристика группы с опухолевым поражением женских генитальных органов при ПМЗН .....	45
3.1.2. Характеристика группы с доброкачественной опухолевой патологией женских генитальных органов.....	46
3.2. Характеристика группы пациенток с опухолевым поражением эндометрия при ПМЗН .....	46
3.3. Характеристика группы пациенток с опухолевым поражением шейки матки, влагалища и вульвы при ПМЗН .....	51
3.4. Характеристика группы пациенток с опухолевым поражением яичников при ПМЗН.....	55

<b>Глава 4. ИНФОРМАТИВНОСТЬ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПМЗН С ОПУХОЛЕВЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЖЕНСКИХ ГЕНИТАЛЬНЫХ ОРГАНОВ .....</b>	<b>60</b>
4.1. МР-диагностическое изображение женских генитальных органов здоровых женщин.....	60
4.2. МР-диагностическое изображение опухолевого поражения эндометрия при ПМЗН .....	67
4.3. МР-диагностическое изображение опухолевого поражения шейки матки, влагалища и вульвы при ПМЗН .....	80
4.4. МР-диагностическое изображение опухолевого поражения яичников при ПМЗН .....	88
4.5. МР-диагностическое изображение женских генитальных органов у пациенток с доброкачественной опухолевой патологией .....	96
4.6. Информативность МР-томографического исследования в диагностике ПМЗН с опухолевым поражением эндометрия, шейки матки, влагалища, вульвы и яичников.....	98
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>103</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>109</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>110</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>	<b>111</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>112</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность и степень разработанности темы исследования**

На фоне повышения уровня общей заболеваемости злокачественными опухолями одиночной локализации в последние годы отмечается тенденция к увеличению больных с первично-множественными злокачественными новообразованиями (ПМЗН) как синхронного, так и метасинхронного характера [4, 10, 18, 31, 42, 79, 122, 196]. Полинеоплазии – это вариант развития злокачественных новообразований с поражением органов различных систем, парных органов и мультицентрически одного органа [44, 92, 95]. На рост заболеваемости ПМЗН влияют: увеличение продолжительности жизни онкологических пациентов, воздействие экзогенных физических и химических канцерогенов, урбанизация, наследственная отягощенность, иммуносупрессия [71, 158, 178]. До сих пор не решен вопрос о времени возникновения множественных опухолей, не разработан алгоритм их ранней диагностики и, соответственно, остается открытым вопрос о своевременном и адекватном лечении пациентов с такой патологией [61, 87, 90, 103].

По данным статистической отчетности, в России за 2018 г. случаи выявления ПМЗН составили 8,8% от общего количества впервые диагностированных злокачественных новообразований (37,4 на 100 000 населения), что на 0,7% превышает аналогичные показатели 2017 г. (8,1%; 34,2 на 100 000) и на 1,3% больше по сравнению с таковым за 2016 г. (7,5%). В 2018 г. впервые взяты на учет 36,7% больных от общего числа пациентов с ПМЗН, что на 0,3% больше по сравнению с этим же показателем за 2017 г. (36,4%) [29, 30].

На сегодняшний день в структуре онкологической заболеваемости женщин наибольший удельный вес имеют злокачественные новообразования женских репродуктивных органов (33,6%), из них опухоли женских генитальных органов (ЖГО) составляют 15,2%. В 2018 г. пациенток с опухолевым поражением тела матки было 7,0% (в 2017 г. – 7,1%), шейки матки 4,8% (в 2017 г. – 4,9%), яичников 3,4% (2017 г. – 3,4%) от общего количества больных, которые стоят на учете со злокачественными новообразованиями [29, 30]. На протяжении последних 10 лет рак эндометрия и рак шейки матки занимают лидирующие позиции среди злокачественных новообразований женских генитальных органов.

Особый интерес представляет изучение опухолевого поражения женских генитальных органов при ПМЗН, так как считается, что этими заболеваниями чаще всего болеют женщины, и при этом у них в основном поражаются генитальные органы [7, 58, 118].

Несмотря на небольшое количество имеющихся публикаций отечественных и зарубежных авторов, диагностика опухолевого поражения (ОП) ЖГО при ПМЗН сохраняет свою

актуальность не только из-за увеличения числа пациенток с такой патологией, но и ввиду того, что она является одной из причин нарушения репродуктивной функции женщин детородного возраста [37, 45, 66, 70, 103, 118, 141].

На этом фоне в последнее время резко возрос интерес к изучению ПМЗН с поражением ЖГО [6, 42, 48, 147].

Но, несмотря на актуальность данной темы, изучению ПМЗН с поражением женских генитальных органов посвящено немного работ. Так, в исследование Ю.Г. Паяниди и соавт. были включены 653 женщины с опухолевым поражением генитальных органов при ПМЗН, находившихся на лечении в ФГБУ «РОНЦ имени Н.Н. Блохина». Ю.Г. Паяниди было выявлено, что при метакронных ПМЗН шейки матки, тела матки и толстой кишки в 85,6% и 84,0% случаях, соответственно, рак толстой кишки был диагностирован после проведения лучевой терапии по поводу опухолевого поражения шейки матки и тела матки [58]. Л.Н. Луд проанализировал 423 случая ПМЗН с поражением женских генитальных органов и молочной железы из Белорусского канцер-регистра (средний возраст пациенток оставил 66,5 года). Он выявил, что имело место значительное преобладание метакронных (90,8%) полинеоплазий над синхронными (9,2%). Из ПМЗН с поражением женских генитальных органов наиболее часто встречались рак тела матки и рак яичников [44,136,159]. А.П. Чудиной и соавт. (2017) было доказано влияние степени отягощенности семейного анамнеза на частоту возникновения ПМЗН. Из 254 случаев ПМЗН синхронные опухоли составили 27,95%, метакронные – 67,72%, комбинированные – 4,3%. У женщин наиболее частым злокачественным новообразованием при полинеоплазиях было рак молочной железы (38,86%) и колоректальный рак (12,43%) [98]. С.Я. Максимов в исследованиях проанализировал метакронные полинеоплазии с поражением тела матки, влагалища и прямой кишки, возникшие у пациенток после лучевой терапии по поводу рака шейки матки через 5 лет и более [45].

С внедрением таких современных технологий лучевой диагностики, как рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томографии, качество диагностики ПМЗН немного улучшилось [88,95,182]. Использование методики МРТ с оценкой качественных и количественных показателей диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) расширило диагностические возможности МРТ, но не решило проблему ранней диагностики данного вида патологии [142]. Необходимо отметить, что все еще сохраняет свою актуальность проблема создания оптимизированного протокола МРТ органов малого таза, который позволил бы диагностировать или исключить злокачественное новообразование ЖГО как последующую опухоль при ПМЗН.

В доступных источниках отечественных и зарубежных исследователей практически нет детального описания диагностических возможностей МРТ опухолевого поражения женских

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

### **Цель научного исследования**

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

### **Задачи научного исследования**

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

2. Изучить МР-семиотику с оценкой качественных и количественных параметров ДВИ при опухолевом поражении женских генитальных органов при первично-множественных злокачественных новообразованиях синхронного и метакронного вариантов развития в сравнении с неизмененными органами у здоровых женщин.

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

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

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

### **Научная новизна**

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

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

Оценена МР-картина с оценкой качественных и количественных параметров ДВИ у здоровых женщин.

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

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

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

### **Ожидаемая теоретическая значимость**

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

Проанализированные по частоте встречаемости сочетания ОП ЖГО позволили определить группы риска по возникновению второй и последующей опухолей.

Результаты работы внедрены в клиническую практику АУ «РКОД» МЗ Чувашии и показав высокую информативность могут быть рекомендованы к использованию в работе отделений лучевой диагностики.

Полученные данные относительно опухолевого поражения женских генитальных органов при первично-множественных злокачественных новообразованиях, выявленные диагностические особенности, разработанный оптимизированный МР-протокол сканирования, позволяющий своевременно выявлять данный вид патологии и проводить дифференциальную диагностику при обследовании органов малого таза, дополнит имеющиеся сведения и усилит теоретическую базу о полинеоплазиях.

### **Ожидаемая практическая значимость**

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

Усовершенствованный алгоритм МРТ рекомендовано использовать для динамического мониторинга пациенток групп риска, к которым относятся женщины с опухолевым поражением молочных желез, желудочно-кишечного тракта, генитальных органов, после проведения лучевой терапии по поводу ЗНО органов таза.

Установлены возможности стандартного протокола МРТ с использованием диффузионно-взвешенных изображений с определением оптимальных параметров всех использованных импульсных последовательностей в диагностике синхронных и метакронных злокачественных новообразований матки, яичников, влагалища и вульвы. Определен порядок использования ИП при МР-сканировании органов малого таза пациенток с подозрением на полинеоплазию.

Полученные результаты исследования будут полезны на этапах практической подготовки специалистов лучевой диагностики, онкологов, гинекологов и урологов.

### **Методология и методы исследования**

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

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Современные технологии магнитно-резонансной томографии с оценкой ДВИ и ИКД позволяют повысить диагностическую эффективность при опухолевом поражении женских

генитальных органов при первично-множественных злокачественных новообразованиях как синхронного, так и метастатического вариантов развития.

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

3. Оценка диффузионно-взвешенных изображений с учетом измеряемого коэффициента диффузии в протоколе магнитно-резонансной томографии позволяют повысить чувствительность, специфичность, точность, прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов метода диагностики злокачественных новообразований женских генитальных органов при первично-множественных злокачественных новообразованиях.

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

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

### **Апробация результатов исследования**

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

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

О достоверности полученных результатов и обоснованности выводов свидетельствует большой объем проведенных МР-томографических сканирований органов малого таза у женщин в норме и при опухолевом поражении генитальных органов при полинеоплазиях (209 женщин), корректная статистическая обработка полученных данных. Оборудование, на котором проводился диагностический поиск, сертифицировано. Достоверность полученных данных подтверждена также актами проверки первичного материала.

Основные положения диссертации доложены на:

1. Юбилейной межрегиональной научно-практической конференции «Онкологическая служба Чувашской Республики: задачи и перспективы», 12-13 мая 2016 г., г. Чебоксары.

Участник и докладчик «Комплексная лучевая диагностика опухолевого поражения органов малого таза при первично множественных злокачественных новообразованиях»;

2. Межрегиональной научно-практической конференции «Современные методы диагностики злокачественных новообразований», 14 октября 2016 г., г. Чебоксары. Участник и докладчик «Актуальность компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии в диагностике первично-множественных злокачественных новообразований»;

3. Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2017», 23-25 мая 2017 г., г. Москва. Участник и докладчик «Лучевая диагностика ПМЗН с поражением ЖКТ»;

4. Международной научно-практической конференции РНМОТ (Российского научного медицинского общества терапевтов), 13-14 декабря 2018 г., г. Чебоксары. Участник и докладчик «Лучевая диагностика первично-множественных синхронных и метакронных новообразований».

5. Межрегиональной научно-практической конференция, посвященной 50-летию образования кафедры пропедевтики внутренних болезней Чувашского государственного университета имени И.Н.Ульянова «Актуальные вопросы медицины XXI века», 15 ноября 2019 г., г. Чебоксары. Участник и докладчик «Магнитно-резонансная томография в диагностике синхронных и метакронных новообразований женский генитальных органов при полинеоплазиях».

### **Внедрение результатов исследования**

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

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

### **Личный вклад автора в получении новых результатов исследования**

Автором проделана большая работа по проведению диагностических исследований, изучению большого объема литературных источников, анализу полученных данных, написанию тезисов и статей по материалам диссертационной работы. Все экспериментальные

данные получены лично автором. Лично автором выполнены МРТ-исследования 179 пациенток с ОП ЖГО при ПМЗН, 30 здоровых женщин и 44 с доброкачественной патологией ЖГО. Диссертант умеет самостоятельно планировать ход научных исследований, проводить все виды диагностических обследований: магнитно-резонансные томографические, ультразвуковые, рентгеновскую компьютерную томографию. Автором проведена постпроцессинговая обработка полученной информации, сопоставление ее с данными хирургических вмешательств, гистоморфологических исследований, ретроспективных данных.

Все данные статистически обработаны. Из полученного материала создана электронная база данных, которая включает в себя данные из амбулаторной и стационарной документации, из электронного документооборота «РМИС статистика», материалы по клиническим, иммуногистохимическим, гистоморфологическим и лучевым методам исследований.

### **Публикации**

Опубликовано 17 работ по теме диссертации, в том числе 3 – в журналах, цитируемых в базе данных Scopus, 4 – в журналах Перечня ВАК, остальные – в научных журналах и изданиях, индексируемых в РИНЦ, из которых 2 работы – тезисы в материалах региональных и международных конференций. Подготовлено и выпущено 1 наглядное учебное пособие «Магнитно-резонансно-томографическая анатомия структур женского таза».

### **Объем и структура диссертации**

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

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Понятие, классификации, эпидемиология первично-множественных злокачественных новообразований

Первое упоминание о ПМЗН можно встретить на рубеже X–XI вв. в трудах Абу Али ибн Сины, который впервые описал поражение обеих молочных желез. Он первый предположил, что развитие опухолевого процесса в парном органе может соответствовать возникновению этих опухолей независимо друг от друга или быть следствием метастазирования. Джон Пирсон, ученик Джона Хантера, основателя патологической анатомии в Англии, в 1793 г. описал случай ПМЗН, который был впервые морфологически подтвержден. Его внимание привлек случай последовательного развития у одной и той же пациентки сначала рака правой молочной железы, потом левой, а затем у нее же был диагностирован рак тела матки.

Большой вклад в развитие учения о полинеоплазиях в 1889 г. внес немецкий хирург Т. Billroth. Наблюдая у одного больного опухоль желудка и раковое поражение наружного уха, он впервые отметил, что две злокачественные опухоли могут развиваться у одного и того же пациента независимо друг от друга. Его вполне заслуженно считают основателем учения о первичной множественности опухолей [95, 96]. Он впервые разработал и предложил следующие критерии, на основании которых те или иные злокачественные опухоли могли быть отнесены к группе ПМЗН:

- 1) опухоли анатомически обособлены, т.е. располагаются отдельно друг от друга;
- 2) опухоли имеют разную гистологическую структуру;
- 3) каждая опухоль дает собственные метастазы [11, 111].

Критерии, разработанные Т. Billroth внести несомненный вклад в учения о первичной множественности злокачественных опухолей, дали толчок к развитию данной области в онкологии. По мере накопления клинических наблюдений, экспериментального и секционного материала, развития медицинской науки, менялось представление о критериях полинеоплазий.

В исследовании S. Goetze была изложена следующая классификация полинеоплазий, которая дополнила и видоизменила классификацию Т. Billroth:

- 1) макро- и микроскопическая картины опухолей должны быть типичным для органов, в которых они развились;
- 2) главным должно быть исключение метастазов одной опухоли по отношению к другой;
- 3) диагноз каждой опухоли может быть подтвержден строением метастазов каждой из опухолей [137].

J. Warren и O. Gates, основываясь на личном опыте, полученном материале, сформулировали следующие критерии первично-множественных злокачественных заболеваний:

- 1) каждая опухоль должна иметь четкую картину злокачественности;
- 2) опухоли должны располагаться отдельно;
- 3) по возможности необходимо исключить вероятность метастатического происхождения одной опухоли по отношению к другой [201].

В данной классификации не учитывается морфологическое подтверждение первичной и вторичной опухолей, она подходит для диагностики злокачественных новообразований.

По сегодняшний день данные критерии широко применяются в клинической практике при постановке диагноза полинеоплазия.

Свой вклад в разработку критериев первично-множественных злокачественных новообразований внесли и отечественные ученые. В частности Н.Н. Петров уточнил представления о полинеоплазиях. Он считал, что для подтверждения первичности возникновения опухолей необходимо одно доказательство – исключить метастатическое происхождение одной опухоли от другой [59, 60]. В практической работе иногда очень трудно с абсолютной точностью сказать является ли вторая опухоль рецидивом или метастазом из-за особенностей ее роста и распространения.

С.М. Слинчак предложил классификацию, в которую включил и время возникновения опухолей. В зависимости от очередности развития опухолей он разделял множественные злокачественные опухоли на две большие группы – синхронные и метакронные. Кроме этого, он предложил каждую из них разбить на три подгруппы: 1) множественные злокачественные опухоли, развивающиеся мультицентрически в одном органе; 2) системные множественные опухоли, развивающиеся в одной системе органов или в парных органах; 3) множественные несистемные опухоли [75]. Недостатком данной классификации было отсутствие синхронно-метакронных и метакронно-синхронных опухолей, которые в 1978 г. в нее добавил И.Ф. Зисман [26].

Во второй половине XX в. В.Г. Бебякин предложил добавить в классификацию полинеоплазий их градацию по функциональному признаку и степени злокачественности. Он выделил следующие разделы классификации ПМЗН:

- по степени злокачественности: злокачественные и доброкачественные;
- по последовательности появления во времени: синхронные, метакронные, синхронно-метакронные, метакронно-синхронные;
- по функциональным взаимосвязям: функционально зависимые, гормонально зависимые, несистематизированные;
- по тканевой принадлежности: одной или различной тканевой принадлежности;

- по гистологической структуре: одной или различной гистологической структуры;
- по расположению: в одном органе, в парных органах, в разных органах одной системы, в органах разных систем [9].

Свои уточнения в дифференцировку ПМЗН предложил Г.Д. Кириченко: синхронно выявленные опухоли могут иметь одинаковое или разное гистологическое строение, и располагаться они могут в одном или разных органах (при расположении в одном органе опухоли должны быть разделены нормальной тканью); при метакронном выявлении опухолей второе образование не должно располагаться в зоне локализации первичной опухоли или операционного поля [32].

Аналогичные положения были отмечены у ряда авторов, которые считают, что каждая опухоль должна иметь определенные признаки злокачественности и не быть метастазом по отношению к первой [162,163]. Другими авторами предложены следующие критерии первичной множественности злокачественных новообразований: опухоли должны располагаться в различных органах, опухоли парных органов (синхронные и метакронные) являются проявлениями солитарной опухоли, множественность опухолей в одном органе определяется множественностью зачатков, для чего необходимо проведение серийных гистологических исследований органа [204]. Хочется отметить, что, несмотря на большое разнообразие классификаций полинеоплазий, на сегодняшний день нет обобщающих критериев отнесения опухолей разных видов и локализаций к ПМЗН.

В настоящее время под ПМЗН, или полинеоплазиями, понимают наличие у одного пациента двух и более независимых друг от друга злокачественных или доброкачественных новообразований [17, 143].

Важным фактором в классификации ПМЗН является время их возникновения. Полинеоплазии по времени их выявления принято разделять на синхронные (одномоментное возникновение опухолей) и метакронные (последовательное возникновение опухолей). Выделяют еще такие варианты, как синхронно-метакронные и метакронно-синхронные опухоли, которые можно диагностировать при наличии у пациента трех и более опухолей, частота встречаемости которых довольно мала (не более 5-8% всех полинеоплазий). Прослеживается снижение частоты встречаемости ПМЗН в зависимости о количества опухолей: при выявлении у пациента двух первично-множественных новообразований – частота встречаемости составляет 75–80%, трёх – в 10–15%, четырёх – в 5%, пяти и более – 2–3% случаев [61].

В настоящее время вопрос о границах временного интервала между возникновением первой и последующих опухолей, как критерия метакронности новообразований, остается дискуссионным. При этом при определении данного интервала учитывается время возникновения опухолей, хотя правильнее было бы использовать время их выявления, так как,

возникнув одновременно, одна из них может проявить свою агрессивность и быстрый темп роста, клинически проявиться быстрее и, естественно, будет диагностирована раньше.

По мнению К. Malmö, метакронные ПМЗН возникают через один месяц после выявления первичной опухоли [160]. Другие авторы считают, что к метакронным опухолям относятся злокачественные образования, которые диагностированы по истечении 6 месяцев после обнаружения первичной опухоли [50, 52, 121, 166]. Некоторые придерживаются мнения о более длинных сроках, в частности 12 месяцев [202]. R.J. Heald и H.E. Lockart-Mummeу считали, что метакронные опухоли возникали через пять лет и более после оперативного лечения по поводу первичной опухоли [140, 154].

В настоящее время большинство исследователей считают, что с практической точки зрения временной интервал в 6 месяцев можно считать условным критерием для разграничения синхронных и метакронных опухолей [20].

За последние годы набран большой теоретический и практический материал о ПМЗН, произошла эволюция взглядов по данной проблеме, сделаны попытки установления частоты возникновения таких опухолей. Один из первых результатов подобных исследований, касающихся частоты возникновения ПМЗН, был опубликован Г.Г. Непряхиным в 1926 г. [54], а И.Ф. Зисман и Г.Д. Кириченко в 1978 г. впервые изучили частоту полинеоплазий в отдельно взятом регионе [26]. S. Warren и O. Gates в 1932 г. установили, что частота встречаемости ПМЗН по данным вскрытий доходит до 3,9% [201]. Б.С. Коваленко в 2010 г., проанализировав 4289 случая морфологически верифицированных полинеоплазий в Белгородской области с 1981 по 2010 г., определил, что удельный вес данной категории пациентов в структуре онкологической заболеваемости за исследуемый период составил 3,2% [33]. По данным зарубежных авторов, частота встречаемости ПМЗН колеблется в пределах 6,6–9% [133].

Д.А. Шишкин провел исследование встречаемости ПМЗН у пациентов, проживающих на территории Томской области за период с 1991 по 2001 г. По данным Д.А. Шишкина, всего на учет было взято 842 пациента с ПМЗН разных локализаций, что составило 4,1% от всей когорты онкологических пациентов за указанный период. Автором отмечено, что имело место преобладание метакронных полинеоплазий, заболеваемость которыми у мужчин составила 4,8, а у женщин 5,8 случаев на 100 тыс. населения. Синхронные новообразования составили 2,5 и 1,7 на 100 тыс. населения, соответственно. Д.А. Шишкин отмечает рост заболеваемости ПМЗН в 3 раза за период с 1991 по 2001 г. (10 лет) [99].

По литературным данным отечественных и зарубежных авторов, частота встречаемости метакронных новообразований выше, чем синхронных. Это подтверждают данные S. Powell et al., которые отметили, что из 506 пациентов с ПМЗН у 383 (75,5%) были выявлены метакронные

новообразования, а у 124 (24,3%) – синхронные [178]. В Республике Татарстан за период с 1992 по 2003 г. метакронные опухоли составили 78,4% в структуре полинеоплазий [41].

Опираясь на мнение большинства авторов отечественной и зарубежной литературы, можно констатировать, что количество случаев заболеваемости ПМЗН за последнее время (2010–2018 г.г.) увеличилось в 10 раз, а их частота достигает от 0,8 до 16% [5, 49, 95, 107, 127, 133, 138, 145, 164]. Для получения более точных показателей заболеваемости ПМЗН необходим их полный учет, что возможно только после внедрения федеральной автоматизированной системы мониторинга злокачественных новообразований на территории Российской Федерации. В настоящее время не все территориальные субъекты Российской Федерации имеют свой канцер-регистр. Важнейшими условиями для проведения исследований на популяционном уровне является использование методического единообразия при регистрации опухолей, применение международной классификации болезней, осуществление расчета показателей для оценки состояния здоровья населения [49]. Первые попытки к созданию системы учета ПМЗН были сделаны в 1980 г., когда было предложено за единицу учета онкологической заболеваемости принимать каждый случай выявленной онкологической опухоли. В 1993–1994 гг. IARC (Международное агентство по изучению рака) начало создание обобщающих рекомендаций по учету полинеоплазий. В них, в частности, указывалось на важность отличия рецидива опухоли, метастазов и «вторых первичных» опухолей, которые рекомендовалось учитывать по МКБ-10 кодом С97 и считать иными или новыми случаями новообразований [167]. В 2000 г. указанные выше рекомендации IARC были адаптированы применительно к России. Отсутствие общепринятого определения и классификации полинеоплазий, а также единых критериев первичной множественности новообразований, несовершенство имеющихся основных принципов их кодирования и регистрации не позволяют в настоящее время объективно определить частоту и закономерности возникновения ПМЗН [102]. Грамотный комплексный учет ПМЗН позволит выявить закономерности в развитии полинеоплазий, более точно оценить риск возникновения второй опухоли и организовать динамическое наблюдение за пациентом после его излечения от первичного новообразования, своевременно провести весь спектр диагностических мероприятий и начать необходимое лечение при подтверждении диагноза [71].

За последнее десятилетие отмечается рост заболеваемости ПМЗН с поражением женских генитальных органов (ЖГО), на что влияют многие факторы: из года в год улучшаются результаты лечения онкологических пациентов, увеличивается продолжительность их жизни, что, естественно, повышает риск развития вторых опухолей [31, 165]. На рост заболеваемости полинеоплазиями влияют урбанизация, ухудшение экологической ситуации, возрастающее воздействие вредных веществ как в окружающей среде, так и в продуктах питания, а также совершенствование методов диагностики онкологических заболеваний, в частности появление

таких методов лучевой диагностики, как магнитно-резонансная и рентгеновская компьютерная томография [24].

Первично-множественные злокачественные новообразования – это один из вариантов развития злокачественных опухолей [49, 100]. Понимание причин и механизмов развития солитарных злокачественных опухолей вызвало эволюцию взглядов на проблему возникновения как синхронных, так и метасинхронных злокачественных опухолей [71, 72]. Одной из важных причин возникновения ПМЗН является воздействие на организм человека экзогенных физических и химических канцерогенов. Доказано, что факторы, определяющие развитие первой опухоли, приводят к развитию второго новообразования в тех случаях, когда причины опухолевой трансформации клеток и иммунодепрессии не устранены [158].

Анализируя территориальную распространённость ПМЗН, выявляется то, что структура заболевания неоднородна, прослеживается определённая закономерная её устойчивость в отдельных городах и районах [24, 40]. Одно из исследований ПМЗН с поражением органов мочеполовой системы у мужчин и мочевыделительной системы у женщин в Алтайском крае проведено Д.И. Гановым. Он пришел к выводу, что заболеваемость ПМЗН с поражением мочеполовой системы в 1,41 раза выше у мужчин, проживающих в больших городах (650 тыс. человек, не менее 400 тыс. человек). При сильном загрязнении атмосферы выше предельно допустимой нормы данный показатель возрастает в 1,36 раза. Повышение уровня ПМЗН мочевыделительной системы у женщин отмечается среди населения крупных городов, на территориях, где отмечено повышенное загрязнение атмосферы, неблагоприятное качество поверхностных вод (в 2,11 раза) [19].

Идентичное исследование проведено А.М. Хановым, который изучил заболеваемость ПМЗН по данным имеющегося канцер-регистра Республики Башкортостан. Им было выявлено, что частота встречаемости ПМЗН выше у городских жителей, чем у сельских. Заболеваемость полинеоплазиями на селе составила 3,3 на 100 000 населения, а в городе – 4,2, что связано с экологическим прессингом города и недостаточной выявляемостью ПМЗН в сельской местности. Разница была установлена и в структуре метасинхронных опухолей. У городского населения преобладали ПМЗН мочевыделительной и женской репродуктивной системы, а у сельского – ПМЗН кожи и губы. В последующих своих работах автор приводит данные об увеличении в 1,5 раза метасинхронных ПМЗН органов дыхания, в 3,5 раза метасинхронных ПМЗН системы мочевого выделения в крупных городах Республики Башкортостан [90].

Первично-множественные злокачественные новообразования встречаются в разных возрастных группах, чаще у лиц в возрасте 40–60 лет. На фоне демографического старения населения следует ожидать прироста заболеваемости злокачественными новообразованиями в ближайшем будущем [25, 104, 107, 177]. Р.Ш. Хасановым было проанализировано 2603 пациента

с ПМЗН за период с 1950 по 2003 г. в Республике Татарстан. По его данным средний возраст пациентов составил  $64,9 \pm 0,2$  года ( $Me = 66$  лет), для лиц женского пола  $63,8 \pm 0,3$  года ( $Me = 65$  лет), для мужчин  $66,4 \pm 0,3$  года ( $Me = 67$  лет) [92]. В работе Д.М. Абдурасулова имеются следующие данные: в возрастном интервале от 70 до 74 лет ПМЗН были диагностированы в 13,5%, в возрасте от 80 до 90 лет – в 14,8%, старше 90 – в 22% [2]. По данным О.В. Леонова, на момент выявления полинеоплазии мочеполовой системы возраст больных составлял  $69,5 \pm 4,3$  года (колебался от 46 до 84 лет), пик возраста приходился на группу 61–70 лет (80,7%) [42]. По набранному материалу Н.В. Лепковой, которая проанализировала развитие метакронного рака молочной железы у 210 женщин с 1984 по 2005 г., самой молодой пациентке при выявлении первой опухоли было 26 лет, самой пожилой – 72 года. Наибольший процент больных был выявлен в возрастной группе 40–49 лет (79 пациенток), что составило 37,6%, 58 больных было из возрастной группы 50–59 лет, что составило 27,6%. Также она выделила возрастную группу 30–39 лет, в которой метакронный рак молочной железы был подтвержден у 45 женщин (21,4%) [43].

Снижение компенсаторных возможностей стареющего организма, накопление соматических мутаций, иммунодефицит, метаболические нарушения, приобретение возраст-ассоциированной патологии – все эти факторы существенно влияют на развитие онкологического заболевания [91]. В работах К.П. Хансона, Е.Н. Имянитова и А.А. Москалева большое внимание уделяется вопросу взаимозависимости возраста и ракового процесса [27, 51, 91].

В.Н. Анисимов в своей работе очень четко выделил следующие три гипотезы взаимосвязи возраста и рака:

1) увеличение количества онкологических заболеваний с возрастом является следствием длительного воздействия канцерогенных факторов;

2) изменения, развивающиеся во внутренней среде организма, по мере старения, способствуют развитию новых и росту уже существующих раковых клеток, включается механизм репликативного старения;

3) кумуляция мутационной нагрузки, дисфункция теломер, нарушение гомеостаза стромы [8].

Большое внимание уделено пациентам с ПМЗН, у которых первая опухоль была выявлена в относительно раннем возрасте. Вероятность развития второй и последующих опухолей у данной категории пациентов довольно высока [112, 127, 131, 135, 188].

Интересны результаты работы Ю.Г. Паяниди, которая проанализировала данные о ПМЗН, накопленные в ФГБОУ РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН с 1990 по 2004 г. У 466 женщин было выявлено 989 полинеоплазий половых органов и других локализаций. Средний возраст женщин составил  $52,4 \pm 1,8$  года. Было также отмечено, что при постановке диагноза ПМЗН с поражением яичников отмечается тенденция роста заболеваемости к возрасту 40–60 лет (определяется пик

заболеваемости), а затем отмечается её снижение. Средний возраст больных на момент выявления второго заболевания составил  $54,3 \pm 2,1$  года [57, 58].

Сведения о преобладании мужчин или женщин в структуре ПМЗН довольно противоречивы. По данным некоторых авторов, преобладают мужчины [163]. В работе О.В. Леонова первично-множественный рак мочеполовых органов наблюдался у 98,2% ( $n = 56$ ) мужчин и у 1,8% ( $n = 1$ ) женщин [42]. У других авторов противоположное мнение. Так, по данным Р.Ш. Хасанова, в Татарстане отмечено незначительное различие в структуре синхронных и метастатических опухолей как у мужчин, так и у женщин. По состоянию на 2003 г. заболеваемость ПМЗН среди мужчин составила 161 на 100 000 населения, у женщин – 202 на 100 000 населения [92]. По данным Д.А. Шишкина и соавт., за период с 1991 по 2001 г. в Томской области заболеваемость метастатическими ПМЗН у женщин была выше, чем у мужчин: 5,8 и 4,8 случаев на 100 000 населения, соответственно. В структуре заболеваемости синхронными ПМЗН преобладали мужчины над женщинами: 2,5 и 1,7 случая на 100 000 населения, соответственно [99].

У лиц женского пола чаще встречаются гормонозависимые опухоли (рак молочной железы, матки, яичников), у мужчин – функционально зависимые (связанные с табакокурением, питанием, употреблением алкоголя) [6, 7, 57, 176, 198].

Частота выявляемости злокачественных новообразований четко коррелируется с возрастом и особенно хорошо выявляется после 30 лет. Так, в возрастной группе 30–49 лет удельный вес злокачественных новообразований у женщин составляет 13,4%, что выше такового в аналогичной возрастной группе у мужчин (8,3%) [31].

## **1.2. Основные аспекты опухолевого поражения женских генитальных органов при ПМЗН**

Анализ выявляемости ПМЗН у мужчин и женщин привел к определенным результатам. У лиц женского пола ПМЗН выявляются чаще именно за счет новообразований ЖГО, частота которых, по данным российских и зарубежных авторов, колеблется в широких пределах от 0,8% до 12,6% [14, 21, 58, 75, 144, 199, 203]. Объемное исследование было проведено С.Я. Максимовым на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 1960 по 1999 г. Из 18 800 пациенток со злокачественными новообразованиями ПМЗН были выявлены у 714 женщин (3,8%). Среди 2157 больных раком тела матки ПМЗН были верифицированы у 297 пациенток (13,8%), из 1992 больных раком яичников – у 191 (9,6%), из 3812 первичных пациенток раком шейки матки – у 192 (5,0%) больных. В своей статье он также ссылается на работу I.F. Annegers и G.D. Malkasian, которые, проанализировав 1192 пациенток с раком эндометрия, проходивших

лечение в клинике братьев Мейо (США), пришли к выводу, что у данного контингента больных ПМЗН встречаются в 18,1% случаях [45,105]. С. Nemeth в 1978 г., изучив полинеоплазии у 1366 больных раком тела матки, пришли к выводу, что частота синхронных и метасинхронных опухолей составила 2,2%. Рак яичников чаще был синхронной опухолью, а рак молочной железы или колоректальная карцинома – метасинхронными [169].

Т.Н. Попова и соавт. изучили первичную медицинскую документацию 171 пациенток с синхронными полинеоплазиями ЖГО, которые проходили лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина и клинике факультетской хирургии и онкологии Саратовского медицинского университета. Авторами было выявлено 287 женщин с синхронными новообразованиями, что составило 54,6% от общего количества больных с ПМЗН. Две опухоли были выявлены у 277 (96,5%) пациенток, три – у 9 (3,1%) и четыре – у 1 (0,3%). Новообразования ЖГО в 19,2% случаев были выявлены в теле матки, в 18,6% – в яичниках, в 11,2% – в шейке матки [61].

Одной из важных проблем канцерогенеза, в частности развития вторых и последующих опухолей, является воздействие на пациента химиотерапевтического лечения. В развитии полинеоплазий важную роль играют индуцированные мутации, которые возникают после лечения первичного новообразования алкилирующими препаратами. Особая роль отводится ферменту Об-алкил-деоксигуанин-ДНК-алкилтрансферазе, который отвечает за способность ДНК к репликации и репарации [25, 27]. Сами по себе химиопрепараты, применяемые в лечении онкологических пациентов, являются канцерогенами. Это утверждение на сегодняшний день не вызывает сомнений. В.Ю. Сельчук в своей работе отмечает роль ятрогенного воздействия, которое связано с лечением первичной опухоли, как пускового механизма в развитии последующих новообразований [72]. Вероятнее всего канцерогенный эффект цитостатиков реализуется через иммуносупрессивное действие. Очень важна длительность терапии и суммарная доза химиотерапевтического препарата, получаемая пациентом во время лечения [113, 197]. Одним из осложнений химиотерапии является развитие второй опухоли у пациентов, получавших цитостатическую терапию [184]. В работе М.Н. Greene указывается, что первично-множественные злокачественные опухоли развились у 0,11% больных после проведения химиотерапии [132]. Эта проблема актуальна и на сегодняшний день, так как современную комбинированную схему лечения онкологических заболеваний, в частности опухолей женских генитальных органов, невозможно представить без применения химиотерапевтических препаратов.

Не менее актуальной является тема развития радиоиндуцированных опухолей. Согласно результатам нескольких крупных исследований, частота ПМЗН, возникших после лучевой терапии, составляет в среднем 0,34–0,52% случаев среди всех онкологических заболеваний. Уровень риска развития ПМЗН возрастает через пять лет и далее в течение 25 лет после лечения

[108, 124, 129, 146]. Для реализации постлучевого канцерогенного воздействия обычно необходим длительный временной интервал, поэтому радиоиндуцированные опухоли развиваются в среднем через 10–15 лет после лучевой терапии. В 85% случаев развитие злокачественных опухолей связано с внешними факторами и лишь 4,0–5,0% из них развиваются на фоне ионизирующего излучения [117, 171, 185].

Ионизирующее излучение обладает канцерогенным эффектом и повреждает генетический аппарат клетки независимо от вида и способа воздействия на организм человека [25]. Если проводимая лучевая терапия по поводу онкологического заболевания не провоцирует развитие никаких функциональных и морфологических отклонений, то в отдаленные сроки, даже по прошествии 5–50 лет на фоне развившегося иммунодефицита и повреждающего воздействия радиации может появиться метакронное злокачественное новообразование [17, 101]. Частота ПМЗН, которые развиваются после лучевой терапии, составляет 5–26% [26]. Чем меньше возраст облучаемого, тем выше риск развития радиоиндуцированной опухоли. Канцерогенное действие ионизирующей радиации было отражено во многих эпидемиологических исследованиях, проводившихся среди разных групп населения, которые подвергались облучению на рабочем месте, при испытании ядерного оружия, при авариях на АЭС. Интересен пример шести женщин с множественными злокачественными новообразованиями генитальных органов, которые подверглись воздействию большой дозы радиации при ядерном взрыве в Хиросиме, находясь на довольно малом расстоянии от его эпицентра (0,8–2 км) [192].

Большой интерес вызывает изучение результатов развития вторых опухолей у пациентов с раком шейки матки после проведенной радиотерапии. Изучены материалы многих исследований, проведенных в России и за рубежом, в которых проанализированы частоты возникновения вторых злокачественных новообразований у женщин, определен временной интервал между первой и второй опухолью. Так в работе D.R. Slaungher сообщается о 9 женщинах, у которых развилась аденокарцинома прямой кишки после сочетанной лучевой терапии рака шейки матки [190]. P.E. Fehr сообщил о 12 случаях аденокарциномы эндометрия после лучевой терапии у больных раком шейки матки. Временной интервал между первой и второй опухолями в среднем составил 10,8 года [129]. Имеются сообщения о радиоиндуцированных остеогенных саркомах после лучевой терапии рака эндометрия [34,109]. В исследованиях С.Я. Максимова были проанализированы метакронные ПМЗН тела матки, влагалища и прямой кишки, которые возникли через 5 и более лет после лучевой терапии рака шейки матки. Первично-множественные опухоли диагностированы у 192 (5,0%) больных раком шейки матки, общее количество которых составило 3812 женщин, проходивших лечение в НИИ онкологии имени проф. Н.Н. Петрова. К радиоиндуцированным опухолям были отнесены 46 случаев рака влагалища (23,9% от всех полинеоплазий), 25 – рака тела матки (13,0%), 12 – тела матки (6,7 %).

Интервал между окончанием облучения (лучевого лечения) рака шейки матки и возникновением метастатической опухоли составил 6–32 года. Временной промежуток для злокачественных новообразований тела матки в среднем составил 12,8 года, рака яичников – 11,4 года, рака влагалища – 16,7 года [45].

С целью своевременного выявления вторых (радиоиндуцированных) опухолей было предложено пожизненное диспансерное наблюдение за женщинами со злокачественными новообразованиями ЖГО, особенно получавших лучевую терапию по поводу рака шейки матки [45, 134].

Прослеживается определенная взаимосвязь между возникновением ПМЗН и наследственностью, хотя многие исследования свидетельствуют о том, что большинство опухолей человека не имеют такой зависимости. Учитывая мнение генетиков, риск возникновения злокачественного новообразования зависит как от наследственной предрасположенности, так и от воздействия вредных факторов внешней среды [25, 28, 97, 130, 152]. Молекулярно-генетические повреждения при ПМЗН схожи с таковыми при одиночных новообразованиях и существенно ничем не отличаются друг от друга [27, 125]. Пациенты, у которых уже были выявлены онкологические заболевания, имеют более высокий риск заболеть второй и последующей неоплазиями [123, 187]. Т.П. Казубской было проанализировано 543 женщины с полинеоплазиями, половина из которых в качестве первичной опухоли имела рак яичников, а вторая половина – рак эндометрия. В обеих группах прослеживалась четкая и устойчивая связь таких форм рака, как рак яичников, эндометрия, молочной железы и органов желудочно-кишечного тракта, что подтверждало доминирующее влияние генетических факторов над окружающими факторами риска. Это доказывает и то, что 16% родственников этих пациенток, тоже имели ПМЗН, частота которых была выше популяционной (4,2%). Ею также установлена высокая корреляция между раком эндометрия и раком толстой кишки ( $0,9 \pm 0,2$ ) [28].

Некоторые зарубежные авторы утверждают, что одни из форм рака молочной железы, яичников и толстой кишки предопределены генетически и связаны с доминантно-наследственным повреждением гена. Чаще всего такие формы опухолей возникают у молодых женщин и с первично-множественными новообразованиями [128]. Наличие у пациенток генетической предрасположенности к развитию гормонально-зависимых опухолей предполагает также рецессивное наследование таких эндокринно-обменных нарушений, как ожирение, сахарный диабет, нарушение овуляции и метаболизма стероидных гормонов [14]. Неоспоримы достижения молекулярной генетики в понимании механизмов возникновения множественных новообразований [27].

Во многих работах отечественных авторов указывается на то, что ПМЗН может быть одним из проявлений различных наследственных синдромов, что увеличивает риск полинеоплазий у лиц с наследственно отягощенным семейным анамнезом. На базе РОНЦ имени Н.Н. Блохина при определении частоты восьми мутаций в генах *BRCA1/2* и *CHEK2* у больных раком яичников было выявлено, что частота мутаций в группе больных ПМЗН с поражением яичников ( $n = 19$ ) значительно выше по сравнению с аналогичным показателем в группе больных органоспецифическим раком яичников ( $n = 68$ ). Поэтому необходимо проведение ДНК-диагностики наследственных форм рака для формирования групп риска развития данных заболеваний [28, 39, 58, 72, 120].

Л.В. Акуленко в своих работах указывает на то, что наличие у пациентки первично-множественного поражения разных органов четко определено как наследственный опухолевый фенотип. Вместе с тем автор считает, что герминальные мутации *BRCA1* и *BRCA2* не объясняют весь спектр наследственных форм рака органов женской репродуктивной системы. У 20–55% больных с наличием других семейных синдромов эти гены не выявляются [7]. Частота герминальных мутаций в генах *BRCA1* у больных ПМЗН с поражением яичников составляет 52,63%, тогда как у больных одним раком яичников – 10,3%. У больных ПМЗН, которые являются носителями герминальной мутации в гене *BRCA1*, синдромы «семейного рака» выявлены в 55% случаев.

Согласно данным, представленным в литературных источниках, имеет место связь гормонозависимых ПМЗН женской генитальной сферы, в частности эндометрия и яичников, с метаболизмом женских половых гормонов [27, 193]. Риск развития рака толстой кишки в 179 раз выше у женщин, излеченных от рака тела матки, что еще раз доказывает наличие в этих органах клеток-мишеней, на которые могут оказать воздействие половые гормоны [49, 71]. В работе М.Б. Козловой и соавт. указано, что при ПМЗН органов малого таза гормонозависимый тип рака тела матки сочетается с раком ободочной кишки в 65,8% случаев, а с раком прямой кишки – в 40,0%, это связано с различиями в их эмбриональном происхождении и, как следствие, морфологическими и биохимическими особенностями [35]. По данным М.А. Аверкина, у женщин с первично-множественными новообразованиями синхронного и метакронного характера отмечалось значительное повышение уровня эстрадиола [3].

Выявлена более высокая взаимосвязь иммунодепрессии при ПМЗН в сравнении с таковой при одиночных опухолях. Показатели иммунной системы угнетены более выражено при синхронных полинеоплазиях, чем при метакронных [53].

В литературных источниках описан раковый токсикоз, который приводит к выраженному нарушению гомеостаза у онкологических больных [172]. Некоторые авторы считают, что именно осложнение противоопухолевого лечения может индуцировать развитие новых очагов

опухолевого роста, являясь основным фактором в развитии полинеоплазии у онкологических пациентов [95]. Поэтому с целью профилактики развития метакронных неоплазий очень важно проведение мероприятий по восстановлению гомеостаза у онкологических пациентов.

Многие ученые считают, что основным этиологическим фактором развития синхронных полинеоплазий ЖГО, в частности рака шейки матки, являются вирусы. Вирус папилломы человека (HPV) обнаружен практически в 90% случаях рака шейки матки [25]. Данная проблема требует дальнейшего анализа и изучения.

Анализ литературных данных отечественных и зарубежных авторов показал, что сведения о частоте опухолевого поражения тела матки при полинеоплазиях довольно противоречивы. По данным С.Я. Максимова, первично-множественные опухоли с поражением тела матки были диагностированы у 297 (13,8%) женщин среди больных раком тела матки (2157; 100%) [45]. И.М. Фролов отмечал, у женщин с раком эндометрия в 52,2% вторым злокачественным новообразованием был рак яичников, в 27,3% – опухоль молочной железы, в 18,2% – опухоль шейки матки [89]. С.Я. Максимов также отмечает, что первое место занимает сочетание рака тела матки и молочной железы (32,3% по отношению к полинеоплазиям), что также доказывает патогенетическое сходство этих опухолей в синдроме гормонозависимых первично-множественных новообразований [45]. По данным В. Schoenberg, у женщин с первичным ЗНО молочной железы увеличивается риск развития рака толстой кишки, тела матки и яичников; у женщин с первичным ЗНО половых органов – риск развития рака толстой кишки; у пациентов с первичным злокачественным новообразованием тела или шейки матки увеличивается риск развития опухолевого процесса в толстой кишке через 5 лет после лечения первичной опухоли [187].

Диагностика ПМЗН существенно не отличается от диагностики одиночных новообразований и состоит из сбора жалоб, анамнеза, объективных данных, ультразвукового исследования, рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографий, гистоморфологической верификации. Большой процент диагностических ошибок связан с тем, что множественные новообразования принимаются за метастазы, не производится полноценного целенаправленного исследования всех отделов органа или других органов для поиска возможно существующей второй опухоли [95].

Использование полного диагностического алгоритма наиболее актуально при выявлении синхронных полинеоплазий с поражением женских генитальных органов, несмотря на то, что, по данным отечественных и зарубежных авторов, они диагностируются значительно реже по сравнению с метакронными полинеоплазиями [69, 79, 142, 205]. Согласно исследованию Ю.Г. Паяниди, проведенному на 635 больных ПМЗН органов женской репродуктивной системы, следует, что ПМЗН чаще болеют женщины и поражаются у них преимущественно генитальные органы и толстая кишка [58]. По литературным данным, наиболее часто (до 54±5,2%) синхронное поражение ЖГО сочетается с поражением органов той же системы [88].

### **1.3. Приоритеты технологий лучевой диагностики при опухолевом поражении женских генитальных органов при ПМЗН**

На сегодняшний день лучевая диагностика в онкогинекологии представлена широким спектром современных методов диагностики. С целью выявления и стадирования опухолевого поражения ЖГО при ПМЗН, а также дифференциальной диагностики заболевания применяются: ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ), рентгеновская компьютерная томография (РКТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) [23,83]. Каждый из методов имеет свои преимущества и недостатки в выявлении патологических образований ЖГО [68, 69].

УЗИ – простой и доступный информативный метод визуализации образований в брюшной полости, забрюшинном пространстве и полости таза. Проведение данного вида обследования позволяет оценить распространенность опухолевого процесса в малом тазу, состояние регионарных лимфатических узлов и метастатическое поражение других органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

УЗИ органов малого таза является одним из основных методов диагностики заболеваний генитальных органов у женщин. Важным преимуществом сонографии является возможность обнаружения непальпируемых образований, которые не определяются при использовании других методов диагностики и при клиническом осмотре [12]. Возможности УЗИ значительно возросли после внедрения в ультразвуковую практику трансвагинальной эхографии, которая наиболее информативна при выявлении образований малого таза небольших размеров [157]. Использование доплеровского картирования на 30–40% повысило эффективность УЗИ. Этот метод позволяет выявить особенности васкуляризации злокачественных новообразований, что особенно важно при проведении дифференциальной диагностики между доброкачественной и злокачественной природой того или иного выявленного образования малого таза [15, 16].

Клинический анализ синхронного поражения яичников показал, что диагностический алгоритм поиска образования в каждом случае начинался с УЗИ органов малого таза, который по праву считается скрининговым и обязательным в диагностике рака яичников [36,83]. Чувствительность и специфичность при изолированном применении УЗИ с целью диагностики рака яичников достигают 85% и 97%, соответственно [13]. D.S. Brascho считает, что при проведении УЗИ невозможно отличить опухоль Крукенберга от первичной карциномы яичников [114]. Вопрос дифференциальной диагностики первичного и вторичного поражения яичника, согласно литературным данным, возникает при исследовании 5% больных с ПМЗН с поражением ЖРО, когда рак тела матки сочетается с синхронно протекающим первичным раком яичников [181, 191]. Несмотря на высокую разрешающую способность мультипараметрического УЗИ,

необходимо отметить и ряд его недостатков. В частности, УЗИ является оператор-зависимым методом диагностики, имеет малое поле обзора и артефакты от костных структур [83].

Рентгеновская компьютерная томография заняла «свое» место в диагностике патологии ЖГО при ПМЗН, хотя данный метод исследования не входит в стандартах обследования женщин с поражением органов малого таза. РКТ органов малого таза применялся лишь при наличии противопоказаний к проведению МРТ или при наличии у женщины причин, мешающих проведению данной процедуры (избыточная масса тела, клаустрофобия).

РКТ обладает большой разрешающей способностью, позволяет получать мультипланарные реконструкции. Данный метод исследования широко применяется для сканирования органов брюшной и грудной полости, оценки лимфоузлов, что позволяет провести стадирование опухолевого процесса в малом тазу, а также выявить синхронную или метакронную опухоль, которая может располагаться в другом органе или системе. Наличие лучевой нагрузки и низкой контрастности мягких тканей не позволяет широко использовать РКТ в диагностике опухолевого поражения ЖГО при ПМЗН [23, 83]. МРТ намного информативнее РКТ при оценке глубины инвазии опухоли и перехода опухоли на смежные органы. В частности, точность определения глубины инвазии при раке тела матки с помощью МРТ составляет 71–97% [116, 173].

По литературным данным, позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), совмещенную с РКТ или МРТ (ПЭТ-КТ, ПЭТ-МРТ) следует применять при подозрении на наличие экстрагенитального распространения опухолевого процесса (метастазы в лимфатических узлах, отдаленные метастазы) [106,148]. Использование аппаратов, результаты исследований с помощью которых невозможно сопоставить, не позволяет достоверно точно определить локализацию патологического очага гиперфиксации радиофармпрепарата. Поэтому, в последнее время, предпочтение отдается использованию гибридных систем: ПЭТ-КТ и ПЭТ-МРТ, которые позволяют получить дополнительно топографические данные и уточнить локализацию патологического очага. Дороговизна данных методов лучевой диагностики не позволяет на сегодняшний день широко использовать их в онкологической практике.

Таким образом, на сегодняшний день, опираясь на литературные источники отечественных и зарубежных авторов, среди всех методов лучевой диагностики, учитывая возможности тканевой и пространственной визуализации, оптимальным методом для диагностики и оценки распространенности опухолевого процесса ЖГО при ПМЗН является МРТ [63, 93, 118, 161]. Современные методы визуализации в настоящее время позволяют своевременно выявлять, адекватно стадировать, проводить дифференциальную диагностику при одиночном опухолевом поражении ЖГО. Но в то же время, с учетом приведенного литературного обзора, сохраняются трудности в диагностировании природы первичной множественности опухолевых процессов, особенно с поражением ЖГО [36, 73].

### **1.3.1. Результативность магнитно-резонансной томографии в диагностике опухолевого поражения женских генитальных органов при ПМЗН**

Увеличение количества диагностированных форм ПМЗН за последнее время связано с широким внедрением в практическую медицину современных методов лучевой диагностики, к которым относятся и МРТ [94]. Преимущество в диагностике патологии генитальных органов у женщин отдано методу МРТ, который является «золотым стандартом». Отсутствие ионизирующего излучения, высокая разрешающая способность, отличный контраст мягких тканей даже без применения контрастных препаратов позволяет с большой точностью определить характер патологического образования, его локализацию, взаимосвязь с соседними органами, что особенно важно при уточнении распространенности опухолевого процесса на окружающие органы, выявлении признаков инвазии [46, 74].

Высокая пространственная разрешающая способностью МРТ повышает процент выявляемости злокачественных новообразований органов малого таза, в частности ЖГО, позволяет установить степень инвазии злокачественного процесса в окружающие ткани и оценить регионарные лимфатические узлы. Полученные данные дают возможность произвести стадирование злокачественных процессов, происходящих в ЖГО, на основе международной классификации стадий злокачественных новообразований TNM. Точность ранней диагностики неоплазий малого таза у женщин с помощью МРТ достигает 97–98% [1, 194].

В доступных отечественных и иностранных источниках нам не удалось найти детального описания диагностических возможностей МРТ при выявлении опухолевого поражения ЖГО при ПМЗН, среди них имеются публикации, в которых описываются только некоторые особенности и преимущества МРТ органов малого таза по сравнению с другими методами лучевой диагностики или приводится детальный разбор конкретного клинического случая.

Хочется отметить, что на сегодняшний день не существует стандартного протокола сканирования с набором определенных импульсных последовательностей, который был бы направлен на поиск синхронного опухолевого процесса в малом тазу. Все сформированные протоколы сканирования органов малого таза при гистологической верификации рака ЖГО направлены на детальное изучение тела и шейки матки, яичников, влагалища для уточнения распространенности опухолевого процесса, его стадирования. Поэтому крайне важно при выявлении множественного опухолевого поражения ЖГО применять весь стандарт импульсных последовательностей с использованием оптимально спланированных проекций сканирования, направленных на детальное изучение патологии того или иного органа малого таза.

По данным большинства авторов, оптимальной и наиболее информативной последовательностью для визуализации и оценки местной распространенности рака тела и шейки

матки является мультипланарная импульсная последовательность, которая позволяет получить T2 взвешенные изображения (T2 ВИ) [67, 93]. Наиболее оптимальными считаются сагиттальная и аксиальная плоскости сканирования. Исследование предложено начинать с сагиттальной плоскости в режиме T2 ВИ, толщиной среза 5 мм для первоначальной оценки структур малого таза. Обязательным условием является использование T2 ВИ с высоким разрешением в аксиальной плоскости сканирования строго перпендикулярно продольной оси шейки матки для оценки инвазии стромы при эндофитных опухолях и оценки распространения опухоли на параметральную клетчатку при экзофитных образованиях [93]. Аксиальная плоскость сканирования в режиме T2 ВИ перпендикулярно оси тела матки считается наиболее значимой и оптимальной в оценке глубины инвазии рака эндометрия [67, 82].

При раке шейки матки на T2 ВИ опухоль имеет неоднородный, умеренно гиперинтенсивный МР-сигнал, что позволяет без особого труда дифференцировать ее от гипоинтенсивной стромы шейки матки [86]. На T1 взвешенном изображении (T1 ВИ) опухоль и окружающая ее цервикальная ткань имеют идентичные сигналы, поэтому она трудно отличима от стромы. Применение контрастного препарата с получением постконтрастных T1 ВИ не превышает диагностическую информативность T2 ВИ. При наличии инвазии опухоли не удается проследить зональную дифференцировку между эпителиальной выстилкой и прилежащей фиброзной стромой шейки, что иногда бывает крайне трудно выявить при стромальной инвазии до 5 мм. Сохранность целостности стромального кольца шейки матки, которое хорошо дифференцируется на T2 ВИ в виде низкого сигнала, говорит об отсутствии распространения опухоли в параметральную клетчатку. Постконтрастные T1 ВИ не имеют высокой информативности в оценке параметральной инвазии, так как сосуды параметриев также интенсивно накапливают контрастный препарат, как и опухолевая ткань [66]. Диагностическая ценность МРТ в оценке местной распространенности рака шейки матки, по литературным данным, составляет: чувствительность 72–87%, специфичность 67–90%, точность 81–83%. При этом прогностическая ценность положительного результата соответствует 83–86% [85, 93]. T2 ВИ в коронарной проекции обычно используется для получения дополнительной информации о состоянии органов малого таза и оценки костных структур.

Согласно литературным данным, T1 ВИ применяется для оценки состояния лимфатических узлов, костных структур, при анализе жидкостных включений для исключения геморрагического компонента [55, 155, 195].

Важным моментом при проведении исследования является оценка распространенности опухоли шейки матки на влагалище [62]. При этом в ряде случаев при экзофитном росте опухоли, когда происходит деформация и расширение сводов влагалища, отсутствуют четких границ

опухолевого процесса и имеются реактивные воспалительные реакции, возможны диагностические ошибки, приводящие к завышению стадии опухолевого процесса [37]. Для решения указанной выше проблемы некоторыми авторами предложено внутривлагалищное контрастирование влагалища, в ходе которого происходит расправление его сводов с одномоментным затеканием контраста между опухолью и стенкой влагалища [115, 206]. В работе Н.А. Рубцовой в качестве внутривлагалищного контраста использовался коллоидный раствор крахмала. Информативность внутривлагалищного контрастирования увеличила чувствительность с 70% до 90%, специфичность – с 75% до 84%, точность – с 69% до 82%, прогностическую ценность положительного результата (ПЦПР) – с 65% до 79%, прогностическую ценность отрицательного результата (ПЦОР) – с 80% до 90% [68].

В исследовании, проведенном З.П. Куталия в 2011 г., вошли 256 женщин с ПМЗН, у каждой из которых имелось опухолевое поражение яичников. В 30% случаев поражение яичников сочеталось с раком эндометрия, в 22% – с раком шейки матки, в 7 случаях рак яичников возник через 10 лет после лучевой терапии по поводу рака шейки матки и был, вероятнее всего, радиоиндуцированным [39]. Изображения, полученные в сагиттальной плоскости, позволяют точно оценивать взаиморасположение опухоли яичника с маткой, мочевым пузырем и прямой кишкой [83]. Точность ранней диагностики рака яичников при МРТ достигает 97–98% [1, 38].

В исследовании Ю.В. Прошиной и соавт., проведенном на базе ФГБУ МРНЦ МЗ РФ, МРТ обследование было проведено 131 женщине с раком тела матки, из них у 15 было выявлено поражение яичников. Исследование проводилось на МР-томографе 1,5 Тл с применением поверхностной катушки «для тела». Визуальная оценка опухоли тела матки, степень ее инвазии в миометрий и в шейку матки производилась на основе T2 ВИ высокого разрешения в трех плоскостях, которые были ориентированы параллельно и перпендикулярно оси тела матки. Одновременно проводилась оценка придатков матки. Из 15 женщин вторичное (метастатическое) поражение яичников было выявлено у 7 пациенток, синхронный рак тела матки и яичников – у 6, у 2 женщин были диагностированы стромальные опухоли. При синхронном раке в теле матки у 1 пациентки гистоморфологически был обнаружен более благоприятный тип рака эндометрия, а у 5 были выявлены неглубокие инвазии в миометрий. Случаи двустороннего поражения яичников при ПМЗН были выявлены чаще, чем при метастатическом поражении, все опухоли имели кистозно-солидное строение и были размерами от 4,8 до 25,0 см (Me = 8,3 см). Частота встречаемости синхронного рака яичников при раке тела матки, по литературным данным, составляет 5% [181, 191]. В исследовании Ю.В. Прошиной данный показатель составил 4,6%. Было сделано заключение, что МРТ позволяет эффективно выявлять новообразования яичников

при первичном стадировании рака тела матки, однако дифференциальная диагностика метастатического поражения яичников при злокачественном образовании тела матки и синхронного рака яичников затруднена из-за отсутствия специфических МР-признаков. В случае диагностирования опухоли в яичниках на фоне поверхностной инвазии опухолевого процесса в миометрий, отсутствия инвазии в строму шейки матки, она с большей долей вероятности считалась синхронной [63].

Мультипараметрическое МРТ позволяет также выявить распространение опухоли ЖГО при ПМЗН на окружающие структуры малого таза (мочевой пузырь, прямую кишку). При этом наблюдается нарушение четкости границ исследуемого органа, отмечается утолщение стенок, потеря дифференцировки слоев, которое зависит от степени инвазии опухоли, в запущенных случаях можно увидеть патологический внутрипросветный компонент [56]. Наличие четко прослеживаемой жировой прослойки между измененной стенкой при поражении влагалища и окружающими тканями является критерием интактности стенки мочевого пузыря, уретры и прямой кишки [55]. Наиболее информативными для оценки этого критерия являются T2 ВИ и T1 ВИ в сагиттальной плоскости сканирования с использованием аксиальной проекции, которая должна быть ориентирована перпендикулярно длинной оси органа (тела и шейки матки, влагалища). Такие показатели информативности МРТ, как чувствительность и специфичность в диагностировании распространения опухолевого процесса на мочевой пузырь, прямую кишку и стенки таза составили 87,0% и 92,6%, 81,3% и 97,0% и 87,5% и 97,2%, соответственно [126].

Возможности мультипараметрической МРТ позволяют проводить дифференциальную диагностику новообразований органов малого таза не только по характеру инвазии, но и по их происхождению, так как каждый вид опухоли имеет характерные МР-признаки [47, 110].

Применение контрастного усиления при проведении МРТ является неотъемлемой частью сканирования онкологических пациентов с опухолевым поражением ЖГО при ПМЗН. При проведении МРТ с динамическим контрастным усилением (ДКУ) опухолевый неоангиогенез обеспечивает повышенное накопление контрастного препарата в опухоли, чем неизмененные ткани [22]. Соединения гадолиния, которые являются основой используемых при динамической МРТ контрастных препаратов, попадая через кровяное русло в ткани, меняют время их релаксации, что проявляется повышением интенсивности сигнала на T1 ВИ. Контрастный препарат обладает значительно меньшим аллергизирующим действием, чем йодсодержащие контрасты, применяемые при проведении рентгеновской компьютерной томографии [189].

При МРТ с ДКУ оптимальными являются аксиальные проекции и косые аксиальные плоскости сканирования, ориентированные перпендикулярно длинной оси органа в режиме T1 ВИ в импульсной последовательности градиентного эхо с подавлением сигнала от жировой ткани [183].

Использование методики ДКУ при раке шейки матки эффективно для проведения дифференциальной диагностики между рецидивной опухолью и послеоперационными фиброзными изменениями [84,200]. Анализ данных ДКУ позволяет уточнить размеры и глубину инвазии опухоли в строму шейки матки, выявить опухоль небольшого размера, дифференциация которых на Т2 ВИ затруднена (чувствительность Т1 ВИ с ДКУ составляет 92%, а Т2 ВИ – всего 23%), дифференцировать рецидивные опухоли и постлучевой фиброз [82]. МРТ с ДКУ эффективно в выявлении опухолей малого размера, хотя не имеет большой ценности в оценке инвазии опухоли шейки матки в параметрий [170]. Использование Т2 ВИ и Т1 ВИ с ДКУ позволило с точностью 60–80% поставить правильный диагноз в случаях непоказательной биопсии [139].

ДКУ позволяет также дифференцировать злокачественные образования ЖГО при ПМЗН при различных морфологических вариантах опухолей. Так, для аденокарциномы характерно быстрое и раннее накопление контрастного препарата, на 30-й секунде (артериальная фаза контрастирования) опухоль будет интенсивно накапливать контраст, что визуализируется в виде интенсивного МР-сигнала на сканах. Контрастирование может быть однородным и неоднородным. Наличие внутриопухолевых участков некроза или кистозной трансформации приводит к неравномерному контрастированию опухоли. В венозную фазу на 50–70-й секундах отмечается быстрое вымывание контраста, поэтому в отсроченную фазу, на 180-й секунде, опухоль будет дифференцироваться как зона более гипоинтенсивного МР-сигнала по сравнению с окружающими изменениями фиброзного характера. При наличии ранних фиброзных и постлучевых изменений рубцовая ткань также активно накапливает контрастный препарат, но при этом не отмечается его ускоренное вымывание в отсроченную фазу контрастирования. Аденокарцинома влагалища описывается как опухоль имеющая гиперинтенсивный МР-сигнал на Т2 ВИ. Плоскоклеточный рак характеризуется промежуточным МР-сигналом на Т2 ВИ и гипоинтенсивным на Т1 ВИ [55, 175].

По данным Н.А. Рубцовой, диагностическая эффективность МР-томографии с использованием динамического контрастного усиления с целью оценки местной распространенности рака эндометрия составила 82%, включая чувствительность, специфичность и точность, при прогностической ценности положительного и отрицательного результатов 94% и 56% соответственно [67].

В диагностике патологии яичников применение ДКУ с последующим использованием Т1 ВИ с подавлением сигнала от жира позволяет улучшить точность диагностики и визуализацию опухолевых масс [81, 83]. Только введение контрастного препарата при злокачественной патологии яичников позволяет дифференцировать мелкие папиллярные разрастания в кистозной части опухоли, уточнить структуру солидной части новообразования

(наличие кистозных изменений, зон некроза) [64, 78]. МРТ с ДКУ позволяет выявлять остаточную опухоль или рецидив рака яичников у послеоперационных больных с точностью, сопоставимой с лапаротомией, и выше, чем показатели онкомаркеров (СА-125): чувствительность 90% / 88% / 65%, специфичность 88% / 100% / 88%, точность 89% / 89% / 67% ( $p < 0,01$ ) [156].

В связи с широким внедрением в практику лучевого диагноста методики получения диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) с количественной оценкой измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), появилась возможность оценки не только структуры опухолевого процесса, степени инвазии, но и ее функционального состояния [38, 76, 153]. Данная методика обеспечивает высокую тканевую контрастность, оценивая диффузию молекул воды, которая изменяется вследствие повышения проницаемости сосудистой стенки в опухоли и уменьшения межклеточного пространства при патологическом делении клеток. Использование ДВИ, на сегодняшний день, является одним из наиболее быстрых и высокоспецифичных методов диагностики патологических процессов в тканях, в том числе при диагностировании первичных, метастатических и рецидивных опухолей [119, 149, 180]. Диффузионная МРТ дает возможность получить дополнительные качественные (визуализационные) и количественные характеристики, а неинвазивность и быстрота ее применения определяют роль данного метода в алгоритме диагностики онкологических заболеваний [65, 68, 77, 151].

Возможность измерения ИКД сделало возможным проведение дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными процессами в ЖГО при ПМЗН [168]. Благодаря тому, что МР-диффузия позволила получить новый тип тканевой контрастности, отличающийся от T1 ВИ и T2 ВИ, она быстро нашла применение в тазовой визуализации [174]. Как дополнение к стандартным МР-протоколам сканирования, ДВИ и ИКД могут предоставлять дополнительную информацию при опухолевом поражении ЖГО, выявляя дополнительные очаги поражения тазовых органов у женщин [168, 179, 186]. Диффузионно-взвешенные изображения с построением карт ИКД характеризуются высокой чувствительностью (96%) и специфичностью (100%) в разграничении опухолевого поражения ЖГО при ПМЗН от здоровой ткани органа, позволяют определить границы и распространение опухолевого процесса на параметрии и соседние структуры.

Обобщив литературный опыт отечественных и зарубежных авторов, посвященный анализу возможностей МРТ в диагностике опухолевого поражения ЖГО как отдельной опухоли, так и на фоне ПМЗН, было сделано заключение, что данный метод имеет важное значение в определении локализации опухолевых процессов в генитальных органах у женщин, особенно при диагностировании синхронных новообразований в малом тазу, и в оценке инвазии параметральной клетчатки и окружающих структур малого таза.

Наличие только незначительного количества публикаций, посвященных МР-диагностике опухолевого поражения ЖГО при ПМЗН, говорит о том, что данной теме уделено недостаточное внимание. На сегодняшний день не сформирован оптимальный протокол МР-исследования генитальных органов женщин, особенно при диагностировании в малом тазу более одного опухолевого процесса, не разработаны стандартизированные протоколы МР-сканирования и критерии дифференциальной диагностики синхронного и метакронного поражения ЖГО при ПМЗН. Активное изучение МР-картины опухолевого поражения женских генитальных органов при ПМЗН с использованием таких современных методик, как ДВИ и ДКУ, позволит получить более полное представление о данной патологии.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Характеристика клинического материала

#### 2.1.1. Общая характеристика больных с опухолевым поражением женских генитальных органов при синхронных и метасинхронных ПМЗН

Проанализированы данные больных с первично-множественными злокачественными новообразованиями, находившихся на обследовании и лечении в автономном учреждении «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашии (АУ «РКОД» МЗ ЧР) с 2014 по 2018 г. За данный период всего обследовано 1524 пациента с ПМЗН, из них 805 женщин (52,8%). Для дальнейшего анализа в основную группу пациентов (N1) включено 179 женщин со злокачественным опухолевым поражением ЖГО при ПМЗН (22,2% от всех женщин с ПМЗН). Во второй группе (N2,  $n = 30$ ) были здоровые женщины, в третьей (N3,  $n = 44$ ) – пациентки с доброкачественной опухолевой патологией ЖГО (с обязательным гистоморфологическим исследованием, но без ЗНО ЖГО).

Число выявленных случаев больных с ПМЗН по годам, в том числе с опухолевым поражением ЖГО, представлено в табл. 1.

Таблица 1 – Количественная характеристика пациентов с ПМЗН по годам (2014–2018 гг.)

Год	ПМЗН, всего	В том числе среди женщин		Из них с поражением ЖГО при ПМЗН	
		абс.	%	абс.	%
2014	260	146	56,2	28	19,2
2015	320	177	55,3	42	23,7
2016	323	182	56,4	39	21,4
2017	308	170	55,2	38	22,4
2018	313	130	41,5	32	24,6
<b>Всего</b>	<b>1524</b>	<b>805</b>	<b>52,8</b>	<b>179</b>	<b>22,2</b>

Из табл. 1 следует, что в анализируемый период имел место неуклонный рост числа выявленных случаев больных с ПМЗН. В 2018 г. было выявлено 313 пациентов с ПМЗН, что на 20,4% больше, чем в 2014 г. ( $n = 260$ ). Число диагностированных случаев с ЖГО также увеличилось в 2018 г. по сравнению с 2014 г. – на 14,3%. В исследование были включены только пациенты, прошедшие МРТ, у которых наличие злокачественного новообразования было гистоморфологически верифицировано.

У пациенток основной группы (N1;  $n = 179$ ) имели место разные варианты ОП ЖГО при ПМЗН. В зависимости от локализации опухолевого поражения они были разделены на

подгруппы. В подгруппу N1a вошли пациентки с локализацией опухоли в эндометрии ( $n = 80$ ); в подгруппу N1b – в шейке матки, влагалище и вульве ( $n = 50$ ); в подгруппу N1c – в яичниках ( $n = 49$ ). В большинстве случаев у пациенток подгруппы N1c гистоморфологически был верифицирован плоскоклеточный рак шейки матки, влагалища и вульвы, в связи с чем они были рассмотрены в одной подгруппе. В группе N1 было выявлено 27 пациенток (15,1%) с синхронными и 152 (84,9%) с метасинхронными ПМЗН (табл. 2).

Таблица 2 – Распределение пациенток основной группы по подгруппам

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

Доля женщин фертильного возраста в группе N1 составила 40 человек (22,3%) при диапазоне возраста от 28,6 до 91,9 года (рис. 1). У 125 (69,9%) пациенток из N1 в анамнезе были беременности и роды, у 10 (5,6%) – первичное бесплодие, у 6 (3,4%) – вторичное бесплодие.

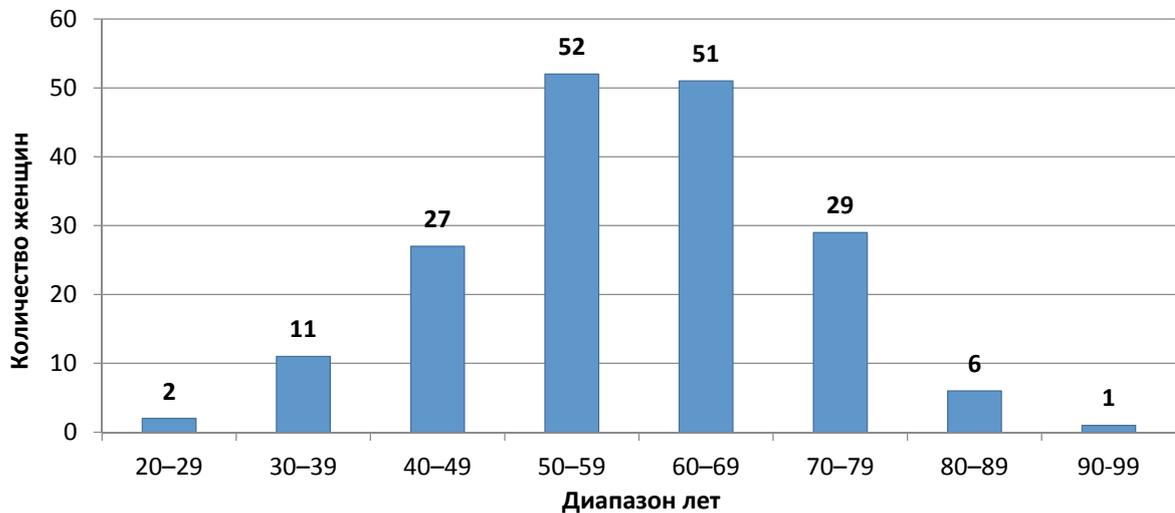


Рисунок 1 – Распределение женщин с опухолевым поражением ЖГО при ПМЗН по возрастным категориям

Медиана возраста пациенток подгруппы N1a составила 60,0 года (42,4–82,6 года; 95-й процентиль); N1b – 58,1 года (30,0–83,5); N1c – 58,0 года (34,1–80,2).

Количество диагностированных опухолей в подгруппах превышало число женщин в них, так как у одной и той же женщины было выявлено по 2 и более опухолей. Всего в подгруппе N1a было обнаружено 176 опухолей (т.е. в среднем на каждую женщину приходилось

по 2,2 опухоли), в N1b – 105 (в среднем – 2,1), в N1c – 102 (в среднем – 2,1) ( $p < 0,05$ ). Средний временной интервал между выявлением первой и второй метакронных опухолей ЖГО при ПМЗН составил: в подгруппе N1a –  $9,7 \pm 0,8$  года, в N1b –  $12,4 \pm 1,9$  года; в N1c –  $9,3 \pm 1,7$  года ( $p = 0,05456 - 0,22699$ ), при синхронных опухолях данный показатель был равен 0,18 года.

**Основными критериями включения пациентов в основную группу были:**

- 1) наличие у пациента злокачественной опухоли ЖГО при ПМЗН;
- 2) морфологически верифицированный диагноз полинеоплазии;
- 3) наличие информированного согласия пациента.

**Основными критериями исключения пациента из основной группы были:**

- 1) полинеоплазии без поражения ЖГО;
- 2) отказ пациента от исследования;
- 3) отсутствие морфологической верификации диагноза полинеоплазии;
- 4) метастатические опухоли.

Контрольная группа (N2) состояла из 30 здоровых женщин без клинических проявлений какой-либо патологии со стороны ЖГО и без морфофункциональных изменений структуры ЖГО по данным инструментальных и лабораторных исследований. Диапазон возраста женщин этой группы составил 20,6–62,7 года, медиана возраста – 40,4 года (21,1–58,8; 95-й процентиль). В этой группе рожавших женщин было 27 (90%), нерожавших – 3 (10%), причем все последние были не замужем, 25 (83,3%) женщин были фертильного возраста.

Группа N3 ( $n = 44$ ) включала в себя пациенток с доброкачественной опухолевой патологией ЖГО (с обязательным гистоморфологическим исследованием, но без ЗНО ЖГО). В зависимости от локализации патологического процесса по органам ЖГО, пациентки распределилась на следующие подгруппы: патология эндометрия (N3a) – 17 (38,6%) пациенток; патология шейки матки, влагалища и вульвы (N3b) – 14 (31,8%); патология яичников (N3c) – 13 (29,6%). Диапазон возраста женщин подгруппы N3 составил от 20,6 до 77,6 года, медиана возраста 56,5 года (27,1–74,9; 95-й процентиль) (рис. 2).

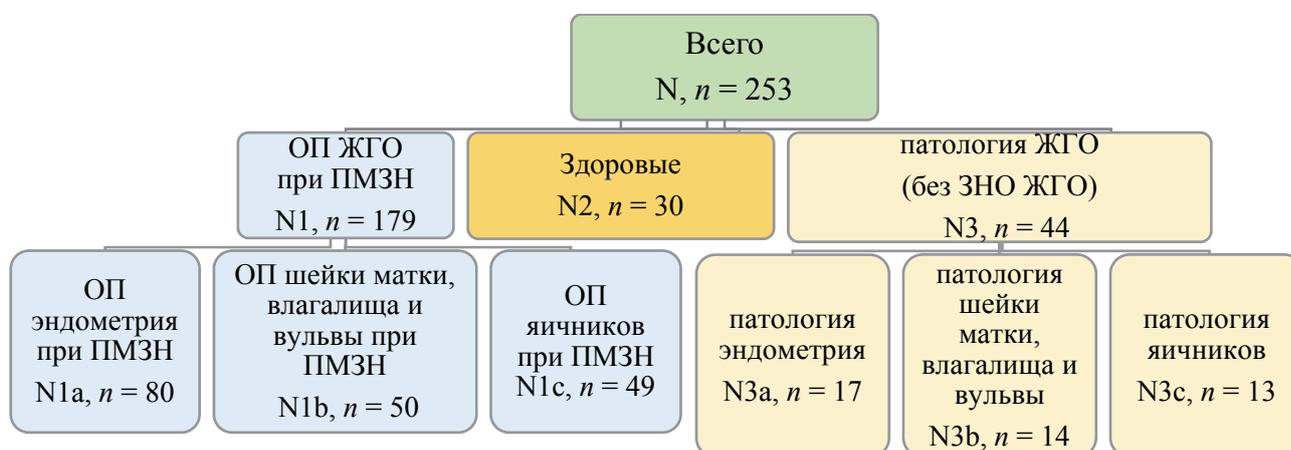


Рисунок 2 – Распределение женщин, включенных в исследование

Распределение опухолевого поражения ЖГО при ПМЗН по стадиям проводилось на основании клинической классификации Международной федерации общества акушеров и гинекологов – International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO, 2009 г.) и TNM (UICC, 7-й пересмотр, 2009 г.) [UICC, 7<sup>th</sup>; 2009 г.]

Исследование пациентов проводилось в строгом соответствии всем установленным клиническим рекомендациям, протоколам, стандартам и порядкам оказания медицинской помощи в соответствии с нозологией.

### **2.1.2. Основные сведения об использованных методах исследования**

Всем женщинам, включенным в исследование, было выполнено магнитно-резонансно-томографическое исследование органов малого таза ( $n = 253$ ). Так же у них были проанализированы результаты других методов лучевой диагностики, общеклинические, анамнестические и лабораторно-инструментальные виды исследований. Достоверность результатов МРТ во всех случаях подтверждалась данными гистоморфологической верификации послеоперационного и биопсийного материалов органов ЖГО.

УЗИ проводились на сканерах Aplio, Xario и Nemio («Toshiba», Япония) и Sono Scape (КНР) с использованием диапазона частот датчиков от 3,5 до 13,0 МГц с выполнением стандартного протокола исследования органов брюшной и тазовой полостей с использованием трансабдоминального, трансвагинального и трансректального доступа и различных режимов визуализации (двухмерного серошкального сканирования, цветового доплеровского картирования).

РКТ проводилась на рентгеновских компьютерных томографах LightSpeed VEX Plus (4-срезовый) и LightSpeed RT 16 («GE», США) без и с использованием контрастных препаратов (по показаниям: ультравист (йопромид, Байер Шеринг Фарма АГ, Германия) – 370 мг/мл, омнипак (йогексол, Никомед Имаджинг АГ, Норвегия) – 300 мг/мл). В протокол исследования РКТ входила оценка полученных при сканировании изображений с оценкой денситометрических показателей по шкале Хаунсфилд (HU) с построением различных проекций.

МРТ проводилась на высокопольном магнитно-резонансном томографе Excelart Vantage Atlas (компания «Toshiba», Япония) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Поле обзора томографа  $55 \times 55 \times 50 \text{ см}^3$ , ширина апертуры гентри 65,5 см, протяженность канала томографа 140 мм с диапазоном движения стола 205 см. Для сканирования органов малого таза использовалась высокочувствительная поверхностная катушка для тела с 32 каналами. Постпроцессинговая обработка полученных МР-изображений проводилась на рабочей станции врача рентгенолога с использованием программного обеспечения «Архимед» и «RadiAnt».

Для проведения внутривенного контрастного усиления применялся автоматический инжектор OptiStar, производство TYCO (Mallincrodt), оснащенный двумя шприц-колбами емкостью 60 мл для магнитно-контрастных препаратов и физиологического раствора.

Катетеризация периферических вен производилась в процедурном кабинете с применением канюль для периферического внутривенного доступа Vasofix Certo размером 20G (1,1×33 мм), 22G (0,9×25 мм) и 24G (0,7×19 мм) в зависимости от диаметра сосудов.

Для внутривенного контрастирования использовались неионные парамагнитные контрастные средства на основе солей гадолиния: Магневист (гадопентетовая кислота (Gadopentetic Acid), Shering, Byer Healthcare), регистрационный номе: П № 015832/01 от 18.07.2008 г.; Мультихэнс (гадобеновая кислота, Bracco Imaging S.p.A), регистрационный номер П № 002084 от 31.05.2013 г.; Гадовист (гадобутрол, Shering, Byer Healthcare), регистрационный номер П № 014546/01 от 19.12.2002 г. Форма выпуска Магневиста – раствор для инъекций, флаконы объемом 20 мл, препарата Мультихэнс – раствор для инъекций, флакон объемом 15 мл, препарата Гадовист – раствор для инъекций, флакон объемом 7,5 мл.

Для оценки структур органов малого таза, всех групп региональных лимфоузлов и костно-суставной системы, входящих в зону сканирования (с характеристикой распространенности патологического процесса, размеров и локализации новообразований, инвазии в окружающие органы и клетчатку), были использованы технологии лучевой диагностики. Достоверность полученных результатов во всех случаях подтверждалась гистоморфологическими исследованиями послеоперационного и биопсийного материала органов ЖГО.

У 116 (64,8%) пациенток группы N1 ( $n = 179$ ) были проведены молекулярно-генетическое исследования для выявления наследственных и спорадических мутаций в генах: BRCA1 и BRCA2 с помощью технологии биочипов (метод ПЦР -полимеразно цепная реакция) на базе молекулярно-генетической лаборатории АУ «РКОД» Минздрава Чуваши; MLH1, MSH2, MSH6 – методом ИГХ (иммуногистохимия) в лаборатории молекулярно-генетической диагностики НМИЦ «Онкологии им.Н.Н. Петрова». Тестирование проводилось при наличии сочетаний ОП ЖГО с ЗНО молочной железы, желудочно-кишечного тракта, женских генитальных органов (табл. 3).

Таблица 3 – Количество женщин, прошедших тестирование на наличие генных мутаций

Подгруппы	Сочетание злокачественных опухолей ЖГО с ЗНО (абс.)				(%)
	молочная железа	желудочно-кишечный тракт	ЖГО	Итого:	
N1a	26	20	4	50	43,1
N1b	16	12	6	34	29,3
N1c	16	10	6	32	27,6
Всего:	58	42	16	116	100,0

## **2.2. Оптимизированный протокол магнитно-резонансного томографического исследования женских генитальных органов в поиске опухолевого поражения при ПМЗН**

Перед проведением МРТ исследования органов малого таза применялась стандартная подготовка пациентов к проведению обследования без очистительной клизмы, которая включала в себя соблюдение диеты (за один-два дня до процедуры исключались продукты, усиливающие перистальтику кишечника и газообразование), что позволяла свести к минимуму образование артефактов. МР-исследование проводилось натощак. Для получения качественного визуального изображения структур малого таза за 30 мин до начала исследования пациентам внутрь давалась таблетка но-шпы в дозировке 0,4 мг. Для увеличения пространственного разрешения и увеличения окна визуализации МР-исследование начинали при умеренно наполненном мочевом пузыре пациента, что также позволило оптимизировать протоколы исследования за счет уменьшения артефактов.

МРТ сканирование проводилось в положении пациента лежа на спине головой вне туннеля томографа и с вытянутыми вдоль туловища верхними конечностями. Поверх пациента на область малого таза с захватом нижней трети абдоминальной зоны до нижнего края симфиза укладывалась и фиксировалась катушка для исследования тела, которая принимала и обрабатывала полученный МР-сигнал. Зона интереса должна быть достаточной, чтобы оценить опухоль и ее распространение, если зона интереса будет ограничена, то оценить указанные параметры может быть затруднительно. Центрация производилась лазерной разметкой методом передвижения стола с пациентом в горизонтальной плоскости для оптимального позиционирования зоны интереса (области малого таза) в изоцентре магнитного томографа. Всем пациентам было проведено МРТ органов малого таза с использованием оптимизированного протокола сканирования (рис. 3).

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

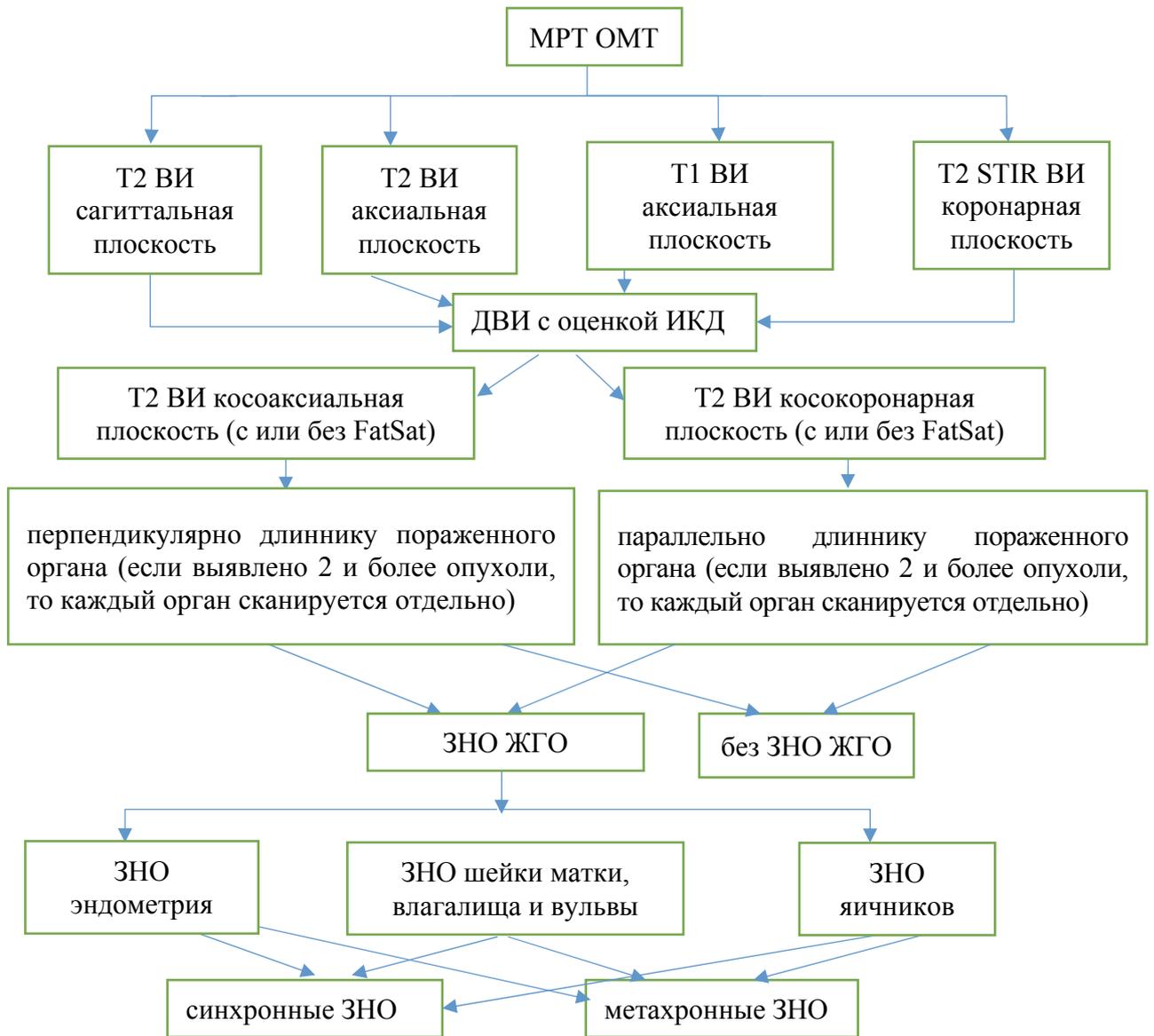


Рисунок 3 – Оптимизированный протокол МРТ

На всех этапах МРТ производилась оценка структур органов малого таза у женщин с оценкой размеров, локализации опухоли и инвазии в окружающие органы и клетчатку малого таза, региональных лимфоузлов, костно-суставной системы. Далее эта группа пациенток направлялась на гистоморфологическое исследование. При отсутствии патологических изменений со стороны ЖГО, пациентки направлялись на длительный мониторинг. Если во время МР-сканирования выявлялось дополнительное патологическое образование вне зоны исследования, то для получения полной картины процесса увеличивалось количество срезов, что сопровождалось удлинением времени исследования. На начальном этапе исследования для уточнения степени наполнения мочевого пузыря, состояния тела матки, придатков и их топографии получали обзорные МР-изображения органов малого таза в трех взаимно перпендикулярных проекциях (протоколы Scout). Разметка всех дальнейших импульсных последовательностей производилась на основании этих плоскостных изображений.

Исследование в режиме T2 ВИ в сагиттальной плоскости проводилось с толщиной среза (ST) 6 мм и полем обзора (FOV) 35,0 см. Разметка производилась таким образом, чтобы в зону интереса входили все органы малого таза, при этом верхняя граница доходила до уровня тел L4–L3 позвонков, нижняя захватывала ягодичные складки для полной визуализации наружных половых органов женщины, латеральные отделы сканирования охватывали внутренние стенки таза. Сагиттальную плоскость сканирования планировали вдоль длинной оси тела матки для лучшей визуализации ее полости. В зависимости от положения тела матки к срединной линии при ее отклонении вправо или влево в T2 ВИ использовались косые срезы. МРТ на T2 ВИ в сагиттальной плоскости позволяло полноценно изучить взаиморасположение органов малого таза, их взаимосвязь, проследить зональную анатомию тела матки, шейки и влагалища, выявить инвазию опухоли в мочевого пузырь, прямую кишку, оценить маточно-пузырное и маточно-прямокишечное пространства.

T2 ВИ в аксиальной плоскости проводилось с толщиной среза 5 мм и полем обзора 38,0×27,0 см. Разметка производилась горизонтально. В аксиальной проекции проводилась оценка яичников и матки, лимфатических узлов таза и параметриев с обеих сторон, костных структур малого таза и тазобедренных суставов.

T1 ВИ в аксиальной плоскости сканирования проводилось идентично T2 ВИ с FOV 38,0 см и толщиной среза 5 мм или использовали T1 FatSat ВИ (подавление жира) для уточнения структуры опухолевых образований ЖГО, исключения геморрагического компонента, муцинозного содержимого. Уточнялись размеры, контуры, структура органов малого таза, лимфатических узлов. Дистально расположенные женские генитальные органы (влагалище и вульва) обязательно должны были входить в зону сканирования.

T2 STIR ВИ в строго коронарной проекции с FOV 38,0 см и толщиной среза 5,0 мм размечалось по аксиальному срезу T2 ВИ или T1 ВИ с хорошей визуализацией забрюшинной клетчатки и лимфоузлов. Для лучшей визуализации полости матки T2 STIR ВИ размечалось перпендикулярно длинной оси тела матки по сагиттальному срезу. Если область интереса смещалась на шейку матки или влагалище, то косые коронарные проекции размечались по аксиальным и сагиттальным срезам параллельно длинной оси шейки матки или влагалища. Технические характеристики МР-протокола, используемого при сканировании ОП ЖГО при ПМЗН, представлены в табл. 4.

Сканирование в режиме диффузионно-взвешенного изображения (ДВИ) производилось в аксиальной плоскости с захватом всех органов ЖГО. В исследовании были использованы два фактора диффузии 0 и 800 с/мм<sup>2</sup>, что позволило построить ИКД-карты, достоверно интерпретировать полученные изображения, выявить очаги с измеряемым коэффициентом диффузии (ИКД).

Таблица 4 – Технические параметры импульсных последовательностей, используемых при МР-исследовании ОП ЖГО при ПМЗН

№ п/п	Последовательность, взвешенность и ось сканирования	TR, мс	TE, мс	FOV, см	MTX (матрица)	ST толщина среза, мм	GAP	NAQ	NS
1.	3 axis locator	45	5	40,0	128×256	7,0	1,0	1,0	9
2.	MAP	185	4	35,0×65,0	48×64	8,0	10,0	1,0	23
3.	Simming	200	4	44,0	32	5,0	14,0	1,0	15
4.	T2 FSE сагиттальная	6043	105	35,0	384×448	6,0	0,3	2,0	27
5.	T2 FSE аксиальная	7200	100	38,0×27,0	256×320	5,0	1,0	1,0	36
6.	T1 SE аксиальная	320	15	38,0	320×512	5,0	0,5	1,0	30
7.	T2 FSE STIR коронарная	5400	60	38,0	256×320	5,0	1,0	1,0	20
8.	DWI с b-фактором 0;800 с/мм <sup>2</sup>	8000	105	35,0×38,0	128	4,0	0,0	5,0	36
9.	T2 FSE косоаксиальная и косокоронарная (obl.)	6400	100	27,0×27,0	256	4,0	1,0	2,0	32
10.	или T2 FSE FatSat obl.	6464	75	32,0	256×448	2,2	0,0	1,0	35
11.	Dynamic 2D FatSat	445	4	33,0×30,0	160×256	3,5	0,3	1,0	40

Анализ ДВИ начинался с качественной оценки интенсивности МР-сигнала на изотропных сериях с оценкой интенсивности сигнала в зоне интереса. Ограничение диффузии визуализировалось как участок гиперинтенсивного МР-сигнала. Выявленные изменения всегда просматривались одновременно с T2 ВИ или T2 FatSat ВИ на идентичном уровне сканирования для уточнения локализации патологического очага и определения его органной принадлежности. Затем измерялись количественные показатели ИКД на параметрических диффузионных картах, которые строились автоматически на рабочей станции томографа после проведенного исследования. Гиперинтенсивный МР-сигнал зоны интереса с ограничением диффузии на изотропном изображении отображался участком сниженного МР-сигнала на параметрических картах. Для большей достоверности при получении количественных показателей ИКД измерение проводилось с помощью анализа области интереса (ROI) площадью 0,2 см<sup>2</sup>. Измерения производились трехкратно на трех срезах с выводением среднего значения целевого поражения. При измерении ИКД в области интереса ROI малой площади или точечно количественный показатель диффузии был ниже значений, полученных при использовании ROI большей площади, что чаще было обусловлено неоднородной структурой опухоли. Низкие значения ИКД всегда сопоставлялись с гиперинтенсивным МР-сигналом на изотропных изображениях и со структурными изменениями на T2 ВИ.

Также в T2 ВИ с FOV 27,0 мм и толщиной среза 4,0 мм или T2 FatSat ВИ (с подавлением сигнала от жировой ткани) с FOV 32,0 см и тонкими срезами толщиной 2,2 мм дополнительно

проводилось сканирование в косоаксиальной и косокоронарной плоскостях по полости матки, шейки, влагалищу, для лучшей визуализации указанных структур. При выявлении на ДВИ двух и более зон ограничения диффузии, косые плоскости сканирования на T2 ВИ высокого разрешения дублировались с центрацией на область интереса.

МРТ с динамическим контрастным усилением (ДКУ) ЖГО проводилась при необходимости с использованием импульсной последовательности Dynamik 2D Fat Sat, FOV 33,0×30,0 см, толщина среза 3,5 мм. Применялась программа T1 ВИ с подавлением МР-сигнала от жировой ткани для лучшей визуализации очагов гипervasкуляризации.

МР-исследование с ДКУ выполнялось в аксиальной плоскости сканирования и состояло из двух этапов. На первом этапе проводилось сканирование зоны интереса без применения контрастного препарата (нативное исследование). Второй этап включал внутривенное введение контрастного препарата и повторное сканирование с различной задержкой времени. Артериальная фаза сканирования производилась с задержкой на 25–30 с после введения контрастного препарата, венозная – на 60–80 с, отсроченная – на 120 с. Вся полученная информация («сырые» данные) обрабатывалась на рабочей станции – консоли оператора. Для количественной оценки интенсивности МР-сигнала в зоне интереса производилось автоматическое построение графиков перфузии с помощью ROI, которые отражали зависимость накопления контрастного препарата за единицу времени. ДКУ было малоинформативно при диагностике опухолевого поражения шейки матки и яичников, но позволяло более точно диагностировать степень инвазии опухолевого поражения эндометрия в миометрий тела матки.

После проведения всего комплекса программ для исследования ОП ЖГО при ПМЗН производился анализ полученных качественных визуальных характеристик и количественных показателей ИКД при ДВИ, что позволяло более точно дифференцировать патологические процессы в малом тазу у женщин при полинеоплазиях.

### **2.3. Методы статистической обработки, используемые при обработке полученных данных**

Статистическая обработка материалов проводилась с помощью компьютерной программы SPSS Statistics (версия 17.0). Для оценки достоверности МРТ в диагностике ОП ЖГО при ПМЗН все полученные данные сравнивали с результатами УЗИ, КТ и результатами оперативных вмешательств, гистоморфологических исследований до – и послеоперационного материала.

Обработка, систематизация и хранение данных, полученных при МРТ, и текстовые протоколы проведенных исследований формировались на автоматической рабочей станции

врача-рентгенолога с использованием программного обеспечения «Архимед», которое было совместимо с компьютером с операционной системой Windows XP Professional, а также с электронной историей болезни «МИСС статистика», используемой в медицинском учреждении.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием стандартных методов медицинской статистики (вычисление среднего арифметического ( $M$ ), ошибки среднего значения ( $m$ ),  $t$ -критерия Стьюдента,  $U$ -критерия Манна–Уитни, критерия  $\chi^2$  с учетом поправки Йетса; для признаков, не подчиняющихся закону нормального распределения – медиана, 2,5–97,5 перцентилей, 95% доверительный интервал). При  $p \leq 0,05$  значения считались статистически значимыми. В последующем, для определения прогностической силы используемых моделей, были построены ROC-кривые (Receiver Operator Characteristic) и были рассчитаны площади под ROC-кривыми (AUC – area under the curve).

Для оценки диагностической информативности МРТ при выявлении ОП ЖГО при ПМЗН использовались критерии диагностической эффективности ВОЗ: чувствительность, специфичность, точность, которые оценивались по формулам:

$$\text{чувствительность} = \text{ИП}/(\text{ИП}+\text{ЛО}) \times 100\%;$$

$$\text{специфичность} = \text{ИО}/(\text{ЛП}+\text{ИО}) \times 100\%;$$

$$\text{точность} = (\text{ИП}+\text{ИО})/(\text{ИП}+\text{ИО}+\text{ЛП}+\text{ЛО}) \times 100\%;$$

где ИП – истинно положительное решение, ЛО – ложноотрицательное решение, ЛП – ложноположительное, ИО – истинно отрицательное решение. Также была рассчитана прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов.

Работа проводилась с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», а также утверждена на заседании Этического комитета при ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова» (протокол заседания № 2/3 от 26.10.2015 г.)

### Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1. Общая характеристика групп пациенток

##### 3.1.1. Характеристика группы с опухолевым поражением женских генитальных органов при ПМЗН

Проанализированы данные больных с первично-множественными злокачественными новообразованиями, находившихся на обследовании и лечении в автономном учреждении «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашии (АУ «РКОД» МЗ ЧР) с 2014 по 2018 г. Число первично зарегистрированных онкологических больных с 2014 по 2018 г. составило 18 999 человек, из них с ПМЗН – 1524 человек (8,02%), среди которых женщин было 805 (52,8%), из них с ОП ЖГО – 179 (22,2%).

Для дальнейшего анализа в основную группу пациентов (N1) включено 179 женщин с ОП ЖГО при ПМЗН (11,7% от общего числа пациентов с первично диагностированными ПМЗН).

В структуре множественных опухолей у женщин с поражением ЖГО преобладали метасинхронные опухоли ( $n = 152$ ; 84,9% от ОП ЖГО при ПМЗН) над синхронными ( $n = 27$ ; 15,1% от ОП ЖГО при ПМЗН). При сложности достоверного определения сочетанных ПМЗН и для удобства обработки данных они были отнесены к метасинхронным полинеоплазиям ( $n = 17$ ), (табл. 5).

Таблица 5 – Структура больных с ПМЗН

ПМЗН	Пациенты		Женщины		Женщины с ОП ЖГО при ПМЗН (N1, n = 179)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Синхронные	400	26,2	208 (52,0% от СПМЗН)	25,8	27 (13,0% от СПМЗН у женщин)	15,1
Метасинхронные	1124	73,8	597 (53,1% от МПМЗН)	74,2	152 (25,5% от МПМЗН у женщин)	84,9
<b>Всего</b>	<b>1524</b>	<b>100,0</b>	<b>805</b>	<b>52,8</b>	<b>179</b> <b>(22,2% от ПМЗН у женщин)</b>	<b>11,7</b>

Примечание. СПМЗН – синхронные ПМЗН, МПМЗН – метасинхронные ПМЗН.

В зависимости от локализации ЗНО пациентки основной группы (N1;  $n = 179$ ) были разбиты на подгруппы. В подгруппу N1a ( $n = 80$ ) вошли женщины с локализацией опухоли в эндометрии, в подгруппу N1b ( $n = 50$ ) – в шейке матки, влагалище и вульве; в подгруппу N1c ( $n = 49$ ) – в яичниках.

Синхронные ПМЗН (СПМЗН) в группе N1 были выявлены у 27 пациенток (15,1%), метасинхронные (МПМЗН) – у 152 (84,9%). Поражение ЖГО при СПМЗН ( $n = 27$ ) в зависимости от локализации распределились следующим образом: тело матки (эндометрий) – 11 случаев (40,7%), шейка матки – 5 случаев (18,6%), яичники – 11 случаев (40,7%).

### 3.1.2. Характеристика группы с доброкачественной опухолевой патологией женских генитальных органов

Группа N3 ( $n = 44$ ) включала в себя пациенток с доброкачественной опухолевой патологией ЖГО. В зависимости от локализации патологического процесса по органам ЖГО, пациентки распределилась на следующие подгруппы: патология тела матки (N3a) – 17 (38,6%) пациенток; патология шейки матки, влагалища и вульвы (N3b) – 14 (31,8%); патология яичников (N3c) – 13 (29,6%), (рис. 4).

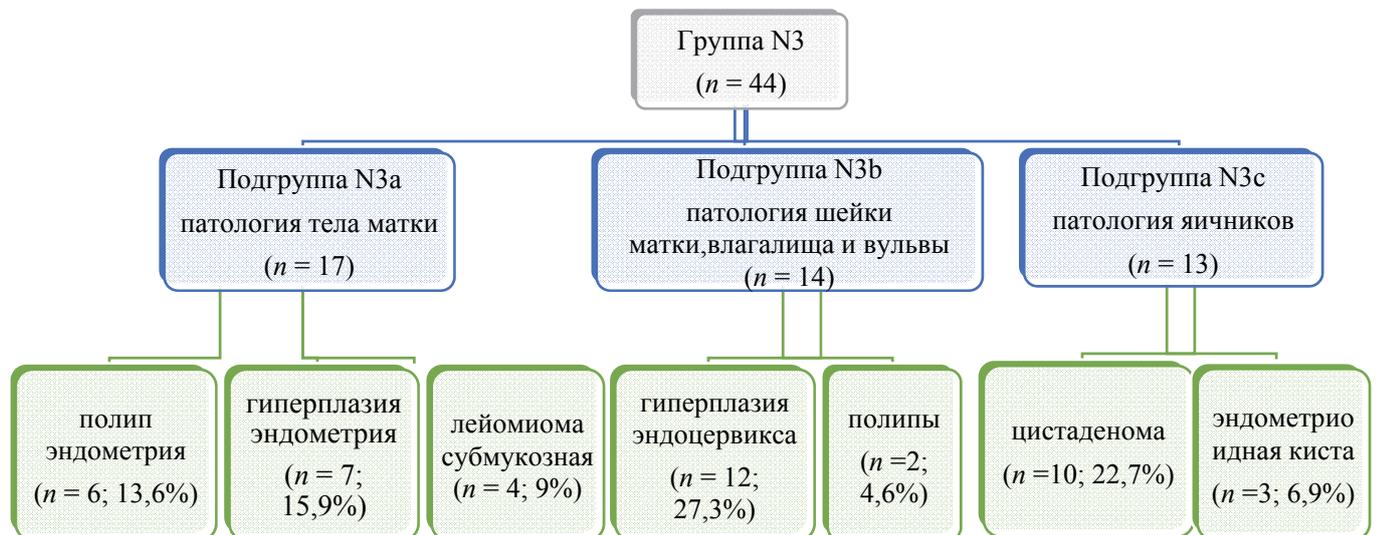


Рисунок 4 – Диагностированная доброкачественная опухолевая патология ЖГО

Диапазон возраста женщин группы N3 составил от 20,4 до 77,6 года, медиана возраста 56,5 года (27,1–74,9; 95-й перцентиль).

### 3.2. Характеристика группы пациенток с опухолевым поражением эндометрия при ПМЗН

Проведен анализ пациентов подгруппы с опухолевым поражением эндометрия (ОПЭ) при ПМЗН (N1a;  $n = 80$ ), доля которых среди всех больных ПМЗН с поражением ЖГО, выявленных за период наблюдения, составила 44,7%. В большинстве случаев ( $n = 56$ ; 70,0%) были диагностированы метасинхронные опухоли эндометрия. У 13 (16,3%) пациенток с помощью МРТ

диагностированы синхронно-метахронные опухоли (сочетанные). Общее количество диагностированных опухолей в подгруппе N1a составило 176, что было больше общего количества больных женщин данной подгруппы ( $n = 80$ ), т.е. в среднем на одну пациентку приходилось по 2,2 опухоли. В большинстве случаев (у 67 женщин, или в 83,8% случаев) было диагностировано по 2 опухоли, по 3 опухоли выявлено у 10 женщин (12,5%), по 4 опухоли – у 3 (3,7%). Распределение диагностированных опухолей у пациенток подгруппы N1a в зависимости от возраста и очередности их возникновения представлено в табл. 6.

Таблица 6 – Распределение диагностированных опухолей пациенток подгруппы с ОПЭ при ПМЗН в зависимости от возраста и очередности их возникновения (N1a;  $n = 80$ )

Возраст	Всего опухолей ( $n = 176$ )				Метахронные опухоли ( $n = 154$ )				Синхронные опухоли ( $n = 22$ )			
	первая опухоль		вторая и последующие опухоли		первая опухоль		вторая и последующие опухоли		первая опухоль		вторая и последующие опухоли	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
30–39	2	1,1	-	-	2	1,1	-	-	-	-	-	-
40–49	13	7,4	4	2,3	11	6,2	2	1,1	2	1,1	2	1,1
50–59	33	18,8	19	10,7	32	18,2	18	10,2	1	0,6	1	0,6
60–69	18	10,2	36	20,5	13	7,4	31	17,6	5	2,9	5	2,9
70–79	14	8,0	30	17,0	11	6,2	27	15,4	3	1,7	3	1,7
80–89	-	-	6	3,4	-	-	6	3,4	-	-	-	-
90–99	-	-	1	0,6	-	-	1		-	-	-	-
<b>Всего</b>	<b>80</b>	<b>45,5</b>	<b>96</b>	<b>54,5</b>	<b>69</b>	<b>39,1</b>	<b>85</b>	<b>48,3</b>	<b>11</b>	<b>6,3</b>	<b>11</b>	<b>6,3</b>

Примечание.  $p < 0,001$  статистически достоверные различия при сравнении с основной группой. В относительных показателях (%) в табл. 5 представлены значения долей соответствующих абсолютных показателей от общего количества опухолей.

Большинство женщин с ОПЭ при ПМЗН принадлежало возрастной группе 50–59 лет ( $n = 33$ ; 18,8%), причем метахронные опухоли у них выявлялись значительно чаще ( $n = 32$ ; 97%), чем синхронные. У пациенток, принадлежащих возрастной группе 60–69 лет, было зафиксировано самое большое количество случаев развития вторых и последующих опухолей ( $n = 36$ ; 20,5%).

Медиана возраста женщин на момент диагностирования первой опухоли с ОПЭ при ПМЗН составила 58,6 года (диапазон 41,0–74,3 года; 95-й перцентиль), второй – 66,9 (48,8–82,7), третьей – 68,5 (56,7–82,8), четвертой – 68,3 года (56,5–68,5).

Злокачественные опухоли эндометрия при ПМЗН метахронного характера диагностировались в более раннем возрасте ( $Me = 59,8$  года), чем синхронные опухоли ( $p = 0,22968$ ) (табл. 7).

Таблица 7 – Анализ возраста больных с ОПЭ при ПМЗН (N1a; n = 80)

Вид ПМЗН	Количество пациенток		Медиана возраста, года	95-й перцентиль	Достоверность групповых различий, <i>p</i>
	абс.	%			
Синхронные	11	13,8	62,9	42,1–74,0	0,22968
Метахронные	69	86,2	59,8	43,2–82,6	
<b>Всего</b>	<b>80</b>	<b>100,0</b>	<b>60,0</b>	<b>42,4–82,6</b>	

Примечание.  $p > 0,05$  статистически недостоверные различия при сравнении МПМЗН с СПМЗН.

Медиана временного интервала между появлениями синхронных опухолей у женщин подгруппы N1a составила 2,04 месяца (диапазон от 0 до 6 месяцев). У 3 женщин были диагностированы синхронные опухоли с поражением двух органов ЖГО в следующих сочетаниях: рак эндометрия и рак яичников (2 случая), (ПГИ: аденокарцинома + эндометриоидная карцинома, светлоклеточная аденокарцинома + гранулезоклеточная опухоль), рак эндометрия с раком шейки матки (1 случай), (ПГИ: аденокарцинома + плоскоклеточный рак).

Медиана временного интервала между возникновением 1-й и 2-й метакронных опухолей в подгруппе N1a составила 8,3 года (диапазон 1,2–24,0; 95-й перцентиль), 2-й и 3-й – 1,4 года (0–14,3), 3-й и 4-й – 4,6 года (0,2–9,7) ( $p < 0,05$ ). Сочетанные опухоли были отнесены к метакронным. Показатели временных интервалов между синхронными и метакронными опухолями в подгруппе N1a представлены в табл. 8.

Таблица 8 – Показатели временных интервалов между опухолями в подгруппе N1a ( $n = 80$ ; 96 сочетаний)

Временной интервал между опухолями	Случаи выявления повторных опухолей					
	2-й ( $n = 80$ )		3-й ( $n = 13$ )		4-й и последующих ( $n = 3$ )	
	абс.	доля от общего количества повторных опухолей, %	абс.	доля от общего количества повторных опухолей, %	абс.	доля от общего количества повторных опухолей, %
0–6 месяцев	12	12,5	4	4,2	1	1,0
7–12 месяцев	1	1,0	1	1,0	-	-
1–5 лет	25	26,0	5	5,3	1	1,0
6–10 лет	14	14,6	2	2,1	1	1,0
11–15 лет	15	15,6	1	1,0	-	-
16–20 лет	8	8,4	-	-	-	-
21–25 лет	5	5,3	-	-	-	-

В большинстве случаев ОПЭ при ПМЗН ( $n = 56$ ; 70%) диагностировано как первичная опухоль, при этом имело место преобладание метакронных опухолей над синхронными ( $n = 69$ ; 86,3% и  $n = 11$ ; 13,7%, соответственно).

Сочетание ОПЭ при ПМЗН со злокачественными новообразованиями других органов в подгруппе N1a было следующее. Наибольшее число случаев ОПЭ при ПМЗН диагностировано с ЗНО молочной железы ( $n = 26$ ; 32,5%), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (желудка, ободочной и прямой кишки) ( $n = 20$ ; 25,0%) и кожи ( $n = 12$ ; 15,0%) (рис. 5). Гистоморфологически опухоли молочной железы, в основном, были представлены протоковыми и дольковыми раками ( $n = 26$ ), ЖКТ-аденокарциномами разной степени дифференцировки ( $n = 17$ ) и перстневидноклеточным раком ( $n = 3$ ), кожи – базалиомами и меланомами ( $n = 8$  и  $n = 4$ , соответственно), легкого – аденокарциномами и плоскоклеточными раками ( $n = 6$ ), щитовидной железы – папиллярными раками ( $n = 3$ ), мочевого пузыря- уротелиальными карциномами ( $n = 5$ ).

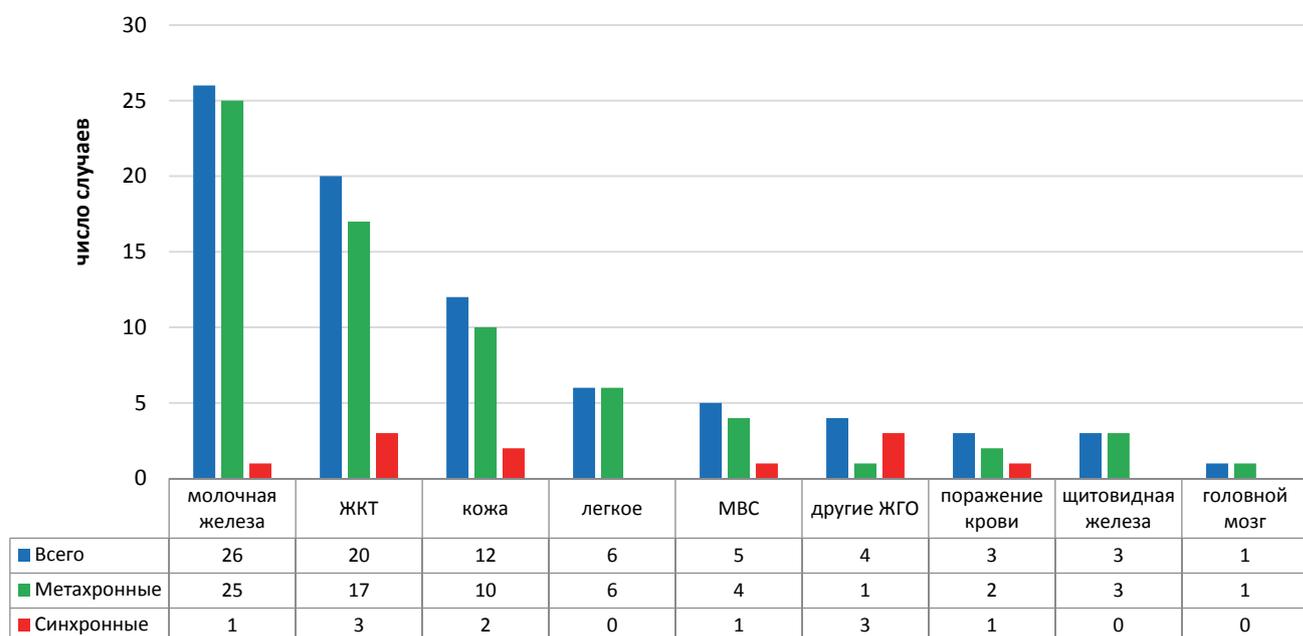


Рисунок 5 – Сочетание ОПЭ при ПМЗН со злокачественными новообразованиями других органов (N1a;  $n = 80$ )

Проведен анализ результатов молекулярно-генетического тестирования женщин с ОПЭ при ПМЗН в зависимости от локализации второй и последующих опухолей. В подгруппе N1a прошли тестирование 50 (42,7%) женщин с комбинациями ОП ЖГО с ЗНО: молочной железы – 26 (52,0%), ЖКТ – 20 (40,0%), ЖГО – 4 (8,0%). Из них положительные тесты были обнаружены у 9 (18,0%) женщин, наибольшее количество было обнаружено в сочетании ОПЭ с ЗНО молочной железы.

ОПЭ при ПМЗН было диагностировано на ранних стадиях опухолевого поражения (T1a, T1b) у большинства женщин из подгруппы N1a ( $n = 55$ ; 68,8%), что наблюдалось как при метакронных ( $n = 49$ ; 61,3%), так и при синхронных ( $n = 6$ ; 7,5%) опухолях эндометрия (рис. 6).

Морфологическая структура ОПЭ при ПМЗН в большинстве случаев была представлена аденокарциномами разной степени дифференцировки ( $n = 75$ ; 93,9%), как при метакронных

( $n = 67$ ; 83,9%), так и при синхронных ( $n = 8$ ; 10,0%) опухолях эндометрия. Остальные гистоморфологические варианты злокачественных новообразований эндометрия были представлены в единичных случаях (табл. 9).

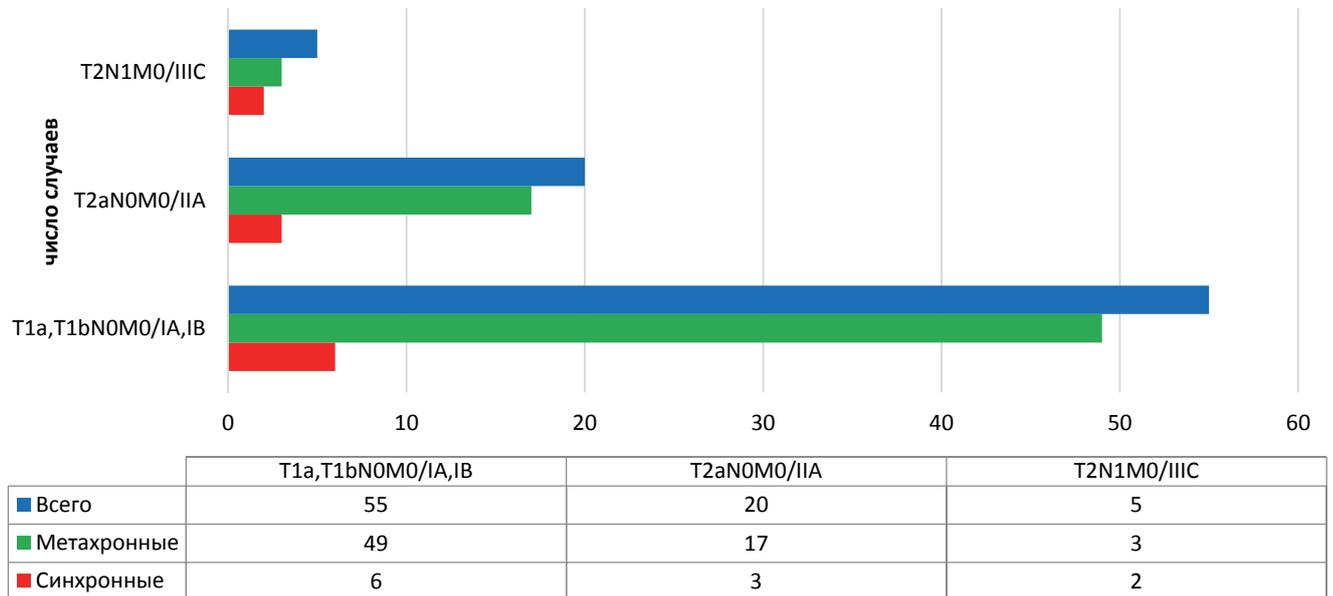


Рисунок 6 – Диагностика ОПЭ при ПМЗН  
в зависимости от стадии опухолевого процесса

Таблица 9 – Гистоморфологические варианты ОПЭ при ПМЗН ( $n = 80$ )

Гистоморфологическое заключение	Всего ПМЗН		Метакронные ПМЗН		Синхронные ПМЗН	
	абс.	%	абс.	доля от общего количества случаев ОПЭ при ПМЗН, %	абс.	доля от общего количества случаев ОПЭ при ПМЗН, %
Аденокарцинома: высокой степени дифференцировки ( $n = 16$ ), средней ( $n = 41$ ), низкой ( $n = 11$ )	68	85,1	62	77,5	6	7,6
Железисто-папиллярный рак	3	3,7	2	2,5	1	1,2
Светлоклеточная аденокарцинома	1	1,2			1	1,2
Эндометриодная аденокарцинома	6	7,6	5	6,4	1	1,2
Железисто-плоскоклеточный рак	1	1,2			1	1,2
Слизистый рак	1	1,2			1	1,2
<b>Всего</b>	<b>80</b>	<b>100,0</b>	<b>69</b>	<b>86,4</b>	<b>11</b>	<b>13,6</b>

Таким образом, для пациенток с ОПЭ при ПМЗН был характерен метакронный характер опухолевого процесса в возрастной группе 50–59 лет (18,8%), с наличием частого сочетания с ЗНО молочной железы (32,5%), ЖКТ (25,0%) и кожи (15,0%).

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

Проведен анализ пациентов подгруппы с опухолевым поражением шейки матки, влагалища и вульвы (ОПШМВлВу) при ПМЗН (N1b;  $n = 50$ ), доля которых среди всех больных ПМЗН с поражением ЖГО составила 27,9%. Из общего числа пациенток подгруппы N1b опухолевое поражение шейки матки (ОПШМ) выявлено у 40 (80,0%), влагалища (ОПВл) – у 4 (8,0%), вульвы (ОПВу) – у 6 (12,0%). В большинстве случаев были диагностированы метакронные опухоли ( $n = 41$ ; 82,0%). Пациенток с синхронными ОП было существенно меньше ( $n = 5$ ; 10,0%). Все выявленные случаи сочетанных ОП ( $n = 4$ ; 8,0%) были отнесены к метакронным неоплазиям. Общее число диагностированных ОП у пациенток в подгруппе N1b было равно 105, что превышало количество больных женщин, включенных в нее ( $n = 50$ ), т.е. в среднем на одну пациентку приходилось по 2,1 опухоли. У 46 женщин (92,0%) было диагностировано по 2 опухоли, у 3 (6,0%) – по 3 опухоли, у 1 (2,0%) было выявлено 4 опухоли. Распределение диагностированных опухолей у пациенток подгруппы N1b в зависимости от возраста и очередности их возникновения представлено в табл. 10.

Таблица 10 – Распределение диагностированных опухолей пациенток подгруппы с ОПШМВлВу при ПМЗН в зависимости от возраста и очередности их возникновения (N1b;  $n = 50$ )

Возраст	Всего опухолей ( $n = 105$ )				Метакронные опухоли ( $n = 95$ )				Синхронные опухоли ( $n = 10$ )			
	первая опухоль		вторая и последующие опухоли		первая опухоль		вторая и последующие опухоли		первая опухоль		вторая и последующие опухоли	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
до 29	3	2,9	1	1,0	2	1,9	-	-	1	1,0	1	1,0
30–39	9	8,6	3	2,9	8	7,6	2	1,9	1	1,0	1	1,0
40–49	9	8,6	6	5,7	9	8,6	6	5,7	-	-	-	-
50–59	12	11,4	6	5,7	10	9,5	4	3,8	2	1,8	2	1,8
60–69	11	10,5	21	20,0	11	10,5	21	20,0	-	-	-	-
70–79	6	5,6	14	13,3	5	4,7	13	12,4	1	1,0	1	1,0
80–89	-	-	4	3,8	-	-	4	3,8	-	-	-	-
<b>Всего</b>	<b>50</b>	<b>47,6</b>	<b>55</b>	<b>52,4</b>	<b>45</b>	<b>42,8</b>	<b>50</b>	<b>47,6</b>	<b>5</b>	<b>4,8</b>	<b>5</b>	<b>4,8</b>

Примечание.  $p < 0,05$  статистически достоверные различия при сравнении с основной группой. В относительных показателях (%) в табл. 10 представлены значения долей соответствующих абсолютных показателей от общего количества опухолей.

Большинство женщин подгруппы N1b, с первично диагностированным ОП, принадлежали возрастной группе 50–59 лет ( $n = 12$ ; 11,4%), причем у них преобладали метакронные опухоли

( $n = 10$ ; 83,3%). Вторых и последующих опухолей больше было диагностировано у женщин в более старшей возрастной группе – 60 и более лет ( $n = 21$ ; 20,0%).

Выявляемость ОПШм у пациенток подгруппы N1b была выше в более молодой возрастной группе (30–49 лет), чем выявляемость ОПВл и ОПВу (50–69 лет) ( $p < 0,001$ ).

В табл. 11 приведен анализ медиан возраста пациенток этой подгруппы с ОПШмВлВу метакронного характера при ПМЗН, так как количество случаев с данной патологией было диагностировано больше, чем с синхронными ОП.

Таблица 11 – Анализ возраста больных с ОПШмВлВу при метакронных ПМЗН (N1b;  $n = 45$ )

Локализация метакронного ОП по органам ЖГО	Количество пациенток		Медиана возраста, года	95-й перцентиль	Достоверность групповых различий, $p$
	абс.	%			
Шейка матки	35	77,8	56,7	30,8-76,4	0,00001
Влагалище	4	8,9	58,8	54,4-66,4	0,00001
Вульва	6	13,3	73,4	50,1-87,4	0,00001
<b>Всего:</b>	<b>45</b>	<b>100,0</b>			

Примечание.  $p < 0,05$  статистически достоверные различия при сравнении МПМЗН по органам.

Медиана временного интервала между возникновением синхронных злокачественных опухолей у пациенток подгруппы N1b составила 2,4 месяца (в диапазоне от 0 до 6 месяцев). В 2 случаях были диагностированы синхронные опухоли с поражением двух органов ЖГО в следующих сочетаниях: рак шейки матки (ПГИ: низкодифференцированный плоскоклеточный неороговевающий рак) с раком яичников (ПГИ: гранулезоклеточная опухоль) и рак шейки матки (ПГИ: плоскоклеточный неороговевающий рак) с раком эндометрия (ПГИ: низкодифференцированная аденокарцинома), (по 1 случаю).

Медианы временных интервалов между появлением метакронных опухолей у женщин подгруппы N1b составили: между 1-й и 2-й – 9,5 года (диапазон 0,1–41,5; 95-й процентиль), между 2-й и 3-й – 4,3 года (0,4–6,6), между 3-й и 4-й – 15,1 года ( $p < 0,001$ ). Показатели временных интервалов между синхронными и метакронными опухолями в подгруппе N1b представлены в табл. 12.

В большинстве случаев ОП ЖГО в подгруппе N1b диагностировалось как первичное (29; 58,0%) с преобладанием метакронных над синхронными (табл. 13).

Сочетание ОПШмВлВу при ПМЗН со злокачественными новообразованиями других органов в подгруппе N1b было следующим. Наибольшее число случаев ОПШмВлВу при ПМЗН диагностировано в сочетании с ЗНО молочной железы ( $n = 16$ ; 32,0%) и ЖКТ (желудочно-кишечного тракта: желудка, ободочной и прямой кишки) ( $n = 12$ ; 24,0%) (рис. 7).

Таблица 12 – Показатели временных интервалов между злокачественными опухолями в подгруппе N1b

Временной интервал между опухолями	Случаи выявления повторных опухолей					
	2-й (n = 50)		3-й (n = 4)		4-й и последующих (n = 1)	
	абс.	доля от общего количества повторных опухолей, %	абс.	доля от общего количества повторных опухолей, %	абс.	доля от общего количества повторных опухолей, %
0–6 месяцев	8	14,5	1	1,8	-	-
7–12 месяцев	-	-	-	-	-	-
1–10 лет	23	41,9	3	5,5	-	-
11–20 лет	12	21,8	-	-	1	1,8
21–30 лет	2	3,6	-	-	-	-
31–40 лет	3	5,5	-	-	-	-
41–50 лет	2	3,6	-	-	-	-

Таблица 13 – Частота диагностики первичного и вторичного ОПШМВлВу при ПМЗН

ОП матки, влагалища, вульвы	Всего ПМЗН		Метахронные ПМЗН с поражением шейки матки, влагалища и вульвы		Синхронные ПМЗН с поражением шейки матки	
	абс.	%	абс.	доля от общего количества случаев ОПШМВлВу при ПМЗН, %	абс.	доля от общего количества случаев ОПШМВлВу при ПМЗН, %
Первичный	29	58,0	24	48,0	5	10,0
Вторичный	21	42,0	21	42,0	-	-
<b>Всего</b>	<b>50</b>	<b>100,0</b>	<b>45</b>	<b>90,0</b>	<b>5</b>	<b>10,0</b>

Примечание.  $p < 0,001$  статистически достоверные различия при сравнении МПМЗН с СПМЗН.

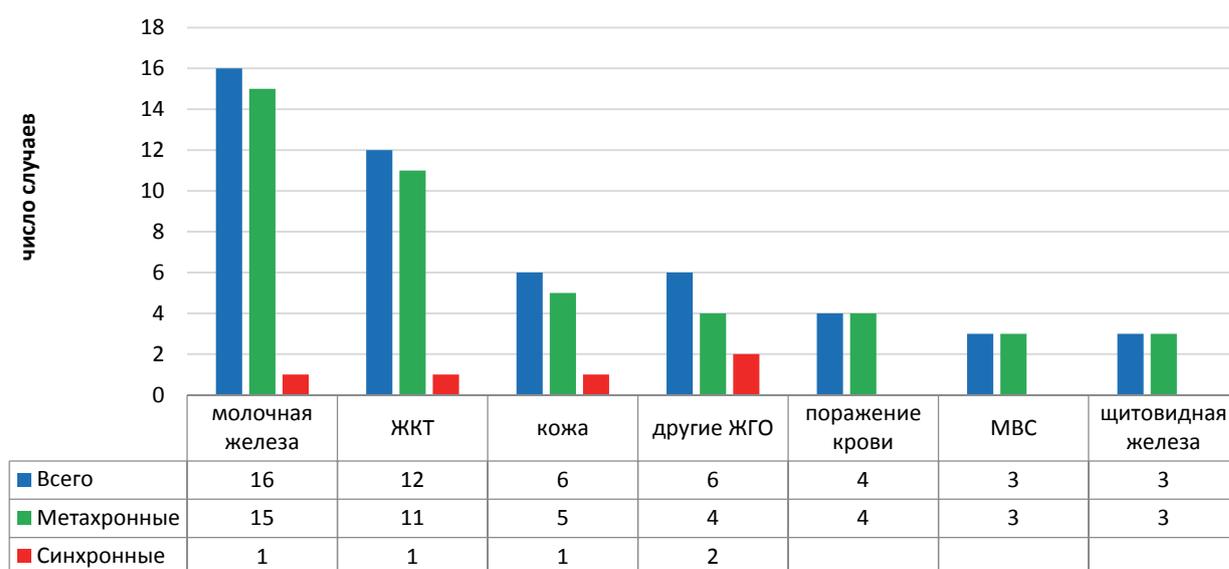


Рисунок 7 – Сочетание ОПШМВлВу при ПМЗН со злокачественными новообразованиями других органов (N1b; n = 50)

Гистоморфологически опухоли молочной железы, в основном, были представлены инфильтративными дольковыми и протоковыми раками ( $n = 16$ ), ЖКТ-аденокарциномами разной степени дифференцировки ( $n = 11$ ) и плоскоклеточным раком анального канала ( $n = 1$ ), кожи – базалиомами и меланомами ( $n = 6$ ), легкого – аденокарциномами и плоскоклеточным раком ( $n = 6$ ), щитовидной железы – фолликулярно-папиллярным и папиллярным раками ( $n = 3$ ), мочевого пузыря- уротелиальной карциномой ( $n = 1$ ) и переходноклеточным раком ( $n = 2$ ).

Проведен анализ результатов молекулярно-генетического тестирования женщин с ОПШмВлВу при ПМЗН в зависимости от локализации второй и последующих опухолей. В подгруппе N1b прошли тестирование 34 (29,3%) женщины с комбинациями ОП ЖГО с ЗНО: молочной железы – 16 (47,1%), ЖКТ – 12 (35,3%), ЖГО – 6 (17,6%). Из них в подгруппе N1b положительные тесты были обнаружены у 5 (16,1%) женщин, так же как в подгруппе N1a, преимущественно в сочетании с ЗНО молочной железы.

Использование оптимизированного МР-протокола сканирования позволило диагностировать ОПШмВлВу на ранних стадиях опухолевого процесса у большинства женщин подгруппы N1b (у 17 (34,0%) на T1 стадии и у 18 (36,0%) на T2 стадии), что прослеживалось как при метасинхронных, так и при синхронных опухолях. ОПВу в 50% случаев было диагностировано на T3 стадии опухолевого процесса (рис. 8).

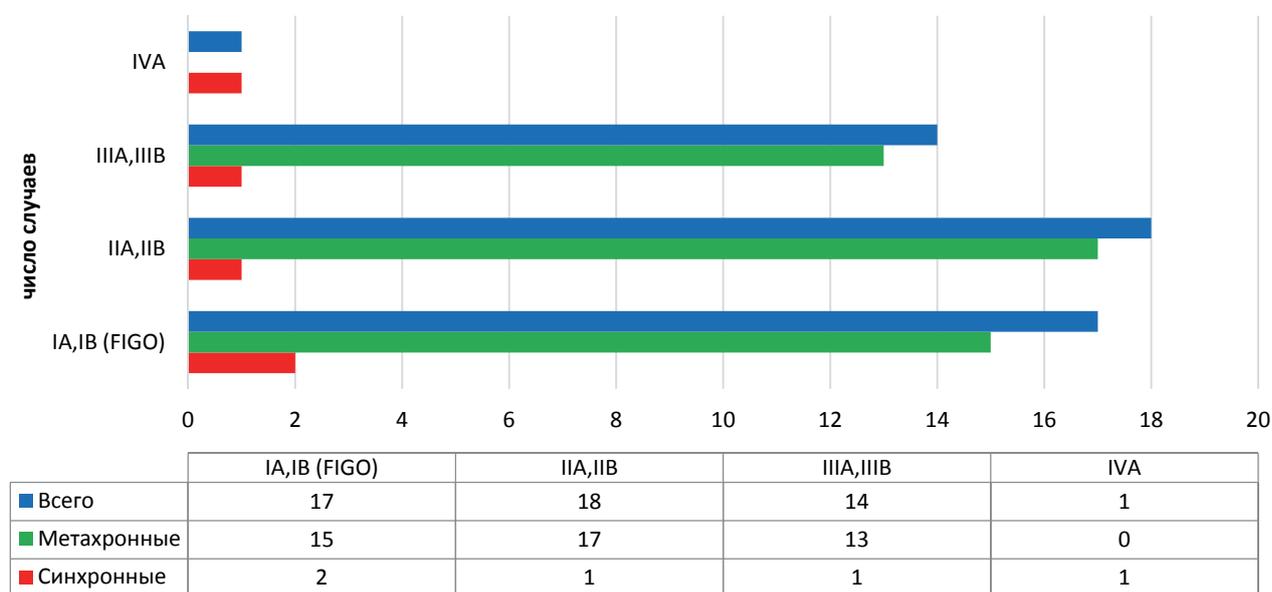


Рисунок 8 – Диагностика ОПШмВлВу при ПМЗН в зависимости от стадии опухолевого процесса

Морфологическая структура ОПШмВлВу при ПМЗН в большинстве случаев была представлена плоскоклеточным раком ( $n = 45$ ; 90,0%), как при метасинхронных ( $n = 40$ ; 80,0%), так и при синхронных опухолях ( $n = 5$ ; 10,0%). Остальные гистоморфологические варианты злокачественных новообразований были представлены в единичных случаях (табл. 14).

Таблица 14 – Гистоморфологические варианты ОПШМВлВу при ПМЗН (N1b; n = 50)

Гистоморфологическое заключение	Всего ПМЗН (n = 50)		Метахронные (n = 45)		Синхронные (n = 5)	
	абс.	%	абс.	доля от общего количества случаев ОПШМВлВу при ПМЗН, %	абс.	доля от общего количества случаев ОПШМВлВу при ПМЗН, %
Плоскоклеточный рак	45	90,0	40	80,0	5	10,0
Лейомиосаркома	1	2,0	1	2,0	-	-
Железисто-папиллярный рак	1	2,0	1	2,0	-	-
Низкодифференцированный рак	1	2,0	1	2,0	-	-
Аденокарцинома	2	4,0	2	4,0	-	-
<b>Всего</b>	<b>50</b>	<b>100,0</b>	<b>45</b>	<b>90,0</b>	<b>5</b>	<b>10,0</b>

Таким образом, для пациенток с ОПШМВлВу при ПМЗН так же был характерен метахронный характер опухолевого процесса (82,0%) в возрастной группе 50–59 лет (11,4%). ОПШМ при ПМЗН диагностировалось в более молодой возрастной группе (30–49 лет), чем ОПВл и ОПВу (50–69 лет). Отмечалось более частое сочетание ОПШМВлВу при ПМЗН со злокачественным поражением молочной железы (32,0%) и ЖКТ (24,0%).

#### 3.4. Характеристика группы пациенток с опухолевым поражением яичников при ПМЗН

Проведен анализ подгруппы пациентов с опухолевым поражением яичников (ОПЯ) при ПМЗН (N1c; n = 49), доля которых составила 27,4% среди всех женщин с ПМЗН с поражением ЖГО за период наблюдения. В большинстве случаев (у 34 женщин, или в 69,4% случаев) были диагностированы метахронные ОПЯ. Синхронные опухоли были диагностированы у 11 (22,4%), а сочетанные – у 4 (8,2%) пациенток. Общее число диагностированных опухолей у женщин подгруппы N1c составило 102, что было больше числа больных женщин данной группы (n = 49), т.е. в среднем на одну пациентку приходилось по 2,1 опухоли. В большинстве случаев (у 45 женщин, или в 91,8% случаев) диагностировано по 2 опухоли. По 3 опухоли выявлено у 4 женщин (8,2%) данной подгруппы. Анализ распределения женщин с ОПЯ при ПМЗН в зависимости от их возраста и времени возникновения первых и последующих опухолей, их характера (метахронные и синхронные) представлен в табл. 15.

Большинство женщин с диагностированным ОПЯ при ПМЗН принадлежали возрастной группе 60–69 лет (n = 14; 13,7%), у них преобладали метахронные опухоли (n = 11; 10,8%). Вторые опухоли чаще диагностировались в возрастной группе 50–69 лет (n = 32; 31,4%). У 4 пациенток с использованием лучевых методов были диагностированы сочетанные опухоли (3,9%).

Таблица 15 – Распределение диагностированных опухолей пациенток подгруппы с ОПЯ при ПМЗН в зависимости от возраста и очередности их возникновения (N1c; n = 49)

Возраст	Всего опухолей (n = 102)				Метахронные опухоли (n = 80)				Синхронные опухоли (n = 22)			
	первая опухоль		вторая и последующие опухоли		первая опухоль		вторая и последующие опухоли		первая опухоль		вторая и последующие опухоли	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
30–39	9	8,8	-	-	9	8,8	-	-	-	-	-	-
40–49	9	8,8	6	5,9	7	6,9	4	3,9	2	2,0	2	2,0
50–59	11	10,8	16	15,7	7	6,9	12	11,7	4	3,9	4	3,9
60–69	14	13,7	16	15,7	11	10,8	13	12,8	3	2,9	3	2,9
70–79	5	4,9	10	9,8	4	3,9	9	8,8	1	1,0	1	1,0
80–89	1	1,0	5	4,9	-	-	4	3,9	1	1,0	1	1,0
<b>Всего:</b>	<b>49</b>	<b>48,0</b>	<b>53</b>	<b>52,0</b>	<b>38</b>	<b>37,3</b>	<b>42</b>	<b>41,1</b>	<b>11</b>	<b>10,8</b>	<b>11</b>	<b>10,8</b>

Примечание.  $p < 0,001$  статистически достоверные различия при сравнении с основной группой. В относительных показателях (%) в табл. 15 представлены значения долей соответствующих абсолютных показателей от общего количества опухолей.

Медианы возраста женщин с ОПЯ при синхронных ПМЗН на момент диагностирования опухоли яичников составила 58,0 года (диапазон 41,8–79,8; 95-й перцентиль), при метахронных – 57,9 года (33,9–79,0). ОПЯ при ПМЗН метахронного характера диагностировались в более раннем возрасте (Me = 57,9 года), чем синхронные опухоли ( $p = 0,02586$ ) (табл. 16).

Таблица 16 – Анализ возраста больных с ОПЯ при ПМЗН (N1c; n = 49)

Вид ПМЗН	Количество пациенток		Медиана возраста, года	95-й перцентиль	Достоверность групповых различий, $p$
	абс.	%			
Синхронные	11	22,4	58,0*	41,8–79,8	0,36434
Метахронные	38	77,6	57,9*	33,9–79,0	0,15704
<b>Всего</b>	<b>49</b>	<b>100,0</b>	<b>58,0</b>	<b>34,1–80,2</b>	

Примечание.  $p > 0,05$  статистически недостоверные различия при сравнении с общим количеством.

Медиана временного интервала между синхронными опухолями в подгруппе N1c составила 0,24 месяцев (диапазон от 0 до 6 месяцев). В 4 случаях были диагностированы синхронные опухоли с поражением двух органов ЖГО в следующих сочетаниях: рак яичников с раком эндометрия и рак яичников с раком шейки матки (по 2 случая).

Медиана временного интервала между 1-й и 2-й метахронными опухолями в подгруппе N1c составила 8,3 года (диапазон 1,4–42,0; 95 перцентиль), между 2-й и 3-й – 4,6 года (0,1–15,5). Показатели временных интервалов между вторыми и последующими злокачественными опухолями в подгруппе N1c в табл. 17.

Таблица 17 – Показатели временных интервалов между вторыми и последующими злокачественными опухолями в подгруппе N1c ( $n = 49$ ; 53 пары)

Временной интервал между опухолями	Случаи выявления повторных опухолей			
	2-й ( $n = 49$ )		3-й ( $n = 4$ )	
	абс.	доля от общего количества повторных опухолей, %	абс.	доля от общего количества повторных опухолей, %
0–6 месяцев	12	22,6	2	3,8
7–12 месяцев	-	-	-	-
1–10 лет	22	41,5	1	1,9
11–20 лет	8	15,1	1	1,9
21–30 лет	4	7,5	-	-
31–40 лет	2	3,8	-	-
41–50 лет	1	1,9	-	-

В большинстве ОПЯ при ПМЗН диагностировано как первичная опухоль ( $n = 25$ ; 51,0%), при этом имело место преобладание метакронных опухолей над синхронными (табл. 18).

Таблица 18 – Частота диагностики первичного и вторичного ОПЯ при ПМЗН

Опухоль яичников	Всего ПМЗН		Метакронные ПМЗН с поражением яичников		Синхронные ПМЗН с поражением яичников	
	абс.	%	абс.	доля от общего количества случаев ОПЯ при ПМЗН, %	абс.	доля от общего количества случаев ОПЯ при ПМЗН, %
Первичная	25	51,0	20	40,8	5	10,2
Вторичная	24	49,0	18	36,8	6	12,2
<b>Всего</b>	<b>49</b>	<b>100,0</b>	<b>38</b>	<b>77,6</b>	<b>11</b>	<b>22,4</b>

Примечание.  $p < 0,05$  статистически достоверные различия при сравнении МПМЗН с СПМЗН.

Сочетание ОПЯ при ПМЗН со злокачественными новообразованиями других локализаций в подгруппе N1c было следующим. Наибольшее число случаев ОПЯ при ПМЗН диагностировано с ЗНО молочной железы ( $n = 16$ ; 7%), ЖКТ (желудка, ободочной и прямой кишки) ( $n = 10$ ; 20,4%) и кожи ( $n = 9$ ; 18,4%). Аналогичные результаты были по частоте диагностики метакронных опухолей с поражением яичников. Синхронные ПМЗН с поражением яичников в своем большинстве сочетались с ЗНО других органов ЖГО ( $n = 4$ ; 8,2%) (рис. 9). Гистоморфологически опухоли молочной железы, в основном, были представлены протоковыми и дольковыми раками ( $n = 16$ ), ЖКТ-аденокарциномами разной степени дифференцировки и видов (муцинозная, папиллярная), ( $n = 10$ ), кожи – базалиомами, меланомами, плоскоклеточным раком ( $n = 9$ ), легкого – аденокарциномами и плоскоклеточным раком ( $n = 6$ ), щитовидной железы – папиллярными раками ( $n = 2$ ), МВС – гипернефроидным раком ( $n = 1$ ).

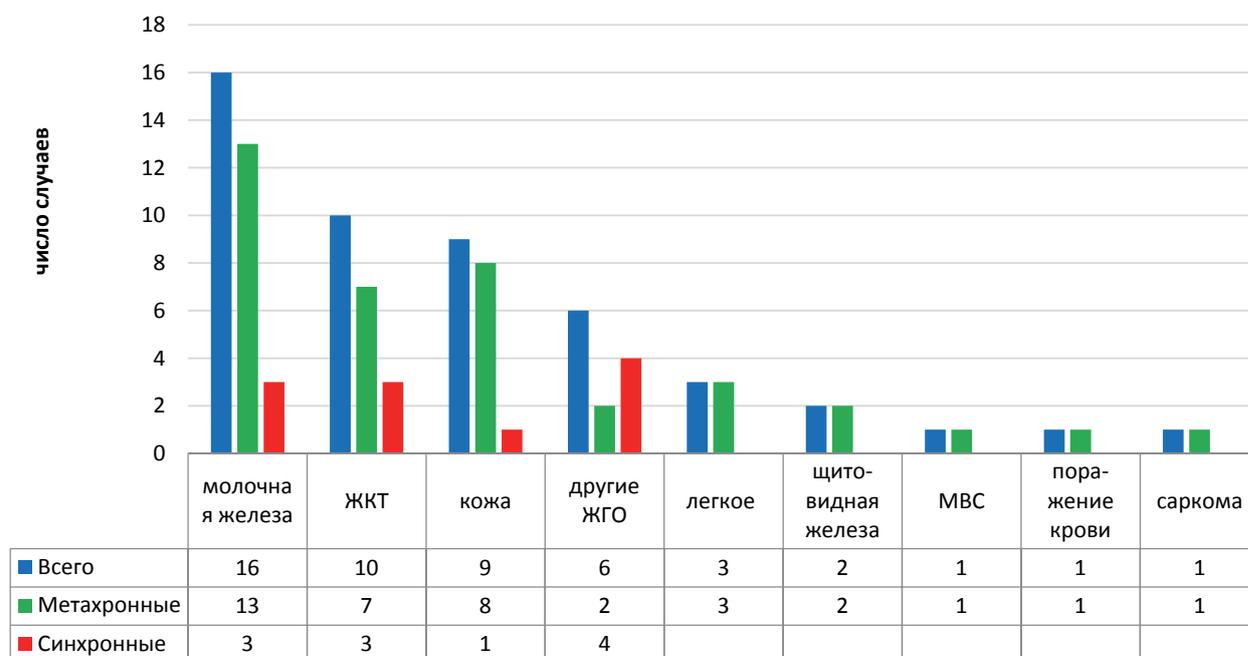


Рисунок 9 – Сочетание ОПЯ при ПМЗН со злокачественными новообразованиями других органов (N1c; n = 49)

Проведен анализ результатов молекулярно-генетического тестирования женщин с ОПЯ при ПМЗН в зависимости от локализации второй и последующих опухолей. В подгруппе N1c прошли тестирование 32 (27,6%) женщины с комбинациями ОПЯ с ЗНО: молочной железы – 16 (50,0%), ЖКТ – 10 (31,3%), ЖГО – 6 (18,7%). Положительные тесты в подгруппе N1c были обнаружены у 6 (16,7%) пациенток, при этом преобладало сочетание ОПЯ с ЗНО молочной железы ( $n = 4$ ).

Использование комплексных методов лучевой диагностики позволило диагностировать ОПЯ при ПМЗН на стадиях T1 и T3 опухолевого поражения у большинства пациенток подгруппы N1c (16 случаев (32,6%) и 19 (38,8), соответственно), что прослеживалось при метакронных опухолях яичников (15 случаев (30,6%) и 14 (28,6%), соответственно) (рис. 10).

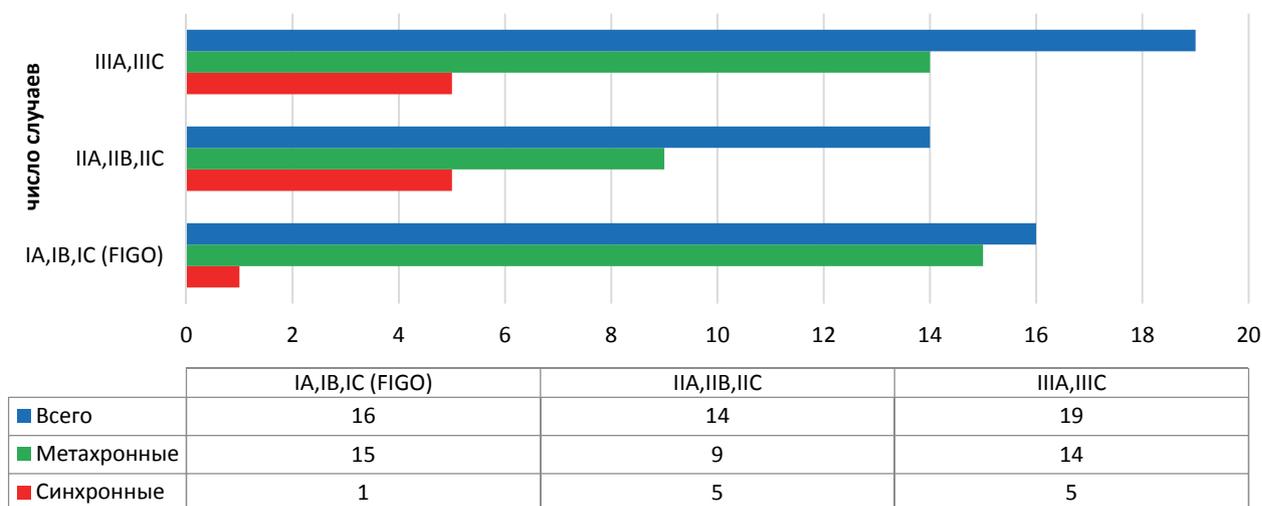


Рисунок 10 – Диагностика ОПЯ при ПМЗН в зависимости от стадии опухолевого процесса

Морфологическая структура ОПЯ при ПМЗН в большинстве случаев была представлена аденокарциномой (серозной, муцинозной, светлоклеточной) ( $n = 45$ ; 92,0%), при метахронных ( $n = 34$ ; 69,6%) и при синхронных ( $n = 11$ ; 22,4%) опухолях яичников. Остальные гистоморфологические варианты были представлены в единичных случаях (табл. 19).

Таблица 19 – Гистоморфологические варианты ОПЯ при ПМЗН (N1c;  $n = 49$ )

Гистоморфологическое заключение	Всего ПМЗН		Метахронные		Синхронные	
	абс.	%	абс.	доля от общего количества случаев ОПЯ при ПМЗН, %	абс.	доля от общего количества случаев ОПЯ при ПМЗН, %
Аденокарцинома	45	92,0	34	69,6	11	22,4
Злокачественная андробластома	1	2,0	1	2,0	-	-
Низкодифференцированный железистый рак	1	2,0	1	2,0	-	-
Малигнизированные цилиндрэпителиальные кисты	1	2,0	1	2,0	-	-
Гранулезоклеточная карцинома	1	2,0	1	2,0	-	-
<b>Всего</b>	<b>49</b>	<b>100,0</b>	<b>38</b>	<b>77,6</b>	<b>11</b>	<b>22,4</b>

Таким образом, первичное ОПЯ при ПМЗН в большинстве случаев имело метахронный характер (78,6%) и было диагностировано у пациенток возрастной группы 60–69 лет (13,7%). ОПЯ при ПМЗН чаще сочеталось с ЗНО молочной железы (32,7%), ЖКТ (20,4%) и кожи (18,4%). Большинство ОПЯ у женщин подгруппы N1c было представлено аденокарциномой (92,0%).

## Глава 4. ИНФОРМАТИВНОСТЬ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПМЗН С ОПУХОЛЕВЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЖЕНСКИХ ГЕНИТАЛЬНЫХ ОРГАНОВ

### 4.1. МР-диагностическое изображение женских генитальных органов здоровых женщин

Проведен анализ визуального изображения МРТ органов малого таза 30 здоровых женщин, включенных в контрольную группу N2. Медиана возраста пациенток составила 40,4 года, 83,3% женщин были репродуктивного возраста.

Плоскости и режимы сканирования при МРТ подбирались индивидуально в каждом конкретном случае. На первом этапе исследования производилась оценка диагностического изображения органов малого таза в режиме T2 ВИ в сагиттальной плоскости. При этом использование T2 ВИ, благодаря высокому контрастному разрешению, позволяло четко дифференцировать органы и структуры малого таза, изучать их топографию и расположение во всех случаях (100%). Использование режима T1 ВИ в сагиттальной плоскости сканирования было не информативным ( $n = 10$ ; 33,3%) (рис. 11).

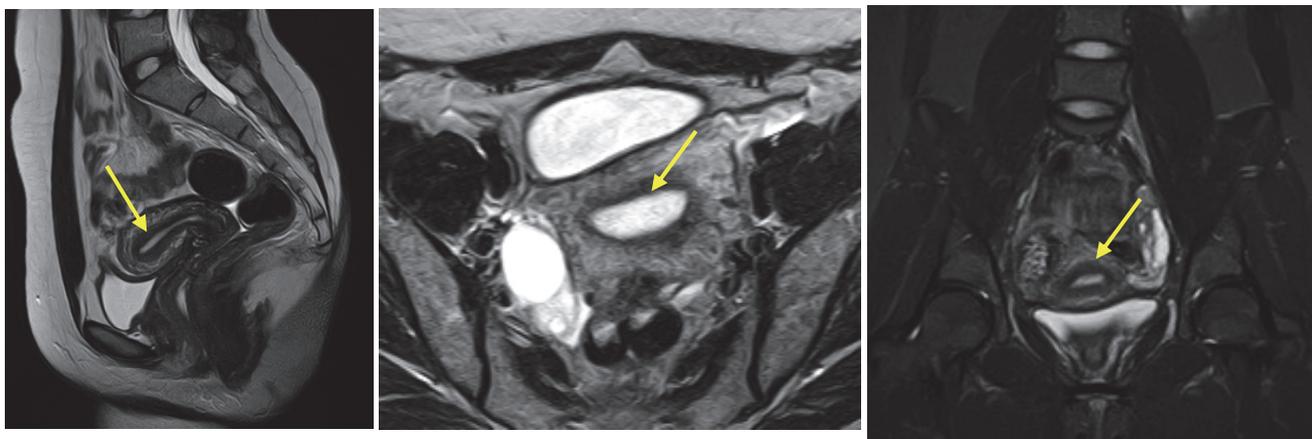


Рисунок 11 – Магнитно-резонансное томографические изображение тела матки:  
а – T2 ВИ, сагиттальная плоскость сканирования; б – T2 ВИ, аксиальная плоскость;  
в – T2 ВИ, коронарная плоскость

*Нормальная зональная анатомия матки (стрелками указана переходо-соединительная зона низкой интенсивности).*

В режиме T2 ВИ в сагиттальной плоскости производилось измерение продольного (от дна тела матки до маточно-шеечного перехода) и переднезаднего (от переднего контура тела матки до заднего) размеров тела матки, толщины слоев стенки матки и срединных структур

(эндометрий передней и задней стенки и полость матки). Получены средние количественные показатели продольного ( $49,7 \pm 1,5$  мм) и передне – заднего ( $35,9 \pm 1,8$  мм) размеров тела матки.

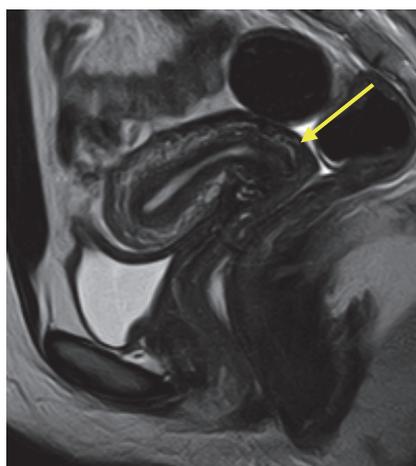
Для измерения ширины тела матки использованы режимы T2 ВИ или T2 FatSat ВИ со строгой ориентацией плоскости сканирования перпендикулярно к длиннику тела матки. Плоскость сканирования позиционировалась по T2 ВИ в сагиттальной плоскости, подбиралась индивидуально в зависимости от анатомического положения тела матки относительно фронтальной плоскости (кпереди, кзади) и от срединной линии (влево, вправо). Оптимальное визуальное диагностическое МР-изображение получалось в косых аксиальных или коронарных срезах, оно позволяло оценить форму, ширину тела матки, толщину стенок и срединные структуры. Среднее значение ширины тела матки составило  $50,8 \pm 1,3$  мм. Использование режима T1 ВИ в аксиальной плоскости при этом давало дополнительную возможность получения диагностической информации о ширине тела матки при выраженной толщине околоматочной клетчатки. Аксиальные томограммы в режимах T2 ВИ или T2 FatSat ВИ, проведенные по плоскости полости тела матки, позволяли также получить данные об углах тела матки и латеральных стенках.

Количественные значения толщины срединных структур тела матки (эндометрия передней и задней стенок и полости матки при отсутствии содержимого) в режимах T2 ВИ и T2 FatSat ВИ в сагиттальной плоскости и перпендикулярно длиннику тела матки, составили  $5,6 \pm 0,4$  мм и  $6,1 \pm 0,1$  мм, соответственно. При этом МР-сигнал был гиперинтенсивный, однородный и имел четкую дифференциацию от переходо-соединительной зоны (внутреннего слоя миометрия, прилежащего к базальному слою эндометрия) у всех женщин группы N2 (100%). В этих же режимах и плоскостях сканирования интенсивность МР-сигнала переходо-соединительной зоны была гипоинтенсивной, а миометрия – умеренно средней интенсивности (общая толщина миометрия, в составе которой измерялась и переходо-соединительная зона, составила  $15,2 \pm 0,3$  мм) (табл. 20).

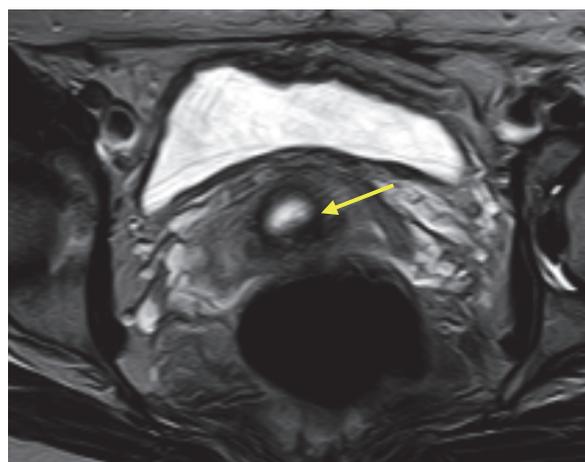
В режиме T2 ВИ в сагиттальной плоскости сканирования производилось измерение кранио-каудального (вертикального) размера шейки матки от маточно-шеечного перехода до наружного края влагалищной части (эктоцервикса) шейки матки, средний размер которого составил  $28,7 \pm 1,2$  мм. Для измерения передне – заднего и поперечного размеров шейки матки были использованы режимы T2 ВИ и T2 FatSat ВИ в плоскости сканирования строго перпендикулярно длиннику шейки матки, что позволяло четко отдифференцировать все слои шейки, оценить параметрии с обеих сторон, структуру расположенных рядом органов малого таза, в частности мочевого пузыря и прямой кишки (рис. 12). Оптимальное диагностическое изображение получалось в аксиальной плоскости сканирования, средние значение передне – заднего размера составило  $27,8 \pm 0,8$  мм, поперечного –  $35,3 \pm 1,6$  мм.

Таблица 20 – Характеристика интенсивности МР-сигнала и количественные МРТ параметры структур тела матки

МРТ режим и плоскость сканирования	Параметры					Интенсивность МР-сигнала		
	длина, мм	передне-задний, мм	ширина, мм	толщина миометрия, мм	срединные структуры, мм	миометрий	переходно-соединительная зона	срединные структуры
T2 ВИ sag.	49,7±1,5	41,9±1,4	-	21,1±0,5	5,6±0,4	средней интенсивности	гипоинтенсивна	гиперинтенсивны
T2 ВИ ах.	-	42,5±1,1	50,8±1,3	19,5±0,1	6,1±0,1	средней интенсивности	гипоинтенсивна	гиперинтенсивны
T1 ВИ ах.	-	43,3±1,1	56,3±1,1	-	-	гипоинтенсивен	гипоинтенсивна	гиперинтенсивны
T2 STIR ВИ cor.	-	-	55,4±1,3	-	7,2±0,3	средней интенсивности	гипоинтенсивна	гиперинтенсивны
T2 FatSat ВИ obl.	-	42,4±1,1	55,0±2,8	20,1±0,4	6,2±0,4	средней интенсивности	гипоинтенсивна	гиперинтенсивны



а



б

Рисунок 12 – Магнитно-резонансное томографическое изображение шейки матки:

а – T2ВИ, сагиттальная плоскость сканирования; б – T2ВИ, аксиальная плоскость.

Нормальная зональная анатомия шейки матки (стрелками указана: а – наружный отдел стромы шейки матки, б – внутренний отдел стромы шейки матки).

Количественный показатель ширины срединных структур шейки матки (передне – задний размер двух слоев слизистой оболочки шейки матки (эндоцервикса) вместе с эндоцервикальным каналом) в режимах T2 ВИ ах., T2 FatSat ВИ obl. составил  $2,2 \pm 0,2$  мм. МР-сигнал от эндоцервикса и содержимого цервикального канала был гиперинтенсивный в указанных режимах и четко отграничивался от внутреннего слоя стромы шейки матки, который имел вид гипоинтенсивного кольца одинаковой толщины по периметру шейки матки у всех женщин группы N2 (100%). В этих

же режимах в сагиттальной и аксиальной плоскостях сканирования четко прослеживалась наружная часть стромы шейки матки, которая имела умеренно гипоинтенсивный МР-сигнал и четкий контур (73,3%) на фоне умеренно гиперинтенсивного МР-сигнала параметральной клетчатки (толщина стромы шейки, которая включала в себя измерение обоих слоев, составила в среднем  $20,0 \pm 1,3$  мм), (табл.21).

Таблица 21 – Характеристика интенсивности МР-сигнала и количественные МРТ параметры структур шейки матки

МРТ режим и плоскость сканирования	Параметры					Интенсивность МР-сигнала		
	длина, мм	передне-задний, мм	ширина, мм	срединные структуры, мм	строма, мм	строма		срединные структуры
						наружные отделы	внутренние отделы	
T2 ВИ sag.	<b>28,7±1,2</b>	30,0±0,5	-	2,4±0,2	18,8±1,2	средней интенсивности	гипоинтенсивны	гиперинтенсивны
T2ВИ ax.	-	<b>27,8±0,8</b>	<b>35,3±1,6</b>	<b>2,2±0,2</b>	<b>20,0±1,3</b>	средней интенсивности	гипоинтенсивны	гиперинтенсивны
T1 ВИ ax.	-	32,2±0,8	39,3±1,5	-	-	гипоинтенсивны	гипоинтенсивны	гипоинтенсивны
T2 FatSat ВИ obl.	-	29,9±0,6	40,2±1,4	2,1±0,2	22,0±1,1	средней интенсивности	гипоинтенсивны	гипер
T2 STIR ВИ cor.	-	-	-	-	-	средней интенсивности	гипоинтенсивны	гиперинтенсивны

Мультипараметрическое МРТ в режимах T2 ВИ и T2 STIR ВИ в аксиальной и коронарной плоскостях сканирования позволяло четко дифференцировать кору и мозговое вещество яичников, которые имели гипоинтенсивные МР-сигналы, а также фолликулярный аппарат, который был хорошо выражен у женщин фертильного возраста (100%) и имел гиперинтенсивный МР-сигнал в указанных режимах сканирования (табл.22). Производилось измерение двух размеров яичников: среднее значение показателя длины правого яичника составило  $30,8 \pm 1,3$  мм, левого –  $27,8 \pm 1,2$  мм; ширины –  $18,4 \pm 1,1$  мм и  $15,8 \pm 0,9$  мм, соответственно. Различия в размерах правого и левого яичника были статистически не значимы ( $p = 0,09539$  и  $p = 0,07258$ ). Вертикальный размер в расчет не брался ввиду низкой информативности. МР-исследование яичников считалось завершенным после оценки состояния тела и шейки матки, параметральной клетчатки, влагалища, вульвы и окружающих структур малого таза.

Для более детального анализа структур яичников на этапе постобработки использовался режим увеличения изображения (Zoom image (Z)), позволявший более четко дифференцировать кору, мозговое вещество и фолликулярный аппарат яичников (рис. 13).

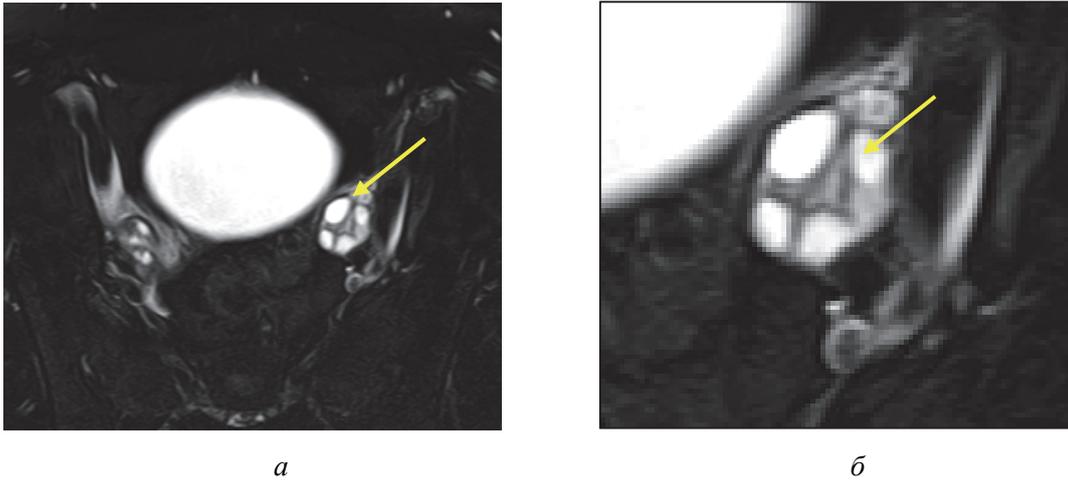


Рисунок 13 – Магнитно-резонансное томографическое изображение яичников:  
 а – T2 FatSat VI; б – T2 FatSat VI (Zoom режим) в аксиальных плоскостях сканирования.

Нормальная анатомия яичников (стрелками указаны: а – левый яичник; б – фолликулярный аппарат левого яичника).

Таблица 22 – Характеристика интенсивности МР-сигнала и количественные МРТ параметры структур яичников

МРТ режим и плоскость сканирования	Правый яичник				Левый яичник			
	длина, мм	ширина, мм	интенсивность МР-сигнала		длина, мм	ширина, мм	интенсивность МР-сигнала	
			строма	фолликулярный аппарат			строма	фолликулярный аппарат
T2 VI sag.	-	-	средней интенсивности	гиперинтенсивен	-	-	средней интенсивности	гиперинтенсивен
T2 VI ax.	30,8±1,3	18,4±1,1	средней интенсивности	гиперинтенсивен	27,8±1,6	15,8±1,9	средней интенсивности	гиперинтенсивен
T1 VI ax.	28,4±1,4	14,2±2,2	гипоинтенсивна	гипоинтенсивен	26,8±1,3	14,8±0,9	гипоинтенсивна	гипоинтенсивен
T2 FatSat VI obl.	30,7±1,2	18,5±0,9	средней интенсивности	гиперинтенсивен	28,0±0,2	16,0±0,8	средней интенсивности	гиперинтенсивен
T2 STIR VI cor.	-	-	средней интенсивности	гиперинтенсивен	-	-	средней интенсивности	гиперинтенсивен

В режиме T2 VI в сагиттальной плоскости сканирования влагалище визуализировалось между мочевым пузырем и прямой кишкой в виде линейной структуры с гипоинтенсивным МР-сигналом. Иногда, при наличии влагалищного секрета, влагалищный канал визуализировался как зона повышенного сигнала на T2 VI (10%). В аксиальной плоскости сканирования в режимах T2

ВИ, T2 FatSat ВИ влагалища имело характерную линейную (H-образную) форму у всех женщин группы N2 (рис. 14).

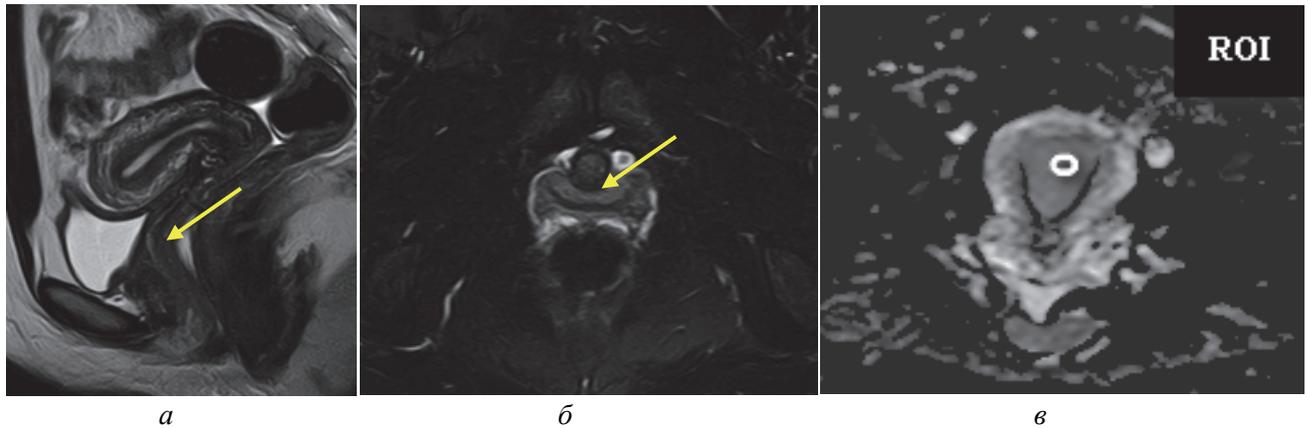


Рисунок 14 – Магнитно-резонансное томографическое изображение влагалища:  
 а – T2 ВИ, сагиттальная плоскость сканирования; б – T2FatSat ВИ, аксиальная плоскость;  
 в – ИКД карта с измерением ROI

Нормальная анатомия влагалища (а, б – стрелками указаны стенки влагалища).

После полного выполнения оптимизированного протокола МРТ исследования при обязательном условии четкой визуализации всех органов ЖГО производилось измерение коэффициента диффузии исследуемых структур по ИКД карте (рис. 15).

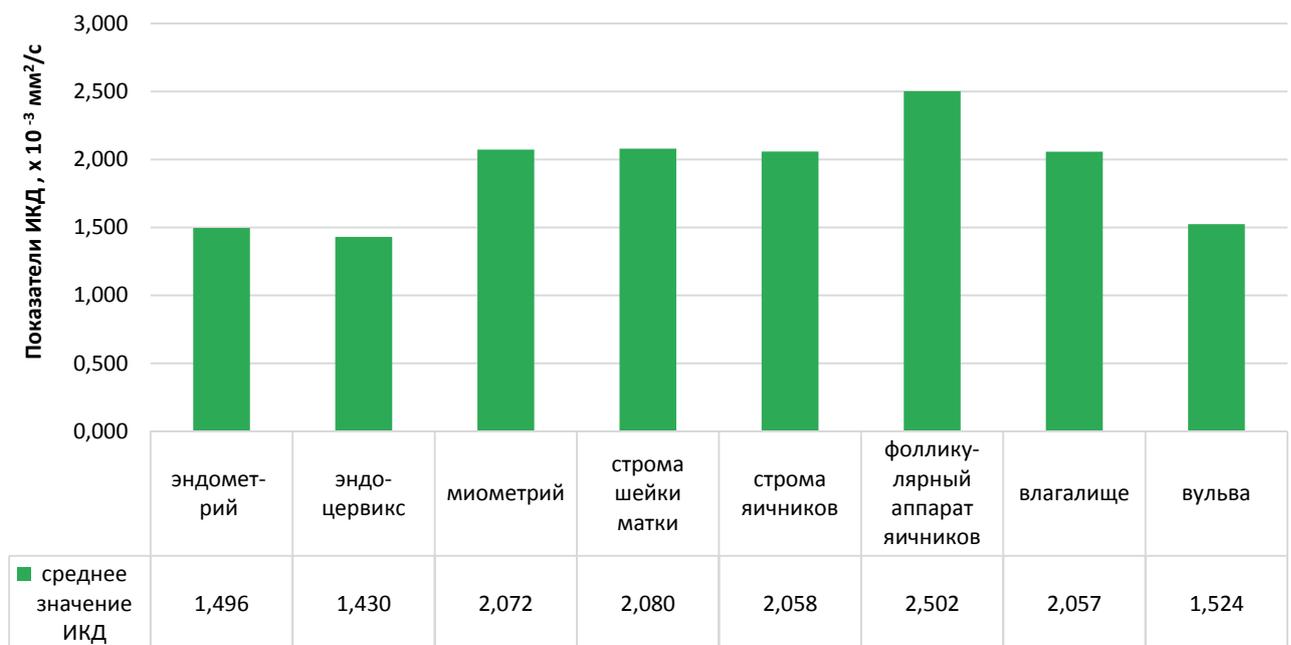


Рисунок 15 – Показатели ИКД тела и шейки матки, яичников, влагалища и вульвы у здоровых женщин ( $n = 30$ )

Значения ИКД миометрия тела и стромы шейки матки были больше, чем аналогичные показатели остальных структур ЖГО ( $2,072 \pm 0,287 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с;  $2,080 \pm 0,336 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, соответственно), но при этом достоверно не отличались друг от друга ( $p = 0,955406$ ). Значение ИКД эндометрия и эндоцервикса ( $1,496 \pm 0,138 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с и  $1,430 \pm 0,227 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, соответственно) были достоверно меньше ( $p < 0,05$ ), чем миометрия тела и стромы шейки матки. Измерение коэффициента диффузии нормальных структур (стромы и фолликулярного аппарата) правого ( $2,065 \pm 0,246 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с и  $2,502 \pm 0,197 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, соответственно) и левого ( $2,050 \pm 0,308 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с и  $2,501 \pm 0,196 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, соответственно) яичников не показало достоверных различий между ними ( $p = 0,939134$ ), но при этом ИКД стромы яичника был меньше, чем аналогичный показатель фолликулярного аппарата ( $p = 0,008033$ ). При сравнении количественных значений ИКД мягкотканых структур влагалища ( $2,057 \pm 0,094 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с) и вульвы ( $1,524 \pm 0,212 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с) отмечено более низкое значение ИКД последней ( $p = 0,000004$ ).

Для оптимизации протокола МРТ и улучшения оценки ДВИ производилось сопоставление карты ИКД с полученным ранее T2 ВИ изображением в аксиальной плоскости сканирования, что позволило получить более достоверные результаты (табл. 23).

Таблица 23 – Диагностированные параметры ИКД структур ЖГО по данным ИКД карт у здоровых ( $n = 30$ )

Структура ЖГО		ИКД мм <sup>2</sup> /с $\times 10^{-3}$			ROI, мм <sup>2</sup>	p
		среднее	минимум	максимум		
Тело матки	эндометрий	1,496±0,138 <sup>1*</sup>	1,392±0,138	1,600±0,192	0,2	0,20499
	миометрий	2,072±0,287	1,812±0,299	2,361±0,327	0,2	0,00001
Шейка матки	эндоцервикс	1,430±0,227	1,343±0,209	1,504±0,233	0,1	0,00001
	строма	2,080±0,336 <sup>2*</sup>	1,760±0,383	2,382±0,340	0,2	0,92098
Правый яичник	строма	2,065±0,246 <sup>3*</sup>	1,582±0,371	2,369±0,309	0,2	0,83535
	фолликулярный аппарат	2,502±0,197	2,315±0,199	2,624±0,192	0,2	0,00001
Левый яичник	строма	2,050±0,308	1,602±0,583	2,485±0,444	0,2	0,00001
	фолликулярный аппарат	2,501±0,196	2,317±0,199	2,620±0,191	0,2	0,98439
Влагалище		2,057±0,094 <sup>4*</sup>	1,740±0,181	2,343±0,094	0,2	0,00001
Вульва		1,524±0,212	1,482±0,204	1,569±0,240	0,2	

Примечания. <sup>1\*</sup> Сравнение ИКД эндометрия тела матки с эндоцервиксом шейки матки; <sup>2\*</sup> сравнение ИКД миометрия со стромой шейки матки; <sup>3\*</sup> сравнение ИКД стромы правого и левого яичников; <sup>4\*</sup> сравнение ИКД влагалища и вульвы.

Магнитно-резонансная томография позволила получить визуальное диагностическое изображение нормальной структуры женских генитальных органов с четкой дифференциацией их границ при соблюдении протокола сканирования в полном объеме с учетом индивидуальных особенностей женщины.

Расширение протокола МРТ с измерением коэффициента диффузии неизменных структур ЖГО показало следующее.

Изучение ДВИ с сопоставлением ИКД карты и измерением коэффициента диффузии органов и структур малого таза, позволило получить дополнительную диагностическую информацию о состоянии ЖГО у здоровых женщин.

Анализ оптимальных режимов МР-сканирования органов малого таза проведен на группе здоровых женщин (N2;  $n = 30$ ), медианой возраста которых составила 40,4 года. Достоверно доказана информативность последовательностей T2 ВИ, T2 FatSat ВИ в сагиттальной, аксиальной и коронарной плоскостях сканирования с получением срезов перпендикулярно и параллельно длиннику исследуемого органа малого таза у женщин. Данная методика сканирования позволила наиболее точно провести измерения генитальных органов у здоровых женщин в трех взаимно перпендикулярных осях с оценкой интенсивности МР-сигнала от зоны интереса. Режим T1 ВИ в аксиальной плоскости сканирования был наиболее информативен при оценке структур малого таза при выраженной толщине околоматочной клетчатки.

Оптимизированный протокол МР-сканирования ЖГО дополнялся получением ДВИ с последующим измерением ИКД исследуемых структур на параметрической карте, что позволило получить дополнительную диагностическую информацию о состоянии ЖГО у здоровых женщин.

#### **4.2. МР-диагностическое изображение опухолевого поражения эндометрия при ПМЗН**

Проведен анализ МРТ генитальных органов у женщин с опухолевым поражением эндометрия при ПМЗН ( $n = 80$ ). По результатам МРТ из общего числа больных с ОПЭ метакронные опухоли диагностированы у 69 пациенток (86,3%), синхронные – у 11 (13,7%). Первичное ОПЭ было выявлено у 56 (70,0%) женщин, вторичное – у 22 (30,0%).

МР-томографическое исследование ЖГО позволило диагностировать ОПЭ при ПМЗН на ранней стадии опухолевого поражения (T1a, T1b) у большинства женщин из подгруппы N1a (у 55 женщин, или в 68,8% случаев), что наблюдалось как при метакронных, так и при синхронных опухолях эндометрия (49 (61,3%) и 6 (7,5%), соответственно).

Сканирование проводилось по технологии МРТ, использованной при исследовании женщин из здоровой группы, в режимах T2 ВИ, T1 ВИ, T2 STIR ВИ, ДВИ. Однако при обнаружении ОПЭ, с целью выявления инвазии в миометрий, производилось МР-сканирование в режиме T2 ВИ obl. с или без жироподавления строго перпендикулярно и параллельно полости матки для детальной оценки состояния структур полости матки, переходной зоны миометрия.

Оптимальными протоколами сканирования для подгруппы N1a были последовательности T2 ВИ, T1ВИ и ИП с подавлением сигнала от жировой ткани.

По визуальному МР-изображению эндометрия оценивались следующие обязательные показатели: четкость контуров и количественные показатели срединных структур тела матки (ширина полости матки, толщина и равномерность толщины эндометрия, интенсивность и гомогенность МР-сигнала, наличие дополнительных структур в полости матки). МРТ считалась завершённой после оценки состояния тела, шейки матки, параметральной клетчатки, влагалища и вульвы, окружающих структур (табл. 24).

Таблица 24 – Анализ МР-исследования генитальных органов при ОПЭ при ПМЗН (n = 80)

Параметры		Количество пациенток	
		абс.	%
Ширина срединных структур, мм	8,7±1,6	6	7,5
	15,7±2,0	36	45,0
	24,1±1,3	23	28,8
	36,3±1,1	7	8,7
	44,5±1,7	8	10,0
Характеристика срединных структур	Гетерогенная, из них:	74	90,2
	с преобладанием мягкотканного компонента	25	31,3
	с кистозно-дегенеративными изменениями	8	10,0
Инвазия опухоли	менее ½ толщины миометрия	37	46,3
	более ½ толщины миометрия	18	22,5
	в строму шейки матки	25	31,2
Характеристика структуры миометрия	гомогенная	44	55,0
	гетерогенная	36	45,0

У 55 пациенток с ОПЭ при ПМЗН было характерно сочетание нескольких визуальных МР-признаков: увеличение толщины (диффузное или локальное), нечеткость и неровность линии смыкания, неоднородность структуры эндометрия. При этом у 37 (46,3%) пациенток в последующем гистоморфологически подтверждены ЗНО эндометрия ранних стадий.

Статистически значимым МР-признаком ранних стадий ОПЭ при ПМЗН так же был показатель ширины срединных структур тела матки (табл. 25). У 6 женщин при толщине срединных структур матки 8,7±1,6 мм и их гетерогенности подтверждено ЗНО эндометрия T1aN0M0/IA стадии ( $p = 0,01214$ ). Количественные средние значения ширины срединных структур, равные 15,7±2,0 мм в 31 случае (38,8%) гистоморфологически соответствовали T1aN0M0/IA и T1bN0M0/IB стадиям ОПЭ (по системе TNM, 7-й пересмотр/ FIGO, UICC, 2009 г.), ( $p = 0,00105$ ).

Таблица 25 – Соответствие ширины срединных структур тела матки стадии ОПЭ при ПМЗН

Ширина срединных структур, мм	M±m, мм	Стадии ОПЭ**				Всего	p
		T1aN0M0/ IA	T1bN0M0/ IB	T2aN0M0/ IIA	T2N1M0/ IIC		
< 10	8,7±1,6	6	-	-	-	6	0,01214
11–20	15,7±2,0*	19	12	4	1	36	0,00175
21–30	24,1±1,3	8	6	5	4	23	0,00105
31–40	36,3±1,1	-	-	7	-	7	0,00001
> 40	44,5±1,7	4	-	4	-	8	
Всего***		37 / 46,3%	18 / 22,5%	20 / 25%	5 / 6,2%	80	

Примечания. \* p – достоверность ширины срединных структур тела матки; \*\* – TNM (7-й пересмотр) / FIGO, UICC, 2009 г.; \*\*\* – в строке «Всего» через косую черту указаны доли (%) от общего количества пациенток с ОПЭ при ПМЗН (n = 80).

МР-томографические средние значения ширины срединных структур матки, равные 24,1±1,3 мм, у 19 пациенток (23,8%) соответствовали раку эндометрия стадий T1N0M0/I и T2aN0M0/IIA опухолевого процесса. Однако в 4 случаях рака эндометрия T1aN0M0/IA с инвазией опухолевого процесса в строму шейки матки толщина срединных структур была более 40 мм (p < 0,05).

Оптимальными режимами для оценки контуров тела матки были T2 ВИ, T1 ВИ во всех плоскостях сканирования за счет хорошей контрастности гипоинтенсивного миометрия на фоне умеренно гиперинтенсивного МР-сигнала клетчатки малого таза, что позволило отграничивать исследуемые структуры. В 69 (86,3%) случаях МР-контуров были четкие, в 56 (70,0%) ровные, что позволило исключить распространение ОПЭ на миометрий и инвазию в параметрий.

Неровность и нечеткость контуров тела матки выявлено у 5 пациенток (6,3%), что было обусловлено распространением опухолевого процесса на всю толщу миометрия при T1bN0M0 (n = 1) и на строму шейки матки при T2bN1M0 (n = 4).

У 38 женщин (47,5%) ОПЭ при ПМЗН сопровождалось увеличением размеров матки. Средний размер длины тела матки составил 65,2±2,1 мм, передне – задний размер – 52,2±2,5 мм, поперечный – 67,9±2,2 мм. Достоверных различий в размерах тела матки у пациенток с синхронными и метасинхронными ПМЗН выявлено не было (длинник p = 0,49199; передне – задний размер p = 0,92075; поперечный p = 0,79389), (рис. 16).

ОПЭ при ПМЗН было представлено преимущественно умеренно гипоинтенсивным (n = 53; 66,3%) и гетерогенным (n = 43; 53,8%) МР-сигналом на T2 ВИ, T2 FatSat ВИ и T2 STIR ВИ за счет неоднородной структуры мягкотканного компонента опухоли эндометрия (рис. 17 и 18).

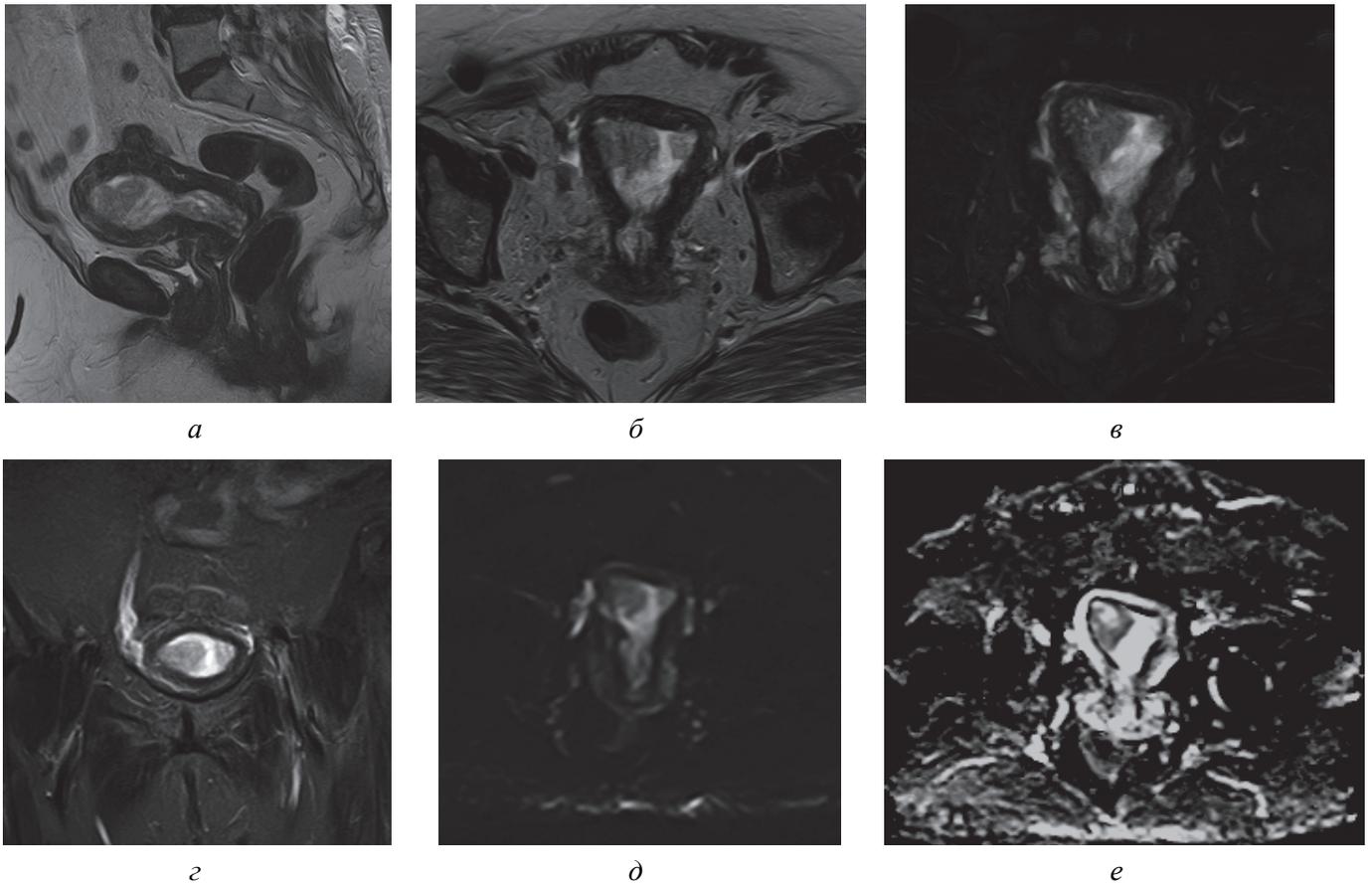


Рисунок 16 – Больная Ш., 68 л. Диагноз: ПМЗМН. Рак эндометрия, T2aN0M0, IIa ст.  
(в анамнезе рак правой молочной железы 1,9 года назад).

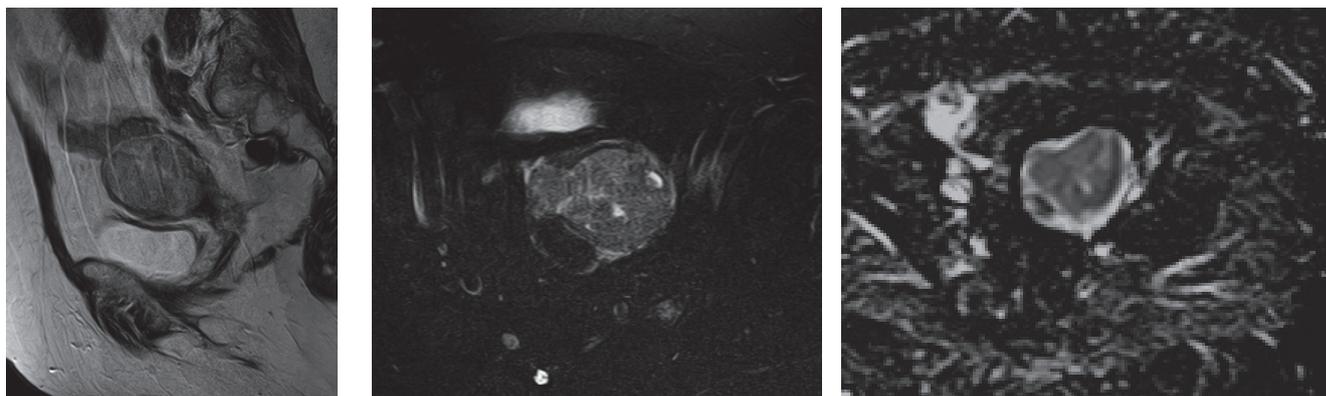
МРТ: а – T2 ВИ, сагиттальная проекция;

б – T2 ВИ и в – T2FatSat ВИ, косоаксиальная проекция,

г – T2STIR ВИ, корональная проекция; д – ДВИ,  $b = 800$ ; е – ИКД карта

Определяется расширенная полость матки и цервикального канала с наличием неравномерно утолщенного эндометрия и эндоцервикса гетерогенного МР-сигнала. Не исключается инвазия в глубокие слои миометрия в области трубных углов на  $\frac{1}{2}$  толщины с распространением процесса на цервикальный канал. На ДВИ и ИКД карте определяются МР-признаки ограничения диффузии (умеренно гиперинтенсивный МР-сигнал от эндометрия на ДВИ с  $b = 800$  и гипоинтенсивный – на ИКД карте). ИКД срединных структур тела матки =  $0,760-1,000 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ .

ПГИ: тело матки – аденокарцинома средней степени дифференцировки с прорастанием на  $\frac{1}{4}$  стенки матки. Макроскопически – рост в цервикальном канале.



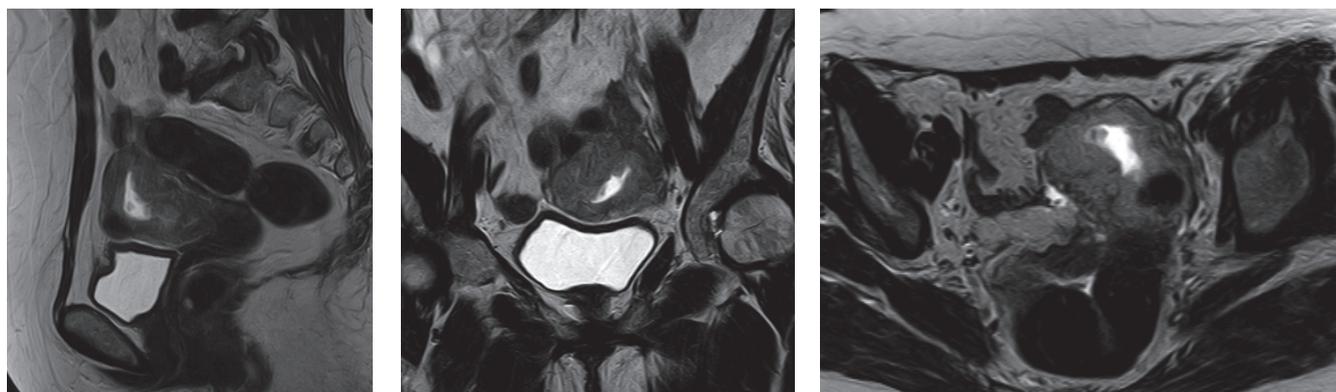
а

б

в

Рисунок 17 – Больная Г., 56,7 года. Диагноз: ПМЗМН. Рак эндометрия T1aN0M0, IA ст. (Рак почки в анамнезе). МРТ: а – T2 ВИ, сагиттальная плоскость; б – T2 FatSat ВИ, аксиальная плоскость; в – ИКД карта.

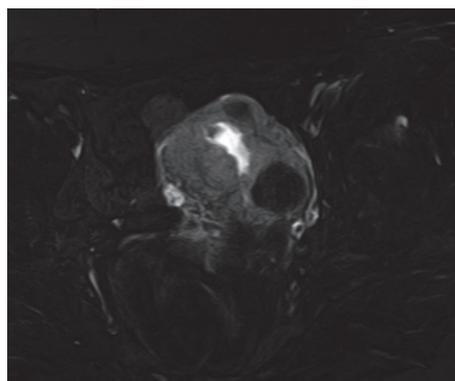
Полость матки расширена с наличием умеренно гипоинтенсивного, неоднородного МР-сигнала на T2 ВИ и T2FatSat ВИ. Миометрий истончен. ИКД срединных структур тела матки =  $0,996-1,074 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ . Инвазия менее  $\frac{1}{2}$  толщины миометрия. ПГИ: эндометриальная аденокарцинома тела матки G1.



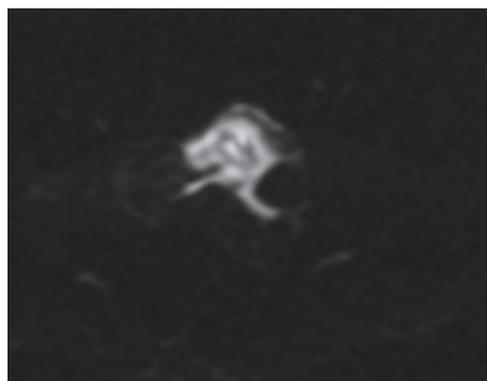
а

б

в



г



д

Рисунок 18 – Больная Р., 65 л. Диагноз: ПМЗСН. Рак тела матки, T1bN1M0, III ст. Рак правой почки T2N0M0, II ст. Магнитно-резонансная томография:

а – T2 ВИ, сагиттальная плоскость; б – T2 ВИ, коронарная плоскость; в – T2 ВИ, аксиальная плоскость; г – T2FatSat ВИ, аксиальная плоскость; д – ДВИ,  $b = 800$ , изотропное изображение.

Рак эндометрия с наличием инвазии в миометрий более  $\frac{1}{2}$  толщины, переходная зона не дифференцируется. ПГИ: тело матки – низкодифференцированная аденокарцинома матки с прорастанием в миометрий на  $\frac{2}{3}$ .

Опухоли больших размеров ( $n = 4$ ; 5,0%), в основном, имели на МРТ неоднородную структуру на T2 ВИ и T2 FatSat ВИ за счет наличия внутриопухолевых зон распада на фоне трофических нарушений в центральных отделах опухоли или участков геморрагического пропитывания, которые имели гиперинтенсивный МР-сигнал на T1 ВИ (T1 FatSat ВИ) и T2 FatSat ВИ (рис. 19).

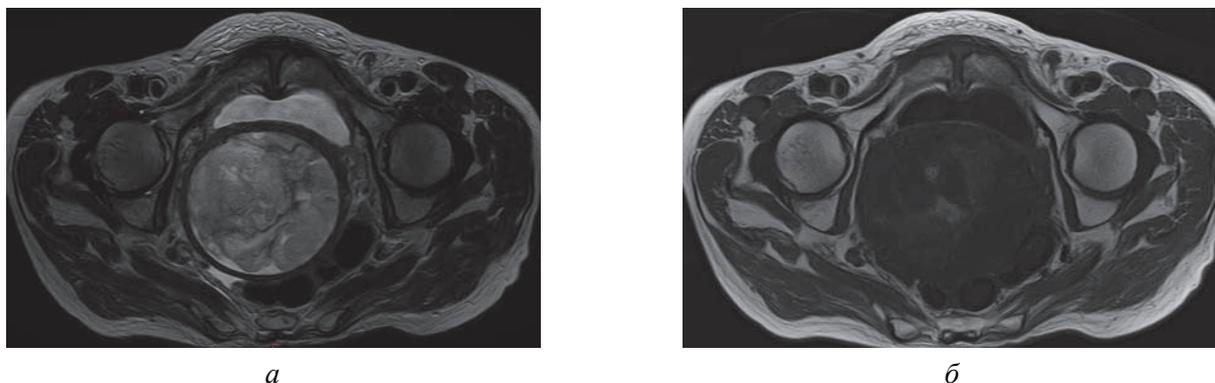


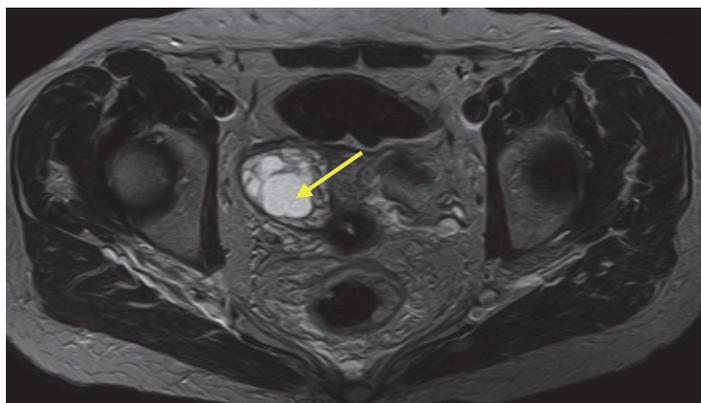
Рисунок 19 – Больная Ш., 78,4 года. Диагноз: ПМЗМН. Рак эндометрия T2N0M0, II ст. (Рак шейки матки в анамнезе). МРТ: а – T2 ВИ, аксиальная плоскость; б – T1 ВИ, аксиальная плоскость.

Полость матки расширена с наличием неоднородного, умеренно гипоинтенсивного, гетерогенного МР-сигнала на T2 ВИ с наличием гиперинтенсивных включений на T1 ВИ (стрелка) за счет участков некроза опухоли. ПГИ: аденокарцинома умеренной степени дифференцировки с инвазией в миометрий менее 1/2.

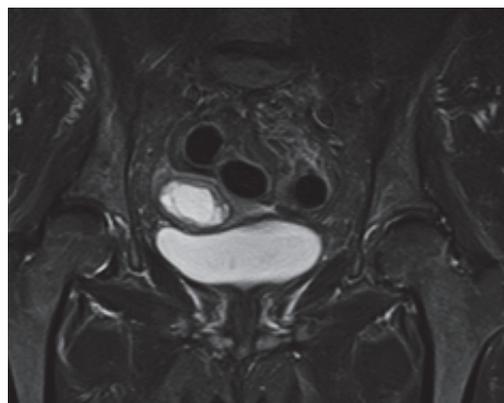
В одном случае (1,3%) при ОПЭ при СПМЗН была выявлена кистозная трансформация опухоли эндометрия, которая проявлялась наличием гиперинтенсивных включений в структуре опухоли на T2 ВИ и T2 FatSat ВИ и гипоинтенсивных на T1 ВИ (рис. 20). На изотропных изображениях ДВИ ( $b = 800$ ) указанные выше изменения имели гиперинтенсивный МР-сигнал, а количественный анализ ИКД с оценкой параметрических диффузионных карт давал довольно высокие показатели от  $1,1 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  до  $2,6 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ , что объяснялось гетерогенностью исследуемого участка опухоли с преобладанием кистозного компонента.

Не было выявлено существенных различий между МР-сигналом ОПЭ при ПМЗН на T2 ВИ, T2 FatSat ВИ и T2 STIR ВИ и гистологическим типом опухоли как среди синхронных, так и среди метахронной полинеоплазий. Так, у 74 (90,2%) женщин с аденокарциномой различной степени дифференцировки и у 3 (3,8%) с железисто-попиллярным раком была отмечена умеренная гипоинтенсивность и неоднородность МР-сигнала на T2 ВИ, T2 FatSat ВИ (рис. 21).

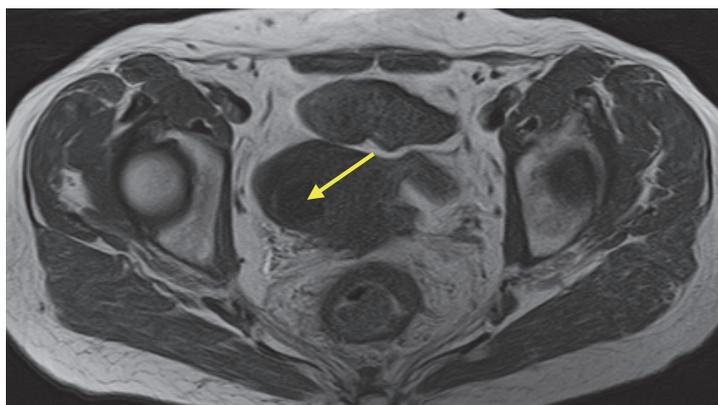
С помощью МРТ у 25 женщин (31,3%) были диагностированы ОПЭ с преобладанием солидного компонента опухоли, которые имели умеренно гипоинтенсивные МР-сигналы в режимах T2 ВИ, T2 FatSat ВИ и T1 ВИ (рис. 22). У 23 (28,8%) женщин выявлена инвазия в миометрий от 1/4 до 2/3 толщины миометрия. Средний показатель ИКД указанных опухолей составил  $1,047 \pm 0,116 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ . У 2 (2,5%) женщин достоверно не было диагностировано ОПЭ ввиду малого размера опухоли и ее солидного характера строения.



а



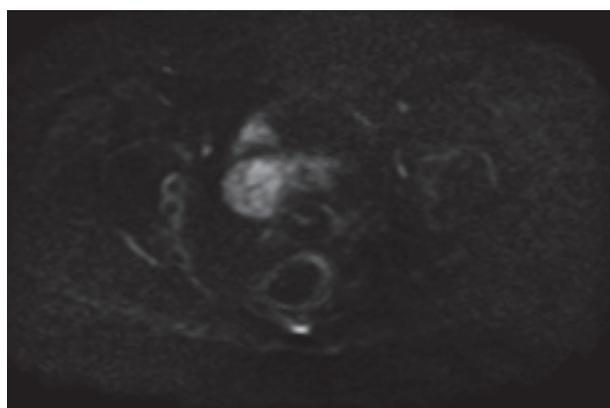
б



в



г



д



е

Рисунок 20 – Больная В., 70,0 года. Диагноз: ПМЗСН. Рак эндометрия T1aNoMo, IA ст.

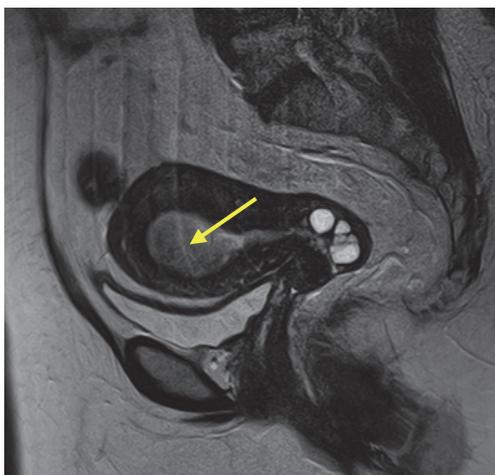
Рак ректосигмоидного отдела кишки T2N0M0, II ст.

MPT: а – T 2ВИ, аксиальная плоскость; б – T2STIR ВИ, коронарная плоскость;

в – T1 ВИ, аксиальная плоскость; г – T2 ВИ, сагиттальная плоскость;

д – ДВИ, b = 800; е – ИКД карта.

Полость матки расширена с наличием гетерогенного, кистозно-солидного компонента. Кистозный компонент опухоли эндометрия имеет гиперинтенсивный МР-сигнал на T2 ВИ (а – стрелка), T2STIR ВИ, ДВИ и ИКД карте (симптом «просвечивания T2») и гипоинтенсивный МР-сигнал на T1 ВИ (в – стрелка). Ректосигмоидный отдел кишки с неравномерным утолщением стенок (г – стрелка). ИКД срединных структур тела матки =  $2,310-2,533 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ . ПГИ: тело матки – аденокарцинома средней степени дифференцировки с инвазией в миометрий менее  $\frac{1}{2}$ ; кишка – аденокарцинома умеренной степени дифференцировки.



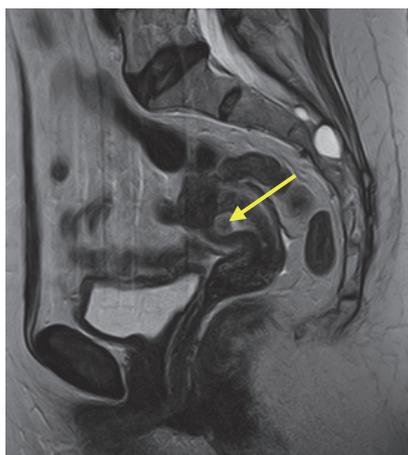
а



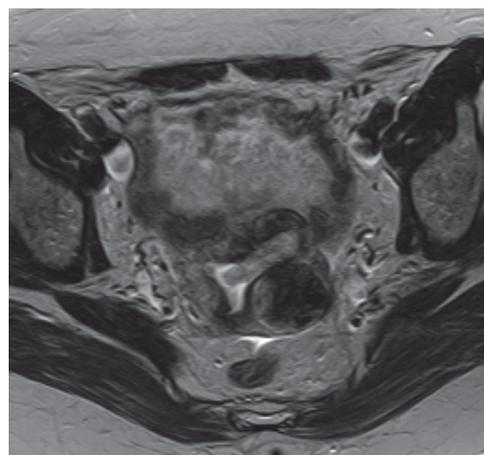
б

Рисунок 21 – Больная: И., 47,5 года (а) и больная Л., 63 лет (б).  
 В обоих случаях рак эндометрия (T1aNoMo, IA ст. и T2N0M0, II ст.).  
 МРТ: а, б – T2 ВИ, сагиттальная плоскость.

В обоих случаях полость матки расширена с наличием неоднородного, умеренно гипоинтенсивного МР-сигнала на T2 ВИ (стрелки). ПГИ: в первом случае – эндометриодная аденокарцинома G1, во втором случае – железисто-плоскоклеточный рак.



а



б

Рисунок 22 – Больная Ч., 59,9 года. Диагноз: ПМЗМН. Рак тела матки T1bN0M0, Ib ст.  
 (в анамнезе рак правой молочной железы 1,5 года назад).  
 Магнитно-резонансная томография: а – T2 ВИ, сагиттальная плоскость;  
 б – T2 ВИ, аксиальная плоскость.

Определяется расширение полости матки до 16 мм с наличием объемного образования, умеренно гиперинтенсивного на T2ВИ относительно миометрия тела матки, размерами 36×12 мм (стрелка) Образование распространяется в левый маточно-трубный угол, деформируя его, инвазия на 1/2 стенки матки не исключается. Зональное строение тела матки четко не прослеживается. ПГИ: тело матки – железисто-папиллярный рак с прорастанием на 1/3 стенки матки.

У 16 (20,0%) пациенток с ОПЭ стадии T1aNoM0/IA (n = 37; 46,3%) при использовании импульсных последовательностей T2 ВИ, T2 FatSat ВИ и ДВИ было диагностировано отсутствие инвазии опухоли в миометрий, у 21 (26,3%) выявлена ее инвазия до 1/2 толщины миометрия, 5 из которых (23,8%) были репродуктивного возраста. Характерным МР-признаком инвазивного роста

ОПЭ на T2 ВИ было отсутствие целостности гипоинтенсивной переходной-соединительной зоны, соответствующей границе эндометрия и миометрия, особенно у пациенток репродуктивного возраста и отсутствие четкого разграничения между эндометрием и миометрием у женщин старшего возраста.

При использовании оптимизированного протокола МРТ у 18 (22,5%) женщин с ОПЭ при ПМЗН с T1bN0M0/IV стадией ЗНО была диагностирована инвазия в миометрий более чем на 1/2 толщины ( $p < 0,05$ ).

У 4 (5,0%) женщин с T1aN0M0/IA и у 5 (6,3%) женщин с ОПЭ T1bN0M0/IV, как при синхронных, так и при метасинхронных ПМЗН, были получены ложноотрицательные результаты на T2 ВИ и T2 FatSat ВИ с занижением степени инвазии опухолевого процесса в миометрий ввиду небольшой ширины полости матки. Использование оптимизированного протокола МР-сканирования с использованием ДВИ в 4 случаях позволили избежать гиподиагностики опухолевого процесса (рис. 23–25).

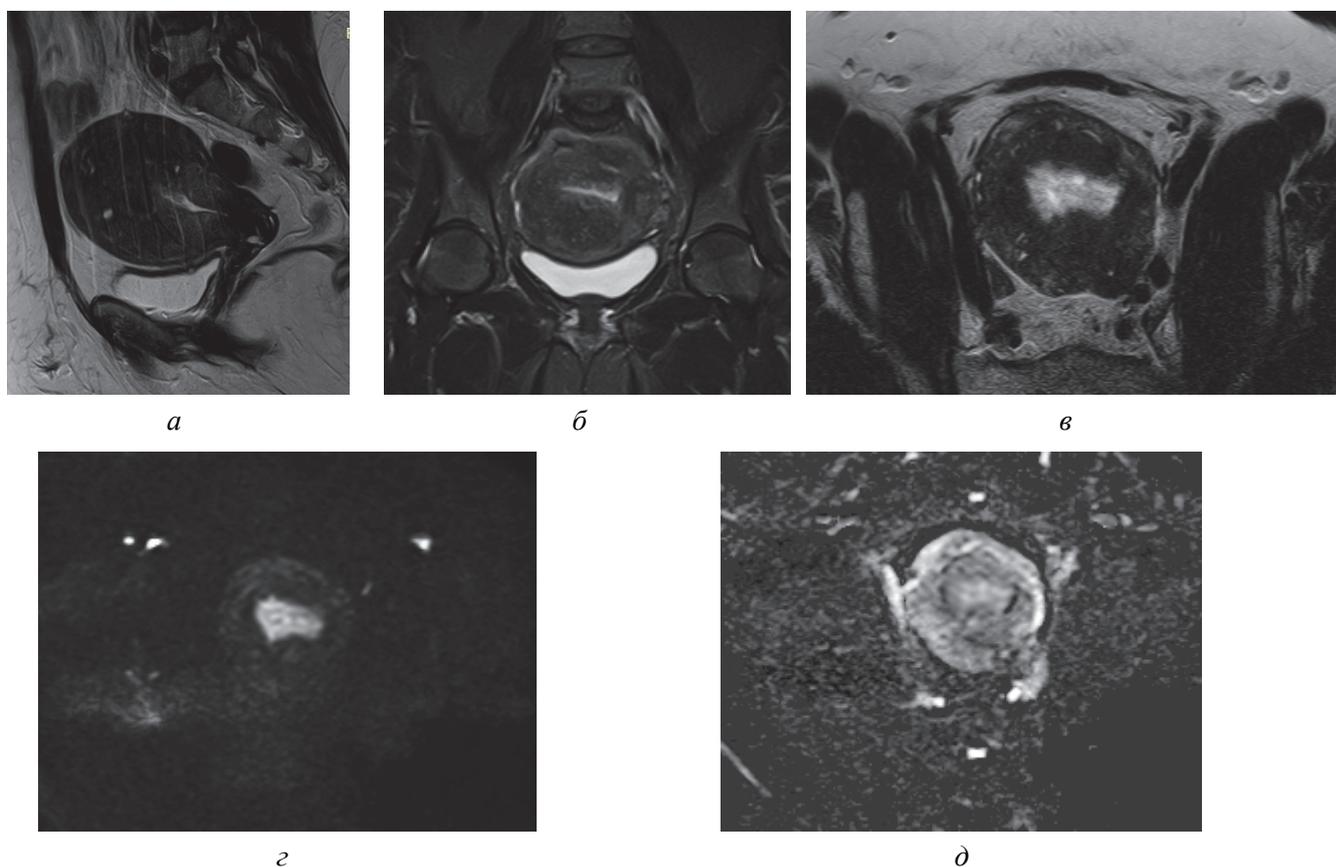


Рисунок 23 – Больная П., 52,6 года. Диагноз: ПМЗСН. Рак тела матки (эндометрия) T1aN0M0, IA ст.

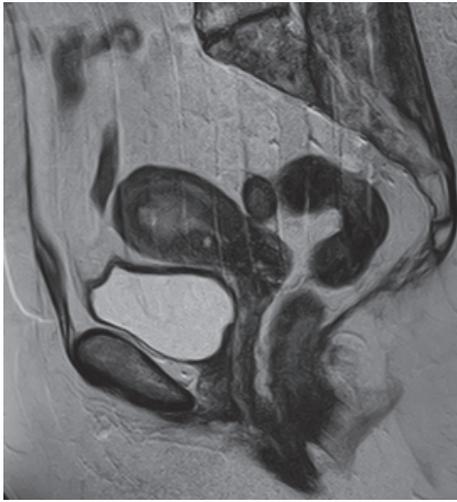
*Неходжкинская лимфома с поражением пахового лимфоузла слева ст. Ia.*

*Магнитно-резонансная томография: а – T2 ВИ, сагиттальная плоскость;*

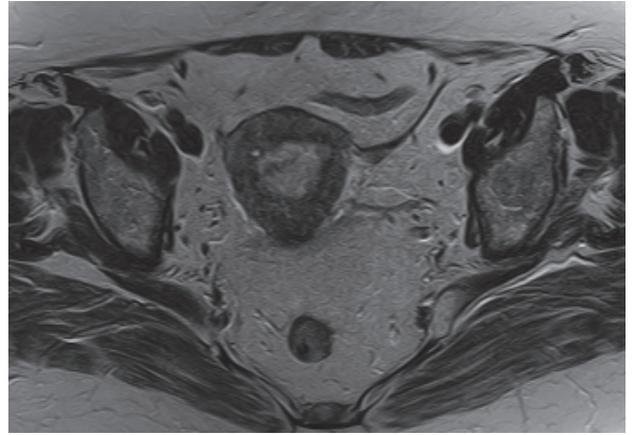
*б – T2 STIR ВИ, коронарная плоскость; в – T2 ВИ, косоаксиальная плоскость;*

*г – ДВИ, b = 800; д – ИКД карта.*

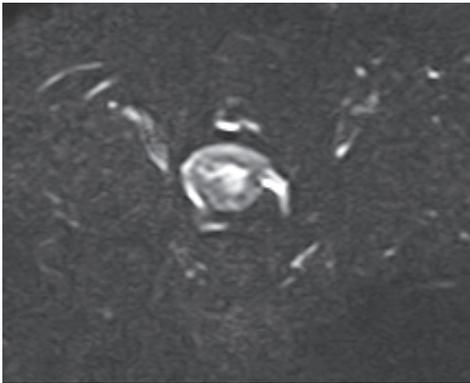
*Диффузный аденомиоз тела матки. Полость матки не расширена, содержимое неоднородное. На изотропном ДВИ определяется гиперинтенсивный МР-сигнал от полости матки, на ИКД карте – неоднородно гипоинтенсивный. ИКД срединных структур тела матки =  $1,103 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с. ПГИ: тело матки – высококодифференцированная аденокарцинома с прорастанием в миометрий на 1/3.*



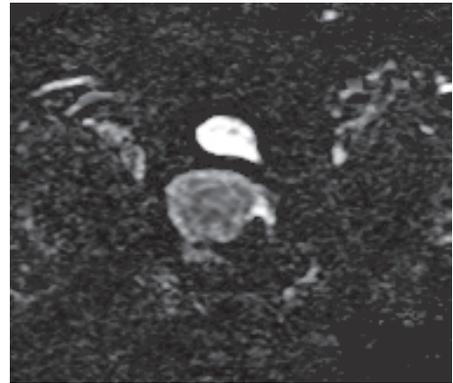
а



б



в



г

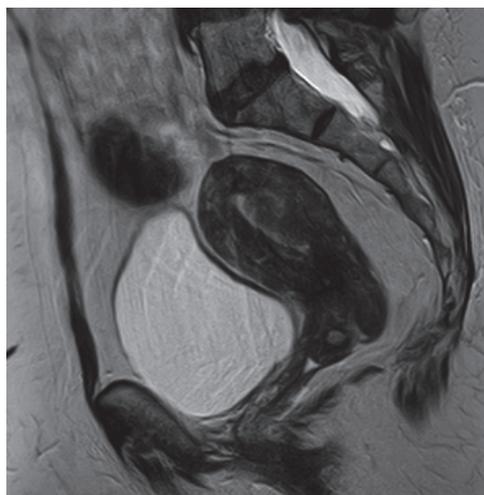
Рисунок 24 – Больная К., 64 года.

Диагноз: ПМЗСН. Рак эндометрия T1bN0M0, IB ст. Рак левого яичника T2cNxM0, IIC ст.

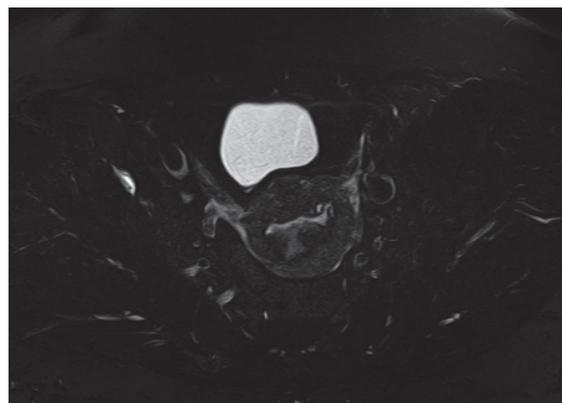
Магнитно-резонансная томография: а – T2 ВИ, сагиттальная плоскость;

б – T2 ВИ, аксиальная плоскость; в – ДВИ,  $b = 800$ ; г – ИКД карта.

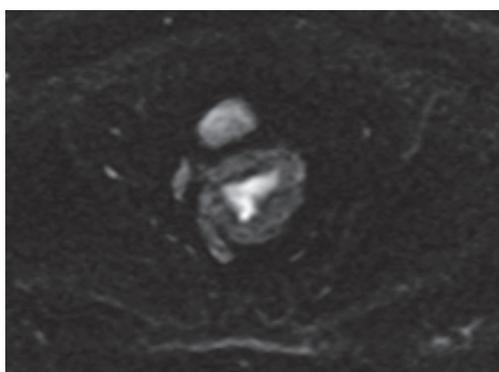
Полость матки расширена с наличием неоднородного, умеренно гипоинтенсивного МР-сигнала на T2 ВИ и T2FatSat ВИ. На изотропных ДВИ, от полости матки, определяется неоднородно гиперинтенсивный МР-сигнал (ограничение диффузии). ИКД срединных структур тела матки  $=1,013-1,036 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ . Предположена инвазия менее  $\frac{1}{2}$  толщины миометрия. ПГИ: аденокарцинома средней степени дифференцировки с прорастанием на  $\frac{2}{3}$  стенки матки.



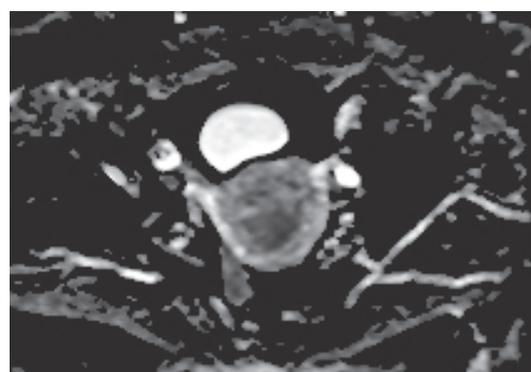
а



б



в



г

Рисунок 25 – Больная Г., 60 лет. Диагноз: ПМЗМН. Рак тела матки T1bN0M0, IB ст.  
Рак левой молочной железы T1N2M0, IIIA ст.

Магнитно-резонансная томография: а – T2 ВИ, сагиттальная плоскость;  
б – T2FatSat ВИ, аксиальная плоскость; в – ДВИ,  $b = 800$ ; г – ИКД карта.

Рак эндометрия с наличием инвазии в миометрий более  $\frac{1}{2}$  толщины миометрия, переходная зона, преимущественно в задних отделах, не дифференцируется (стрелка). ИКД срединных структур тела матки =  $0,936 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с. ПГИ: тело матки – аденокарцинома средней степени дифференцировки с прорастанием в миометрий на 2/3.

Мультипараметрическое МР-исследование позволило диагностировать инвазию ОПЭ при ПМЗН в строму шейки матки у 20 пациенток (25,0%), что соответствовало T2N0M0/II стадии опухолевого процесса ( $n = 18$  при МПМЗН;  $n = 2$  при СПМЗН). Оптимальными при этом были импульсные последовательности T2 ВИ, T2 FatSat ВИ в сагиттальной и аксиальной плоскостях сканирования, перпендикулярно телу и шейке матки. Включение в алгоритм диагностики ДВИ с измерением ИКД позволило в 34,0% случаев более точно диагностировать инвазию ОПЭ в шейку матки (рис. 26).

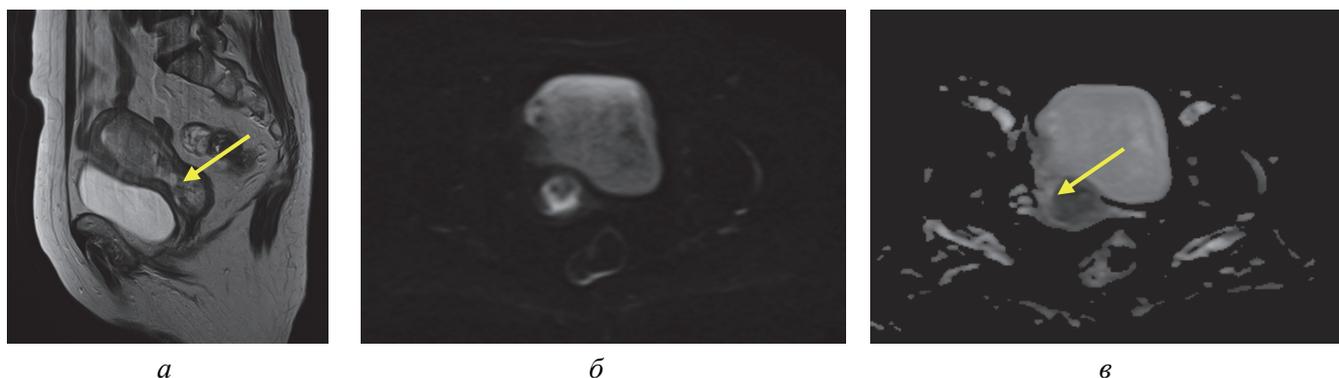


Рисунок 26 – Больная Л., 63 лет. Диагноз: ПМЗН. Рак тела матки, T2N0M0, II ст.

Рак среднеампулярного отдела прямой кишки, T2N0M0, I ст.

Магнитно-резонансная томография: а – T2 ВИ, сагиттальная плоскость;

б – ДВИ,  $b = 800$ ; в – ИКД карта.

Рак эндометрия с наличием инвазии в миометрий на  $\frac{1}{2}$  толщины и распространением процесса на цервикальный канал (стрелки). ИКД =  $0,827 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ . ПГИ: тело матки – железисто-плоскоклеточный рак, Grade III с прорастанием в миометрий на  $\frac{1}{2}$  глубины и распространением на цервикальный канал.

Анализ МР-изображений ОПЭ при ПМЗН с использованием импульсных последовательностей T2 ВИ и T1 ВИ в сагиттальной и аксиальной плоскостях сканирования позволил достоверно исключить инвазию опухоли в серозную оболочку тела матки, опираясь на наличии жировой прослойки между контуром тела матки и окружающими структурами, которая хорошо прослеживалась в виде гиперинтенсивного МР-сигнала. Использование импульсной последовательности T2 FatSat ВИ позволило в 100% исключить инвазию параметральной клетчатки, которая имела характерный МР-сигнал на фоне гипоинтенсивного МР-сигнала от жировой ткани.

Была проведена оценка ИКД срединных структур и миометрия тела матки при ОПЭ при ПМЗН (табл. 26). Средние показатели ИКД срединных структур тела матки с преобладанием мягкотканного компонента имели достоверные различия при стадии T1aN0M0/IA в сравнении со стадиями T1bN0M0/IB и T2aN0M0/IIA опухолевого процесса ( $p = 0,00276$  и  $p = 0,00166$ , соответственно), при T1bN0M0/IB с T2aN0M0/II и T2bN1M0/IIIC достоверных различий не было выявлено ( $p = 0,34026$  и  $p = 0,97729$ , соответственно). Не было выявлено достоверных различий между ИКД срединных структур при опухолевом поражении эндометрия при синхронных ( $0,947 \pm 0,085 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ) и метахронных ( $0,963 \pm 0,142 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ) ПМЗН ( $p = 0,54131$ ).

При наличии дегенеративно-дистрофических изменений злокачественной опухоли эндометрия в виде кистозного ( $n = 4$ ) и геморрагического компонента ( $n = 4$ ) показатели ИКД имели большее значение и составили в среднем  $1,938 \pm 0,189 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ , что достоверно превышало средние показатели ИКД солидного компонента опухоли (ИКД =  $0,961 \pm 0,175 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ) ( $p = 0,00001$ ). Это, вероятнее всего, обусловлено эффектом T2 просвечивания (T2 shine-through), когда зона кистозных

изменений ОПЭ имела гиперинтенсивный сигнал на T2 ВИ, ДВИ и параметрических картах без выявления снижения ИКД (ограничения диффузии).

Таблица 26 – Показатели измеренного коэффициента диффузии структур тела матки при ОПЭ при ПМЗН ( $n = 80$ )

Стадии ОПЭ		Значения ИКД по стадиям ОПЭ при ПМЗН ( $\times 10^{-3}$ мм <sup>2</sup> /с)					
		срединные структуры тела матки			миометрий тела матки	стадии ЗНО	$p$
FIGO	TNM	среднее	максимальное	минимальное	среднее		
IA	T1aN0M0	1,014±0,094	1,162±0,142	0,824±0,139	2,051±0,204	IA, IB	0,00276
IB	T1bN0M0	0,934±0,094	1,193±0,192	0,711±0,094	1,927±0,141	IA, IIА	0,00166
IIА	T2aN0M0	0,901±0,141	1,083±0,138	0,763±0,176	2,012±0,138	IA, IIIС	0,24438
IIIС	T2bN1M0	0,932±0,371	1,125±0,307	0,786±0,308	1,948±0,238	IB, IIА	0,34026
$M \pm m$		0,961±0,175	1,144±0,195	0,780±0,179	2,011±0,180	IB, IIIС	0,97729

Примечание. \*  $p$  – достоверность различий средних показателей ИКД по стадиям.

Показатели ИКД миометрия тела матки при ОПЭ при ПМЗН достоверно не отличались от показателей ИКД миометрия здоровых женщин ( $p = 0,26976$ ) и составили, в среднем,  $2,011 \pm 0,180 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с. Достоверные различия были выявлены между ИКД срединных структур тела матки при ОПЭ и неизменным миометрием ( $p = 0,00001$ ;  $p < 0,05$ ), что позволило предположить степень инвазии опухолевого процесса в миометрий.

Проведен анализ МР-диагностических изображений ОПЭ при ПМЗН ( $n = 80$ ), полученных при проведении оптимизированного МР-протокола с оценкой всех параметрических данных тела матки. При средних показателях ширины срединных структур тела матки  $15,7 \pm 2,0$  мм в 86,1% случаев гистоморфологически был подтвержден ранний рак (T1aN0M0/IA и T1bN0M0/IB). У 5% женщин ранний рак эндометрия был диагностирован при ширине срединных структур более 40 мм. Были выявлены достоверные различия значений ИКД ОПЭ при ПМЗН при сравнении стадии T1aN0M0/IA со стадиями T1bN0M0/IB и T2aN0M0/IIА, а при сравнении T1bN0M0/IB с T2aN0M0/II и T2bN1M0/IIIС достоверных различий выявлено не было. Значения ИКД ОПЭ при синхронных и метакронных полинеоплазиях не имели существенных различий. Достоверные различия значений ИКД срединных структур тела матки при ОПЭ и неизменного миометрия позволило с большей точностью оценить степень инвазии опухолевого процесса в миометрий ( $p = 0,00001$ ).

МР-сигнал ОПЭ при ПМЗН на T2 ВИ, T2 FatSat ВИ в 66,3% случаев был умеренно гипоинтенсивный, в 53,8% – гетерогенный (за счет наличия участков дегенеративно-дистрофических изменений, характерных для опухолей больших размеров). У 1,3% женщин была диагностирована кистозная трансформация ОП с высокими показателями ИКД до  $2,6 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с,

у 31,3% пациенток ОПЭ имело преимущественно солидный характер с показателями ИКД, равными  $1,0-1,6 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ .

Установлены основные МР-признаки ОПЭ при ПМЗН: увеличение толщины срединных структур с наличием гетерогенного МР-сигнала и признаков ограничения диффузии на ДВИ от эндометрия. Использование оптимизированного МР-протокола ЖГО при ПМЗН позволило улучшить информативность МРТ: чувствительность – 91,3%, специфичность – 82,4%, точность – 89,7%, ПЦПР – 96,1%, ПЦОР – 66,7%.

#### **4.3. МР-диагностическое изображение опухолевого поражения шейки матки, влагалища и вульвы при ПМЗН**

В подгруппу N1b по результатам МРТ генитальных органов вошли пациентки с опухолевым поражением шейки матки, влагалища и вульвы при ПМЗН ( $n = 50$ ). В анализ были приняты женщины с гистоморфологически верифицированными ЗНО. Из них опухолевое поражение шейки матки выявлено в 40 случаях (80,0%), влагалища – в 4 (8,0%), вульвы – в 6 (12,0%). В большинстве случаев ( $n = 41$ ; 82,0%) были диагностированы метакронные опухоли ЖГО, синхронных ОП было выявлено 5 случаев (10,0%), сочетанных – 4 (8,0%). Последние были отнесены к метакронным неоплазиям, так как во всех 4 случаях сочетанных ОП ЖГО было выявлено 3 и более опухолей у каждой женщины, в том числе и синхронные и метакронные.

У пациенток подгруппы N1b гистоморфологически ОП были представлены разными вариантами раковых опухолей, но в большинстве случаев ( $n = 45$ ; 90%) был верифицирован плоскоклеточный рак шейки матки, влагалища и вульвы (в связи с чем, они проанализированы в одной подгруппе).

Ранние стадии (T1aN0M0/IA и T1bN0M0/IB) ОПШмВлВу при ПМЗН гистоморфологически были верифицированы в 17 случаях (34,0%). Определение стадии опухолевого процесса по данным МРТ было следующим. Стадии ЗНО T1aN0M0/IA и T1bN0M0/IB в подгруппе N1b достоверно диагностированы с помощью МРТ у 13 женщин (76,5%) ( $p < 0,05$ ). При определении степени инвазии рака эндоцервикса в строму шейки матки у 4 пациенток с раком шейки матки (8,0%), опухолевый процесс у которых был представлен малыми инвазивными формами, возникли трудности, так как на МР-изображениях в режимах T2 ВИ и T2 FatSat ВИ визуализация ОП была затруднена даже с использованием ДВИ. По этой причине в 4 случаях по результатам МРТ было вынесено ложноотрицательное заключение об отсутствии опухолевого поражения. Стадирование опухолевого процесса производилось в соответствии с классификацией Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO, 2009 г.) и по системе TNM 7-го пересмотра (2009 г.).

Сканирование пациенток с опухолевого поражения шейки матки, влагалища и вульвы при ПМЗН проводилось по такому же протоколу, что и был использован при исследовании женщин из здоровой группы (T2 ВИ, T1 ВИ, T2 STIR, DWI). МР-сканирование высокого разрешения в T2 ВИ с жироподавлением или без в плоскостях, выполненных строго перпендикулярно и параллельно длиннику шейки матки, было преимущественным способом для оценки инвазии опухоли в строму шейки матки (при эндофитных формах ЗНО) и оценке параметрия (при экзофитных формах ЗНО).

С целью улучшения визуального МР-изображения тонких стенок влагалища и узких ректовагинального и везиковагинального пространств, протокол томографии был оптимизирован за счет сканирования в строго перпендикулярной плоскости вдоль длинной оси влагалища при умеренной наполненности полости мочевого пузыря. При этом дифференцировка указанных выше анатомических структур улучшилась до 93%. ОПВу лучше дифференцировалось в коронарной и аксиальной плоскостях сканирования. Оптимальными протоколами сканирования для подгруппы N1b во всех случаях были последовательности T2 ВИ, T2 FatSat ВИ и ДВИ с построением параметрических карт (рис. 27). Применение контрастного препарата в данной группе достоверно не улучшало информативность исследования ( $p > 0,063$ ).

По визуальному МР-изображению шейки матки, влагалища и вульвы оценивались следующие обязательные критерии: четкость контуров, интенсивность и гомогенность МР-сигнала, наличие дополнительных структур и инвазии опухоли в окружающие органы и структуры малого таза.

МР-характеристики ОПШмВлВу, выявленные при ПМЗН, и их частота, степень инвазии ОПШм, структура опухолей отражены в табл. 27, 28.

Для достоверного определения стадии опухолевого процесса и динамического мониторинга в ходе лечебных манипуляций на до – и послеоперационных этапах производилось вычисление объема ЗНО генитальных органов. Для этого количественно оценивались размеры ОПШмВлВу по трем взаимно перпендикулярным осям (передне – задний, поперечной и краниокаудальный) с последующим вычислением объема опухоли по формуле

$$V = A \times B \times C \times \pi/6,$$

где  $A$ ,  $B$  и  $C$  – размеры опухоли в трех ортогональных плоскостях. Полученные МР-данные позволили диагностировать злокачественные новообразования на самых ранних стадиях опухолевого процесса (табл. 29).

В большинстве случаев ( $n = 19$ ; 38,0%) полученные при МР-исследовании количественные средние значения объема ОПШмВлВу, равные  $5,5 \pm 0,5 \text{ см}^3$ , гистоморфологически соответствовали T1aN0M0/IA–T2aN0M0/IIA стадиям опухолевого поражения ( $p = 0,00001$ ). При больших значениях объема ОП ЖГО в подгруппе N1b ( $V > 31 \text{ см}^3$ , диапазон  $43,5–127,8 \text{ см}^3$ ) достоверно чаще были выявлены IIIB–IVА T3–T4 стадии опухолевого процесса – у 8 пациенток из 10 (80,0%) ( $p = 0,00638$ ).

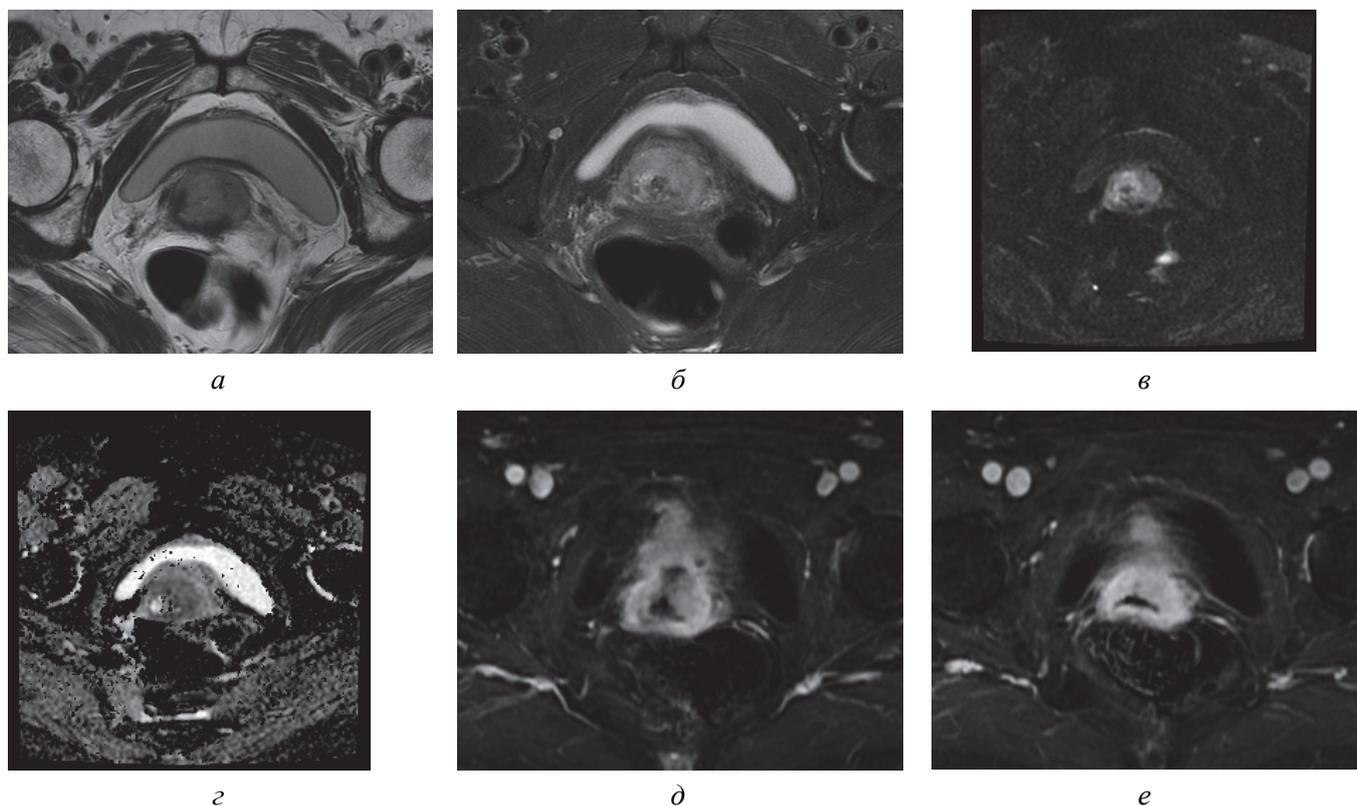


Рисунок 27 – Больная К., 41,7 года. Диагноз: ПМЗМН. Рак шейки матки T1bN0M0, 1B ст.  
 (в анамнезе 4 года назад рак молочной железы T2N1M0, 2 ст., ПГИ: инфильтративно-дольковый рак).  
 Магнитно-резонансная томография: а – T2 ВИ, аксиальная плоскость;  
 б – T2 FatSat ВИ, аксиальная плоскость; в – ДВИ,  $b = 800$ ; г – ИКД карта;  
 д, е – T1 FatSat ВИ с в/в контрастированием, аксиальная плоскость.

В шейке матки, преимущественно в левых отделах, определяется объемное образование, умеренно гиперинтенсивное на T2 ВИ, T2 FatSat ВИ относительно стромы шейки матки, распространяющееся на всю толщину стромы (инвазия более 5 мм). На ДВИ и ИКД карте определяется характерный МР-сигнал ограничения диффузии. ИКД =  $0,941 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ . На постконтрастных сканах определяется интенсивное контрастирование стромы шейки матки в артериальную и венозную фазы контрастирования. ПГИ: плоскоклеточный неороговевающий рак с инвазией на всю глубину.

Таблица 27 – Анализ МР-исследования генитальных органов при ОПШМВлВу при ПМЗН (n = 50)

Локализация ОП	Стадия ОП		Размеры ОП, мм			Количество пациентов	
	FIGO	TNM	сагиттальный	поперечный	вертикальный	абс.	%
Шейка матки	IA	T1aN0M0	31,0±2,6	29,6±4,7	32,9±4,4	7	14,0
	IB	T1bN0M0	31,9±1,8	38,0±2,7	31,4±1,4	9	18,0
	IIA	T2aN0M0	28,6±1,4	28,5±3,4	27,5±3,4	10	20,0
	IIB	T2bN0M0	33,5±0,5	25,0±2,0	34,0±3,0	2	4,0
	IIIA	T3aN0M0	34,0±0,0	27,0±0,0	37,0±0,0	1	2,0
	IIIB	T1bN1M0	38,6±1,8	43,3±4,1	51,1±1,6	3	6,0
		T2bN1M0				4	8,0
		T3bN1M0				3	6,0
IVA	T4N0M0	45±0,0	55±0,0	57±0,0	1	2,0	
Влагалище	IIA	T2aN0M0	25,0±0,7	13,8±0,8	19,0±0,4	4	8,0
Вульва	IB,IIA,IIB	T1b,2a,3bN0M0	26,3±4,1	13,2±1,5	25,8±2,5	6	12,0

Таблица 28 – Оценка инвазии опухоли шейки матки при ПМЗН ( $n = 40$ )

Инвазия ОП ( $n = 40$ )	Количество пациенток	
	абс.	%
В строму шейки матки		
< 5 мм	7	17,5
> 5 мм	12	30,0
В параметрий	10	25,0
В тело матки	9	22,5
Во влагалище	1	2,5
В окружающие органы	1	2,5

Таблица 29 – Соответствие объема ОПШМВлВу при ПМЗН стадиям опухолевых процессов

Объем опухоли, см <sup>3</sup>	M±m (см <sup>3</sup> )	Стадии ОП**							Всего	p
		T1a N0M0/IA	T1b N0M0/IB	T2a N0M0/IIA	T2b N0M0/IIB	T3a N0M0/IIIA	T1b,T2b N1M0/T3b N0M0/IIIB	T4 N0M0/IVA		
< 10	5,5±0,5*	4	2	13	-	-	2	-	21	0,00001
11-20	15,9±1,0	2	3	1	2	1	1	-	10	0,00001
21-30	24,7±0,4	-	5	1	-	-	3	-	9	0,00011
> 31	56,6±8,7	1	-	1	-	-	7	1	10	0,00638
Всего	31,3±1,1	7	10	16	2	1	13	1	50	

Примечания. \* p – достоверность ширины срединных структур тела матки; \*\* – TNM (7-й пересмотр)/FIGO, UICC, 2009 г.

Определение объема ОПШМВлВу при ПМЗН по МР-томографическому изображению в зависимости от стадии опухолевого процесса в 12 случаях (24,0%) позволило улучшить диагностику ранних стадий (T1aN0M0/IA; T1bN0M0/IB) ( $p = 0,00882$ ).

Анализ стандартного визуального МР-томографического изображения ОПШМ на T2 ВИ, T2 FatSat ВИ в T1a, T1b, T2a стадиях опухолевого процесса в 8 случаях вызвал затруднение ввиду малого объема и солидного характера опухоли, а также из-за отсутствия явных МР-признаков инвазии, вследствие чего она была занижена. Это также связано с малой толщиной опухоли, компрессией стромы шейки матки. Использование ДВИ с оценкой качественных и количественных параметров в 4 случаях позволило избежать ошибки в стадировании и верифицировать опухолевое поражение. Дифференциация ОПШМВлВу на T2N0M0/II стадии опухолевого процесса не вызывала затруднений, так как размер опухоли превышал 10 мм и она имела умеренно гиперинтенсивный МР-сигнал на T2 ВИ и T2 FatSat ВИ, что давало возможность отграничить опухоль от гипоинтенсивной стромы шейки матки и здоровых тканей. На T1 ВИ интенсивность сигнала опухоли в 93% случаев соответствовала мышечной

ткани и была гипоинтенсивной (рис. 28). Последующее применение внутривенного болюсного контрастирования считалось нецелесообразным, так как качество изображения существенно не улучшалось.

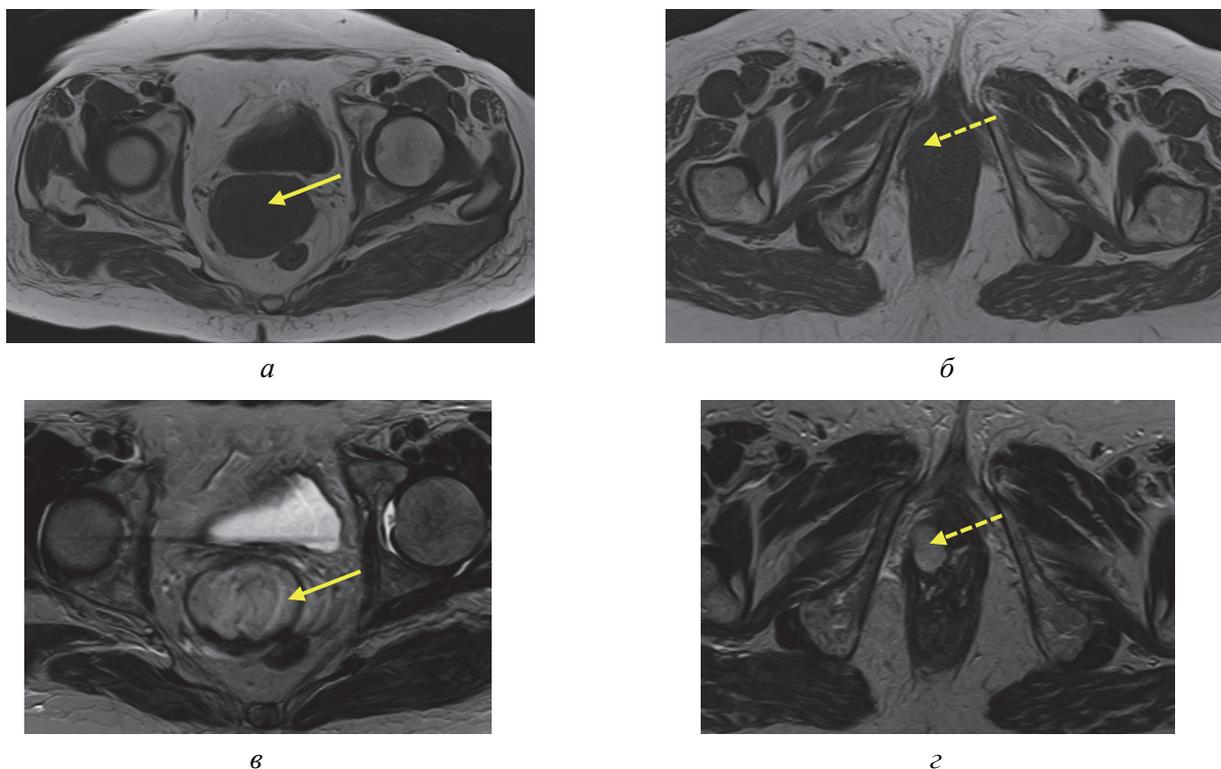


Рисунок 28. Больные Я., 77 лет и К., 76 лет. Диагноз: ПМЗСН. Рак шейки матки T1bN0M0, ст.1B.

Рак нижней трети влагалища T2NxM0, ст. II.

Магнитно-резонансная томография: а, б – T1 ВИ, аксиальная плоскость,  
в, г – T2 ВИ, аксиальная плоскость.

*Опухолевые массы шейки матки (стрелка) (а), влагалища (пунктирная стрелка) (б) на T1 ВИ практически изоинтенсивны строме шейки матки и соответствуют интенсивности МР-сигнала ягодичных мышц, умеренно гиперинтенсивны на T2 ВИ (в, г), указаны стрелками. ПГИ: шейка матки – саркома; влагалище – плоскоклеточный рак.*

Анализ МР-диагностических изображений позволил диагностировать инвазию ОПШм в параметрий в 10 случаях (20,0%), в тело матки – в 9 (18,0%). В 1 (2,0%) случае было диагностировано распространение ОПВл в паракольпийную клетчатку. Для этого в алгоритме МР-исследования обязательно использовались последовательности T2 ВИ, T2 FatSat ВИ, ориентированные перпендикулярно зоне интереса, на которых хорошо прослеживалось стромальное кольцо шейки матки, наружный контур стенки влагалища. Обязательность использования этих последовательностей с подавлением МР-сигнала от жировой ткани обусловлено тем, что контуры гиперинтенсивной опухоли дифференцировались намного четче (82%) на фоне гипоинтенсивной жировой ткани. Использование указанных выше

последовательностей, а также T1 ВИ в аксиальной плоскости сканирования, позволили в 1 случае (2,0%) выявить инвазию опухолевого процесса шейки матки в мочевой пузырь (рис. 29).

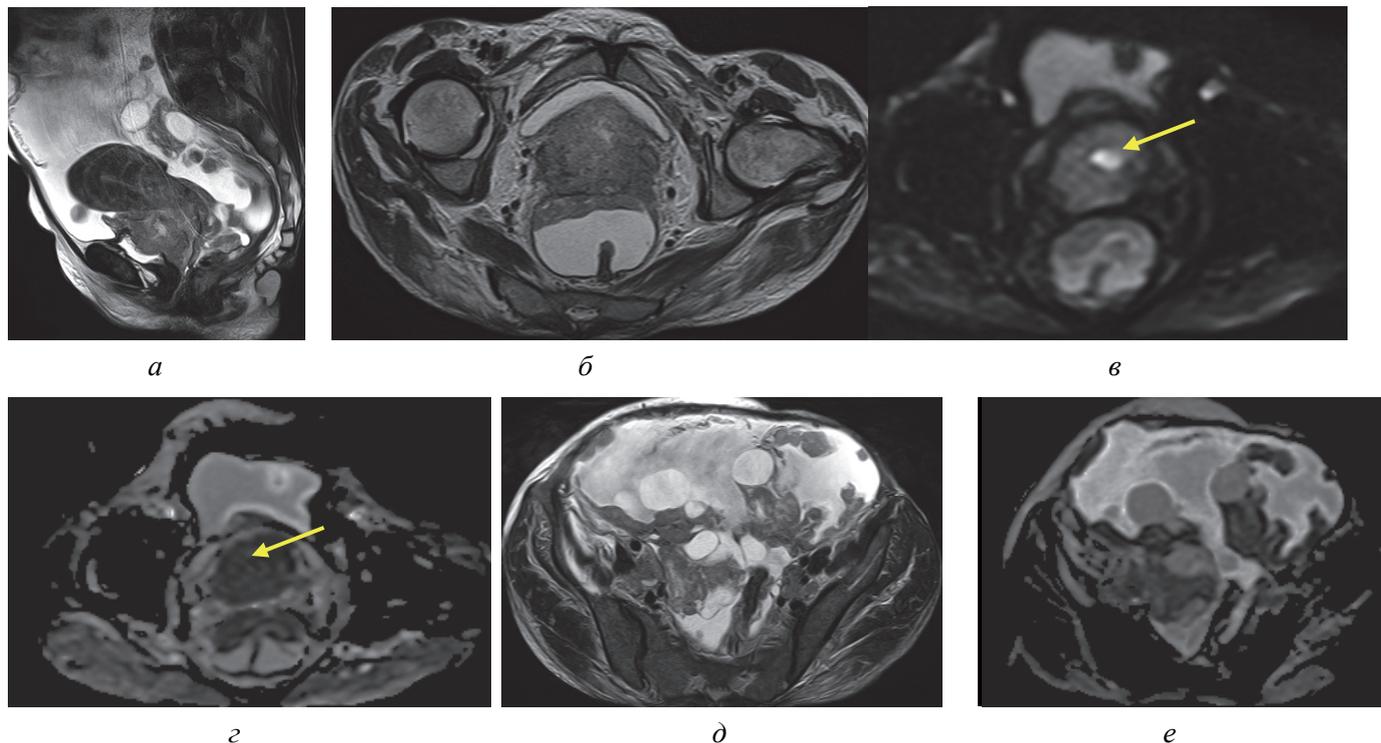


Рисунок 29 – Больная Р., 40 лет. Диагноз: ПМЗСН. Рак шейки матки с переходом на тело матки с вовлечением средней трети влагалища и мочевого пузыря T4N1M0, ст. IVA.

Рак яичников T3cNxM1, ст. IV. Магнитно-резонансная томография:

а – T2 ВИ, сагиттальная плоскость; б – T2 ВИ, аксиальная плоскость; в – ДВИ,  $b = 800$ ;

г – ИКД-карта; д – T2 ВИ, аксиальная плоскость; е – ИКД-карта.

Опухолевое образование шейки матки с наличием инвазии в тело матки (стрелки), верхнюю и среднюю треть влагалища, мочевого пузыря. Яичники представлены с обеих сторон кистозно-солидными образованиями. Канцероматоз тазовой и абдоминальной брюшины. Асцит. ИКД опухоли шейки матки  $0,663-1,028 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ .; ИКД солидной части опухолей яичников  $0,927-1,279 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ . ПГИ: шейка матки – плоскоклеточный неороговевающий рак G II.; яичники – серозная карцинома яичников Low grade.

Полученные МР-изображения ЖГО позволили диагностировать первичное ОПВл в 4 случаях (8,0%) и вторичное ОПВу в 6 случаях (12,0%). ОПВл и ОПВу имели ограниченный характер поражения и были локализованы в одном анатомическом органе, что представлено ниже клиническими случаями (рис. 30–31).

Результаты анализа МР-томограмм с обязательным включением в протокол исследования последовательности ДВИ с оценкой ИКД здоровых и пораженных опухолью структур ЖГО (шейки матки, влагалища и вульвы) показаны в табл. 30. В зависимости от стадии опухолевого процесса количественные значения ИКД опухолей имели достоверно меньшие значения, чем таковые здоровых структур органов ( $p < 0,00001$ ). В 7 случаях (14,0%) количественные значения

ИКД сохраненной стромы шейки матки (хотя при этом МР-томографически визуально определялись ранние признаки опухолевого поражения T1aN0M0/IA и T1bN0M0/IB) достоверно не отличались от показателей ИКД неизменной стромы шейки матки ( $2,183 \pm 0,342 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ) ( $p = 0,857468 - 0,859534$ ). В остальных 10 случаях достоверные различия были выявлены между ИКД ОПШ матки при ПМЗН и неизменной стромой шейки матки при T1aN0M0/IA и T1bN0M0/IB ( $p = 0,00001$ ), что позволило более точно предположить степень инвазии опухолевого процесса в строму шейки матки и улучшить диагностику ранних стадий на 20,0%.

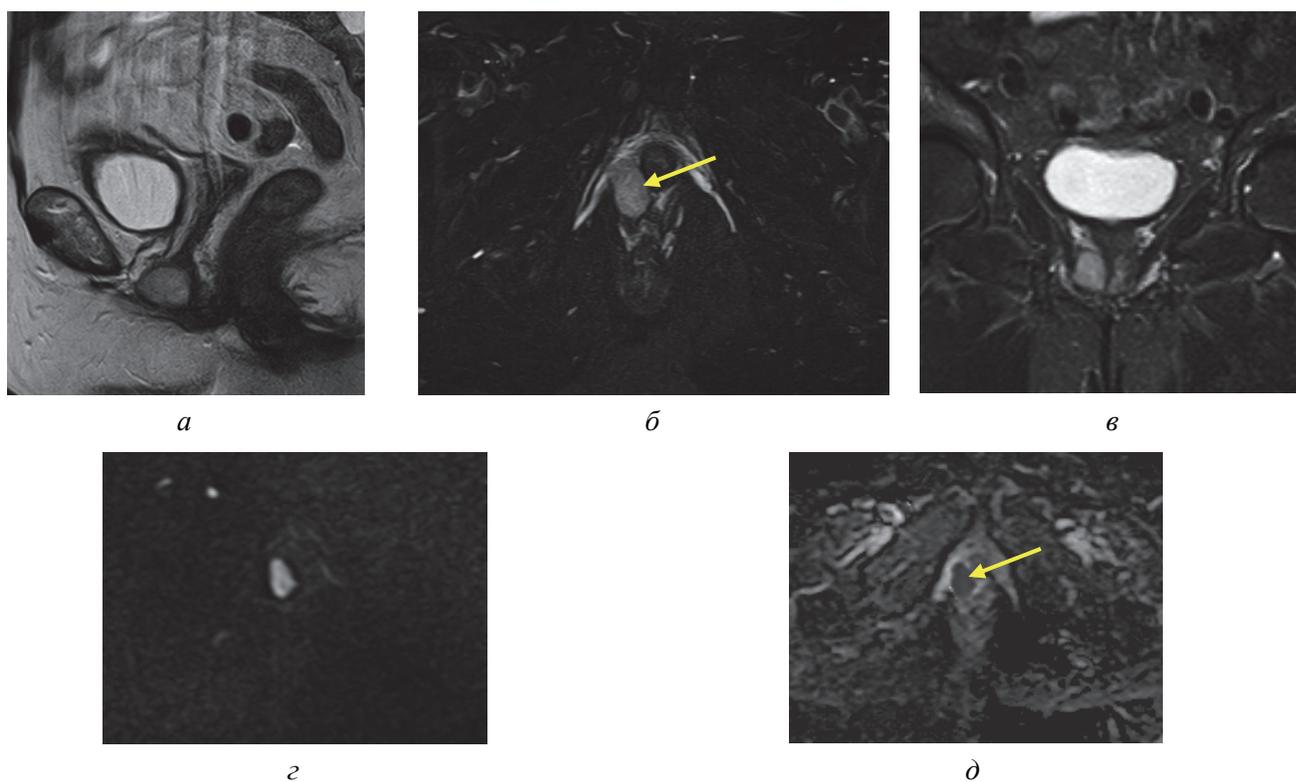


Рисунок 30 – Больная К., 76 лет. Диагноз: ПМЗМН. Рак нижней трети влагалища T2NxM0, ст. II.

Магнитно-резонансная томография: а – T2 ВИ, сагиттальная плоскость;

б – T2 ВИ, аксиальная плоскость; в – T2FatSat ВИ, коронарная плоскость;

г – ДВИ,  $b = 800$ ; д – ИКД карта.

В нижней трети влагалища, в правых отделах, определяется солидное образование с наличием инфильтрации паравагинальной клетчатки (стрелки). Мышечная стенка влагалища в правых отделах не прослеживается. На ДВИ и ИКД карте определяется характерный МР-сигнал ограничения диффузии. ИКД =  $0,941 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ . ПГИ: плоскоклеточный рак.

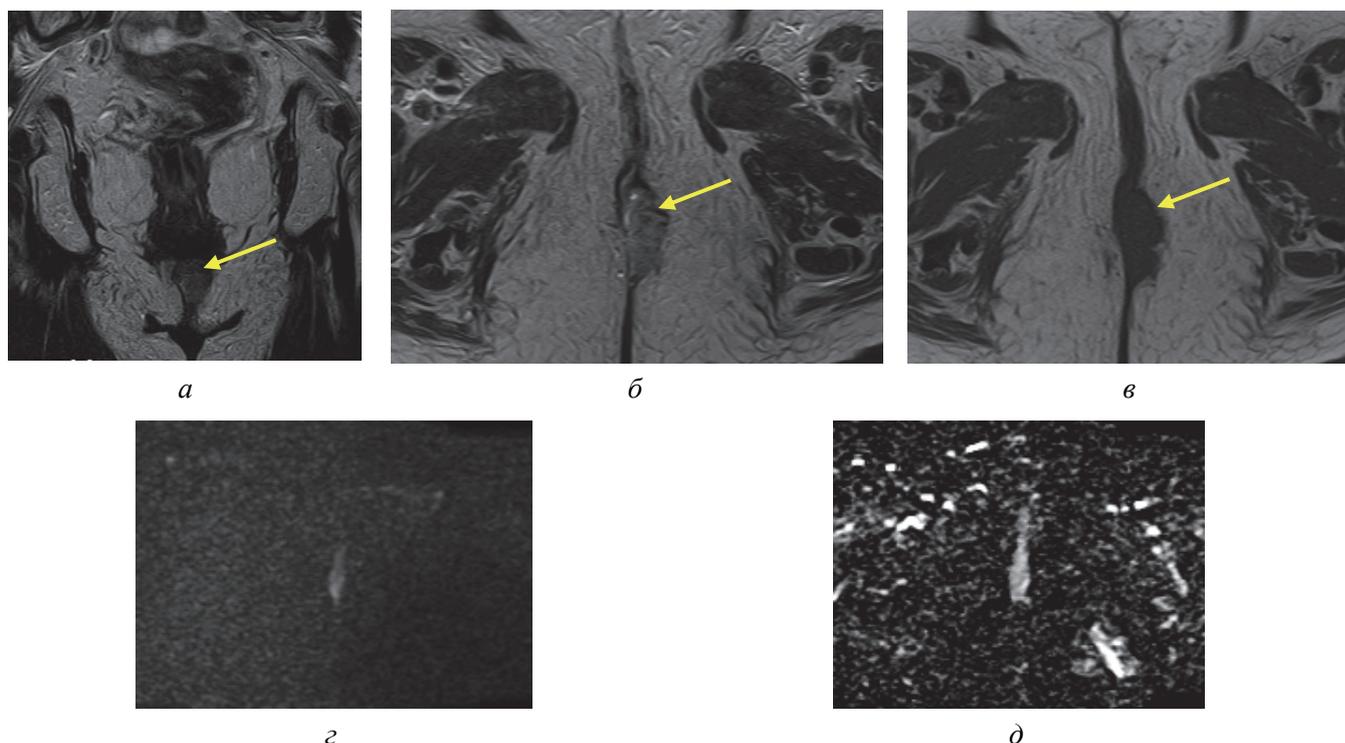


Рисунок 31 – Больная Н., 73,1 года. Диагноз: ПМЗМН. Рак вульвы T1b2N1M0, ст. III (выявлена через 5,3 года после рака желудка T1bN0M0, ст.I).

Магнитно-резонансная томография: а – T2 ВИ, коронарная плоскость;  
 б – T2 ВИ, аксиальная плоскость; в – T1 ВИ, аксиальная плоскость;  
 з – ДВИ, b = 800; д – ИКД карта.

В области левой половой губы определяется узловое образование неправильной формы с неровными контурами (стрелки), размерами 42×18 мм на фоне инволютивных изменений органов малого таза. На ДВИ и ИКД карте определяется характерный МР-сигнал ограничения диффузии. ИКД =  $0,965 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ . ПГИ: плоскоклеточный рак.

Таблица 30 – Показатели измеряемого коэффициента диффузии структур шейки матки, влагалища и вульвы при ОПШМВлВу при ПМЗН (n = 50)

Стадии ОП		Средние значения ИКД по стадиям ОП шейки матки, влагалища и вульвы при ПМЗН ( $\times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ), M±m					
		структуры шейки матки		влагалище	вульва	сравниваемые стадии ЗНО	p
FIGO	TNM	опухоль	непораженная строма шейки матки				
IA	T1aN0M0/IA	1,072±0,131	2,199±0,231	-	-	IA и IB	0,52233
IB	T1bN0M0/IB	1,083±0,165	2,168±0,211	-	1,082±0,123	IB и IIIA вульва	0,42397
IIA	T2aN0M0/IIA	1,008±0,119	-	0,883±0,060	1,075±0,142	IA и IIA	0,00128
IIIB	T2bN0M0/IIIB	0,996±0,258	-	-	-	IB и IIIB	0,00003
IIIA	T3aN0M0/IIIA	0,898±0,122	-	-	1,054±0,143		
IIIB	T1bN1M0/IIIB	0,866±0,135	-	-	-	IB и IIIB	0,00001
	T2bN1M0/IIIB						
	T3bN0M0/IIIB						
IVA	T4N0M0/IVA	0,893±0,171	-	-	-	IA и IVA	0,00010
	ср. значение	0,974±0,157		0,883±0,060	1,070±0,136		

Примечание. \* p – достоверность различий средних показателей ИКД по стадиям.

В большинстве случаев при ОПШм (60%) с увеличением стадии опухолевого процесса показатели ИКД имели достоверно меньшие значения, чем ранние стадии, соответственно при T1aN0M0/IA и T1bN0M0/IB они были равны  $1,072 \pm 0,131 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  и  $1,083 \pm 0,165 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ , соответственно; а при ПА –  $1,008 \pm 0,119 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  ( $p = 0,00128$ ), при ПВ –  $0,996 \pm 0,258 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  ( $p = 0,00003$ ), при ПШВ –  $0,866 \pm 0,135 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  ( $p = 0,00001$ ). При всех диагностированных стадиях опухолевого процесса вульвы (IB, ПА, ПШВ) достоверных различий в показаниях ИКД не было выявлено ( $p = 0,42397$ ).

ОПШмВлВу при ПМЗН с наличием умеренно выраженных дегенеративно-дистрофических изменений в опухоли было диагностировано у 7 (14,0%) женщин. Достоверных различий между ИКД указанного типа опухоли (ИКД =  $0,963 \pm 0,191 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ) и средним значением ИКД солидного компонента опухоли подгруппы N1b (ИКД =  $0,976 \pm 0,118 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ) выявлено не было ( $p = 0,41449$ ).

При использовании ДВИ с построением ИКД-карт достоверных МР-отличий между синхронными опухолями и метастатическим поражением ЖГО выявлено не было ( $p = 0,98071$ ).

Дополнение протокола МРТ вычислением объема опухолевого процесса шейки матки, влагалища и вульвы при ПМЗН по МР-томографическому изображению позволило улучшить диагностику ранних стадий в 24,0% случаев ( $p = 0,00882$ ), а анализ ИКД улучшил раннюю диагностику ОПШмВлВу при ПМЗН на 20,0% ( $p = 0,00001$ ). При этом меньшее значение объема опухолевого процесса соответствовало его ранним стадиям ( $p = 0,00001$ ), а меньшие значения ИКД в 60% случаев соответствовали более поздним стадиям ОПШмВлВу при ПМЗН. Дополнение оптимизированного МР-протокола режимом ДВИ и подсчетом ИКД позволило улучшить диагностику ОПШмВлВу в 76,5% случаев.

Основными МР-симптомами ОПШмВлВу при ПМЗН являлись: расширение срединных структур шейки матки за счет наличия умеренно гиперинтенсивного на T2 ВИ относительно стромы шейки матки объемного образования с МР-признаками ограничения диффузии на ДВИ, а также наличие дополнительных структур с указанными МР-характеристиками во влагалище и вульве. Использование режима ДВИ с ИКД в оптимизированном протоколе сканирования ОПШмВлВу при ПМЗН позволило добиться улучшения информативности метода: чувствительность – 92,0 %, специфичность – 85,7%, точность – 90,6%, ПЦПР – 95,8%, ПЦОР – 75,0%.

#### **4.4. МР-диагностическое изображение опухолевого поражения яичников при ПМЗН**

Проведен комплексный анализ результатов МРТ в подгруппе пациенток с ОПЯ при ПМЗН (N1c;  $n = 49$ ) с гистоморфологически верифицированными диагнозами. С помощью МРТ из общего числа больных с ОПЯ у 34 пациенток (69,4%) диагностированы метасинхронные, у 11 – (22,4%) синхронных, у 4 (8,2%) – сочетанных опухоли. Первичное злокачественное опухолевое

поражение яичников было выявлено у 25 (51,0%) женщин, вторичное – у 24 (49,0%). Двустороннее ОПЯ диагностировано в 26 (53,1%) случаях, одностороннее справа/слева – в 16 (32,7%)/8 (16,3%), соответственно. Всего диагностировано 76 злокачественных опухолевых образований придатков в подгруппе N1c.

ОПЯ при ПМЗН в 20 (40,8%) случаях МР-томографически диагностировано на T3aN0M0/IIA, T2cN1M0/IIIC и T3cN0-x-1M0/IIIC стадиях опухолевого процесса, в 16 (32,7%) – на T1N0-xM0 ( $p = 0,40590$ ).

Оптимальными режимами сканирования для подгруппы N1c были импульсные последовательности T2 ВИ и T2 FatSat ВИ (с подавлением сигнала от жировой ткани), для исключения геморрагического компонента опухоли использовались программы T1 ВИ или T1 FatSat ВИ. Диагностированные при ОПЯ МР-характеристики и их частота отражены в табл. 31, 32.

Таблица 31 – Размеры опухолей яичников при ПМЗН по данным МР-исследования ( $n = 49$ )

Стадия ОП		Размеры ОП, мм				Количество пациенток	
		правый яичник		левый яичник			
FIGO	TNM	сагиттальный	поперечный	сагиттальный	поперечный	абс.	%
IA	T1aN0M0	141±0,0	96±0,0 (1)	-	-	1	2,0
IB	T1bN0-xM0	77,9±18,3	67,0±25,4 (4)	43,1±0,0	31,8±0,0 (1)	4	8,2
IC	T1cN0M0	42,4±4,5	30,4±3,3 (11)	38,7±4,7	30,0±3,1(9)	11	22,5
	<b>T1</b>	<b>55,2±6,6</b>	<b>44,6±8,1 (16)</b>	<b>39,1±4,4</b>	<b>30,2±3,0(10)</b>	<b>16</b>	<b>32,7</b>
IIA	T2aN0M0	87,3±7,7	74,7±5,3 (3)	35,5±0,5	37,1±1,0 (2)	3	6,1
IIb	T2bN0M0	74,8±16,9	97,5±25,7 (4)	53,3±1,3	76,0±12,3 (4)	8	16,3
IIc	T2cN0-xM0	-	-	34,9±1,0	27,7±2,9 (2)	2	4,1
	<b>T2</b>	<b>80,1±9,8</b>	<b>87,7±14,6 (7)</b>	<b>43,1±3,1</b>	<b>46,5±10,0 (8)</b>	<b>13</b>	<b>26,5</b>
IIIA	T3aN0M0	42,1±0,9	24,6±2,5 (2)	52,6±6,4	37,1±5,0 (2)	2	4,1
IIIC	T2cN1M0	-	-	32,8±0,0	33,6±0,0 (1)	1	2,0
	T3cN0-x-1M0	55,3±6,5	56,5±6,4 (17)	51,8±3,4	58,0±7,4 (13)	17	34,7
	<b>T3</b>	<b>54,1±5,7</b>	<b>52,5±6,2(19)</b>	<b>52,0±2,9</b>	<b>54,5±6,6 (16)</b>	<b>20</b>	<b>40,8</b>

Таблица 32 – МР-характеристика структуры ОПЯ при ПМЗН

Характеристика ОПЯ		Яичники			
		правый ( $n = 42$ )	левый ( $n = 34$ )	всего ( $n = 76$ )	
		абс.	абс.	абс.	%
Структура опухоли	гетерогенная	42	34	76	100
	с преобладанием солидного компонента	5	1	6	7,9
	с преобладанием кистозного компонента	3	3	6	7,9
	кистозно-солидная	34	30	64	84,2
Содержимое кистозного компонента	однородное серозное	8	5	13	17,1
	гетерогенное (геморрагическое, седиментация)	30	27	57	75
	пристеночные папиллярные разрастания	17	13	30	39,5
Контур опухоли	равномерные	21	17	38	50
	неравномерные	20	16	36	47,4

С помощью МРТ производилась количественная оценка размеров ОПЯ при ПМЗН. Оптимальной для этого была аксиальная плоскость сканирования, позволявшая во всех случаях оценить сагиттальный и поперечный размеры опухолевых образований яичников. Оценка вертикального размера ОПЯ была затруднительна в 20,4% случаях ввиду больших размеров опухолей, контуры которых выходили за пределы зоны сканирования, что встречалось при всех стадиях опухолевого процесса.

Средние размеры ОП правых придатков при T1 ( $55,5 \pm 6,6$  мм ( $n = 16$ ; 38,1%)) были несколько больше, чем левых ( $39,1 \pm 4,4$  мм ( $n = 10$ ; 29,4%)) ( $p = 0,05012$ ); во всех яичниках достоверно был подтвержден ранний рак (T1aN0M0/IA; T1bN0-xM0/IB; T1cN0M0/IC) ( $p = 0,00064$ ), но при этом не выявлено достоверных различий зависимости ранних стадий опухолевого процесса от размеров ЗНО ( $p = 0,90039$ ). При ранних формах ОПЯ максимальные размеры образований достоверно чаще встречались в диапазоне 21–40 мм, а на поздних стадиях – в диапазоне 41–60 мм ( $p < 0,05$ ) (табл. 33).

Таблица 33 – Соответствие максимального размера ОПЯ при ПМЗН стадии опухолевого процесса

Яичник	Размеры max, мм	M±m	Стадия ОП**			Всего	
			T1a, b, c N0-xM0/ IA,B,C	T2a, b, c N0-xM0/ IIA,B,C	T2cN1M0/ T3a, cN0-xM0/ IIIA,C		
Правый	до 20	14,8±0,0	1	-	-	1	
	21-40	31,6±1,7	6	1	6	13	
	41-60	53,4±2,0	5	-	9	14	
	61-80	72,7±0,3	-	1	2	3	
	81-100	92,7±0,8	1	5	1	8	
	>101	116,4±12,3	2	-	1	3	
	Всего**			16 / 38,1%	7 / 16,7%	19 / 45,2%	42
Левый	до 20	17±0,0	1	-	-	1	
	21-40	35,4±1,1	5	4	3	12	
	41-60	51,2±1,5	4	4	10	18	
	61-80	65,2±1,5	-	-	3	3	
	Всего**			10 / 29,4%	8 / 23,5%	16 / 47,1%	34

Примечание\*\* – TNM (7-й пересмотр)/FIGO, UICC, 2009 г. \*\* – в строке «Всего» через косую черту указаны доли (%) от общего количества диагностированных опухолей в правом ( $n = 42$ ) и левом яичнике ( $n = 34$ ).

Проведение МР-сканирования ОПЯ при ПМЗН с использованием таких последовательностей, как T2 ВИ и T2 FatSat ВИ, не вызывало затруднений в диагностировании кистозного компонента опухолей яичников ( $n = 70$ ; 92,1%), которые имели гиперинтенсивный МР-сигнал в указанных режимах. Частота встречаемости кистозно-солидных ОПЯ при ПМЗН ( $n = 64$ ; 84,2%) была достоверно выше других типов опухолей ( $n = 12$ ; 15,8%) ( $p < 0,05$ ).

Гетерогенная структура кистозного содержимого ( $n = 57$ ; 75,0%), в том числе и с геморрагическим компонентом ( $n = 15$ ; 19,7%), превалировала над серозным ( $n = 13$ ; 17,1%). Проведение T1 ВИ и T1 FatSat ВИ в аксиальной плоскости сканирования не вызывало трудности в дифференциации геморрагического компонента ОПЯ при ПМЗН, который проявлялся наличием гиперинтенсивного МР-сигнала в структуре опухоли (рис. 32).

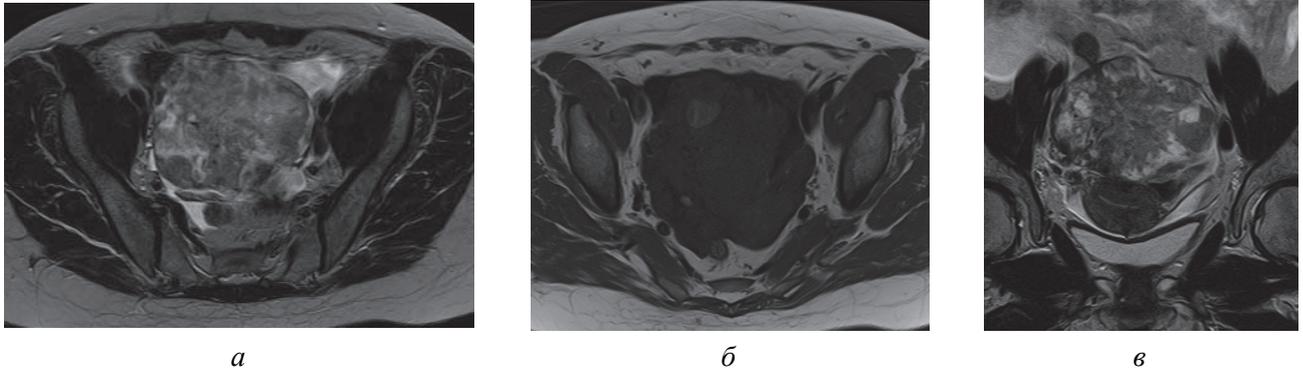


Рисунок 32 – Больная А., 48 л. Диагноз: ПМЗН. Рак яичников T3cNxM0, ст. ПС  
(через 18 лет после диагностированной лимфомы Ходжкина).

Магнитно-резонансная томография: а – T2 ВИ, аксиальная плоскость;  
б – T1 ВИ, аксиальная плоскость; в – T2 ВИ, коронарные плоскость.

В обоих яичниках определяются кистозно-солидные образования с преобладанием солидного компонента, с неровными контурами, с наличием зон геморрагического пропитывания, размерами: справа 98×96×77мм., слева 60×42×48 мм. Выпот в брюшной полости. ПГИ: аденокарцинома средней степени дифференцировки.

Анализ МР-изображений ОПЯ при ПМЗН в 5 (10,2%) случаях привел к вынесению ложноотрицательных заключений об отсутствии опухолевого поражения. На фоне наличия опухоли небольших размеров (до 20 мм) и преобладания солидного компонента при использовании импульсных последовательностей T2 ВИ, T2 FatSat ВИ и T1 ВИ имелись трудности в диагностировании опухолевого поражения придатков, так как опухоль имела, преимущественно гипоинтенсивный однородный МР-сигнал в указанных режимах. Включение в протокол МР-сканирования ДВИ позволило в 90% случаев заподозрить ОП придатков и в последующем гистоморфологически достоверно подтвердить T2aN0M0/IIA, T1cN0M0/IC и T3cN1M0/IIIС стадии опухолевых процессов (рис. 33).

У 2 (4,1%) пациенток с синхронными ПМЗН применяя оптимизированный МР-томографический протокол сканирования было высказано предположение о наличии метастатического поражения яичников при лейомиосаркоме шейки матки и аденокарциноме тела матки. Использование ДВИ и подсчет ИКД выявили ограничение диффузии от указанных выше образований. В последующем гистоморфологически в первом случае был диагностирован серозный папиллярный рак яичников T3aNxM0/IIA, во втором случае – аденокарцинома умеренной степени дифференцировки правого яичника T3cN0M0/IIIС (рис. 34, 35).

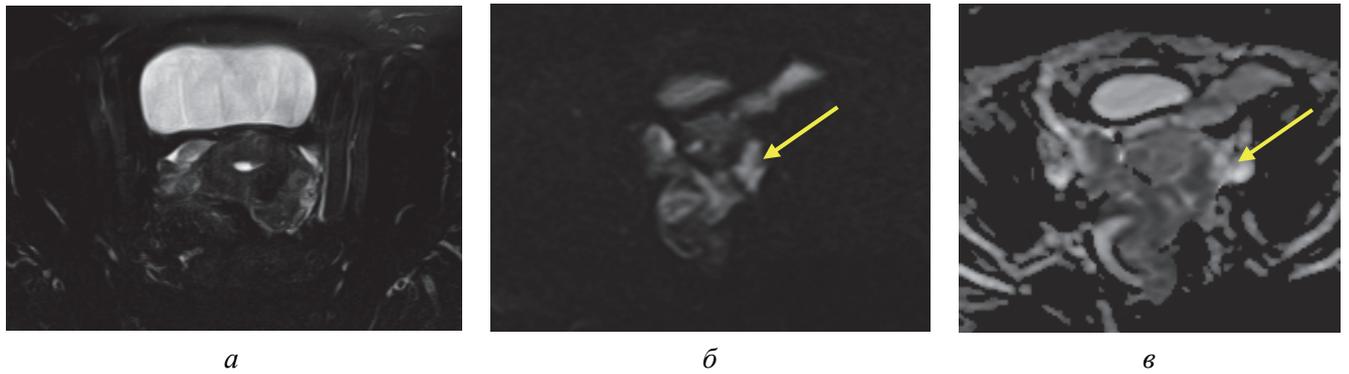


Рисунок 33 – Больная Б., 62 года. Диагноз: ПМЗМН. Рак яичников T3cN1M0, ст. IIIС.  
(в анамнезе рак молочной железы T2aN0M0, ст. ПА 17 лет назад).

Магнитно-резонансная томография: а – T2FatSat ВИ, аксиальная плоскость;  
б – ДВИ,  $b = 800$ ; в – ИКД-карта.

В области придатков, с обеих сторон, дифференцируются солидные образования с нечеткими неровными контурами, преимущественно гипointенсивного МР-сигнала на T2 ВИ, T2 FatSat ВИ с наличием гиперинтенсивного МР-сигнала на изотропных ДВИ изображениях и гипointенсивного на ИКД картах.

Среднее значение ИКД правого яичника  $1,187 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ; левого  $0,891 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ . ПГИ: серозный папиллярный рак яичников с солидизацией, G III.

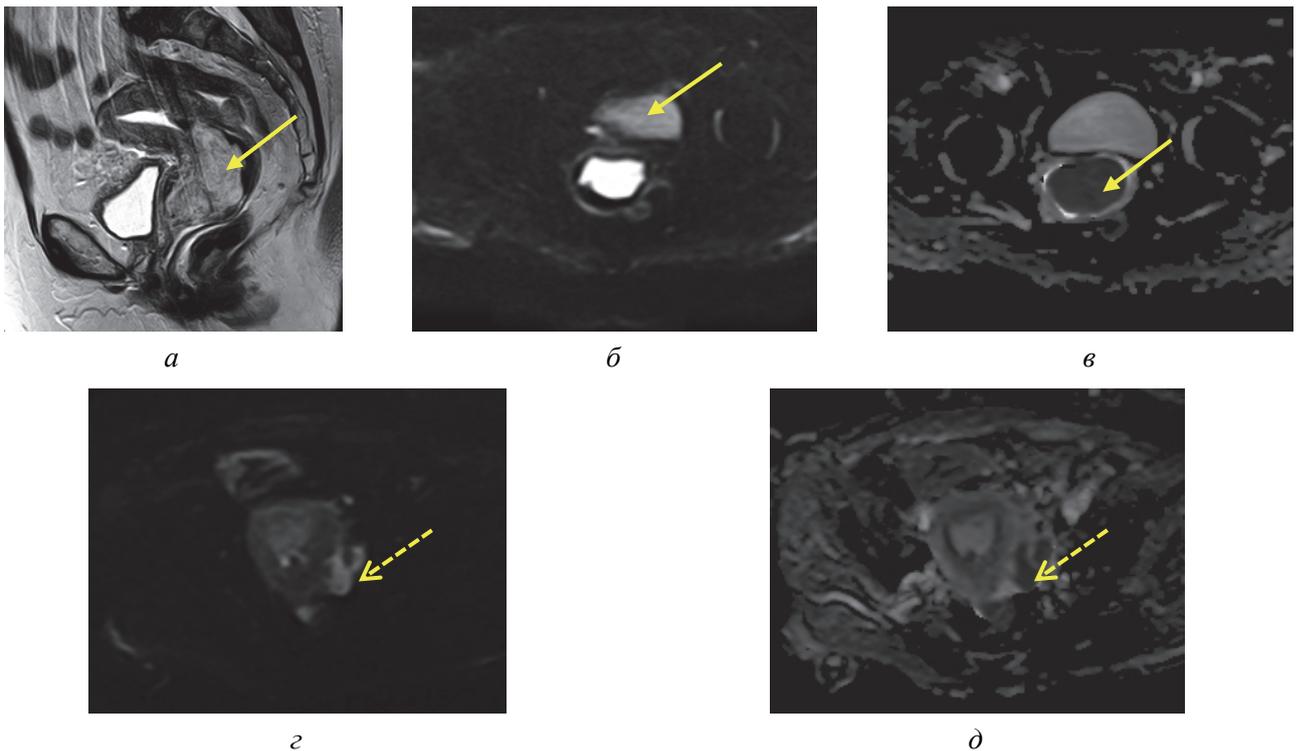


Рисунок 34 – Больная Я., 77 лет. Диагноз: ПМЗСН. Рак яичников T3aNxM0, IIIA ст.  
Саркома шейки матки T1bNxM0, IV ст. Магнитно-резонансная томография:  
а – T2 ВИ, сагиттальная плоскость; б, в – ДВИ,  $b = 800$ ; в, д – ИКД-карта.

Определяется объемное образование шейки матки с наличием инвазии на всю толщину стромы. Левый яичник неоднородной структуры с нечеткими контурами. На ДВИ определяется характерный МР-сигнал ограничения диффузии от объемного образования шейки матки (стрелка) и левого яичника (пунктирная стрелка). ИКД (шейки матки) =  $1,002 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ , ИКД (левого яичника) =  $0,886 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ . ПГИ: шейка матки – лейомиосаркома низкой степени дифференцировки с прорастанием шейки матки на всю глубину; в левом яичнике – комплексы низкодифференцированного серозного папиллярного рака.

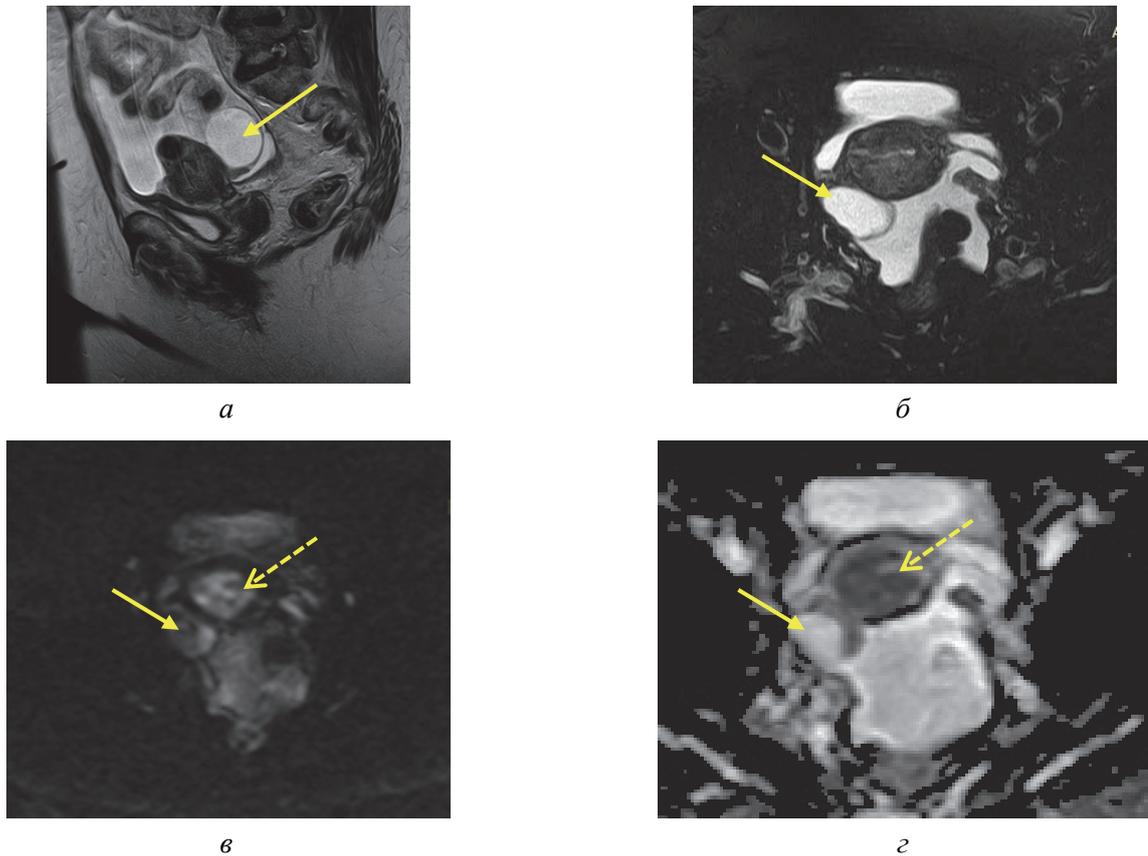


Рисунок 35 – Больная Л., 62 года. Диагноз: ПМЗСН. Рак эндометрия T1cN0M0, ст. IC.  
Рак яичников T3cN0M0, ст. IIIc.

Магнитно-резонансная томография: а – T2 ВИ, сагиттальная плоскость;  
б – T2 ВИ, аксиальная плоскость; в – ДВИ,  $b = 800$ ; г – ИКД-карта.

Определяется кистозная структура правого яичника с четкой капсулой, которая неравномерно утолщена в нижних отделах, содержимое кисты имеет гиперинтенсивный МР-сигнал на T2 ВИ за счет серозного содержимого (стрелка). Тело матки инволютивно изменено, зональность не прослеживается, полость матки расширена (пунктирная стрелка). Выпот в малом тазу. ИКД (тело матки) =  $0,985 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ , ИКД (правый яичник) =  $2,310 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ . ПГИ: яичники – аденокарцинома умеренной степени дифференцировки; тело матки – аденокарцинома средней степени дифференцировки с прорастанием в миометрий на всю глубину.

Дифференцируемые с помощью МРТ пристеночные папиллярные разрастания кистозных структур яичников ( $n = 30$ ; 39,5%) и неравномерная толщина их стенок и септ ( $n = 36$ ; 47,4%) достоверно подтверждали ОПЯ при ПМЗН ( $p = 0,00977$ ) (рис. 35).

Анализ МР-изображений ОП у всех пациенток подгруппы N1c не позволил диагностировать инвазии ОПЯ в окружающие органы и структуры малого таза, что было вызвано наличием жировой прослойки гиперинтенсивного МР-сигнала в режимах T2 ВИ, T2 FatSat ВИ в аксиальной или косой плоскостях сканирования.

Была проведена оценка ИКД солидного компонента ОП обоих яичников при ПМЗН, которые дифференцировались в 42 (55,3%) случаях в опухолях правых придатков и в 34 (44,7%) в левых (табл. 34). Показатели ИКД солидного компонента и папиллярных разрастаний ОП придатков

(правого и левого) при ПМЗН достоверно отличались от показателей ИКД стромы яичников здоровых женщин и составили в среднем  $1,040 \pm 0,136 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  и  $1,006 \pm 0,142 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ , соответственно ( $p < 0,05$ ). На ДВИ с высоким фактором диффузии солидный компонент ОЯ имел гиперинтенсивный МР-сигнал и гипоинтенсивный на ADC картах.

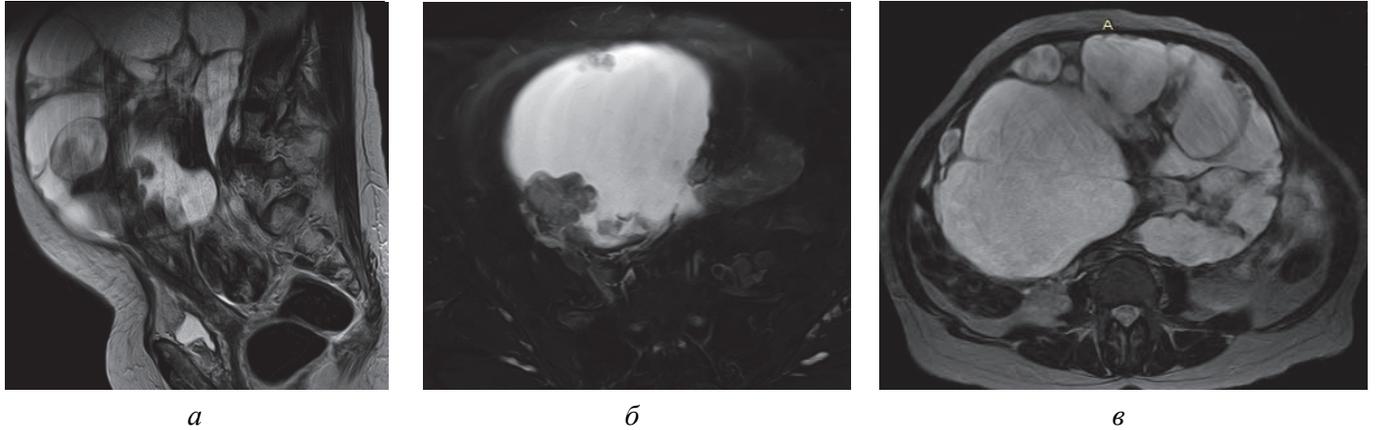


Рисунок 36 – Больная Ч., 68 лет. Диагноз: ПМЗМН. Рак правого яичника T1cN0M0, ст. IC.  
(через 8 лет и 3 месяца после диагностированной меланомы).

Магнитно-резонансная томография: а – T2 ВИ, сагиттальная плоскость;  
б – T2Fsats ВИ, аксиальная плоскость; в – T2 ВИ, аксиальная плоскость.

В малом тазу, распространяясь на нижние отделы брюшной полости, определяется больших размеров многокамерное кистозное образование с четкими неровными контурами, неравномерными перегородками, с наличием многочисленных папиллярных разрастаний. Максимальные размеры образования  $185 \times 208 \times 130$  мм. Матка оттеснена латерально влево. В малом тазу определяется выпот. ПГИ: муцинозная аденокарцинома G II правого яичника.

Таблица 34 – Показатели измеренного коэффициента диффузии ОПЯ при ПМЗН ( $n = 49$ )

Стадии ОП яичников		Значения ИКД по стадиям ОПЯ при ПМЗН ( $\times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ )			
		правый яичник	левый яичник	правый яичник	левый яичник
FIGO	TNM	среднее	среднее	<i>p</i>	
IA	T1aN0M0	0,994±0,024	-		
IB	T1bN0-xM0	1,164±0,284	1,100±0,056		
IC	T1cN0M0	1,044±0,191	1,029±0,248	1 и 2	
	<b>T1 (n)</b>	<b>1,067±0,166 (16)</b>	<b>1,037±0,153(10)</b>	0,81747	0,64482
IIA	T2aN0M0	1,104±0,100	1,062±0,126		
IIB	T2bN0M0	1,008±0,113	1,081±0,139		
IIC	T2cN0-xM0	-	1,075±0,152	2 и 3	
	<b>T2 (n)</b>	<b>1,049±0,107 (7)</b>	<b>1,075±0,139 (8)</b>	0,64799	0,12200
IIIA	T3aN0M0	0,934±0,067	0,875±0,092		
IIIC	T3cN0-xM0	1,022±0,204	0,966±0,176	1 и 3	
	T2cN1M0				
	<b>T3 (n)</b>	<b>1,013±0,136 (19)</b>	<b>0,955±0,134 (16)</b>	0,25602	0,11790
M±m		1,040±0,136	1,006±0,142		
Кистозный компонент опухолей		2,538±0,213			

Примечание. *p* – достоверность различий показателей ИКД по стадиям опухолевого процесса.

Средние показатели ИКД ОП правого и левого придатков при ПМЗН с преобладанием солидного компонента не имели достоверных различий при T1N0-xM0/I с T3N0-x-1M0/III и T2cN1M0/III с T3N0-x-1M0/III стадиями опухолевого процесса ( $p = 0,25602$ ;  $p = 0,11790$  и  $p = 0,64799$ ;  $p = 0,12200$ ). Не было выявлено также достоверных различий при ЗНО с обеих сторон при T1N0-xM0/I и T2N0-xM0/II ( $p = 0,81747$  и  $p = 0,64482$ ).

При наличии неоднородной опухолевой структуры с кистозным компонентом в большинстве выявленных ОПЯ правого ( $n = 37$ ; 48,7%) и левого придатка ( $n = 33$ ; 43,4%) средние показатели ИКД жидкостного компонента ( $2,538 \pm 0,213 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ) были выше, чем значения солидного компонента ЗНО ( $1,023 \pm 0,139 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ) ( $p < 0,05$ ), что наглядно показано на приведенных клинических примерах (рис. 37, 38).

Не было диагностировано достоверных различий между средними размерами ОП правого и левого яичника. В 42,1% случаев всех диагностированных ОПЯ при ПМЗН ( $n = 76$ ) опухоли были размером 41–60 мм. Не выявлено достоверных различий зависимости ранних стадий опухолевого процесса от размеров ЗНО ( $p = 0,90039$ ). Не выявлена зависимость измеренного ИКД ОПЯ при ПМЗН от стадии опухолевого процесса, при увеличении стадии злокачественного процесса показатели ИКД достоверно не уменьшались ( $p = 0,25602-0,11790$ ).

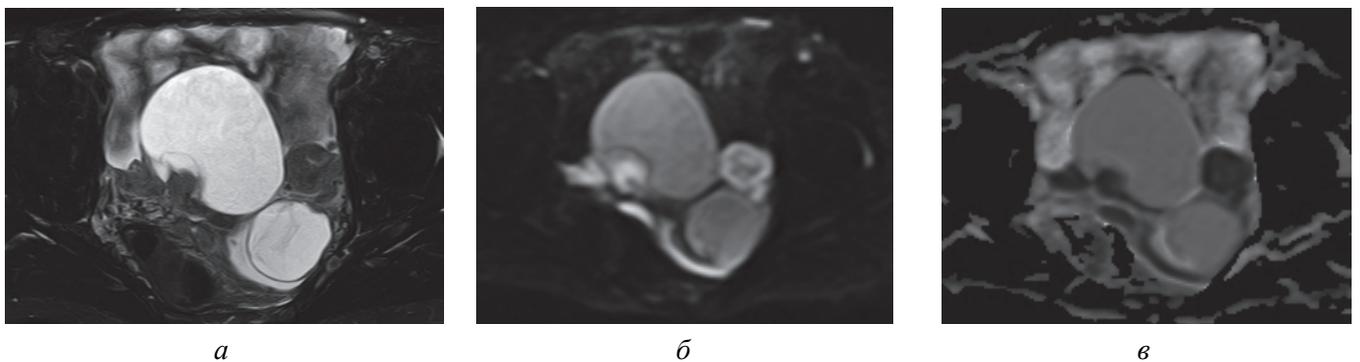


Рисунок 37 – Больная К., 62 года. Диагноз: ПМЗН.

Рак обеих молочных желез T2N3Mx, ст. IV.

Рак яичников T3cN1M0, ст. III.

Магнитно-резонансная томография: а – T2 FatSat VI, аксиальная плоскость;

б – ДВИ,  $b = 800$ ; в – ИКД-карта.

В обоих яичниках определяются кистозно-солидные образования с четкими неровными контурами. Выпот в малом тазу. Среднее значение ИКД солидного компонента правого яичника  $1,102 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ , левого  $1,086 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ; ИКД кистозного компонента яичников  $2,538 \pm 0,213 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ . ПГИ: серозная аденокарцинома яичников

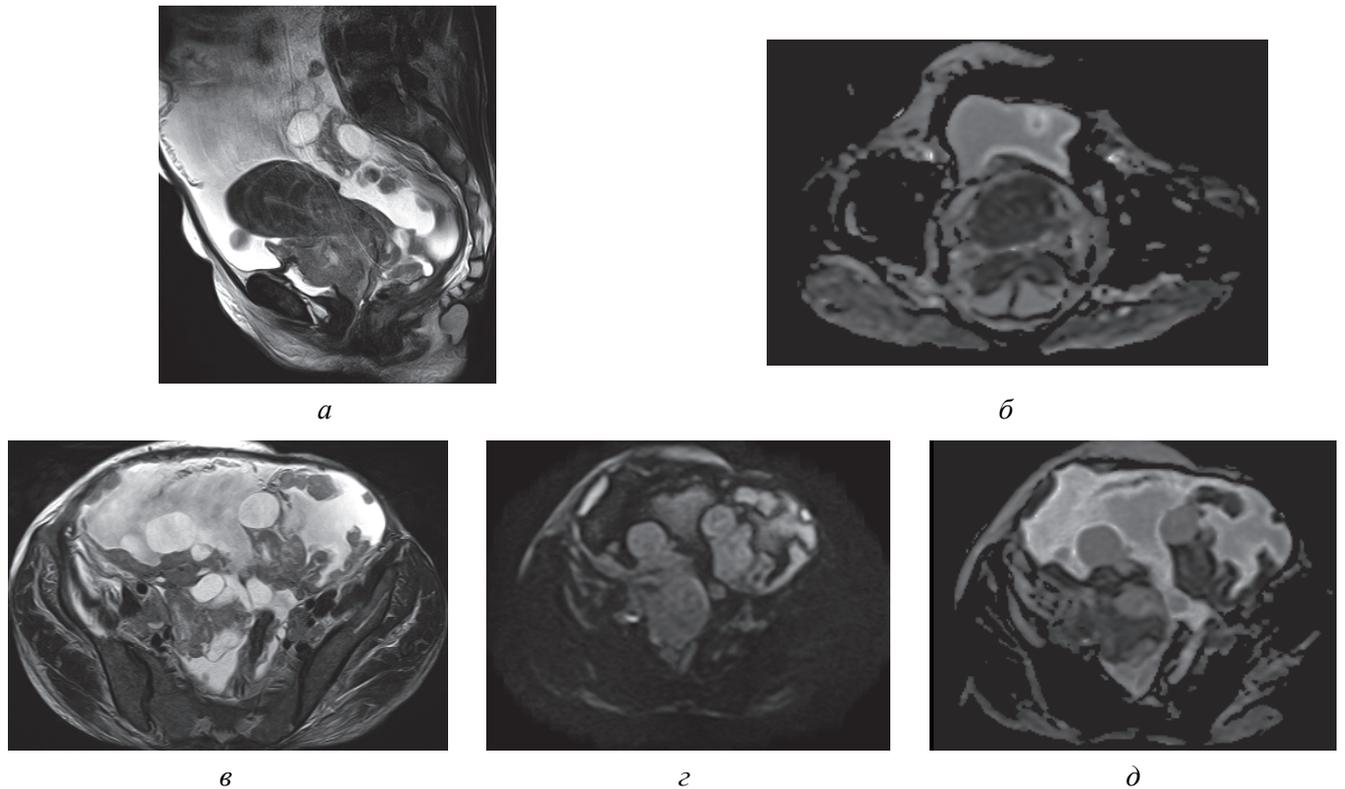


Рисунок 38 – Больная Р., 40 лет. Диагноз: ПМЗСН. Рак шейки матки с переходом на тело матки с вовлечением средней трети влагалища и мочевого пузыря T4N1M0, ст. IVA. Рак яичников T3cNxM0, ст. IIIc.

Магнитно-резонансная томография: а – T2 ВИ, сагиттальная плоскость;

б – параметрическая карта ИКД, в – T2 ВИ, аксиальная плоскость; г – ДВИ,  $b = 800$ ; д – ИКД-карта.

Опухолевое образование шейки матки с наличием инвазии в тело матки, верхнюю и среднюю треть влагалища, мочевой пузырь. Яичники представлены с обеих сторон кистозно-солидными образованиями. Канцероматоз тазовой и абдоминальной брюшины. Асцит. ИКД опухоли шейки матки  $0,663-1,028 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ; ИКД солидной части опухолей яичников  $0,927-1,279 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ . ПГИ: шейка матки- плоскоклеточный неороговевающий рак G II.; яичники – серозная карцинома яичников.

При сложных клинических случаях, когда образование яичников имело визуально неоднородное изображение, использование основных МР-признаков, таких как кистозно – солидная структура образования, пристеночные папиллярные разрастания, неравномерная толщина стенок и септ опухоли позволили улучшить информативность МРТ с оценкой ДВИ и ИКД в диагностике ОПЯ при ПМЗН: чувствительность – 89,8%, специфичность – 84,6%, точность – 88,7%, ПЦПР – 95,7%, ПЦОР – 68,8%.

#### 4.5. МР-диагностическое изображение женских генитальных органов у пациенток с доброкачественной опухолевой патологией

В группе пациенток с доброкачественной опухолевой патологией ЖГО (N3,  $n = 44$ ), всем проведено МРТ генитальных органов, гистоморфологическое исследование, но при этом злокачественное опухолевое поражение не подтверждено. В зависимости от локализации

патологического процесса по органам ЖГО, пациентки распределилась на следующие подгруппы: патология эндометрия (N3a) – 17 (38,6%) пациенток; патология шейки матки, влагалища и вульвы (N3b) – 14 (31,8%); патология яичников (N3c) – 13 (29,6%), (табл. 35).

Таблица 35 – Диагностированные параметры ИКД структур ЖГО по данным ИКД карт у пациенток группы сравнения в зависимости от выявленной патологии ( $n = 44$ )

Структура ЖГО	Выявленная патология	$n = 44$	Интенсивность МР-сигнала на ДВИ		ИКД $\text{мм}^2/\text{с}$ $\times 10^{-3}$ (ср.знач.)	ИКД $\text{мм}^2/\text{с}$ $\times 10^{-3}$ (ср.знач.)	ROI, $\text{мм}^2$
			ДВИ, $b = 800$	ADC			
Эндометрий (N3a, $n = 17$ )	полип эндометрия	6	умеренно гипоинтенсивный	слабо гипоинтенсивный	$1,473 \pm 0,264$	$1,368 \pm 0,218$	0,2
	гиперплазия эндометрия	7	гиперинтенсивный	гиперинтенсивный	$1,318 \pm 0,247$		0,2
	лейомиома субмукозная	4	гипоинтенсивный	гипоинтенсивный	$1,312 \pm 0,142$		0,2
Шейка матки, влагалище, вульва (N3b, $n = 14$ )	гиперплазия эндоцервикса	12	гиперинтенсивный	гиперинтенсивный	$1,271 \pm 0,146$	$1,307 \pm 0,194$	0,2
	полипы	2	умеренно гипоинтенсивный	слабо гипоинтенсивный	$1,342 \pm 0,241$		0,2
Яичники (N3c, $n = 13$ )	цистаденома	10	гиперинтенсивный	гиперинтенсивный	$2,245 \pm 0,126$	$1,971 \pm 0,144$	0,2
	эндометриоидная киста	3	гетерогенная	гетерогенная	$1,696 \pm 0,162$		0,2

Полипы эндометрия имели гипоинтенсивный МР-сигнал на всех ИП, в том числе на ДВИ и ADC-картах. Средние значения ИКД полипов ( $1,473 \pm 0,264 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ) имели достоверную разницу с показателями ИКД при раке эндометрия при ПМЗН ( $0,961 \pm 0,175 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ,  $p = 0,000001$ ), но не имели с ИКД эндометрия здоровых женщин ( $1,496 \pm 0,138 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ,  $p = 0,944308$ ). На ДВИ и ADC-картах субмукозные миоматозные узлы имели гипоинтенсивный МР-сигнал, средние показатели ИКД  $1,312 \pm 0,142 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ .

Гиперпластические процессы эндометрия ( $n = 7$ ) имели гомогенный или гетерогенный гиперинтенсивный МР-сигнал на T2 ВИ, T2 FatSat ВИ с наличием четкой границы с переходной зоной, при ее отсутствии возникали подозрения на наличие ЗНО эндометрия. Средние показатели ИКД при гиперплазии эндометрия  $1,318 \pm 0,247 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  не имели достоверных различий со значениями ИКД эндометрия здоровых женщин ( $1,496 \pm 0,138 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ) ( $p = 0,435205$ ), но были установлены статистически значимые различия со злокачественным ОПЭ при ПМЗН ( $0,961 \pm 0,175 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ) ( $p = 0,000004$ ).

У 2 (14,3%) женщин подгруппы N3b были диагностированы полипы, среднее значение ИКД которых составило  $1,342 \pm 0,241 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ . Значения ИКД при гиперплазии эндоцервикса

(ИКД =  $1,271 \pm 0,146 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с) имели статистически значимые различия со средними показателями ИКД при раке шейки матки ( $0,974 \pm 0,157 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с), ( $p = 0,000001$ ). Среднее значение ИКД патологии подгруппы N3b (ИКД =  $1,307 \pm 0,194 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с) достоверно различалось со средними показателями ИКД рака шейки матки ( $0,974 \pm 0,157 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с), ( $p = 0,000001$ ), но не было выявлено статистически значимых различий с ИКД эндометрикса здоровых женщин ( $1,430 \pm 0,227 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с), ( $p = 0,159027$ ). Кистозные структуры шейки матки, влагалища и вульвы не вызывали затруднений при проведении дифференциальной диагностики с ЗНО ЖГО при ПМЗН.

В подгруппе N3c были диагностированы серозные цистаденомы ( $n = 10$ ), которые относятся к классу эпителиальных опухолей, значение ИКД которых статистически значимо не отличалось от ИКД кистозного компонента злокачественных ОЯ ( $2,538 \pm 0,213 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с), ( $p = 0,000001$ ). Эндометриодные кисты ( $n = 3$ ) давали снижение ИКД от нормальной стромы яичников за счет вязкого содержимого, но имели довольно типичную картину с наличием гиперинтенсивного МР-сигнала на T1 ВИ и более низкого сигнала на T2 ВИ. Средние значения ИКД доброкачественных образований яичников ( $1,971 \pm 0,144 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с) были достоверно выше аналогичных показателей злокачественных ОЯ ( $1,023 \pm 0,139 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с) ( $p = 0,000001$ ).

Анализ МР-томографических изображений органов ЖГО у 37 (90,9%) женщин из группы N3 позволил дифференцировать доброкачественные опухолевые образования органов ЖГО и исключить ЗНО ЖГО (истинно отрицательные результаты). Однако, у 7 (9,1%) пациенток данной группы N3, был выставлен ложноположительный результат по данным МРТ о наличии ЗНО ЖГО, который был подтвержден гистоморфологическим исследованием операционного, биопсийного материалов.

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

Во всех группах исследования протокол МРТ был выполнен в полном объеме. Изучена информативность МРТ в диагностике синхронных и метасинхронных ОП ЖГО при ПМЗН на основе анализа полученных результатов с использованием оптимизированного протокола МР-сканирования органов малого таза с обязательным включением ДВИ с последующим измерением ИКД. Достоверность результатов МРТ во всех случаях подтверждена гистоморфологическими исследованиями до – и послеоперационного биопсийного материала.

По результатам МРТ все пациенты были распределены на тех, кто имел злокачественное ОП ЖГО (ИП+ЛО) и тех, кто не имел злокачественное ОП ЖГО при ПМЗН (ИО+ЛП).

За истинно положительный (ИП) результат МРТ были приняты случаи злокачественного ОП ЖГО при ПМЗН, подтвержденные гистоморфологически. Группу истинно отрицательных

(ИО) результатов составили случаи отсутствия злокачественного опухолевого роста на МР-изображении и по данным гистоморфологии. Ложноположительными (ЛП) считались результаты, когда по МРТ изображению выставлялось заключение о наличии ОП, а гистоморфологически оно не было подтверждено. Ложноотрицательными (ЛО) считались результаты МР-исследования, при которых в результате анализа МР-томографические изображения ставилось заключение об отсутствии злокачественного ОП с поражением ЖГО при ПМЗН, а гистоморфологически подтверждался рак. Ложноотрицательные заключения при использовании стандартного МР-протокола о наличии злокачественного ОП ЖГО при ПМЗН были получены в 26 случаях. Такие результаты объяснялись сложностью дифференцировки опухолей: небольшими размерами ( $n = 9$ ), преобладанием солидного компонента в структуре опухоли ( $n = 10$ ) и наличием инволютивных изменений органов ЖГО ( $n = 7$ ). Ложноположительные результаты были получены в 8 случаях. По полученным данным были рассчитаны такие показатели информативности как чувствительность, специфичность, точность, прогностической ценности положительного (ПЦПР) и отрицательного (ПЦОР) результатов (табл. 36).

Таблица 36 – *Диагностическая информативность стандартного МР-протокола в выявлении ОП ЖГО при ПМЗН*

Орган с ОП ЖГО при ПМЗН	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %	ПЦПР, %	ПЦОР, %
Эндометрий	86,3	82,4	85,6	95,8	56,0
Шейка матки, влагалище и вульва	84,0	78,6	82,8	93,3	57,9
Яичники	85,7	84,6	85,5	95,5	61,1
<b>Итого</b>	<b>85,5</b>	<b>81,8</b>	<b>84,8</b>	<b>95,0</b>	<b>58,1</b>

Ложноотрицательные заключения при использовании МРТ с ДВИ о наличии злокачественного ОП ЖГО при ПМЗН были получены в 16 случаях. С учетом полученных данных МРТ с использованием ДВИ были рассчитаны показатели информативности данного вида исследования в выявлении ПМЗН с поражением ЖГО (табл. 37).

Таблица 37 – *Диагностическая информативность стандартного МР-протокола с использованием ДВИ в выявлении ОП ЖГО при ПМЗН*

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

Из табл. 37 следует, что результаты информативности МР-протокола с ДВИ в диагностике ОП ЖГО при ПМЗН превышали аналогичные показатели при стандартной МРТ и были следующие: чувствительность – 91,1%, специфичность – 84,1%, точность – 89,7%. При этом прогностическая ценность положительного результата составила – 95,9%, а отрицательного результата – 69,8%.

Чувствительность метода МРТ в диагностике ОПШМВлВу при ПМЗН (92,0%) была выше, чем аналогичный показатель при ОПЭ при ПМЗН (91,3%) и ОПЯ при ПМЗН (89,8%). Данные специфичности оказались так же выше при ОПШМВлВу (85,7%). Точность результатов МРТ в диагностике ОПШМВлВу была выше (90,6%), чем при ОПЭ (89,7%) и ОПЯ при ПМЗН (88,7%). Прогностическая ценность положительного результата во всех трех подгруппах была выше (ОПЭ – 96,1%, ОПШМВлВу – 95,8%, ОПЯ при ПМЗН – 95,7%), чем прогностическая ценность отрицательного результата в тех же подгруппах (ОПЭ – 66,7%, ОПШМВлВу – 75,0%, ОПЯ – 68,8%). МР-протокол с использованием ДВИ позволяет с высокой чувствительностью (91,1%) и специфичностью (84,1%) дифференцировать ОП ЖГО при ПМЗН, что свидетельствует о целесообразности и высокой эффективности использования указанного выше протокола МРТ в диагностике синхронного и метастатического опухолевого поражения ЖГО при ПМЗН.

Оценка информативности оптимизированного протокола МРТ в зависимости от органной принадлежности ОП ЖГО при ПМЗН проводилась с помощью ROC-анализа и построения ROC-кривых (рис. 39).

Полученные данные показали, что информативность использования оптимизированного протокола МРТ в диагностике ОПШМВлВу при ПМЗН была выше, чем при ОПЭ и ОПЯ.

Для оценки информативности оптимизированного протокола МРТ в диагностике ОП эндометрия, шейки матки, влагалища, вульвы и яичников были также рассчитаны площади под ROC-кривыми (AUC – area under the curve) (табл. 38). Наибольшие показатели AUC были выявлены в подгруппе с ОПШМВлВу при ПМЗН, что говорит о высокой прогностической силе модели.

Показатели рассчитанной площади под ROC-кривой во всех трех подгруппах обследованных расположились в интервале от 0,7 до 0,9, что позволило оценить качество моделей от «хорошей» до «очень хорошей». Из анализа графического представления ROC-кривой оптимальной точкой отсечения значения ИКД при ОПЭ при ПМЗН стал показатель  $1,064 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ , при ОПШМВлВу –  $1,089 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ , при ОПЯ –  $1,127 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ .

Расчет статистически значимой разницы между значениями показателей чувствительности, специфичности, точности и AUC в трех подгруппах, показал, что данные чувствительности специфичности и точности использования оптимизированного протокола МРТ при ОПШМВлВу выше, чем таковые при ОПЭ и ОПЯ при ПМЗН ( $p < 0,001$ ).

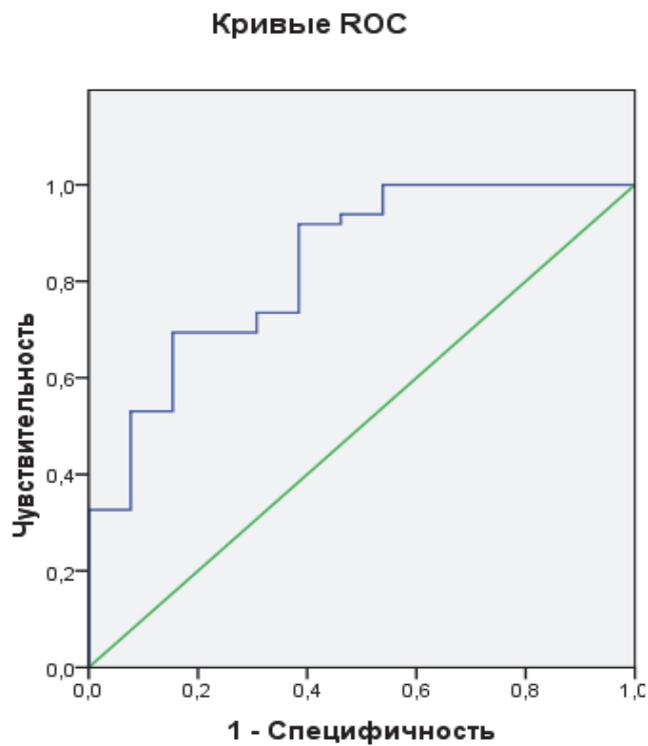
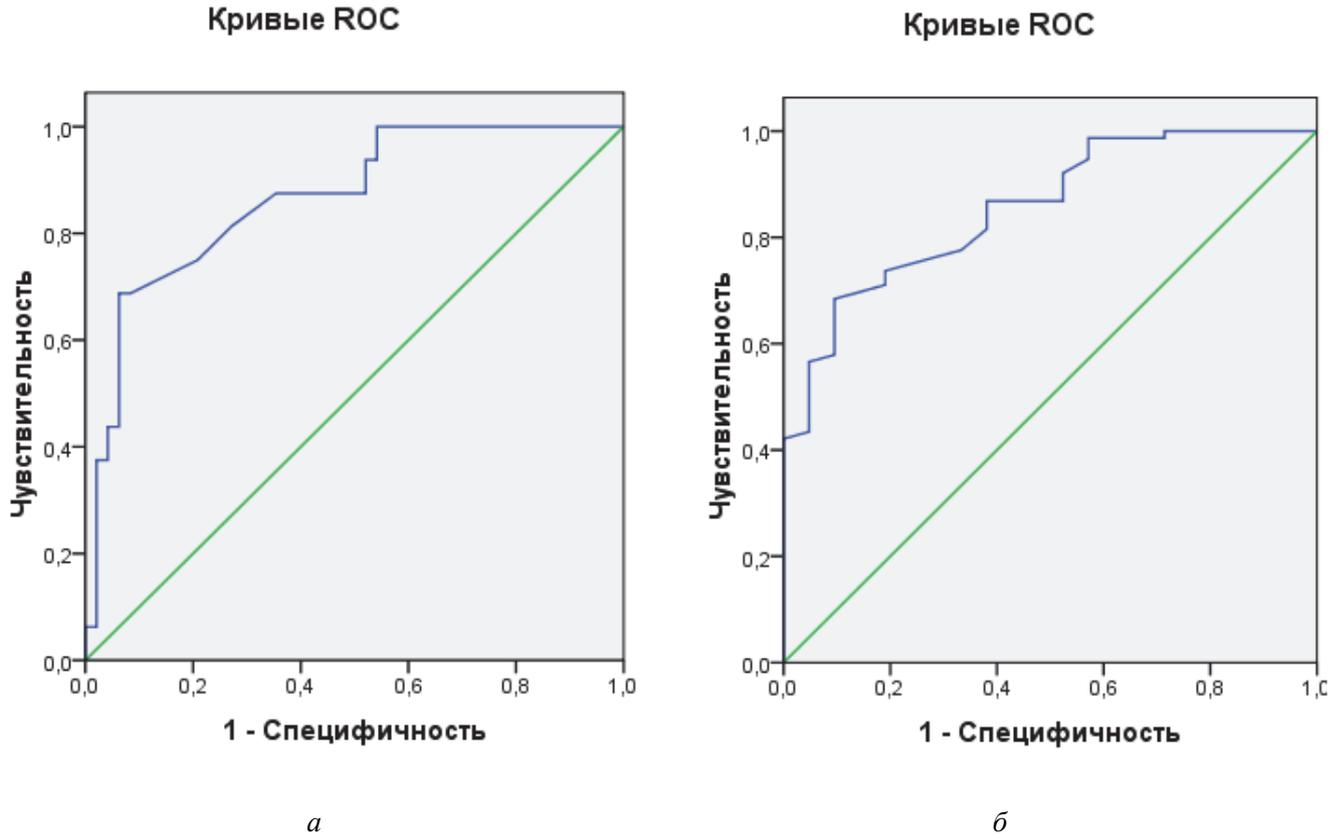


Рисунок 39 – График информативности  
использования оптимизированного протокола МР-диагностики:  
*а – ОПЭ при ПМЗН; б – ОПШмВлБу при ПМЗН; в – ОПЯ при ПМЗН*

Таблица 38 – Диагностическая информативность МРТ в выявлении ОП ЖГО при ПМЗН

Орган ЖГО	Площадь	Стандартная ошибка	Асимптотическая Знч.. <sup>b</sup>	Асимптотический 95%-ный доверительный интервал	
				нижняя граница	верхняя граница
Эндометрий	0,855	0,042	0,000	0,773	0,937
Шейка матки, влагалище и вульва	0,865	0,051	0,000	0,765	0,966
Яичники	0,834	0,065	0,000	0,707	0,960

Таким образом, показатели диагностической информативности оптимизированного МР-протокола с использованием ДВИ превышали аналогичные показатели при использовании стандартной методики МР-сканирования. Оценка ИКД при ДВИ позволила, не прибегая к инвазивным методам исследования, проводить дифференциальную диагностику между доброкачественными процессами и злокачественным опухолевым поражением ЖГО при ПМЗН. Проведенный анализ показал, что использование оптимизированного протокола МР-сканирования ЖГО при ПМЗН с обязательным выполнением ДВИ позволило добиться высокой информативности в диагностировании ОП ЖГО при ПМЗН синхронного и метакронного вариантов развития.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная работа направлена на изучение реальных возможностей магнитно-резонансной томографии в диагностике ОП ЖГО при ПМЗН как синхронного, так и метахронного характера. По данным доступной литературы отечественных и зарубежных авторов, довольно широко представлены возможности МР-диагностики отдельного органа ЖГО при ОП (тела и шейки матки, влагалища, вульвы и яичников), что отражено публикациях Н.А. Рубцовой (2012), А.Е. Солоповой и др. (2017). Но, к сожалению, недостаточно информации о возможностях МРТ в оценке ОП ЖГО при синхронных и метахронных ПМЗН. Лишь в единичных публикациях П.З. Куталиа и др. (2011), Ю.В. Прошиной и др. (2014), Ю.А. Степановой (2015), Ю.Г. Паяниди и др. (2016) присутствуют попытки определить возможности МР-томографического метода исследования в дифференциальной диагностике опухолевого поражения ЖГО при полинеоплазиях.

Изучение МР-томографического визуального изображения ЖГО всех пациенток при использовании стандартного протокола сканирования, которое включало в себя импульсные последовательности T2 ВИ, T1 ВИ и программы с жироподавлением, позволяло собрать полную информацию о структурах ЖГО, но вызывало затруднения в проведении дифференциальной диагностики опухолевых поражений, одни из которых имели первичный опухолевый характер, а другие были диагностированы одновременно или при динамическом наблюдении и были вторым злокачественным новообразованием.

Основной акцент при проведении МР-томографического сканирования ЖГО был сделан на получение ДВИ с измерением количественного показателя ИКД с последующим определением его диагностической информативности при выявлении ОП ЖГО при ПМЗН синхронного или метахронного характера. Включение в МР-протокол указанной выше программы позволило с большей достоверностью дифференцировать злокачественный характер диагностированных образований ЖГО при ПМЗН, оценить степень инвазии опухолевого процесса и провести адекватное стадирование. Все измерения ИКД при ОП ЖГО имели низкие показатели коэффициента диффузии на ИКД картах и были сопоставлены с аналогичными данными на T2 ВИ. Это подтверждают данные некоторых авторов, считающих, что ИКД не играет самостоятельной роли в диагностировании ОП ЖГО и его оценка должна производиться только совместно с анализом T2 ВИ полученных изображений в аналогичной плоскости сканирования.

Ограниченное использование динамического внутривенного контрастирования при МР-томографическом сканировании ЖГО было обусловлено диагностированием у пациентов с ПМЗН высоких стадий (III ст. – 18,4 %, IV ст. – 11,2 %), а также наличием противопоказаний к проведению контрастного исследования (10,2%). Использование ДКУ, как дополнение к оптимизированному протоколу МРТ ОП ЖГО при ПМЗН, не повышало диагностическую информативность при

дифференцировании ОПШМВлВу из-за наличия характерного умеренно гиперинтенсивного МР-сигнала на импульсных последовательностях T2 ВИ и T2 FatSat ВИ высокого разрешения. Это не противоречит литературным данным, утверждающим, что постконтрастное T1 ВИ в диагностике рака шейки матки не имеют существенных преимуществ по сравнению с T2 ВИ [66]. Преимущественно кистозно-солидный характер ОПЯ при ПМЗН, неравномерное утолщение стенок кистозного компонента опухолей, позволяло дифференцировать злокачественные новообразования придатков и без использования динамического контрастирования. Лишь в единичных случаях использование динамического контрастирования на ранних стадиях ОПЭ позволяло уточнить степень инвазии опухоли в толщу миометрия тела матки.

Были также изучены вопросы клинических особенностей и закономерностей развития ОП ЖГО при ПМЗН с отражением возрастных характеристик их возникновения с определением временного интервала между возникновением множественных опухолей у пациентов, выявлением наиболее часто встречаемых комбинаций злокачественных новообразований при ОПЭ, ОПШМВлВу, ОПЯ с определением стадии опухолевого процесса и его гистоморфологического варианта. Но основная наша задача заключалась, в получении наиболее подробной и полной МР-томографической картины ОП эндометрия, шейки матки, влагалища, вульвы и яичников при ПМЗН с характеристикой диагностических возможностей данного метода визуализации с использованием ДВИ и измерением ИКД.

С этой целью были проанализированы данные больных с ПМЗН, находившихся на обследовании и лечении в АУ «РКОД» МЗ ЧР за период с 2014 по 2018 г. Всего диагностировано 1524 пациента с ПМЗН, из них 805 женщин (52,8%). Для дальнейшего анализа в основную группу пациентов (N1) включено 179 женщин со злокачественным опухолевым поражением ЖГО при ПМЗН (22,2% от всех женщин с ПМЗН). Во второй группе (N2,  $n = 30$ ) были здоровые женщины, в третьей (N3,  $n = 44$ ) – пациентки с доброкачественной опухолевой патологией ЖГО.

Методика магнитно-резонансной томографии используется в АУ «РКОД» МЗ ЧР более 10 лет. Наличие в составе медицинского учреждения гинекологического отделения онкологического профиля позволяет проводить большое количество МРТ исследований органов малого таза у женщин, количество которых составляет до 1/2 всех проведенных МРТ и неуклонно растет на фоне роста заболеваемости ОП ЖГО. Аналогичная тенденция прослеживается при диагностировании ОП ЖГО при ПМЗН, заболеваемость которыми ежегодно увеличивается. Онконастороженность в плане выявления синхронной или метакронной ЗНО у женщины при динамическом наблюдении, стоящей на учете с уже гистоморфологически подтвержденным раком, поставила перед нами задачу оптимизировать МР-томографический протокол санирования ЖГО с подозрением на ПМЗН с выявлением достоверных качественных и количественных критериев МР-диагностики, используя ДВИ и подсчет ИКД.

Исследование было направлено на изучение возможностей МРТ в диагностике ОП ЖГО при ПМЗН. Для решения данной задачи нами была подробно изучена МР-семиотика ОПЭ, ОПШмВлВу, ОПЯ при ПМЗН как синхронного, так и метасинхронного характеров, определена диагностическая информативность МР-томографического сканирования с использованием ДВИ в диагностике ОП ЖГО при ПМЗН, которая составила: чувствительность – 91,1%, специфичность – 84,1%, точность – 89,7%. Расширение стандартного протокола МРТ оценкой ДВИ и ИКД позволило повысить информативность МРТ в диагностике ОП ЖГО при ПМЗН, что в последующем было подтверждено гистоморфологической верификацией опухолей. Эти результаты не разнятся с исследованиями Н.А.Рубцовой (2012), по данным которой диагностическая информативность МРТ при ОПШм и ОПЭ составили соответственно: чувствительность – 87% и 82%, специфичность – 67% и 82%, точность – 81% и 82%. По данным А.Е.Солоповой (2017) диагностическая информативность МРТ при ОПЯ с использованием ДВИ и динамического контрастирования составила: чувствительность – 93,6%, специфичность – 91,2%, точность – 92,1%. Чувствительность МРТ в диагностике ОПЯ без контрастного усиления составляет, по данным различных авторов, от 70 до 82%, специфичность 87-98%.

У пациенток основной группы (N1;  $n = 179$ ) имели место разные варианты ОП ЖГО при ПМЗН. В зависимости от локализации опухолевого поражения они были разделены на подгруппы. В подгруппу N1a вошли пациентки с локализацией опухоли в эндометрии ( $n = 80$ ); в подгруппу N1b – в шейке матки, влагалище и вульве ( $n = 50$ ); в подгруппу N1c – в яичниках ( $n = 49$ ). Метасинхронные опухоли (84,9%) преобладали над синхронными (15,1%), что подтверждают данные литературных источников отечественных и зарубежных авторов (75,5–80,0% и 24,5–20,0% соответственно). По 2 опухоли было выявлено у 158 (88,3%) женщин, по 3 – у 17 (9,5%), по 4 – у 4 (2,2%). Общее количество диагностированных злокачественных опухолей у женщин всех трех подгрупп составило 383, что превышало общее количество женщин ( $n = 179$ ), на одну пациентку в среднем приходилось по 2,1 опухоли.

В структуре ПМЗН среди женщин преобладает поражение ЖГО в следующем порядке: тело матки, яичники и шейка матки. Полученные МР-томографически и подтвержденные гистоморфологически данные доказывают более частое ОПЭ при ПМЗН ( $n = 80$ , 44,7%), ОПЯ было диагностировано в 49 случаях (27,4%), ОПШм – в 40 (22,3%), ОПВл и ОПВу – в 6 (3,4%) и 4 (2,2%), соответственно. Женщины фертильного возраста составили 22,3%.

Отмечено, что большее число наблюдений ПМЗН с поражением ЖГО встречается в возрасте 40–60 лет. Противоречивы данные в отношении ОПЯ при ПМЗН. Некоторыми авторами отмечена тенденция роста заболеваемости ОПЯ к возрасту 40–60 лет, а затем ее снижение (58), другие считают, что ОП придатков при ПМЗН встречаются в более раннем возрасте – моложе 50 лет. Это

подтверждается полученными данными: медиана возраста пациенток подгрупп N1a, N1b, N1c составила 58,0–60,0 года, ОПЯ, как второе опухолевое поражение, было диагностировано у женщин в возрасте 34,1–80,2 года (медиана возраста 58 лет). Достоверных различий между возрастом пациенток при диагностировании синхронных или метасинхронных ПМЗН выявлено не было. Первичное ОПШМ при ПМЗН достоверно чаще диагностировано в более раннем возрасте (30–49 лет), чем ОПЭ (50–59 лет), ОПЯ (60–69 лет), ОПВл и ОПВу (50–69 лет) ( $p < 0,05$ ).

Анализ медианы временного интервала возникновения ОП ЖГО при ПМЗН синхронного и метасинхронного характера основной группы (N1) показал, что вторая опухоль при СПМЗН с поражением ЖГО чаще диагностировалась через 2,3 месяца после верификации первого ЗНО; при МПМЗН с ОПЭ – через 8,3 года; ОПШМВлВу – через 9,5 года; ОПЯ – через 8,3 года. Эти показатели свидетельствуют о том, что все женщины в течение 10 лет после гистоморфологической верификации первого злокачественного новообразования, подлежат постоянному диагностическому мониторингу с проведением МРТ ЖГО для своевременного диагностирования второй и последующего ОП, что кардинально отразится на дальнейшей тактике ведения пациента и будет способствовать выбору оптимального метода лечения.

Обращает на себя внимание тот факт, что с помощью МР-томографического сканирования первичный опухолевый процесс при ПМЗН был диагностирован в 70% случаях ОПЭ, в 58% ОПШМВлВу и в 51% ОПЯ. Выявленные показатели являются прямым следствием улучшения диагностирования ОП ЖГО при ПМЗН, что связано с более широким использованием визуальной методики МРТ исследования органов малого таза с применением оптимизированного протокола сканирования, разработанного в рамках данной работы.

Во всех трех подгруппах (N1a, N1b, N1c) прослеживалась стойкая тенденция наиболее частого сочетания ОП ЖГО при метасинхронных ПМЗН с ЗНО молочной железы (32,5%, 32,0%, 32,7%, соответственно); ЖКТ (желудка, ободочной и прямой кишки) (25,0%, 24,0%, 20,4%, соответственно). Синхронные ПМЗН с поражением ЖГО ( $n = 27$ ) в большинстве случаев сочетались с ЗНО других органов ЖГО ( $n = 10$ ; 37,0%): шейка матки и яичник, шейка матки и эндометрий, яичник и эндометрий, яичник и шейка матки. Далее, по частоте встречаемости, диагностировано синхронное ОП ЖГО с органами ЖКТ ( $n = 6$ ; 22,4%), молочной железой ( $n = 5$ ; 18,4%) и кожей ( $n = 3$ ; 11,1%). Выявленные закономерности полностью коррелируются с литературным данным отечественных и зарубежных авторов, касающихся частоте сочетания ОП ЖГО при ПМЗН с другими опухолями. Таким образом, необходимо обращать повышенное внимание на состояние молочных желез, органов ЖКТ и генитальных органов у женщин с ОП ЖГО для своевременного выявления ЗНО иной локализации.

Анализ результатов МРТ в диагностике ОП ЖГО за период с 2014 по 2018 г. показал, что имеет место неуклонный рост выявления полинеоплазий в целом, и случаев ОП ЖГО при ПМЗН, в

частности. При проведении анализа МР-изображений ОПЭ при ПМЗН ( $n = 80$ ) с оценкой всех параметрических данных тела матки было установлено, что при средних показателях ширины срединных структур тела матки  $15,7 \pm 2,0$  мм в 86,1% случаев гистоморфологически был подтвержден ранний рак T1aN0M0/IA и T1bN0M0/IB ст. У 5% женщин ранний рак эндометрия был диагностирован при ширине срединных структур более 40 мм.

Были выявлены статистически значимые различия значений ИКД ОПЭ при ПМЗН в зависимости от стадии опухолевого процесса. ИКД ОПЭ при синхронных и метасинхронных полинеоплазиях не имели существенных различий. Достоверные различия ИКД срединных структур тела матки при ОПЭ и неизмененного миометрия позволило с большей точностью (68,8%) оценить степень инвазии опухолевого процесса в миометрий ( $p = 0,00001$ ).

МР-сигнал ОПЭ при ПМЗН на T2 ВИ, T2 FatSat ВИ в 66,3% был умеренно гипоинтенсивный, в 53,8% гетерогенный, из-за наличия участков дегенеративно-дистрофических изменений, характерных для опухолей больших размеров (5,0%). У 1,3% женщин была диагностирована кистозная трансформация ОПЭ с высокими показателями ИКД до  $2,6 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, у 31,3% пациенток с ОПЭ имел место преимущественно солидный характер опухоли с показателями ИКД  $1,0 - 1,6 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с. В 26,3% используя протокол ДВИ статистически значимо установлена инвазия ОПЭ в миометрий и в 34% – инвазия ОПЭ в шейку матки.

Не удалось выявить достоверной взаимосвязи между МР-характеристиками ОПЭ при ПМЗН и гистоморфологическим типом злокачественной опухоли эндометрия. У 90,2% женщин с аденокарциномой различной степени дифференцировки и у 3,8% с железисто-попиллярным раком были отмечены сниженные значения ИКД с наличием умеренно гипоинтенсивного МР-сигнала на T2 ВИ, T2FatSat ВИ. В 7 случаях был получен ложноотрицательный результат, когда глубина инвазии была недооценена вследствие преобладания солидного компонента ОПЭ и малого размера опухоли.

Комплексный анализ проведенных МР-сканирований шейки матки, влагалища и вульвы при ПМЗН, дополненный вычислением объема опухолевого процесса по МР – изображению позволил улучшить диагностику ранних стадий на 24,0% ( $p = 0,00882$ ). С увеличением средних значений объема опухоли у пациенток подгруппы N1b достоверно чаще диагностировались T3–T4 стадии опухолевого процесса ( $p = 0,00638$ ).

Оценка размера ОПШМ и исключение инвазии опухоли в параметрии с использованием оптимизированного протокола МРТ, в частности T2 ВИ, полученной с помощью импульсной последовательности FSE/TSE в сагиттальной и косоаксиальной проекции, перпендикулярной цервикальному каналу, с маленьким полем обзора (field of view – FOV) с высоким пространственным разрешением и толщиной среза 2,2 мм, увеличило точность оценки инвазии параметриев в 20,0% случаев.

Получение ДВИ с оценкой ИКД позволило получить достоверную разницу в показателях ИКД ОПШм при ПМЗН и стромой шейки матки, что позволило в 20,0% определить степень инвазии опухоли шейки матки в строму ( $p = 0,00001$ ), а в 70,0% – диагностировать рак шейки матки и вульвы на T1-2 стадиях опухолевого процесса. Меньшие значения ИКД в 60% случаев соответствовали более поздним стадиям ОП при ПМЗН. По данным F. Kuang средние значения ИКД в опухолевой ткани значительно ниже показателей в нормальной ткани шейки матки [150].

В своей работе Е.В. Тарачкова и др. (2015) показали, что сочетанная интерпретация T2 ВИ и ИКД позволяет с высокой точностью дифференцировать ранний рак шейки матки с чувствительностью 91–97% и специфичностью 91–100% и, соответственно, и не всегда позволяют визуализировать опухолевое поражение шейки матки в IA стадии, что было подтверждено в нашем исследовании наличием ложноотрицательных заключений в 8,0% случаев.

С увеличением стадии ОПШм в 60,0% случаев количественные показатели ИКД имели достоверно меньшие значения, чего не было отмечено при ОПВл и ОПВу при ПМЗН. Были выявлены статистически значимые различия количественных значений ИКД ОПШм при ПМЗН в сравнении с данными ИКД доброкачественных опухолей ЖГО ( $p = 0,000001$ ). Значение точки отсечения ADC для ОП ШмВлВу при ПМЗН составило  $1,089 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ , что позволило улучшить диагностику и стадирование опухолевого процесса.

ОПЯ при ПМЗН в 20 случаях (40,8%) МР-томографически диагностировано на T3aN0M0/ППА, T2cN1M0/ППС и T3cN0-x-1M0/ППС стадиях опухолевого процесса, в 16 (32,7%) – на T1N0-xM0 ( $p = 0,40590$ ). При этом не выявлено достоверных различий между средними размерами правого и левого яичника при ранних стадиях ОПЯ при ПМЗН ( $p = 0,90039$ ). Из всех диагностированных ОП придатков в 42,1% ( $n = 76$ ) случаев максимальные размеры образований достоверно чаще встречались в диапазоне 41–60 мм ( $p < 0,05$ ). Не выявлено достоверных различий зависимости ранних стадий опухолевого процесса от размеров ОП яичников при ПМЗН ( $p = 0,90039$ ). Не выявлена зависимость измеренного ИКД ОПЯ от стадии опухолевого процесса, при увеличении стадии злокачественного опухолевого процесса показатели ИКД достоверно не уменьшались ( $p = 0,11790-0,64799$ ). Использование ДВИ с ИКД к стандартным ИП МРТ позволило повысить чувствительность данного метода в диагностике ЗНО яичников на 4,1%, особенно в дифференцировке солидного компонента ОПЯ, местной распространенности опухолевого процесса. Значение точки отсечения ADC для проведения дифференциальной диагностики между ОПЯ при ПМЗН и нормальной структурой яичников составило  $1,127 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ .

Таким образом, использование оптимизированного протокола МРТ с оценкой ДВИ и ИКД позволило своевременно диагностировать ОП ЖГО при ПМЗН с дифференцировкой синхронного и метасинхронного вариантов развития опухолей.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено за анализируемый период увеличение числа случаев первично-множественных злокачественных новообразований на 20,4% и случаев опухолевого поражения женских генитальных органов при полинеоплазиях на 14,3% (на примере АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии). При этом доля новообразований метакронного варианта развития преобладала над синхронными опухолями (84,9%; 15,1% соответственно).

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

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

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

5. МРТ с оценкой диффузионно-взвешенных изображений и измеряемого коэффициента диффузии в диагностике опухолевого поражения женских генитальных органов при первично-множественных злокачественных новообразованиях по данным ROC-анализа показала высокую значимость полученных результатов. Критерий измеряемого коэффициента диффузии был более чувствителен в диагностике злокачественных новообразований шейки матки, влагалища, вульвы и эндометрия (площадь под ROC-кривой 0,87 и 0,86 соответственно), чем яичников (0,83). При этом МРТ с использованием диффузионно-взвешенных изображений и измеряемого коэффициента диффузии достигла по чувствительности – 91,1%; специфичности – 84,1%; точности – 89,7% ( $p < 0,001$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

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

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ВИ – взвешенное изображение  
ДВИ – диффузионно-взвешенное изображение  
ДКУ – динамическое контрастное усиление  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ИКД (ADC-value) – измеряемый коэффициент диффузии  
ИО – истинно отрицательные  
ИП – истинно положительные  
ИП – импульсная последовательность  
ЛО – ложно отрицательные  
ЛП – ложно положительные  
МВС – мочевыделительная система  
МКБ – Международная классификация болезней  
МПМЗН – метастатические первично-множественные злокачественные новообразования  
МР-сигнал – магнитно-резонансный сигнал  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
ОГК – органы грудной полости  
ОП – опухолевое поражение  
ОПВл – опухолевое поражение влагалища  
ОПВу – опухолевое поражение вульвы  
ОПШм – опухолевое поражение шейки матки  
ОПШмВлВу – опухолевое поражение шейки матки, влагалища, вульвы  
ОПЭ – опухолевое поражение эндометрия  
ОПЯ – опухолевое поражение яичников  
ПГИ – патогистологическое исследование  
ПМЗМН – первично-множественное злокачественное метастатическое новообразование  
ПМЗН – первично-множественное злокачественное новообразование  
ПМЗСН – первично-множественное злокачественное синхронное новообразование  
ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата  
ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата  
РКТ – рентгеновская компьютерная томография  
СПМЗН – синхронные первично-множественные злокачественные новообразования  
T1 ВИ – T1 взвешенное изображение  
T2 ВИ – T2 взвешенное изображение  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
DWI – диффузионно-взвешенное изображение  
FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) – Международная федерация акушерства и гинекологии  
TNM – (Tumor, Nodus, Metastasis) – международная классификация стадий злокачественных новообразований.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абашин, С.Ю. Клинические аспекты ПЭТ/КТ-диагностики опухолей репродуктивной системы / С.Ю. Абашин, О.Ю. Анисеева, П.С. Головин, В.В. Иванников // Онкогинекология. – 2015. – № 3. – С. 66–73.
2. Абдурасулов, Д.М. Первично-множественные опухоли / Д.М. Абдурасулов, К.Е. Никишин. – Ташкент: Медицина, 1968. – 649 с.
3. Аверкин, М.А. Клинико-метаболические особенности первично-множественного рака толстой кишки: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Аверкин Михаил Александрович. – Ростов на/Д., 2013. – 28 с.
4. Агабекян, Г.О. Первично-множественный плоскоклеточный рак слизистых оболочек органов головы и шеи (обзор литературы) / Г.О. Агабекян, М.А. Кропотов, О.А. Саприна, Д.К. Стельмах, М.Б. Пак // Современная Онкология. – 2014. – Т. 16(2). – С. 82–86.
5. Аксель, Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований в России / Е.М. Аксель, М.И. Давыдов // Злокачественные новообразования в России и странах СНГ. – М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2012. – С. 85–106.
6. Аксель, Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сфер / Е.М. Аксель // Онкогинекология. – 2012. – Т. 1. – С. 18–23.
7. Акуленко, Л.В. Клиническая лекция: о наследственном раке органов женской репродуктивной системы / Л.В. Акуленко // Онкогинекология. – 2012. – № 1. – С. 24–32.
8. Анисимов, В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения / В.Н. Анисимов. – СПб.: Наука, 2003. – 468 с.
9. Бебякин, В.Г. Первично-множественные опухоли: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14 / Бебякин Василий Гаврилович. – Уфа, 1974. – 22 с.
10. Бехтерева, С.А. Частота и патогенетические варианты первично-множественного рака эндометрия в Челябинской области / С.А. Бехтерева, А.В. Важенин, А.С. Доможирова, С.В. Яйцев // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2018. – Т. 7. – № 3. – С. 38–41.
11. Бильрот, Т. Общая хирургическая патология и терапия: руководство для врачей и студентов / Т. Бильрот, А. Винивратер / под ред. И.Н. Новацкого, при непосредств. участии Ю. Гольдендаха. – М.: А.А. Карцев, 1890. – 1076 с.
12. Болдогоева, И.М. Методы визуализации в диагностике рака яичников / И.М. Болдогоева, С.А. Березин // Уральский медицинский журнал. – 2007. – № 2. – С. 70–75.
13. Борисова, Е.А. Использование эхографии и современных биохимических онкомаркеров в диагностике опухолей яичников / Е.А. Борисова, А.И. Пашов, Е.А. Шкапова //

Тезисы 4-го Съезда специалистов ультразвуковой диагностики Центрального федерального округа. – Владимир, 2014. – С.123.

14. Бохман, Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. – Л.: Медицина, 1989. – 464 с.

15. Буланов, М.Н. Ультразвуковая гинекология: курс лекций: 2 т. / М.Н. Буланов. – 3-е изд. – М.: ВИДАР-М, 2014. – Т. 1. – 568 с.

16. Буланов, М.Н. Ультразвуковая гинекология: курс лекций: 2 т. / М.Н. Буланов. – 3-е изд. – М.: ВИДАР-М, 2014. – Т. 2. – 550 с.

17. Важенин, А.В. Некоторые особенности развития первично-множественных метастатических опухолей и выживаемость больных после химиотерапии первой опухоли / А.В. Важенин, Н.А. Шаназаров, Е.Л. Шунько // Медицинская наука и образование Урала. – 2015. – № 3. – С.135–138.

18. Васильев, Н.В. Полинеоплазия, ассоциированная с GIST: обзор литературы и редкий случай из практики / Н.В. Васильев, В.А. Маркович, И.Г. Фролова, А.А. Мальцева, О.И. Ковалев, П.О. Лютикова // Сибирский онкологический журнал. – 2020. – Т. 19. – № 2. – С. 140–146.

19. Ганов, Д.И. Влияние факторов внешней среды на заболеваемость первично-множественными опухолями с поражением органов мочеполовой системы у мужчин и органов мочевыделительной системы у женщин в Алтайском крае / Д.И. Ганов, Я.Н. Шойхет, А.Ф. Лазарев // Российский биотерапевтический журнал. – 2006. – № 5(3). – С. 148–154.

20. Давыденко, П.И. Первично-множественный синхронный рак: обзор литературы и клиническое наблюдение / П.И. Давыденко, Е.А. Дубова, В.И. Егоров и др. // Медицинская визуализация. – 2010. – № 6. – С. 133–135.

21. Долгов, И.Ю. Первично-множественные метастатические злокачественные новообразования (клиника, лечение, закономерности развития): дис..... д-ра мед. наук / Долгов Игорь Юрьевич. – М., 2000. – 325 с.

22. Долгушин, Б.И. Стандарты проведения КТ- и МРТ-исследований в онкологии с использованием внутривенного контрастного усиления / Б.И. Долгушин, И.Е. Тюрин, А.Б. Лукьянченко, Б.М. Медведева, Е.Л. Дронова и др. // Медицинский алфавит. – 2013. – Т. 3-4, № 23. – С. 29–37.

23. Ефимова, О.А. Поиск оптимального алгоритма лучевой диагностики на ранней стадии рака яичников [Электронный ресурс] / О.А. Ефимова, М.А. Сафонова, А.М. Ионов // Acta medica Eurasica. – 2017. – № 1. – С. 37–47. – Режим доступа: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2017/1/7>.

24. Заболотская, Е.Г. Особенности заболеваемости первично-множественными злокачественными опухолями в условиях индустриального центра: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14 / Заболотская Елена Геннадиевна. – Уфа, 2003. – 20 с.

25. Заридзе, Д.Г. Эпидемиология, механизмы канцерогенеза и профилактика рака // Проблемы клинической медицины. – 2005. – № 2. – С. 10–16.
26. Зисман, И.Ф. Клинические аспекты первичной множественности злокачественных новообразований / И.Ф. Зисман, Г.Д. Кириченко. – Кишинев: Штиинца, 1978. – 148 с.
27. Имянитов, Е.Н. Молекулярная онкология: клинические аспекты / Е.Н. Имянитов, К.П. Хансон. – СПб.: Изд. дом СПбМАППО, 2007. – 211 с.
28. Казубская, Т.П. Клинико-генетический анализ первично-множественных злокачественных новообразований / Т.П. Казубская, Н.Ф. Белев, М.Д. Нефедов, Ю.Г. Паяниди, В.Ю. Сельчук // Российский онкологический журнал. – 2007. – № 2. – С. 4–9.
29. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова; МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 236 с.
30. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. – 236 с.
31. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. – 250 с.
32. Кириченко, Г.Д. Клинические аспекты первично-множественных злокачественных новообразований: дис. ... канд. мед. наук / Кириченко Галина Дмитриевна. – Кишинев, 1977. – 24 с.
33. Коваленко, Б.С. Особенности развития метакронных и синхронных опухолей у населения Белгородской области, ассоциированные с последствиями Чернобыльской аварии / Б.С. Коваленко, Т.П. Голивец, С.О. Подвязников // Современная онкология. – 2014. – № 16(4). С. 44–49.
34. Коваленко, В.Л. Случай постлучевой рабдомиосаркомы / В.Д. Коваленко, В.Ф. Маренко, Е.В. Виноградова // Клиническая медицина. – 1972. – Т. 50. – № 9. – С. 138–139.
35. Козлова, М.Б. Содержание половых гормонов в опухоли и в неповрежденной ткани у больных раком прямой и ободочной кишки / М.Б. Козлова, Е.М. Франциянц, Ю.А. Геворкян // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – Т. 62. – № 2. – С. 48–51.
36. Комаров, И.Г. Дифференциальная диагностика первичных и метастатических опухолей яичников у больных раком толстой кишки / И.Г. Комаров, И.А. Джаниян, Ю.Г. Паяниди, С.Ю. Слетина // Онкологическая колопроктология. – 2013. – № 2. – С. 15–20.
37. Кудреватых, Е.В. Магнитно-резонансная томография в диагностике и оценке результатов комбинированного и химиолучевого лечения рака шейки матки / Е.В. Кудреватых,

С.А. Тае-Арутюнянц, Е.А. Мершина, В.Е. Сеницын // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 6. – С. 65–69.

38. Кузнецова, Е.П. Современные методы диагностики опухолевидных образований и доброкачественных опухолей яичника (научный обзор) / Е.П. Кузнецова, К.Г. Серебренникова // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 11. – С. 78–83.

39. Куталия, З.П. Злокачественные новообразования яичников и полинеоплазии: клиника, диагностика, закономерности развития, прогноз / З.П. Куталия, В.Ю. Сельчук, Ю.Г. Паяниди и др. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2011. – № 1. – С. 80–85.

40. Латыпова, Р.Ф. Мониторинг больных с первично-множественными злокачественными опухолями в республике Татарстан в 1950–2003 гг. / Р.Ф. Латыпова, Р.Ш. Хасанов // Российский онкологический журнал. – 2003. – № 3. – С. 38–41.

41. Латыпова, Р.Ф. Организационные основы повышения качества онкологической помощи больным с первично-множественными злокачественными новообразованиями (на примере Республики Татарстан): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.33 / Латыпова Роза Фартовна. – Казань, 2006. – 20 с.

42. Леонов, О.В. Первично-множественный рак с поражением мочеполовых органов (клиника, диагностика, лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.12 / Леонов Олег Владимирович. – М., 2011. – 43 с.

43. Лепкова Н.В. Метахронный рак молочной железы (диагностика, лечение, прогноз): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14 / Лепкова Наталья Васильевна. – М., 2007. – 24 с.

44. Луд, Л.Н. Первично-множественные злокачественные новообразования органов репродуктивной системы у женщин / Л.Н. Луд, В.Л. Кожар, Н.Г. Луд // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 72-й науч. сессии сотрудников университета / Витебский государственный медицинский университет. – Витебск, 2017. – С. 45–47.

45. Максимов, С.Я. Первично множественные опухоли органов репродуктивной системы / С.Я. Максимов // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10. – № 2. – С. 117–123.

46. Марченко, Н.В. Методические аспекты визуализации органов малого таза у женщин при магнитно-резонансной томографии / Н.В. Марченко, Г.Е. Труфанов, А.В. Мищенко // Радиология – практика. – 2007. – № 4. – С. 23–29.

47. Марченко, Н.В. Дифференциальная диагностика новообразований яичников: возможности магнитно-резонансной томографии / Н.В. Марченко, И.А. Трофименко // Медицинская визуализация. – 2010. – № 3. – С. 87–98.

48. Маховский, В.З. Синхронное первично-множественное злокачественное поражение толстой кишки и яичника с исходом в острую кишечную непроходимость (с комментариями) /

В.З. Маховский, С.В. Юрин, В.В. Маховский // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. – № 4. – С. 67–69.

49. Мерабишвили, В.М. Регистрация и учет больных с первично-множественными злокачественными новообразованиями / В.М. Мерабишвили, С.П. Попова, О.Ф. Чепик и др. // Вопросы онкологии. – 2001. – Т. 46. – № 1. – С. 4.

50. Михирев, И.В. Первично-множественные злокачественные опухоли / И.В. Михирев, Т.Н. Михирева // Вопросы онкологии. – 1976. – Т. XXII, № 8. – С. 79–83.

51. Москалев, А.А. Старение и гены / А.А. Москалев. – СПб.: Наука, 2008. – 358 с.

52. Мурзин, Б.А. Клинические и рентгенологические аспекты диагностики первично-множественных злокачественных опухолей ободочной кишки / Б.А. Мурзин, Б.А. Мосидзе // Вестник хирургии. – 1978. – № 4. – С. 70–74.

53. Непомнящая, Е.М. Морфо-патогенетические и клинические аспекты первично-множественных опухолей / Е.М. Непомнящая, Л.А. Орловская, Г.А. Неродо и др. // Современные технологии в онкологии: материалы VI Всерос. съезда онкологов. – М., 2005. – Т. 2. – С. 56–57.

54. Непряхин, Г.Г. К вопросу о множественных злокачественных опухолях и их сочетаниях / Г.Г. Непряхин // Казанский медицинский журнал. – 1926. – № 5-6.

55. Нуднов, Н.В. Магнитно-резонансная томография в диагностике вторичного опухолевого поражения влагалища / Н.В. Нуднов, С.П. Аксенова, Ю.М. Крейнина, П.М. Котляров // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2015. – № 3. – С. 37–45.

56. Оводенко, Д.Л. Магнитно-резонансная томография при местнораспространенном раке шейки матки: оценка эффективности неoadьювантной химиотерапии / Д.Л. Оводенко, В.Г. Быченко, Г.Н. Хабас и др. // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 7. – С. 85–91.

57. Паяниди, Ю.Г. Первично-множественные злокачественные опухоли женских половых органов: клиника, закономерности развития и прогноз: дис. ... д-ра. мед. наук: 14.0014 / Паяниди Юлия Геннадьевна. – М., 2006. – 224 с.

58. Паяниди, Ю.Г. Первично-множественные злокачественные новообразования органов репродуктивной системы и толстой кишки у женщин / Ю.Г. Паяниди, К.И. Жордания, В. Паукер, В.Ю. Сельчук, Т.П. Казубская // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2016. – Т. 27. – № 2. – С. 108–112.

59. Петров, Н.Н. Первичная одиночность и первичная множественность злокачественных опухолей / Н.Н. Петров // Злокачественные опухоли. – Л.: Медгиз, 1947. – С. 260–263.

60. Петрова, Н.Н. Руководство по общей онкологии / Н.Н. Петрова. – 2-е изд., доп. – Л.: Медгиз, 1961. – 376 с.

61. Попова, Т.Н. Прогнозирование и диагностика первично-множественного процесса у больных раком молочной железы / Т.Н. Попова, Т.Д. Селезнева, В.Л. Израйлевич // Российский онкологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 34–36.

62. Прошин, А.А. Рак шейки матки: магнитно-резонансные и клинические факторы прогноза / А.А. Прошин, Т.П. Березовская, Л.И. Крикунова, З.Н. Шавладзе // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – № 3-4. – С. 102–107.

63. Прошина, Ю.В. МРТ-стадирование рака тела матки: проблема дифференциации яичниковых образований / Ю.В. Прошина, А.А. Прошин, Т.П. Березовская и др. // Медицинская визуализация. – 2014. – № 3. – С. 124–134.

64. Рогожин, В.А. Возможности МРТ-исследований в гинекологической практике / В.А. Рогожин // Лучевая диагностика и терапия. – 2010. – № 4(1). – С. 18–27.

65. Рубцова, Н.А. Роль диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии в диагностике рецидивных опухолей матки / Н.А. Рубцова, Е.Г. Новикова, В.Е. Сеницын // Радиология-практика. – 2012. – № 4. – С. 41–54.

66. Рубцова, Н.А. Возможности МРТ в предоперационной оценке местной распространенности рака шейки матки / Н.А. Рубцова, Е.Г. Новикова, В.Е. Сеницын // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – Т. 6. – № 3. – С. 6–13.

67. Рубцова, Н.А. Ошибки магнитно-резонансной томографии в диагностике рака шейки матки и эндометрия / Н.А. Рубцова, Е.Г. Новикова // Лучевая диагностика и терапия. – 2013. – № 3. – С. 71–76.

68. Рубцова, Н.А. Магнитно-резонансная томография в диагностике, планировании и оценке эффективности лечения рака шейки и тела матки: дис.... д-ра мед. наук: 14.01.13, 14.01.12 / Рубцова Наталья Алевтиновна – М., 2013. – 216 с.

69. Сафонова, М.А. Комплексная лучевая диагностика опухолевого поражения органов малого таза при синхронных полинеоплазиях / М.А. Сафонова, В.Н. Диомидова // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2015. – Т. 6. – № 4. – С. 88–90.

70. Сафонова, М.А. Поражение женских репродуктивных органов в структуре первично-множественных злокачественных новообразований / М.А. Сафонова, В.Н. Диомидова, О.В. Захарова, А.М. Ионов, А.А. Сиordia // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. – № 15(3). – С. 48–53.

71. Секержинская, Е.Л. Факторы риска развития первично-множественных злокачественных новообразований / Е.Л. Секержинская, А.Ф. Лазарев, В.Д. Петров // Российский биотерапевтический журнал. – 2009. – Т. 8. – № 2. – С. 85–91.

72. Сельчук, В.Ю. Злокачественные муцинозные опухоли яичников и толстой кишки. метастазы или полинеоплазии? / В.Ю. Сельчук, Н.А. Савелов, Е.А. Мороз // Вестник РОНЦ им. Н.Н. БЛОХИНА РАМН. – 2006. – Т. 17. – № 1. – С. 33–37.

73. Сельчук, В.Ю. Хирургический компонент лечения первично множественного рака молочной железы и рака яичников / В.Ю. Сельчук, А.И. Марченко, Ю.Г. Паяниди, Н.В. Чхиквадзе, Е.Ю. Пономарева // Хирург. – 2014. – № 7. – С. 28–40.

74. Синицын, В.Е. Безопасность магнитно-резонансной томографии – современное состояние вопроса // Диагностическая интервенционная радиология. – 2010. – Т. 4. – № 3. – С. 61–66.

75. Слинчак, С.М. Множественные злокачественные опухоли / С.М. Слинчак. – Киев: Здоровье, 1968. – 192 с.

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

77. Солопова, А.Е. Возможности диффузионно-взвешенных последовательностей магнитно-резонансного исследования в оценке эффективности неoadьювантной химиотерапии больных раком яичников / А.Е. Солопова, С.К. Терновой, А.Д. Макацария, С.Н. Гуров // REJR. – 2016. – № 6(4). – С. 68–80. DOI: 10.21569/2222-7415-2016-6-4-68-80.

78. 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 гинекология. – 2017. – № 2. – С. 80–85.

79. Степанова, Ю.А. Первично-множественные опухоли (обзор литературы) / Ю.А. Степанова, Д.В. Калинин, В.А. Вишневский // Медицинская визуализация. – 2015. – № 5. – С. 93–102.

80. Столяров, И.В. Оценка диагностической эффективности методики диффузионно-взвешенных МР-изображений в диагностике патологии тела матки / И.В. Столяров, Е.К. Яковлева, В.В. Шараква // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61. – № 6. – С. 986–993.

81. Сыркашев Е.М., Современные методы визуализации в стадировании и оценке резектабельности распространенного рака яичников / Е.М. Сыркашев, А.Е. Солопова, В.Г. Быченко, Г.Н. Хабас // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 10. – С. 66–74.

82. Тарачкова, Е.В. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике рака шейки матки / Е.В. Тарачкова, О.Н. Стрельцова, В.О. Панов, И.Я. Базаева, И.Е. Тюрин // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2015. – № 6. – С. 43–55.

83. Терновой, С.К. Лучевая диагностика злокачественных опухолей яичников / С.К. Терновой, И.Ю. Насникова, С.П. Морозов, Н.Ю. Маркина, Е.С. Алексеева // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2009. – № 4-6. – С. 47–57.

84. Труфанов, В.Г. Руководство по лучевой диагностике в гинекологии / В.Г. Труфанов, В.О. Панов. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. – 590 с.

85. Трухачева, Н.Г. Оценка степени распространенности рака шейки матки при использовании МРТ / Н.Г. Трухачева, И.Г. Фролова, Л.А. Коломиец, А.В. Усова, Е.Г. Григорьев,

С.А. Величко, А.Л. Чернышова, О.Н. Чуруксаева // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – № 2. – С. 64–70.

86. Трухачева, Н.Г. Новые возможности лучевой визуализации в диагностике местнораспространенного рака шейки матки / Н.Г. Трухачева, И.Г. Фролова, Л.А. Коломиец, А.В. Усова, Е.Г. Григорьев, С.А. Величко, О.Н. Чуруксаева // Сибирский онкологический журнал. – 2019. – Т. 18. – № 2. – С. 83–91.

87. Устинова, Е.Ю. Анализ состояния своевременной диагностики и сроков выявления метастатических опухолей у онкогинекологических больных / Е.Ю. Устинова, Б.Б. Кравец, И.А. Кузнецова // Врач – аспирант. – 2011. – Т. 44. – № 1.3. – С. 368–375.

88. Федоров, В.Э. Особенности течения и трудности диагностики множественных злокачественных новообразований / В.Э. Федоров, В.Ю. Барсуков, Т.Н. Попова, Т.Д. Селезнева // Медицинский альманах. – 2011. – № 2. – С. 157–160.

89. Фролов, И.М. Клинические и молекулярно-генетические особенности первично-множественного рака (литературный обзор) / И.М. Фролов, Е.А. Кудинова, Н.И. Рожкова // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2012. – № 12. – С. 5.

90. Ханов, А.М. К вопросу частоты, распространенности и некоторых причин первично-множественных новообразований / А.М. Ханов, К.Ш. Ганцев // Современные технологии в онкологии: материалы VI Всерос. съезда онкологов. – М., 2005. – Т. 2. – С. 95–96.

91. Хансон, К.П. Молекулярный патогенез билатерального рака молочной железы / К.П. Хансон, Е.Н. Имянитов // Вопросы онкологии. – 2002. – Т. 48. – № 4-5. – С. 513–522.

92. Хасанов, Р.Ш. Заболеваемость первично-множественными злокачественными опухолями в Республике Татарстан / Р.Ш. Хасанов, Р.Ф. Латыпова // Практическая медицина. – 2005. – № 2(11). – С. 5–8.

93. Хоружик, С.А. Сравнительная нормальная анатомия шейки матки на T1-, T2 и диффузионно-взвешенных магнитно-резонансных изображениях / С.А. Хоружик, И.С. Дулинец // Медицинская визуализация. – 2012. – № 2. – С. 71–80.

94. Черенков, В.Г. Лучевые методы диагностики первично-множественных опухолей и опухолевидных процессов молочной железы / В.Г. Черенков, А.Б. Петров, В.В. Иванченко, С.А. Тверезовский, А.С. Александров, Т.В. Чистякова, Б.Б. Фрумкин // Лучевая диагностика и терапия. – 2013. – № 1(4). – С. 52–57.

95. Чиссов, В.И. Первично-множественные злокачественные опухоли: руководство для врачей / В.И. Чиссов, А.Х. Трахтенберг. – М.: Медицина, 2000. – 331 с.

96. Чиссов, В.И. Избранные лекции по онкологии / В.И. Чиссов, С.Л. Дарьялова. – М.: ГЭОТАР, 2000. – 735 с.

97. Чиссов, В.И. Ошибки в клинической онкологии: руководство для врачей / В.И. Чиссов, А.Х. Трахтенберг – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. -768 с.
98. Чудина, А.П. Первично-множественные злокачественные новообразования при онкологической отягощенности семейного анамнеза / А.П. Чудина, А.А. Львов, И.П. Крутикова, Е.А. Некрасова, Л.А. Савлучинская // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2017. – Т. 6. – № 2. – С. 29–32.
99. Шишкин, Д.А. Анализ заболеваемости первично-множественными злокачественными новообразованиями в томской области / Д.А. Шишкин, Л.Ф. Писарева, Е.Л. Чойнзонов, И.Н. Одинцова // Сибирский онкологический журнал. – 2003. – № 2. – С. 24–29.
100. Шишкин, Д.А. Клинико-эпидемиологические аспекты первично-множественных злокачественных опухолей головы и шеи: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14 / Шишкин Дмитрий Александрович. – Томск, 2003. – 24 с.
101. Шунько, Е.Л. Лучевая и химиотерапия как факторы развития первично-множественных злокачественных новообразований (обзор литературы) / Е.Л. Шунько [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 6. – URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5269> (дата обращения: 07.03.2016).
102. Юрин, А.Г. Критерии диагностики и правила регистрации злокачественных и доброкачественных первично-множественных опухолей / А.Г. Юрин // Вопросы онкологии. – 2003. – Т. 49. – № 3. – С. 376–382.
103. Amos, C.I. The OncoArray Consortium: A Network for Understanding the Genetic Architecture of Common Cancers / C.I. Amos, J. Dennis, Z. Wang et al. // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2017. – Vol. 26(1). – P. 126–135.
104. Anisimov, V.N. Age as a risk factor in multistage carcinogenesis / V.N. Anisimov // Comprehensive Geriatric Oncology. Harwood Academic Publishers, 1998. – P. 157–178.
105. Annegers, J.F. Patterns of other neoplasia in patients with endometrial carcinoma / J.F. Annegers, G.D. Malkasian Jr. // Cancer. – 1981. – Vol. 48(3). – P. 856–859.
106. Antonsen, S.L. MRI, PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer – a multicenter prospective comparative study / S.L. Antonsen, L.N. Jensen, A. Loft et al. // Gynecol. Oncol. – 2013. – Vol. 128(2). – P. 300–308.
107. Ares, S.L. Multiple primary cancer in adults (MPCA) / S.L. Ares, S. Polo, L. Ezcurdia, F. Tognelliet al. // Journal of Clinical Oncology. – 2006. – Vol. 24:18\_suppl. – P. 16027.
108. Bartkowiak, D. Second cancer after radiotherapy, 1981–2007 / D. Bartkowiak, N. Humble, P. Suhr, J. Hagg et al. // Radiotherapy and Oncology. – 2012. – Vol. 105. – P. 122–126.
109. Belpomme, D. Les cancers d origine therapeutique / D. Belpomme, P. Blondel, G. Mathe // Vie med. can. franc. – 1972. – Vol. 1(2). – P. 140–150.

110. 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.
111. Billroth, T. *Die allgemeine Chirurgische Pathologie und Therapie*. 14 Aufl. / T. Billroth. – Berlin, 1889.
112. Blatt, J. Sekond malignancies in very-long term survivors of childhood cancer / J. Blatt, A. Olshon, M.J. Gula et al. // *Amer. J. Med.* – 1992. – Vol. 93(1). – P. 57–60.
113. Boice, J.D. Multiple primary cancers in Connecticut and Denmark / J.D. Boice et al. // *National cancer inst. Lionogr.* – 1985. – Vol.68. – P.161.
114. Brascho, D.J. Clinical applications of diagnostic ultrasound in abdominal malignancy / D.J. Brascho // *South Med J.* – 1972. – Vol. 65(11). – P. 1331–1339.
115. Brown, M.A. MRI of the female pelvis using vaginal gel / M.A. Brown, R.F. Mattrey, S. Stamato, C.B. Sirlin // *Am J Roentgenol.* – 2005. – Vol. 185(5). – P. 1221–1227.
116. Cade, T.J. Predictive value of magnetic resonance imaging in assessing myometrial invasion in endometrial cancer: is radiological staging sufficient for planning conservative treatment? / T.J. Cade, M.A. Quinn, O.M. McNally et al. // *Int J Gynecol Cancer.* – 2010 – Vol. 20(7) – P. 1166–1169.
117. Castra, E.B. Carcinoma of large intestine in patients irradiated for carcinoma of cervix and uterus / E.B. Castra, P.P. Rosen, S.H.Q. Quan // *Cancer.* – 1973. – Vol. 31(1). – P. 45–52.
118. Castro, I.M. Synchronous ovarian and endometrial malignancies / I.M. Castro, P.P. Connell, S. Waggoner // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 23 – P. 521–525.
119. Cianci, R. Peritoneal Carcinomatosis: Is There a True Benefit From Diffusion-Weighted Imaging? / R. Cianci, A. DelliPizzi, G. Patriarca, R. Massari, R. Basilico, D. Gabrielli et al. // *Curr. Probl. Diagn. Radiol.* – 2019. – Vol. S0363–0188(19). – P. 30044–1.
120. Chen, M.J. Successful pregnancy in a gonadectomized woman with 46,XY gonadal dysgenesis and gonadoblastoma / M.J. Chen, J.H. Yang, T.L. Mao et al. // *Fertil. Steril.* – 2005. – Vol. 84(1). – P. 217.
121. Copeland, E.M. Multiple colon neoplasms: prognostic and therapeutic implications / E.M. Copeland, R.S. Jones, L.D. Miller // *Arch. Surg.* – 1969. – Vol. 98(2). – P. 141–143.
122. Coyte, A. Second primary cancer risk – the impact of applying different definitions of multiple primaries: results from a retrospective population-based cancer registry study / A. Coyte, D.S. Morrison, P. McLoone // *BMC Cancer.* – 2014. – Vol. 14. – P. 272.
123. Cury, M. Multiple primary neoplasms in colorectal cancer patients / M. Cury, N.M. Forones // *Arq. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 37. – P. 89–92.
124. Czesnin, K. Second malignancies of the irradiated area in patient treated for uterine cervix cancer / K. Czesnin, Z. Wroukowski // *Ginecol. Oncol.* – 1978. – Vol. 4. – P. 309–315.

125. Dammann, R. The tumor suppressor RASSF1A in human carcinogenesis: an update / R. Dammann, U. Schagdarsurengin, C. Seidel et al. // *Histol Histopathol.* – 2005. – Vol. 20(2). – P. 645–663.
126. Donati, O.F. Role of preoperative MR imaging in the evaluation of patients with persistent or recurrent gynaecological malignancies before pelvic exenteration / O.F. Donati, Y. Lakhman, I.A. Burger, H.A. Vargas // *Eur Radiol.* – 2013. – Vol. 23. – P. 2906–2915.
127. Erodin, J.E. Multiple primary malignant tumors in a national cancer registry-reliability of reporting / J.E. Erodin, J. Tricsson, L. Barlow // *Acta Oncol.* – 1997. – Vol. 36(5). – P. 465–469.
128. Evans, J.S. The influence of diagnostic radiography on the incidence of breast cancer and leukemia / J.S. Evans, J.W. Wennberg, B.J. McNeil // *N. Eng. J. Med.* – 1986. – Vol. 315. – P. 810–815.
129. Fehr, P.E. Malignancy of the uterine corpus following irradiation therapy for squamous cell carcinoma of the cervix / P.E. Fehr, A. Bemk // *Amer. J. Obstet. and Gynecol.* – 1974. – Vol. 119(5). – P. 685–692.
130. Fugii, H. Genetics of synchronous uterine and ovarian endometrioid carcinoma: combined analyses of loss of heterozygosity, PTEN mutation, and microsatellite instability / H. Fugii et al. // *Hum. Pathol.* – 2002. – Vol. 33(4). – P. 421–428.
131. Gitsch, G. Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger / G. Gitsch, E. Hanzal, D. Jensen et al. // *Obstet. Gynec.* – 1995. – Vol. 85(4). – P. 504–508.
132. Greene, M.H. Acute non Lymphocytic leukemia after ovarian cancer / M.H. Greene, I.D. Boice, B.E. Greer et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1982. – Vol. 307(23). – P. 1416–1421.
133. Grundmann, R.T. Second primary malignancy among cancer survivors – epidemiology, prognosis and clinical relevance / R.T. Grundmann, F. Meyer // *Zentralbl. Chir.* – 2012. – Vol. 137(6). – P. 565–574.
134. Grantzau, T. Second primary cancers after adjuvant radiotherapy in early breast cancer patients: A national population based study under the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) / T. Grantzau // *Radiother. and Oncol.* – 2013. – Vol. 106. – P. 42–49.
135. Gueniot, C.H. Maladie de Hodgkin second cancer et deuxieme sexe / C.H. Gueniot // *J. Int. Med.* – 1993. – Vol. 282. – P. 16–17.
136. Gulhan, I. Second primary gynecologic cancers after breast cancer in Turkish women / I. Gulhan, S. Eser, C. Yakut et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2009. – Vol. 19. – P. 648–650.
137. Hanlon, F. Multiple Primary Carcinomas / F. Hanlon // *Amer. J. Cancer.* – 1931. – Vol. 15(3). – P. 2001–2011.
138. Hayat, M.J. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program / M.J. Hayat, N. Howlader, M.E. Reichman // *Oncologist.* – 2007. – Vol. 12(1). – P. 20–37.

139. He, H. MRI is highly specific in determining primary cervical endometrial cancer when biopsy results are inconclusive / H. He, P. Bhosale, W. Wei, P. Ramalingam, R. Iyer // *Clin. Radiol.* – 2013. – Vol. 68(11). – P. 1107–1113.
140. Heald, R.J. The lesion of the second cancer of the large bowel / R.J. Heald, H.E. Lockhart-Mummery // *Brit. J. Surg.* – 1972. – Vol. 59. – P. 16–18.
141. Hricak, H. Diagnostic imaging gynecology / H. Hricak, A. Oguz, E. Sala et al. – Amirsys, 2007. – P. 1–22.
142. Ikeda, Y. Effective follow-up for recurrence or a second primary cancer in patients with early gastric cancer / Y. Ikeda, M. Saku, F. Kishihara et al. // *Br. J. Surg.* – 2005. – Vol. 92. – P. 235–241.
143. International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours, 7<sup>th</sup> ed. / Ed. by L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz, Ch. Wittekind. – New York: Wiley-Blackwell; 2009.
144. Irimie, A. Multiple primary malignancies-epidemiological analysis at a Single Tertiary Institution / A. Irimie, P. Achimas-Cadariu, C. Burz et al. // *J. Gastrointest. & Liver Dis.* – 2010. – Vol. 19 (1). – P. 69–73.
145. Jemal, A. Cancer statistics, 2008 / A. Jemal et al. // *CA Cancer J. Clin.* 2008. – Vol. 58(2). – P. 71–96.
146. Jenkinson, H.C. Long-term population-based of second malignant neoplasms after childhood cancer in Britain / H.C. Jenkinson, M.M. Hawkins, C.A. Stiller et al. // *Br. J. Cancer.* – 2004. – Vol. 91. – P. 1905–1910.
147. Ji, J. Incidence of multiple primary malignancies among patients with bone cancers in Sweden / J. Ji, K. Hemminki // *Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 132(8). – P. 529–535.
148. Kitajima, K. Preoperative nodal staging of uterine cancer: is contrast-enhanced PET/CT more accurate than non-enhanced PET/CT or enhanced CT alone? / K. Kitajima, K. Suzuki, M. Senda et al. // *Ann Nucl Med.* – 2011. – Vol. 25(7). – P. 511–519.
149. Koh, D.M. Diffusion-weighted MRA in the body. Applications and challenges in oncology / D.M. Koh, D.J. Collins // *AJR.* – 2007. – Vol. 188. – P. 1622–1635.
150. Kuang, F. The value of apparent diffusion in the assessment of cervical cancer / F. Kuang, J. Ren, Q. Zhong et al. // *Eur Radiol.* – 2013. – Vol. 23(4). – P. 1050–1058.
151. Kwee, T.C. Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging / T.C. Kwee et al. // *European journal of radiology.* – 2009. – Vol. 70(3). – P. 409–417.
152. Li, X. Genetic analysis in a patient with nine primary malignant neoplasms: a rare case of Li-Fraumeni syndrome / X. Li, J. Kang, Q. Pan et al. // *Oncol. Reports.* – 2016. – Vol. 35(3). – P. 1519 – 1528.
153. Lin, G. Myometrial invasion depth in endometrial cancer: diagnostic accuracy of diffusion-weighted MR imaging at 3.0 T: initial experience at 3.0 T. / G. Lin, K.K. Ng, C.J. Chang, J.J. Wang, K.C. Ho, T.C. Yen et al. // *Radiology.* – 2009. – Vol. 250. – P. 484–792.

154. Lockart-Mummery, H.E. Metachronous cancer of the large intestine / H.E. Lockart-Mummery, R.J. Heald // *Dis. Col. Rectum.* – 1972. – Vol. 15(4). – P. 261–264.
155. Lopez, C. MRA of vaginal conditions / C. Lopez, M. Balogun, R. Ganesan et al. // *Clin. Radiol.* – 2005. – Vol. 60. – P. 648–662.
156. Low, R.N. Treated ovarian cancer: MR imaging, laparotomy reassessment, and serum CA-125 values compared with clinical outcome at 1 year / R.N. Low, B. Duggan, R.M. Barone et al. // *Radiology.* – 2005. – Vol. 235. – P. 918–926.
157. Lutz, A.M. Early diagnosis of ovarian carcinoma: is a solution in sight? / A.M. Lutz, K.J. Willmann, Ch.W. Drescher // *Radiology.* – 2011. – Vol. 259(2). – P. 329–345.
158. Luzatto, L. The mechanisms of neoplastic transformation / L. Luzatto // *Eur. J. Cancer.* – 2001. – Vol. 37. – P. 114–117.
159. Ma, S.K. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: review of 43 cases / S.K. Ma, H.T. Zhang, Y.C. Sun, L.Y. Wu // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* – 2008. – Vol. 30(9). – P. 690–694.
160. Malmio, K. Multiple primary cancer. A clinical-statistical investigation based on 650 cases / K. Malmio // *Ann. chirurgie Gynecol. Penniae. Helsinki.* – 1958. – Vol. 48(3). – P. 2193–2197.
161. Marko, J. Mucinous Neoplasms of the Ovary: Radiologic-Pathologic Correlation / J. Marko, K.I. Marko, S.L. Pachigolla, B.A. Crothers, R. Mattu, D.J. Wolfman // *Radiographics.* – 2019. – Vol. 39(4). – P. 982–997.
162. Moertel, C.G. Multiple primary malignant neoplasms. I. Intradiction and presentation of data / C.G. Moertel, M.B. Dockerty, A.H. Baggenstoss // *Cancer.* – 1961. – Vol. 14(2). – P. 221–248.
163. Moertel, C.G. Multiple primary malignant neoplasms: Historical perspectives / C.G. Moertel // *Cancer.* – 1977. – Vol. 40. – P. 1786.
164. Moertel, C.G. Multiple primary malignant neoplasms: their incidence and significance / C.G. Moertel // *Springe Science & Business Media.* – 2012. – Vol. 7. – P. 127.
165. Molina-Montes, E. Risk of second cancers cancer after a first primary breast cancer: A systematic review and meta-analysis / E. Molina-Montes et al. // *Gynecologic. Oncology.* – 2015. – Vol. 136(1). – P. 158–171.
166. Morante, C.M. Carcinoma primitivas multiples de colon y recto / C.M. Morante, V.M. Castineiras, M.L. Mugici et al. // *Rev. Esp. Enf. Apar. Digest.* – 1980. – Vol. 58(2). – P. 137–142.
167. Multiple primaries. Internal Report N 94/003: IARC, MHO, 1994. – P. 1–3.
168. Namimoto, T. Role of diffusion-weighted imaging in the diagnosis of gynecological diseases / T. Namimoto, K. Awai, T. Nakaura, Y. Yanaga, T. Hirai // *Eur Radiol.* – 2009. – Vol. 19. – P. 745–760.

169. Németh, G. New primary malignant tumors in patients treated for carcinoma of the uterine cervix or corpus / G. Németh, A. Naszály, L. Takácsi-Nagy // *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol.* – 1979. – Vol. 18(1). – P. 25–30.
170. Noel, P. Early cervical carcinoma and fertility-sparing treatment options:MR imaging as a tool in patient selection and a follow-up modality / P. Noel, M. Dobe, M. Plante, G. St-Laurent // *Radiographics.* – 2014. – Vol. 34(4). – P. 1099–1119.
171. O'Connor, T.W. Late development of colorectal cancer subsequent to pelvic irradiation / T.W. O'Connor, J.L. Rombeau, Y.S. Levine et al. // *Dis. Colon and Rectum.* – 1979. – Vol. 27(2). – P. 123–128.
172. Oberley, T.D. Antioxidant enzyme levels in cancer / T.D. Oberley, L.W. Oberley // *Histol. Histopathol.* – 1997. – Vol. 12. – P. 525–535.
173. Ortashi, O. Evaluation of the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of preoperative magnetic resonance imaging for staging endometrial cancer. A prospective study of 100 cases at the Dorset Cancer Centre / O. Ortashi, S. Jain, O. Emmanuel et al. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2008. – Vol. 137(2). – P. 232–235.
174. Padhani, A.R. Diffusion MR imaging for monitoring of treatment response / A.R. Padhani, D.M. Koh // *Magn. Reson. Imaging Clin. N.Am.* – 2011. – Vol. 9(1). – P. 181–209.
175. Parikh, J.H. MR imaging features of vaginal malignancies / J.H. Parikh, D.P. Barton, T.E. Ind, S.A. Sohaib // *Radiographics.* – 2008. – Vol. 28(1). – P. 49–322.
176. Pandurengan, R.K. Survival of patients with multiple primary malignancies: a study of 783 patients with gastrointestinal stromal tumor / R.K. Pandurengan, A.G. Dumont, D.M. Araujo et al. // *Ann. Oncol.* – 2010. – Vol. 21(10). – P. 2107–2111.
177. Parkin, D.M. Global cancer statistics, 2002. / D.M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay et al. // *CA Cancer J. Clin.* – 2005. – Vol. 55. – P. 74–108.
178. Powell, S. Synchronous and metachronous malignancies: analysis of the Minneapolis Veterans Affairs (VA) tumor registry / S. Powell, G. Tarchand, T. Rector, M. Klein // *Cancer Causes Control.* – 2013. – Vol. 24(8). – P. 1565–1573.
179. Punwani, S. Diffusion weighted imaging of female pelvic cancers: concepts and clinical applications / S. Punwani // *European journal of radiology.* – 2011. – Vol. 78(1). – P. 21–29.
180. Qayyum, A. Diffusion-weighted imaging in the abdomen and pelvis: concepts and Applications / A. Qayyum // *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* – 2009. – Vol. 29(6). – P. 1797–810.
181. Ramus, S.J. Predicting clinical outcome in patients diagnosed with synchronous ovarian and endometrial cancer / S.J. Ramus, K. Elmasry, Z. Luo et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2008. – Vol. 14. – P. 5840–5548.

182. Rasmy, A. A case report for three different malignancies in one patient / A. Rasmy, M. Faris, K. Saber // *Cogent Med.* – 2015. – Vol. 2. – Article 992155.
183. Rauch, G.M. Optimization of MR imaging for pretreatment evaluation of patients with endometrial and cervical cancer / G.M. Rauch, H. Kaur, H. Choi, R.D. Ernst, A.N. Klopp, P. Boonsirikamchai et al. // *Radiographics.* – 2014. – Vol. 34(4). – P. 1082–1098.
184. Reimer, R.R. Opinion risk of a second malignancy related to the use of cytotoxic chemotherapy / R.R. Reimer // *Cancer.* – 1982. – Vol. 32(5). – P. 286–292.
185. Rushforth, G.F. Osteosarcoma of the pelvis following radiotherapy for carcinoma of the cervix / G.F. Rushforth // *Brit. J. Radiol.* – 1974. – Vol. 47(555). – P. 149–152.
186. Sala, E. The role of dynamic contrast-enhanced and diffusion weighted magnetic resonance imaging in the female pelvis / E. Sala, A. Rockall, D. Rangarajan, R.A. Kubik-Huch // *Eur J Radiol.* – 2016. – Vol. 76. – P. 367–385.
187. Schoenberg, B.S. Occurrence of certain multiple primary cancers in females / B.S. Schoenberg, R.A. Greenberg, H. Eisenberg // *J Natl Cancer Inst.* – 1969. – Vol. 43(1). – P. 15–32.
188. Schoenberg, B. Multiple primary malignant neoplasms. The Connecticut experience, 1935–1964 / B. Schoenberg // *Recent Results Cancer Res.* – 1977. – Vol. 58. – P. 1–173.
189. Shellock, F.G. MRI safety update 2008. Part 1: MRI contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis / F.G. Shellock, A. Spinazzi // *AJR.* – 2008. – Vol. 191(4). – P. 1129–1139.
190. Slaughter, D.P. Mucosal carcinomas as a result of irradiation / D.P. Slaughter, H.W. Southwick // *Arch. Surgery (Chicago).* – 1957. – Vol. 74(3). – P. 420–429.
191. Soliman, P.T. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: a single institution review of 84 cases / P.T. Soliman, B.M. Slomovitz, R.R. Broaddus et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2004. – Vol. 94. – P. 456–462.
192. Suemasu, K. Multiple primary neoplasms / K. Suemasu, C.C. Harris // *Cancer Res.* – 1983. – Vol. 43(11). – P. 5629–5630.
193. Swain, S.M. Estrogen receptor status of primary breast cancer is predictive of estrogen receptor status of contralateral breast cancer / S.M. Swain et al. // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2004. – Vol. 96(7). – P. 516–523.
194. 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.
195. Taylor, M.B. Magnetic resonance imaging of primary vaginal carcinoma / M.B. Taylor, N. Dugal, S.E. Davidson et al. // *Clin. Radiol.* – 2007. – Vol. 62(6). – P. 549–555.
196. Testori, A. Multiple primary synchronous malignant tumors / A. Testori, U. Cioffi, M.D. Simone et al. // *BMC Res Notes.* – 2015. – Vol. 8. – P. 730.

197. Tucker, M. Bone sarcoma linked to radiotherapy and chemotherapy in children / M. Tucker, G. D'Angio, G. Boice et al. // *New J. Med.* – 1987. – Vol. 317. – P. 588–593.
198. Uccella, S. Risk factors for developing multiple malignancies in endometrial cancer patients / S. Uccella, S. S. Cha, L.J. Melton et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2011. – Vol. 21. – P. 896–901.
199. Vyas, J.J. Multiple primary cancers / J.J. Vyas, P.R. Desai // *Indian J. Cancer.* – 1981. – Vol. 18(2). – P. 118–122.
200. Wang, J.Z. Sequential magnetic resonance imaging of cervical cancer: the predictive value of absolute tumor volume and regression ratio measured before, during, and after radiation therapy / J.Z. Wang, N.A. Mayr, D. Zhang // *Cancer.* – 2010. – Vol. 116(21). – P. 5093–5101.
201. Warren, S. Multiple primary malignant tumors / S. Warren, O. Gates // *Am. J. Cancer.* – 1932. – Vol. 16. – P. 12–14.
202. Weir, H.K. Pre-natal and peri-natal exposures and risk of testicular germ-cell cancer / H.K. Weir, L.D. Marrett, N. Kreiger et al. // *Int. J. Cancer.* – 2000. – Vol. 87(3). – P. 438–443.
203. Weiss, N.S. Incidence of cancer of the large bowel in women in relation to reproductive and hormonal factors / N.S. Weiss, J.R. Daling, W. Chow // *Nat. Cancer Inst.* – 1981. – Vol. 67(1). – P. 57–60.
204. Werthammer, S. Multiple primary malignancies / S. Werthammer, M. Iabush, I. Schulman et al. // *J. Amer. med. Ass.* – 1961. – Vol. 175(7). – P. 558–563.
205. Wu, C.W. Multiple primary cancers in patients with gastric cancer / C.W. Wu, S.S. Lo, J.H. Chen et al. // *Hepatogastroenterology.* – 2006. – Vol. 53. – P. 463–467.
206. Young, P. Intravaginal gel for staging of female pelvis cancers-preliminary report of safety, distention, and gel-mucosal contrast during magnetic resonance examination / P. Young, B. Daniel, G. Sommer // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2012. – Vol. 36(2). – P. 253–256.