

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. ПЕТРОВА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

МАМОНТОВА
Анна Сергеевна

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ
ХИМИОТЕРАПИИ В ИНТЕНСИФИЦИРОВАННОМ РЕЖИМЕ
ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ IV2-IVB СТАДИИ
ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.1.25. Лучевая диагностика

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Игорь Викторович Берлев

доктор медицинских наук

Андрей Владимирович Мищенко

Санкт-Петербург – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	15
1.1. Эпидемиологические сведения.....	15
1.2. Этиология и пути распространения	16
1.3. Диагностика и стадирование	17
1.4. Методика магнитно-резонансного исследования.....	18
1.5. Прогностические факторы и предикторы ответа опухоли на лечение.....	22
1.5.1. Размер первичной опухоли	22
1.5.2. Глубина стромальной инвазии.....	23
1.5.3. Параметральная инвазия	23
1.5.4. Оценка лимфатических узлов	25
1.5.5. Гистологический тип и степень дифференцировки опухоли.....	27
1.5.6. Лимфоваскулярная инвазия	27
1.6. Лечение рака шейки матки	30
1.6.1. Основные принципы лечения рака шейки матки IA-IB2 стадии....	31
1.6.2. Основные принципы лечения рака шейки матки IB3-IVA стадии .	34
1.6.3. Неoadьювантная химиотерапия в лечении рака шейки матки.....	36
1.7. Оценка эффективности неoadьювантного лечения с помощью МРТ	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
2.1. Дизайн исследования	47
2.2. Общая характеристика больных	50
2.3. Методика магнитно-резонансной томографии	52
2.4. Режимы химиотерапии.....	59
2.5. Оценка эффекта и основной этап лечения: хирургическое лечение и химиолучевая терапия	60
2.6. Патоморфологическая оценка ответа опухоли на неoadьювантную химиотерапию	62

2.7. Оценка отдаленных результатов	64
2.8. Методы статистической обработки результатов исследования.....	64
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫСОКОПОЛЬНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ	68
3.1. Оценка размера резидуальной опухоли после интенсифицированной неoadьювантной терапии по данным МРТ	68
3.2. Оценка глубины инвазии опухоли в строму шейки матки после интенсифицированной неoadьювантной терапии по данным МРТ	74
3.3. Оценка лимфатических узлов после интенсифицированной неoadьювантной химиотерапии по данным МРТ.....	77
3.4. Оценка распространения опухоли на параметрий после интенсифицированной неoadьювантной химиотерапии по данным МРТ	79
3.5. Определение размера резидуальной опухоли в зависимости от МР-протокола сканирования	88
3.6. Оценка параметральной инвазии в зависимости от примененного МР-протокола сканирования	91
3.7. Прогнозирование лимфоваскулярной инвазии параметрия после интенсифицированной НАХТ по данным МРТ	93
3.8. Прогнозирование полного ответа опухоли на интенсифицированную неoadьювантную химиотерапию по клинико-патоморфологическим и МР-данным	100
3.9. Прогнозирование ответа опухоли на интенсифицированную неoadьювантную химиотерапию по клинико-патоморфологическим и МР-данным	107
3.10. Анализ степени патоморфологического ответа опухоли	109
ГЛАВА 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ.....	112

4.1. Оценка выживаемости пациенток с комбинированным лечением рака шейки матки	112
4.2. Анализ факторов прогноза, влияющих на безрецидивную выживаемость пациенток.....	114
4.2.1. Анализ факторов, полученных до начала интенсифицированной неoadьювантной химиотерапии.....	115
4.2.2. Анализ факторов, полученных после интенсифицированной неoadьювантной химиотерапии.....	116
4.2.3. Анализ факторов, полученных в результате патоморфологической оценки операционного материала	121
4.3. Определение моделей прогнозирования появления рецидива	125
4.4. Сравнительная оценка безрецидивной выживаемости между группами, получавшими и не получавшими интенсифицированную неoadьювантную химиотерапию	128
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	134
ВЫВОДЫ	148
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	149
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	150
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	151
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	153
ПРИЛОЖЕНИЕ. Протокол МРТ-заключения	171

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Рак шейки матки (РШМ) является четвертым наиболее распространенным онкологическим заболеванием у женщин в мире и приводит ежегодно более чем к 300 000 смертей [128]. Основной причиной развития данной нозологии является персистирующая инфекция подтипами вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого риска. РШМ в значительной степени является предотвратимым заболеванием, а его раннее выявление напрямую связано с улучшением показателей выживаемости [35]. Особенностью данной патологии является наличие эффективных программ профилактики, скрининга и лечения на ранних стадиях заболевания [8; 29]. В странах с высоким уровнем дохода действуют программы, позволяющие проводить вакцинацию против ВПЧ, а женщинам регулярно проходить обследование и получать адекватное лечение. Скрининг позволяет выявить предраковые поражения на стадиях, при которых возможно органосохраняющее и радикальное лечение. В странах с низким и средним уровнем дохода, таких как Южная Африка, Индия, Китай, Бразилия и других, зафиксировано от 84% до 90% новых случаев РШМ, при этом наиболее часто в местнораспространенной или генерализованной формах, что связано с ограниченным доступом к профилактическим мероприятиям [128]. В Российской Федерации также отсутствует единая программа скрининга РШМ, а вакцина против ВПЧ до сих пор не включена в национальный календарь прививок [5; 16].

Выбор тактики лечения больных раком шейки матки определяется стадией заболевания. В обновленной в 2018 году классификации Международной ассоциации акушеров и гинекологов (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) большая роль отведена лучевым методам исследования, в частности, посрезовому изображению – магнитно-резонансной томографии (МРТ) и компьютерной томографии (КТ). Магнитно-резонансная томография считается одним из основных методов оценки размеров опухоли шейки матки и параметральной инвазии [114]. В 2019 году субкомитет по визуализации женского

таза Европейского общества урогенитальной радиологии (European Society of Urogenital Radiology, ESUR) сформировал рабочую группу для обновления и согласования рекомендаций по лучевой визуализации РШМ и классификации FIGO (2018) [85].

Возможными радикальными вариантами лечения местнораспространенных форм РШМ (МРРШМ) являются хирургический метод и лучевая терапия (ЛТ). На сегодняшний день стандартным подходом к лечению пациенток с РШМ IA-IB2 стадии считается хирургический метод. При более распространенных формах заболевания возрастает роль химиолучевой терапии (ХЛТ), которая, по данным исследований, является наиболее эффективной при IIА-IVА стадии [86]. Однако данный метод сопряжен с более высокой частотой возникновения отсроченных нежелательных явлений [35]. Тем не менее выбор оптимальной тактики лечения пациенток с местнораспространенным РШМ IB2-IIВ стадии является дискуссионным [57]. Отсутствие общепризнанного стандарта лечения данной категории больных связано с относительно сопоставимыми результатами как хирургического, так и химиолучевого лечения. Более того, существуют предпосылки как к улучшению результатов хирургического подхода посредством применения неoadьювантной химиотерапии (НАХТ) [101], так и химиолучевого лечения путем дополнения его иммунотерапией [145].

Одним из ключевых моментов в лечении пациенток IB2-IIВ стадии РШМ является определение ответа опухоли на проводимое консервативное лечение, что позволяет своевременно выявить прогностически неблагоприятные группы пациентов. В настоящее время имеется объективная необходимость в проведении дальнейших исследований по разработке и уточнению показаний, противопоказаний к выполнению как хирургического, так и химиолучевого лечения в зависимости от стадии заболевания, а также в оценке непосредственных и отдаленных результатов, в совершенствовании техники обследования данной категории пациенток.

Степень разработанности темы исследования

Общеизвестно, что МРТ является одним из основных методов первичного стадирования больных с РШМ [135]. Данные, полученные при МРТ, позволяют на дооперационном этапе получить сведения о размере и распространенности первичной опухоли [29]. Метод магнитно-резонансной томографии также широко применяется для мониторинга эффекта проведенного неoadъювантного лечения, предоставляя данные о клиническом ответе опухоли и основных прогностических факторах. Таким образом становится возможным определение дальнейшей тактики лечения пациентов.

Помимо стандартных импульсных последовательностей, дополнительное использование прицельных высокоразрешающих последовательностей, диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) и серий с контрастным усилением позволяет повысить диагностические показатели метода [12; 14; 52]. Несмотря на это, публикуемые данные в отечественной и зарубежной литературе все еще характеризуются неоднозначными результатами в вопросах оценки диагностической эффективности МРТ при определении размеров и распространения резидуальной опухоли после неoadъювантной терапии в сравнении с патоморфологическим исследованием [142]. В свою очередь, это может стать причиной некорректной интерпретации клинического ответа опухоли на терапию и неоптимального выбора дальнейшей тактики лечения пациентов.

Данные различных мета-анализов сообщают о неоднозначных выводах относительно результатов МРТ в предоперационной оценке и других прогностических факторов, значимо влияющих на выживаемость пациентов (глубина стромальной инвазии, статус лимфатических узлов (ЛУ), клинический ответ и др.). Одним из важнейших прогностических факторов является лимфоваскулярная инвазия параметрия (ЛВИ). Ее точная предоперационная оценка затруднена, так как исследование биопсийного материала на основании случайных образцов не дает достоверной информации, а выявление однозначных признаков, по данным ультразвукового исследования (УЗИ), КТ и МРТ, невозможно ввиду анатомических и морфологических ограничений [21; 92].

Что касается определения тактики лечения пациенток с РШМ IB2-IIВ стадии, то существующие рекомендации являются в меру противоречивыми. С одной стороны, имеются данные проспективных рандомизированных исследований, в ходе которых доказано преимущество химиолучевой терапии [79], однако полученные данные показывают преимущество только для пациенток с IIВ стадией, что в сочетании с имеющимися данными о большей частоте нежелательных явлений после ХЛТ также не вносит ясности в процесс выбора тактики лечения [62]. Кроме того, в мировой литературе опубликованы данные лишь немногочисленных исследований по применению неoadъювантной химиотерапии в интенсифицированном режиме при РШМ [56; 101; 129; 132]. При анализе литературных данных об исследованиях, проведенных на территории РФ, публикаций о применении НАХТ в интенсифицированном режиме при лечении местнораспространенного РШМ [15].

Таким образом, неоднозначность вышеизложенных вопросов повышает значимость проблемы и объясняет высокую степень актуальности изучения вопроса оценки эффективности применения неoadъювантной химиотерапии в интенсифицированном режиме при лечении рака шейки матки IB2-IIВ стадии по данным магнитно-резонансной томографии.

Цель исследования

Повышение эффективности неoadъювантного лечения рака шейки матки IB2-IIВ стадии в интенсифицированном режиме на основе использования мультипараметрической магнитно-резонансной томографии.

Задачи исследования

1. Повысить точность оценки клинического ответа на неoadъювантную химиотерапию рака шейки матки в интенсифицированном режиме на основе оптимизации методики МРТ.

2. Установить возможности мультипараметрической МРТ в оценке местного распространения опухоли на основании корреляции патоморфологических и радиологических данных.

3. Определить основные предикторы ответа опухоли на неoadьювантное лечение с использованием данных морфологического исследования и мультипараметрической МРТ.

4. Выявить основные клиничко-морфологические и радиологические характеристики РШМ с целью определения индивидуальной вероятности возникновения рецидива.

5. Оценить влияние неoadьювантной химиотерапии в интенсифицированном режиме на безрецидивную выживаемость в группе больных раком шейки матки IB2-IIВ стадии.

Научная новизна исследования

Показана высокая информативность мультипараметрической МРТ при определении размера остаточной опухоли шейки матки и глубины стромальной инвазии после интенсифицированной НАХТ путем сравнения с данными патоморфологического исследования.

Предложен способ предоперационного прогнозирования ЛВИ параметрия после интенсифицированной НАХТ на основании качественных МР-данных с помощью метода бинарной логистической регрессии.

Выявлены критерии, значимо связанные с полным ответом опухоли на интенсифицированную НАХТ: гиперваскулярный паттерн контрастирования опухоли, размер опухоли меньше $30,0 \pm 5,7$ мм, отсутствие макроскопической параметральной инвазии.

На достаточно большом клиническом материале были оценены отдаленные результаты лечения и было доказано, что безрецидивная выживаемость больных РШМ IB2-IIВ стадии, получавших интенсифицированную НАХТ значимо выше, по сравнению с пациентами, не получавшими НАХТ.

Разработан протокол и алгоритм МР-исследования для клинического стадирования и оценки эффекта проведенной терапии РШМ, способствующий выбору оптимальной тактики лечения пациентов.

Научная и практическая значимость работы

Полученные данные о диагностических показателях подчеркивают высокую актуальность МРТ в оценке эффективности интенсифицированной НАХТ, что определяет ее значимость как при первичном обследовании, так и при мониторинге эффективности лечения.

Подробное сопоставление результатов МРТ и патоморфологического исследования, понимание причин несовпадения результатов в дальнейшем может внести дополнительный вклад в стратификацию пациентов на группы с благоприятным и неблагоприятным прогнозом.

Полученные данные о достаточной достоверности модели прогнозирования риска наступления рецидива на основании патоморфологических данных, позволяют в последующем обеспечить наиболее оптимальное наблюдение в группах риска.

Полученные отдаленные результаты свидетельствуют о целесообразности и эффективности применения интенсифицированной НАХТ с последующим хирургическим лечением пациенток с РШМ IV2-IVB стадии как альтернативе стандартному лечению МРРШМ.

Методология и методы исследования

Настоящая научно-квалификационная работа является проспективно-ретроспективным когортным нерандомизированным одноцентровым исследованием. Выполнение настоящего научного исследования осуществлялось на базе научного отделения онкогинекологии и научного отделения диагностической и интервенционной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России. Методологическая часть работы включала в

себя изучение литературных данных по методикам обследования и тактике лечения пациентов с местнораспространенным раком шейки матки IB2-IIВ стадии.

На основании проанализированных данных был составлен план диссертационного исследования. В научно-квалификационную работу были включены данные о 120 пациентках с МРРШМ IB2-IIВ стадии, обследовавшихся и получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2016 по 2019 год. В исследовании были проанализированы непосредственные и отдаленные результаты лечения данных пациенток. Кроме того, в ретроспективной части работы использовались сведения 69 пациенток из электронных карт медицинской информационной системы «ВистаМед». Результаты исследований вводились в электронную базу данных, сформированную в программе Microsoft Excel (Microsoft Office 2017).

Статистическая обработка и анализ данных осуществлялись с использованием профессионального статистического пакета SAS v9.4.

Положения, выносимые на защиту

1. Оценка эффективности неoadьювантного лечения РШМ базируется на мультипараметрическом принципе МРТ-сканирования: применение поверхностной радиочастотной катушки; выполнение прицельных T2-ВИ высокого разрешения, ориентированных вдоль и поперек оси шейки матки; прицельных ДВИ ($b=50$ и 800), ориентированных поперек оси шейки матки; динамического внутривенного контрастирования в проекции максимальной информативности; а также стандартных обзорных T2-ВИ в трех плоскостях, обзорных T1-ВИ и ДВИ в аксиальной плоскости.

2. Ключевым фактором в определении дальнейшей тактики лечения является размер резидуальной опухоли шейки матки после неoadьювантной терапии, а предложенная методика МР-сканирования повышает точность его определения.

3. Определение расширения диаметра параметральных сосудов (>3 мм), наличия отека в параметрии и признаков прямой инвазии стенки сосуда опухолью

по данным МРТ являются достоверными критериями ЛВИ параметрия после проведенной интенсифицированной НАХТ.

4. Прогностически неблагоприятными критериями ответа опухоли при проведении НАХТ в интенсифицированном режиме, является обнаружение по данным МРТ: смешанного паттерна роста опухоли, признаков параметральной и глубокой стромальной инвазии.

5. Математическое прогнозирование на основании предикторов возникновения рецидива опухоли (низкодифференцированный гистологический тип и параметральная инвазия по данным патоморфологического исследования) является эффективным инструментом выделения группы пациентов с неблагоприятным прогнозом после проведенного лечения.

6. Применение неoadъювантной химиотерапии в интенсифицированном режиме у больных РШМ IB2-IVB стадии (FIGO) имеет преимущество в сравнении со стандартными методами лечения пациенток в отношении риска развития рецидива, с удовлетворительными непосредственными и отдаленными результатами.

Степень достоверности и апробация результатов

О степени достоверности результатов свидетельствует достаточное число наблюдений (120 пациенток в проспективной части; 69 пациенток в ретроспективной части), выбранных в соответствии с целью и задачами исследования, а также использование адекватных статистических методов анализа данных. Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на конференциях научного отделения онкогинекологии и научного отделения диагностической и интервенционной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, а также на международных и отечественных конференциях, конгрессах и форумах: III Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2017» (Санкт-Петербург, 23–25 июня 2017); Научно-практическое заседание РОО «Санкт-Петербургское радиологическое общество» (Санкт-Петербург, 17 октября 2017); Европейская

конференция радиологов (ESR – European Society of Radiology, Vienna, Austria, March 3–9, 2018); Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 8–10 ноября 2018); II Всероссийский научно-образовательный конгресс с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (Москва, 15–16 февраля 2019); XII Международный конгресс «Невский радиологический форум – 2021» (online, 7–10 апреля 2021); Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 8–10 ноября 2022).

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 2 в виде статей в рецензируемых изданиях и 1 в отечественном издании международной реферативной базы данных и системы цитирования (Scopus).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты настоящего исследования внедрены в практическую деятельность хирургического отделения онкогинекологии и отделения лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России (акт внедрения от 14.12.2022 г.) и отделения магнитно-резонансной томографии Федерального государственного бюджетного учреждения «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России» (акт внедрения от 14.02.2023 г.). Материалы исследования используются в учебном процессе на циклах тематического усовершенствования и повышения квалификации врачей, в обучении клинических ординаторов на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор участвовала на всех этапах данного научного исследования: обзор отечественных и зарубежных источников литературы по изучаемой проблеме, формулирование и обоснование актуальности исследования, а также цели и задач. Лично проводила подготовку, планирование, сканирование и последующее

наблюдение после магнитно-резонансных исследований всем пациентам. Осуществляла интерпретацию и описание магнитно-резонансных исследований органов малого таза, анализировала архивные данные. Автором разработан стандартизованный адаптированный протокол интерпретации данных МРТ на основе критериев международных профессиональных рекомендаций при раке шейки матки. Присутствовала при выполнении хирургического этапа лечения пациенток, участвовала в патоморфологическом анализе послеоперационных резекционных материалов, изучила отдаленные результаты лечения и выживаемости пациенток. Автором также проведена статистическая обработка полученных материалов, написан текст диссертации и автореферата, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научно-квалификационная работа «Оценка эффективности неoadьювантной химиотерапии в интенсифицированном режиме при лечении рака шейки матки IB2-IVB стадии по данным магнитно-резонансной томографии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия по пунктам 5 и 10; 3.1.25. Лучевая диагностика по пунктам 1, 3, 4, 5.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 171 странице машинописного текста, включает введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы, который содержит 149 источников, из них 20 отечественных и 129 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 46 рисунками и 33 таблицами.

ГЛАВА 1. АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиологические сведения

Рак шейки матки является четвертым по встречаемости в мире среди женщин и восьмым по количеству случаев в общей популяции злокачественных новообразований. В Соединенных Штатах Америки рак шейки матки является третьим наиболее распространенным онкологическим диагнозом и причиной смерти среди онкогинекологических заболеваний [120]. В странах, не имеющих доступа к программам скрининга и профилактики рака шейки матки, данное заболевание остается вторым наиболее распространенным злокачественным новообразованием и причиной онкологической смертности у женщин [128].

В России, в том числе в Санкт-Петербурге, сохраняется высокая заболеваемость инвазивными формами РШМ, что можно объяснить отсутствием программ скрининга в стране [5; 8]. Так, доля карцином *in situ* в 2016 году составила 25,5%, тогда как в странах Европы и США эта цифра достигает 90% [35]. При этом в 2015 году в Российской Федерации рак шейки матки в 32,9% случаев выявлен в поздних стадиях (III и IV).

Более того, за последние два десятилетия отмечается рост заболеваемости РШМ с 10,6 до 14,2 на 100 000 населения соответственно. Вместе с тем неуклонно растет смертность от рака шейки матки с 5,6 до 6,7 на 100 000 человек [26].

В определенной степени снизить количество летальных исходов от этого заболевания можно путем усовершенствования хирургического, лучевого и химиотерапевтического методов лечения инвазивных форм РШМ. Однако каждый метод лечения имеет свои ограничения. В связи с этим отдаленные результаты остаются не вполне удовлетворительными. В данном контексте определенное значение имеет оценка эффективности лечения категории больных с местнораспространенными формами РШМ.

1.2. Этиология и пути распространения

На сегодняшний день очевидно, что вирус папилломы человека занимает ключевое место в канцерогенезе и обнаруживается в 99,7% случаев рака шейки матки [136].

Описано четыре основных этапа онкогенеза при РШМ:

1. ВПЧ-инфекция онкогенного типа метапластического эпителия в переходной зоне шейки матки (граница между плоскоклеточным эпителием эктоцервикса и железистым эпителием эндоцервикального канала).

2. Персистирование инфекции ВПЧ.

3. Прогрессирование измененного клона эпителиальных клеток до предрака.

4. Развитие карциномы и инвазия через базальную мембрану.

По данным литературы, наблюдается следующая встречаемость гистологических типов РШМ [59]:

- плоскоклеточная карцинома – 69%;
- аденокарцинома (включая аденосквамозный тип) – 25%;
- другие гистологические типы (аденокистозный, нейроэндокринный, недифференцированный, смешанный эпителиальный и неэпителиальный тип) – 6%.

Следует подчеркнуть, что за последние несколько десятилетий заболеваемость инвазивной аденокарциномой шейки матки и ее вариантами резко возросла, особенно у молодых женщин [128]. Фактически за последние 35 лет произошло увеличение заболеваемости аденокарциномой на 32% и увеличение аденосквамозного подтипа на 16% среди вновь выявленных больных РШМ. Было предложено несколько причинно-следственных факторов для объяснения этой тенденции, в том числе увеличение распространенности специфических вариантов ВПЧ-16 и 18 типов, которые больше связаны с аденокарциномой, чем с плоскоклеточным раком, а также с воздействием эстрогенов, как эндогенных (например, ожирение), так и экзогенных (например, гормональная контрацепция, постменопаузальная терапия эстрогенами). Другое объяснение заключается в том, что скрининг РШМ чаще может обнаруживать плоскоклеточный рак *in situ* и

может пропустить аденокарциному *in situ*, поскольку этот гистологический вариант локализуется в цервикальном канале [4; 8; 65].

Рак шейки матки может распространяться как путем прямой инвазии, так и путем лимфатического или гематогенного распространения. Наиболее распространенными локализациями при гематогенном метастазировании являются легкие, печень и кости. Исторически поражение запирающих лимфатических узлов считалось наиболее частым при лимфогенном метастазировании [83]. Однако последующие исследования, применяющие методику картирования сигнального лимфоузла, подчеркивают, что любая из групп тазовых лимфатических узлов, в том числе парааортальная группа, может содержать первый дренирующий лимфатический узел и являться первым проявлением метастатического поражения [83; 124].

1.3. Диагностика и стадирование

Ранний рак шейки матки часто протекает бессимптомно, что подчеркивает важность ранней диагностики и скрининга [6]. Наиболее распространенными симптомами являются нерегулярное или тяжелое вагинальное кровотечение, посткоитальное кровотечение, выделения из влагалища, боли в области таза или нижней части спины [1].

При значительном местном распространении отмечается наличие следующих симптомов: ощущение сдавления внизу живота, гематурия, кровянистый стул, поступление мочи или каловых масс во влагалище [1].

Ранняя диагностика рака шейки матки основывается на результатах теста на мазок по Папаниколау, кольпоскопии и диагностической биопсии [9; 19]. Данные методики являются, в том числе и золотым стандартом при выявлении ранних (микроскопических) форм РШМ (стадия по FIGO \leq IA), который не может быть обнаружен ни одной из доступных на сегодняшний день методик лучевой визуализации. В мировой литературе, посвященной лучевой диагностике рака шейки матки, описываются клинические случаи только с макроскопически

видимыми опухолями – стадия по FIGO \geq IV и данные методы используются для стадирования опухоли [29; 31; 135].

Магнитно-резонансная томография является предпочтительной методикой для оценки локальной распространенности рака шейки матки, вследствие лучшей контрастности мягких тканей [116; 140]. Благодаря таким техническим достижениям, как использование эндовагинальной катушки и функциональных методов визуализации – последовательностей с динамическим контрастированием (ДКУ) и ДВИ, даже небольшие по размеру опухоли шейки матки (≤ 1 см) могут быть выявлены по МР-данным [46].

МРТ позволяет предположить морфологию опухоли и степень распространенности изменений, определить объем и характер роста. Благодаря данному методу, с точностью до 95% возможно определить размер опухоли, инвазию параметрия и боковых стенок таза, а также метастазы в лимфатические узлы для стадии IV или выше [29]. Более того, МРТ может достаточно эффективно использоваться в качестве метода мониторинга эффективности лечения больных раком шейки матки, а также при диагностике рецидива заболевания [29].

В настоящее время стадирование РШМ основано на классификации Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO, 2018) [53; 99] или на системе Международной классификации стадий злокачественных новообразований (Tumor, Nodus, Metastasis, TNM) 9-го пересмотра [99; 102].

1.4. Методика магнитно-резонансного исследования

В 2019 году Комитет по визуализации женского таза Европейского общества урогенитальной радиологии (ESUR) сформировал рабочую группу с целью обновления и согласования рекомендаций по визуализации РШМ в соответствии с классификацией FIGO (2018) [29]. Пересмотренные рекомендации ESUR фокусируются на роли МРТ в первичной диагностике и оценке динамики изменений, включая диффузионно-взвешенные изображения и динамическое контрастное усиление [85].

При первичном стадировании в протокол сканирования рекомендовано включать:

- T1-ВИ в аксиальной плоскости;
- T2-ВИ – в сагиттальной и аксиально-косых плоскостях;
- T2-ВИ высокого разрешения перпендикулярно и параллельно оси шейки матки без жироподавления (толщина среза ≤ 4 мм);
- ДВИ с двумя b-факторами (минимальное количество): $b=0-50$ с/мм² и $b=800-1000$ с/мм²;
- T2-ВИ и ДВИ в аксиальной плоскости от уровня ворот почек до лонного сочленения для оценки статуса лимфатических узлов и визуализации почек;
- применение ДВИ высокого разрешения и ДКУ является опциональным.

ДКУ является опциональной импульсной последовательностью. Обзорные ДВИ рекомендованы для включения в протокол сканирования; при этом в предыдущих рекомендациях (2010) они также являлись опциональной импульсной последовательностью [23].

ДВИ и ДКУ отражают изменения в оксигенации, перфузии и клеточной плотности опухоли, которые предшествуют морфологическим изменениям, визуализируемым на стандартной МРТ. Данные технологии позволяют получить количественные и полуколичественные параметры, которые потенциально могут быть использованы в качестве биомаркеров для оценки изменений опухоли в процессе лечения.

На ДВИ резидуальная опухолевая ткань характеризуется теми же признаками, что и первичная опухоль, – повышенным сигналом на ДВИ ($b=800$) и пониженным значением измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). Существует несколько способов определения ИКД: двухмерный и трехмерный [96]. К двухмерным способам относят: выбор единичной округлой зоны интереса (Region of Interest, ROI) на срезе с наибольшим диаметром опухоли, несколько небольших округлых ROI или выбор единичной ROI, включающей в себя всю видимую опухоль на выбранном срезе. При трехмерном анализе выполняют оконтуривание всей видимой опухоли на каждом срезе. Отсутствие единого

решения при выборе тактики измерения ROI не позволяет стандартизировать данный метод, поэтому оптимизация измерения ИКД имеет большое значение. В исследовании Mongula J.E. с соавторами (2019) авторы сравнили методы вычисления ИКД и пришли к выводу, что измерение одной ROI является надежным методом определения среднего значения ИКД при раке шейки матки [96]. Кроме того, 2D-метод является менее затратным по времени, что в клинической практике может быть предпочтительнее.

Более детальную оценку изменений опухоли на фоне лечения позволяют провести прицельные ДВИ высокого разрешения в сагиттальной или аксиальной плоскостях, обеспечивающие лучшее качество изображений, анатомическую детализацию и визуализацию опухоли с меньшим количеством артефактов по сравнению с обычными ДВИ. ДВИ с малым полем обзора являются обязательными последовательностями в протоколах сканирования некоторых органов, например, при оценке изменений в предстательной железе по критериям стандартизированной шкалы оценки предстательной железы (Prostate Imaging Reporting and Data System, PI-RADS) v2.1.

Во многих исследованиях последних лет методика ДКУ также рассматривается как перспективная технология в оценке эффективности НАХТ. При ДКУ для РШМ типично более раннее накопление парамагнетика, характеризующееся в артериальную фазу гиперинтенсивным МР-сигналом относительно неизменной стромы шейки матки (~ 30 секунд постконтрастных серий) и раннее вымывание – гипоинтенсивный сигнал относительно неизменной стромы в равновесную (~ 2 минуты) и позднюю равновесную фазу (>2 минут). Небольшие по размеру опухоли чаще характеризуются гомогенным накоплением парамагнетика, а крупные опухоли – гетерогенным, за счет зон гипоперфузии, отека и некроза [52].

Различия в контрастировании также связаны с конкретными гистологическими особенностями опухоли: более агрессивные опухоли чаще характеризуются более быстрым, интенсивным накоплением и вымыванием, что свидетельствует об их высокой сосудистой плотности и проницаемости. Ответ на

терапию приводит к снижению калибра и проницаемости новообразованных сосудов опухоли, что отражается в снижении интенсивности контрастирования.

Таким образом, динамические T1-ВИ используют для характеристики двух взаимосвязанных процессов, отражающих степень контрастирования: кровенаполнение и микрососудистую проницаемость. Анализ изображений с ДКУ и выставление ROI позволяет построить графики зависимости интенсивности сигнала – времени, вычислить количественные показатели сосудистой проницаемости: константа эндотелиального переноса (volume transfer coefficient, K_{trans}), фракционный объем внеклеточной жидкости (extravascular space, V_e), скорость рефлюкса (rate constant, K_{ep}) с построением соответствующих параметрических карт. Считается, что данные параметры имеют особое значение для оценки раннего ответа опухоли на терапию и индивидуализации режимов лечения. Более того, потенциально это может выявить субпопуляцию опухолевых клеток, которые остаются резистентными к лечению [52].

Таким образом, очевиден несомненный информационный вклад ДВИ и ДКУ в диагностику и мониторинг лечения РШМ. При этом обзорные ДВИ относительно недавно были добавлены в протокол сканирования как обязательные истинно положительные результаты (ИП), а прицельные ДВИ высокого разрешения остаются опциональными для включения в протокол сканирования.

ДКУ так и остается опциональной импульсной последовательностью, согласно обновленным рекомендациям ESUR. При этом существует ряд работ, в которых авторы сообщают об отсутствии необходимости выполнять ДКУ, особенно при опухолях небольших размеров без параметральной инвазии (IA1-IB2 стадии FIGO) [54]. При этом основным показанием для выполнения ДКУ, по мнению авторов, является неоднозначность полученных безконтрастных изображений; в такой диагностической ситуации ДКУ может применяться в качестве инструмента решения проблемы [76].

Следовательно, информативность получаемых МР-изображений напрямую зависит от применяемого протокола сканирования. Возможно, что обязательное

добавление прицельных ДВИ и ДКУ повысит точность метода в первичной диагностике и оценке ответа опухоли на НАХТ и, как следствие, позволит определить дальнейшую тактику лечения.

1.5. Прогностические факторы и предикторы ответа опухоли на лечение

Как известно, основными прогностическими факторами, влияющими на выживаемость, являются размер опухоли, стадия, глубина стромальной инвазии, наличие метастатического поражения лимфатических узлов, инвазия тела матки и влагалища, лимфоваскулярная инвазия, гистологический тип и степень дифференцировки опухоли.

В мета-анализе 2019 года подробно представлены данные по общей чувствительности, специфичности и другим диагностическим показателям МРТ в определении некоторых прогностических факторов. Так, чувствительность метода при измерении расстояния между опухолью и внутренним зевом составила 86%, а специфичность – 97% (6 исследований, 454 пациентки); при определении стромальной инвазии показатели – 51% и 89% соответственно (11 исследований, 672 пациентки); при оценке параметральной инвазии соответственно – 75% и 92% (19 исследований, 1748 пациенток). При этом отмечен низкий показатель чувствительности в диагностике метастатически измененных лимфатических узлов – 51% и достаточно высокой показатель специфичности – 89% (15 исследований, 997 пациенток) [142].

1.5.1. Размер первичной опухоли

Размер первичной опухоли является одним из основных факторов, который довольно точно определяется на дооперационном этапе с помощью МРТ. Как известно, большие по размеру опухоли шейки матки предполагают более распространенную стадию заболевания и, соответственно, менее благоприятный прогноз [126]. Так, в работе Kamimori T. с соавторами (2011) было доказано, что

при наличии опухоли размером <20 мм показатели общей выживаемости выше, чем при опухолях размерами >20 мм [68].

Два относительно недавних исследования показали, что размер первичной опухоли $>20,5$ мм прогнозирует глубокую стромальную инвазию, а размер >30 мм – параметральную инвазию [34]. Таким образом, используя пороговые значения размеров первичной опухоли, данный показатель может быть включен в модель стратификации риска, которая потенциально может повлиять на выбор метода лечения.

1.5.2. Глубина стромальной инвазии

В ряде работ отмечено, что глубина стромальной инвазии связана с повышенным риском возникновения вторичных изменений в лимфатических узлах [90; 118]. Более того, глубокая стромальная инфильтрация рассматривается как независимый фактор риска рецидива и смертности [94].

В немногочисленных работах изучались возможности МРТ в визуализации опухоли шейки матки и оценке стромальной инвазии [118]. В недавно опубликованной работе Steiner A. с соавторами (2021) чувствительность МРТ в оценке глубины стромальной инвазии составила 89%, специфичность – 60%, точность – 74%, положительная прогностическая ценность (ППЦ) – 67%, отрицательная прогностическая ценность (ОПЦ) – 86% [127].

В работе Seki H. с соавторами (1997) сообщается, что при глубине инвазии стромы ≤ 5 мм возникают трудности в визуализации опухоли шейки матки ввиду недостаточной контрастности между гиперинтенсивной опухолью и гиперинтенсивным цервикальным эпителием [119].

1.5.3. Параметральная инвазия

Инвазия параметрия (в том числе микроскопическая) считается одним из основных прогностических факторов, способных значимо ухудшить результаты общей и безрецидивной выживаемости [89; 130].

Так, например, в работе Теке Ф. с соавторами (2015) модель пропорциональных рисков Кокса продемонстрировала, что параметральная инвазия ($p=0,015$), метастатически пораженные тазовые лимфоузлы ($p=0,018$) и положительный край резекции ($p=0,011$) были независимыми прогностическими факторами для общей выживаемости. Пятилетняя выживаемость у пациентов с инвазией параметрия составила 54,3%, при отсутствии инвазии – 79,2% ($p<0,05$) [130].

Согласно данным мета-анализа, проведенном в 2020 году, в который было включено 9 исследований, общая чувствительность и специфичность МРТ в диагностике параметральной инвазии составила 68% (95% доверительный интервал, ДИ=54–80%) и 91% (95% ДИ=84–95%) соответственно [22].

В 2020 году Woo S. с соавторами представили результаты мета-анализа, включающего 78 исследований по МРТ, о которых сообщалось в период с 2000 по 2019 год. Общие показатели чувствительности и специфичности МРТ при оценке местного распространения находились в пределах 71–88% и 86–95% соответственно [139].

Считается, что ДВИ предоставляет дополнительную информацию при диагностике параметральной инвазии, поскольку РШМ характеризуется более высокой интенсивностью сигнала на ДВИ и более низкими значениями ИКД, чем отек или воспалительные изменения. В ряде исследований оценивалась роль стандартных Т2-ВИ, ДВИ и ДКУ в определении параметральной инвазии при РШМ на ранних стадиях; показатели точности каждой из импульсных последовательностей достигали 90%, 94% и 92%. При этом ДВИ характеризовались более высокой специфичностью и положительной прогностической ценностью (92% и 81,3%), чем Т2-ВИ и ДКУ [104; 125].

Существует ряд работ, где авторы сопоставили показатели ИКД, агрессивность опухоли и наличие параметральной инвазии. Так, например, Park J. с соавторами (2014) выявили, что низкие значения ИКД являются независимым предиктором параметральной инвазии [104]. Однако возможности ДВИ ограничены ввиду слабой детальной анатомии и низкого пространственного

разрешения, поэтому должны всегда оцениваться совместно с T2-ВИ высокого разрешения.

Результаты работы Bourgioti С. с соавторами (2018) показали, что применение внутривенного контрастирования может помочь в диагностике параметральной инвазии [31]. При этом в другом исследовании отмечалось, что внутривенное контрастирование может привести к переоценке инвазии параметрия ввиду перицервикальных изменений реактивного характера, которые могут демонстрировать аналогичное контрастирование [125].

1.5.4. Оценка лимфатических узлов

Вторичное поражение лимфатических узлов является одним из важнейших факторов неблагоприятного прогноза для пациенток, страдающих РШМ. Так, при IV-IIA стадии (FIGO) пятилетняя выживаемость при отсутствии метастазов в лимфатические узлы составляет 88–95%, при наличии – 51–78% соответственно [73]. Выявление измененных лимфатических узлов влияет на тактику лечения, включая определение необходимости и объема лимфодиссекции [83; 90]. В обзоре Creasman W.T. и Kohler M.F. (2004) отмечено, что пациенты с негативными ЛУ после оперативного лечения характеризуются более высокой пятилетней выживаемостью (90% и выше), в сравнении с пациентами, у которых были выявлены метастатически пораженные ЛУ (50–60%) [44]. Поэтому крайне важно различать непораженные тазовые лимфатические узлы от метастатических до планирования оперативного лечения.

Оценка поражения лимфатических узлов проводится на основании макроскопических морфологических критериев: размер, форма, контуры, структура [83]. Для непораженных лимфатических узлов характерны следующие признаки:

- овоидная или округлая форма;
- четкий ровный контур, за исключением области ворот;
- гомогенная структура;
- интенсивное гомогенное накопление контрастного препарата.

До сих пор считается, что МРТ при оценке изменений в ЛУ опирается на основной из морфологических критериев – размер; на сегодняшний день узел является подозрительным, если его диаметр в поперечнике превышает 10 мм [83]. Однако дифференциальная диагностика увеличенных метастатических, гиперплазированных и непораженных ЛУ и выявление микрометастазов в неувеличенных лимфатических узлах при анализе T2-ВИ и T1-ВИ несколько ограничена [83].

Так, по литературным данным, диагностическая точность метода МРТ составляет около 80%, чувствительность – около 50%, а специфичность – около 80%, даже при использовании других дополнительных морфологических критериев поражения ЛУ (округлая форма, гетерогенная структура на T2-ВИ, нечеткий неровный контур) [83].

В ряде исследований доказано, что наличие зоны центрального некроза, является 100% доказательством поражения ЛУ (PPV=100%) [83; 90].

Позитронно-эмиссионная томография может предоставить информацию о молекулярной и физиологической активности в случаях, когда измененные узлы характеризуются аномальным накоплением, без значительного увеличения в размерах [83]. Тем не менее низкая специфичность этой методики и невысокое пространственное разрешение не позволяют ее использовать в диагностике минимального поражения.

В последние годы исследования показали, что радиомика может эффективно прогнозировать вторичное поражение ЛУ на основе количественных характеристик, полученных из обычных МР-изображений [81]. К сожалению, пока радиомика не введена в рутинную работу и доступна не в каждом стационаре.

Таким образом, несмотря на технические достижения, на сегодняшний день диагностика пораженных ЛУ по-прежнему основывается на морфологических критериях, таких как: увеличение размеров, изменение формы, контура и структуры, в том числе гетерогенное накопление контрастного препарата.

1.5.5. Гистологический тип и степень дифференцировки опухоли

На основании данных о гистологическом подтипе и степени дифференцировки опухоли возможно предположить течение заболевания, ответ на терапию и выживаемость [122].

В недавно опубликованной работе Gallardo-Alvarado L. с соавторами (2022) доказано, что гистотип и степень дифференцировки опухоли, наряду с другими параметрами, являются независимыми прогностическими факторами для безрецидивной и общей выживаемости. Пациенты с аденокарциномой имели худший прогноз, чем пациенты с плоскоклеточным раком (для БРВ отношение рисков (ОР) составило: ОР=1×46, 95% ДИ=1×012–2×106; для ОВ – ОР 1×723, 95% ДИ=1×22–2×41) [59]. В работе Yokoio E. с соавторами (2017) [147] также были получены схожие результаты.

При этом в работах Rose P.G. с соавторами (2014) [110], Chen J.L.Y. с соавторами (2014) [38] и Seamon L.G. с соавторами (2018) [117] значимых различий выявлено не было.

Что касается степени дифференцировки опухоли, то общеизвестным является факт, что для высокодифференцированных опухолей характерен более благоприятный прогноз и меньшая вероятность возникновения рецидива, по сравнению с низкодифференцированными опухолями [143].

Данные характеристики опухоли определяются на основании патоморфологического заключения и не могут быть достоверно выявлены на МРТ. Тем не менее публикуются работы, где авторы отмечают значимую корреляцию между низкими показателями ИКД и низкодифференцированным РШМ, в сравнении с высоко- или умеренно дифференцированными формами [138].

1.5.6. Лимфоваскулярная инвазия

При лимфоваскулярной инвазии опухолевые клетки инвазивного РШМ определяются в просвете лимфатических и кровеносных сосудов. Согласно литературным данным, ЛВИ определяется в 43% случаев уже при раннем РШМ.

Проспективное хирургическо-патоморфологическое исследование, проведенное Гинекологической онкологической группой (Gynecologic Oncologic Group, GOG), выявило, что ЛВИ является таким же независимым прогностическим фактором, как размер опухоли и глубина стромальной инвазии. В группе пациенток с последующим выявленным рецидивом ЛВИ встречалась в два раза чаще, а микрометастазы в лимфатических узлах – в 10 раз чаще [87].

Выделяют два типа ЛВИ: непосредственно в опухоли шейки матки и в окружающем ее параметрии. В исследовании Memarzadeh S. с соавторами (2009) было доказано, что наличие ЛВИ только в самой опухоли не являлось значимым предиктором изменений в лимфатических узлах. При этом отмечалась значимая корреляция между ЛВИ параметрия с тазовыми и парааортальными метастатически измененными ЛУ. В группе пациенток с измененными ЛУ параметральная ЛВИ была выявлена у 80%, а у оставшихся 19% – ЛВИ не была доказана ($p < 0,01$). Аналогичная связь определялась и при оценке парааортальных лимфатических узлов [92].

В работе Chandacham A. с соавторами (2005) было доказано, что протяженность ЛВИ как минимальная, так и распространенная значимо влияли на наличие метастазов в тазовых лимфатических узлах [36].

Точная предоперационная оценка ЛВИ вызывает трудности ввиду того, что биопсия на основании случайных образцов не дает достоверной информации о ЛВИ [21]. Ввиду анатомических и морфологических ограничений, выявить однозначные ее признаки с помощью УЗИ, КТ и МРТ невозможно [36; 40; 45].

Тем не менее публикуются работы, в которых авторы выявляют потенциальные признаки ЛВИ по данным МРТ. Так, например, в нескольких исследованиях, посвященных МРТ, оценивались особенности визуализации при раке молочной железы (РМЖ) с ЛВИ, и их результаты остаются спорными. Наличие перитуморального отека и прилежащего к опухоли сосуда были значимо связаны с ЛВИ ($p = 0,030$ и $0,041$ соответственно) у пациенток с инвазивным РМЖ, без вторично измененных лимфатических узлов. Перепекторальный отек также

чаще наблюдался в группе с ЛВИ, чем в группе без ЛВИ с пограничной значимостью ($p=0,055$) [40].

Биологический механизм связи между перитуморальным или препекторальным отеком и ЛВИ до конца не ясен. Перитуморальный отек может быть вызван повышенной сосудистой проницаемостью и перитуморальными цитокинами [24].

Центральный фиброз также может вызывать перитуморальный отек [71]. Можно предположить, что препекторальный отек вызван расширением лимфоваскулярной системы в ретромаммарной области, заполненной опухолевыми эмболами. В своем исследовании Baltzer P.A. с соавторами (2010) обнаружили, что симптом прилежащего сосуда чаще обнаруживался в группе с ЛВИ, чем в группе без ЛВИ. При этом, согласно литературным данным, этот признак был в значительной степени связан со злокачественностью, размером опухоли, метастазами в лимфатических узлах, отдаленными метастазами и статусом гормональных рецепторов; данных о связи с ЛВИ отмечено не было [63].

В другом исследовании значимой связи между визуальной оценкой T2-ВИ и статусом ЛВИ отмечено не было; однако авторы количественно оценили перитуморальные измерения с помощью ИКД для оценки лимфедемы, вызванной ЛВИ, и выявили значимую взаимосвязь [97].

В исследовании, посвященном ЛВИ при раке прямой кишки, было выявлено, что у пациентов с ЛВИ определялся значительно больший средний диаметр верхних геморроидальных вен. Данные изменения возможно визуализировать по компьютерной томографии до начала лечения и, таким образом, предоставить дополнительную информацию для планирования неoadьювантного лечения [141].

Доступных литературных данных об опыте определения статуса ЛВИ при РШМ с помощью качественных МР-признаков, как при раке молочной железы, встречено не было. Однако в последние годы достаточно большое количество

работ посвящено определению статуса ЛВИ с помощью методов текстурного анализа (радиомики) [67].

Применяемая в настоящее время НАХТ используется с целью уменьшения объема первичной опухоли, увеличения частоты оперативного вмешательства, а также для уменьшения или исчезновения ЛВИ [57]. К сожалению, ввиду невозможности достоверной визуализации ЛВИ на дооперационном этапе, роль НАХТ может быть недооценена в аспекте улучшения прогноза у пациентов с РШМ. Именно поэтому, определение ЛВИ, с применением доступных методов, в том числе МРТ, представляется весьма актуальным.

Помимо ЛВИ, все вышеперечисленные прогностические факторы важны для более точного стадирования первичной опухоли и выбора оптимальной тактики лечения. Кроме того, размеры резидуальной опухоли, параметральная инвазия, глубина стромальной инвазии, метастатическое поражение ЛУ являются ключевыми факторами в определении необходимости проведения адъювантного лечения [116]. Тем не менее назначение адъювантной терапии происходит только после определения данных факторов по результатам патоморфологического исследования операционного материала.

Таким образом, достоверная визуализация данных параметров позволяет выполнять МРТ для планирования тактики лечения как на первичном этапе, так и после проведенной НАХТ. При этом визуализация большинства прогностических факторов дает возможность стратификации больных РШМ на группы благоприятного и неблагоприятного прогноза.

1.6. Лечение рака шейки матки

Первичное лечение больных РШМ напрямую зависит от стадии заболевания. Вариантами лечения локализованных стадий РШМ являются лучевая терапия и хирургическое вмешательство, поскольку они в равной степени благоприятны в отношении исхода заболевания [44; 117]. Решение о выборе варианта лечения должно приниматься на основании клинических, анатомических

и социальных факторов. Пациенты с местнораспространенными формами получают конкурентную ХЛТ с последующей брахитерапией [3; 311].

1.6.1. Основные принципы лечения рака шейки матки

IA-IB2 стадии

При раке шейки матки IA, IB1 и IB2 стадии основным общепринятым методом лечения является хирургический ввиду более высокой частоты и степени тяжести отдаленных побочных эффектов, наблюдаемых после ХЛТ [18; 92]. На основании классификации FIGO (2018), пациентам с IB1 стадией или с IB2-IIA1 стадией РШМ, с четко прослеживаемым интактным стромальным ободком, в первую очередь рекомендовано выполнение хирургического лечения. Однако, согласно опубликованным литературным исследованиям, разрыв стромального кольца при МР-визуализации является значимым предиктором микроскопической параметральной инвазии у больных ранним инвазивным РШМ [158; 259]. Поэтому у пациенток IB2-IIA1 стадии заболевания, при наличии прерывистого контура ободка цервикальной стромы или при IB3 стадии, вариантом лечения может являться как ХЛТ по радикальной программе, так и неоадьювантная химиотерапия с последующим хирургическим лечением [110]. Последний вариант рекомендован для применения у относительно молодых женщин, а также для снижения частоты возникновения долгосрочных нежелательных явлений со стороны органов малого таза.

Согласно опубликованным литературным данным, химиолучевая терапия приводила к более высокой частоте дисфункции кишечника, по сравнению с хирургическим вмешательством (42% против 7%), в течение 5–15 лет после постановки диагноза [92; 139]. Также наблюдалась незначительная тенденция к увеличению частоты недержания мочи (20% против 9%), сексуальной дисфункции (35% против 20%) и тазовой боли (30% против 12% соответственно) при химиолучевой терапии. Кроме того, по литературным данным, >40% пациентов с диагнозом РШМ находятся в возрасте до 45 лет, а ЛТ на область таза (с сопутствующей химиотерапией или без нее) неизменно приводит

к дисфункции яичников [284]. Поэтому для пациенток молодого возраста без сопутствующей патологии, при желании сохранения гормональной и сексуальной функций, хирургическое лечение является оптимальным вариантом. Пациенткам старшего возраста с сопутствующей патологией и отсутствием приоритета сохранения гормональных и сексуальных функций, по сравнению с рисками при радикальной операции, рекомендована лучевая терапия с химиотерапией или без нее [18; 72].

Существующие данные исследований доказывают сравнимую с лучевой терапией эффективность хирургического метода лечения. Единственное рандомизированное исследование, проведенное в 1997 году у 343 пациенток с раком шейки матки (стадии IB и IIA), показало, что радикальное хирургическое вмешательство, по сравнению с ЛТ, имеет эквивалентные показатели пятилетней выживаемости (83% в обеих группах) и безрецидивной выживаемости (74% в обеих группах). При этом наблюдались сопоставимые показатели частоты возникновения рецидивов в группе пациенток, получивших хирургическое лечение – 25%; ЛТ – 26% [167]. Хотя частота осложнений была выше в группе пациенток, получивших хирургическое лечение, не ясно, применимы ли эти результаты к современной практике, учитывая, что современная хирургическая практика и более современные методы ЛТ, вероятно, приводят к меньшему количеству осложнений по сравнению с процедурами, выполненными более 20 лет назад. Обновленные через 20 лет данные того же исследования показали несколько лучшие результаты лучевой терапии по сравнению с хирургическим вмешательством (77% против 72%) [166].

Крупнейшим наблюдательным исследованием, также посвященным этому вопросу, было ретроспективное исследование, включающее 4885 пациенток с РШМ (стадии IB1-IIA), с использованием данных из Реестра наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов США SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results). Хирургическое лечение было связано с лучшей выживаемостью по сравнению только с ЛТ (ОР 0,41, 95% ДИ=0,35–0,50) [40]. Ограничением данного исследования было то, что 50% прооперированных пациенток в

дальнейшем получали адъювантную ЛТ, а сравнение результатов между пациентками, получавшими только хирургическое лечение и ЛТ, не проводилось.

Существует две основные классификации хирургических вмешательств при РШМ: классификация M.S. Piver, F. Rutledge (1974) и классификация Querleu–Morrow (2017) [17]. Основным хирургическим методом является открытая радикальная гистерэктомия с двусторонней тазовой лимфодиссекцией (тип III).

После патоморфологического исследования, в зависимости от наличия следующих прогностических факторов, определяется группа риска возникновения рецидива заболевания. Факторы риска при РШМ подразделяются на высокие, промежуточные и низкие.

К факторам высокого риска относят: положительный край резекции (R1-резекция), патологически подтвержденное метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов, микроскопическое опухолевое поражение параметрия [195].

К промежуточным факторам риска относят: наличие ЛВИ и стромальной инвазии во внутреннюю треть шейки матки при первичной опухоли любого размера; наличие ЛВИ и стромальной инвазии в среднюю треть шейки матки при первичной опухоли размером >2 см; наличие ЛВИ и стромальной инвазии в поверхностную треть и размер опухоли >5 см; отсутствие ЛВИ, но наличие стромальной инвазии в среднюю и внутреннюю трети шейки матки при размере опухоли >4 см [242].

Несмотря на то, что для факторов низкого риска не установлены специфические критерии, в литературе описаны следующие признаки: размер опухоли <2 см; отсутствие ЛВИ; глубина стромальной инвазии <10 мм и отсутствие поражения лимфатических узлов [224].

Пациентам с выявленными факторами промежуточного риска показано проведение адъювантной лучевой терапии. Вопрос применения адъювантной химиолучевой терапии у таких больных все еще является дискуссионным [311].

При выявлении факторов высокого риска – данные исследования Monk B.J. с соавторами (2005) свидетельствуют в пользу проведения адъювантной

химиолучевой терапии [195]. В исследовании «GOG 109» 268 пациенток из группы высокого риска были рандомизированы в группы с ЛТ (49,3 Гр в 29 фракциях на стандартное тазовое поле) с сопутствующей химиотерапией или без нее (четыре цикла по схеме цисплатин 70 мг/м² в 1-й день плюс 5FU 1000 мг/м² в день, путем непрерывной инфузии в течение четырех дней каждые три недели). При медиане наблюдения 42 месяца, по сравнению с химиолучевой терапией с использованием цисплатина и 5FU, были получены следующие результаты: медиана БРВ за четыре года в группе с ЛТ составила 63%, ХЛТ – 80% (ОР 2,01). Общая выживаемость также была ниже за четыре года – 71% против 81% соответственно (ОР 1,96). Важно отметить, что полученные данные свидетельствуют о необходимости синхронной химиолучевой терапии при высоком риске рецидива заболевания. Однако в группе без химиотерапии наблюдалась менее выраженная токсичность, включающая нейтропению (3 случая против 35), лейкопению (1 случай против 40), тошноту (2 случая против 17) и рвоту (2 случая против 15).

Таким образом, хирургический метод лечения является основным на ранней стадии заболевания. При этом патоморфологическое исследование удаленного материала позволяет выявить факторы риска, при которых показана адъювантная терапия. При этом на сегодняшний день остается дискуссионным вопрос сочетания химиотерапии и лучевой терапии в адъювантном режиме.

1.6.2. Основные принципы лечения рака шейки матки

IB3-IVA стадии

Согласно литературным данным, у пациенток с местнораспространенным РШМ частота рецидивов выше, а выживаемость хуже, в сравнении с больными на более ранних стадиях (IA-IB2). Только после хирургического вмешательства частота рецидивов составляет минимум 30%, при этом показатели пятилетней выживаемости колеблются от 80% для стадии IB до 30% для III стадии [111; 146].

Текущим стандартом лечения местнораспространенного РШМ IB-IVA стадий (FIGO) является ХЛТ, включающая дистанционную лучевую терапию и

брахитерапию с одновременным еженедельным приемом цисплатина (40 мг/м² еженедельно с соответствующей гидратацией) [2; 109; 155]. Основываясь на результатах крупных рандомизированных исследований, ХЛТ считается стандартным методом лечения пациентов с местнораспространенным РШМ [137].

При этом мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований, проведенный в 2010 году, показал преимущество химиолучевой терапии у женщин с местнораспространенным РШМ по сравнению с лучевой терапией [35]. В данном мета-анализе, по сравнению только с ЛТ, применение ХЛТ привело к снижению риска смерти (ОР 0,81, 95% ДИ=0,71–0,91), что выразилось в улучшении пятилетней выживаемости на 6%. Кроме того, также отмечалось улучшение пятилетней выживаемости без прогрессирования (ВБП) на 8%. Однако были отмечены более высокие показатели серьезной гематологической и желудочно-кишечной токсичности в исследованиях с применением ХЛТ на основе платины.

Для пациенток со стадиями IB3 и ПА2 (FIGO) возможно рассмотреть альтернативный вариант лечения – хирургическое вмешательство с тазовой лимфаденэктомией [103]. Однако ХЛТ остается предпочтительным методом, ввиду высокой частоты проведения адьювантной ЛТ при опухолях >4 см [79].

У пациенток с признаками поражения парааортальных лимфатических узлов прогноз менее благоприятный, а пятилетняя выживаемость составляет примерно 40% [90]. Несмотря на отсутствие данных многоцентровых рандомизированных исследований о пользе применяемого подхода, лечение этих пациенток с применением дистанционной лучевой терапии является обычной практикой. В таком случае при планировании ЛТ с целью захвата парааортальных лимфатических узлов, верхние границы тазового поля расширяют до уровня межпозвонкового диска Th12-L1.

1.6.3. Неoadьювантная химиотерапия в лечении рака шейки матки

Впервые о чувствительности РШМ к химиотерапии сообщил в своих работах Фридлендер с коллегами еще в 1983 году [55]. В настоящее время химиотерапия, особенно неoadьювантная химиотерапия, широко применяется в лечении РШМ [17; 80; 112; 131]. Основным преимуществом использования НАХТ является возможность уменьшения объема и распространенности первичной опухоли перед оперативным вмешательством, в том числе снижение риска выявления метастазов в лимфатических узлах.

Также стоит отметить, что как плоскоклеточный вариант, так и аденокарцинома шейки матки является химиочувствительной опухолью, особенно при использовании схем с цисплатином. Данная стратегия была изучена в работе, где 16 пациенток с аденокарциномой шейки матки или аденосквамозным раком шейки матки получали цисплатин, этопозид и митомицин (медианные три курса) с последующей радикальной гистерэктомией [66]. В результате было зафиксировано три полных и пять частичных ответов опухоли на лечение (объективная частота ответа 50%). У 12 пациенток, которые впоследствии получили хирургическое лечение, патоморфологические результаты хорошо коррелировали с клиническим ответом [27; 148].

Однако единого мнения о том, возможно ли улучшение прогноза заболевания после применения НАХТ не существует. В 2003 году системный обзор 21 исследования не смог подтвердить вывод о том, что применение НАХТ перед хирургическим лечением дает преимущество в выживаемости [100]. Результаты последующих исследований, сравнивающих НАХТ с последующим радикальным хирургическим лечением только с хирургическим лечением, также были достаточно противоречивы [30; 37; 70].

Заметим, что в более раннем опубликованном мета-анализе шести рандомизированных клинических исследований [112], как и в исследовании GOG [49], сообщалось о снижении частоты метастазирования в лимфатические узлы и параметральной инвазии, тем самым улучшая показатели выживаемости без

прогрессирования. Однако они не смогли продемонстрировать преимущество в показателях общей выживаемости.

Более того, результаты мета-анализа, опубликованного в 2020 году, отразили превосходство в показателях безрецидивной выживаемости в группе с сопутствующей химиолучевой терапией, по сравнению с НАХТ и последующим хирургическим лечением, и отсутствие различий в показателях общей выживаемости у пациенток с МРРШМ [86].

На сегодняшний день есть предпосылки к повышению эффективности хирургического лечения за счет применения неoadъювантной терапии в виде высокой частоты частичных и полных ответов на предоперационную химиотерапию.

В исследовании III фазы (NCT00193739) 633 женщины с плоскоклеточным раком шейки матки IB2, IIA и IIB стадий (FIGO) в период с сентября 2003 по февраль 2015 года были рандомизированы в две группы. В одной из групп проводилось три цикла НАХТ (паклитаксел и карбоплатин один раз в три недели) с последующей радикальной гистерэктомией или стандартной ХЛТ [62]. В группе, где проводилась НАХТ с последующим хирургическим лечением, отмечалась худшая безрецидивная выживаемость, по сравнению с группой, где проводилась стандартная ХЛТ – 69,3% и 76,7% (ОР 1,38, 95% ДИ=1,02–1,87). При этом пятилетняя общая выживаемость была одинаковой в обеих группах – 75,4% и 74,7% (ОР 1,025, 95% ДИ=0,75–1,40). Отсроченная токсичность после завершения лечения, через два года или позже, была хуже в группе, получавшей ХЛТ, по сравнению с НАХТ, и включала осложнения со стороны прямой кишки (3,5% против 2,2%), мочевого пузыря (3,5% против 1,6%) и влагалища (25,6% против 12%).

По предварительным результатам исследования III фазы (EORTC 55994), среди 620 больных РШМ (IB2-IIB стадии, FIGO): в группе пациенток, получивших НАХТ с последующим хирургическим лечением, в сравнении с группой, получавшей синхронную ХЛТ, наблюдались сопоставимые показатели пятилетней выживаемости (72% против 76%; ОР 0,87, 95% ДИ=0,65–0,15). При

этом краткосрочная токсичность ≥ 3 степени была выше при НАХТ с последующей операцией (41% и 23% соответственно), долгосрочная токсичность встречалась реже по сравнению с ХЛТ (15% против 21 %) [72; 133].

Одним из путей повышения эффективности применения неoadъювантной химиотерапии является использование интенсифицированного (dose-dense) режима введения химиопрепаратов [28; 42].

Интенсифицированная химиотерапия (dose-dense chemotherapy) – режим лекарственного лечения, при котором химиотерапевтические препараты вводятся с меньшим интервалом между процедурами, чем при стандартном плане химиотерапевтического лечения. Впервые данный режим был предложен для лечения рака молочной железы. Предпосылками для улучшения результатов при применении данного подхода явились данные о дозозависимом эффекте химиопрепаратов [41]. Дозозависимая связь также была представлена в проспективном исследовании, в котором тестировалось три режима дозирования комбинации циклофосфида, доксорубина и фторурацила (Cyclophosphamide, Adriamycin, Fluorouracil, CAF) у 1550 пациенток [33]. В результате исследования было обнаружено, что режимы с высокой и умеренной интенсивностью доз в стандартном диапазоне доз приводят к значительно большей безрецидивной выживаемости ($p < 0,0001$) и большей общей выживаемости ($p = 0,004$), чем режим с низкими дозами после медианного 9-летнего наблюдения.

На сегодняшний день существуют две обоснованные гипотезы о воздействии интенсификации дозы на опухолевые клетки. Гипотеза Goldie–Coldman касается спонтанного развития резистентных к химиопрепаратам клеток после воздействия на опухоль цитотоксических агентов [41]. Мутации, ведущие к химиорезистентности, возникают с определенной частотой. При большой частоте деления опухолевых клеток больше вероятность возникновения мутаций. Эта гипотеза предполагает, что раннее и частое введение цитостатиков предотвращает появление большого количества резистентных клонов, повышая эффективность проводимой терапии.

Основной предпосылкой второй гипотезы Norton–Simon, по-видимому, является предположение, что химиотерапия приводит к такому уменьшению объема опухоли, которое пропорционально скорости роста нелеченной опухоли данного размера [121]. В таком случае применима неэкспоненциальная кинетика Gompertz, которая утверждает, что противоопухолевая терапия приведет к более быстрому росту опухоли между циклами. Поэтому последующая химиотерапия должна проводиться последовательно с наиболее короткими интервалами, чтобы быть максимально эффективной. В данной модели Gompertz повторный рост опухолевых клеток является последствием химиотерапии, так как чем интенсивнее погибают опухолевые клетки, тем быстрее происходит повторный рост. Таким образом, существует четкое обоснование увеличения интенсивности режима химиотерапии, что привело в первую очередь к клиническим исследованиям в адъювантной химиотерапии рака молочной железы.

Так, проспективное рандомизированное исследование C9741/CALGB 9741 сравнивало последовательный прием доксорубицина, паклитаксела и циклофосфида (A→T→C) с одновременным приемом доксорубицина и циклофосфида, а затем – паклитаксела (AC→T), с применением интенсифицированного режима (q14d) и обычного (q21d) [42]. Медиана наблюдения за 1973 пациентками на момент первой публикации составила 3 года. БРВ и ОВ были значительно выше при использовании интенсифицированных режимов (HR=0,74; p=0,010 и 0,69; p=0,013 соответственно) и не зависели от количества пораженных лимфатических узлов, размера опухоли, менопаузального статуса или статуса рецепторов эстрогена (estrogen receptor, ER). Более высокая эффективность интенсифицированной химиотерапии не сопровождалась повышенной токсичностью. Данные благоприятные результаты были связаны с рутинной профилактикой применения колониестимулирующего фактора при интенсифицированном режиме.

По результатам ряда опубликованных исследований, применение интенсифицированной химиотерапии в неoadъювантном режиме может приводить к повышению частоты полного и частичного ответа опухоли [41; 107].

Так, при применении схемы химиотерапии MVAC (Methotrexate, Vinblastine sulfate, Adriamycin, Cisplatin, комбинация метотрексат, винбластин, доксорубицин, карбоплатин) в интенсифицированном режиме, по данным исследований 2-й фазы, частичный патологический ответ (pathological partial response, pPR) был зарегистрирован в 49% случаев (у 19 из 39 пациентов), при этом полный ответ был зарегистрирован у 10 пациентов [41]. При медиане наблюдения 24 месяца показатель БРВ через 1 год был выше среди тех, у кого был достигнут патологический ответ (89% против 67%; ОР 2,6, 95% ДИ=0,8–8,1).

Применению интенсифицированной химиотерапии в неoadьювантном лечении рака шейки матки посвящено не так много клинических исследований. Большинство из них ограничено небольшой выборкой пациенток. Однако на основании этих данных получены выводы о высокой частоте полного и частичного патологического ответа опухоли, а также о приемлемой токсичности.

Так, в исследовании Di Martino G. с соавторами (2021), клинический полный и частичный ответы были получены у 43 из 49 пациентов с частотой общего клинического ответа 88% [47]. Среди 42 хирургически пролеченных пациенток 7 (17%) и 35 (83%) достигли патологического общего оптимального ответа и субоптимального патологического ответа соответственно. Схожие данные были получены в работах Gadducci A. (2017) [109] и Benedetti P. (2015) [28].

Недавно были опубликованы данные мета-анализа Nguyen V.T. с соавторами (2022), согласно которым применение НАХТ в интенсифицированном режиме приводит к тому, что использование цисплатина в дозе более 72,5 мг/м²/3 недели связано с увеличением ОБ (RR=0,87, p<0,05) без различия между исследованиями (I²=36%, p=0,11). А улучшение результатов выживаемости было максимальным при применении цисплатина в дозе более 105 мг/м²/3 недели (RR=0,79, p<0,05). Во всех этих работах основные режимы включали в себя таксаны (паклитаксел) и препараты платины (карбоплатин и цисплатин) [101].

Клинические исследования, оценивающие НАХТ с последующей операцией, при раке шейки матки показали, что применение химиотерапии в

режиме T1P (paclitaxel, ifosfamide, cisplatin, паклитаксел, ифосфамид и цисплатин) сопровождалось максимальной частотой оптимального патологического ответа, однако связанного с повышением частоты нейтропении 3–4 степени, тромбоцитопении и анемии [32; 82]. Еженедельное интенсифицированное применение паклитаксела и карбоплатина на основе режима, предложенного Salih R. с соавторами (2017), казалось способно достичь оптимальных показателей патологического ответа, аналогичных показателям применения режима T1P, при этом с лучшим профилем гематологической токсичности [115]. Данные многообещающие результаты, в сравнении с результатами, полученными с другими интенсифицированными или еженедельными схемами, могут быть связаны как с включением 25% пациенток со стадией заболевания 1B1 (FIGO, 2014), так и с применением большего количества еженедельных курсов химиотерапии до операции (9 против 6).

В лечении пациенток с местнораспространенным РШМ все большую роль играет комбинация применяемых методов лечения. По данным опубликованной литературы, применение неoadъювантной химиотерапии в интенсифицированном режиме способно повлиять на количество частичных и полных патоморфологических ответов опухоли, что совместно с применением последующего хирургического или лучевого лечения позволяет обеспечить улучшение непосредственных и отдаленных результатов. Кроме того, основываясь на результатах некоторых опубликованных исследований, становится очевидно, что необходимы дальнейшие исследования на более многочисленных группах пациенток для определения оптимальной лечебной тактики больных при 1B2-1A1 стадии с наличием прерывистого стромального кольца и 1B3 стадией (FIGO, 2018).

1.7. Оценка эффективности неoadъювантного лечения с помощью МРТ

Непосредственный эффект неoadъювантного лечения обычно оценивается с помощью клинических методов (осмотр в зеркалах) и патоморфологического

исследования (биопсия до лечения и изучение операционного препарата). Физикальный метод зачастую дает неполную информацию об эффекте лечения. Инструментальные методы диагностики (МРТ, УЗИ, КТ, ПЭТ-КТ) являются более точными как при первичной диагностике, так и при оценке динамики опухолевого процесса [13; 75].

Магнитно-резонансная томография считается одной из основных методик оценки эффекта после проведенной НАХТ [11; 18]. Показатели точности МРТ в измерении размеров остаточной опухоли значительно превышают показатели клинического осмотра как при экзофитных, так и при эндофитных опухолях [23; 52]. В то же время показатели чувствительности и специфичности метода, согласно данным опубликованных исследований, характеризуются достаточно широким диапазоном значений. Так, в работе Sala E. с соавторами (2012) продемонстрировано, что в диагностике клинической стадии чувствительность и специфичность МРТ после НАХТ составляют 58,8% и 66,7% соответственно [113]. При этом Vincens E. с соавторами (2008) отмечают, что чувствительность и специфичность МРТ в отношении визуализации резидуальной опухоли у пациенток, получавших химиотерапевтическое лечение, составляли 80% и 50% соответственно, а частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов составила 50% и 17% соответственно [134]. Pinkavova I. с соавторами (2013) обнаружили, что результаты МРТ и патоморфологии не согласовывались в измерении объема опухоли после НАХТ; при этом результаты МРТ завышали размеры резидуальной опухоли, по сравнению с патоморфологическим исследованием, а средняя разница составляла ~ 2,7 мм [106].

На настоящий момент главным критерием ответа опухоли на лечение является изменение ее размеров, которые могут быть достаточно точно определены на дооперационном этапе с помощью МРТ.

В исследовании Cheng J. с соавторами (2017) были проанализированы результаты МРТ и послеоперационные патоморфологические данные о размере опухоли шейки матки у 100 пациенток без НАХТ и 397 пациенток с НАХТ [39]. Согласно результатам исследования, корреляция с данными МРТ у пациенток без

НАХТ составила 0,855 (95% ДИ=0,763–0,909); в то время как корреляция с данными МРТ после НАХТ была меньше и составила 0,503 (95% ДИ=0,421–0,576). Более того, только у 62,72% (249/397) пациенток, получивших НАХТ, отмечены одинаковые результаты оценки степени ответа опухоли на неoadьювантную терапию (полный и частичный регресс, стабилизация и прогрессирование).

По данным некоторых ранее опубликованных исследований, остаточная опухолевая ткань после НАХТ может не визуализироваться на МР-изображениях, что приводит к ложноположительным или ложноотрицательным результатам и, как следствие, к неверной тактике лечения [106; 134]. Так, например, в работе Vincens E. с соавторами (2008) отмечают, что, по данным МРТ после НАХТ, определялось уменьшение размеров опухоли шейки матки, при этом, по данным патоморфологического исследования, размеры опухоли остались прежними или даже увеличились. В этой же работе описывают случаи полного регресса опухоли на основании МР-признаков, в то время как в результате патоморфологического исследования размер резидуальной опухоли составлял >1 см (в 8% случаев) [134].

В процессе НАХТ в опухоли происходит изменение ее структуры в результате ответа на лечение (реактивное воспаление, фиброз или некроз), которые могут приводить к ложноположительным или ложноотрицательным результатам при анализе МР-изображений. Именно поэтому, в неоднозначных диагностических ситуациях, функциональные изображения (ДВИ и ДКУ) являются эффективным дополнением.

Существует ряд работ, где авторы пишут о возможности прогнозирования ответа опухоли на неoadьювантное лечение в зависимости от значений ИКД. Так, например, в проспективном исследовании, оценивающем ДВИ в качестве биомаркера раннего ответа опухоли на ХЛТ, было обнаружено, что увеличение значений ИКД уже после двух недель терапии значительно коррелирует как с клиническими данными, так и с данными традиционной МРТ [64].

Meуer Н-Ј. с соавторами в 2021 году опубликовали результаты мета-анализа, в который было включено 16 исследований: группу пациенток,

ответивших на терапию, составило 416 человек (72,5%); группу пациенток, не ответивших на терапию, – 158 человек (27,5%). При сопоставлении среднего значения ИКД у ответивших на терапию пациенток значение составило $0,87 \times 10^{-3}$ мм²/с (95% ДИ=0,81–0,94×10⁻³ мм²/с), у не ответивших – $0,92 \times 10^{-3}$ мм²/с (95% ДИ=0,85–0,98×10⁻³ мм²/с). Таким образом, согласно выводам данного мета-анализа, значение ИКД до лечения не может являться надежным прогностическим фактором при ответе на ХЛТ [93].

Использование количественного показателя ИКД в МРТ является предметом споров и разработок во многих исследованиях. Однако на настоящий момент нет однозначного порогового значения, а показатели ИКД достаточно вариабельны у пациенток с полным и частичным ответом. Именно поэтому требуется унификация и стандартизация как методики исследования, так и принципов интерпретации.

Ценность различных параметров ДКУ в качестве предикторов ответа опухоли на лечение была подчеркнута во многих исследованиях. В некоторых исследованиях показано, что такие количественные параметры ДКУ, как время до пика накопления контраста, скорость накопления и другие, являются предикторами ответа опухоли уже до начала терапии, то есть могут предсказать вероятный исход лечения [52; 144].

Как правило, РШМ характеризуется более ранним накоплением контрастного препарата чем неизмененный миометрий или строма шейки матки. В исследовании Yamashita Y. и соавторов (2000) описывается несколько паттернов контрастирования опухоли: гомогенное интенсивное накопление (контрастирование >70% площади опухоли), кольцевидное или периферическое (с наличием слабо контрастируемых центральных зон) и неинтенсивное накопление. Согласно результатам, опухоли с гомогенным интенсивным накоплением показали лучшие результаты локального лечения, чем опухоли с периферическим или неинтенсивным накоплением парамагнетика. Таким образом, с помощью методов динамической МРТ возможно отличить зоны с плохой перфузией, которые указывают на гипоксию, от зон с хорошей перфузией *in vivo* [144].

Слабоконтрастируемые опухоли или центральные зоны в образованиях с кольцевидным накоплением в основном состояли из фиброзной ткани с рассеянными опухолевыми клетками. Количество капилляров в этих зонах меньше так же, как и количество опухолевой ткани по сравнению с хорошо контрастируемыми участками. Согласно результатам исследования, опухоли с гомогенным интенсивным накоплением показали лучшие результаты локального лечения, чем опухоли с периферическим или неинтенсивным накоплением парамагнетика. У данных пациентов отмечалось оптимальное кровоснабжение, при этом гипоксия до терапии была минимальной, что привело к лучшему результату. Таким образом, с помощью методов динамической МРТ возможно отличить зоны с плохой перфузией, которые указывают на гипоксию, от зон с хорошей перфузией *in vivo*. Это же подтверждается и другим исследованием, которое показало, что опухоли, характеризующиеся гомогенным контрастированием, имели лучший ответ на терапию, чем слабонакапливающие либо контрастируемые по периферии опухоли [144].

На основе этих данных ДКУ может быть использовано для прогнозирования ответа опухоли шейки матки на проводимую терапию еще до начала лечения и может линейно отражать перфузионные изменения в опухоли во время контроля проводимой терапии [52].

Подводя итог главы, следует сказать, что на данное время выбор оптимальной тактики лечения пациенток с местнораспространенным РШМ IV2-IVB стадии является дискуссионным. Сопряжено это как с относительно сопоставимыми результатами хирургического лечения и лучевой терапии, так и с более высокой токсичностью применяемой лучевой терапии. Применение неоадьювантной химиотерапии до сих пор является опциональным методом, эффективность которого в лечении местнораспространенного РШМ подвергается сомнению.

Различные методики лекарственного лечения, включающие в себя как применение новых лекарственных препаратов, таких как иммунопрепараты, так и методики, направленные на повышение эффективности цитостатической терапии

(интенсифицированная химиотерапия), на сегодняшний день находятся в фазе клинических исследований. Одну из ключевых ролей в оценке эффективности лекарственной терапии занимают методики неинвазивной оценки (МРТ, УЗИ), применение которых способно ответить на вопросы, касающиеся степени распространения и наличия факторов риска. При этом оценка размеров и распространенности резидуальной опухоли после проведенного неoadьювантного лечения с помощью МРТ затруднена, что объясняет наличие противоречивых результатов в доступной литературе по данной теме.

В опубликованных работах также недостаточно освещен вопрос сопоставления данных, полученных при МРТ после неoadьювантной химиотерапии и патоморфологических результатов. При этом сравнительные данные могут способствовать выявлению прогностических факторов предполагаемого ответа опухоли на лечение, а также эффективности проводимой терапии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная работа проводилась на базе научного отделения онкогинекологии и научного отделения диагностической и интервенционной радиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России.

2.1. Дизайн исследования

В исследование было включено 120 пациенток с морфологически верифицированным раком шейки матки в период с апреля 2016 по ноябрь 2019 года.

Протоколы клинического исследования одобрены этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России (№5/200 от 21.11.2019 г.). Основными критериями включения больных в исследование явились:

1. Возраст старше 18 лет и моложе 70 лет.
2. Стадия РШМ – IV2-IIВ (FIGO, 2018) /T1B2-T2BN0M0 (TNM, 2016).
3. Морфологическая верификация заболевания (плоскоклеточный рак, аденокарцинома).
4. Состояние пациента ≤ 1 балла по шкале Восточной объединенной онкологической группы ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).

Основными критериями исключения больных из исследования являлись:

1. Инвазия переднего параметрия по данным клинического осмотра и инструментальных методов диагностики.
2. Наличие противопоказаний для выполнения магнитно-резонансной томографии.
3. Противопоказания к химиотерапии и хирургическому лечению.

Проводился сбор анамнеза жизни и анамнеза заболевания, а также выполнялись объективные исследования: физикальный осмотр, клинический анализ крови, биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, билирубин,

аспартатаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, мочевины, креатинина, щелочная фосфатаза), коагулограмма, общий анализ мочи, электрокардиография, УЗ-определение фракции выброса левого желудочка, фиброколоноскопия, фиброэзофагогастроуденоскопия, цистоскопия.

До начала и в процессе лечения была проведена видеофиксация опухоли шейки матки с использованием видеосистемы высокого разрешения VITOM (Karl Storz, Германия).

Всем больным выполнялась биопсия или пересмотр гистологического материала, полученного по месту жительства (готовые гистологические препараты, парафиновые блоки). Данные этих обследований использовались для сравнения с результатами патоморфологического исследования операционного материала и оценки степени регресса опухоли. Через 7–10 дней после окончания курса неoadьювантной химиотерапии (непосредственно перед хирургическим вмешательством) проводилось повторное клиническое и инструментальное обследование.

Также каждой пациентке с целью исключения отдаленных метастазов выполнялась КТ органов грудной и брюшной полостей с внутривенным контрастированием.

Для оценки распространения опухолевого процесса и возможности включения пациентки в исследование МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием выполнялась в течение 1–2 недель до начала 1-го курса интенсифицированной НАХТ и не позднее чем через 7–10 дней после завершения 3-го курса НАХТ. Выявленные при МРТ изменения были отражены в разработанном структурированном протоколе описания исследования (Приложение).

Диагноз основного заболевания у всех пациенток был установлен с учетом данных комплексного клинического, морфологического обследования и МРТ.

Схематический дизайн исследования представлен на рисунке 1.

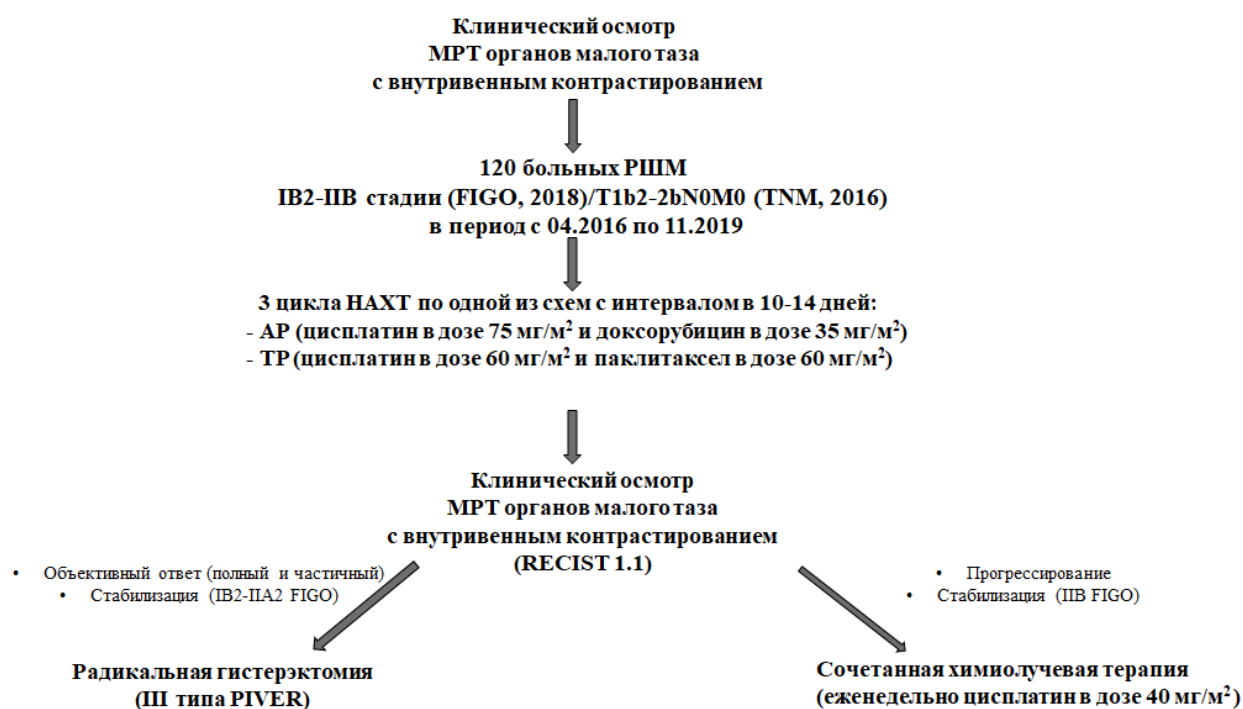


Рисунок 1 – Схематический дизайн исследования

Дизайн исследования представлял собой выполнение МРТ малого таза с клиническим осмотром каждой пациентки для определения соответствия критериям включения в исследование. Далее каждая пациентка получила 3 курса НАХТ по одной из предложенных схем с интервалом в 10–14 дней: схема «doxorubicin, cisplatin» (AP) – цисплатин в дозе 75 мг/м², доксорубицин в дозе 35 мг/м² и схема «paclitaxel, cisplatin» (TP) – цисплатин в дозе 60 мг/м², паклитаксел в дозе 60 мг/м²). Впоследствии выполнялось повторное МР-исследование и клинический осмотр с целью оценки эффекта проведенного лечения. По результатам исследований, в случае объективного клинического ответа опухоли (полный регресс, частичный регресс и стабилизация процесса для ПА стадии по критериям RECIST 1.1) через 14 дней выполнялось хирургическое лечение лапаротомным доступом в объеме радикальной гистерэктомии III типа (River, 1974). В дальнейшем пациенткам проводилось послеоперационное лечение: при негативных лимфатических узлах – курс дистанционной

конформной лучевой терапии на аппарате ЛУЭ «СЛ-75-5» разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 46 Гр на малый таз, при метастатическом поражении лимфатических узлов и наличии других факторов риска прогрессирования (параметральной инвазии, положительного края резекции) – сочетанная ХЛТ (ДЛТ в сочетании с внутриволостной ЛТ на брахитерапевтическом аппарате m.Selectron-HDR, с источником Иридия-192, РОД 7 Гр, СОД 28 Гр на фоне радиосенсибилизации препаратом цисплатин в дозе 40 мг/м²).

В случае недостижения объективного клинического ответа (прогрессирование, стабилизация для IIВ стадии по критериям RECIST 1.1) пациентки получали курс радикальной химиолучевой терапии (дистанционная лучевая терапия в сочетании с внутриволостной лучевой терапией на брахитерапевтическом аппарате с источником Иридия-192, РОД 7 Гр, СОД 28 Гр на фоне еженедельной радиосенсибилизации препаратом цисплатин в дозе 40 мг/м²). В дальнейшем каждые 3–5 месяцев проводился МР-контроль и клинический осмотр с целью оценки непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Таким образом, на основании комплексного обследования, оценивался эффект проведенной интенсифицированной НАХТ у каждой пациентки и определялась дальнейшая тактика лечения.

2.2. Общая характеристика больных

В период с 2016 по 2019 год в исследование было включено 120 больных с морфологически подтвержденным раком шейки матки IB2-IIВ стадии (FIGO, 2018)/T1b2-2BN0M0/TNM, 2016). Причем пациентки с IB2 стадией только в случае полной стромальной инвазии с непрослеживающимся или прерывистым ободком стромы шейки матки.

Возраст больных на момент постановки диагноза варьировал в пределах от 27 до 64 лет (средний возраст составил 44 года), среди них 66 пациенток – в репродуктивном периоде, а 54 – в менопаузальном.

Распределение больных раком шейки матки по стадиям заболевания представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение больных раком шейки матки при первичном стадировании заболевания (FIGO/TNM)

Стадия заболевания		Число случаев, n (%)
IB2-IB3	T1b2N0M0	46 (38,33)
IIA	T2aN0M0	10 (8,33)
IIB	T2bN0M0	64 (53,33)
Всего		120 (100,0)

По данным морфологического исследования, у большинства больных был выявлен плоскоклеточный рак – 102 пациентки (85%), аденокарцинома была диагностирована у 18 пациенток (15%).

При определении степени дифференцировки опухоли преобладал умеренно дифференцированный РШМ (G2) – 74 пациентки (61,7%), реже определялись низко- (G3) и высокодифференцированные (G1) формы – 29 (24,2%) и 17 (14,2%) соответственно. Структура опухолей до начала лечения в 78 случаях (65%) была гетерогенной за счет участков некроза и/или кистозной перестройки, у 42 человек (35%) структура была достаточно гомогенной.

При оценке характера роста опухоли в исследуемой группе преобладал смешанный тип – 67 человек (56%), у 29 человек (24%) – экзофитный тип, у 24 человек (20%) – эндофитный тип роста.

При первичном МР-исследовании РШМ чаще всего характеризовался неспецифичным умеренно гиперинтенсивным сигналом на T2-ВИ, по сравнению с сигналом от неизменной внутренней стромы и скелетных мышц, а также изоинтенсивным МР-сигналом, по сравнению с неизменной наружной стромой шейки матки и миометрием. На T1-ВИ МР-сигнал от опухоли был неспецифическим, на ДВИ все образования характеризовались повышенным МР-сигналом.

После проведенной интенсифицированной НАХТ резидуальная опухоль чаще всего обладала теми же сигнальными характеристиками, что и первичная

опухоль; при этом на T2-ВИ в некоторых случаях остаточная опухолевая ткань характеризовалась изо-гипоинтенсивным МР-сигналом за счет фиброзных изменений, возникших в результате проведенного неoadьювантного лечения.

Таким образом, в исследуемую выборку вошли женщины, как репродуктивного возраста, так и в менопаузе, с местнораспространенным РШМ, преимущественно смешанного типа роста, гистологически верифицированным как плоскоклеточный рак и реже аденокарцинома, с преобладанием умеренно дифференцированной (G2) степени злокачественности.

2.3. Методика магнитно-резонансной томографии

Для оценки опухоли шейки матки и органов малого таза всего было выполнено 240 МР-исследований с внутривенным контрастированием 120 пациенткам (до и после неoadьювантного лечения).

МР-исследование выполнялось в течение 1–2 недель до начала 1-го курса интенсифицированной НАХТ для оценки распространения процесса и возможности включения в исследование. Повторное исследование выполнялось не позднее, чем через 7–10 дней после завершения 3-го курса НАХТ в интенсифицированном режиме с целью оценки эффекта проведенного лечения.

Подготовка пациенток к МРТ органов малого таза проводилась, согласно обновленным рекомендациям Европейского сообщества урогенитальной радиологии (ESUR, 2018) [85]. Основные рекомендации включают: воздержание от приема пищи за 6–8 часов до начала исследования, прием препаратов (перорально или внутримышечно), снижающих перистальтику кишки за 1–2 часа до исследования, при необходимости использование утяжелителей во время исследования, размещаемых на животе (например, подушки с песком). Дыхательные артефакты, обусловленные движением передней брюшной стенки, минимизировались за счет сатураторов, которые выставлялись на область передней брюшной стенки и перед мочевым пузырем.

Все исследования выполнялись на магнитно-резонансном томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл MAGNETOM Aera (Siemens, Германия)

с использованием поверхностной радиочастотной 16-канальной абдоминальной катушки (Body Coil). Каждое исследование выполнялось с внутривенным контрастированием, для которого применялись растворы неионных парамагнитных контрастных препаратов на основе солей гадолиния. Дозировка контрастного препарата рассчитывалась на основании веса пациентки (0,1 ммоль/кг), введение парамагнетика осуществлялось со скоростью 2,5–3,0 мл/с с помощью автоматического инжектора.

Основой для протокола сканирования органов малого таза при РШМ в нашем исследовании являлись обновленные рекомендации, утвержденные ESUR (2018) [85].

Каждый протокол исследования включал в себя первичное получение разметочных изображений с низким разрешением (Localizer) в трех взаимно перпендикулярных плоскостях (по три среза в каждой плоскости), основанных на быстрой импульсной последовательности (Half-Fourier Acquired Single-Shot Turbo Spin Echo, HASTE), которые в дальнейшем использовались для разметки основных диагностических импульсных последовательностей:

1. Обзорные T2-ВИ на основе импульсной последовательности Turbo Spin Echo (TSE), без подавления сигнала от жировой ткани в трех ортогональных проекциях (сагиттальной, корональной и аксиальной), которая необходима для локализации опухоли, оценки ее размеров, распространения на окружающие органы и ткани. Верхняя граница сканирования (в аксиальной плоскости) соответствовала уровню тел L4-L5 позвонков; нижняя граница – 2–3 см дистальнее нижнего края лонного сочленения (с целью возможности визуализации паховых лимфатических узлов).

При получении корональной плоскости верхней границей сканирования являлись сосудистые ножки почек (для возможности оценки парааортальных ЛУ).

2. T1-ВИ, разметка которых в аксиальной плоскости всегда повторяла полученные ранее обзорные T2-ВИ.

3. Прицельные T2-ВИ высокого разрешения выполнялись в двух плоскостях, ориентированных строго перпендикулярно и параллельно длинной

оси шейки матки; для более точной визуализации распространенности опухолевых изменений (рисунок 2).

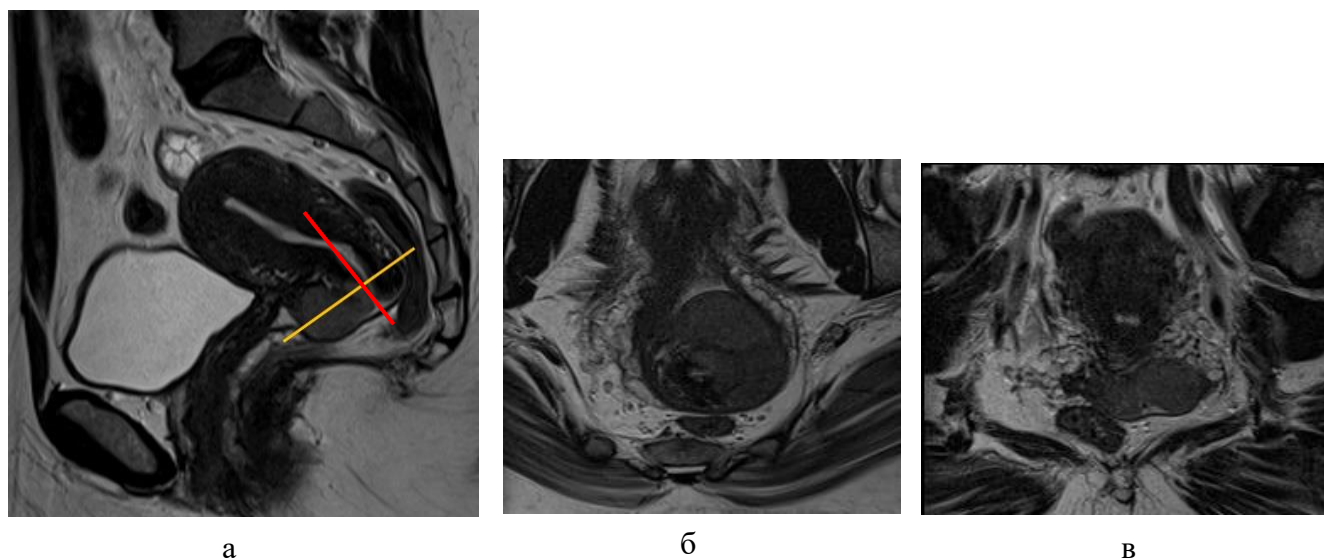


Рисунок 2 – Ориентирование Т2-ВИ (а): по короткой оси шейки матки (б);
по длинной оси шейки матки (в)

4. Диффузионно-взвешенные изображения. Основываясь на литературных данных о количестве применяемых b-факторов и методиках измерения ИКД [196], были выбраны два b-фактора: 50 мм²/с и 800 мм²/с. Измерение ИКД проводилось в подозрительном участке наиболее сниженного МР-сигнала с одинаковой площадью ROI – примерно 0,5 см³, исключая зоны некроза. При анализе изображений одной и той же пациентки в динамике измерение проводилось в соответствующих зонах с учетом изменения размеров опухоли. Плоскость обзорных ДВИ совпадала с плоскостью обзорных Т2-ВИ, что необходимо для одномоментной оценки изображений и позволяло визуализировать не только первичную опухоль, но и тазовые лимфатические узлы. У пациенток после протезирования тазобедренных суставов методику ДВИ не использовали: ввиду наличия артефактов, информативность ее крайне низкая.

5. С целью повышения эффективности метода МРТ при оценке изменений после проведенного неoadьювантного лечения методом случайной рандомизации в 98 протоколах сканирования (81,7%), помимо стандартных импульсных последовательностей, были добавлены прицельные диффузионно-взвешенные

изображения высокого разрешения, ориентированные строго перпендикулярно длинной оси шейки матки (идентично T2-ВИ высокого разрешения в аксиальной плоскости) (рисунок 3). Для сравнения в 22 исследованиях (18,3%) прицельные ДВИ не были включены в протокол сканирования. Согласно европейским рекомендациям ESUR, применение прицельных ДВИ является опциональным.

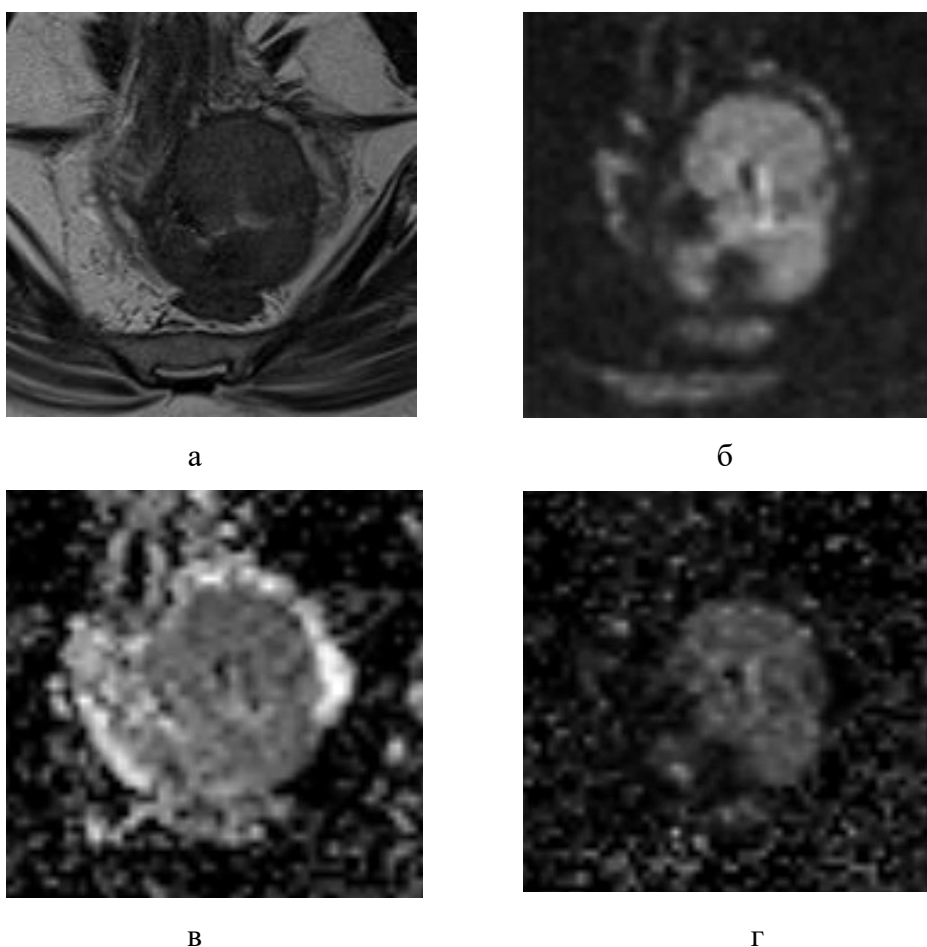


Рисунок 3 – Прицельные импульсные последовательности: а – T2-ВИ; б, в – ДВИ ($b=800, 1200$); г – ИКД-карта. Опухоль шейки матки с четкими контурами (отсутствие признаков инвазии параметрия)

6. Динамическое внутривенное контрастное усиление в сагиттальной плоскости, которое, согласно европейским рекомендациям, является также дополнительной методикой (в основном при диагностике опухолей небольшого размера) и представляет собой T1-взвешенные изображения на основе градиентного эха с помощью двухмерной импульсной последовательности (2D VIBE) с частотно-селективным подавлением сигнала жировой ткани в

сагиттальной плоскости: после прохождения первого нативного блока, выполнялось введение контрастного препарата с помощью автоматического инжектора с последующим введением 20–50 мл физиологического раствора (время паузы от начала введения контраста составляло 7 секунд) и далее получали 19 динамических серий по 11 секунд.

Общее время наблюдения составляло ~ 2,5–3 минуты (рисунок 4).

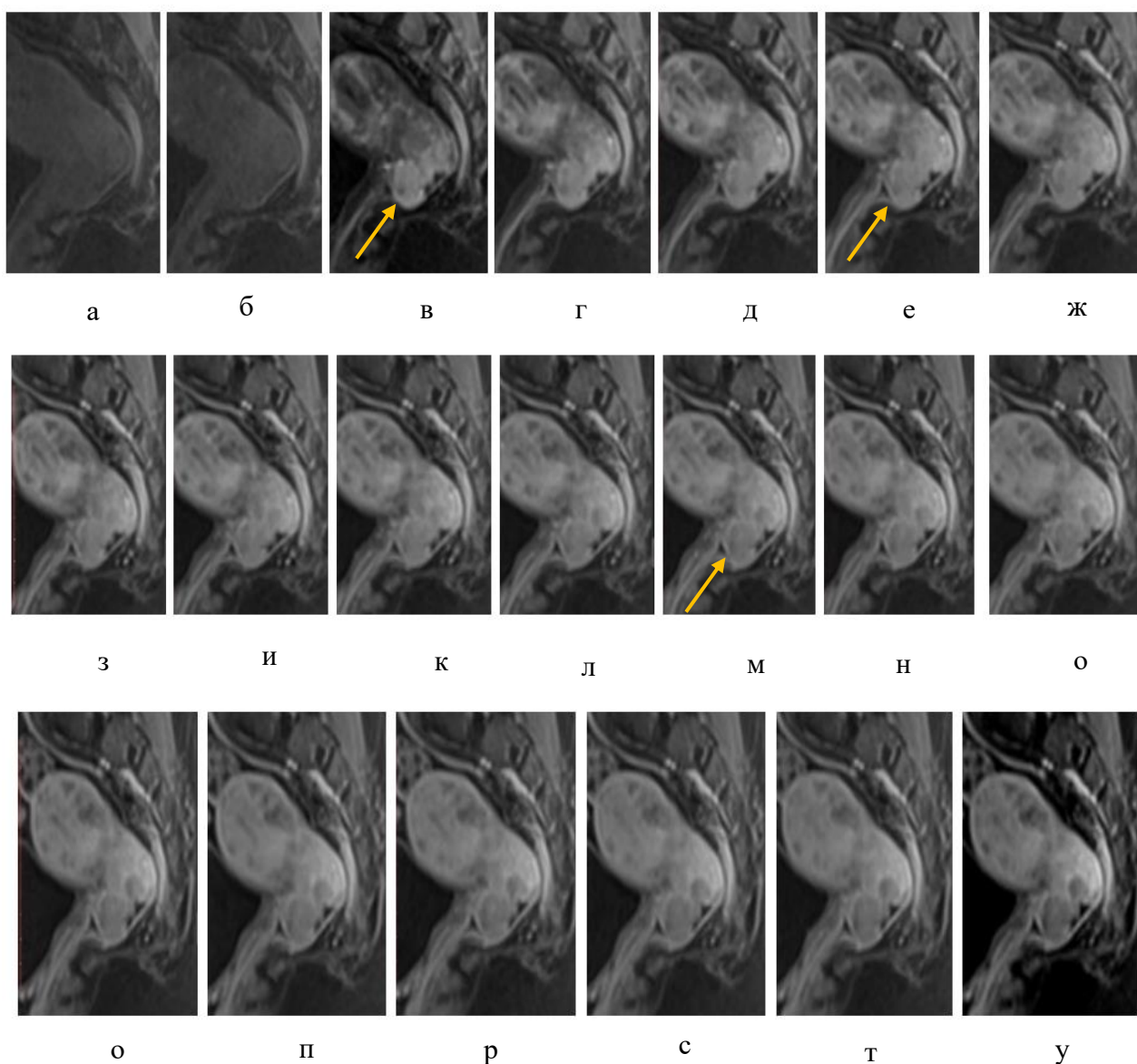


Рисунок 4 – ДКУ, сагиттальный срез через опухоль (стрелки).

Опухоль имеет раннее накопление КВ (в); далее интенсивность МР-сигнала от опухоли и неизменной ткани шейки матки сравнивается (е–л) с последующим вымыванием КВ из опухоли (м–у)

Для более точного сопоставления зон, подлежащих измерению и сравнению, проводили разметку данной импульсной последовательности по T2-ВИ в сагиттальной плоскости. Как представлено на рисунке 5, ДКУ отображает разницу скорости поступления и концентрацию парамагнетика в опухоли и неизменной ткани шейки матки, обусловленную гемодинамическими отличиями. Для количественной и наглядной оценки изменения интенсивности МР-сигнала в опухоли на рабочей станции проводилось построение кинетических кривых изменения интенсивности МР-сигнала в выбранном участке опухоли и неизменных тканях, с помощью ROI площадью до $0,5 \text{ cm}^3$ (размером не менее 15 пикселей). В дальнейшем проводилось сопоставление типа кривых и степени накопления парамагнетика в опухоли до и после проведенного неoadьювантного лечения (см. рисунок 5).

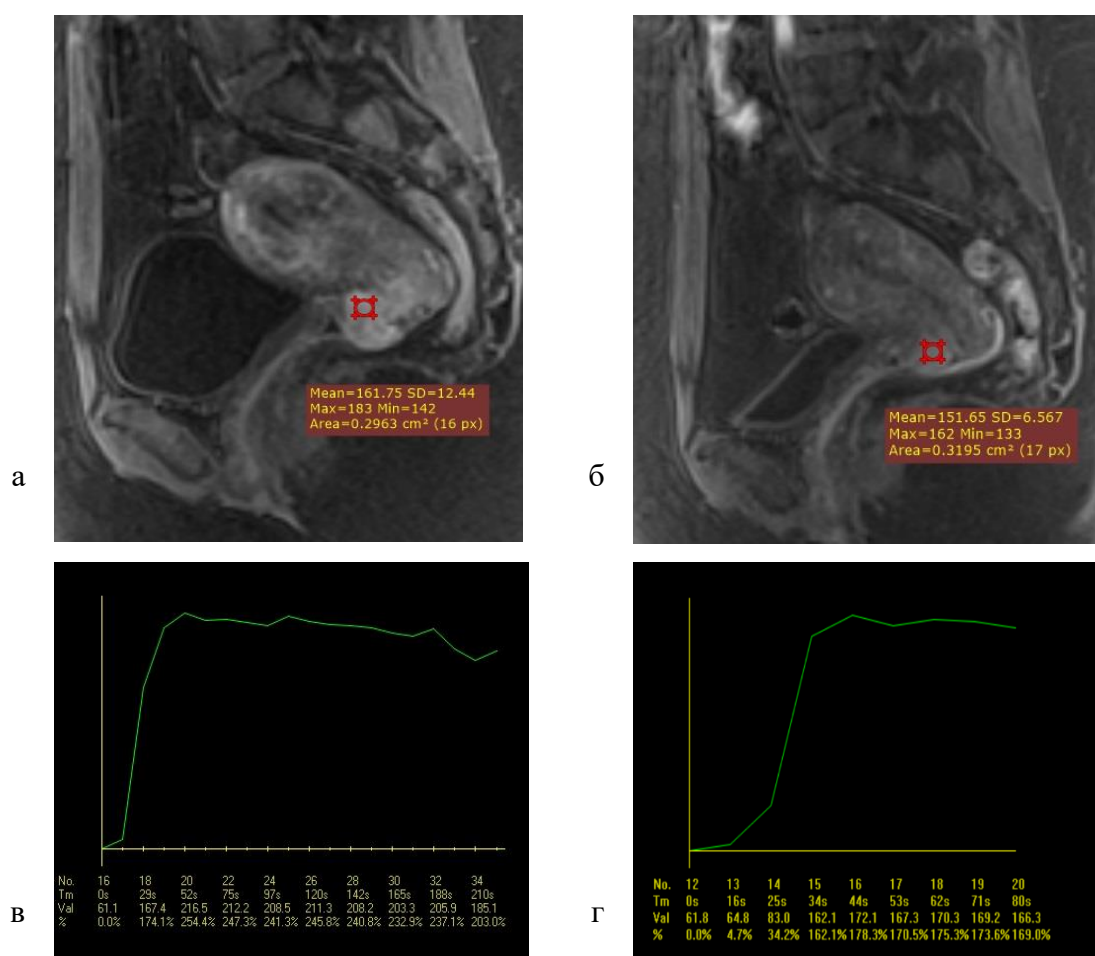


Рисунок 5 – Динамическое внутривенное контрастирование: до неoadьювантного лечения (а); после неoadьювантного лечения (б). Графики изменения интенсивности сигнала в ткани опухоли шейки матки до и после лечения – II тип кривой «интенсивность сигнала/время» (в, г)

ДКУ было применено также в 98 протоколах сканирования (81,7%), в остальных случаях – 22 протокола (18,3%) были получены стандартные обзорные пре- и постконтрастные T1-ВИ с жироподавлением в аксиальной плоскости, разметка которых повторяла полученные ранее обзорные T2-ВИ и T1-ВИ.

В протоколах с ДКУ постконтрастные T1-ВИ выполнялись с аналогичными характеристиками и положением сканирования. Общее время сканирования составляло 25–30 минут.

Технические характеристики параметров сканирования в МР-протоколе для оценки шейки матки представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Технические параметры протокола сканирования МРТ малого таза при раке шейки матки

Параметры	T2-ВИ	T2-ВИ	T2-ВИ	T1-ВИ/ Dixon	T2-ВИ (прицельн.)	ДВИ (обзорн.)	ДВИ (прицельн.)	ДКУ (саг)	T1-ВИ fat sat (постконтрастн.)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Последовательность	TSE	TSE	TSE	VIBE	TSE	EPI2d	EPI2d	VIBE fat sat	VIBE
Плоскость сканирования	саг	акс	кор	акс	акс и кор	акс	акс	саг	акс
TE, мс	91	91	93	2,39	97	51	76	1,58	2,39
Число усреднений	2	2	1	1	4	–	–	1	1
TR, мс	4240	7000	3200	6,80	3100	6400	5100	4,46	6,80
Количество срезов	28	45	19	72	13	35	12	20 (в 1 слабе)	72
Ширина частотной полосы пропускания, кГц	200	200	200	490	199	1984	1028	300	490

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Поле обзора, мм	250	300	380	380	160	380	200	260	380
Толщина среза, мм	4	4	4	3	3	5	3	3,5	3
Расстояние между срезами, мм	0,8	0,8	0,8	0	0,3	1	0	0	0
Матрица изображения	320×80	320×80	384×80	320×75	256×80	126×100	128×75	192×80	320×75
Диффузионные факторы (b), с/мм ²	–	–	–	–	–	50,800	50,800	–	–
Направление ФКГ	H/F	R/L	R/L	A/P	R/L	A/P	R/L	A/P	A/P
Время сбора данных, мин:сек	2:20	2:43	0:50	0:20	2:20	2:09	2:40	3:11	0:20
Фазовая передискретизация, %	80,0	30,0	20,0	30,0	100,0	0,0	0,0	30,0	30,0

Примечание: саг – сагиттальная плоскость, акс – аксиальная плоскость, кор – коронарная плоскость; TE (echo time) – время появления эхо-сигнала; TR (repetition time) – период повторения последовательности; ФКГ – фазово-кодированный градиент; H/F (Head/Feet) – голова/ноги; R/L (Right/Left) – справа/налево; A/P (anterior/posterior) – спереди/назад.

Таким образом, применяемый протокол сканирования включал в себя все необходимые для мультипараметрического исследования последовательности, соответствовал рекомендациям ESUR при диагностике рака шейки матки, а также был дополнен прицельными ДВИ для повышения эффективности метода.

2.4. Режимы химиотерапии

По литературным данным, РШМ характеризуется достаточно высоким уровнем ответа на современную химиотерапию, включающую препараты

таксанов и платины. Из препаратов платины наиболее активным считается цисплатин, дозировка которого при его применении в комбинированных схемах варьирует от 50 мг/м² до 140 мг/м². Также в лечении РШМ применяют паклитаксел в дозировке 175 мг/м² и доксорубицин в дозировке 50 мг/м² [91]. Следует отметить, что на данный момент отсутствуют четкие рекомендации относительно наиболее эффективной комбинации химиопрепаратов при лечении местнораспространенного РШМ.

В рамках исследования было выбрано две схемы НАХТ: АР – цисплатин в дозе 75 мг/м² и доксорубицин в дозе 35 мг/м² и ТР – цисплатин в дозе 60 мг/м² и паклитаксел в дозировке 60 мг/м²; набор пациенток в группы АР и ТР проводился проспективно. В ходе лечения проводилось внутривенное введение препаратов в интенсифицированном режиме с интервалом в 10–14 дней в количестве 3 курсов на фоне корригирующей терапии: ондансетрон – в дозе 24 мг в/в, дексаметазон – дозе 20 мг в/в, омепразол – в дозе 20 мг в/в, супрастин – в дозе 20 мг в/в.

Эффективность неoadьювантной системной терапии при определении динамики размеров опухоли оценивалась согласно критериям RECIST 1.1 [51].

Таким образом, основываясь на данных мировых исследований, были выбраны 2 схемы неoadьювантной химиотерапии в интенсифицированном режиме, на основании препаратов платины с последующей оценкой эффекта по критериям RECIST 1.1.

2.5. Оценка эффекта и основной этап лечения: хирургическое лечение и химиолучевая терапия

При достижении объективного клинического ответа опухоли (полный регресс, частичный регресс и стабилизация процесса для ПА стадии по критериям RECIST 1.1), зарегистрированного у 99 из 120 пациенток (82,5%), через 14 дней после завершения 3-го интенсифицированного курса НАХТ было проведено хирургическое лечение в объеме радикальной гистерэктомии III типа (Piver, 1974) лапаротомным доступом. Объем операции включал: удаление матки с или без двусторонней аднексэктомии, двустороннюю тазовую лимфаденэктомию

(уровень лимфодиссекции 2), резекцию бокового, переднего и заднего параметриев, верхней трети влагалища. Подвздошно-тазовая лимфодиссекция включала в себя удаление наружных подвздошных, запирающих, внутренних подвздошных и пресакральных групп лимфатических узлов, которые удалялись моноблочно. Лимфатические узлы, подозрительные на вторично измененные, отправлялись на срочное гистологическое исследование. В случае подтверждения метастатического поражения лимфатических узлов, выполнялась парааортальная лимфодиссекция. Операционный материал подвергался тщательному патоморфологическому исследованию. В качестве завершающего этапа многокомпонентного лечения проводилась послеоперационная лучевая терапия. При неизмененных лимфатических узлах после радикального хирургического вмешательства был проведен стандартный курс дистанционной конформной лучевой терапии на аппарате ЛУЭ «СЛ-75-5» РОД 2 Гр до СОД 46 Гр. При наличии метастатического поражения лимфатических узлов, параметральной инвазии или нерадикальном хирургическом лечении (R1-резекция) – курс химиолучевой терапии (ДЛТ в сочетании с внутриволостной лучевой терапией на брахитерапевтическом аппарате с источником Иридия-192, РОД 7 Гр, СОД 28 Гр на фоне еженедельной радиосенсибилизации препаратом цисплатин в дозе 40 мг/м²).

В случае недостижения объективного клинического ответа (стабилизация для ПВ стадии, прогрессирование (по RECIST 1.1), зарегистрированного у 21 пациентки (17,5%), в дальнейшем проводился курс химиолучевой терапии по радикальной программе (ДЛТ в сочетании с внутриволостной ЛТ на брахитерапевтическом аппарате m.Selectron-HDR, с источником Иридия-192, РОД 7 Гр, СОД 28 Гр на фоне еженедельной радиосенсибилизации препаратом цисплатин в дозе 40 мг/м²).

Таким образом, в зависимости от клинического ответа опухоли на проведенную интенсифицированную НАХТ пациенткам выполнялся курс химиолучевой терапии по радикальной программе или хирургический этап лечения с возможной последующей ХЛТ.

2.6. Патоморфологическая оценка ответа опухоли на неoadъювантную химиотерапию

После удаления макропрепарат поступал в патоморфологическую лабораторию в интактном виде. Перед подготовкой к фиксации края резекции параметриев и влагалища циркулярно окрашивались гистологической краской; далее макропрепарат вскрывался по передней поверхности продольно и фиксировался на специальном планшете. При макроскопическом исследовании оценивались: размеры тела, шейки и придатков матки в трех измерениях, длина манжетки влагалища, состояние серозной оболочки тела матки, эндометрия, а также состояние эпителия шейки матки (рисунок б). При наличии макроскопически видимой опухоли оценивались ее вид, размеры в трех измерениях и видимая глубина инвазии в строму.

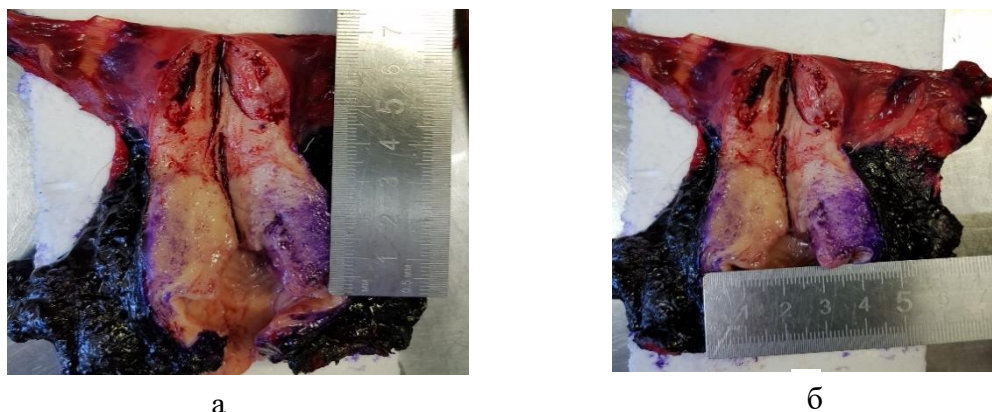


Рисунок б – Макропрепарат матки с резидуальной опухолью в шейке матки

Для предварительной фиксации препарат помещали в нейтральный забуференный 10% раствор формалина на 18–24 часов при температуре 18–20 °С. После фиксации приступали к вырезке, которая заключалась в заборе необходимых для исследования фрагментов макропрепарата. Шейку матки отсекали на уровне нижнего маточного сегмента, при достаточной длине манжетки влагалища (3 см и более), для исследования выделяли край резекции и отделяли макроскопически интактное влагалище со стороны эктоцервикса.

Шейка матки вырезалась продольно по направлению от цервикального канала с захватом окрашенного края параметрия и стенки влагалища (включая

край резекции при короткой манжетке), с толщиной среза не более 3 мм. Срезы раскладывались по кассетам, подвергались суточной фиксации с дальнейшей проводкой, в гистопроцессоре Tissue-Tek Xpress x120 (Sakura, Япония) по стандартизированному протоколу; далее выполнялось изготовление гистологических срезов с парафиновых блоков на микротоме Microm HM 340E (Thermo Scientific, США) и последующей окраской полученных гистологических препаратов гематоксилином и эозином в гистостейнере Leica ST5020 (Германия) по стандартной методике. Микроскопическое исследование выполняли при помощи микроскопа Olympus BX46 (Япония).

Микроскопическое исследование включало определение гистологического типа опухоли, степени дифференцировки, горизонтальной протяженности и глубины стромальной инвазии опухоли (в мм), распространение опухоли в параметрий, на тело матки и стенки влагалища, состояние краев резекции, наличие лимфоваскулярной инвазии в сосудах глубоких слоев шейки матки и в сосудах параметрия; оценка состояния лимфатических узлов.

Патоморфологическая оценка ответа опухоли на НАХТ определялась изменениями опухоли на клеточном уровне в виде дистрофии, апоптоза опухолевых клеток, формирования полей некроза, стромальных изменений в виде очагов фиброза и склероза, которые составляли «опухолевое ложе». В зоне резидуальной опухоли могли встречаться вторичные изменения (реактивные и сопутствующие): воспалительная инфильтрация, кровоизлияния различной степени давности с отложениями гемосидерина, скоплениями гемосидерофагов.

К сожалению, в настоящий момент не существует общепризнанной системы оценки патоморфологического ответа в опухоли и лимфатических узлах в ответ на неoadьювантную химиотерапию у больных РШМ. Отмечается выраженная вариабельность степеней лечебного патоморфоза у различных авторов [2], поэтому в исследовании применялась стандартная классификация, включающая 3 варианта ответа опухоли на лечение:

– полный патоморфологический ответ (Pathological complete response, ypCR) – отсутствие инвазивных опухолевых элементов в материале;

– отсутствие патоморфологического ответа – при отсутствии объективных изменений в опухолевой ткани после лекарственной терапии;

– частичный патоморфологический ответ (pPR) – объективные изменения в опухоли разной степени выраженности без какой-либо градации.

Оценка непосредственных результатов проводилась на основании данных лучевых методов обследования (МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием, КТ органов грудной и брюшной полостей с внутривенным контрастированием), выполненных примерно через 1,5 месяца после завершения лечения.

2.7. Оценка отдаленных результатов

Для оценки отдаленных результатов в нашем учреждении была набрана группа больных (25 пациенток) с диагнозом РШМ IB2-IB3 стадии (T1b2N0M0), получивших стандартное хирургическое лечение без предоперационной химиотерапии в период с ноября 2009 по август 2019 года. Также была набрана вторая группа больных (44 пациентки) с диагнозом РШМ IB стадии (T2N0M0), которым проводилась химиолучевая терапия по стандартной программе в период с января 2013 по июнь 2018 года. Для сравнительной оценки безрецидивной выживаемости с построением кривых дожития был проведен анализ между данными группами пациенток и группами пациенток аналогичных стадий, которые получили интенсифицированную неoadъювантную химиотерапию с последующим хирургическим или химиолучевым лечением.

Таким образом, в исследовании была произведена оценка и сопоставлены показатели безрецидивной выживаемости пациенток IB2-IB стадии, получавших и не получавших интенсифицированную НАХТ.

2.8. Методы статистической обработки результатов исследования

В ходе исследования были проанализированы все результаты и медицинская документация пациенток, получавших лечение по поводу местнораспространенного РШМ в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2009 по 2020 год. Работа проводилась совместно с отделом

биомедицинской статистики Управления научных исследований ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России.

Результаты исследований вводились в электронную базу данных, сформированную в программе Microsoft Excel (Microsoft Office 2017). Статистическая обработка и анализ данных осуществлялись с использованием профессионального статистического пакета SAS v9.4.

Для количественных данных выполнялась проверка нормальности данных с помощью критериев Шапиро–Уилка (при $n < 50$) и Колмогорова–Смирнова (при $n > 50$). Количественные переменные, распределение которых не отличалось от нормального, описывались через среднее значение и стандартную ошибку среднего. Количественные данные, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи медианы, 25 и 75 квартилей.

Для оценки взаимосвязи между количественными показателями использовался корреляционный анализ.

Для сравнения групп по нормально распределенным данным использовался критерий ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ). Для данных, распределение которых отличалось от нормального, использовался критерий Манна–Уитни.

Для описания категориальных показателей применялись частоты и проценты. Для визуализации частотных характеристик признаков были построены столбиковые и круговые диаграммы. Сопоставление частотных характеристик качественных показателей было проведено с помощью непараметрического метода хи-квадрат Пирсона или двустороннего точного теста Фишера (в случае малого числа наблюдений).

Все различия считались значимыми при доверительной вероятности не менее 95% (уровень значимости $p < 0,05$).

Диагностическая эффективность метода определялась по следующим показателям:

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

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

– точность метода (ТМ, %) = $((\text{ИП}+\text{ИО})/\text{общее количество больных}) \times 100\%$;

– прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР, %):
 $\text{ПЦПР} = \text{ИП}/(\text{ИП}+\text{ЛП}) \times 100\%$;

– прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР, %):
 $\text{ПЦОР} = \text{ИО}/(\text{ИО}+\text{ЛО}) \times 100\%$,

где ИП (истинно положительные результаты), ИО (истинно отрицательные результаты), ЛП (ложноположительные результаты), ЛО (ложноотрицательные результаты).

Для определения диагностической эффективности методов исследования был проведен ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic, операционная характеристика приемника) с применением статистического пакета программ для биомедицинских наук «Medcalc» v.19.0.5. В качестве критерия применялась оценка площади под ROC-кривой AUC (Area Under Curve, площадь под кривой), значения которой были сопоставлены с экспертной шкалой, позволяющей оценить качество модели. Считалось, что коэффициент площади под кривой, находящийся в интервале 0,9–1,0, – показатель отличной информативности диагностического метода, 0,8–0,9 – очень хорошей, 0,7–0,8 – хорошей, 0,6–0,7 – средней, 0,5–0,6 – неудовлетворительной [77].

Анализ выживаемости проводился в соответствии с методом Каплана–Майера. Для сравнения уровней выживаемости использовался логранговый тест и тест Гехана. При многофакторном анализе использовался регрессионный анализ Кокса.

Для оценки вероятности наступления рецидива на основе различных предикторов использовался метод бинарной логистической регрессии.

Вероятность наступления события для конкретной пациентки рассчитывали по формуле:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где $z = b_1 * X_1 + b_2 * X_2 + \dots + b_n * X_n + a$, при этом

X_1 представляет значения независимых переменных (1 – при наличии признака, 0 – при отсутствии признака);

b_1 – коэффициенты бинарной логистической регрессии;

a – свободный коэффициент;

e – 2,71828182845904 (основание натурального логарифма).

Бинарная регрессионная модель позволила определить наиболее значимые факторы, влияющие на выживаемость пациенток, а также дала возможность распределить пациенток в группы «благоприятного» или «неблагоприятного» прогноза. С помощью методики последовательного включения в модель анализируемых факторов была определена комбинация переменных, условия которой были удовлетворены достоверностью модели ($p < 0,05$), а также независимыми между собой и значимыми компонентами ($p < 0,05$), входящими в нее. Различия сравниваемых величин в настоящем исследовании считали значимыми при $p < 0,05$.

При анализе данных использовались следующие категории выживаемости:

1. Общая выживаемость определялась как время от начала лечения до смерти от любой причины.

2. Безрецидивная выживаемость рассчитывалась как время, прошедшее от начала лечения до наступления первого рецидива заболевания.

Таким образом, для анализа данных использовались общепринятые математико-статистические методы обсчета, которые позволили получить статистически значимые выводы.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫСОКОПОЛЬНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ

3.1. Оценка размера резидуальной опухоли после интенсифицированной неоадьювантной терапии по данным МРТ

Из 120 больных, получивших интенсифицированную НАХТ, 99 пациенткам был выполнен хирургический этап лечения; в дальнейшем было проведено сопоставление размеров резидуальной опухоли по данным патоморфологического исследования и данным МРТ. Ввиду неоптимального ответа опухоли на лечение (прогрессирование и стабилизация процесса при стадии IIВ) 21 пациентке была назначена химиолучевая терапия, поэтому сопоставить данные по размерам опухоли в данной подгруппе не представилось возможным и эти пациентки были исключены из группы статистического анализа данной задачи.

Для сравнения с патоморфологическими данными на МР-изображениях выбиралась максимальная протяженность опухолевых изменений, измеренная в любой плоскости. До начала лечения при первичной МРТ максимальные размеры опухоли шейки матки варьировали от 20 мм до 90 мм (средний размер – $40,95 \pm 10,80$ мм). После проведенной интенсифицированной НАХТ размеры резидуальной опухоли, по МР-данным, варьировали от 0 мм до 70 мм (средний размер составил $23,93 \pm 14,49$ мм) (таблица 3).

Таблица 3 – Данные о среднем размере резидуальной опухоли (по результатам МРТ и патоморфологического исследования)

Показатель	Кол-во, n	M \pm SD, мм
Размер опухоли после НАХТ (по данным МРТ), мм	120	$23,93 \pm 14,49$
Размер опухоли (по данным патоморфологического исследования), мм	99	$18,62 \pm 13,88$

Оба показателя имеют нормальное распределение ($p > 0,2$, критерий Колмогорова–Смирнова). Между ними отмечена значимая ($p < 0,0001$) положительная сильная корреляция $r = 0,875$, что говорит о существенной

линейной связи между данными показателями (рисунок 7). Коэффициент детерминации $R^2=0,77$ свидетельствует о том, что 77% дисперсии «истинного» размера опухоли (согласно патоморфологическому исследованию) коррелирует с результатами, полученными по данным МРТ.

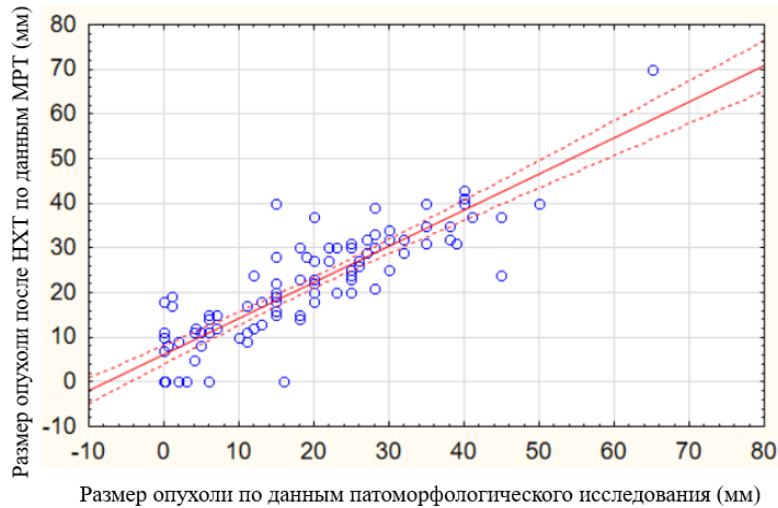


Рисунок 7 – Диаграмма рассеяния показателя «размер опухоли» после НАХТ, по данным патоморфологического исследования (мм) и по данным МРТ (мм)

Из 99 прооперированных пациенток у 19 (15,8%) размеры резидуальной опухоли, по данным МРТ и патоморфологического исследования, полностью совпали (рисунок 8).

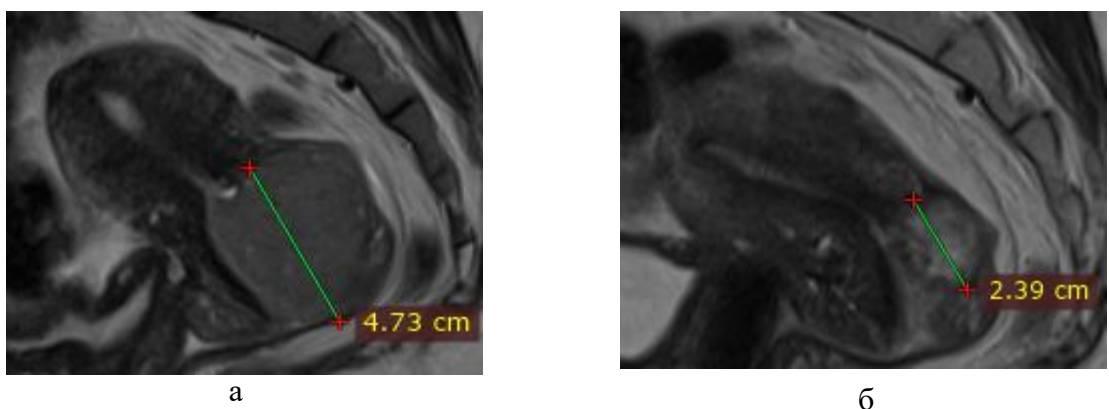


Рисунок 8 – Пациентка В., 37 лет. Частичный регресс РШМ (RECIST 1.1).

T2-ВИ в сагиттальной плоскости: опухоль шейки матки до (а) и после лечения (б).

Гистологическое заключение: плоскоклеточный РШМ G2 2,4 см в наибольшем измерении (ypT1b2N0)

Также была проведена оценка «погрешности» измерения при сопоставлении размеров резидуальной опухоли по данным патоморфологического исследования и МРТ (таблица 4).

Таблица 4 – Данные о показателе «разница размеров» опухоли
(по результатам патоморфологического исследования и МРТ)

Показатель	Кол-во, n	M±SD, мм	Min, мм	Max, мм
Разница размеров	99	2,52±6,76	21,00	25,00

Распределение показателя «разница размеров» хорошо согласуется с нормальным ($p > 0,2$, критерий Колмогорова–Смирнова).

Из данных, приведенных в таблице 4, можно отметить, что «погрешность» измерения составила в среднем $2,52 \pm 6,76$ мм, при этом максимально размер опухоли был недооценен на 21 мм, а переоценен на 25 мм.

Несоответствие размера остаточной опухоли, по данным МРТ, может быть обусловлено следующими причинами:

1. Особенности методики измерения опухоли при патоморфологическом исследовании. Так, согласно рекомендациям Европейской ассоциации патологов, Объединенного комитета по изучению рака и Всемирной организации здравоохранения (European Society of Pathology, AJCC и World Health Organization, WHO) при патоморфологическом исследовании измеряется максимальная протяженность инвазивной части опухоли без экзофитного компонента.

Таким образом, выставление категории pT происходит только по инвазивному компоненту, измерение которого как при первичной, так и при резидуальной опухоли ввиду пределов метода МРТ достаточно затруднительно (рисунок 9).

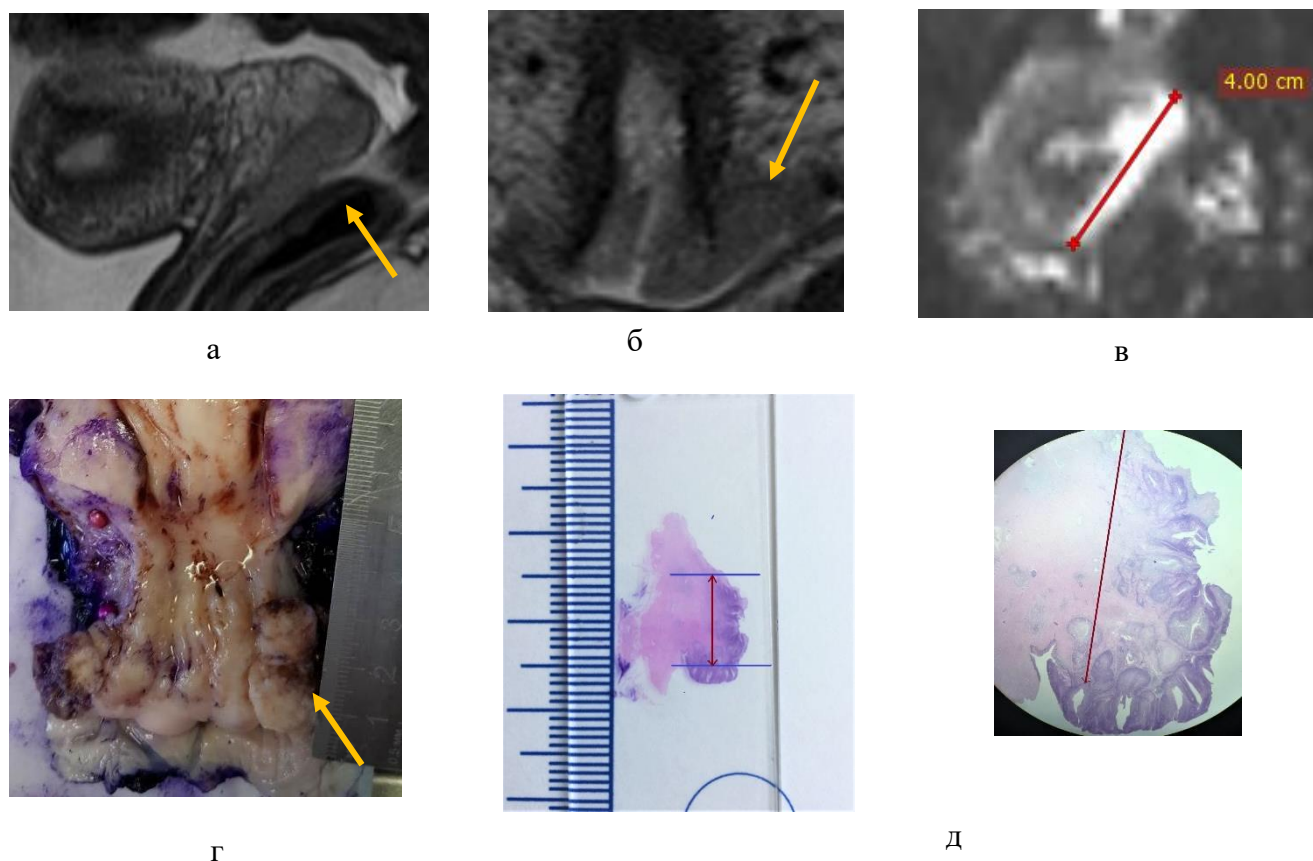


Рисунок 9 – Пациентка Р., 30 лет. Частичный регресс РШМ после НАХТ. Резидуальная опухоль на T2-ВИ (а, б) и ДВИ (в), максимальный размер – 40 мм; фото макропрепарата (г): опухоль (стрелки), максимальный размер – 35 мм; фото микропрепарата (д) с измеренной инвазивной частью опухоли, протяженность – 25 мм

2. На фоне проведенной интенсифицированной НАХТ в опухоли могут возникать некротические и дегенеративно-дистрофические изменения, сопровождающиеся отеком и замещением фиброзом с различной степенью выраженности, лимфогистиоцитарной инфильтрацией со скоплениями пенистых макрофагов. На фоне данных изменений отчетливо определить границы резидуальной опухоли, по данным МРТ и клинического осмотра, достаточно сложно, что и объясняет трудности в определении размера опухоли (рисунок 10).

Выраженность фоновых изменений опухоли и окружающих тканей в некоторых случаях имеет критическое значение, что не позволяет адекватно оценить размер резидуальной опухолевой ткани, даже с использованием мультипараметрического анализа МРТ (см. рисунок 10).

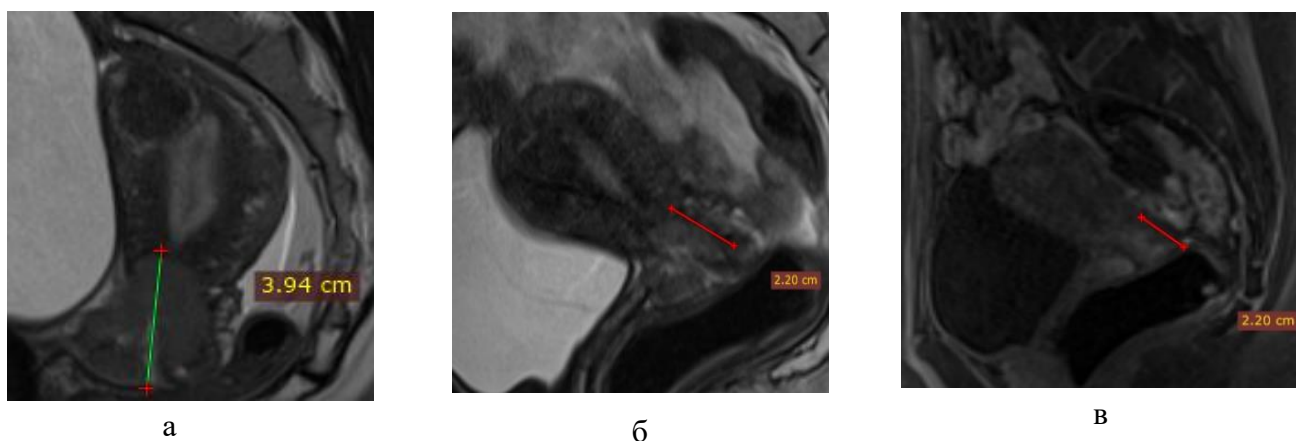


Рисунок 10 – Пациентка М., 45 лет. Частичный регресс РШМ после НАХТ (RECIST 1.1). Т2-ВИ в сагиттальной плоскости: опухоль шейки матки до (а) и после лечения (б); ДКУ в сагиттальной плоскости (в): резидуальная опухоль шейки матки протяженностью 22 мм.

Гистологическое заключение: плоскоклеточный неороговевающий
рак шейки матки G3 11 мм (ypT1b1N0)

В случае недооценки размеров остаточной опухоли расхождения могут быть обусловлены наличием отдельно расположенных микроскопических опухолевых фокусов в проекции ранее визуализируемой опухоли. В этом случае общая протяженность изменений определяется как расстояние между наиболее удаленными фокусами (в пределах одного блока), тогда как при исследовании макропрепарата и по МР-данным визуализировать такие мелкие очаги невозможно (вне пространственного разрешения методов). Именно поэтому встречаются случаи недооценки размеров остаточной опухоли (рисунок 11) или выставление полного регресса по МР-данным, который не соответствует частичному патоморфологическому регрессу (рисунок 12).

При определении причин расхождений также следует помнить, что при микроскопическом исследовании двух отдельно расположенных узлов, разделенных несколькими блоками – измеряется наибольший из узлов, а не общее расстояние между ними.

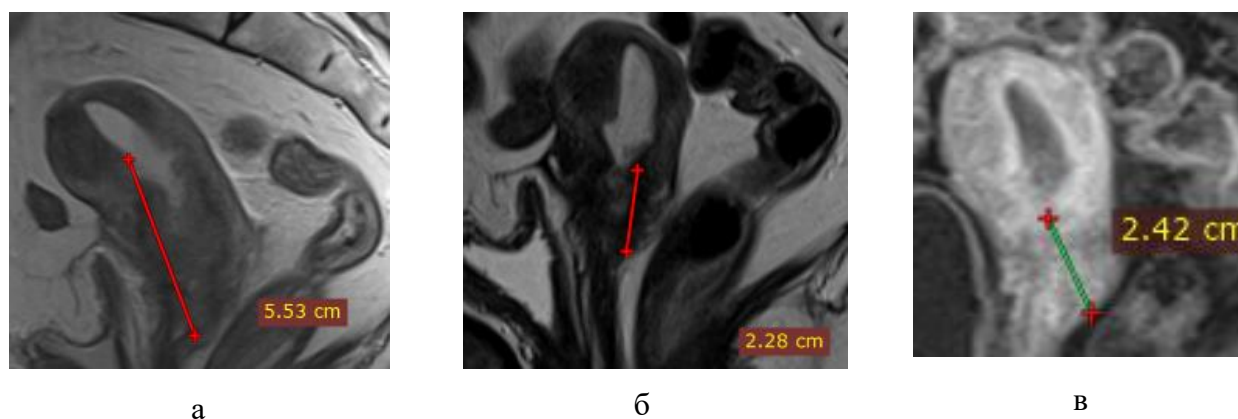


Рисунок 11 – Пациентка К., 52 года. Частичный регресс РШМ после НАХТ (RECIST 1.1).

T2-ВИ в сагиттальной плоскости: опухоль шейки матки до (а) и после НАХТ (б);
 ДКУ в сагиттальной плоскости (в): резидуальная опухоль шейки матки протяженностью 24 мм.
 Гистологическое заключение: плоскоклеточный неороговевающий РШМ G2 протяженностью
 45 мм (на фоне выраженного некроза)
 с распространением на нижний маточный сегмент (ypT1b2N0)

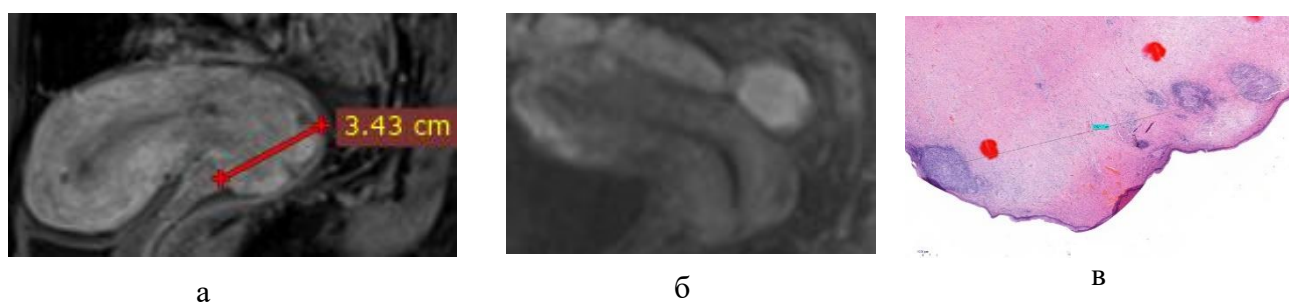


Рисунок 12 – Пациентка С., 44 года. Полный регресс РШМ после НАХТ (RECIST 1.1).

ДКУ в сагиттальной плоскости: опухоль шейки матки до НАХТ (а) и после НАХТ
 (б) – отсутствие признаков опухолевой ткани; фото микропрепарата (в)
 с отдельно расположенными опухолевыми фокусами.

Гистологическое заключение: резидуальная опухоль представлена множественными
 изолированными фокусами плоскоклеточного неороговевающего рака G2
 на участке 16 мм (ypT1b1N0)

В ходе исследования также была обнаружена значимая отрицательная умеренная корреляция $r=-0,39$ ($p<0,0001$) между размером опухоли, полученным по результатам патоморфологического исследования, и размером ошибки. Это означает, что чем больше размер опухоли, тем в среднем меньше погрешность измерений по МР-данным.

Таким образом, с помощью магнитно-резонансной томографии возможна достаточно точная оценка размера резидуальной опухоли после интенсифицированной НАХТ: данные МРТ показали статистически достоверную корреляцию с результатами патоморфологического исследования ($p < 0,0001$, $R^2 = 0,77$). При этом величина «погрешности» измерения в среднем составила $2,52 \pm 6,76$ мм; максимально размер опухоли был недооценен на 21 мм, а переоценен на 25 мм.

3.2. Оценка глубины инвазии опухоли в строму шейки матки после интенсифицированной неoadьювантной терапии по данным МРТ

В зависимости от глубины стромальной инвазии все пациентки до начала лечения были распределены следующим образом: глубокая инвазия стромы выявлена у 112 (93,33%), поверхностная – у 8 человек (6,67%).

После интенсифицированной НАХТ ввиду ответа опухоли на лечение отмечалось уменьшение случаев глубокой стромальной инвазии у 82 больных (68,33%) и увеличение количества пациентов с поверхностной инвазией стромы – у 29 (24,17%); отсутствие инвазии в строму определялось у 9 пациенток (7,5%).

После НАХТ стромальная инвазия была также измерена в миллиметрах для более точного сопоставления МР-данных и результатов патоморфологического исследования (рисунок 13).

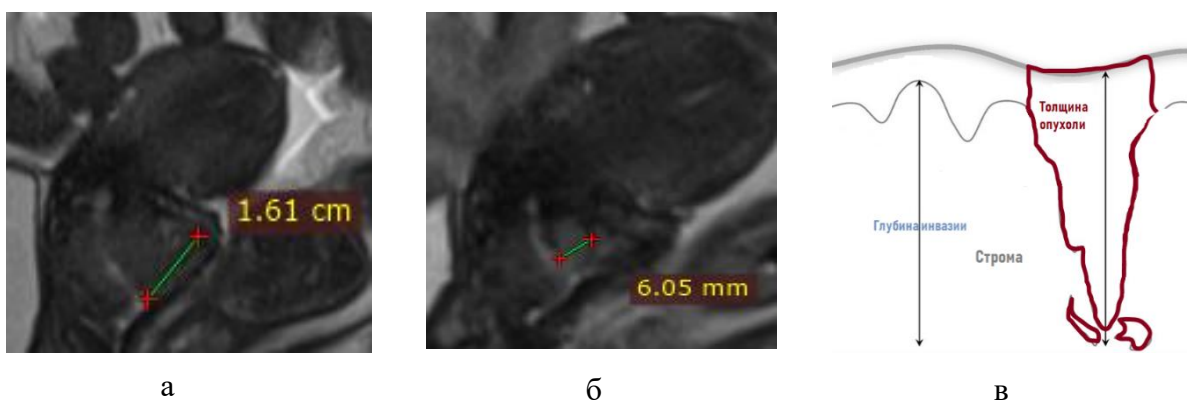


Рисунок 13 – Измерение глубины стромальной инвазии по T2-ВИ в сагиттальной плоскости: до НАХТ (а) и после НАХТ (б). Схема микроскопического измерения толщины опухоли и глубины стромальной инвазии (в)

Ввиду неоптимального ответа опухоли на лечение 21 (17,5%) пациентке была назначена лучевая терапия, поэтому сопоставить данные по стромальной инвазии в данной подгруппе не представилось возможным. В связи с этим результаты обследований этих пациенток были исключены из группы обработки данных для решения данной задачи.

При первичной МРТ глубина стромальной инвазии составляла от 0 мм до 28 мм (средняя глубина – $14,57 \pm 5,12$ мм). После интенсифицированной НАХТ глубина стромальной инвазии, по МР-данным, варьировала от 0 мм до 23 мм (средняя глубина составила $8,89 \pm 5,21$ мм) (таблица 5).

Таблица 5 – Данные о глубине стромальной инвазии после НАХТ
(по результатам МРТ и патоморфологического исследования)

Показатель	Кол-во, n	M \pm SD, мм
Глубина стромальной инвазии после НАХТ (по данным МРТ)	120	$8,89 \pm 5,21$
Глубина стромальной инвазии (по данным патоморфологического исследования)	94	$8,38 \pm 5,35$

Оба показателя имеют нормальное распределение ($p > 0,2$, критерий Колмогорова–Смирнова). Между показателями существует значимая ($p < 0,0001$) положительная сильная корреляция $r = 0,832$, что говорит о существенной линейной связи между показателями (рисунок 14). Коэффициент детерминации $R^2 = 0,69$ подразумевает, что 69% дисперсии «истинной» глубины инвазии в строму (согласно патоморфологическому исследованию) коррелирует с результатами, полученными по данным МРТ.

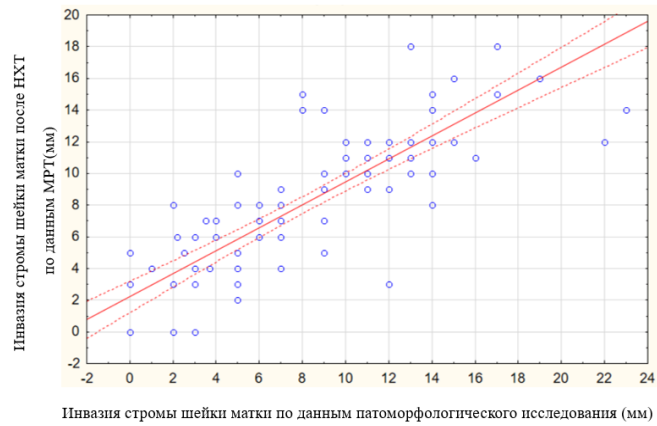


Рисунок 14 – Диаграмма рассеяния показателей «глубина инвазии стромы шейки матки» после НАХТ (по данным МРТ и патоморфологического исследования)

В исследовании чаще наблюдалась переоценка глубины инвазии опухоли в строму после проведенной НАХТ. Трудности в измерении были связаны с наличием выраженных воспалительных изменений после проведенного лечения, на фоне которых отчетливо дифференцировать край стромы по МР-данным затруднительно.

Также расхождения в показателях отмечались при наличии язвенного дефекта в проекции определяемой опухоли – в этом случае микроскопически измерение инвазии происходит от дна язвы, которую чаще всего невозможно визуализировать на МРТ (рисунок 15).

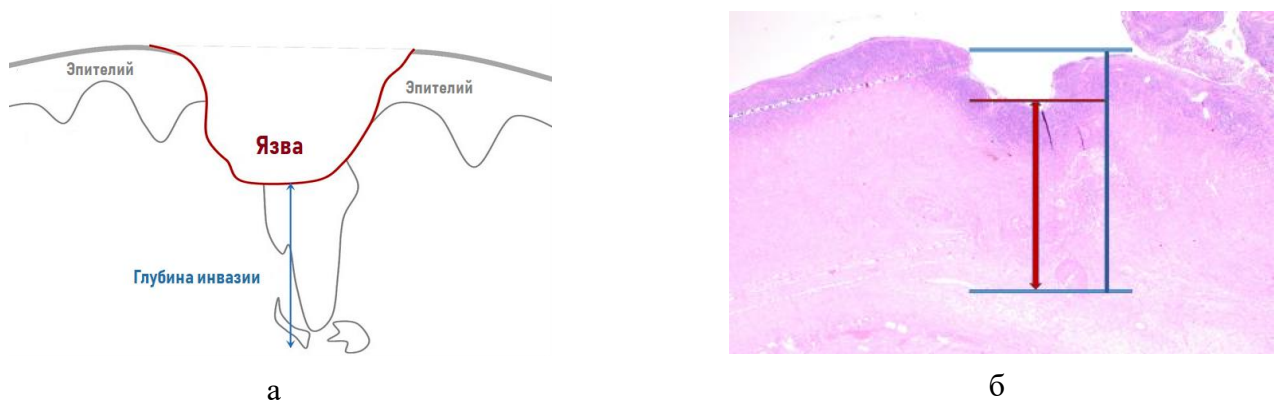


Рисунок 15 – Схематическое изображение измерения глубины стромальной инвазии от дна язвенного дефекта (а); фото микропрепарата с измерением глубины инвазии в строму от дна язвенного дефекта (красная стрелка) и толщины резидуальной опухоли (синяя стрелка) (б)

Случаи недооценки глубины стромальной инвазии наиболее часто были связаны с наличием небольших по размеру инвазивных фокусов, которые макроскопически и по МР-данным не определялись.

Следует помнить, что если глубина стромальной инвазии превышает длину опухоли (как в данном клиническом случае), то урТ категория выставляется по наибольшему размеру, то есть по глубине инвазии в строму.

Таким образом, данные МРТ при определении глубины стромальной инвазии после интенсифицированной НАХТ показали статистически достоверную корреляцию с результатами патоморфологического исследования ($p < 0,0001$, $R^2 = 0,69$).

3.3. Оценка лимфатических узлов после интенсифицированной неоадьювантной химиотерапии по данным МРТ

На первоначальном этапе в исследование включались пациентки, у которых по МР-данным отсутствовали типичные признаки вторичного поражения лимфатических узлов: поперечник >10 мм, снижение/отсутствие кортико-медуллярной дифференцировки, округлая форма, нечеткий наружный контур.

После проведенной НАХТ при повторном МР-исследовании на основании перечисленных признаков, у пяти больных было заподозрено вторичное поражение тазовых лимфатических узлов. При этом у трех из них был выявлен неоптимальный ответ на НАХТ, и пациентки были направлены на лучевую терапию. Таким образом сопоставить данные по лимфатическим узлам в этой подгруппе не представилось возможным.

Двум пациенткам было выполнено хирургическое лечение, и результаты гистологического исследования подтвердили наличие метастазов в заподозренных по МРТ вторично измененных лимфатических узлах (рисунок 16).

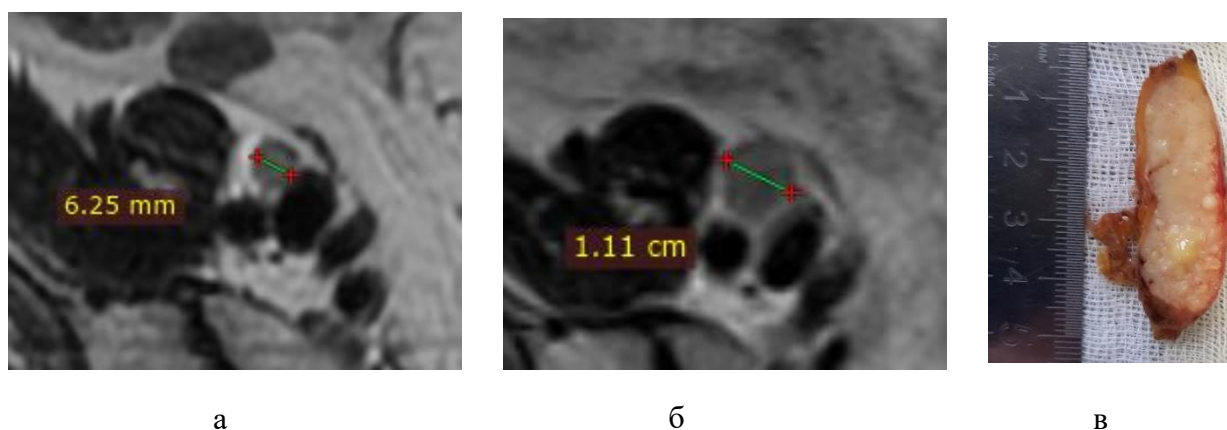


Рисунок 16 – T2-ВИ до НАХТ: неувеличенный правый наружный подвздошный лимфатический узел с сохраненным кортикальным слоем (а);

T2-ВИ после НАХТ: в динамике увеличение размеров правого наружного подвздошного лимфатического узла (б); фото макропрепарата: лимфатический узел полностью представлен опухолевой тканью (в)

Кроме того, были получены гистологические данные о метастатически пораженных лимфатических узлах еще у 12 пациенток. При этом, по данным МРТ, признаков вторичного поражения выявлено не было (форма лимфатических узлов была преимущественно овоидная, контур четкий, поперечник составлял <10 мм, отчетливо прослеживалась кортико-медуллярная дифференцировка).

В большинстве случаев такие результаты были связаны с наличием микрометастазов опухоли в лимфатических узлах, на основании данных патоморфологического исследования, и обусловлены пределами диагностической чувствительности метода (рисунок 17).

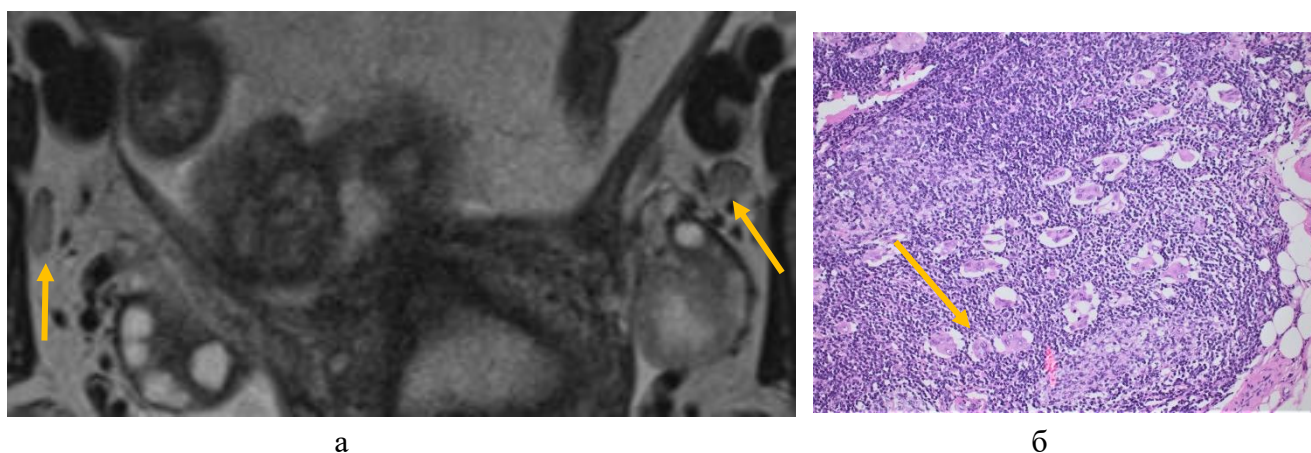


Рисунок 17 – T2-ВИ после НАХТ: неизменные запирающие лимфатические узлы (стрелки) (а); микропрепарат одного из лимфатических узлов (окраска гематоксилин – эозин, увеличение $\times 100$): стрелками указаны опухолевые клетки (микрометастазы) (б)

Для определения вероятности вторичного поражения лимфатических узлов, визуально интактных, по данным МРТ, были сопоставлены выделенные нами переменные: Т-категория, клинический ответ опухоли (по RECIST 1.1), размер резидуальной опухоли, стромальная инвазия, распространение на тело матки, распространение на влагалище, параметральная инвазия, среднее значение ИКД до и после лечения (в абсолютных числах и в процентах), разница средних значений ИКД, тип кинетической кривой, паттерн контрастирования, структура и форма подвздошных лимфатических узлов, короткая и длинная ось наибольшего по размерам подвздошного лимфатического узла. К сожалению, при обработке данных в этой группе пациенток построить значимую модель логистической регрессии не удалось.

3.4. Оценка распространения опухоли на параметрий после интенсифицированной неоадьювантной химиотерапии по данным МРТ

До начала интенсифицированной НАХТ из 120 включенных в исследование пациенток у 64 (53,33%) были выявлены МР-признаки распространения опухоли в параметрий. После проведенного неоадьювантного лечения, по данным МРТ, у 30 больных (25%) сохранялись признаки, подозрительные на параметральную

инвазию, 16 из них были направлены на ЛТ. Из 99 прооперированных пациенток наличие инвазии было патоморфологически подтверждено у 14 человек (14,1%). Между показателями есть значимая взаимосвязь ($p < 0,001$).

При анализе МР-изображений на предмет параметральной инвазии, выполненных после интенсифицированной НАХТ, изменения оценивались на Т2-ВИ, ДВИ и ДКУ:

1. Т2-ВИ высокого разрешения, ориентированные строго перпендикулярно и строго параллельно оси шейки матки. Основным признаком распространения опухолевого процесса за пределы шейки матки на данных импульсных последовательностях является отсутствие наружного гипоинтенсивного стромального ободка и визуализация опухолевого компонента в параметрии (рисунок 18). Однако после проведенного неoadъювантного лечения оценить достоверно наличие сохраняющейся инвазии на фоне неоднородности параметральной клетчатки, достаточно затруднительно.

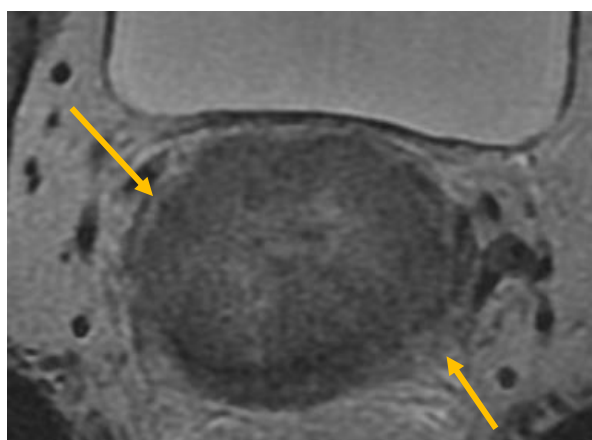


Рисунок 18 – Прицельное Т2-ВИ в аксиальной плоскости: *стрелками* обозначена зона отсутствия контура стромального кольца, нечеткость границы за счет опухолевой инфильтрации параметральной клетчатки

При сопоставлении данных МРТ и патоморфологического исследования в диагностике параметральной инвазии выделены и отдельно проанализированы несколько МР-критериев с оценкой их диагностической эффективности:

1.1. Наличие сохраняющегося экстраорганных тканевого компонента (ЭТК) в параметрии (рисунок 19).

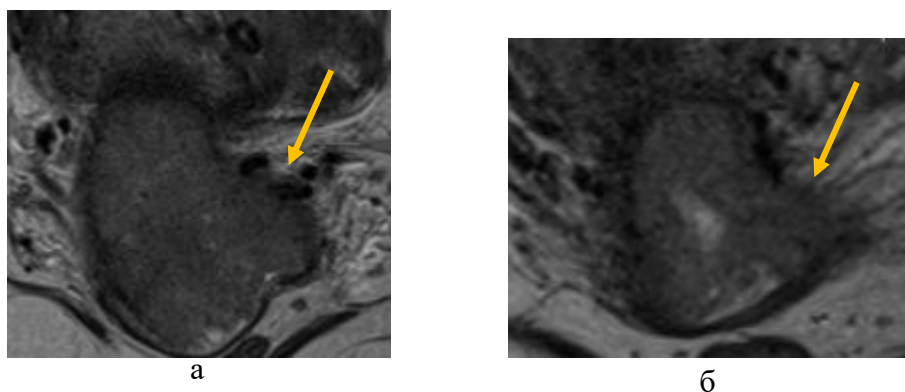


Рисунок 19 – Т2-ВИ высокого разрешения в коронарной плоскости:
стрелками обозначен локальный выход процесса в параметральную клетчатку
 до НАХТ (а); после НАХТ (б)

После проведенного лечения всего было выявлено 8 пациенток (8%) с наличием показателя «ЭТК». Из них у 5 пациенток (62,5%) была подтверждена параметральная инвазия по данным патоморфологического исследования. Распределение пациенток, в зависимости от наличия признака «экстраорганный тканевой компонент», по данным МРТ и результатов патоморфологического исследования, приведено в таблице 17. Между показателями выявлена значимая взаимосвязь ($p=0,013$).

1.2. Полное исчезновение стромального кольца (ПИСК) с возможной тяжестью наружного контура на уровне опухоли, без явного инфильтрата в параметрии (рисунок 20).

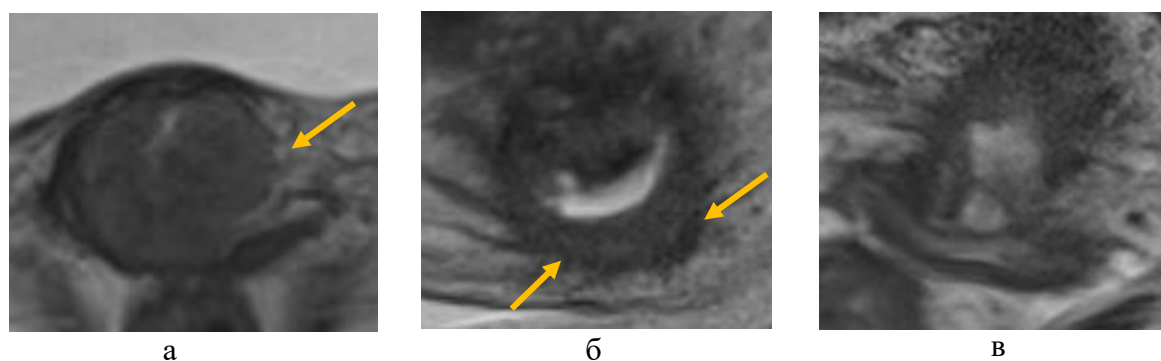


Рисунок 20 – Т2-ВИ высокого разрешения в аксиальной плоскости до НАХТ:
 исчезновение гипоинтенсивного стромального ободка на уровне опухоли (*стрелка*) (а);
 Т2-ВИ высокого разрешения в аксиальной и коронарной плоскостях после НАХТ: выраженная
 тяжесть наружного контура и отсутствие гипоинтенсивного стромального ободка на уровне
 резидуальной опухоли, без явных инфильтратов в параметрии (*стрелки*) (б, в)

Всего было выявлено 25 пациенток (25%) с наличием показателя «ПИСК». Из этих 25 человек у 9 (36%) была выявлена параметральная инвазия, по данным патоморфологического исследования, а у 16 (64%) – инвазия отсутствовала.

Распределение пациенток, в зависимости от наличия признака «ПИСК», по данным МРТ и результатов патоморфологического исследования, приведено в таблице 6. Между показателями есть значимая взаимосвязь ($p=0,041$).

Таблица 6 – Распределение пациентов в зависимости от наличия МР-признаков параметральной инвазии и результатов патоморфологического исследования

МР-признак		Инвазия (по данным патоморфологического исследования)		
		Отсутствие, n	Наличие, n	Всего, n
ЭТК (Т2-ВИ)	Отсутствие	82	3	85
	Наличие	9	5	14
ПИСК (Т2-ВИ)	Отсутствие	69	16	85
	Наличие	5	9	14
ДВИ+Т2-ВИ	Отсутствие	82	3	85
	Наличие	6	8	14
ДКУ	Отсутствие	82	3	85
	Наличие	11	3	14

1.3. Также на Т2-ВИ были проанализированы такие признаки, как тонкий гипоинтенсивный стромальный ободок (<3 мм), неровный внутренний контур стромы на уровне опухоли, прерывистость наружного контура шейки матки на уровне опухоли. Однако значимой взаимосвязи между показателями и параметральной инвазией выявлено не было ($p>0,05$).

2. Комплексный анализ ДВИ высокого разрешения ($b=50, 800$), ИКД-карт и Т2-ВИ (ЭТК). После проведенного лечения было выявлено 11 пациенток (11,2%) с признаками инвазии параметрия по результатам комплексной оценки ДВИ и Т2-ВИ. Из них у 8 человек была подтверждена параметральная инвазия по данным патоморфологического исследования (см. таблицу 6). Между показателями есть значимая взаимосвязь ($p=0,001$).

3. Динамическое внутривенное контрастирование. Оценка связи с показателем «инвазия по данным постконтрастных изображений». Всего было выявлено 6 пациенток (6,1%) с признаками инвазии параметрия по данным постконтрастных изображений. Из них у трех человек была подтверждена параметральная инвазия по данным патоморфологического исследования (см. таблицу 6). Между показателями есть значимая взаимосвязь ($p=0,035$).

Диагностические показатели эффективности каждого из МР-признаков в определении параметральной инвазии после проведенной НАХТ приведены в таблице 7.

Таблица 7 – Диагностические показатели МР-признаков в определении параметральной инвазии после проведенной НАХТ

Параметр	ЭТК (T2-ВИ)	ПИСК (T2-ВИ)	ДВИ+ЭТК (T2-ВИ)	ДКУ
ИП	5	9	8	3
ИО	82	69	82	82
ЛП	3	16	3	3
ЛО	9	5	6	11
Чувствительность, %	35,7	64,3	57,1	21,4
Специфичность, %	96,4	81,1	96,5	96,5
Точность, %	87,9	78,8	90,9	85,9
ПЦПР, %	62,5	36,0	72,7	50,0
ПЦОР, %	90,1	93,2	93,2	88,2

Как следует из показателей таблицы 7, признак «экстраорганный тканевой компонент» при определении параметральной инвазии после проведенной НАХТ характеризуется низкой чувствительностью (35,7%), но достаточно высокой специфичностью (96,4%) и точностью (87,9%). При этом комплексная оценка вместе с данными ДВИ несколько повышает показатели чувствительности и точности метода – до 57,1% и 90,9% соответственно, сохраняя высокие показатели специфичности – 96,5%.

При анализе признака «ПИСК» чувствительность метода была также невысока – 64,3%, однако превышала значения данного показателя всех остальных признаков, причем отмечается более низкая специфичность в сравнении с другими методиками – 81,1% ввиду большего количества ложноположительных результатов.

Анализ ДКУ при определении параметральной инвазии не вносит значимого вклада в выявление инвазии опухоли в параметрий; чувствительность метода составила 21,4%.

При совместном использовании всех выделенных критериев параметральной инвазии после проведенной НАХТ были получены следующие диагностические показатели метода МРТ (таблица 8).

Таблица 8 – Диагностические показатели эффективности МРТ в определении параметральной инвазии после НАХТ

Параметр	МРТ
ИП	10
ИО	78
ЛП	4
ЛО	4
Чувствительность, %	71,4
Специфичность, %	95,1
Точность, %	88,9
ПЦПР, %	71,4
ПЦОР, %	95,1

Как следует из показателей, представленных в таблице 8, совместное применение всех МР-признаков в диагностике параметральной инвазии после проведенной НАХТ повышает чувствительность метода, однако недостаточно высоко – до 71,4%, однако показатели специфичности и точности остаются достаточно высокими – 95,1% и 88,9% соответственно.

В то же время, как видно из таблицы 8, группа с гистологически подтвержденной параметральной инвазией была довольно малочисленна – 14 человек из 99.

Относительно низкие результаты чувствительности могут быть объяснены затруднениями при МРТ визуализации границы шейки матки и параметрия, обусловленной отсутствием серозной оболочки, покрывающей остальную поверхность органа. Эта анатомо-гистологическая особенность обуславливает своеобразную «расплывчатость» контура между наружной стромой шейки матки и параметрием. Более того, после НАХТ или ЛТ на фоне воспалительных и фиброзных изменений в окружающей клетчатке проследить эту границу, по данным магнитно-резонансного и макроскопического исследования, а иногда и при микроскопическом исследовании, достаточно затруднительно.

При оценке параметральной инвазии после интенсифицированной НАХТ с применением данных признаков наблюдались как ложноотрицательные, так и ложноположительные результаты.

Ложноотрицательные результаты были связаны с микроскопическим характером инвазивного процесса в параметральную клетчатку, визуализация которых находится за пределами пространственного разрешения метода МРТ, что достоверно может быть диагностировано только при микроскопическом исследовании (рисунок 21).

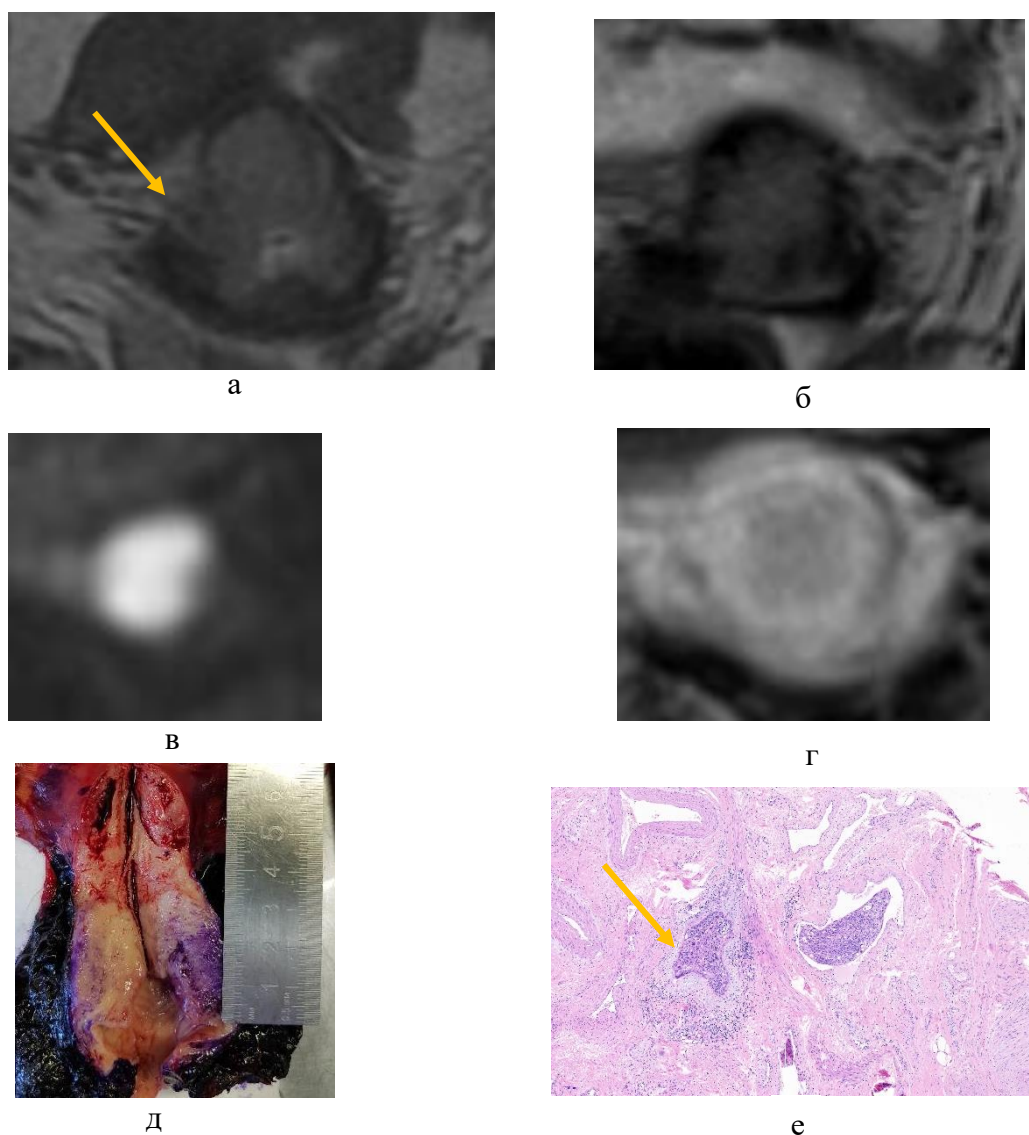


Рисунок 21 – Признаки параметральной инвазии (*стрелка*) до НАХТ на T2-ВИ (а); отсутствие параметральной инвазии в зоне ранее визуализируемой инфильтрации после НАХТ на T2-ВИ (б), ДВИ (в), постконтрастных изображениях (г) и гистологическом макропрепарате (д).

Микроскопический препарат послеоперационного материала (е): единичные опухолевые фокусы в параметрии только в одном срезе (урТ2bN0)

Ложноположительные результаты объясняются имеющимися трудностями в дифференциальной диагностике, по данным МРТ, фиброза, воспалительных изменений и остаточной опухолевой ткани на фоне проведенного лечения, так как при первичном исследовании предполагалось вовлечение параметрия (рисунок 22).

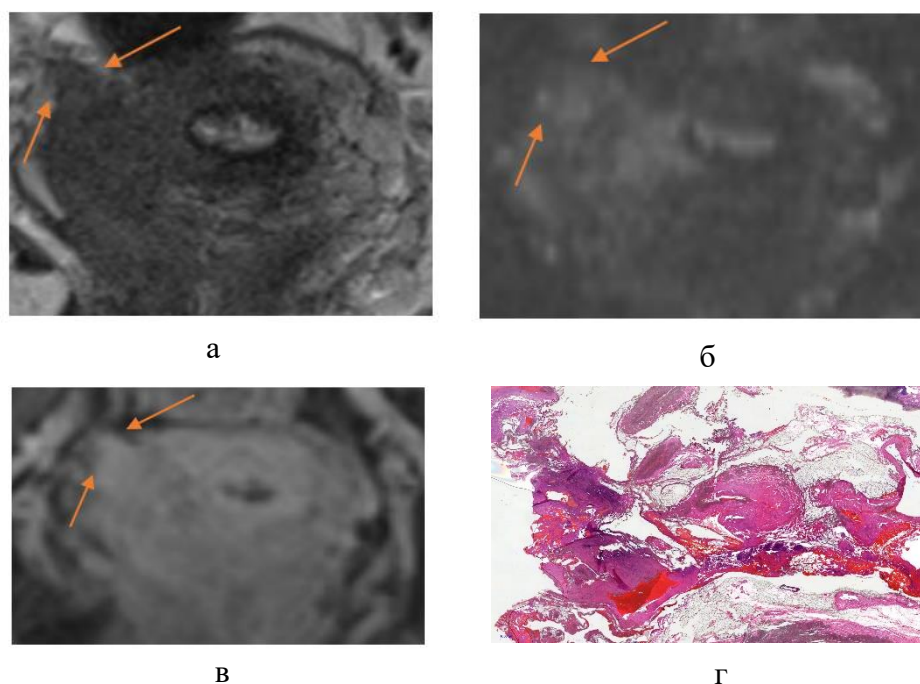


Рисунок 22 – Признаки параметральной инвазии после НАХТ (*стрелки*) на T2-ВИ (а), ДВИ (б) и постконтрастных изображениях (в).

Фото микропрепарата: локальный «грубый» фиброз параметрия без опухолевых клеток в зоне определяемых изменений по МРТ (г) (pT1b2)

Следует заключить, что комплексный анализ данных импульсных последовательностей является значимым при диагностике инвазии параметрия после проведенного неoadъювантного лечения. Построенная на основании вышеперечисленных МР-признаков регрессионная модель характеризовалась достаточно высокой специфичностью (94%), но недостаточной чувствительностью (46%). То есть с достаточно высокой вероятностью возможно определить тех пациентов, у которых по данным патоморфологического исследования параметральная инвазия не будет выявлена.

Таким образом, обобщая выше изложенные данные, можно сделать выводы, что высокопольная МРТ малого таза является эффективным неинвазивным методом диагностики, позволяющим достаточно точно оценить размеры резидуальной опухоли и глубину инвазии в строму шейки матки – выявлена статистически значимая корреляция с результатами патоморфологического исследования ($p < 0,0001$, $R^2 = 0,77$ и $R^2 = 0,69$ соответственно).

При оценке распространения опухоли на тело матки и стенки влагалища метод МРТ характеризуется достаточно низкой чувствительностью (61,5% и 50% соответственно), но высокой специфичностью (94,1% и 95,9% соответственно). При этом группы с гистологически подтвержденной инвазией тела матки и стенок влагалища были малочисленны – 13 человек и 2 человека из 99 соответственно, поэтому эти данные не позволяют сделать окончательный вывод о недостаточной эффективности метода МРТ.

Полученные сведения о вторичном поражении визуально интактных тазовых лимфатических узлов, по данным МРТ, были связаны с наличием микрометастазов опухоли, визуализировать которые невозможно ввиду технологических пределов метода.

В диагностике параметральной инвазии после проведенной НАХТ метод МРТ характеризуется высокой специфичностью и точностью – 95,1% и 88,9% соответственно, но при этом средней чувствительностью – до 71,4%.

Такие критерии, как явный инфильтрат в параметрии, отсутствие гипоинтенсивного ободка стромы на уровне опухоли с тяжистостью наружного контура, определяемых на T2-ВИ, наличие признаков инвазии при комплексном использовании ДВИ и T2-ВИ и на постконтрастных изображениях, являются значимыми показателями в выявлении параметральной инвазии у пациентов после проведенной интенсифицированной НАХТ, характеризуясь при этом достаточно высокими показателями специфичности (>81%).

3.5. Определение размера резидуальной опухоли в зависимости от МР-протокола сканирования

При выполнении МР-исследования до и после НАХТ было применено два протокола сканирования: мультипараметрический протокол, включавший обзорные и прицельные T2-ВИ, обзорные T1-ВИ и ДВИ (b=50 и 800), ДКУ и прицельные ДВИ (b=50 и 800) (протокол 1) и для сравнения стандартный протокол без добавления прицельных ДВИ и динамического контрастирования (протокол 2). Протокол 1 был применен для 98 пациенток (81,7%), протокол 2 –

для 22 пациенток (18,3%) методом случайной рандомизации. На основе проведенного сканирования определялся размер резидуальной опухоли по единой методике измерения; результаты были сопоставлены с данными патоморфологического исследования (таблица 9).

Таблица 9 – Данные о среднем размере резидуальной опухоли
(по результатам МРТ и патоморфологического исследования)
в зависимости от протокола сканирования

Показатель	Кол-во, n	M±SD	Кол-во, n	M±SD
	Протокол 1		Протокол 2	
Размеры опухоли после НАХТ, мм (МРТ)	98	24,73±15,39	22	20,36±8,93
Размеры опухоли, мм (патоморфология)	81	19,22±13,70	18	15,89±14,78

Как представлено в таблице 9, размеры опухоли после НАХТ, по данным МРТ и патоморфологического исследования, полученные при применении обоих протоколов, значимо не различались ($p=0,20$ и $p=0,36$ соответственно), то есть по этим показателям группы были однородны. При применении протокола 1 коэффициент корреляции составил $r=0,91$ ($p<0,0001$), что говорит о выраженной линейной связи между показателями при применении данного протокола. Коэффициент детерминации $R^2=0,82$ свидетельствует о том, что 82% дисперсии «истинного» размера опухоли (согласно патоморфологическому исследованию) коррелирует с результатами МРТ, полученными при применении протокола 1.

В случае применения протокола 2 коэффициент корреляции меньше – $r=0,76$ ($p=0,0003$), что говорит о менее выраженной линейной связи между показателями. Коэффициент детерминации также значительно ниже: $R^2=0,57$, что означает, что только 57% дисперсии «истинного» размера опухоли (согласно патоморфологическому исследованию) коррелирует с данными МРТ при применении протокола 2. Данные результаты иллюстрирует диаграмма рассеяния (рисунок 23).

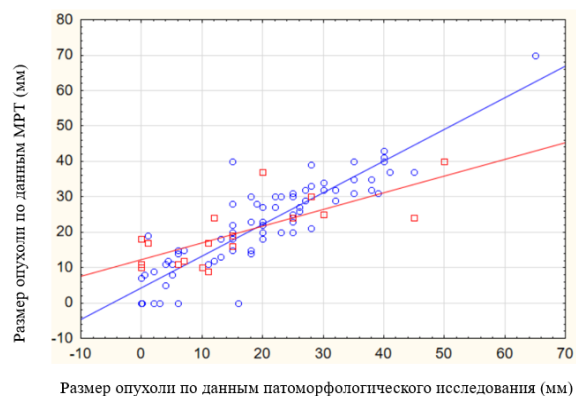


Рисунок 23 – Корреляция значений размера резидуальной опухоли, измеренного по данным МРТ и патоморфологического исследования в зависимости от протокола сканирования (синий цвет – протокол 1, красный цвет – протокол 2)

Из диаграммы на рисунке 23 видно, что угол наклона линии регрессии для протокола 1 ближе к значениям патоморфологического исследования, чем угол наклона линии регрессии, соответствующей протоколу 2. Кроме того, была проведена оценка «погрешности» измерения при сопоставлении размера резидуальной опухоли, по данным патоморфологического исследования и МРТ, в зависимости от примененного протокола сканирования (рисунок 24).

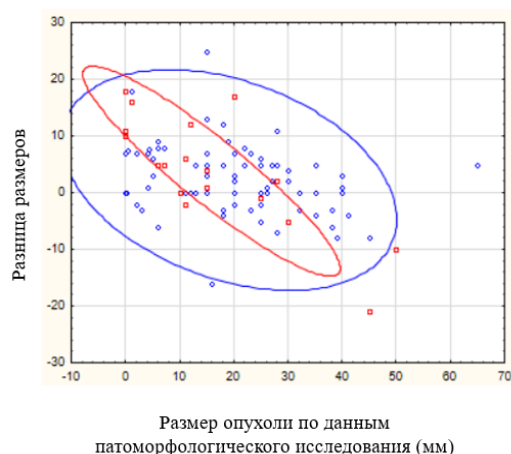


Рисунок 24 – Диаграмма рассеяния и ранжированные 95% эллипсы показателей «разница размеров по МРТ» и «размер опухоли по данным патоморфологического исследования» в зависимости от примененного протокола (синий цвет – протокол 1, красный цвет – протокол 2)

Из диаграммы на рисунке 24 видно, что погрешности измерения по протоколу 2 сильнее отклоняются от нулевого значения ошибки, причем при

малых размерах опухоли (<10 мм) в сторону завышения размера, а при больших (>30 мм) – в сторону занижения размера.

По диаграмме размаха, приведенной на рисунке 25, можно отметить, что 95% доверительный интервал для «погрешностей» при применении протокола 1 уже, чем при применении протокола 2. При этом сам размер «погрешности» в группах с протоколом 1 или протоколом 2 значимо не различался ($p=0,38$, критерий t-test).

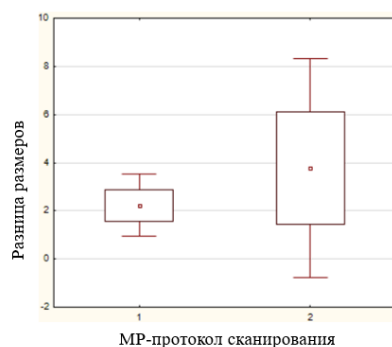


Рисунок 25 – Диаграмма размаха: результаты сравнительного анализа показателя «разница размеров» в зависимости от примененного протокола (1– мультипараметрический протокол, 2 – стандартный протокол)

Таким образом, измерение резидуальной опухоли при МРТ по мультипараметрическому протоколу (протокол 1) наиболее точно соответствует истинному размеру резидуальной опухоли, чем измерение при МРТ по стандартному протоколу (протокол 2).

3.6. Оценка параметральной инвазии в зависимости от примененного МР-протокола сканирования

После трех курсов интенсифицированной НАХТ, ввиду объективного ответа на терапию, 99 пациенткам был выполнен хирургический этап лечения. Из них повторное МР-исследование с применением мультипараметрического протокола сканирования (протокол 1) было выполнено у 81 пациентки (81,8%).

Диагностические показатели эффективности МРТ (протокол 1) в определении параметральной инвазии после проведенной НАХТ приведены в таблице 10.

Таблица 10 – Диагностические показатели эффективности МРТ (протокол 1) в определении параметральной инвазии после проведенной НАХТ

Параметр	МРТ
ИП	10
ИО	64
ЛП	4
ЛО	3
Чувствительность, %	76,9
Специфичность, %	94,1
Точность, %	91,3
ПЦПР, %	71,4
ПЦОР, %	95,5

Как видим, данные таблицы 10 наглядно отражают достаточно высокую специфичность (94,1%) и умеренную чувствительность (76,9%) в диагностике параметральной инвазии после проведенной НАХТ при применении мультипараметрического протокола сканирования (протокол 1).

Стандартный протокол сканирования (протокол 2) при повторном МР-исследовании был применен у 18 прооперированных пациенток (18,2%).

При сопоставлении показателей выявлено, что в группе, где применялся протокол 2, сканирования только у одной пациентки, была гистологически подтверждена параметральная инвазия, соответственно в данной группе чувствительность составила 0%, специфичность – 100%, точность – 94,4%.

Сравнение показателей не проводилось в связи с малочисленностью группы с подтвержденной инвазией параметрия по протоколу 2.

Таким образом, мультипараметрический протокол сканирования (протокол 1) является достаточно эффективным методом диагностики параметральной инвазии после проведенной НАХТ при раке шейки матки. К сожалению, сопоставить диагностические показатели, полученные при применении обоих протоколов, не удалось ввиду малой выборки больных с патоморфологически подтвержденной параметральной инвазией (1 пациентка) из группы с протоколом 2.

Таким образом, размеры опухоли, полученные при применении мультипараметрического МР-протокола с прицельными диффузионно-взвешенными изображениями и ДКУ лучше коррелируют с реальными размерами опухоли, чем размеры, полученные при проведении МРТ по стандартному протоколу. Использование мультипараметрического протокола повышает точность определения размеров опухоли, не требует дополнительных расходных материалов, существенно не увеличивает время сканирования.

3.7. Прогнозирование лимфоваскулярной инвазии параметрия после интенсифицированной НАХТ по данным МРТ

Лимфоваскулярная инвазия параметрия представляет собой наличие опухолевых клеток в просвете лимфатических и кровеносных сосудов параметрия, выявленных по периферии опухоли шейки матки (рисунок 26) [170].

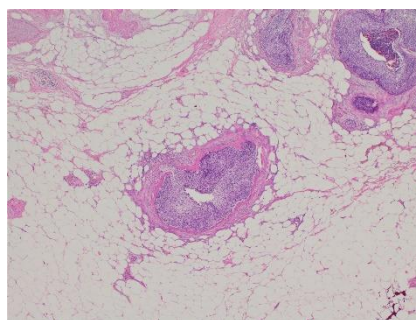


Рисунок 26 – Фото микропрепарата. Опухолевые клетки в просвете кровеносного сосуда в параметрии

ЛВИ является неблагоприятным прогностическим фактором; ее наличие повышает риск вторичного поражения лимфатических узлов. ЛВИ является значимым параметром при определении тактики лечения пациентов с РШМ, именно поэтому неинвазивное предоперационное прогнозирование статуса ЛВИ является важной задачей [201]. Однако, как уже было ранее сказано, ввиду анатомических и морфологических ограничений выявить однозначные признаки ЛВИ на дооперационном этапе с помощью УЗИ, КТ и МРТ невозможно [217].

По результатам патоморфологического исследования, из 99 пациенток, получивших хирургическое лечение, у 11 (11,11%) была выявлена ЛВИ параметрия. У 2 пациенток (18,18%) первоначально была определена IV2 стадия (T1b2), у 2 (18,18%) – IV3 (T1b2), у 1 (9,09%) – ПА (T2a) и у 6 (54,54%) – ПВ (T2b). В данной группе больных размер первичной опухоли шейки матки варьировал от 33 мм до 51 мм (среднее значение – 40,3 мм), размер резидуальной опухоли после интенсифицированной НАХТ – от 23 мм до 34 мм (среднее значение – 25,99 мм).

После проведенной интенсифицированной НАХТ были проанализированы МР-изображения на предмет выявления потенциальных признаков ЛВИ. Диагностику ЛВИ осуществляли преимущественно по прицельным T2-ВИ, ориентированным строго перпендикулярно и параллельно оси шейки матки, а также на ДВИ. Основываясь на немногочисленных литературных данных о МР-диагностике ЛВИ при РШМ и опухолях других локализаций [39; 114; 171; 198], основными качественными МР-критериями, предполагающими ЛВИ параметрия, были выбраны:

1. Выраженная асимметрия параметральных сосудов (АПС) (рисунок 27). Из 99 пациенток, которым после НАХТ было выполнено хирургическое лечение, данный признак был выявлен у 8 человек (8,1%); при этом патоморфологически ЛВИ подтвердилась только у 4 пациенток (таблица 11). Между показателями выявлена значимая взаимосвязь ($p=0,005$, точный критерий Фишера).

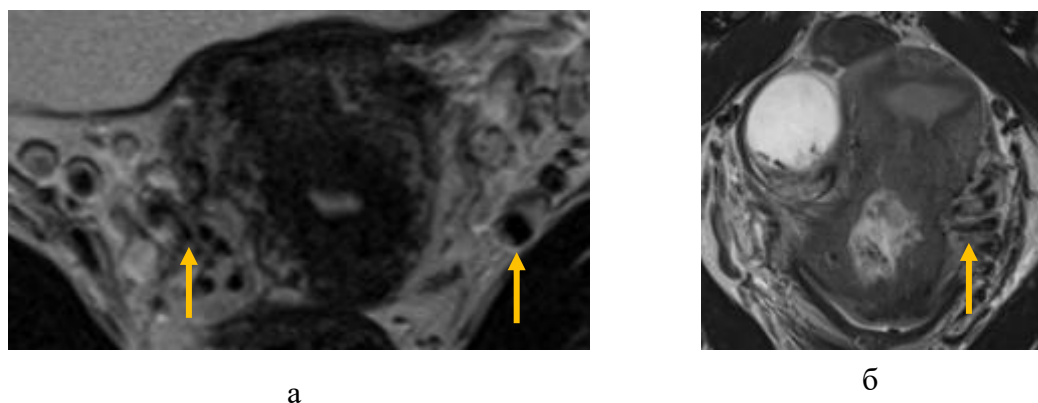


Рисунок 27 – Асимметрия сосудов параметрия по боковым полуокружностям на T2-ВИ в аксиальной (а) и коронарной (б) плоскостях (стрелки)

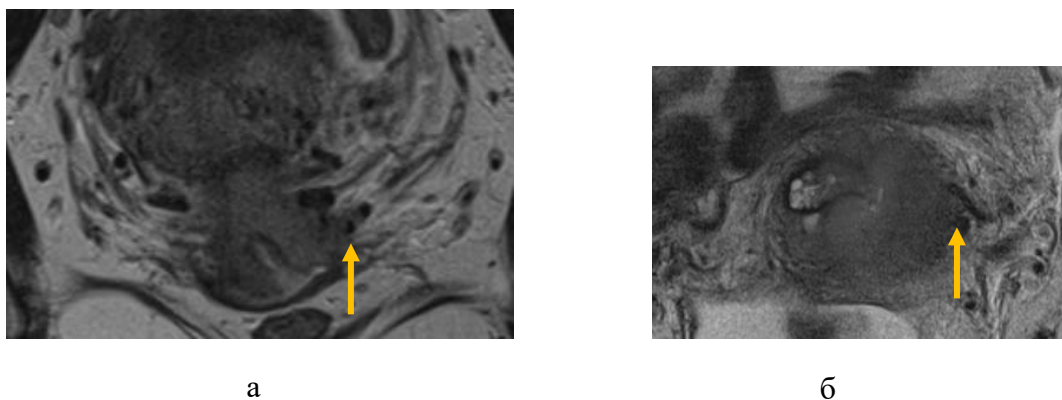


Рисунок 29 – Инвазия сосудов параметрия при РШМ на T2-ВИ в коронарной плоскости до НАХТ (а), в аксиальной и коронарной плоскостях после НАХТ (б, в) (*стрелки*)

4. Расширение калибра сосудов параметрия (>3 мм) (РКСП) (рисунок 30). Из 99 пациенток, которым было выполнено хирургическое лечение после интенсифицированной НАХТ, данный признак был выявлен у 9 человек (9,1%); что совпадало с 5 пациентами из 11 в группе с гистологически подтвержденной ЛВИ (см. таблицу 11).

Между показателями есть значимая взаимосвязь ($p=0,001$, точный критерий Фишера).

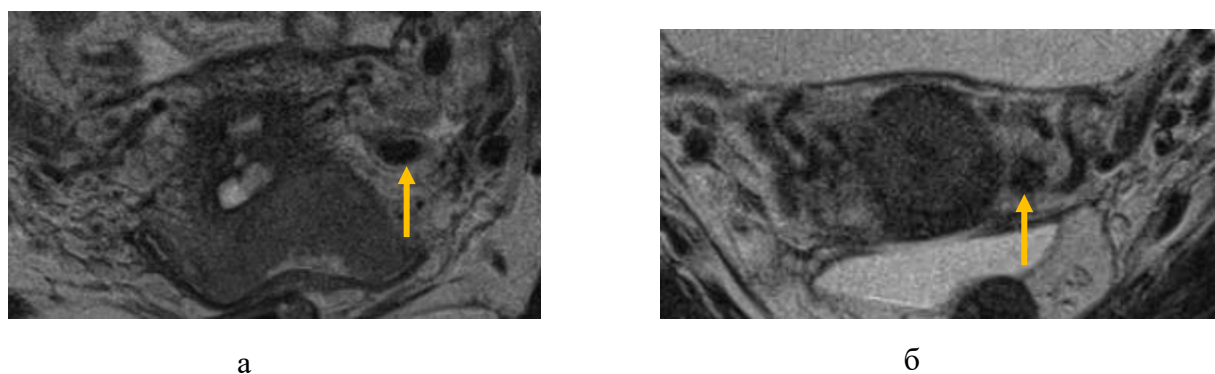


Рисунок 30 – Расширенные сосуды параметрия при РШМ после НАХТ на T2-ВИ в коронарной (а) и аксиальной (б) плоскостях (*стрелки*)

Таблица 11 – Диагностические показатели МР-признаков в определении ЛВИ после проведенной НАХТ

Параметр	Асимметрия параметральных сосудов	Отек параметральной клетчатки	Инвазия стенки сосуда опухолью	Расширение калибра сосудов параметрия
ИП	4	6	3	5
ИО	84	84	83	84
ЛП	4	4	5	4
ЛО	7	5	8	6
Чувствительность, %	36,4	54,5	27,3	45,5
Специфичность, %	95,5	95,5	94,3	95,5
Точность, %	88,9	90,9	84,9	89,9
ПЦПР, %	50,0	60,0	37,5	55,6
ПЦОР, %	92,3	94,4	91,2	93,3

Из данных таблицы 11 видно, что рассматриваемые МР-признаки характеризуются достаточно низкой чувствительностью ($\leq 54,5\%$). Однако высокие показатели специфичности ($\geq 94,3\%$) и прогностической ценности отрицательного результата ($\geq 91,2\%$) могут свидетельствовать о том, что при отсутствии отека параметральной клетчатки, расширения калибра сосудов параметрия, инвазии стенки сосуда опухолью и асимметрии параметральных сосудов, вероятность наличия ЛВИ параметрия является достаточно низкой.

Для оценки вероятности наличия ЛВИ на основании данных предикторов, полученных при проведении МРТ, использовался метод бинарной логистической регрессии. С этой целью был проведен пошаговый регрессионный анализ (метод – прямой, условный), который завершился на 2-м шаге.

Хи-квадрат для предикторов равен 22,697 при двух степенях свободы, $p < 0,001$, следовательно, предикторы значимо связаны с наступлением ЛВИ. Коэффициент детерминации – $R^2 = 40,8\%$. Информация о каждой переменной в модели представлена в таблице 12.

Таблица 12 – Результат исследования взаимосвязи между наличием ЛВИ и МР-предикторами

Переменные в уравнении	Оценка параметра В	Стандартная ошибка	Хи-квадрат Вальда	р	Отношение шансов, Exp(B)	95% ДИ для EXP(B)	
						нижняя	верхняя
Шаг 1							
ОПК	3,227	0,793	16,565	0	25,2	5,328	119,194
Константа	-2,821	0,46	37,565	0	0,06		
Шаг 2							
ОПК	2,798	0,869	10,368	0,001	16,406	2,988	90,07
РКСП	2,286	0,939	5,936	0,015	9,84	1,564	61,925
Константа	-3,135	0,526	35,481	0	0,043		

Из таблицы 12 видно, что каждый из предикторов: ОПК ($p=0,001$) и РКСП ($p=0,015$) независимо связаны с ЛВИ. Отношение шансов 16,406 для ОПК означает, что у пациентов с ОПК риск наличия ЛВИ в 16,406 больше, чем у пациентов без ОПК, после учета других переменных.

Таким образом, была получена формула для вычисления вероятности наступления ЛВИ:

$$\text{ЛВИ} = 1/(1+2,72^{-(3,135+2,798*\text{ОПК}+2,286*\text{РКСП})}) \quad (1)$$

где ОПК – это отек параметральной клетчатки; РКСП – это расширение калибра сосудов параметрия.

После введения данных пациента и решения уравнения возможно определение вероятности наличия ЛВИ. Таким образом, с помощью метода бинарной логистической регрессии была получена математическая модель для оценки по данным МРТ вероятности наличия ЛВИ, которая является неблагоприятным прогностическим фактором. Данная модель при стандартном пороге классификации $p=0,5$ имеет точность – 93%, чувствительность – 36%, специфичность – 100%.

Для исследования прогностической ценности полученной модели (1) и определения оптимального порога классификации был проведен ROC-анализ. Итоговые данные ROC-анализа представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Итоговые данные ROC-анализа

Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь под кривой, у. е.	Асимптотический 95% ДИ	Оптимальный порог классификации, р
64,0	91,0	0,791	(0,611;0,972)	0,17

ROC-кривая модели представлена на рисунке 31. Качество распознавания модели оценивалось по площади под характеристической кривой, при значениях от 0,7 до 0,8 качество модели определяется как «хорошее» (Трухачева Н.В., 2012). Площадь под полученной ROC-кривой составила $0,791 \pm 0,09$, что говорит о «хорошем» качестве математической модели.

Кроме этого, по данным ROC-кривой, был определен оптимальный порог классификации, $p=0,17$. При этом пороге классификации модель имеет более высокую чувствительность, $p=64\%$ и специфичность, $p=91\%$.

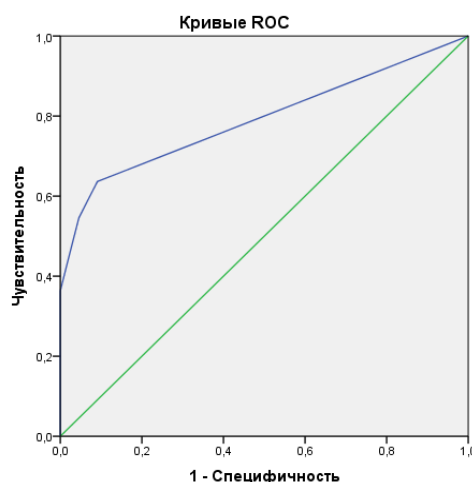


Рисунок 31 – ROC-кривая для модели

На основании представленных данных можно сделать вывод о достаточной достоверности полученной модели и возможности ее применения для прогнозирования ЛВИ по данным МРТ.

Таким образом, с помощью статистического анализа были найдены наиболее значимые и информативные магнитно-резонансные факторы, способные предположить наличие ЛВИ после проведенной НАХТ: расширение калибра параметральных сосудов (>3 мм) и наличие отека в параметрии.

С помощью полученного уравнения логистической регрессии также возможно определение вероятности наличия ЛВИ после интенсифицированной НАХТ для каждой пациентки. Определение данного фактора может внести дополнительный вклад в стратификацию пациенток на группы с благоприятным и неблагоприятным прогнозом.

3.8. Прогнозирование полного ответа опухоли на интенсифицированную неоадьювантную химиотерапию по клиничко-патоморфологическим и МР-данным

Всем пациенткам (120 человек) было проведено 3 цикла НАХТ в интенсифицированном режиме по схемам AP (цисплатин 75 мг/м^2 , доксорубицин 35 мг/м^2) и TP (цисплатин 60 мг/м^2 , паклитаксел 60 мг/м^2). Препараты вводились внутривенно каждые 10–14 суток. После 3-го курса НАХТ через 7–10 дней выполнялась повторная МРТ органов малого таза с целью оценки первичного эффекта проведенного лечения.

Распределение пациенток по стадиям до начала лечения было следующим: IB2 (T1b2N0M0) – 30 человек (25%), IB3 (T1b2N0M0) – 16 человек (13,3%), IIA (T2aN0M0) – 10 человек (8,3%), IIB (T2bN0M0) – 64 человека (53,3%).

В результате проведенной интенсифицированной НАХТ, согласно критериям RECIST 1.1, полный клинический ответ был выявлен у 12 пациенток (10,0%), частичный ответ – у 69 (57,5%), стабилизация – почти у 35 (29,2%), прогрессирование опухоли было зарегистрировано у 4 пациенток (3,3%).

На рисунке 32 представлено распределение клинического ответа опухоли на НАХТ в зависимости от первоначальной стадии.

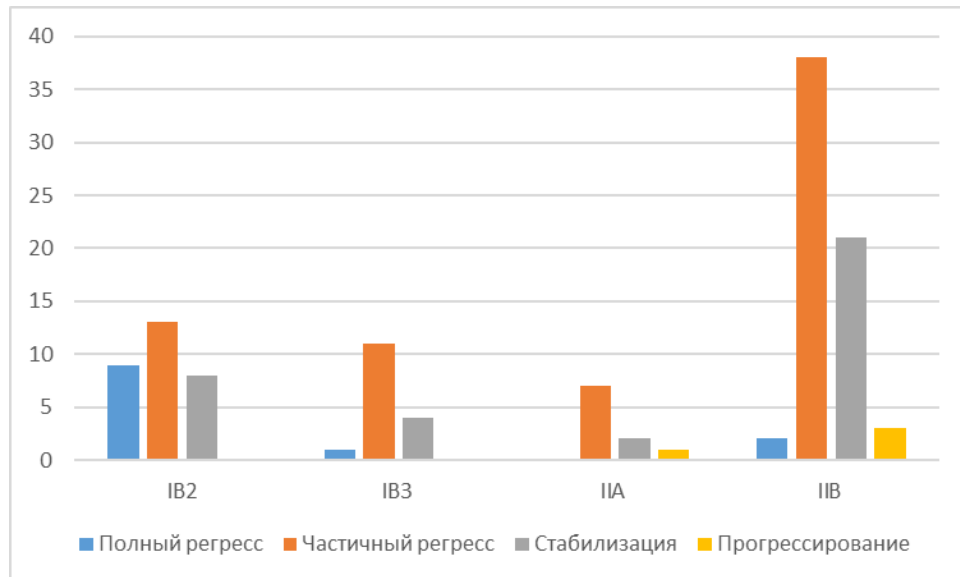


Рисунок 32 – Данные о клиническом ответе опухоли на интенсифицированное химиотерапевтическое лечение в зависимости от первоначальной стадии по данным МРТ (RECIST 1.1)

Исходя из полученных результатов (см. рисунок 32), можно отметить тенденцию к повышению частоты прогрессирования процесса у пациенток с более распространенными формами РШМ.

При анализе МР-изображений полный регресс был определен в случае выявления следующих признаков: отсутствие на T2-ВИ гиперинтенсивного тканевого компонента в зоне ранее определяемой опухоли, восстановление зональной дифференцировки шейки матки на T2-ВИ, отсутствие участков с признаками истинного ограничения диффузии (повышение МР-сигнала на ДВИ, $b=800$ и понижение МР-сигнала на ИКД) и отсутствие зон патологического накопления парамагнетика при внутривенном контрастировании.

В случае частичного регресса, стабилизации или прогрессирования опухолевого процесса МР-характеристики опухоли шейки матки чаще всего были схожи с первичными данными. Однако в некоторых случаях на T2-ВИ остаточная опухолевая ткань характеризовалась изо-гипоинтенсивным МР-сигналом за счет фиброзных изменений, возникших в результате проведенного лечения.

После проведенной интенсифицированной НАХТ было выявлено значительное уменьшение доли пациенток с T1b2 и T2b стадиями, что связано с уменьшением размеров и степени распространенности первичной опухоли (рисунок 33). На диаграмме (см. рисунок 33) отсутствуют данные категории уpT у 21 пациентки, которые ввиду неоптимального клинического ответа были направлены на ХЛТ.

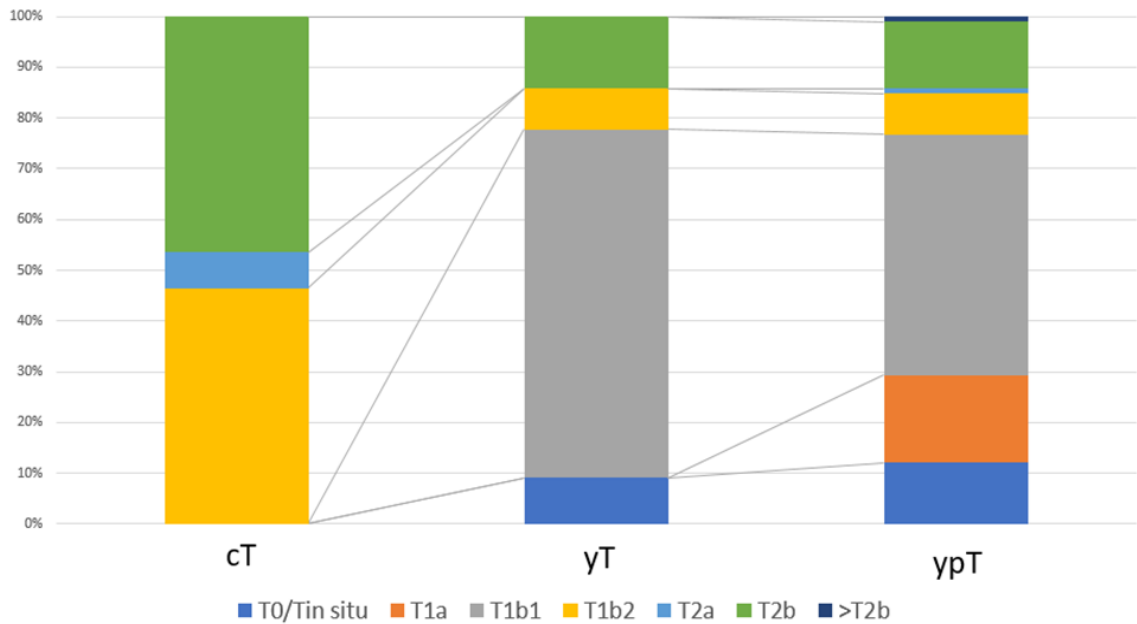


Рисунок 33 – Распределение пациенток по T-категории в результате проведенного лечения

Таким образом, в зависимости от клинического ответа опухоли на интенсифицированную НАХТ, пациентки получили следующее лечение:

- пациенткам с полным ответом – 12 человек (10%) было выполнено хирургическое лечение в объеме радикальной экстирпации матки (R0), двухсторонней аднексэктомии, тазовой лимфаденэктомии (Piver III);

- из 69 пациенток (57,5%) с частичным ответом: 61 пациентке (88,4%) было выполнено радикальное хирургическое лечение (R0); 8 пациенток (11,6%) были направлены на ХЛТ (ввиду сохранявшейся параметральной инвазии);

- из 35 пациенток (29,2%) со стабилизацией процесса: 25 пациенткам (72,7%) было выполнено радикальное хирургическое лечение (R0) и 1 пациентке

неоптимальная циторедуктивная операция (R1); 9 пациенток (27,3%) были направлены на ХЛТ, из них у 6 пациенток выполнена тазовая лимфодиссекция как этап хирургического стадирования;

– прогрессирование зарегистрировали у 4 человек (3,3 %), которые были направлены на радикальный курс сочетанной химиолучевой терапии; в качестве радиосенсибилизатора использовался цисплатин в дозе 40 мг/м², еженедельно. В связи с ростом тазовых лимфатических узлов двум больным из данной группы перед радикальным курсом ХЛТ было выполнено хирургическое лечение в объеме лапароскопической тазовой лимфодиссекции.

В послеоперационном периоде после радикального хирургического лечения при отсутствии патоморфологических данных о вторичном поражении лимфатических узлов пациенткам был проведен курс дистанционной конформной лучевой терапии на аппарате ЛУЭ «СЛ-75-5» РОД 2 Гр до СОД 46 Гр на малый таз; при выявлении метастатического поражения лимфатических узлов, а также при наличии других факторов риска прогрессирования по данным патоморфологического исследования (параметральной инвазии, положительного края резекции) пациенткам проводилась сочетанная ХЛТ (ДЛТ в сочетании с внутриволостной ЛТ на брахитерапевтическом аппарате m.Selectron-HDR, с источником Иридия-192, РОД 7 Гр, СОД 28 Гр на фоне радиосенсибилизации препаратом цисплатин в дозе 40 мг/м²).

С целью возможного прогнозирования ответа опухоли на неоадьювантную интенсифицированную химиотерапию было выполнено сопоставление различных количественных и качественных показателей, определяемых до начала лечения по клиническим данным и МРТ, а именно: возраст, менопаузальный статус, размер опухоли, глубина инвазии стромы (мм), гистологический тип и степень дифференцировки опухоли, паттерн роста, структура опухоли, распространение опухоли на тело матки и влагалище, наличие параметральной инвазии, среднее значение ИКД, тип кинетической кривой в наиболее интенсивно контрастируемом участке опухоли, паттерн контрастирования, характер накопления контрастного препарата (гомогенный и гетерогенный).

В результате были выявлены статистически значимые различия между клиническим ответом опухоли на НАХТ и следующими показателями:

1. Размер первичной опухоли, $p=0,02$ (таблица 14).

Таблица 14 – Данные о размере первичной опухоли, измеренной по МРТ в зависимости от клинического ответа

Показатель		Клинический ответ				p
		Полный регресс	Частичный регресс	Стабилизация	Прогрессирование	
Размер опухоли до НАХТ, мм	M±SD, мм	30,00± 5,69	41,81±10,57	41,64±11,75	39,33±6,19	0,02
	Кол-во, n	12	69	35	4	

Как видно из таблицы 14, максимальный размер первичной опухоли в группе полного регресса был меньше, чем в группах с частичным регрессом, стабилизацией и прогрессированием.

2. Параметральная инвазия, $p=0,007$ (таблица 15).

Таблица 15 – Распределение показателя «параметральная инвазия» (по МР-данным) в зависимости от клинического ответа

Клинический ответ	Параметральная инвазия до НАХТ		Итого, n
	Наличие	Отсутствие	
Полный регресс, n (%)	2 (16,67)	10 (83,33)	12
Частичный регресс, n (%)	44 (63,77)	25 (40,54)	69
Стабилизация, n (%)	22 (62,86)	13 (37,31)	35
Прогрессирование, n (%)	2 (50,00)	2 (50,00)	4
Итого, n	68	52	120

Как видно из таблицы 15, в группе полного регресса (12 человек), по данным МРТ, параметральная инвазия до начала лечения определялась только у двух человек (16,67%).

В группах частичного регресса и стабилизации процесса преобладали случаи с параметральной инвазией – 63,77% и 62,86% соответственно.

В группе с прогрессированием процесса только у 2 из 4 человек (50,00%) определялись признаки параметральной инвазии.

3. Паттерн контрастирования.

При оценке динамических постконтрастных серий мы выделяли два паттерна раннего накопления парамагнетика (в течение 1–2 минут после введения КВ): 1 – гиперваскулярный (интенсивное гомогенное или гетерогенное контрастирование), 2 – гиповаскулярный (неинтенсивное накопление парамагнетика относительно неизменной стромы) (рисунок 34).

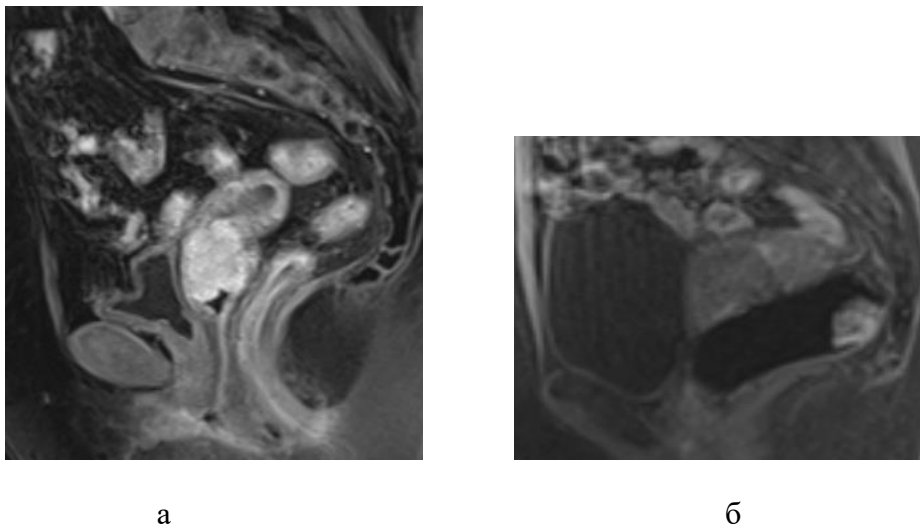


Рисунок 34 – T1-ВИ с жироподавлением постконтрастные серии:
 первый паттерн контрастирования опухоли шейки матки (а);
 второй паттерн контрастирования опухоли шейки матки (б)

Помимо построения графиков зависимости, интенсивность сигнала – времени, вычисление количественных показателей сосудистой проницаемости (K_{trans} , V_e , K_{ep}) в данной работе не проводилось.

По результатам проведенного анализа, были установлены статистически значимые различия между показателем «паттерн контрастирования» и клиническим ответом после проведенной интенсифицированной НАХТ ($p=0,013$) (таблица 16).

Таблица 16 – Распределение показателя «паттерн контрастирования»
(по МР-данным) в зависимости от клинического ответа

Клинический ответ	Паттерн контрастирования до НАХТ		Итого, n
	1	2	
Полный регресс, n (%)	11 (91,67)	1 (8,33)	12
Частичный регресс, n (%)	23 (33,33)	46 (66,67)	69
Стабилизация, n (%)	13 (37,14)	22 (62,86)	35
Прогрессирование, n (%)	0 (0)	4 (100,00)	4
Итого, n	47	73 (100,0)	120

Как видно из показателей таблицы 16, в группах частичного регресса, стабилизации и прогрессирования преобладал второй (гиповаскулярный) паттерн контрастирования – 66,67%, 62,86% и 100,00% соответственно. В группе полного регресса у 11 из 12 человек (91,67%) отмечался первый (гиперваскулярный) паттерн контрастирования.

Различия сравниваемых групп по возрасту, менопаузальному статусу, гистологическому типу опухоли, степени дифференцировки, структуре опухоли, инвазии тела матки и влагалища, типу кинетической кривой были статистически незначимыми ($p > 0,05$). При анализе данных в группе полного регресса опухоли отмечались более высокие значения ИКД в первичной опухоли по сравнению с остальными группами, однако эти данные были также статистически незначимыми ($p > 0,05$).

Таким образом, в группе пациенток с полным регрессом, по сравнению с другими группами, до начала лечения были выделены потенциальные факторы прогноза ответа опухоли, а именно: меньший размер опухоли ($p = 0,02$), минимальное количество случаев с параметральной инвазией ($p = 0,007$) и первый паттерн контрастирования ($p = 0,013$). Однако, ввиду малочисленности групп полного регресса (12 человек) и прогрессирования опухоли (4 человека), построение достоверной модели логистической регрессии было невозможно.

3.9. Прогнозирование ответа опухоли на интенсифицированную неоадьювантную химиотерапию по клинико-патоморфологическим и МР-данным

В зависимости от клинического ответа опухоли на интенсифицированную НАХТ все пациентки были разделены на две группы: пациентки, достигшие и не достигшие объективного ответа на неоадьювантное лечение. К случаям недостижения объективного ответа относились пациентки с прогрессированием и стабилизацией для IIВ стадии по критериям RECIST 1.1. К объективному клиническому ответу относились пациентки с полным и частичным регрессом, стабилизацией процесса для IIА стадии по критериям RECIST 1.1.

С целью возможного прогнозирования ответа опухоли на неоадьювантную интенсифицированную химиотерапию мы разделили пациенток на две группы в зависимости от полученного лечения после проведенной НАХТ: пациентки, получившие хирургическое лечение (при объективном ответе опухоли на НАХТ), и пациентки, получившие химиолучевое лечение (при недостижении объективного ответа).

Для реализации данной цели было выполнено сопоставление различных количественных и качественных показателей, определяемых до начала интенсифицированной НАХТ по клиническим данным и МРТ: возраст, менопаузальный статус, размер опухоли, глубина инвазии стромы (мм), гистологический тип и степень дифференцировки опухоли, паттерн роста, структура опухоли, инвазия тела матки и влагалища, наличие параметральной инвазии, среднее значение ИКД, тип кинетической кривой в наиболее интенсивно контрастируемом участке опухоли, паттерн контрастирования, характер накопления контрастного препарата (гомогенный и гетерогенный). В результате были выявлены статистически значимые различия между типом полученного лечения и следующими показателями:

1. Глубина стромальной инвазии, $p=0,045$ (таблица 17).

Таблица 17 – Данные о глубине стромальной инвазии (мм) (по МР-данным)
в зависимости от полученного лечения

Показатель		Вид лечения		p
		ХЛТ	Хирургическое лечение	
Инвазия стромы до НАХТ, мм	M±SD, мм	16,24±4,67	14,36±5,17	0,045
	Кол-во, n	21	98	

Как видно из показателей таблицы 17, в группе, где пациентки получили ХЛТ, глубина инвазии стромы до начала интенсифицированной НАХТ была больше, чем у пациенток, которые получили хирургическое лечение.

2. Паттерн роста опухоли, $p=0,001$ (таблица 18).

Таблица 18 – Распределение паттернов роста опухоли в зависимости от полученного лечения после НАХТ

Показатель	Паттерн роста			Итого, n
	экзофитный	смешанный	эндофитный	
Хирургическое лечение, n (%)	24 (24,2)	32 (32,3)	43 (43,4%)	99
ХЛТ, n (%)	5 (23,8)	15 (71,4)	1 (4,8)	21
Итого, n (%)	29 (24,2)	47 (39,2)	44 (36,7%)	120

Как видно из данных таблицы 18, в группе пациенток, получивших ХЛТ, преобладал смешанный паттерн роста опухоли; в группе пациенток, получивших хирургическое лечение, чаще встречался эндофитный тип.

3. Параметральная инвазия, $p=0,015$ (таблица 19).

Таблица 19 – Распределение показателя «параметральная инвазия» в зависимости от полученного лечения после НАХТ

Показатель	Параметральная инвазия до НАХТ		Итого, n
	Отсутствие	Наличие	
Хирургическое лечение, n (%)	48 (48,5)	51 (51,5)	99
ХЛТ, n (%)	4 (19,0)	17 (81,0)	21
Итого, n (%)	52 (43,3)	68 (56,7)	120

Как следует из представленных в таблице 19 данных, в группе пациенток, получивших ХЛТ, преобладали случаи с исходной инвазией параметрия. У пациенток, получивших хирургическое лечение, показатели распределились практически равномерно.

Различия сравниваемых групп по возрасту, менопаузальному статусу, гистологическому типу опухоли, степени дифференцировки, размеру, структуре опухоли, инвазии тела матки и влагалища, среднему значению ИКД, паттерну контрастирования, типу кинетической кривой были статистически незначимыми ($p > 0,05$).

Таким образом, у пациенток, получивших химиолучевую терапию после интенсифицированной НАХТ (с неоптимальным ответом опухоли), изначально определялась более глубокая инвазия опухоли в строму ($p = 0,045$), преимущественно смешанный паттерн роста опухоли ($p = 0,001$) и наличие параметральной инвазии у большинства человек из группы ($p = 0,015$). Данные МР-факторы оказывают статистически значимое влияние на ответ опухоли на интенсифицированную НАХТ.

3.10. Анализ степени патоморфологического ответа опухоли

Степень патоморфологического ответа опухоли была определена у всех прооперированных пациенток после проведенной интенсифицированной НАХТ ($n = 99$). У 21 пациентки патоморфологический ответ не оценивался в связи с проведением курса конкурентной ХЛТ.

По результатам патоморфологического исследования, полный ответ был выявлен у 12 человек (12,1%), частичный ответ – у 73 (73,7%), отсутствие ответа отмечено у 14 пациенток (14,1%).

Распределение патоморфологического ответа опухоли в зависимости от первоначальной стадии представлено на рисунке 35.

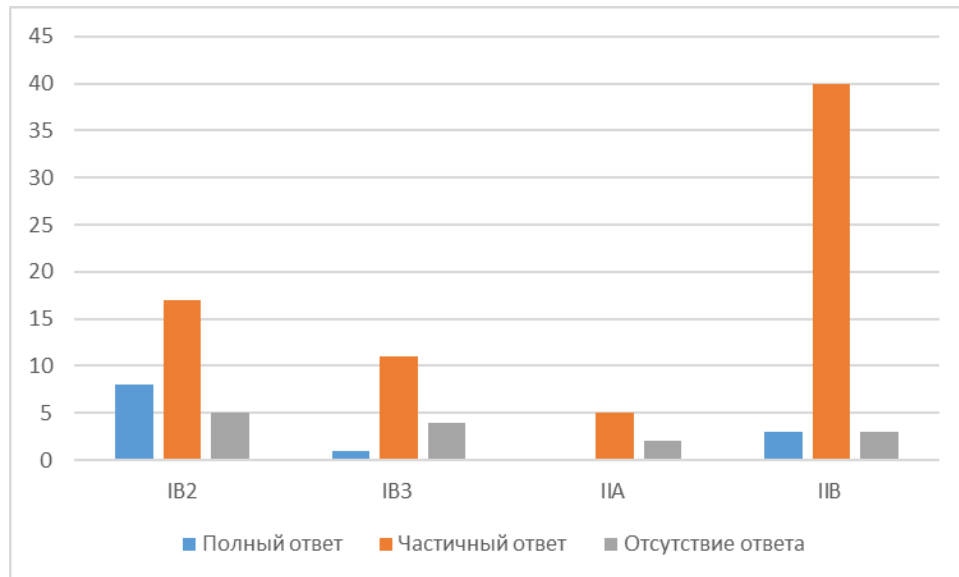


Рисунок 35 – Диаграмма распределения патоморфологического ответа опухоли в зависимости от первоначальной стадии

Исходя из диаграммы (см. рисунок 35), полный ответ чаще встречался при IB2 стадии – в 8 из 12 случаев; полный ответ также был выявлен у 3 пациенток с IIB стадией и у 1 пациентки с IB3 стадией. При анализе вероятности предсказания степени патоморфологического ответа опухоли на интенсифицированную НАХТ на дооперационном этапе, на основании клинических и МР-факторов до и после неoadьювантного лечения: возраст, менопаузальный статус, гистологический тип опухоли, степень дифференцировки опухоли, Т-категория, стадия по FIGO, клинический ответ опухоли (по критериям RECIST 1.1), паттерн роста опухоли, структура опухоли, размер первичной и резидуальной опухоли, стромальная инвазия (в третях и миллиметрах), распространение на тело матки и влагалище, параметральная инвазия, асимметрия параметральных сосудов, отек параметральной клетчатки, инвазия сосудов параметрия, расширение сосудов параметрия, среднее значение ИКД, разница средних значений ИКД до и после лечения (в абсолютных числах и в процентах), тип кинетической кривой, паттерн контрастирования, ни один из рассматриваемых показателей не был значимо связан с патоморфологическим ответом ($p > 0,05$).

Таким образом, обобщая данные, изложенные в главе 3, можно сделать выводы, что МРТ малого таза позволяет достаточно точно оценить размеры резидуальной опухоли и глубину стромальной инвазии. При этом применение мультипараметрического протокола (с прицельными ДВИ и ДКУ) повышает точность определения размеров опухоли в сравнении со стандартным протоколом сканирования.

При определении параметральной инвазии после НАХТ МРТ характеризуется достаточно высокой специфичностью и точностью – 95,1% и 88,9% соответственно, но при этом средней чувствительностью – до 71,4%.

При попытке прогнозирования лимфоваскулярной инвазии параметрия после интенсифицированной НАХТ, наиболее значимыми и информативными МР-факторами, определенными при статистическом анализе, являлись: расширение калибра параметральных сосудов (>3 мм) и наличие отека в параметрии. С помощью полученного уравнения логистической регрессии, возможно определение вероятности наличия ЛВИ после интенсифицированной НАХТ для каждой пациентки.

При попытке прогнозирования полного ответа опухоли на интенсифицированную НАХТ, по клинико-патоморфологическим и данным МРТ, потенциальными прогностическими факторами являлись: меньший размер опухоли ($p=0,02$), минимальное количество случаев с параметральной инвазией ($p=0,007$) и первый паттерн контрастирования ($p=0,013$).

У пациенток, не достигших объективного клинического ответа, изначально определялись более глубокая стромальная инвазия ($p=0,045$), преимущественно смешанный паттерн роста опухоли ($p=0,001$), наличие параметральной инвазии у большинства больных из группы ($p=0,015$). Данные МР-факторы оказали статистически значимое влияние на ответ опухоли на интенсифицированную НАХТ.

ГЛАВА 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

В период с апреля 2016 по сентябрь 2019 года 120 пациенткам было проведено лечение в виде трех циклов неoadъювантной интенсифицированной химиотерапии по схеме «АР» (цисплатин в дозе 75 мг/м², доксорубицин в дозе 35 мг/м²) или по схеме «ТР» (цисплатин в дозе 60 мг/м², паклитаксел в дозе 60 мг/м²) с последующим хирургическим вмешательством или ХЛТ.

Наблюдение пациенток осуществлялось с апреля 2016 по сентябрь 2020 года. Медиана наблюдения за исследуемой популяцией на момент проведения анализа составила 31 месяц.

4.1. Оценка выживаемости пациенток с комбинированным лечением рака шейки матки

При анализе безрецидивной выживаемости пациенток, выявлено, что одногодичная и двухлетняя безрецидивная выживаемость больных составила 92,5% и 90,84% соответственно. Трехлетняя и четырехлетняя безрецидивная выживаемость – 89,17% и 87,5% соответственно. При этом медиана срока наблюдения составила 28,5 месяца (рисунок 36).

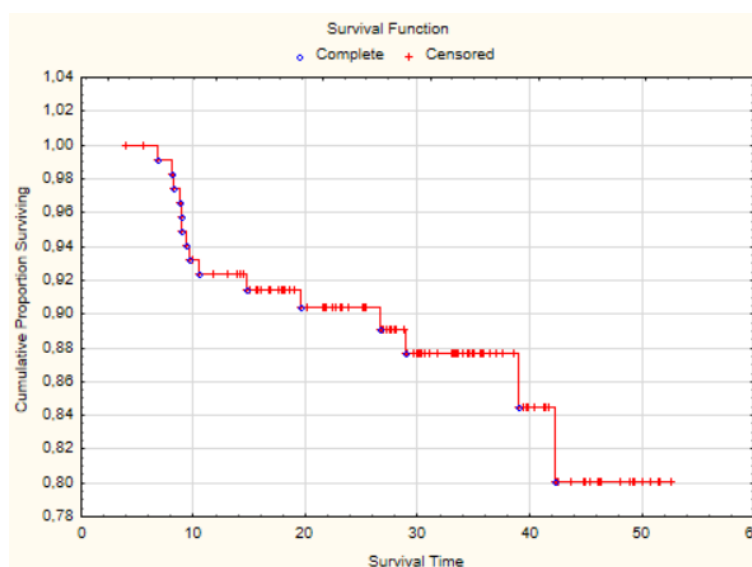


Рисунок 36 – График безрецидивной выживаемости по Каплану–Майеру в группе пациенток, получивших интенсифицированную НАХТ

Прогрессирование в первый год наблюдения зарегистрировано у 9 из 15 больных: в виде локо-регионарного рецидива – 8 пациенток (4 – с узлом в культе влагалища, 2 – с поражением регионарных лимфатических узлов, 2 – с локо-регионарным рецидивом) и в виде появления отдаленных очагов – 1 пациентка (рисунок 37).



Рисунок 37 – Блок-схема результатов динамического наблюдения пациенток

Следует отметить, что в когорте пациенток с прогрессированием заболевания преобладало количество больных с локо-регионарным рецидивом (66,67% среди всех пациенток с прогрессированием), а количество пациенток с сочетанием локо-регионарного рецидива и отдаленных метастазов было относительно небольшим (6,67% среди всех пациенток).

При оценке общей выживаемости отмечалось, что на момент анализа данных из 120 больных живы 113 пациенток (94,17 %). Летальность за первый год составила 1,7% (2 случая), при этом 1 пациентка (0,83 %) умерла от причины, не связанной с прогрессированием основного заболевания.

Показатели одногодичной и двухлетней общей выживаемости составили 98,3% и 95,84 % соответственно. Показатели трехлетней и четырехлетней общей выживаемости пациентов составили 94,2% и 93,4% соответственно. Медиана срока наблюдения за общей выживаемостью составила 31 месяц (рисунок 38).

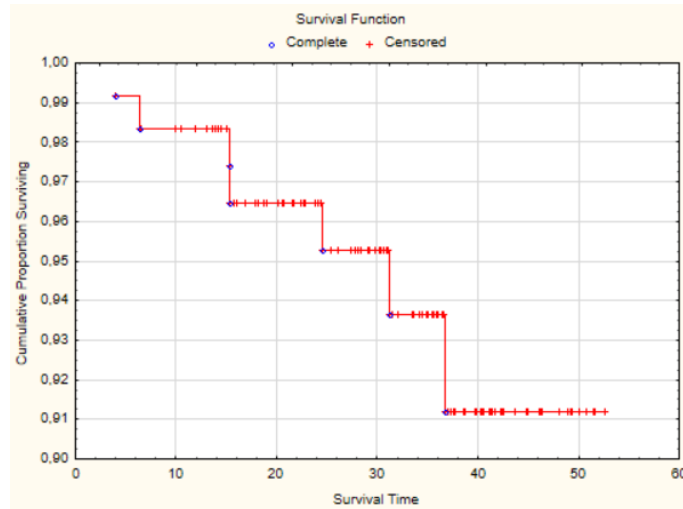


Рисунок 38 – График общей выживаемости в группе пациенток, получивших интенсифицированную НАХТ по Каплану–Майеру

Таким образом, при анализе безрецидивной выживаемости, медиана срока наблюдения составила 28,5 месяца. Одногодичная и двухлетняя безрецидивная выживаемость больных составила 92,5% и 90,84% соответственно; трехлетняя и четырехлетняя – 89,17% и 87,5% соответственно. При анализе общей выживаемости, медиана срока наблюдения составила 31 месяц. Одногодичная и двухлетняя общая выживаемость составили 98,3% и 95,84 % соответственно; трехлетняя и четырехлетняя – 94,2% и 93,4% соответственно.

4.2. Анализ факторов прогноза, влияющих на безрецидивную выживаемость пациенток

Для сравнительного анализа все оцениваемые факторы были разделены на 3 группы:

1) Полученные до начала интенсифицированной НАХТ (клинические данные, МР-данные).

2) Полученные в результате анализа данных МРТ малого таза, выполненной после завершения НАХТ.

3) Полученные в результате патоморфологической оценки операционного материала.

Для оценки безрецидивной выживаемости, в зависимости от значений различных факторов прогноза у больных РШМ, а также для определения наиболее значимых факторов был проведен анализ выживаемости по Каплану–Майеру и регрессионный анализ Кокса.

4.2.1. Анализ факторов, полученных до начала интенсифицированной неоадьювантной химиотерапии

При анализе влияния качественных и количественных факторов, полученных до начала интенсифицированной НАХТ, было выявлено, что ни один из рассматриваемых нами показателей значимо не был связан с рецидивом заболевания: менопаузальный статус ($p=0,79$), гистологический тип опухоли ($p=0,69$), Т-категория ($p=0,34$), стадия по FIGO ($p=0,34$), паттерн роста опухоли ($p=0,41$), структура опухоли ($p=0,57$), стромальная инвазия (в третях и миллиметрах) ($p=0,59$ и $p=0,84$ соответственно), распространение на тело матки ($p=1,0$), распространение на влагалище ($p=0,45$), асимметрия параметральных сосудов ($p=0,47$), отек параметральной клетчатки ($p=0,22$), инвазия сосудов параметрия ($p=1,0$), расширение сосудов параметрия ($p=0,70$), параметральная инвазия ($p=0,58$), тип кинетической кривой ($p=0,42$), паттерн контрастирования при ДКУ ($p=1,0$), возраст ($p=0,508$), степень дифференцировки опухоли ($p=0,337$), размер опухоли ($p=0,364$) и среднее значение ИКД ($p=0,774$).

Таким образом, значимой связи между факторами, полученными до начала НАХТ, и с наступлением рецидива заболевания выявлено не было.

4.2.2. Анализ факторов, полученных после интенсифицированной неоадьювантной химиотерапии

При анализе влияния качественных факторов из второй группы (результаты по данным МРТ, выполненной после завершения интенсифицированной НАХТ) были выявлены следующие значимые показатели:

1. Клинический ответ опухоли (по критериям RECIST 1.1).

Наиболее часто рецидив заболевания встречался в группе с прогрессированием процесса при ответе на НАХТ – 3 пациентки (75%) из 4; при этом в группе полного ответа из 12 человек рецидива заболевания зарегистрировано не было. В группе с частичным ответом на НАХТ, прогрессирование было выявлено у 7 человек (10,1%) из 69, а в группе с признаками стабилизации процесса – у 5 пациенток (14,3%) из 35 (таблица 20). Группы по этому показателю значимо различались ($p=0,03$, критерий Манна–Уитни).

Таблица 20 – Распределение пациентов в группы с рецидивом и без рецидива заболевания на протяжении всего периода наблюдения (медиана 31 мес.) в зависимости от клинического ответа опухоли на НАХТ

Рецидив	Клинический ответ (RECIST 1.1)			
	Частичный ответ	Стабилизация	Прогрессирование	Полный ответ
Нет, n (%)	62 (89,9)	30 (85,7)	1 (25,0)	12 (100,0)
Да, n (%)	7 (10,1)	5 (14,3)	3 (75,0)	0 (0)
Всего, n (%)	69 (100, 0)	35 (100,0)	4 (100,0)	12 (100,0)

2. Инвазия стенки влагалища после НАХТ.

В группе пациенток, у которых, по данным МРТ, определялась инвазия стенок влагалища, в 36,4% случаев был выявлен рецидив заболевания; а в группе пациенток, у которых данный признак отсутствовал, рецидив был выявлен в 10% случаев (таблица 21). Группы по этому показателю значимо различались ($p=0,031$).

Таблица 21 – Распределение МР-признака «инвазия стенки влагалища»
в группах с рецидивом и без рецидива заболевания

Рецидив заболевания	Инвазия стенки влагалища (по данным МРТ)	
	Нет	Да
Нет, n (%)	98 (89,9)	7 (63,6)
Да, n (%)	11 (10,1)	4 (36,4)
Всего, n (%)	109 (100,0)	11 (100,0)

В группе пациенток, у которых отсутствовала инвазия стенок влагалища, по данным МРТ, безрецидивная выживаемость была значимо выше ($p=0,011$, логранговый критерий) по сравнению с группой пациенток, у которых она определялась (рисунок 39).

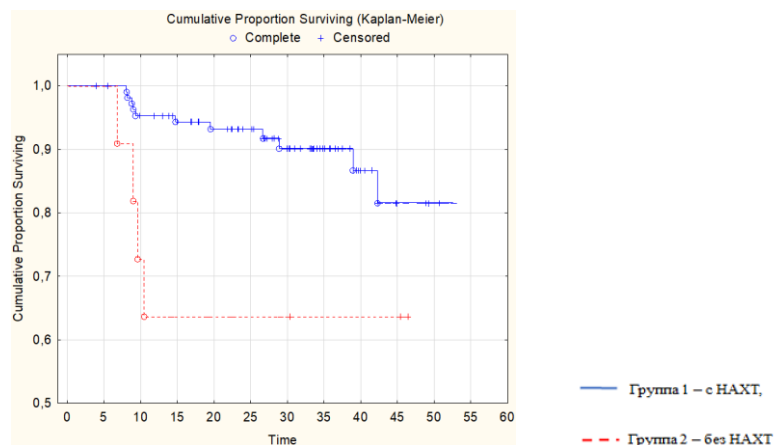


Рисунок 39 – Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от наличия инвазии стенки влагалища (логранговый критерий, $p=0,011$)

Таким образом, безрецидивная выживаемость значимо зависела от факта наличия инвазии стенок влагалища после НАХТ ($p=0,011$).

3. Отек параметральной клетчатки после интенсифицированной НАХТ.

В группе пациенток, у которых определялся отек параметральной клетчатки, по данным МРТ, в 29,4% случаев был выявлен рецидив заболевания; а в группе пациенток, у которых данный признак отсутствовал, рецидив был выявлен в 9,7% случаев (таблица 22). Группы по этому показателю значимо различались ($p=0,039$).

Таблица 22 – Распределение МР-признака «отек параметральной клетчатки» в группах с рецидивом и без рецидива заболевания

Рецидив заболевания	Отек параметральной клетчатки	
	Нет	Да
Нет, n (%)	93 (90,3)	12 (70,6)
Да, n (%)	10 (9,7)	5 (29,4)
Всего, n (%)	103 (100,0)	17 (100,0)

В группе пациенток, у которых, по данным МРТ, отсутствовал отек параметральной клетчатки, безрецидивная выживаемость была значимо выше ($p=0,014$, логранговый критерий) по сравнению с группой пациенток, у которых он определялся (рисунок 40).

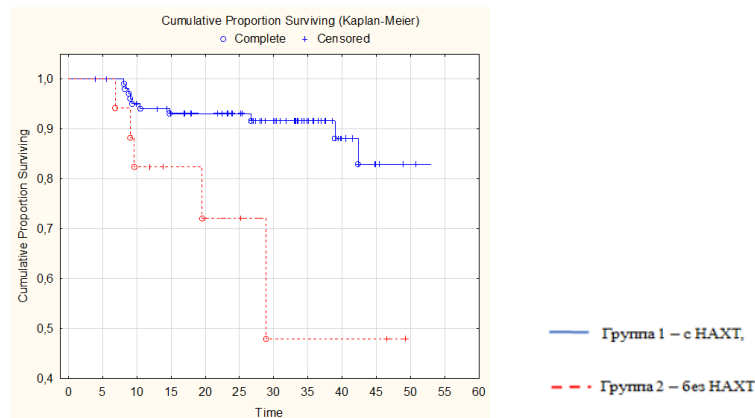


Рисунок 40 – Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от наличия отека параметральной клетчатки (логранговый критерий, $p=0,014$)

Таким образом, безрецидивная выживаемость значимо зависела от наличия отека параметральной клетчатки после НАХТ ($p=0,014$).

4. Размер резидуальной опухоли и глубина стромальной инвазии после интенсифицированной НАХТ.

При сравнении показателей групп больных с рецидивом и без рецидива заболевания использовался непараметрический критерий Манна–Уитни (в связи с малочисленностью группы с рецидивами) (таблица 23).

Таблица 23 – Распределение количественных показателей «размер опухоли» и «стромальная инвазия» в группах с рецидивом и без рецидива заболевания

Показатель	Группа 1 (без рецидива), n=105		Группа 2 (с рецидивом), n=15		p-value
	Медиана	Q1-Q3	Медиана	Q1-Q3	
Размер опухоли, мм	22,0	12,0-31,0	33,0	24,0-44,0	0,004
Стромальная инвазия, мм	9,0	4,0-11,0	14,0	9,0-15,0	0,003

При сравнении показателей групп больных с рецидивом и без рецидива в зависимости от размера резидуальной опухоли и глубины стромальной инвазии были установлены статистически значимые различия ($p=0,004$ и $p=0,003$ соответственно). Максимальный размер резидуальной опухоли в группе с рецидивом был больше, чем в группе без рецидива (медианы составляли 33 мм и 22 мм соответственно). Глубина стромальной инвазии в группе с рецидивом была больше, чем в группе без рецидива (медианы составляли 14 мм и 9 мм соответственно). Таким образом, безрецидивная выживаемость значимо зависела от размера резидуальной опухоли и глубины стромальной инвазии после НАХТ ($p=0,004$ и $p=0,003$ соответственно).

Кроме того, оценке подвергался ряд других критериев опухолевого статуса. Так, при анализе влияния указанных ниже качественных и количественных факторов, полученных после интенсифицированной НАХТ, не было получено значимой связи с рецидивом заболевания: Т-категория ($p=0,22$), N – категория ($p=0,24$), инвазия тела матки ($p=0,24$), асимметрия параметральных сосудов ($p=1,0$), инвазия сосудов параметрия ($p=0,26$), расширение сосудов параметрия ($p=0,31$), параметральная инвазия ($p=0,52$), тип кинетической кривой ($p=0,29$), паттерн контрастирования при ДКУ ($p=0,064$), среднее значение ИКД ($p=0,06$), разница средних значений ИКД до и после лечения в абсолютных числах и в процентах ($p=0,08$ и $p=0,07$ соответственно), структура и форма подвздошных лимфатических узлов ($p=0,12$ и $p=0,69$ соответственно), короткая и длинная ось наибольшего по размерам подвздошного лимфатического узла ($p=0,56$ и $p=0,81$ соответственно).

5. Влияние последующего типа лечения после интенсифицированной НАХТ (хирургическое лечение/ХЛТ) на безрецидивную выживаемость.

В группе пациенток, получивших после интенсифицированной НАХТ курс ХЛТ, в 28,6% случаев был зарегистрирован рецидив заболевания; а в группе пациенток, получивших после интенсифицированной НАХТ хирургическое лечение, рецидив встречался в 9,1% случаев (таблица 24). Группы по данному показателю значительно различались ($p=0,025$, точный критерий Фишера).

Таблица 24 – Распределение типа полученного лечения после интенсифицированной НАХТ в группах с рецидивом и без рецидива заболевания

Рецидив заболевания	Лечение	
	НАХТ+ХЛТ	НАХТ+операция
Нет, n (%)	15 (71,4)	90 (90,9)
Да, n (%)	6 (28,6)	9 (9,1)
Всего, n (%)	21 (100,0)	99 (100,0)

Согласно полученным данным (см. таблицу 24), БРВ больных была выше в группе пациенток, которым после интенсифицированной НАХТ было проведено хирургическое лечение ($p=0,011$, логранговый критерий), в сравнении с группой пациенток, которые были направлены на ХЛТ (рисунок 41).

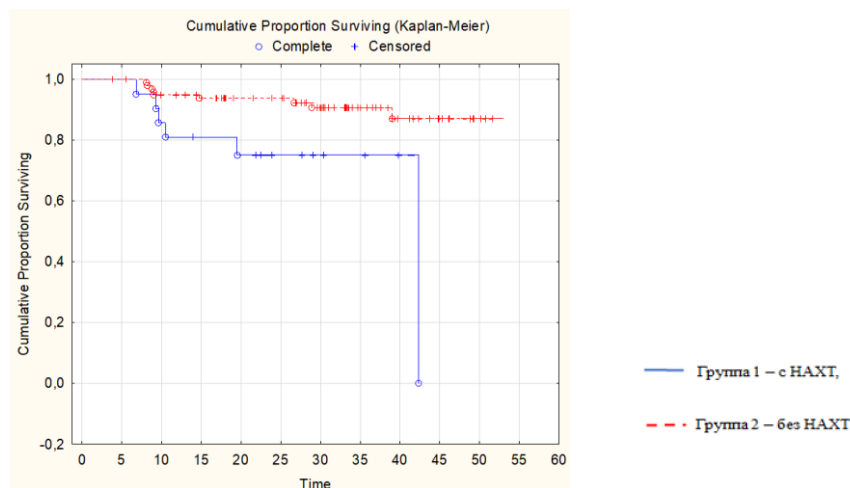


Рисунок 41 – Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от типа лечения после интенсифицированной НАХТ (хирургическое лечение/ХЛТ) (логранговый критерий, $p=0,011$)

Таким образом, безрецидивная выживаемость больных значимо зависела от типа полученного лечения после НАХТ ($p=0,011$).

4.2.3. Анализ факторов, полученных в результате патоморфологической оценки операционного материала

При анализе влияния факторов из третьей группы, полученных в результате патоморфологической оценки операционного материала, были выявлены следующие значимые показатели:

1. Параметральная инвазия.

В группе пациенток, у которых была выявлена инвазия параметрия, рецидив встречался в 28,6% случаев, а в группе пациенток, у которых инвазия параметрия отсутствовала, рецидив был выявлен в 5,9% случаев (таблица 25).

Группы по этому показателю значимо различались ($p=0,021$).

Таблица 25 – Распределение показателя «параметральная инвазия» в группах с рецидивом и без рецидива заболевания

Рецидив заболевания	Параметральная инвазия	
	Нет	Да
Нет, n (%)	80 (94,1)	10 (71,4)
Да, n (%)	5 (5,9)	4 (28,6)
Всего, n (%)	85 (100,0)	14 (100,0)

Согласно полученным данным (см. таблицу 25), безрецидивная выживаемость больных была выше в группе пациенток, у которых, по данным патоморфологического исследования, отсутствовала параметральная инвазия ($p=0,011$, логранговый критерий), в сравнении с группой пациентов, у которых она определялась (рисунок 42).

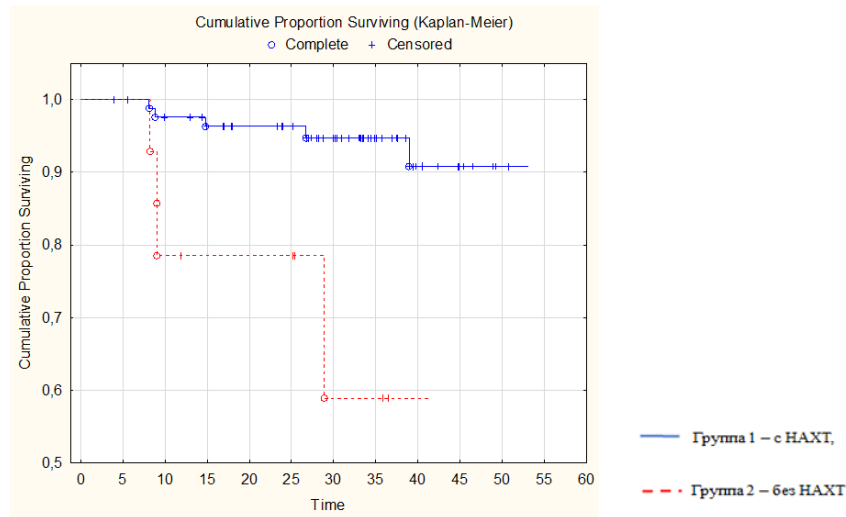


Рисунок 42 – Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от наличия параметральной инвазии (по данным патоморфологического исследования) (логранговый критерий, $p=0,011$)

Таким образом, безрецидивная выживаемость больных значимо зависела от наличия параметральной инвазии, определенной при гистологическом исследовании операционного материала ($p=0,011$).

2. Размер резидуальной опухоли по данным патоморфологического исследования.

Проведено сравнение групп пациенток с рецидивом и без рецидива заболевания в зависимости от размера остаточной опухолевой ткани, по данным патоморфологического исследования, с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни (в связи с малочисленностью группы с рецидивами), результаты сравнения приведены в таблице 26.

При сравнении показателей групп больных были установлены статистически значимые различия ($p=0,032$).

Таблица 26 – Распределение показателя «размер опухоли» в группах с рецидивом и без рецидива заболевания

Показатель	Группа 1 (без рецидива), n=90		Группа 2 (с рецидивом),		p-value
	Медиана	Q1-Q3	Медиана	Q1-Q3	
Размер опухоли, мм	17,0	5,0–26,0	30,0	20,0–32,0	0,032

Как следует из данных, представленных в таблице 26, максимальный размер резидуальной опухоли в группе с рецидивом был значимо больше, чем в группе без рецидива (медианы составляли 30 и 17 мм соответственно).

3. Другие критерии.

При анализе влияния остальных качественных и количественных факторов, полученных по данным патоморфологического исследования, значимо не были связаны с рецидивом заболевания следующие показатели ($p > 0,05$): стромальная инвазия ($p=0,45$), гистологический тип опухоли ($p=0,68$), степень дифференцировки опухоли и степень лекарственного патоморфоза ($p=0,63$), стадия по TNM (урTNM) и FIGO (по данным патоморфологического заключения) ($p=0,36$ и $p=0,41$ соответственно), отдельно N-категория ($p=0,19$), распространение на тело матки ($p=0,34$), распространение на влагалище ($p=0,19$), лимфоваскулярная инвазия в строме шейки матки и параметрии ($p=0,16$ и $p=0,06$ соответственно), край резекции ($p=0,09$).

Для определения наиболее значимых факторов была построена регрессионная модель Кокса при оценке безрецидивной выживаемости пациенток (таблица 27).

Таблица 27 – Результаты исследования взаимосвязи между наступлением рецидива и рассмотренными ранее показателями (регрессия Кокса)

Показатель	B	Ст. Ош.	B 95% нижн.	B 95% верхн.	t-значение	Wald тест	p	ОР	ОР 95% нижн.	ОР 95% верхн.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Лечение	-1,203	0,850	-2,869	0,462	-1,416	2,005	0,157	0,300	0,057	1,588
Размер опухоли после НАХТ, мм	0,016	0,045	-0,073	0,105	0,343	0,118	0,731	1,016	0,929	1,110
Клинический ответ	0,061	0,514	-0,948	1,069	0,118	0,014	0,906	1,063	0,388	2,913

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Размер опухоли (по данным патоморфологического исследования), мм	0,020	0,036	-0,050	0,091	0,559	0,313	0,576	1,020	0,951	1,095
Стромальная инвазия после НАХТ, мм	0,067	0,080	-0,089	0,224	0,848	0,719	0,396	1,070	0,915	1,251
Инвазия стенки влагалища после НАХТ	-0,818	0,794	-2,375	0,738	-1,030	1,062	0,303	0,441	0,093	2,092
Отек параметральной клетчатки после НАХТ	-0,380	0,736	-1,823	1,062	-0,517	0,267	0,605	0,684	0,161	2,893
Параметральная инвазия (по данным патоморфологического исследования)	1,771	0,815	0,174	3,368	2,173	4,722	0,030	5,876	1,190	29,030
$\chi^2=25,634, df=8, p=0,00122$										

Примечание: В – коэффициент регрессии; Ст.ош. – стандартная ошибка среднего; В 95% нижн. – нижний 95% ДИ для коэффициента В; В 95% верхн. – верхний 95% ДИ для коэффициента В; р – достигнутый уровень значимости; ОР – относительный риск; ОР 95% нижн. – нижний 95% ДИ относительного риска; ОР 95% верхн. – верхний 95% ДИ относительного риска.

При анализе безрецидивной выживаемости с применением регрессии Кокса у пациенток после проведенного лечения РШМ (см. таблицу 27) статистическую значимость сохранил фактор «параметральная инвазия по данным патоморфологического исследования».

Согласно результатам таблицы 27, наличие или отсутствие параметральной инвазии, по данным патоморфологического исследования, независимо связано с

безрецидивной выживаемостью ($p=0,03$): пациентки с параметральной инвазией имели риск рецидива в 5,876 выше (ДИ=1,19–29,0), чем пациентки без нее.

4.3. Определение моделей прогнозирования появления рецидива

Следующим этапом исследования являлось определение прогностической значимости предикторов, которые влияют на безрецидивную выживаемость пациенток, что позволило бы стратифицировать пациенток в группы «благоприятного» и «неблагоприятного» прогноза. Для реализации данной задачи использовался метод многофакторного анализа – логистическая регрессия.

Для построения модели использовались данные 97 пациенток (которые имели полные клинические данные, а также данные лучевых и патоморфологического исследований), рецидив наблюдался в 9 случаях (9,3%). Зависимой переменной являлся факт наличия рецидива у наблюдаемой пациентки. В качестве предикторов рассматривались различные показатели, определяемые до и после хирургического лечения: возраст, менопаузальный статус, Т-категория и стадия по FIGO, паттерн роста опухоли, структура опухоли, размер опухоли, стромальная инвазия (в третях и миллиметрах), распространение на тело матки и влагалище, параметральная инвазия, асимметрия параметральных сосудов, отек параметральной клетчатки, инвазия сосудов параметрия, расширение сосудов параметрия, клинический ответ опухоли (RECIST 1.1), структура и форма подвздошных лимфатических узлов, короткая и длинная ось наибольшего по размерам подвздошного лимфатического узла, гистологический тип опухоли, степень дифференцировки опухоли, степень лекарственного патоморфоза, стадия по TNM (ypTNM) и FIGO по данным патоморфологического заключения, отдельно N-категория, лимфоваскулярная инвазия в строме шейки матки и параметрии, хирургический край резекции. Не рассматривались в качестве предикторов, ввиду отсутствия данных у некоторых пациенток, следующие факторы: среднее значение ИКД, разница средних значений ИКД до и после лечения (в абсолютных числах и в процентах), тип кинетической кривой, паттерн контрастирования при внутривенном введении контрастного вещества.

Для оценки вероятности наступления рецидива у каждой пациентки на основании предикторов использовался метод бинарной логистической регрессии. С этой целью был проведен пошаговый регрессионный анализ (метод – прямой, условный), который завершился на 2-м шаге. Хи-квадрат для предикторов равен 10,3 при двух степенях свободы ($p=0,006$), что означает, что, по крайней мере, хотя бы один из предикторов связан с наступлением рецидива заболевания (таблица 28).

Таблица 28 – Результат исследования взаимосвязи между наступлением рецидива и показателями

Переменные в уравнении	Оценка параметра В	Стд.Ош.	Хи-квадрат Вальда	р	Отношение шансов Ехр(В)	95% ДИ для ЕХР(В)	
						нижняя	верхняя
Степ.диф.	1,503	0,712	4,456	0,035	4,496	1,113	18,157
ПМИ (пат.)	1,516	0,785	3,728	0,053	4,555	0,977	21,231
Константа	-5,955	1,734	11,787	,001	0,003		

Примечание: Степ.диф. – степень дифференцировки опухоли; ПМИ – параметральная инвазия; пат. – патоморфология; Стд.Ош. – стандартная ошибка.

Из таблицы 28 видно, что предиктор «степень дифференцировки опухоли» независимо связан с рецидивом заболевания ($p=0,035$); отношение шансов 4,496 для этого показателя означает, что риск наступления рецидива увеличивается в 4,5 раза при снижении на одну степень дифференцировки опухоли. Наличие параметральной инвазии, по данным патоморфологического исследования, также независимо связано с рецидивом ($p=0,053$); при этом отношение шансов – 4,555 означает, что риск наступления рецидива также увеличивается в 4,5 раза.

Таким образом, была получена формула для вычисления вероятности наступления рецидива (РЕЦ):

$$\text{РЕЦ} = 1/(1+2,72^{-(-5,955 + 1,516*(\text{ПМИ}) + 1,503*(\text{Степ.диф.}))}) \quad (2)$$

где ПМИ – это параметральная инвазия, по данным патоморфологического исследования; Степ.диф. – степень дифференцировки опухоли.

После введения данных пациентки и решения уравнения возможно определение вероятности наступления рецидива у этой пациентки. Таким образом, с помощью метода бинарной логистической регрессии была получена математическая модель для оценки вероятности наступления рецидива у пациентки, а, следовательно, и наиболее оптимального наблюдения после проведенного лечения в группах риска.

Данная модель при стандартном пороге классификации $p=0,5$ имеет точность – 88,7%, чувствительность – 11,1%, специфичность – 96,6%.

Для исследования прогностической ценности полученной модели (2) был проведен ROC-анализ (таблица 29, рисунок 43). Качество распознавания модели оценивалось по площади под характеристической кривой (Трухачева Н.В., 2012).

Для полученной модели (2) площадь под характеристической кривой была больше 0,8, что говорит об «очень хорошем» качестве математической модели.

Таблица 29 – Итоговые данные ROC-анализа

Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь под кривой, у. е.	Асимптотический 95% ДИ	Оптимальный порог классификации, p
77,8	79,5	0,81	(0,67;0,95)	0,12

Также, по данным ROC-кривой, был определен оптимальный порог классификации, $p=0,12$. При этом пороге классификации ($p=0,12$) модель имеет более высокую чувствительность – 77,8% и специфичность – 79,5%.

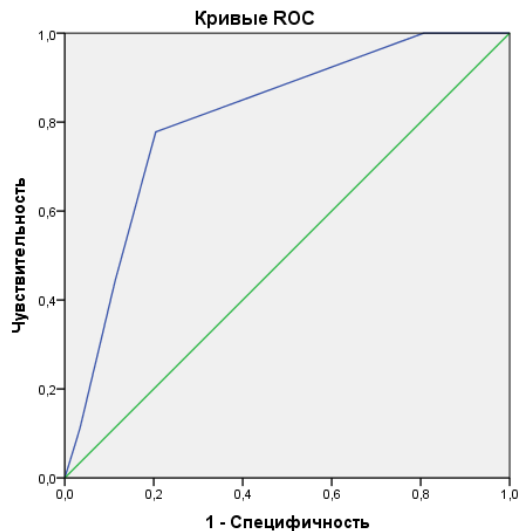


Рисунок 43 – ROC-кривая для модели (2)

Таким образом, согласно проведенным вычислениям, независимо связаны с рецидивом заболевания следующие факторы: параметральная инвазия и степень дифференцировки опухоли, определенные по данным патоморфологического исследования. На основании представленных данных, получен вывод о достаточной достоверности модели (2), о возможности ее применения для прогнозирования наступления рецидива с последующим наиболее оптимальным наблюдением в группах риска.

4.4. Сравнительная оценка безрецидивной выживаемости между группами, получавшими и не получавшими интенсифицированную неоадьювантную химиотерапию

Для оценки отдаленных результатов применения интенсифицированной НАХТ в нашем учреждении дополнительно была набрана группа больных (69 человек) с диагнозом РШМ, получивших лечение без предоперационной химиотерапии: 25 пациенток (36%) с РШМ IB2-IB3 стадий (T1b2N0M0), получивших стандартное хирургическое лечение в период с ноября 2009 по август 2019 года и 44 пациентки (64%) с диагнозом РШМ IB стадии (T2N0M0),

которым проводилась химиолучевая терапия по стандартной программе в период с января 2013 по июнь 2018 года.

Таким образом, был проведен сравнительный анализ показателей между группами пациенток IB2, IB3 и IB стадий (FIGO, 2018), которые получали интенсифицированную неoadьювантную химиотерапию – 109 человек (61,2%), и пациентками, которым было проведено только хирургическое или химиолучевое лечение по стандартной программе – 69 человек (38,8%). Общее количество больных составило 178 человек (таблица 30).

Таблица 30 – Таблица распределения рецидивов при IB2, IB3 и IB стадий (FIGO) в зависимости от интенсифицированной НАХТ

НАХТ	Отсутствие рецидива, n (%)	Наличие рецидива, n (%)	Всего, n (%)
Нет	49 (71,0)	20 (29,0)	69 (100,0)
Да	95 (87,2)	14 (12,8)	109 (100,0)

Как следует из данных, представленных в таблице 30, в группе пациенток без интенсифицированной НАХТ рецидив заболевания встречался в 29% случаев; а в группе с интенсифицированной НАХТ реже – в 12,8% случаев. По данному показателю группы значимо различались ($p=0,008$, хи-квадрат). При анализе показателей безрецидивной выживаемости пациенток, не получавших интенсифицированную НАХТ, было выявлено, что одногодичная и двухлетняя БРВ больных составили 84,1% и 75,4% соответственно. Трехлетняя и четырехлетняя безрецидивная выживаемость – 75,4% и 73,9% соответственно. Медиана срока наблюдения за безрецидивной выживаемостью пациентов составила 24 месяца. Согласно полученным данным, при сравнении кривых безрецидивной выживаемости было выявлено, что БРВ в группе с НАХТ была выше ($p=0,03$, логранговый критерий) по сравнению с группой без НАХТ (рисунок 44).

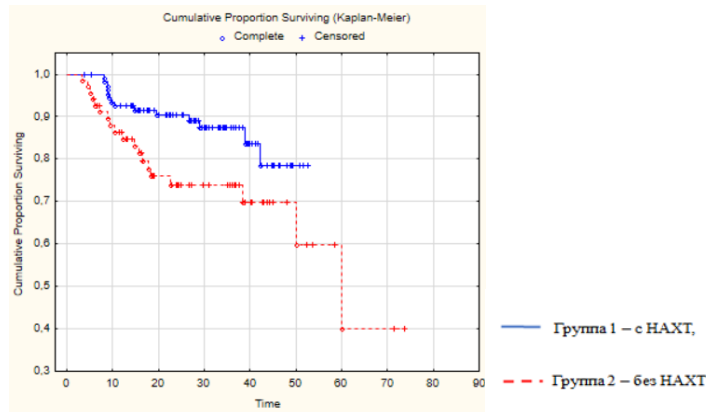


Рисунок 44 – Безрецидивная выживаемость больных в группах с НАХТ и без НАХТ IV2, IV3 и IVB стадии (FIGO)

Было также проведено сравнение показателей БРВ пациенток IV2, IV3 стадии (FIGO), которые получали интенсифицированную НАХТ – 46 человек (64,8%) и соответствующих показателей пациенток с теми же стадиями заболевания, которым было проведено только хирургическое лечение – 25 человек (35,2%). Общее количество больных составило 71 человек. Группы по рецидивам значимо не различались ($p=0,065$, хи-квадрат), что, вероятно, может быть связано с малочисленностью групп; однако мы можем говорить о тенденции к различию групп (таблица 31).

Таблица 31 – Таблица распределения рецидивов при IV2-IV3 стадии (FIGO) в зависимости от интенсифицированной НАХТ

НАХТ	Отсутствие рецидива, n (%)	Наличие рецидива, n (%)	Всего, n (%)
Нет	18 (72,0)	7 (28,0)	25 (100,0)
Да	41 (89,1)	5 (10,9)	46 (100,0)

Как видно из представленных в таблице 31 данных, несмотря на отсутствие статистической значимости, клинически была получена разница в показателях рецидива заболевания: в группе с интенсифицированной НАХТ – 10,9% (5 человек из 46), по сравнению с группой без интенсифицированной НАХТ – 28% (7 человек из 25). Кроме того, сравнение кривых Каплана–Майера по

безрецидивной выживаемости в группах с интенсифицированной НАХТ и без (рисунок 45) показывает, что эти группы значимо не различаются ($p=0,09$, логранговый критерий; $p=0,09$, критерий Гехана–Вилкоксона).

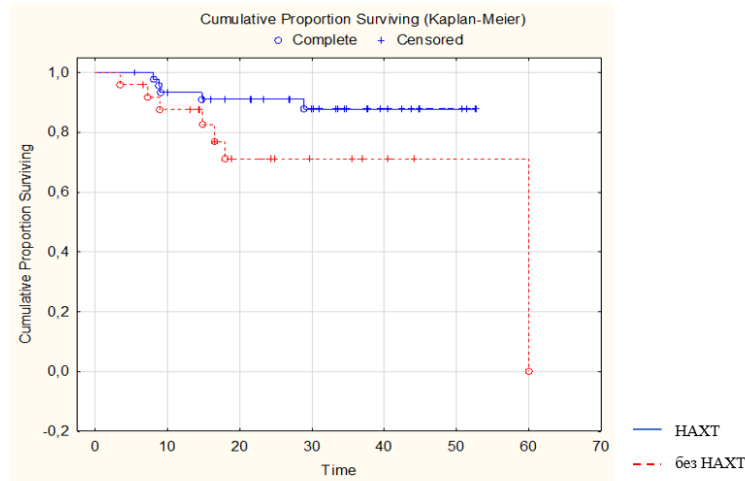


Рисунок 45 – Безрецидивная выживаемость больных в группах с НАХТ и без НАХТ при IB2-IB3 стадии (FIGO)

Был проведен анализ и сравнение показателей безрецидивной выживаемости пациенток IB стадии (FIGO), которые получали интенсифицированную НАХТ – 64 человека (59,2%), и пациенток этих же стадий, которым была проведена ХЛТ по стандартной программе – 44 человека (40,7%). Общее количество больных составило 108 человек (таблица 32). Значимой зависимости между проведением НАХТ и наступлением рецидива заболевания при IB стадии (FIGO) также выявлено не было ($p=0,054$, хи-квадрат), по-видимому, можно сказать о тенденции к различию групп.

Таблица 32 – Распределения рецидивов при IB стадии (FIGO) по группам в зависимости от интенсифицированной НАХТ

НАХТ	Отсутствие рецидива, n (%)	Наличие рецидива, n (%)	Всего, n (%)
Нет	31 (70,5)	13 (29,5)	44 (100,0)
Да	54 (84,4)	10 (15,6)	64 (100,0)

Тем не менее, как видно из представленных в таблице 32 данных, клинически была получена разница в показателях рецидива заболевания в группе с НАХТ – 15,6% (10 человек из 64) по сравнению с группой без НАХТ – 29,5% (13 человек из 44). Однако сравнение кривых Каплана–Майера по безрецидивной выживаемости в группах с НАХТ и без нее показывает, что эти группы значимо не различаются ($p=0,23$, логранговый критерий; $p=0,09$, критерий Гехана–Вилкоксона) (рисунок 46) (Группа 1 – пациентки с НАХТ, группа 0 – без НАХТ).

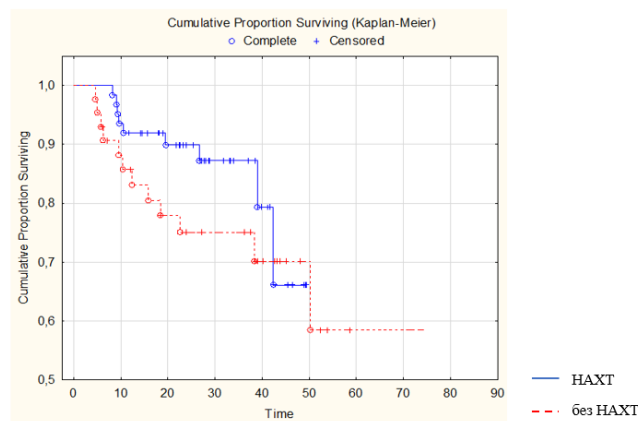


Рисунок 46 – Безрецидивная выживаемость больных в группах с НАХТ и без НАХТ при IIВ стадии (FIGO)

Таким образом, при анализе безрецидивной выживаемости пациенток было выявлено, что одногодичная, двух-, трех- и четырехлетняя безрецидивные выживаемости больных составили 92,5%, 90,84%, 89,17% и 87,5% соответственно. При этом медиана срока наблюдения за пациентами составила 28,5 месяца. Показатели одногодичной, двух-, трех- и четырехлетней общей выживаемости составили 98,3%, 95,84 %, 94,2% и 93,4% соответственно. Медиана срока наблюдения составила 31 месяц.

Как показали расчеты, значимыми факторами, влияющими на безрецидивную выживаемость, по данным нашего исследования, являлись: размер опухоли после интенсифицированной НАХТ (мм), клинический ответ, стромальная инвазия после интенсифицированной НАХТ (мм), инвазия стенки влагалища после интенсифицированной НАХТ, отек параметральной клетчатки

после интенсифицированной НАХТ, тип дальнейшего лечения после интенсифицированной НАХТ, размер опухоли по данным патоморфологического исследования (мм) и параметральная инвазия по данным патоморфологического исследования ($p < 0,05$).

Вместе с тем полученные данные показали, что МРТ, выполненная до начала интенсифицированной НАХТ, не позволяет выявить значимые факторы, которые могли бы оценить прогноз и определить безрецидивную выживаемость. Однако данные патоморфологического исследования (параметральная инвазия и степень дифференцировки опухоли) позволяют определить риск возникновения рецидива у конкретной пациентки и, таким образом, выбрать оптимальное адъювантное лечение, а также частоту обследования и период наблюдения.

Более того, при сравнении кривых безрецидивной выживаемости у пациентов IB2, IB3 и IB FIGO стадий в зависимости от применения НАХТ было выявлено, что БРВ в группе с НАХТ была значимо выше, по сравнению с группой без НАХТ ($p = 0,03$, логранговый критерий).

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Согласно опубликованным литературным данным, не существует единого мнения относительно стандартов лечения пациенток с раком шейки матки IB2-IVB стадии. Массив полученных данных свидетельствует о сопоставимой эффективности как хирургического подхода в сочетании с неoadьювантной химиотерапией, так и дистанционной лучевой терапии [62; 72; 84; 100]. Одним из перспективных направлений, применению которого посвящены немногочисленные клинические исследования, является использование неoadьювантной химиотерапии в интенсифицированном режиме [132]. Данный подход позволяет добиться более высокой частоты ответа опухоли на проводимую терапию, что в перспективе способно увеличить результаты общей выживаемости и снизить частоту возникновения рецидивов. В связи с этим немаловажным в данном подходе лечения является точное определение эффективности применяемой терапии, в зависимости от которой планируется либо хирургическое лечение, либо дистанционная лучевая терапия.

Золотым стандартом в определении распространенности опухоли шейки матки и оценке проводимого лекарственного лечения является магнитно-резонансная томография органов малого таза. Выполнение МРТ после проведенной лекарственной терапии позволяет оценить степень ответа опухоли и спланировать дальнейшую тактику лечения [85]. При этом исследованию эффективности предоперационной НАХТ, особенно в интенсифицированном режиме, посвящены немногочисленные международные исследования, при этом корреляции магнитно-резонансных и патоморфологических данных не уделено достаточного внимания. Кроме того, в мировой литературе слишком противоречивы сведения о влиянии различных прогностических факторов на результаты общей и безрецидивной выживаемости, которые возможно выявить до этапа радикального лечения посредством применения мультипараметрической МРТ.

Точное стадирование пациентов с РШМ, а также оценка размеров резидуальной опухоли после неoadъювантного лечения имеет решающее значение для правильного планирования дальнейшей терапии. Обращает на себя внимание небольшое количество опубликованных данных по оценке размеров резидуальной опухоли шейки матки после неoadъювантного лечения. Так, в исследовании Pinkavova I. с соавторами (2013) результаты МРТ и патоморфологического исследования отличались при измерении объема резидуальной опухоли: размеры опухоли по МРТ, по сравнению с патоморфологическим исследованием, были завышены (средняя разница составила $\sim 2,7$ мм) [106]. В работе Cheng J. с соавторами (2017) корреляция данных МРТ и патоморфологии у больных без НАХТ составила 0,855 (95% ДИ=0,763–0,909) и была выше, чем у больных с НАХТ – 0,503 (95% ДИ= 0,421–0,576). У 62,72% (249/397) пациенток из группы с НАХТ были выявлены одинаковые результаты оценки степени ответа опухоли на лечение (полный ответ и частичный регресс, стабилизация и прогрессирование) [39].

В рамках данного исследования было выявлено, что МРТ позволяет достаточно точно определить размеры резидуальной опухоли после интенсифицированной НАХТ. Полученные МР-данные показали статистически значимую корреляцию с результатами патоморфологического исследования ($p < 0,0001$, $R^2 = 0,77$). Мы также столкнулись со случаями недооценки и переоценки размеров остаточной опухолевой ткани. Величина «погрешности» измерения составила в среднем $2,52 \pm 6,76$ мм. При этом, как и в опубликованных литературных данных, были зафиксированы случаи с существенным разночтением в размерах (максимальная переоценка размера резидуальной опухоли составила 25 мм, а недооценка – 21 мм).

Также были проанализированы возможности МРТ в оценке глубины стромальной инвазии, измеренной в миллиметрах, после интенсифицированной НАХТ. По результатам опубликованного мета-анализа (2019), (11 исследований, 672 пациента), объединенные чувствительность и специфичность при оценке стромальной инфильтрации составили 87% и 91%, соответственно; а отношение

правдоподобия положительного и отрицательного результатов – 10,22 и 0,14 соответственно [142]. При этом необходимо отметить, что какие-либо системные исследования, посвященные оценке эффективности определения стромальной инвазии по данным МРТ после проведенной НАХТ, в международных базах данных отсутствуют.

В рамках данного исследования была выявлена статистически значимая корреляция МР-данных с результатами патоморфологического исследования ($p < 0,0001$, $R^2 = 0,69$). При этом в исследовании чаще наблюдалась переоценка глубины инвазии опухоли в строму после проведенной НАХТ.

Одним из наиболее важных критериев, влияющих на дальнейшую тактику лечения больных РШМ после интенсифицированной НАХТ, является диагностика параметральной инвазии.

Наличие параметральной инвазии считается важным прогностическим фактором, способным значимо ухудшить результаты безрецидивной и общей выживаемости больных. Согласно результатам мета-анализа, опубликованного в 2019 году (19 исследований, 1748 пациенток), объединенная чувствительность и специфичность МРТ в оценке инвазии параметрия на первичном исследовании составили 75% и 92% соответственно, а отношение правдоподобия положительного и отрицательного результатов – 9,38 и 0,28 соответственно [142].

Между тем обращает на себя внимание малочисленность опубликованных работ по сопоставлению данных об инвазии параметрия после НАХТ по результатам МРТ и патоморфологического исследования. Так, в работе Perniola G. с соавторами (2020) чувствительность метода составляла 100%, при этом специфичность была достаточно низкая – 45,5%, а положительная и отрицательная прогностическая ценность – 14,3% и 100% соответственно. Следует учесть, что в данном исследовании группа больных с гистологически подтвержденной параметральной инвазией была малочисленна – 3 человека из 51 [105]. На этом фоне заслуживает внимания работа Хоружика С.А. с соавторами (2010), так как основана на более однородной и представительной выборке. В ней отмечаются достаточно приемлемые значения диагностических показателей МРТ

в диагностике параметральной инвазии РШМ IIB-IIIВ стадии после НАХТ и химиоэмболизации маточных артерий: чувствительность, специфичность и точность метода составили 73%, 77% и 76% соответственно [20].

В нашей работе при диагностике параметральной инвазии после интенсифицированной НАХТ изменения оценивались на Т2-ВИ, ДВИ и ДКУ. В результате были получены схожие значения чувствительности метода – 71,4%, но более высокие значения показателей специфичности и точности – 95,1% и 88,9% соответственно. Однако в нашем исследовании группа с гистологически подтвержденной параметральной инвазией также была немногочисленной (14 человек из 99). Это связано с тем, что пациентки, не достигшие объективного ответа опухоли на НАХТ, были в дальнейшем направлены на ХЛТ и, соответственно, сопоставить результаты МРТ с патоморфологическими данными было невозможно.

Кроме того, мы достаточно подробно оценивали признаки параметральной инвазии на Т2-ВИ, ДВИ и ДКУ. В результате были определены наиболее значимые признаки инвазии параметрия после НАХТ при анализе Т2-ВИ: явный инфильтрат в параметрии и отсутствие гипоинтенсивного ободка стромы на уровне опухоли с тяжестью наружного контура. Наличие признаков инвазии при комплексном использовании ДВИ с Т2-ВИ и на постконтрастных изображениях также является значимым в выявлении параметральной инвазии у пациентов после интенсифицированной НАХТ, характеризуясь при этом достаточно высокими показателями специфичности (>81%).

Полученные относительно невысокие результаты чувствительности метода можно объяснить трудностями в МР-визуализации границы между шейкой матки и параметрием, что обусловлено отсутствием серозной оболочки, которая покрывает остальную поверхность органа. Более того, после НАХТ или ЛТ на фоне воспалительных и фиброзных изменений проследить данную границу не только по данным МРТ, но и данным макроскопического, а иногда и микроскопического исследования достаточно затруднительно.

Полученные ложноотрицательные результаты связаны с микроскопическим характером инвазивного роста в параметрии, визуализация которого находится за пределами пространственного разрешения МРТ, и данный инвазивный рост может быть точно диагностирован только при прицельном микроскопическом исследовании.

Не менее важным критерием, влияющим на дальнейшую тактику лечения больных РШМ после интенсифицированной НАХТ, является определение статуса лимфатических узлов. Как известно, наличие как макрометастазов, так и микрометастазов в лимфатических узлах является значимым независимым предиктором рецидива заболевания [87]. Однако ранее было доказано, что использование критериев размера и морфологических характеристик на стандартных импульсных последовательностях (T1-ВИ и T2-ВИ) имеют ограниченную диагностическую точность и характеризуются относительно низкой чувствительностью (24,3–70,6%) [83; 87].

На первоначальном этапе в наше исследование включались пациентки, у которых отсутствовали подобные типичные признаки вторичного поражения лимфатических узлов. На этапе повторного исследования у двух пациенток было заподозрено вторичное поражение лимфатических узлов с учетом морфологических характеристик и увеличения размеров в динамике, что подтвердилось данными патоморфологического исследования. Более того, были получены гистологические данные о метастатически пораженных лимфатических узлах еще у 12 пациенток. Данные ложноотрицательные результаты были связаны с наличием микрометастазов опухоли в лимфатических узлах и обусловлены пределами диагностической чувствительности метода МРТ. Была предпринята попытка определения косвенных прогностических признаков возможного поражения макроскопически неизмененных лимфатических узлов в зависимости от различных качественных и количественных МР-критериев первичной опухоли. К сожалению, значимых различий в характеристиках опухоли шейки матки при измененных и неизмененных лимфатических узлах выявлено не было, и

построить адекватную модель логистической регрессии в рамках данной работы не удалось.

Лимфоваскулярная инвазия параметрия также считается важным прогностическим фактором при РШМ, наряду с размером опухоли, стромальной и параметральной инвазией. При лимфоваскулярной инвазии опухолевые клетки инвазивного РШМ определяются в просвете лимфатических и кровеносных сосудов. Предоперационная оценка ЛВИ вызывает трудности, так как биопсия, на основании случайных образцов, не предоставляет точную информацию о наличии ЛВИ [21; 81].

К сожалению, в проведенном исследовании выявить однозначные признаки ЛВИ на дооперационном этапе с помощью инструментальных методов диагностики (УЗИ, КТ, МРТ), ввиду анатомических и морфологических ограничений, было невозможно. Однако опубликованы работы, в которых авторы выделяют несколько МР-признаков, указывающих на потенциальное наличие ЛВИ, определяемой на патоморфологическом исследовании [24; 40; 60; 97]. В работе Cheon H. с соавторами (2017) авторы анализировали особенности МР-визуализации ЛВИ при раке молочной железы, однако представленные ими результаты являются достаточно спорными. У больных инвазивным РМЖ с неизменными лимфатическими узлами наличие перитуморального отека и прилежащего к опухоли сосуда были значимо связаны с ЛВИ ($p=0,030$ и $0,041$ соответственно). При этом перитуморальный отек чаще встречался в группе с ЛВИ, чем в группе без ЛВИ, но с пограничной значимостью ($p=0,055$) [40]. Между тем в исследовании Mogi N. с соавторами (2016) значимой связи между визуальной оценкой T2-ВИ и статусом ЛВИ выявлено не было. Для оценки лимфедемы, вызванной ЛВИ, авторы количественно оценили перитуморальные измерения с помощью ИКД и выявили значимую взаимосвязь [97].

В настоящее время большинство работ, связанных с определением статуса ЛВИ, посвящено методам текстурного анализа (радиомики), которые, к сожалению, не являются широкодоступными. Поэтому необходим поиск простых,

легко воспроизводимых методов диагностики прогностических факторов, доступных для использования в повседневной клинической практике.

С учетом немногочисленных литературных данных о МР-диагностике ЛВИ при РШМ и опухолях других локализаций [40; 63; 97], в данной работе были выделены потенциальные качественные предикторы ЛВИ параметрия, которые возможно оценить на стандартных T2-ВИ в аксиальной или коронарной плоскостях: отмечается выраженная асимметрия параметральных сосудов, отек параметральной клетчатки, прямой контакт и инвазия стенки сосуда опухолью и расширение калибра сосудов параметрия (>3 мм). В дальнейшем с помощью статистического анализа были найдены наиболее значимые и информативные МР-факторы, способные предположить наличие ЛВИ после НАХТ: расширение калибра параметральных сосудов (>3 мм) и наличие отека в параметрии.

С помощью полученного уравнения логистической регрессии возможно определение вероятности наличия ЛВИ после интенсифицированной НАХТ для каждой пациентки, что позволило бы внести дополнительный вклад в стратификацию пациенток на группы благоприятного и неблагоприятного прогноза. Следует отметить, что группа пациенток с гистологически подтвержденной ЛВИ параметрия была малочисленна (11 человек из 99). При этом не попавший в модель МР-признак: «прямой контакт и инвазия стенки сосуда опухолью» – определялся более чем в 50% случаев у пациенток, не достигших объективного ответа опухоли на НАХТ, и, соответственно, получивших химиолучевую терапию без хирургического вмешательства, поэтому сопоставить данные МРТ с результатами патоморфологического исследования невозможно.

Следует понимать, что точное стадирование РШМ и оценка эффекта проведенного лечения имеет решающее значение при определении тактики лечения пациенток. По литературным данным, клиническая стадия при первичной диагностике РШМ может быть неверно определена в 17–32% случаев при IВ стадии и до 65% – при II–IV стадии (FIGO), что негативно повлияет на прогноз заболевания [38; 73; 130]. Основные трудности при клиническом стадировании и

оценке эффекта связаны с определением ранее перечисленных факторов: размер опухоли, наличие параметральной инвазии и статус лимфатических узлов. Точная оценка данных параметров является одним из ключевых факторов при определении целесообразности назначения адъювантной терапии. Именно поэтому для максимально точного стадирования и определения дальнейшей тактики лечения пациентки, необходим информативный протокол сканирования.

Основой для МР-протокола сканирования в нашем исследовании являлись рекомендации Европейского сообщества урогенитальной радиологии (ESUR, 2020) [85]. Кроме того, с целью повышения диагностической эффективности метода 98 пациенткам (81,7%) в протокол сканирования были добавлены прицельные ДВИ высокого разрешения, ориентированные строго перпендикулярно длинной оси шейки ($b=50$ и 800), а также методика ДКУ вместо стандартных постконтрастных протоколов.

Согласно результатам немногочисленных исследований, применение прицельных ДВИ высокого разрешения способствует лучшей анатомической детализации, более точной диагностике образований с нивелированием артефактов и лучшему общему качеству получаемых изображений по сравнению со стандартными ДВИ. При этом, следует помнить, что применение только высокоразрешающих ДВИ может ограничивать обнаружение лимфатических узлов в полости малого таза. Поэтому в работе использовались прицельные ДВИ как дополнение к базовому, обзорному ДВИ-протоколу. В нашей работе для измерения среднего значения ИКД был использован метод с одним срезом, являющийся менее трудоемким альтернативным методом в клинических условиях [96].

Согласно обновленным рекомендациям ESUR, ДКУ является опциональной импульсной последовательностью. В литературе доступны работы, в которых авторы предлагают не выполнять ДКУ при опухолях небольших размеров без параметральной инвазии (IA1-IB2 стадии, FIGO) [54]. В ряде работ основным показанием для выполнения ДКУ является неоднозначность результатов, полученных безконтрастных изображений; в такой диагностической ситуации

возможно применение ДКУ в качестве инструмента решения проблемы [76]. Однако, согласно данным, приведенным в обзоре Дарра Е. с соавторами (2017), применение ДКУ и ДВИ повышает точность метода при стадировании опухоли по TNM-классификации и способствует лучшей оценке риска рецидива опухоли [77].

Схожие результаты были получены и в рамках нашего исследования, где было выявлено, что измерение размера резидуальной опухоли при МРТ по мультипараметрическому протоколу точнее соответствует истинному размеру резидуальной опухоли ($p < 0,0001$, $R^2 = 0,82$), чем измерение при МРТ по стандартному протоколу ($p = 0,0003$, $R^2 = 0,57$). Кроме этого, было выявлено, что погрешности измерения при использовании стандартного протокола сильнее отклоняются от нулевого значения ошибки, причем при малых размерах опухоли (<10мм) в сторону завышения размера, а при больших (>30мм) – в сторону занижения размера.

В опубликованной литературе, посвященной вопросу неoadъювантной химиотерапии при местнораспространенном РШМ, на сегодняшний день отсутствует единое мнение по поводу оптимального выбора режима и схем химиотерапии, а также о роли хирургического лечения при стадии IV2-IVB [78]. Работы, посвященные использованию лучевой терапии после проведенной интенсифицированной НАХТ, не позволяют в полной мере оценить полноту лекарственного ответа опухоли на проведенное лечение, оставляя возможность оценки только неинвазивными методами.

В нашем исследовании, согласно результатам МРТ и критериям RECIST 1.1, полный клинический ответ был выявлен у 12 пациенток (10,0%), частичный ответ – у 69 (57,5%), стабилизация – у 35 (29,2%), прогрессирование было зарегистрировано у 4 пациенток (3,3%).

По результатам патоморфологического исследования, полный ответ был выявлен у 12 человек (12,1%), частичный ответ – у 73 (73,7%), что в сумме составило 85 человек (85,8%). Отсутствие ответа определялось у 14 пациенток (14,2%). При этом полный ответ чаще встречался при IV2 стадии – в 8 из

12 случаев. Также полный ответ был выявлен у 3 пациенток с IIВ стадией и у 1 пациентки с IV3 стадией.

В опубликованной литературе оценка эффекта НАХТ проводилась как неинвазивно, так и патоморфологически после проведенного хирургического лечения. Данные оценки эффекта по критериям RECIST 1.1 использовались в пилотном исследовании по применению интенсифицированной неоадьювантной химиотерапии (6 циклов карбоплатин АUC + паклитаксел 60 mg/m² еженедельно) с последующей химиолучевой терапией и являются схожими с полученными нами [123]. Полный ответ наблюдался у 7,1% пациенток, частичный ответ – у 60,7%, стабилизация – у 25,0% и прогрессирование – у 7,1% пациенток. Результаты британского исследования, в которое включали пациенток с РШМ в стадии IB2-IVA, также схожи и свидетельствуют о полном и частичном ответе после НАХТ у 2 (4,3%) и 30 (65,2%) пациенток соответственно [91].

В последние годы в некоторых исследованиях II фазы изучалась активность интенсифицированных режимов НАХТ с последующим радикальным хирургическим вмешательством у пациенток с местнораспространенным раком шейки матки (таблица 33) [28; 56; 98; 115; 129].

Таблица 33 – Публикации, посвященные лечению МРРШМ с применением интенсифицированной НАХТ и последующим хирургическим вмешательством и их результаты

Авторы	Стадия заболевания	Гистологический тип опухоли	Режим химиотерапии	Кол-во включенных пациенток, n	БРВ, %	ОВ, %
1	2	3	4	5	6	7
Mori T. [98]	IB2-IIВ	плоскоклеточный аденокарцинома аденосквамозный	карбоплатин + паклитаксел	30	78,6	5-летняя: 81,8
Benedetti-Panici P. [28]	IIА-IIВ	плоскоклеточный	цисплатин + паклитаксел	22	Медиана наблюдения 12 мес. – 84,2	

1	2	3	4	5	6	7
Tanioka M. [129]	IB2-IIВ	плоскоклеточный аденокарцинома аденосквамозный	цисплатин + паклитаксел	50	5-летняя: 88,2	5-летняя: 88,2
Gadducci A. [57]	IB1-IIВ	плоскоклеточный аденокарцинома	карбоплатин + паклитаксел	17	Медиана наблюде- ния 12 мес. – 94,1	
Salihi R. [115]	IB1-IIВ	плоскоклеточный аденокарцинома аденосквамозный	карбоплатин + паклитаксел	36	5-летняя: 61,8	5-летняя: 70,8

Как представлено в таблице 33, частота общего ответа колебалась от 52,6% до 94%, с частотой оптимального патологического ответа от 17,6% до 50,0%, при этом пятилетние показатели БРВ колебались в диапазоне от 61,8% до 88,2% и пятилетние показатели ОВ – в диапазоне от 70,8% до 88,2% соответственно.

Стоит отметить, что в исследования, результаты которых опубликованы за последние 5 лет, активно включались пациентки с IB1 стадией заболевания (FIGO, 2009). Используемый нами дизайн, при сравнении работ, близок к работе Di Martino G. с соавторами (2021) [47]. В этом в исследовании клинический полный ответ и частичный ответ были получены у 43 из 49 пациентов с частотой общего клинического ответа – 88% (в нашем исследовании – 67,5%). Среди 42 хирургически пролеченных пациенток в данной работе 7 (17%) и 35 (83%) достигли патологического полного и частичного ответа соответственно, при этом в нашем исследовании полный ответ наблюдался у 12 человек (12,1%), частичный ответ – у 73 (73,7%). Данная разница может быть объяснена тем, что в наше исследование мы не включали пациенток с IB1 стадией РШМ – опухоли менее 2 см (FIGO, 2018), а также за счет достаточно большого количества пациенток с IIВ стадией – 64 (53,33%). По нашим и зарубежным данным, наибольший процент полного патоморфологического ответа встречался в наиболее ранней стадии (в нашем случае при стадии IB2 – 66,7%).

Представляют интерес данные исследования Gadducci A. с соавторами (2013), в которое было включено 333 пациентки с РШМ IB2-IIВ стадии (FIGO), получавших различные схемы НАХТ на основе препаратов платины с последующим хирургическим вмешательством [58]. Его результаты подтвердили, что патологический ответ на НАХТ является независимым прогностическим фактором как для БРВ, так и для ОВ. Пациентки, не получившие оптимального патологического ответа, имели в 2,757 раза более высокий риск рецидива и в 5,413 раза более высокий риск смерти, чем пациентки, получившие оптимальный ответ. Это подтверждается и нашими данными, по которым были выделены потенциальные факторы прогноза благоприятного ответа опухоли. В результате в группе пациенток, у которых был зарегистрирован полный регресс ($n=12$) на интенсифицированную НАХТ, по сравнению с другими группами, отмечались меньший размер опухоли ($p=0,02$), минимальное количество случаев с параметральной инвазией ($p=0,007$) и гипervasкулярный паттерн контрастирования опухоли. Кроме того, при анализе данных в группе полного регресса отмечались более высокие значения ИКД в первичной опухоли по сравнению с остальными группами, однако эти данные были статистически незначимыми ($p>0,05$).

В мировой литературе на сегодняшний день отсутствуют опубликованные результаты рандомизированных исследований, в которых проводилось бы сравнение результатов применения интенсифицированной и стандартной НАХТ. Опубликовано два рандомизированных исследования, где сравнивались результаты применения НАХТ с последующим хирургическим лечением либо результаты синхронной химиолучевой терапии [62; 72]. Согласно полученным данным, ХЛТ превосходит подход с применением НАХТ и последующей радикальной операцией с точки зрения БРВ у пациенток с раком шейки матки IB2-II стадий и должна представлять собой стандарт лечения в данной клинической ситуации (БРВ – 69,3% в группе НАХТ с последующим хирургическим лечением против 76,7% в группе ХЛТ).

Однако в результатах, опубликованных Gupta S. с соавторами (2018), отмечено, что не наблюдалось существенной разницы в БРВ между двумя группами у пациенток со стадией IV2 или ПА, соответственно; снижение показателей БРВ в данной группе отмечалось за счет пациенток с ПВ стадией. При этом частота возникновения осложнений со стороны органов малого таза была статистически выше в группе пациенток, получавших ХЛТ и, стоит отметить, что не было выявлено различий в результатах общей выживаемости между двумя группами (75,4% – в группе НАХТ с последующим хирургическим лечением против 74,7% – в группе ХЛТ). В работе Kenter G. с соавторами (2019) получены схожие данные (БРВ – 56,9% в группе НАХТ с последующим хирургическим лечением против 65,6% – в группе ХЛТ ($p=0,021$) и ОВ – 61,8% в группе НАХТ с последующим хирургическим лечением против 67,7% – в группе ХЛТ ($p=0,154$). К сожалению, в данных статьях по объективным причинам отсутствуют сведения о патологическом ответе опухоли на проведенное лечение.

Однако при сравнении – в полученных нами результатах нельзя не отметить более высокие показатели как БРВ, так и ОВ, что может являться следствием применения химиотерапии в интенсифицированном режиме. Эта гипотеза подтверждается и нашими собственными данными: в группе пациенток, не получавших НАХТ в интенсифицированном режиме, но получивших стандартное лечение (хирургическое либо ХЛТ), рецидив встречался в 29% случаев, а в группе с интенсифицированной НАХТ – в 12,8% случаев. Группы по данному показателю имели значимые различия ($p=0,008$).

Таким образом, полученные в нашем исследовании результаты находятся в русле текущих тенденций, описанных в современных работах. При этом существующие различия, в сравнении с результатами других авторов, обусловлены отличиями в дизайне исследования, различными критериями отбора пациенток, а также разной продолжительностью наблюдения больных в динамике. МР-оценка проведенного лечения, по нашим данным, в сравнении с данными патоморфологического исследования, позволяет достаточно точно

оценивать размеры и распространенность резидуальной опухоли после проведенной НАХТ.

Применение интенсифицированной химиотерапии, по нашим данным, является оправданным в лечении МРРШМ IB2-IB3 стадии и может быть рекомендовано к применению в сочетании с последующим хирургическим лечением. Однако наиболее оптимальный эффект может быть достигнут при IB2-IB3 стадии, что в совокупности с имеющимися в литературе доказательствами меньшей частоты возникновения поздних осложнений при хирургическом лечении, в сравнении с лучевой терапией, может служить критерием для выбора предлагаемой нами тактики лечения. Данный тезис нуждается в дальнейшей проверке в ходе проведения рандомизированных исследований.

ВЫВОДЫ

1. Существенное повышение точности определения размеров опухоли после НАХТ достигается за счет использования дополнительных импульсных последовательностей – прицельных ДВИ и ДКУ ($p < 0,0001$, $r = 0,91$) в сравнении со стандартным протоколом сканирования органов малого таза ($p = 0,0003$, $r = 0,76$) при объективной оценке клинического ответа.

2. В диагностике параметральной инвазии после НАХТ чувствительность, специфичность и точность мультипараметрической МРТ составляют 71,4%, 95,1%, и 88,9% соответственно. Значимыми МР-предикторами лимфоваскулярной инвазии параметрия после НАХТ являются: наличие отека параметральной клетчатки ($p = 0,001$), расширение диаметра сосудов параметрия (> 3 мм) ($p = 0,015$) с общей чувствительностью метода (модели) 64% и специфичностью 91%.

3. Ранними прогностическими критериями высокой эффективности НАХТ являются: размер опухоли меньше $30,0 \pm 5,7$ мм, отсутствие параметральной инвазии и гиперваскулярный паттерн контрастирования ($p < 0,05$). Ранними прогностическими критериями низкой эффективности НАХТ являются: глубокая стромальная инвазия ($> 16,2 \pm 4,7$ мм), смешанный паттерн роста опухоли и наличие параметральной инвазии ($p < 0,05$).

4. Выявлены наиболее значимые факторы неблагоприятного прогноза заболевания: степень дифференцировки опухоли и наличие параметральной инвазии по данным патоморфологического исследования ($p = 0,035$ и $0,047$ соответственно) с общей чувствительностью метода (модели) 77,8% и специфичностью 79,5%.

5. Применение неoadъювантной химиотерапии в интенсифицированном режиме у больных РШМ IB2-IVB стадии (FIGO) в сравнении с контрольной группой, получавшей стандартное лечение, позволяет улучшить четырехлетнюю безрецидивную выживаемость с 73,9% до 87,5%, при значимом различии кривых дожития ($p = 0,03$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для объективной оценки клинического ответа РШМ на неоадьювантную химиотерапию рекомендовано выполнение мультипараметрической методики МР-сканирования, в частности, добавления к основным импульсным последовательностям прицельных диффузионно-взвешенных изображений и динамического внутривенного контрастирования.

2. Критериями назначения НАХТ с предполагаемой высокой эффективностью (достижением полного ответа) являются: размер опухоли меньше $30,0 \pm 5,7$ мм, гиперваскулярный паттерн контрастирования по данным МРТ и отсутствие макроскопической параметральной инвазии.

3. Выявление по данным патоморфологического исследования таких прогностических факторов как параметральная инвазия и низкая степень дифференцировки опухоли должны являться основанием для адьювантного лечения и более тщательного наблюдения больных.

4. С целью улучшения показателей безрецидивной выживаемости у больных IV2-IVB стадией РШМ целесообразно применение интенсифицированной химиотерапии на неоадьювантном этапе.

5. Применение структурированного протокола описания МР-исследования при РШМ с наглядным изображением опухоли и лимфатических узлов, способствует более четкому отражению информации о распространенности заболевания, а также эффективности проведенного лечения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

С целью повышения точности первичной диагностики и мониторинга лечения местнораспространенного РШМ представляется крайне актуальным использование современных диагностических возможностей (радиомика, радиогеномика) и новейших гибридных технологий (ПЭТ/МРТ), а также использование технологий искусственного интеллекта для первичной диагностики и оценки эффективности проведенного лечения.

Необходима дальнейшая работа по изучению эффективности интенсифицированной НАХТ, когортное сравнение по каждой стадии заболевания на большем клиническом проспективном материале.

Целесообразно проведение проспективных рандомизированных исследований, сравнение предлагаемого подхода со стандартной ХЛТ при местнораспространенном РШМ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АПС – асимметрия параметральных сосудов
- БРВ – безрецидивная выживаемость
- ВБП – выживаемость без прогрессирования
- ВИ – взвешенное изображение
- ВПЧ – вирус папилломы человека
- ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения
- ДИ – доверительный интервал
- ДКУ – динамическое контрастное усиление
- ДЛТ – дистанционная лучевая терапия
- ИКД – измеряемый коэффициент диффузии
- ИО – истинно отрицательные результаты
- ИП – истинно положительные результаты
- ИССО – инвазия стенки сосуда опухолью
- КВ – контрастное вещество
- КТ – компьютерная томография
- ЛВИ – лимфоваскулярная инвазия
- ЛО – ложноотрицательные результаты
- ЛП – ложноположительные результаты
- ЛТ – лучевая терапия
- ЛУ – лимфатический узел (лимфатические узлы)
- МРРШМ – местнораспространенный рак шейки матки
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НАХТ – неоадьювантная химиотерапия
- ОПК – отек параметральной клетчатки
- ОР – отношение рисков
- ПИСК – полное исчезновение стромального кольца
- ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата
- ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата

РКСП – расширение калибра сосудов параметрия

РМЖ – рак молочной железы

РОД – разовая очаговая доза

РШМ – рак шейки матки

СОД – суммарная очаговая доза

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФДГ-ПЭТ – фтордезоксиглюкоза-позитронно-эмиссионная томография

ХЛТ – химиолучевая терапия

ЭТК – экстраорганный тканевый компонент

AP – doxorubicin, cisplatin (схема химиотерапии, комбинация цисплатина и доксорубицина)

AUC – Area Under Curve (площадь под кривой)

ESUR – European Society of Urogenital Radiology (Европейское общество урогенитальной радиологии)

FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics (Международная федерация акушеров и гинекологов)

GOG – Gynecological Oncology group (Гинекологическая онкологическая группа)

Кер – rate constant (скорость рефлюкса)

Ktrans – volume transfer coefficient (константа эндотелиального переноса)

RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (Критерии оценки ответа при солидных опухолях)

ROC – Receiver Operator Characteristic (операционная характеристика приемника)

ROI – Region of Interest (область интереса)

TNM – Международная классификация стадий злокачественных новообразований (Tumor, Nodus, Metastasis)

TIP – paclitaxel, ifosfamide, cisplatin (схема химиотерапии, комбинация паклитаксела, ифосфамида и цисплатина)

TP – paclitaxel, cisplatin (схема химиотерапии, комбинация цисплатина и паклитаксела)

Ve – extravascular space (фракционный объем внеклеточной жидкости)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бохман, Я.В. Руководство по онкогинекологии. – СПб.: Фолиант. – 2002. – 544 с. – С. 195–308.
2. Гусейнов К.Д., Максимов С.Я., Урманчеева А.Ф., Баранов С.Б., Берлев И.В., Микая Н.А. Неoadьювантная химиолучевая терапия в комбинированном лечении больных раком шейки матки IV2-III стадии // Вопросы онкологии. – 2014. – № 3. – С. 384–387.
3. Канаев, С.В. Принципы обоснования химиолучевого лечения злокачественных опухолей // Практическая онкология. – 2008 – Т. 9 (1). – С. 1–8.
4. Каприн, А.Д., Новикова, Е.Г., Трушина, О.И., Грецова, О.П. Скрининг рака шейки матки – нерешенные проблемы // Исследования и практика в медицине. – 2015. – Т. 2, № 1. – С. 36–41.
5. Каприн, А.Д., Старинский, В.В., Петрова, Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ. – 2019. – 250 с.
6. Максимов, С.Я. Химиолучевая терапия рака шейки и рака тела матки / С.Я. Максимов, Л.Д. Гусейнов, С.Б. Баранов // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, № 1. – С. 39–46.
7. Мерабишвили, В.М., Беляев, А.М. Состояние онкологической помощи в России: однолетняя выживаемость больных злокачественными новообразованиями и летальность на первом году жизни по всем локализациям опухолей (Популяционное исследование на уровне федерального округа) // Вопросы онкологии. – 2023. – № 1. – С. 55–66.
8. Новик, В.И. Скрининг рака шейки матки // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11, № 2. – С. 66–73.
9. Практическая онкогинекология: избранные лекции / Под ред. А.Ф. Урманчеевой, С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко. – СПб.: Центр ТОММ, 2008. – С. 168–180.

10. Рак шейки матки: клинические рекомендации АОР. – URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_shejki_matki.pdf (дата обращения 09.07. 2021. – Текст: электронный.

11. Рак шейки матки / Под ред. И.В. Берлева, А.Ф. Урманчеевой. – СПб.: ООО «Эко-Вектор». – 2018. – 437 с.

12. 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 / Рубцова Наталья Алевтиновна. – Москва, 2013. – 217 с.

13. Рубцова, Н.А., Бойко, А.В., Новикова, Е.Г. [и др.]. Роль МРТ в оценке прогноза эффективности неoadьювантной химиолучевой терапии у больных раком шейки матки // Онкохирургия. – 2012. – № 3. – С. 41–45.

14. Рубцова, Н.А., Синицын, В.Е., Бойко, А.В. [и др.]. Возможности функциональных методик МРТ в оценке эффективности неoadьювантной химиолучевой терапии у больных раком шейки матки // Вестник РНЦРР МЗ РФ. – 2011. – № 11. – URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v11/papers/rubtsova1_v11.htm. – Дата обращения 20.04.2021. – Текст: электронный.

15. Смирнова, О.А. Оценка интенсифицированных режимов неoadьювантной химиотерапии рака шейки матки IV2-IVB стадий: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Смирнова Ольга Алексеевна. – Санкт-Петербург, 2019. – 132 с.

16. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2020. – 239 с.

17. Стуков, А.Н. [и др.]. Фармакотерапия опухолей / Под ред. А.Н. Стукова, М.А. Бланка, Т.Ю. Семиглазовой, А.М. Беляева. – СПб.: Изд-во АНО «Вопросы онкологии», 2017. – 512 с.

18. Тарачкова, Е.В., Стрельцова, О.Н., Базаева, И.Я. [и др.]. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике рака шейки матки // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2014. – № 3. – С. 78–85.

19. Урманчеева, А.Ф., Ульрих, Е.А. Микроинвазивный рак шейки матки // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. LXI, вып. 2. – С. 65–71.
20. Хоружик, С.А., Косенко, И.А., Матылевич, О.П., Дулинец, И.С., Литвинова, Т.М. Возможности магнитно-резонансной томографии в стадировании рака шейки матки и оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии // Онкологический журнал. – 2010. – Т. 4, № 1. – С. 54–60.
21. Ahlin, P.A., Weiss, R.I. Risk management and compliance in pathology and laboratory medicine // Clin. Lab. Med. – 2007. – Vol. 27 (4). – P. 859–873.
22. Alcazar, J.L., García, E., Machuca, M. [et al.]. Magnetic resonance imaging and ultrasound for assessing parametrial infiltration in cervical cancer. A systematic review and meta-analysis // Med. Ultrason. – 2020. – Vol. 22 (1). – P. 85–91.
23. Balleyguier, C., Sala, E., Da Cunha, T. [et al.]. Staging of uterine cervical cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology // Eur. Radiol. – 2011. – Vol. 21 (5). – P. 1102–1110.
24. Baltzer, P.A., Yang, F., Dietzel, M. [et al.]. Sensitivity and specificity of unilateral edema on T2w-TSE sequences in MR-Mammography considering 974 histologically verified lesions // Breast. J. – 2010. – Vol. 16 (3). – P. 233–239.
25. Bansal, N., Herzog, T.J., Shaw, R.E. [et al.]. Primary therapy for early-stage cervical cancer: radical hysterectomy vs radiation // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 201 (5). – P. 485.e1–489.e1.
26. Barchuk, A., Bepalov, A., Huhtala, H. [et al.]. Breast and cervical cancer incidence and mortality trends in Russia 1980–2013 // Cancer Epidemiol. – 2018. – Vol. 55. – P. 73–80. – doi: 10.1016/j.canep.2018.05.008.
27. Benedetti-Panici, P., Greggi, S., Scambia, G. [et al.]. Locally advanced cervical adenocarcinoma: is there a place for chemo-surgical treatment? // Gynecol. Oncol. – 1996. – Vol. 61 (1). – P. 44–49.
28. Benedetti Panici, P., Palaia, I., Marchetti, C. [et al.]. Dose-dense neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery in locally advanced cervical cancer: a phase II study // Oncology. – 2015. – Vol. 89 (2). – P. 103–110.

29. Bhatla, N., Aoki, D., Sharma, D.N., Sankaranarayanan, R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2021. – Vol. 155 (Suppl. 1). – P. 28–44.

30. Bogani, G., Cromi, A., Serati, M. [et al.]. A prospective case-control study on the impact of neoadjuvant chemotherapy on surgery-related outcomes of laparoscopic radical hysterectomy // *Anticancer Res.* – 2014. – Vol. 34 (10). – P. 5703–5708.

31. Bourgioti, C., Chatoupis, K., Mouloupoulos, L.A. Current imaging strategies for the evaluation of uterine cervical cancer // *World J. Radiol.* – 2016. – Vol. 8 (4). – P. 342–354.

32. Buda, A., Fossati, R., Colombo, N. [et al.]. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy comparing paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin with ifosfamide and cisplatin followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the SNAP01 (Studio Neo-Adjuvante Portio) Italian Collaborative Study // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23 (18). – P. 4137–4145.

33. Budman, D.R., Berry, D.A., Cirrincione, C.T. [et al.]. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer The Cancer and Leukemia Group B // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1998. – Vol. 90 (16). – P. 1205–1211.

34. Canaz, E., Ozyurek, E.S., Erdem, B. [et al.]. Preoperatively assessable clinical and pathological risk factors for parametrial involvement in surgically treated FIGO stage IB-IIA Cervical Cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2017. – Vol. 27 (8). – P. 1722–1728.

35. Cancer research UK chemoradiotherapy for cervical cancer meta-analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – Vol. 2010 (1). – Abstr. CD008285.

36. Chandacham, A.1., Charoenkwan, K., Siriaunkgul, S. [et al.]. Extent of lymphovascular space invasion and risk of pelvic lymph node metastases in stage IB1 cervical cancer // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2005. – Vol. 88 (Suppl. 2). – P. 31–36.

37. Chen, H., Liang, C., Zhang, L. [et al.]. Clinical efficacy of modified preoperative neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced (stage IB2

to IIB) cervical cancer: randomized study // *Gynecol. Oncol.* – 2008. – Vol. 110 (3). – P. 308–315.

38. Chen, J.L.Y., Huang, C.Y., Huang, Y.S. [et al.]. Differential clinical characteristics treatment response and prognosis of locally advanced adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma and squamous cell carcinoma of cervix treated with definitive radiotherapy // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2014. – Vol. 93 (7). – P. 661–668.

39. Cheng, J., Hou, Y., Li, J. [et al.]. Agreement Between Magnetic Resonance Imaging and Pathologic Findings in the Tumor Size Evaluation Before and After Neoadjuvant Chemotherapy Treatment: A Prospective Study // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2017. – Vol. 27 (7). – P. 1472–1479.

40. Cheon, H., Kim, H.J., Lee, S.M. [et al.]. Preoperative MRI features associated with lymphovascular invasion in node-negative invasive breast cancer: A propensity-matched analysis // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2017. – Vol. 46 (4). – P. 1037–1044.

41. Choueiri, T.K., Jacobus, S., Bellmunt, J. [et al.]. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: pathologic, radiologic, and biomarker correlates // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32 (18). – P. 1889.

42. Citron, M.L., Berry, D.A., Cirrincione, C. [et al.]. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741 // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21 (8). – P. 1431–1439.

43. Cohen, P.A., Jhingran, A., Oaknin, A., Denny, L. Cervical cancer // *Lancet.* – 2019. – Vol. 393 (10167). – P. 169–182.

44. Creasman, W.T., Kohler, M.F. Is lymph vascular space involvement an independent prognostic factor in early cervical cancer? // *Gynecol. Oncol.* – 2004. – Vol. 92 (2). – P. 525–529.

45. Dappa, E., Elger, T., Hasenburg, A. [et al.]. The value of advanced MRI techniques in the assessment of cervical cancer: a review // *Insights. Imaging.* – 2017. – Vol. 8 (5). – P. 471–481.

46. deSouza, N.M., Dina, R., McIndoe, G.A., Soutter, W.P. Cervical cancer: value of an endovaginal coil magnetic resonance imaging technique in detecting small volume disease and assessing parametrial extension // *Gynecol. Oncol.* – 2006. – Vol. 102 (1). – P. 80–85.

47. Di Martino, G., Lissoni, A.A., Ferrari, D. [et al.]. Dose-dense Neoadjuvant Chemotherapy with Paclitaxel and Carboplatin in Cervical Cancer: Efficacy on Pathological Response // *Anticancer Res.* – 2021. – Vol. 41 (1). – P. 497–502.

48. Downey, K., Attygalle, A.D., Morgan, V.A. [et al.]. Comparison of optimised endovaginal vs external array coil T2-weighted and diffusion-weighted imaging techniques for detecting suspected early stage (IA/IB1) uterine cervical cancer // *Eur. Radiol.* – 2016. – Vol. 26 (4). – P. 941–950.

49. Eddy, G.L., Bundy, B.N., Creasman, W.T. [et al.]. Treatment of ('bulky') stage IB cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine and cisplatin prior to radical hysterectomy and pelvic/para-aortic lymphadenectomy: a phase III trial of the Gynecologic Oncology Group // *Gynecol. Oncol.* – 2007. – Vol. 106 (2). – P. 362–369.

50. Eighamrawi, K.A., Haggag, M.H., Habib, E.E. Treatment complications among long-term survivors of cervical cancer: Treated by surgery or radiotherapy // *Oncol. Rev.* – 2011. – Vol. 5 (4). – P. 26.

51. Eisenhauer, E.A., Therasse, P., Bogaerts J. [et al.]. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) // *Eur. J. Cancer.* – 2009. – Vol. 45 (2). – P. 228–247.

52. Feng, Y., Liu, H., Ding, Y. [et al.]. Combined dynamic DCE-MRI and diffusion-weighted imaging to evaluate the effect of neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer // *Tumori.* – 2020. – Vol. 106 (2). – P. 155–164. – doi: 10.1177/0300891619886656.

53. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2019. –

обращения 18.09.2021. – Текст: электронный.

54. Fridsten, S., Hellström, A.C., Hellman, K. [et al.]. Preoperative MR staging of cervical carcinoma: are oblique and contrast-enhanced sequences necessary? // *Acta Radiol. Open*. – 2016. – Vol. 5 (11). – P. 585–594.

55. Friedlander, M., Kaye, S.B., Sullivan, A. [et al.]. Cervical carcinoma: a drug-responsive tumor – experience with combined cisplatin, vinblastine, and bleomycin therapy // *J. Gynecol. Oncol.* – 1983. – Vol. 16 (2). – P. 275–281.

56. Gadducci, A., Barsotti, C., Laliscia, C. [et al.]. Dose-dense paclitaxel- and carboplatin-based neoadjuvant chemotherapy followed by surgery or concurrent chemoradiotherapy in cervical cancer: a preliminary analysis // *Anticancer Res.* – 2017. – Vol. 37 (3). – P. 1249–1255.

57. Gadducci, A., Cosio, S. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer: review of the literature and perspectives of clinical research // *Anticancer Res.* – 2020. – Vol. 40 (9). – P. 4819–4828.

58. Gadducci, A., Sartori, E., Maggino, T. [et al.]. Pathological response on surgical samples is an independent prognostic variable for patients with Stage Ib2-IIb cervical cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and radical hysterectomy: an Italian multicenter retrospective study (CTF Study) // *Gynecol. Oncol.* – 2013. – Vol. 131 (3). – P. 640–644.

59. Gallardo-Alvarado, L., Cantú-de, León, D. [et al.]. Tumor histology is an independent prognostic factor in locally advanced cervical carcinoma: A retrospective study // *BMC Cancer*. – 2022. – Vol. 22 (1). – P. 401.

60. Gemici, A.A., Özal, S.T., Hocaoglu, E. [et al.]. Relation of peritumoral, prepectoral and diffuse edema with histopathologic findings of breast cancer in preoperative 3T magnetic resonance imaging // *J. Surg. Med.* – 2019. – Vol. 3 (1). – P. 49–53.

61. Guimarães, Y.M., Godoy, L.R., Longatto-Filho, A., Reis, R.D. Management of early-stage cervical cancer: A literature review // *Cancer*. – 2022. – Vol. 14. – P. 575.

62. Gupta, S., Maheshwari, A., Parab, P. [et al.]. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with stage Ib2, IIa, or II squamous cervical cancer: a randomized controlled trial // *J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 36 (16). – P. 1548–1555.

63. Han, M., Kim, T.H., Kang, D.K., Kim, K.S., Yim, H. Prognostic role of MRI enhancement features in patients with breast cancer: value of adjacent vessel sign and increased ipsilateral whole-breast vascularity // *AJR.* – 2012. – Vol. 199 (4). – P. 921–928.

64. Harry, V.N., Semple, S.I., Gilbert, F.J., Parkin, D.E. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the early detection of response to chemoradiation in cervical cancer // *Gynecol. Oncol.* – 2008. – Vol. 111 (2). – P. 213–220.

65. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies // *Int. J. Cancer.* – 2007. – Vol. 120 (4). – P. 885–891.

66. Iwasaka, T., Fukuda, K., Hara, K. [et al.]. Neoadjuvant chemotherapy with mitomycin C, etoposide, and cisplatin for adenocarcinoma of the cervix // *Gynecol. Oncol.* – 1998. – Vol. 70 (2). – P. 236.

67. Jiang, X., Li, J., Kan, Y. [et al.]. MRI based Radiomics approach with deep learning for prediction of vessel invasion in early-stage cervical cancer // *IEEE/ACM Trans. Comput. Biol. Bioinform.* – 2020. – Vol. 18 (3). – P. 995–1002.

68. Kamimori, T., Sakamoto, K., Fujiwara, K. [et al.]. Parametrial involvement in FIGO stage IB1 cervical carcinoma diagnostic impact of tumor diameter in preoperative magnetic resonance imaging // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2011. – Vol. 21. – P. 349–354.

69. Kaneyasu, Y., Fujiwara, H., Nishimura, T. [et al.]. A multi-institutional survey of the quality of life after treatment for uterine cervical cancer: a comparison between radical radiotherapy and surgery in Japan Working Group of the Gynecological Tumor Committee of the Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG) // *J. Radiat. Res.* – 2021. – Vol. 62 (2). – P. 269.

70. Katsumata, N., Yoshikawa, H., Kobayashi, H. [et al.]. Phase III randomised controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery vs radical surgery alone for stages IB2, IIA2, and IIB cervical cancer: a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0102) // *Br. J. Cancer.* – 2013. – Vol. 108. – P. 1957–1963.

71. Kawashima, H., Kobayashi-Yoshida, M., Matsui, O. [et al.]. Peripheral hyperintense pattern on T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI) in breast carcinoma: correlation with early peripheral enhancement on dynamic MRI and histopathologic findings // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2010. – Vol. 32. – P. 1117–1123.

72. Kenter, G., Greggi, S., Vergote, I. [et al.]. Results from neoadjuvant chemotherapy followed by surgery compared to chemoradiation for stage Ib2-IIb cervical cancer, EORTC 55994 // *J. Clin. Oncol.* – 2019. – Vol. 37. – Abstr. 5503.

73. Kim, S.M., Choi, H.S., Byun, J.S. Overall 5-year survival rate and prognostic factors in patients with stage IB and IIA cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2000. – Vol. 10 (4). – P. 305–312.

74. Kim, Y.S., Shin, S.S., Nam, J.-H. [et al.]. Prospective randomized comparison of monthly fluorouracil and cisplatin versus weekly cisplatin concurrent with pelvic radiotherapy and high-dose rate brachytherapy for locally advanced cervical cancer // *Gynecol. Oncol.* – 2008. – Vol. 108 (1). – P. 195–200.

75. Kim, M., Suh, D.H., Kim, K. [et al.]. Magnetic Resonance Imaging as a Valuable Tool for Predicting Parametrial Invasion in Stage IB1 to IIA2 Cervical Cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2017. – Vol. 27 (2). – P. 332–338. – doi: 10.1097/IGC.0000000000000878.

76. Kumar, J.U., Reddy, R.H., Sinha, P., Kodali, N., Sreekanth V. MRI Evaluation of Local Extent of Carcinoma Cervix – Is Post Contrast Imaging Needed in Every Case? // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2017. – Vol. 11 (5). – P. TC15–TC18.

77. Lampinen, J.M., Smith, A.M., Wells, G.L. Four utilities in eyewitness identification practice: Dissociations between receiver operating characteristic (ROC) analysis and expected utility analysis // *Law and Human Behavior.* – 2019. – Vol. 43 (1). – P. 26–44.

78. Landoni, F., Colombo, A., Milani, R. [et al.]. Randomized study between radical surgery and radiotherapy for the treatment of stage IB-IIA cervical cancer: 20-year update // *J. Gynecol. Oncol.* – 2017. – Vol. 28 (3). – P. e34.

79. Landoni, F., Maneo, A., Colombo, A. [et al.]. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer // *Lancet.* – 1997. – Vol. 350 (9077). – P. 535–540.

80. Legge, F., Fuoco, G., Lorusso, D. [et al.]. Pharmacotherapy of cervical cancer // *J. Expert Opin. Pharmacother.* – 2010. – Vol. 11 (12). – P. 2059–2075.

81. Li, X., Xu, C., Yu, Y. [et al.]. Prediction of lymphovascular space invasion using a combination of tenascin-C, cox-2, and PET/CT radiomics in patients with early-stage cervical squamous cell carcinoma // *BMC Cancer.* – 2021. – Vol. 21 (1). – P. 866.

82. Lissoni, A.A., Colombo, N., Pellegrino, A. [et al.]. A phase II, randomized trial of neo-adjuvant chemotherapy comparing a three-drug combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) versus paclitaxel and cisplatin (TP) followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the Snap-02 Italian Collaborative Study // *Ann. Oncol.* – 2009. – Vol. 20 (4). – P. 660–665.

83. Liu, B., Gao, S., Li, S. A comprehensive comparison of CT, MRI, positron emission tomography or positron emission tomography/CT, and diffusion weighted imaging-MRI for detecting the lymph nodes metastases in patients with cervical cancer: a meta-analysis based on 67 studies // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2017. – Vol. 82 (3). – P. 209–222.

84. Lukka, H., Hirte, H., Fyles, A. [et al.]. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer – a meta-analysis // *Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 14 (3). – P. 203–212.

85. Manganaro, L., Lakhman, Y., Bharwani, N. [et al.]. Staging, recurrence and follow-up of uterine cervical cancer using MRI: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology after revised FIGO staging 2018 // *Eur. Radiol.* – 2021. – Vol. 31 (10). – P. 7802–7816.

86. Marchetti, C., Fagotti, A., Tombolini, V., Scambia, G., De Felice, F. Survival and toxicity in neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus definitive

chemoradiotherapy for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis // *Cancer Treat. Rev.* – 2020. – Vol. 83. – P. 101945.

87. Marchiolé, P., Buénerd, A., Benchaib, M. [et al.]. Clinical significance of lympho vascular space involvement and lymph node micrometastases in early-stage cervical cancer: a retrospective case-control surgico-pathological study // *Gynecol. Oncol.* – 2005. – Vol. 97 (3). – P. 725–726.

88. Matsuo, K., Machida, H., Mandelbaum, R.S., Konishi, I., Mikami, M. Validation of the 2018 FIGO cervical cancer staging system // *Gynecol. Oncol.* – 2019. – Vol. 152 (1). – P. 87–93.

89. Matsuo, K., Shimada, M., Nakamura, K. [et al.]. Predictors for pathological parametrial invasion in clinical stage IIB cervical cancer // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2019. – Vol. 45 (8). – P. 1417–1424.

90. Matsuo, K., Shimada, M., Saito, T. [et al.]. Risk stratification models for para-aortic lymph node metastasis and recurrence in stage IB–IIB cervical cancer // *J. Gynecol. Oncol.* – 2018. – Vol. 29. – P. e11.

91. McCormack, M., Kadalayil, L., Hackshaw, A. [et al.]. A phase II study of weekly neoadjuvant chemotherapy followed by radical chemoradiation for locally advanced cervical cancer // *Br. J. Cancer.* – 2013. – Vol. 108 (12). – P. 2464–2469.

92. Memarzadeh, S., Natarajan, S., Dandade, D.P. [et al.]. Lymphovascular and perineural invasion in the parametria: a prognostic factor for early-stage cervical cancer // *Obstet. Gynecol.* – 2003. Vol. 102 (3). – P. 612–619.

93. Meyer, H.J., Wienke, A. Surov, A. Pre-treatment Apparent Diffusion Coefficient Does Not Predict Therapy Response to Radiochemotherapy in Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis // *Anticancer Res.* – 2021. – Vol. 41 (3). – P. 1163–1170.

94. Moloney, F., Ryan, D., Twomey, M., Hewitt, M., Barry, J. Comparison of MRI and high-resolution transvaginal sonography for the local staging of cervical cancer // *J. Clin. Ultrasound.* – 2016. – Vol. 44 (2). – P. 78–84.

95. Monk, B.J., Wang, J., Im, S. [et al.]. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a

Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial // *Gynecol. Oncol.* – 2005. – Vol. 96 (3). – P. 721–728.

96. Mongula, J.E., Bakers, F., Slangen, B.F.M. [et al.]. Evaluation of various apparent diffusion coefficient measurement techniques in pre-operative staging of early cervical carcinoma // *Eur. J. Radiol.* – 2019. – Vol. 118. – P. 101–106.

97. Mori, N., Mugikura, S., Takasawa, C. [et al.]. Peritumoral apparent diffusion coefficients for prediction of lymphovascular invasion in clinically node-negative invasive breast cancer // *Eur. Radiol.* – 2016. – Vol. 26 (2). – P. 331–339.

98. Mori, T., Hosokawa, K., Sawada, M. [et al.]. Neoadjuvant weekly carboplatin and paclitaxel followed by radical hysterectomy for locally advanced cervical cancer: long-term results // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2010. – Vol. 20 (4). – P. 611–616.

99. NCCN guidelines panel. Cervical Cancer. Version 3.2019. – URL: (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23259425>) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.2018. – Дата обращения 24.01.2021. – Текст: электронный.

100. Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration: Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials // *Eur. J. Cancer.* – 2003. – Vol. 39 (17). – P. 2470–2486.

101. Nguyen, V.T., Winterman, S., Playe, M. [et al.]. Dose-Intense Cisplatin-Based Neoadjuvant Chemotherapy Increases Survival in Advanced Cervical Cancer: An Up-to-Date Meta-Analysis // *Cancers (Basel.)*. – 2022. – Vol. 14 (3). – P. 842.

102. Olawaiye, A.B., Baker, T.P., Washington, M.K., Mutch, D.G. The new (Version 9) American Joint Committee on Cancer tumor, node, metastasis staging for cervical cancer // *Cancer J. Clin.* – 2021. – Vol. 71 (4). – P. 287–298.

103. Pang, S.S., Murphy, M., Markham, M.J. Current Management of Locally Advanced and Metastatic Cervical Cancer in the United States // *JCO Oncol. Pract.* – 2022. – Vol. 18 (6). – P. 417–422.

104. Park, J.J., Kim, C.K., Park, S.Y. [et al.]. Value of diffusion-weighted imaging in predicting parametrial invasion in stage IA2-IIA cervical cancer // *Eur. Radiol.* – 2014. – Vol. 24 (5). – P. 1081–1088.

105. Perniola, G., Fischetti, M., Tomao, F. [et al.]. Evaluation of Parametrial Status in Locally Advanced Cervical Cancer Patients after Neoadjuvant Chemotherapy: A Prospective Study on Diagnostic Accuracy of Three-Dimensional Transvaginal Ultrasound // *Oncology.* – 2020. – Vol. 98 (9). – P. 603–611.

106. Pinkavova, I., Fischerova, D., Zikan, M. [et al.]. Transrectal ultrasound and magnetic resonance imaging in the evaluation of tumor size following neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 42 (6). – P. 705–712.

107. Plimack, E.R., Hoffman-Censits, J.H., Viterbo, R. [et al.]. Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin is safe, effective, and efficient neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response and toxicity // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32 (18). – P. 1895–1901.

108. Ramirez, P.T., Frumovitz, M., Pareja, R. [et al.]. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 379 (20). – P. 1895–1904.

109. Rose, P.G., Bundy, B.N., Watkins, E.B. [et al.]. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340 (15). – P. 1144–1153.

110. Rose, P.G., Java, J.J., Whitney, C.W. [et al.]. Locally advanced adenocarcinoma and adenosquamous carcinomas of the cervix compared to squamous cell carcinomas of the cervix in gynecologic oncology group trials of cisplatin-based chemoradiation // *Gynecol. Oncol.* – 2014. – Vol. 135 (2). – P. 208–212.

111. Rotman, M., Sedlis, A., Piedmonte, M.R. [et al.]. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2006. – Vol. 65 (1). – P. 169–176.

112. Rydzewska, L., Tierney, J., Vale, C.L., Symonds, P.R. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – Vol. 12 (12). – Abstr. CD007406.
113. Sala, P., Marchiole, P., Cittadini, G. [et al.]. Is magnetic resonance imaging useful in early evaluation of women on neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer? // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 33 (1). – P. 31–36.
114. Salib, M.Y., Russell, J.H.B., Stewart, V.R. [et al.]. 2018 FIGO Staging Classification for Cervical Cancer: Added Benefits of Imaging // *Radiographics.* – 2020. – Vol. 40 (6). – P. 1807–1822.
115. Salihi, R., Leunen, K., Moerman, P. [et al.]. Neoadjuvant weekly paclitaxel-carboplatin is effective in stage I–II cervical cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2017. – Vol. 27 (6). – P. 1256–1260.
116. Salvo, G., Odetto, D., Saez Perrotta, M.C. [et al.]. Measurement of tumor size in early cervical cancer: an ever-evolving paradigm // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2020. – Vol. 30 (8). – P. 1215–1223.
117. Seamon, L.G., Java, J.J., Monk, B.J. [et al.]. Impact of tumour histology on survival in advanced cervical carcinoma: An NRG Oncology/Gynaecologic Oncology Group Study // *Br. J. Cancer.* – 2018. – Vol. 118 (2). – P. 162–170.
118. Sedlis, A., Bundy, B.N., Rotman, M.Z. [et al.]. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynecologic Oncology Group Study // *Gynecol. Oncol.* – 1999. – Vol. 73 (2). – P. 177–183.
119. Seki, H., Azumi, R., Kimura, M., Sakai, K. Stromal invasion by carcinoma of the cervix: assessment with dynamic MR imaging // *AJR.* – 1997. – Vol. 168 (6). – P. 1579–1585.
120. Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E., Jemal, A. Cancer statistics, 2022 // *CA. Cancer J. Clin.* – 2022. – Vol. 72 (1). – P. 7–33.
121. Simon, R., Norton, L. The Norton-Simon hypothesis: designing more effective and less toxic chemotherapeutic regimens // *Nat. Clin. Pract. Oncol.* – 2006. – Vol. 3 (8). – P. 406–407.

122. Singh, N., Arif, S. Histopathologic parameters of prognosis in cervical cancer – a review // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2004. – Vol. 14 (5). – P. 741–750.
123. Singh, R.B., Chander, S., Mohanti, B.K. [et al.]. Neoadjuvant chemotherapy with weekly paclitaxel and carboplatin followed by chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma: a pilot study // *Gynecol. Oncol.* – 2013. – Vol. 129. – P. 124–128.
124. Song, J., Hu, Q., Huang, J. [et al.]. Combining tumor size and diffusion-weighted imaging to diagnose normal-sized metastatic pelvic lymph nodes in cervical cancers // *Acta Radiol.* – 2019. – Vol. 60 (3). – P. 388–395.
125. Song, J., Hu, Q., Ma, Z., Zhang, J., Chen, T. Value of diffusionweighted and dynamic contrast-enhanced MR in predicting parametrial invasion in cervical stromal ring focally disrupted stage IB-IIA cervical cancers // *Abdom. Radiol. (NY).* – 2019. – Vol. 44 (9). – P. 3166–3174.
126. Soutter, W.P., Hanoch, J., Gornall, R.J. [et al.]. Pre-treatment tumor volume in cervical cancer as a predictor of survival: assessment using endovaginal and external coil magnetic resonance imaging // *BJOG.* – 2004. – Vol. 111 (7). – P. 741–747.
127. Steiner, A., Narva, S., Rinta-Kiikka, I. [et al.]. Diagnostic efficiency of whole-body 18F-FDG PET/MRI, MRI alone, and SUV and ADC values in staging of primary uterine cervical cancer // *Cancer Imaging.* – 2021. – Vol. 21 (1). – P. 16.
128. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L. [et al.]. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *Cancer J. Clin.* – 2021. – Vol. 71 (3). – P. 209–249.
129. Tanioka, M., Yamaguchi, S., Shimada, M. [et al.]. Cisplatin with dose-dense paclitaxel before and after radical hysterectomy for locally advanced cervical cancer: a prospective multicenter phase II trial with a dose-finding study // *Med. Oncol.* – 2017. – Vol. 34 (8). – P. 134.
130. Teke, F., Yöney, A., Teke, M. [et al.]. Evaluation of outcome and prognostic factors in 739 patients with uterine cervix carcinoma: a single institution experience // *Contemp. Oncol. (Pozn.).* – 2015. – Vol. 19 (2). – P. 130–136.
131. Tierney, J. Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced

cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomized trials // *Eur. J. Cancer.* – 2003. – Vol. 39 (17). – P. 2470–2486.

132. Torfs, S., Cadron, I., Amant, F. [et al.]. Evaluation of paclitaxel/carboplatin in a dose dense or weekly regimen in 66 patients with recurrent or primary metastatic cervical cancer // *Eur. J. Cancer.* – 2012. – Vol. 48 (9). – P. 1332–1340.

133. Verleye, L., Van Limbergen, E., Jobsen, J. [et al.]. Chemoradiation for locally advanced cervical cancer in Europe: First results of a radiotherapy quality assurance project within the EORTC 55994 trial. Communication at the 16th International meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), Belgrade, Serbia, October 11–14, 2009.

134. Vincens, E., Balleyguier, C., Rey, A. [et al.]. Accuracy of magnetic resonance imaging in predicting residual disease in patients treated for stage IB2/II cervical carcinoma with chemoradiation therapy: correlation of radiologic findings with surgicopathologic results // *Cancer.* – 2008. – Vol. 113 (8). – P. 2158–2165.

135. Wagner-Larsen, K.S., Lura, N., Salvesen, Ø. [et al.]. Interobserver agreement and prognostic impact for MRI-based 2018 FIGO staging parameters in uterine cervical cancer // *Eur. Radiol.* – 2022. – Vol. 32 (9). – P. 6444–6455.

136. Walboomers, J.M., Jacobs, M.V., Manos, M.M. [et al.]. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide // *Pathol.* – 1999. – Vol. 189 (1). – P. 12–19.

137. Whitney, C.W., Sause, W., Bundy, B.N. [et al.]. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17 (5). – P. 1339–1348.

138. Winfield, J.M., Orton, M.R., Collins, D.J. [et al.]. Separation of type and grade in cervical tumours using non-mono-exponential models of diffusion-weighted MRI // *Eur. Radiol.* – 2017. – Vol. 27 (2). – P. 627–636.

139. Woo, S., Atun, R., Ward, Z.J. [et al.]. Diagnostic performance of conventional and advanced imaging modalities for assessing newly diagnosed cervical

cancer: systematic review and meta-analysis // *Eur. Radiol.* – 2020. – Vol. 30 (10). – P. 5560–5577.

140. Woo, S., Suh, C.H., Kim, S.Y., Cho, J.Y., Kim, S.H. Magnetic resonance imaging for detection of parametrial invasion in cervical cancer: an updated systematic review and meta-analysis of the literature between 2012 and 2016 // *Eur. Radiol.* – 2018. – Vol. 28 (2). – P. 530–541.

141. Wu, C.C., Lee, R.C., Chang, C.Y. Prediction of Lymphovascular Invasion in Rectal Cancer by Preoperative CT // *AJR.* – 2013. – Vol. 201 (5). – P. 985–992.

142. Xiao, M., Yan, B., Li, Y. [et al.]. Diagnostic performance of MR imaging in evaluating prognostic factors in patients with cervical cancer: a meta-analysis // *Eur. Radiol.* – 2020. – Vol. 30 (3). – P. 1405–1418.

143. Xie, X., Song, K., Cui, B. [et al.]. A comparison of the prognosis between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in stage IB-IIA cervical cancer // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 23 (3). – P. 522–531.

144. Yamashita, Y., Baba, T., Baba, Y. [et al.]. Dynamic contrast-enhanced MR imaging of uterine cervical cancer: pharmacokinetic analysis with histopathologic correlation and its importance in predicting the outcome of radiation therapy // *Radiology.* – 2000. – Vol. 216 (3). – P. 803–809.

145. Yang, X., Ren, H., Fu, J. Combinations of radiotherapy with immunotherapy in cervical cancer // *J. Cancer.* – 2022. – Vol. 13 (5). – P. 1480–1489.

146. Yessaian, A., Magistris, A., Burger, R.A., Monk, B.J. Radical hysterectomy followed by tailored postoperative therapy in the treatment of stage IB2 cervical cancer: feasibility and indications for adjuvant therapy // *Gynecol. Oncol.* – 2004. – Vol. 94 (1). – P. 61–66.

147. Yokoi, E., Mabuchi, S., Takahashi, R. [et al.]. Impact of histological subtype on survival in patients with locally advanced cervical cancer that were treated with definitive radiotherapy: adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma versus squamous cell carcinoma // *J. Gynecol. Oncol.* – 2017. – Vol. 28 (2). – Adstr. e19.

148. Zanetta, G., Lissoni, A., Gabriele, A. [et al.]. Intense neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and epirubicin for advanced or bulky cervical and vaginal adenocarcinoma // *Gynecol. Oncol.* – 1997. – Vol. 64 (3). – P. 431–435.

149. Zhou, Y., Rassy, E., Coutte, A. [et al.]. Current Standards in the Management of Early and Locally Advanced Cervical Cancer: Update on the Benefit of Neoadjuvant/Adjuvant Strategies // *Cancers.* – 2022. – Vol. 14 (10). – P. 2449.

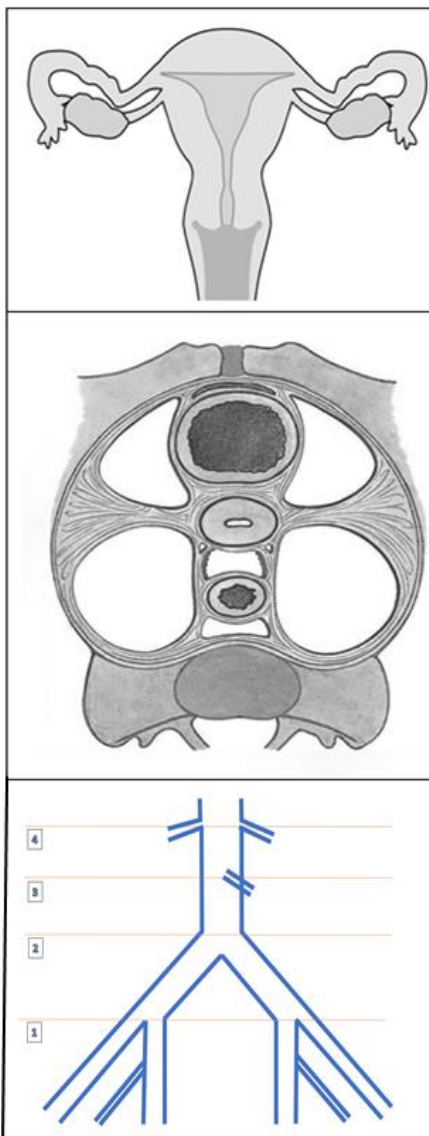
Протокол МРТ-заключения

(разработан для описания МРТ-исследования малого таза для первичного стадирования РШМ и оценки эффекта проведенного лечения)

Клинические данные:

Методика: Т2-ВИ, ДВИ, КУ

Цель исследования: оценка распространенности (первичное исследование)/оценка эффекта неoadьювантного лечения. Сравнение с г.



1. **Локализация опухоли:** (передняя/задняя губа; опухоль полностью выполняет ШМ)
 Характер роста (экзофитный/эндофитный/смешанный)
 Структура опухоли: однородная/неоднородная/с зонами некроза или изъязвлением
 Размеры опухоли: (мм) (ВхШхД) (Ser. Im.)
 Глубина стромальной инвазии: (измерение в мм)
2. **Распространение опухоли:**
Проксимально:
 Распространение на тело матки: (нет; есть)
 Маточные трубы, яичники не вовлечены.
Дистально:
 - Своды влагалища интактны/вовлечены/проследить отчетливо не удается (нельзя исключить инвазию)
 - Стенки влагалища (интактны/инвазия до уровня/3)
 - Мягкие ткани вульвы без особенностей
Параметрий:
 - боковые параметрии
 - передний и задний параметрии
 - стенки таза
Распространение на другие органы:
 - тазовая брюшина
 - мочевого пузыря (поверхностная/глубокая инвазия, наличие внутрипросветного компонента, свищей) и уретра
 - мочеточники (интактны/вовлечены/проходят по периферии)
 - прямая кишка/петли тонкой кишки
3. **Лимфатические узлы:**
 - размеры, контуры, структура (измененный/неизмененный/susp)
4. **Поражение костей** (есть/нет)
5. **Свободная жидкость** (есть/нет)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: МР-картина Са шейки матки/Оценка по шкале RECIST 1.1 (с указанием процентов).