

На правах рукописи

**МАМОНТОВА
АННА СЕРГЕЕВНА**

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ 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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук,
профессор

Берлев Игорь Викторович

доктор медицинских наук,
профессор

Мищенко Андрей Владимирович

Официальные оппоненты:

Максимов Сергей Янович – доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», заведующий отделением онкогинекологии (г. Санкт-Петербург)

Рубцова Наталья Алефтиновна – доктор медицинских наук, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая отделом лучевой диагностики (г. Москва)

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2023 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.033.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68) и на сайте <http://www.niioncologii.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.1.033.01,
доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 [Sung H. et al., 2021]. Несмотря на наличие эффективных программ профилактики, скрининга и лечения РШМ на ранних стадиях, на сегодняшний день в общемировой популяции заболевание диагностируется в местнораспространенной или генерализованной формах.

Выбор тактики лечения больных РШМ определяется стадией заболевания. В обновленной в 2018 году классификации Международной федерации 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) [Salib M.Y. et al., 2020]. При этом МРТ считается одним из основных методов не только оценки распространения опухоли, но и выявления возможных прогностических факторов, влияющих на выживаемость.

Возможными радикальными вариантами лечения местнораспространенных форм РШМ (МРРШМ) являются хирургический метод и лучевая терапия [Landoni F. et al., 2017]. Стандартным подходом к лечению пациенток с IA-IB2 стадиями РШМ считается хирургический метод. При более распространенных формах заболевания возрастает роль химиолучевой терапии (ХЛТ), которая, по данным исследований, является наиболее эффективной при ПА-IVA стадиях [Guimaraes Y.M. et al., 2022]. Однако на сегодняшний день выбор оптимальной тактики лечения больных РШМ IB2-IVB стадии является дискуссионным. Отсутствие общепризнанного стандарта лечения данной категории пациенток связано с относительно сопоставимыми результатами как хирургического, так и химиолучевого лечения. Более того, существуют предпосылки к улучшению результатов хирургического подхода посредством применения неоадьювантной химиотерапии (НАХТ), а также химиолучевого лечения путем дополнения его иммунотерапией [Yang X. et al., 2022; Zhou Y. et al., 2022].

Одним из ключевых моментов в лечении пациенток IB2-IVB стадии РШМ является определение ответа опухоли на проводимое консервативное лечение, что позволяет своевременно выявить прогностически неблагоприятные группы больных. 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 РШМ [Wagner-Larsen K.S. et al., 2022]. Кроме того, МРТ широко применяется на дооперационном этапе для мониторинга эффекта проведенного неоадьювантного лечения, предоставляя данные о клиническом ответе опухоли и основных прогностических факторах. Таким образом становится возможным определение дальнейшей тактики лечения пациенток.

Помимо стандартных импульсных последовательностей, дополнительное использование прицельных высокоразрешающих последовательностей, диффузионно-

взвешенных изображений (ДВИ) и серий с контрастным усилением позволяет повысить диагностические показатели метода [Рубцова Н.А. с соавт., 2011; Feng Y. et al., 2020]. 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 неoadьювантной терапии в сравнении с данными патоморфологического исследования [Xiao M. et al., 2020]. В свою очередь, это может стать причиной некорректной интерпретации клинического ответа опухоли на терапию и неоптимального выбора дальнейшей тактики лечения пациенток. Кроме того, данные различных мета-анализов сообщают о неоднозначных выводах относительно результатов МРТ в предоперационной оценке и других прогностических факторов, значимо влияющих на выживаемость больных (глубина стромальной инвазии, статус лимфатических узлов (ЛУ), клинический ответ опухоли и др.). Одним из таких 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 [Cheon H. et al., 2017; Li, X. Et al., 2021].

Что касается определения тактики лечения пациенток с РШМ IB2-IB3 стадии, то существующие рекомендации являются в меру противоречивыми: единого мнения о том, возможно ли улучшение прогноза заболевания после применения НАХТ, не существует. Ранее опубликованный мета-анализ шести рандомизированных клинических исследований [Rydzevska L. et al., 2012] и исследование Международной онкогинекологической группы (GOG) [Eddy G.L. et al., 2013] сообщали о снижении частоты метастазирования в лимфатические узлы и параметральной инвазии, тем самым улучшая показатели выживаемости без прогрессирования. При этом они не смогли продемонстрировать преимущество в показателях общей выживаемости.

Вместе с тем результаты мета-анализа, опубликованного в 2020 году, отразили превосходство в показателях безрецидивной выживаемости (БРВ) в группе с сочетанной химиолучевой терапией, по сравнению с НАХТ, и последующим хирургическим лечением и отсутствием различий в показателях общей выживаемости у пациенток с МРРШМ [Marchetti C. et al., 2020].

На сегодняшний день существуют предпосылки к повышению эффективности хирургического лечения за счет применения неoadьювантной химиотерапии в интенсифицированном режиме. Большинство немногочисленных клинических исследований о применении интенсифицированной НАХТ при РШМ ограничено небольшой выборкой пациенток [Nguyen V.T. et al., 2022; Gadducci A. et al., 2017; Tanioka M. et al., 2017]. Однако на основании уже этих данных получены выводы о высокой частоте полных и частичных патологических ответов опухоли, а также об удовлетворительной переносимости, что совместно с применением последующего хирургического или лучевого лечения позволяет обеспечить улучшение непосредственных и отдаленных результатов.

Таким образом, неоднозначность вышеизложенных вопросов повышает значимость проблемы и объясняет высокую степень актуальности изучения вопроса оценки эффективности применения неoadьювантной химиотерапии в интенсифицированном режиме при лечении больных РШМ IB2-IB3 стадии по данным магнитно-резонансной томографии.

Цель исследования

Повышение эффективности неoadьювантного лечения рака шейки матки IB2-IB3 стадии в интенсифицированном режиме на основе использования мультипараметрической магнитно-резонансной томографии.

Задачи исследования

1. Повысить точность оценки клинического ответа на неoadьювантную 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-IB3 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 лимфоваскулярной инвазии (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: гипervasкулярный 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-IB3 стадий, 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 IB2-IIВ стадии как альтернативе стандартному лечению МРРШМ.

Методология и методы исследования

Настоящая научно-квалификационная работа является проспективно-ретроспективным когортным нерандомизированным одноцентровым исследованием. Выполнение 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 больных раком шейки матки IB2-IIВ стадий. На основании проанализированных данных был составлен план диссертационного исследования. В научно-квалификационную работу были включены данные о 120 пациентках с РШМ IB2-IIВ стадий, 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 неоадьювантной химиотерапии в интенсифицированном режиме у больных РШМ IB2-IIВ 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 всех пациенток. 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

Научные положения диссертации соответствует специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия по пунктам 5 и 10; 3.1.25. Лучевая диагностика по пунктам 1, 3, 4, 5. (медицинские науки)

Структура и объем 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.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования. С апреля 2016 по ноябрь 2019 года на базе научного отделения онкогинекологии и научного отделения диагностической и интервенционной радиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России в исследование было включено 120 пациенток с морфологически верифицированным раком шейки матки IB2-IVB стадии (FIGO, 2018)/T1B2-T2bN0M0 (TNM, 2016), возрастной категории от 18 до 70 лет; функциональный статус по ECOG ≤ 1 ; с отсутствием противопоказаний для выполнения магнитно-резонансной томографии, а также химиотерапии и хирургического лечения.

Протоколы клинического исследования одобрены этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России (№ 5/200 от 21.11.2019 г.).

Распределение пациенток по стадиям 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)
IVB	T2bN0M0	64 (53,33)
Всего		120 (100,0)

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.

По данным морфологического исследования, у большинства больных был выявлен плоскоклеточный рак – 102 человека (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.

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.

Каждая пациентка получила 3 курса НАХТ по одной из предложенных схем с интервалом в 10–14 дней (схема «АР» – цисплатин в дозе 75 мг/м², доксорубицин в дозе 35 мг/м² и схема «ТР» – 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.

При достижении объективного клинического ответа опухоли (полный регресс, частичный регресс и стабилизация процесса для IB2-IIA2 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) преимущественно лапаротомным доступом. В дальнейшем при наличии факторов риска прогрессирования пациенткам проводилось послеоперационное лечение: сочетанная ХЛТ (дистанционная

лучевая терапия (ДЛТ) в сочетании с внутривенной ЛТ на брахитерапевтическом аппарате m.Selectron-HDR).

В случае недостижения объективного клинического ответа (стабилизация для ПВ стадии, прогрессирование по критериям RECIST 1.1), зарегистрированного у 21 пациентки (17,5%), в дальнейшем проводился курс химиолучевой терапии по радикальной программе (ДЛТ в сочетании с внутривенной 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). Схематический дизайн исследования представлен на рисунке 1.

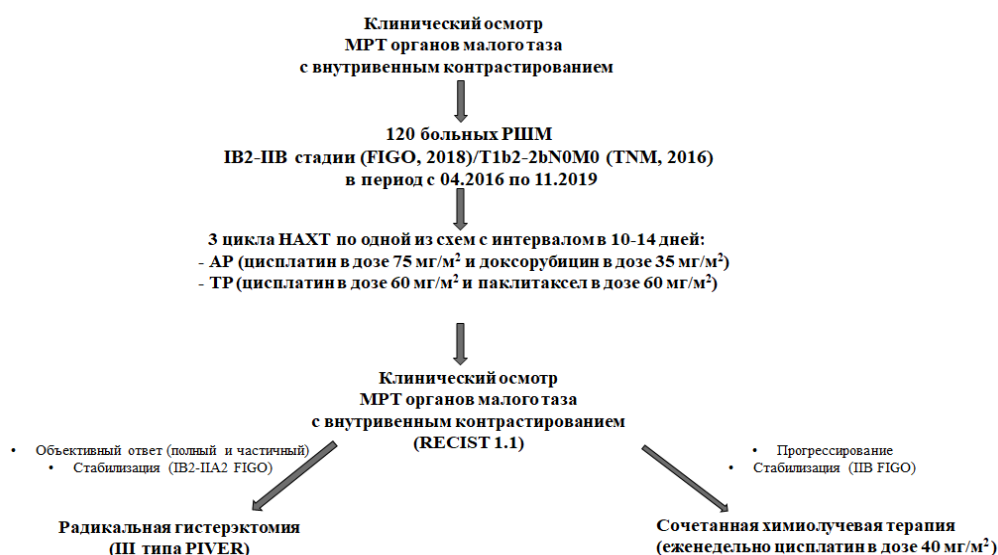


Рисунок 1 - Схематический дизайн исследования

Для оценки патоморфологического ответа в исследовании применялась стандартная классификация, включающая 3 варианта ответа опухоли на лечение:

- полный патоморфологический ответ (ypCR) – отсутствие инвазивных опухолевых элементов в материале;
- отсутствие патоморфологического ответа – при отсутствии объективных изменений в опухолевой ткани после лекарственной терапии;
- частичный патоморфологический ответ – объективные изменения в опухоли разной степени выраженности без какой-либо градации.

В дальнейшем каждые 3–5 месяцев с целью оценки непосредственных и отдаленных результатов лечения проводились клинический осмотр, МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием, компьютерная томография органов грудной и брюшной полостей с внутривенным контрастированием. Также для оценки отдаленных результатов была набрана группа больных РШМ, не получавших интенсифицированную НАХТ: 25 человек IB2-IB3 стадии (T1b2N0M0), получивших стандартное хирургическое лечение в период с ноября 2009 по август 2019 года и 44 пациентки ПВ стадии (T2N0M0), которым проводилась ХЛТ по стандартной программе в период с января 2013 по июнь 2018 года. Для сравнительной оценки БРВ с построением кривых дожития был проведен анализ между данными группами пациенток и группами пациенток аналогичных стадий, которые получили интенсифицированную НАХТ с последующим хирургическим или химиолучевым лечением.

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 неoadъювантного лечения). 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 иньектора.

Основой для протокола сканирования органов малого таза при РШМ в нашем исследовании являлись обновленные рекомендации, утвержденные Европейским обществом урогенитальной радиологии (ESUR) (2018) [Manganaro L. et al., 2021]. В протокол сканирования были включены следующие импульсные последовательности: обзорные T2-ВИ без подавления сигнала от жировой ткани в трех ортогональных проекциях (сагиттальной, корональной и аксиальной); T1-ВИ, разметка которых в аксиальной плоскости всегда повторяла полученные ранее обзорные T2-ВИ; прицельные T2-ВИ высокого разрешения в двух плоскостях, ориентированных строго перпендикулярно и параллельно длинной оси шейки матки; диффузионно-взвешенные изображения с применением двух b-факторов (50 мм²/с и 800 мм²/с).

С целью повышения эффективности метода магнитно-резонансной томографии при оценке изменений после проведенного неoadъювантного 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). Для сравнения в 22 исследованиях (18,3%) прицельные ДВИ не были включены в протокол сканирования.

Совместно с прицельными ДВИ в 98 протоколах сканирования (81,7%) было применено также динамическое контрастное усиление (ДКУ), 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. ДКУ выполнялось с помощью автоматического иньектора 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. 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 неизмененных тканях, с помощью ROI, площадью до 0,5 см³ (размером не менее 15 пикселей). Общее время сканирования составляло 25–30 минут.

Методы статистической обработки результатов исследования. 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 отличается от нормального, использовали 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 $p < 0,05$).

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), значения которой были сопоставлены с экспертной шкалой, позволяющей оценить качество модели.

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. Различия сравниваемых величин в настоящем исследовании считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 120 больных, получивших интенсифицированную НАХТ, 99 пациенткам был выполнен хирургический этап лечения; в дальнейшем было проведено сопоставление размеров резидуальной опухоли, глубины стромальной инвазии и параметральной инвазии 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 результаты в данной подгруппе не представилось возможным.

Оценка размера резидуальной опухоли после интенсифицированной неоадьювантной терапии по данным МРТ. 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 до 90 мм (средний размер – $40,95 \pm 10,80$ мм). После проведенной интенсифицированной НАХТ размеры резидуальной опухоли, по МР-данным, варьировали от 0 до 70 мм (средний размер составил $23,93 \pm 14,49$ мм). Между показателями отмечена значимая ($p < 0,0001$) положительная сильная корреляция $r = 0,875$, что говорит о существенной линейной связи между данными показателями (рисунок 2). 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. Из 99 прооперированных пациенток у 19 (15,8%) размеры резидуальной опухоли, по данным МРТ и патоморфологического исследования, полностью совпали.

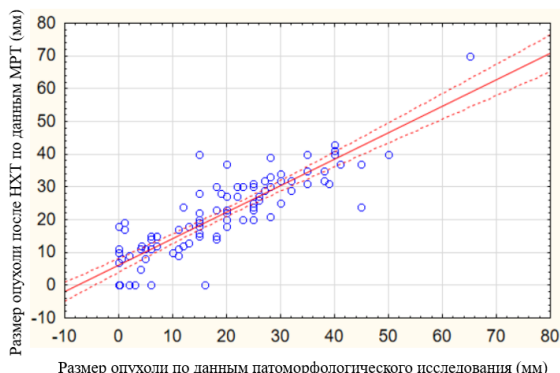


Рисунок 2 – Диаграмма рассеяния показателя «размер опухоли» после НАХТ, по данным патоморфологического исследования (мм) и по данным МРТ (мм)

Также была проведена оценка «погрешности» измерения при сопоставлении размеров резидуальной опухоли по данным патоморфологического исследования и МРТ данным. Согласно полученным результатам, «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.

Оценка глубины инвазии опухоли в строму шейки матки после интенсифицированной неоадьювантной 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 пациенток 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.

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

Между показателями существует значимая ($p < 0,0001$) положительная сильная корреляция – $r = 0,832$, что говорит о существенной линейной связи между показателями (рисунок 3). 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.

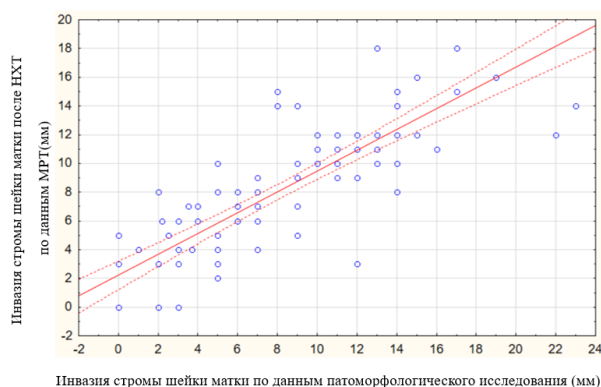


Рисунок 3 – Диаграмма рассеяния показателей «глубина инвазии стромы шейки матки» после НАХТ (по данным МРТ и патоморфологического исследования)

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 (протокол 1) и стандартный протокол без добавления прицельных ДВИ и ДКУ (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 2).

Таблица 2 – 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 2, 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: $R^2=0,57$, это 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 4).

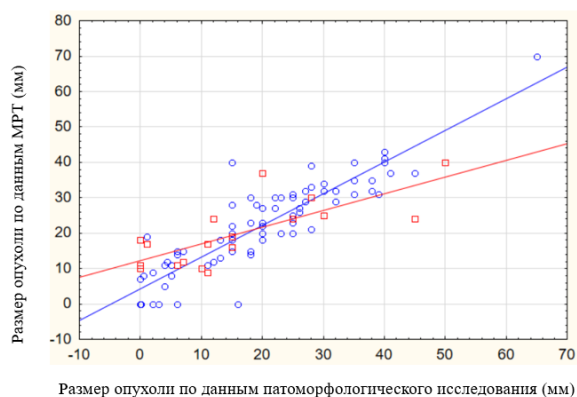


Рисунок 4 – Корреляция значений размера резидуальной опухоли, измеренного по данным МРТ и патоморфологического исследования в зависимости от протокола сканирования (синий цвет – протокол 1, красный цвет – протокол 2)

Из диаграммы на рисунке 4 видно, что угол наклона линии регрессии для протокола 1 ближе к значениям патоморфологического исследования, чем угол наклона линии регрессии, соответствующей протоколу 2.

Оценка распространения опухоли на параметрий после интенсифицированной НАХТ по данным МРТ. До начала интенсифицированной НАХТ из 120 включенных в исследование пациенток у 64 (53,33%) были выявлены МР-признаки параметральной инвазии. После проведенного неoadьювантного 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, на которых отдельно были выделены значимые МР-критерии с оценкой их диагностической эффективности:

1.1. Сохраняющийся экстраорганный тканевой компонент (ЭТК) в параметрии (таблица 3). 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 (см. таблицу 3). Между показателями есть значимая взаимосвязь ($p = 0,041$).

2. Комплексный анализ ДВИ высокого разрешения ($b = 50, 800$), измеряемый коэффициент диффузии (ИКД)-карт и Т2-ВИ (ЭТК) (см. таблицу 3). Между показателями есть значимая взаимосвязь ($p = 0,001$).

3. Динамическое внутривенное контрастирование (см. таблицу 3). 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 3.

Как следует из показателей таблицы 3, комплексная оценка Т2-ВИ и ДВИ характеризуется наиболее высокими показателями специфичности и точности метода в сравнении с другими параметрами – 96,5% и 90,9% соответственно, при этом отмечается достаточно низкая чувствительность – 57,1%.

Таблица 3 – Диагностические показатели МР-признаков в определении параметральной инвазии после проведенной НАХТ

Параметр	ЭТК (Т2-ВИ)	ПИСК (Т2-ВИ)	ДВИ+ЭТК (Т2-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

Примечание: ЭТК – экстраорганный тканевой компонент; ПИСК – полное исчезновение стромального кольца; ИП – истинно положительные результаты; ИО – истинно отрицательные результаты; ЛО – ложноотрицательные результаты; ЛП – ложноположительные результаты; ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата.

При совместном использовании всех выделенных критериев параметральной инвазии после проведенной НАХТ было отмечено незначительное повышение чувствительности метода – до 71,4%, при этом показатели специфичности и точности остаются достаточно высокими – 95,1% и 88,9% соответственно.

Прогнозирование лимфоваскулярной инвазии параметрия после интенсифицированной НАХТ по данным МРТ. По результатам патоморфологического исследования, из 99 пациенток, получивших хирургическое лечение, у 11 (11,11%) была выявлена ЛВИ параметрия. У 2 из них (18,18%) первоначально была определена IV2 стадия (T1b2), у 2 (18,18%) – стадия 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 до 51 мм (среднее значение – 40,3 мм), размер резидуальной опухоли после интенсифицированной НАХТ – от 23 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 Т2-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 [Cheon H. et al., 2017; Han M. et al., 2012; Mori N. et al., 2016; Li X. et al., 2021], основными качественными МР-критериями, предполагающими ЛВИ параметрия, были выбраны:

1. Выраженная асимметрия параметральных сосудов (АПС) (таблица 4). Между показателями выявлена значимая взаимосвязь ($p=0,005$, точный критерий Фишера).

2. Отек параметральной клетчатки (ОПК) (см. таблицу 4). Между показателями есть значимая взаимосвязь ($p<0,001$, точный критерий Фишера).

3. Прямой контакт и инвазия стенки сосуда опухолью (ИССО). Следует отметить, что данный признак встречался у 60% пациенток с неоптимальным ответом опухоли на

интенсифицированную НАХТ (при сохраняющейся параметральной инвазии или в случае прогрессирования процесса с наличием вторично пораженных лимфатических узлов) (см. таблицу 4). Между показателями есть значимая взаимосвязь ($p=0,043$, точный критерий Фишера).

4. Расширение калибра сосудов параметрия (РКСП) (>3 мм) (см. таблицу 4). Между показателями есть значимая взаимосвязь ($p=0,001$, точный критерий Фишера).

Таблица 4 – Диагностические показатели МР-признаков в определении ЛВИ после проведенной НАХТ

Параметр	АПС	ОПК	ИССО	РКСП
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

Примечание: АПС – выраженная асимметрия параметральных сосудов; ОПК – отек параметральной клетчатки; ИССО – прямой контакт и инвазия стенки сосуда опухолью; РКСП – расширение калибра сосудов параметрия; ИП – истинно положительные результаты; ИО – истинно отрицательные результаты; ЛО – ложноотрицательные результаты; ЛП – ложноположительные результаты; ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата.

Из данных таблицы 4 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, использовался метод бинарной логистической регрессии. 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, выделенные предикторы значимо связаны с наступлением ЛВИ. Коэффициент детерминации – $R^2 = 40,8\%$. Информация о каждой переменной в модели представлена в таблице 5.

Таблица 5 – 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
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		

Примечание: ОПК – отек параметральной клетчатки; РКСП – расширение калибра сосудов параметрия.

Из таблицы 5 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 пациенток с ОПК риск наличия ЛВИ в 16,406 больше, чем у пациенток без ОПК.

Таким образом, была получена формула (1) 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 – расширение калибра сосудов параметрия.

Для исследования прогностической ценности полученной модели (1) и определения оптимального порога классификации был проведен ROC-анализ. ROC-кривая модели представлена на рисунке 5.

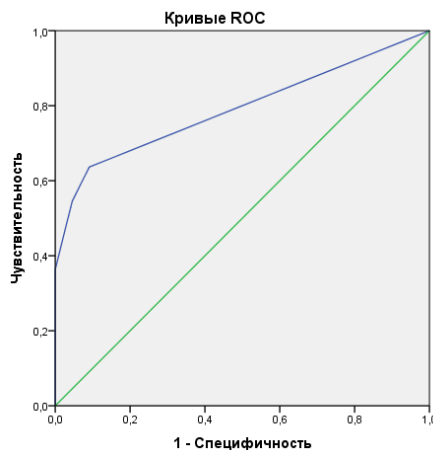


Рисунок 5 – ROC-кривая для модели

Площадь под полученной ROC-кривой составила $0,791 \pm 0,09$, что говорит о «хорошем» качестве математической модели (Трухачева Н.В., 2012), асимптотический 95% ДИ 0,611;0,972. По данным ROC-кривой был определен оптимальный порог классификации, $p=0,17$; при котором чувствительность и специфичность модели составляют 64% и 91% соответственно.

Таким образом, с помощью полученного уравнения логистической регрессии 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.

Анализ клиничко-патоморфологических и МР-данных, связанных с полным ответом опухоли на интенсифицированную НАХТ. 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 6).

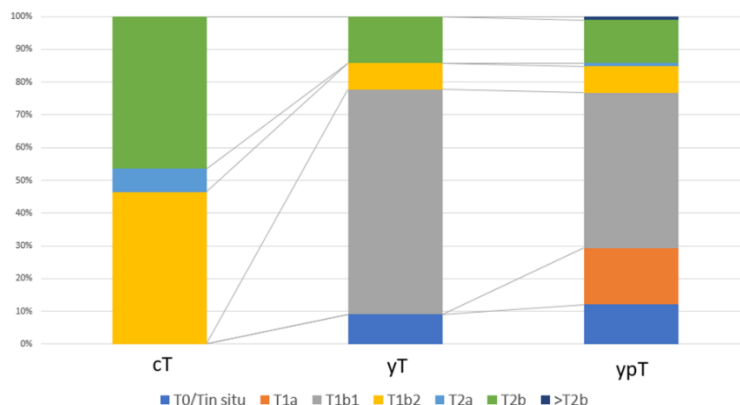


Рисунок 6 – Распределение пациенток по Т-категории в результате проведенного лечения

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

- прогрессирование зарегистрировано 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 выявлении метастатического поражения лимфатических узлов, а также других факторов риска прогрессирования по данным патоморфологического исследования (параметральной инвазии, положительного края резекции и др.) пациенткам проводилась сочетанная ХЛТ (ДЛТ в сочетании с внутритростной 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 возможности прогнозирования полного регресса опухоли на неоадьювантную интенсифицированную

химиотерапию было выполнено сопоставление различных количественных и качественных показателей, определяемых до начала лечения по клиническим данным и МРТ. В результате были выявлены статистически значимые различия между клиническим ответом опухоли на НАХТ и следующими показателями (таблица 6):

1. Размер первичной опухоли, $p=0,02$. Максимальный размер первичной опухоли в группе полного регресса был меньше, чем в группах с частичным регрессом, стабилизацией и прогрессирующим.

2. Параметральная инвазия, $p=0,007$. В группе полного регресса (12 человек), по данным МРТ, параметральная инвазия до начала лечения определялась только у двух человек (16,67%).

3. Паттерн контрастирования, $p=0,013$. При оценке динамических постконтрастных серий мы выделяли два паттерна раннего накопления парамагнетика (в течение 1–2 минут после введения контрастного вещества): 1 – гипervasкулярный (интенсивное гомогенное или гетерогенное контрастирование); 2 – гиповаскулярный (неинтенсивное накопление парамагнетика относительно неизменной стромы). В группе полного регресса у 11 из 12 человек (91,67%) отмечался первый (гипervasкулярный) паттерн контрастирования. В остальных группах преобладал второй (гиповаскулярный) паттерн контрастирования – 66,67%, 62,86% и 100,00% соответственно.

Таблица 6 – Распределение показателей в зависимости от клинического ответа

Показатель		Клинический ответ				p
		Полный регресс	Частичный регресс	Стабилизация	Прогрессирование	
Размер опухоли до НАХТ, мм	М±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	
Параметральная инвазия до НАХТ	Наличие	2 (16,67)	44 (63,77)	22 (62,86)	2 (50,00)	0,007
	Отсутствие	10 (83,33)	25 (40,54)	13 (37,31)	2 (50,00)	
Паттерн контрастирования до НАХТ	1	11 (91,67)	23 (33,33)	13 (37,14)	0 (0)	0,013
	2	1 (8,33)	46 (66,67)	22 (62,86)	4 (100,00)	

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, для группы полного регресса были характерны следующие признаки, определяемые до начала лечения: гипervasкулярный паттерн

контрастирования ($p=0,013$), меньший размер опухоли ($<30,00\pm 5,69$ мм) ($p=0,02$) и минимальное количество случаев с параметральной инвазией ($p=0,007$).

Анализ клинико-патоморфологических и МР-данных, связанных с потенциальным ответом опухоли на интенсифицированную НАХТ. В зависимости от полученного лечения после НАХТ все больные были разделены на две группы: больные, получившие хирургическое лечение (при объективном ответе опухоли), и больные, получившие химиолучевое лечение (при недостижении объективного ответа). В последующем было проведено сопоставление различных количественных и качественных показателей, определяемых до начала лечения по клиническим данным и МРТ. В результате были выявлены статистически значимые различия между типом полученного лечения после НАХТ и следующими показателями (таблица 7).

Таблица 7 – Распределение показателей в зависимости от вида полученного лечения

Показатель		Вид лечения		p
		ХЛТ	Хирургическое лечение	
Инвазия стромы до НАХТ, мм	М±SD, мм	16,24±4,67	14,36±5,17	0,045
	Кол-во, n	21	98	
Паттерн роста, n (%)	экзофитный	5 (23,8)	24 (24,2)	0,001
	смешанный	15 (71,4)	32 (32,3)	
	эндофитный	1 (4,8)	43 (43,4)	
Параметральная инвазия до НАХТ, n (%)	Отсутствие	4 (19,0)	48 (48,5)	0,015
	Наличие	17 (81,0)	51 (51,5)	

1. Глубина стромальной инвазии, $p=0,045$. В группе с ХЛТ: глубина инвазии стромы до начала интенсифицированной НАХТ была больше, чем у пациенток, которые получили хирургическое лечение.

2. Паттерн роста опухоли, $p=0,001$. В группе пациенток, получивших ХЛТ, преобладал смешанный паттерн роста опухоли; в группе пациенток, получивших хирургическое лечение, чаще встречался эндофитный тип.

3. Параметральная инвазия, $p=0,015$. В группе с ХЛТ преобладали случаи с исходной инвазией параметрия; в группе с хирургическим лечением 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 больных из группы ($p=0,015$).

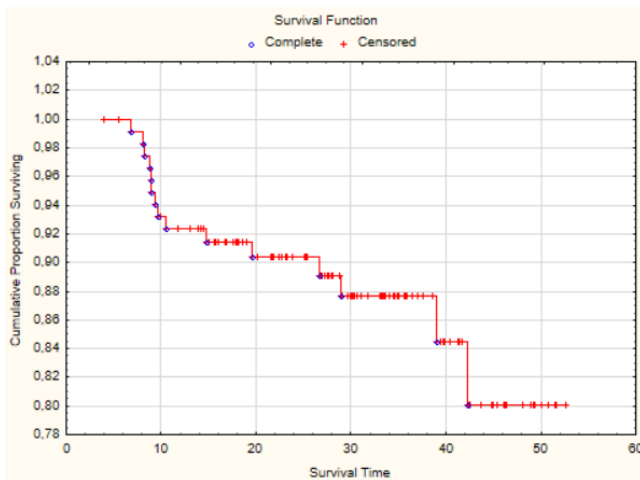
Анализ степени патоморфологического ответа опухоли. Степень патоморфологического ответа опухоли была определена у всех прооперированных пациенток, получивших интенсифицированную НАХТ ($n=99$). У 21 пациентки

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%).

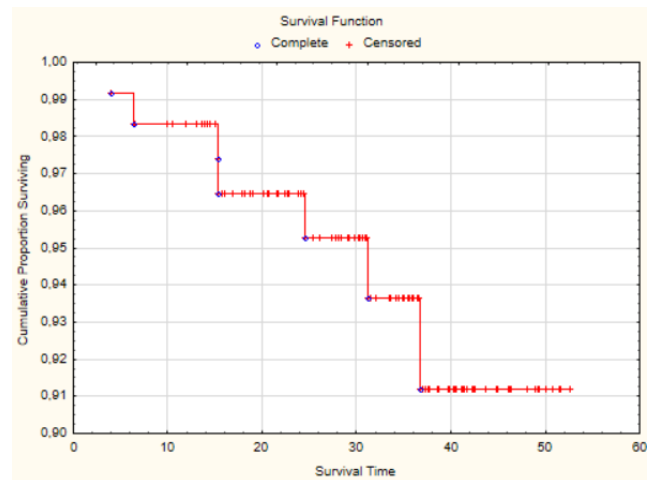
Оценка выживаемости пациенток с комбинированным лечением рака шейки матки. При анализе безрецидивной выживаемости пациенток, выявлено, что одногодичная и двухлетняя БРВ больных составила 92,5% и 90,84% соответственно. Трехлетняя и четырехлетняя БРВ – 89,17% и 87,5% соответственно. При этом медиана срока наблюдения составила 28,5 месяца (рисунок 7 а).

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

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 пациенток составили 94,2% и 93,4% соответственно. Медиана срока наблюдения за общей выживаемостью составила 31 месяц (рисунок 7 б).



а



б

Рисунок 7 – Безрецидивная выживаемость больных с МРРШМ (а);
общая выживаемость больных с МРРШМ (б)

Анализ факторов прогноза, влияющих на безрецидивную выживаемость пациенток. 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.

1. Анализ качественных и количественных факторов, полученных до начала интенсифицированной НАХТ. В ходе исследования было выявлено, что ни один из рассматриваемых нами прогностических факторов или МР-показателей значимо не был связан с рецидивом заболевания ($p > 0,05$): возраст, менопаузальный статус,

гистологический тип и степень дифференцировки опухоли, стадия по FIGO, паттерн роста опухоли, структура опухоли, стромальная инвазия (в третях и миллиметрах), инвазия тела матки и влагалища, параметральная инвазия, потенциальные МР-признаки ЛВИ, тип кинетической кривой, паттерн контрастирования при ДКУ, среднее значение ИКД.

2. Анализ факторов, полученных после интенсифицированной неoadъювантной химиотерапии и в результате патоморфологической оценки операционного материала. При анализе количественных критериев было выявлено, что безрецидивная выживаемость значимо зависела от:

– размера резидуальной опухоли и глубины стромальной инвазии после НАХТ по МР-данным ($p=0,004$ и $p=0,003$ соответственно). Максимальный размер резидуальной опухоли в группе с рецидивом был больше, чем в группе без рецидива (медиана – 33 мм и 22 мм соответственно). Глубина стромальной инвазии в группе с рецидивом была больше, чем в группе без рецидива (медиана – 14 мм и 9 мм соответственно);

– размера резидуальной опухоли по данным патоморфологического исследования ($p=0,032$). Максимальный размер резидуальной опухоли в группе с рецидивом был значимо больше, чем в группе без рецидива (медиана – 30 мм и 17 мм соответственно).

При построении регрессии Кокса для кривых дожития ни один из количественных показателей не был значимо связан с дожитием ($p>0,05$).

При исследовании базы данных в однофакторных моделях безрецидивной выживаемости пациенток по Каплану–Майеру после лечения по поводу РШМ IV2-IVB стадии (FIGO), порогового уровня значимости ($p<0,05$) достигли следующие качественные параметры:

- инвазия стенки влагалища после интенсифицированной НАХТ ($p=0,011$);
- отек параметральной клетчатки после интенсифицированной НАХТ ($p=0,014$);
- тип дальнейшего лечения после интенсифицированной НАХТ ($p=0,011$);
- параметральная инвазия по данным патоморфологического исследования ($p=0,011$) (рисунок 8).

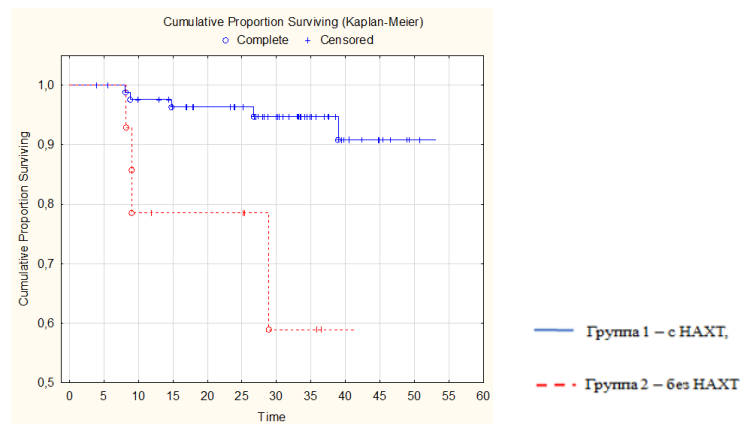


Рисунок 8 – Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от наличия параметральной инвазии по данным патоморфологического исследования (логранговый критерий, $p=0,011$)

Для определения наиболее значимых факторов была построена регрессионная модель Кокса при оценке безрецидивной выживаемости пациенток (таблица 8).

Таблица 8 – Регрессионный анализ Кокса прогностических факторов безрецидивной выживаемости пациенток после лечения МРРШМ

Показатель	B	Ст. Откл	B 95% нижн.	B 95% верхн.	t-значение	Wald тест	p	ОР	ОР 95% нижн.	ОР 95% верхн.
Лечение	-1,203	0,850	-2,869	0,462	-1,416	2,005	0,157	0,300	0,057	1,588
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: Ст.Отл. – стандартное отклонение; ОР – относительный риск.

При анализе безрецидивной выживаемости с применением регрессии Кокса у пациенток после проведенного лечения РШМ статистическую значимость сохранил фактор «параметральная инвазия по данным патоморфологического исследования» ($p=0,03$): пациентки с параметральной инвазией имели риск рецидива в 5,876 выше (ДИ=1,19–29,0), чем пациентки без нее.

При анализе влияния остальных качественных и количественных факторов, полученных по данным патоморфологического исследования и МРТ, значимо не были связаны с рецидивом заболевания следующие показатели ($p>0,05$): стромальная инвазия, гистологический тип опухоли, степень дифференцировки опухоли и степень лекарственного патоморфоза, стадия по FIGO (по данным патоморфологического заключения), отдельно N-категория, распространение на тело матки и влагалище, лимфоваскулярная инвазия, край резекции, а также тип кинетической кривой, паттерн контрастирования при ДКУ, среднее значение ИКД, разница средних значений ИКД до и после лечения в абсолютных числах и в процентах.

Определение моделей прогнозирования появления рецидива. С целью определения прогностической значимости различных предикторов, влияющих на безрецидивную выживаемость пациенток, а также для возможности стратификации пациенток в группы «благоприятного» или «неблагоприятного» прогноза был использован метод многофакторного анализа логистической регрессии.

Зависимой переменной являлся факт наличия рецидива у пациентки. В качестве потенциальных предикторов безрецидивной выживаемости рассматривались наиболее значимые МР-параметры, полученные с применением регрессии Кокса, а также другие прогностические факторы, выявленные по данным патоморфологического исследования

или МРТ. Результаты исследования взаимосвязи используемых параметров с фактом возникновения рецидива представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Результаты логистической регрессии

Переменные в уравнении	Оценка параметра В	Стандартная ошибка	Хи-квадрат Вальда	р	Отношение шансов Exp(B)	95% ДИ для EXP(B)	
						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	0,047	4,555	0,977	21,231
Константа	-5,955	1,734	11,787	,001	0,003		

Из таблицы 9 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 ($p=0,047$); при этом отношение шансов – 4,555 означает, что риск наступления рецидива также увеличивается в 4,5 раза. Используя представленные в таблице 9 данные, была рассчитана вероятность возникновения рецидива у пациентки, получившей лечение по поводу местнораспространенного РШМ, по формуле (2):

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

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

Результаты оценки калибрационной адекватности прогностического алгоритма, согласно тесту Хосмера–Лемешова, свидетельствовали об адекватности модели: $\chi^2= 10,3$, число степеней свободы = 2, а значимость полученной нами регрессионной модели имела высокий уровень ($p=0,006$). Для исследования прогностической ценности полученной модели (2) и определения оптимального порога классификации был проведен ROC-анализ (рисунок 9).

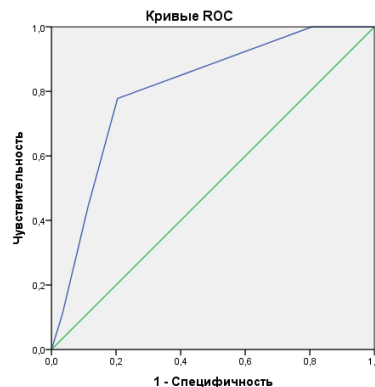


Рисунок 9 – ROC-кривая для модели (2)

Площадь под характеристической кривой была больше 0,8, что говорит об «очень хорошем» качестве математической модели, асимптотический 95% ДИ 0,67;0,95. По данным ROC-кривой, был определен оптимальный порог классификации $p=0,12$, при котором чувствительность и специфичность модели – 77,8% и 79,5% соответственно.

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.

Сравнительная оценка безрецидивной выживаемости между группами, получавшими и не получавшими интенсифицированную неoadъювантную 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 стадий (T2N0M0), которым проводилась химиолучевая терапия по стандартной программе в период с января 2013 по июнь 2018 года.

Был проведен сравнительный анализ показателей между группами пациенток IB2, IB3 и IB стадий (FIGO, 2018), которые получали интенсифицированную НАХТ – 109 человек (61,2%), и пациентками, которым было проведено только хирургическое лечение или ХЛТ по стандартной программе – 69 человек (38,8%). Общее количество больных – 178 человек. 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 значительно 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 БРВ – 75,4% и 73,9% соответственно. Медиана срока наблюдения за БРВ пациенток 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 10).

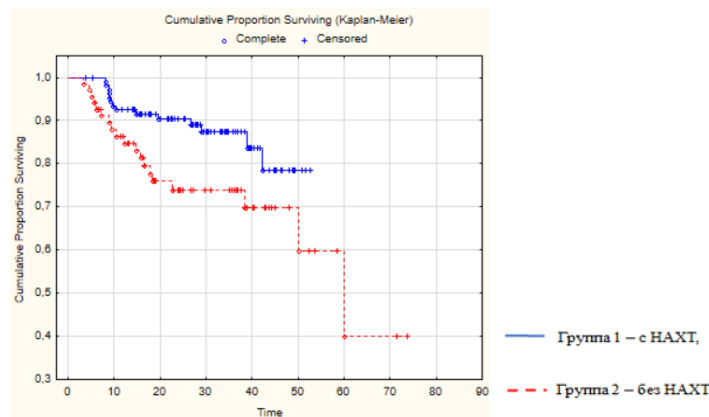


Рисунок 10 – Безрецидивная выживаемость больных в группах с НАХТ и без НАХТ IB2, IB3 и IB стадий (FIGO)

Таким образом, при сравнении кривых безрецидивной выживаемости у пациенток IB2, IB3 и IB стадия (FIGO) 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).

Таким образом, полученные в нашем исследовании результаты находятся в русле текущих тенденций, описанных в современных работах.

Достоверная визуализация резидуальной опухоли является основополагающим фактором при выборе дальнейшей тактики лечения пациенток с РШМ после проведенной НАХТ. МРТ позволяет достаточно точно оценить такие прогностические факторы как размер опухоли, глубина стромальной инвазии и параметральная инвазия после неoadьювантной терапии. Подробное сопоставление результатов МРТ и данных патоморфологического исследования, понимание причин несовпадения результатов является важным этапом для дальнейшей разработки индивидуального плана лечения для каждого пациента. Кроме того, полученные в нашем исследовании данные о достаточной достоверности модели прогнозирования риска наступления рецидива на основании патоморфологических данных позволяют в последующем обеспечить наиболее оптимальное наблюдение за пациентами в группах риска прогрессирования заболевания.

Применение интенсифицированной химиотерапии, по нашим данным, является оправданным в лечении РШМ IB2-IB стадия и может быть рекомендовано к применению в сочетании с последующим хирургическим лечением. Однако наиболее оптимальный эффект может быть достигнут при IB2-IB3 стадия, 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.

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 неoadьювантной химиотерапии в интенсифицированном режиме у больных РШМ IB2-IB3 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 неoadьювантную 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 прогностически неблагоприятных 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 IB2-IB3 стадией РШМ целесообразно применение интенсифицированной химиотерапии на неoadьювантном 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 об 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

БРВ – безрецидивная выживаемость
 ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения
 ДКУ – динамическое контрастное усиление
 ДЛТ – дистанционная лучевая терапия
 ИКД – измеряемый коэффициент диффузии
 ЛВИ – лимфоваскулярная инвазия

ЛТ – лучевая терапия

МРРШМ – местнораспространенный рак шейки матки

МРТ – магнитно-резонансная томография

НАХТ – неoadьювантная химиотерапия

РШМ – рак шейки матки

ХЛТ – химиолучевая терапия

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

ROC – Receiver Operator Characteristic (операционная характеристика приемника)

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Петрова, А.С., Смирнова, О.А., Мищенко, А.В., Берлев, И.В., Ульрих, Е.А., Мкртчян, Г.Б., Косичкина, А.Б., Нюганен, А.О. Магнитно-резонансная томография как основа современного подхода в диагностике и оценке эффекта лечения рака шейки матки (обзор литературы) // Медицинская визуализация. – 2019. – Т. 3. – С. 82–106.

2. Мамонтова, А.С., Смирнова, О.А., Гришко, П.Ю., Нюганен, А.О., Кулиш, А.В., Тятков, С.А., Гридасов, В.В., Багненко, С.С., Берлев, И.В., Мищенко, А.В. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в определении прогностических факторов рака шейки матки IV2-IVB стадий после неoadьювантной химиотерапии // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2022. – Т. 5, № 4. – С. 54–67.

3. Мамонтова, А.С., Смирнова, О.А., Нюганен, А.О., Абрамова, А.В., Багненко, С.С., Урманчеева, А.Ф., Ульрих, Е.А., Мищенко, А.В., Берлев, И.В. Результаты применения интенсифицированной неoadьювантной химиотерапии в лечении рака шейки матки IV2-IVB стадий // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2022. – Т. 18, № 4. – С. 85–97.

4. Оценка непосредственных и отдаленных результатов применения интенсифицированной неoadьювантной химиотерапии в лечении РШМ IV2-IVB стадии с помощью магнитно-резонансной томографии / А.С. Мамонтова, О.А. Смирнова, А.О. Нюганен, А. В. Абрамова, С. С. Багненко, А. Ф. Урманчеева, Е. А. Ульрих, А. В. Мищенко, И. В. Берлев // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68, № S3. – С. 223–224.

5. Отдаленные результаты неoadьювантной интенсифицированной химиотерапии местно-распространенного рака шейки матки / О.А. Смирнова, А.В. Абрамова, А.С. Мамонтова, Ю.Н. Трифанов, Н.Э. Бондарев, З.Н. Ибрагимов, О.Е. Лавринович, М.Г. Яковлева, В.А. Оганесян, Е.А. Ульрих, А.Ф. Урманчеева, Н.А. Микая, И.В. Берлев // VII Петербургский международный онкологический форум "Белые Ночи 2021": Тезисы форума. Материалы VII Петербургского международного онкологического форума, Санкт-Петербург, 21–27 июня 2021 года. – Санкт-Петербург: Вопросы онкологии, 2021. – С. 159.