

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ЛАЗЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ
ИМЕНИ О.К. СКОБЕЛКИНА»
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА**

На правах рукописи

ЗВЕЗДКИНА Елена Александровна

**ЛУЧЕВАЯ СЕМИОТИКА РЕЗУЛЬТАТОВ ТРАНСАРТЕРИАЛЬНОГО
ЛОКОРЕГИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ НОВООБРАЗОВАНИЙ
ЛЕКАРСТВЕННО НАСЫЩАЕМЫМИ МИКРОСФЕРАМИ**

3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор **Степанова Юлия Александровна**

доктор медицинских наук, профессор **Панченков Дмитрий Николаевич**

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| Введение | 4 |
| Глава 1. Диагностика новообразований печени и женской репродуктивной системы, оценка результатов лечения, возможности эндоваскулярных методов (обзор литературы) | 15 |
| 1.1. Общие тенденции, проблемы диагностики и лечения новообразований в России на текущий момент | 15 |
| 1.2. Параметры объективной оценки терапевтического эффекта в лечении новообразований, причины потенциальных ошибок, перспективы развития | 24 |
| 1.3. Диагностические методы и сроки динамического контроля при новообразованиях печени: текущее состояние вопроса | 37 |
| 1.4. Эндоваскулярные вмешательства при новообразованиях печени: особенности применения, возможные осложнения | 44 |
| 1.5. Диагностические методы и анализируемые параметры при новообразованиях шейки матки: текущее состояние вопроса | 57 |
| 1.6. Диагностические методы и анализируемые параметры при новообразованиях тела матки: текущее состояние вопроса | 63 |
| 1.7. Эндоваскулярные вмешательства при новообразованиях женской репродуктивной системы: особенности выполнения, причины неэффективности, осложнения | 72 |
| Глава 2. Материалы и методы исследования | 85 |
| 2.1. Общая характеристика клинического материала | 85 |
| 2.1.1. Общая характеристика пациентов, применяемых методов диагностики и лечения, дизайн исследования | 85 |
| 2.1.2. Общая характеристика процедуры трансартериального локорегионарного лечения, применяемой аппаратуры и изделий медицинского назначения | 90 |
| 2.1.3. Методы статистической обработки данных | 93 |
| 2.2. Детальная характеристика клинического материала | 94 |

| | |
|--|------------|
| 2.2.1. Детальная характеристика пациентов и диагностических протоколов при новообразованиях печени | 94 |
| 2.2.2. Детальная характеристика пациенток и диагностических протоколов при новообразованиях репродуктивной системы | 105 |
| Глава 3. Диагностические параметры, отражающие эффективность и безопасность трансартериальной локорегионарной терапии при новообразованиях печени..... | 116 |
| 3.1. Параметры объективной оценки терапевтического эффекта ТЛЛНМ: сопоставление контрольных диагностических обследований..... | 116 |
| 3.2. Особенности новообразований печени и их реакции на ТЛЛНМ: сопоставление диагностических данных и ангиографии..... | 127 |
| 3.3. Реакция органов гепатобилиарной зоны на ТЛЛНМ: анализ хирургических осложнений, группы риска, меры профилактики..... | 144 |
| Глава 4. Диагностические параметры, отражающие эффективность и безопасность трансартериальной химиоэмболизации при новообразованиях женской репродуктивной системы..... | 158 |
| 4.1. Параметры объективной оценки терапевтического эффекта ТЛЛНМ: сопоставление контрольных диагностических обследований..... | 158 |
| 4.2. Особенности новообразований женской репродуктивной системы и их реакции на ТЛЛНМ: сопоставление диагностических данных и ангиографии..... | 171 |
| 4.3. Реакции органов малого таза на ТЛЛНМ: анализ хирургических осложнений, выделение групп риска, меры профилактики | 188 |
| Заключение..... | 208 |
| Выводы..... | 227 |
| Практические рекомендации..... | 230 |
| Список использованных сокращений..... | 231 |
| Список литературы..... | 232 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

На сегодняшний день в России доступной лечебной опцией стали эндоваскулярные методы трансартериальной локорегионарной терапии (Б.И. Долгушин, В.Ю. Косырев, 2015), выполняемые при нерезектабельных новообразованиях печени, у пациентов с отягощенным соматическим статусом и высоким операционно-анестезиологическим риском, в том числе на фоне кровотечения при новообразованиях женской репродуктивной системы. Одним из вариантов терапии является использование лекарственно насыщаемых микросфер. Это полимерные гранулы, способные впитывать химиопрепарат и при этом являющиеся нерезорбируемым эмболизатом. Попадая в сосуды новообразования, микросферы закупоривают их, а при взаимодействии с плазмой крови в очаге высвобождается цитостатик (N. Kennoki, 2019; N. Nabavizadeh, 2021). Так достигается двухкомпонентный механизм действия: ишемия новообразования и нарушение его метаболизма.

В 2021 году рекомендации Европейского общества кардиоваскулярных и интервенционных радиологов (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, CIRSE) суммировали 50-летний мировой опыт выполнения трансартериальных вмешательств для лечения новообразований печени (P. Lucatelli, 2021). Трансартериальные эндоваскулярные вмешательства на маточных артериях стали применяться с 1995 года (J.H. Ravina, 1995). В рандомизированных исследованиях EMMY 2010, REST 2011 доказана их эффективность для гемостаза и профилактики дисфункциональных маточных кровотечений при миоме матки (J.G. Moss, 2011; A.M. de Bruijn, 2016). Работы российских ученых (И.А. Косенко, 2012; Н.В. Порханова, 2016; А.Д. Каприн, 2019), объединивших внутриартериальную химиотерапию и эмболизацию маточных артерий, позволили лечить злокачественные новообразования женской репродуктивной системы, осложненные кровотечением.

Трансартериальная локорегионарная терапия, являясь эндоваскулярной хирургической операцией, имеет свои осложнения. В рекомендациях CIRSE по печени эти осложнения систематизированы (P. Lucatelli, 2021), но практические вопросы, такие как сроки возникновения, факторы риска, необходимость активного специфического лечения остались вне классификации и никак не проанализированы (I. Sakamoto, 2003; J. C. Spina, 2013; T. Yamaguchi, 2018; Y. Tan, 2019). Для малого таза систематизированных руководств нет, в то же время J. Martin (2013) в метаанализе, включившем 11545 женщин после эмболизации миоматки, фиксирует редкие осложнения: повреждение анального сфинктера и мочевого пузыря, пузырьно-влагалищный свищ, тромбоз глубоких вен (по 0,3%), тромбоемболию легочных артерий (0,009%). Однако сроки возникновения, группы риска, связь с техническими аспектами операции, угрозы для соматического статуса пациенток не анализируются.

Таким образом, ключевые практические вопросы, касающиеся нежелательных последствий трансартериального локорегионарного лечения новообразований печени и женской репродуктивной системы, до сих пор не решены, а значит своевременная диагностика осложнений, понимание их причин, формирование групп риска и мер профилактики являются актуальными проблемами безопасности применения метода.

Задачи выявления новообразований во многом решают диагностические методы, такие как компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). В то время как первичная оценка новообразований печени и женской репродуктивной системы с помощью КТ и МРТ является достаточно регламентированным процессом, сформировавшимся в результате деятельности экспертов и профессиональных сообществ (Г.Г Кармазановский, 2005; Российское общество клинической онкологии RUSSCO, 2011; European Association for the Study of the Liver (EASL), 2008; National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2012; K. J. Fowler, 2015; International Federation of Gynaecology and Obstetrics, 2019), то диагностические шкалы оценки эффективности лечения и сроки динамического наблюдения постоянно обновляются под влиянием новых методов. При этом

растет потребность в замене традиционного показателя общей выживаемости, не обладающего гибкостью, на «суррогатные» критерии, отражающие текущий момент, чтобы разделить пациентов, отвечающих и не отвечающих на терапию (K. Ruchalski, 2021).

Для оценки эффективности лечения наиболее распространенной является диагностическая шкала RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), применяемая для первичных, рецидивных и метастатических новообразований, признаваемая медицинскими сообществами, фармацевтической промышленностью и регуляторно-правовыми институтами. Шкала RECIST 1.1 удобна в применении и основана на единственном измерении максимального диаметра очага, однако имеет ограничения использования как со стороны новообразования (сферическая форма, солидный экспансивный рост, размер более 1 см), так и со стороны методов лечения, поскольку разработана для цитотоксической терапии (P. Therasse, 2000; A. R. Padhani, 2001; J. Vogaerts, 2009). Появление новых методов лечения, в корне меняющих рентгеносемиотику, привели к модификации этой шкалы: часть основана на оценке жизнеспособности новообразований (mRECIST, критерии Choi), часть – на вычислении суммарной опухолевой нагрузки (iRECIST) (J. Bruix, 2001; H. Choi, 2004; T. Tirkes, 2013; J. Henze, 2016; J. M. Llovet, 2020; H. J. Park, 2021). С другой стороны, для многокомпонентной терапии, к которой относится трансартериальное локорегионарное лечение лекарственно насыщаемыми микросферами, достоверность RECIST 1.1 и модифицированных шкал не проверялась.

Таким образом, определение объективных диагностических критериев для оценки эффективности трансартериального локорегионарного лечения лекарственно насыщаемыми микросферами на основе лучевой семиотики является еще одной актуальной задачей, отражающей потребности терапии новообразований печени и женской репродуктивной системы на современном уровне.

Резюмируя сказанное выше, в отношении оценки эффективности и безопасности трансартериального локорегионарного лечения новообразований

печени и женской репродуктивной системы лекарственно насыщаемыми микросферами есть много нерешенных вопросов, затрудняющих внедрение метода в клиническую практику и угрожающих развитием тяжелых хирургических осложнений. Это требует системного изучения лучевой семиотики и научного понимания морфологического субстрата наблюдаемых явлений.

Цель исследования

Создать систему анализа диагностических данных для трансартериального локорегионарного лечения лекарственно насыщаемыми микросферами для повышения эффективности и безопасности метода у пациентов с новообразованиями печени и женской репродуктивной системы.

Задачи исследования

1. Оценить количественные параметры лучевой семиотики на возможность применения для объективной оценки результатов трансартериального локорегионарного лечения новообразований печени и женской репродуктивной системы лекарственно насыщаемыми микросферами.

2. Оценить качественные параметры лучевой семиотики на возможность применения для объективной оценки результатов трансартериального локорегионарного лечения новообразований печени и женской репродуктивной системы лекарственно насыщаемыми микросферами.

3. На основе лучевой семиотики выявить факторы, которые могут влиять на эффективность трансартериального локорегионарного лечения новообразований печени и женской репродуктивной системы лекарственно насыщаемыми микросферами.

4. Выявить диагностические признаки, которые могут стать источником ошибочной трактовки результатов трансартериального локорегионарного лечения новообразований печени и женской репродуктивной системы лекарственно насыщаемыми микросферами.

5. Рассмотреть особенности хирургической техники трансартериального локорегионарного лечения лекарственно насыщаемыми микросферами, которые

могут повлиять на лучевую семиотику со стороны новообразования и окружающих тканей.

6. Оценить параметры лучевой семиотики, отражающие хирургические осложнения трансартериального локорегионарного лечения лекарственно насыщаемыми микросферами или позволяющие их предотвратить.

7. Разработать алгоритм анализа диагностических данных для повышения эффективности и безопасности трансартериального локорегионарного лечения новообразований печени и женской репродуктивной системы лекарственно насыщаемыми микросферами.

Научная новизна работы

В данной работе впервые на большом клиническом материале выполнено системное изучение лучевой семиотики ближайших и отдаленных результатов трансартериального локорегионарного лечения новообразований печени и женской репродуктивной системы лекарственно насыщаемыми микросферами.

Установлены взаимосвязи между изменением диагностических параметров в новообразованиях и окружающих тканях под воздействием трансартериального лечения лекарственно насыщаемыми микросферами и их морфологическим субстратом, а также выявлены факторы, напрямую влияющие на клиническую эффективность метода.

Выявлены диагностические признаки, которые могут привести к ошибочной трактовке результатов трансартериального локорегионарного лечения новообразований печени и женской репродуктивной системы лекарственно насыщаемыми микросферами, научно обоснованы их морфологический субстрат, сроки появления и изменения в динамике.

Рассмотрены особенности хирургической техники трансартериального локорегионарного лечения новообразований печени и женской репродуктивной системы лекарственно насыщаемыми микросферами, установлено влияние каждого компонента на лучевую семиотику, научно обоснован морфологический субстрат наблюдаемых явлений.

Впервые на большом клиническом материале проанализированы диагностические признаки состоявшихся и потенциальных хирургических осложнений трансартериального локорегионарного лечения новообразований печени и женской репродуктивной системы лекарственно насыщаемыми микросферами, установлены сроки их возникновения и изменения в динамике, сформированы группы риска и меры профилактики.

На основе изученных факторов разработана система анализа диагностических данных для повышения эффективности и безопасности трансартериального локорегионарного лечения новообразований печени и женской репродуктивной системы лекарственно насыщаемыми микросферами.

Теоретическая и практическая значимость работы

Практическая значимость данной работы состоит в выявлении критериев лучевой семиотики, объективно отражающих ближайшие и отдаленные результаты трансартериального локорегионарного лечения новообразований печени и женской репродуктивной системы лекарственно насыщаемыми микросферами. Эти критерии основаны на универсальных общефизических принципах компьютерной и магнитно-резонансной томографии, не избирательны в отношении аппаратуры и гистологического типа новообразований, что позволяет интегрировать их в работу любого диагностического отделения.

Научное понимание механизма действия трансартериального локорегионарного лечения новообразований печени и женской репродуктивной системы лекарственно насыщаемыми микросферами, факторов, влияющих на его клиническую эффективность, сочетаемость с другими методами лечения, позволяет расширить объем оказания помощи пациентам с нерезектабельными новообразованиями печени и кровотечением при новообразованиях женской репродуктивной системы.

Разработанный и научно обоснованный алгоритм анализа лучевой семиотики до и после трансартериального локорегионарного лечения новообразований печени и женской репродуктивной системы лекарственно насыщаемыми микросферами позволяет объективно оценить результат, уменьшить

диагностические и лечебные ошибки, вовремя скорректировать хирургические осложнения и снизить количество тяжелых случаев.

Методология и методы исследования

Настоящая научно-квалификационная работа является ретроспективным наблюдательным неконтролируемым исследованием, выполненным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-практический центр лазерной медицины имени О.К. Скобелкина Федерального медико-биологического агентства» в отделении амбулаторной лазерной медицины. Методологическая часть работы включала в себя изучение литературных данных по методикам обследования и тактике лечения больных нерезектабельными новообразованиями печени и женской репродуктивной системы, на основании чего был составлен план диссертационного исследования с применением компьютерной и магнитно-резонансной томографии, выполняемых в регламентированные исследованием сроки.

В научно-квалификационную работу включены результаты 105 КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием, 195 МРТ гепатобилиарной зоны с внутривенным контрастированием, 330 МРТ малого таза, 246 МРТ малого таза с внутривенным контрастированием, выполненных 75 пациентам с нерезектабельными новообразованиями печени и 100 женщинам с новообразованиями репродуктивной системы до и после трансартериального локорегионарного лечения. 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 Statistica v10.

На первом этапе работы анализировались количественные и качественные параметры лучевой семиотики, которые могут быть использованы для объективной оценки результатов лечения, на втором – диагностические признаки состоявшихся и предотвращенных хирургических осложнений; на обоих этапах проводилось сопоставление с техническими аспектами операции.

По завершении двух этапов была проведена статическая обработка данных, систематизация и резюмирование полученных результатов.

Положения, выносимые на защиту

1. Качественные и количественные параметры лучевой семиотики в разной степени изменяются под влиянием трансартериального локорегионарного лечения новообразований печени и женской репродуктивной системы лекарственно насыщаемыми микросферами, что отражает двухкомпонентный механизм действия и реакцию окружающих тканей.

2. Трансартериальное локорегионарное лечение новообразований печени и женской репродуктивной системы лекарственно насыщаемыми микросферами требует предварительного планирования на основе диагностических методов для прогнозирования последовательности действий и объема операции, профилактики хирургических осложнений.

3. Трансартериальное локорегионарное лечение новообразований печени и женской репродуктивной системы лекарственно насыщаемыми микросферами требует своего стандартизированного подхода к анализу диагностических данных, в котором учитываются параметры для динамической оценки результатов, технические аспекты операции, группы риска, ближайшие и отдаленные побочные явления.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Концепция работы, цель, задачи и полученные результаты соответствуют паспорту специальности 3.1.25. «Лучевая диагностика» (медицинские науки), 3.1.9. «Хирургия» (медицинские науки).

Личный вклад автора

Выбор предмета исследования, определение цели и задач научной работы, сделанных на основе собственного клинического материала, данных международной и отечественной литературы, клинических рекомендаций профессиональных сообществ, положения, выносимые на защиту, дизайн исследования определены и разработаны автором. Автором лично произведен отбор и анализ первичной учетной документации, данных диагностических

обследований 75 пациентов с нерезектабельными новообразованиями печени и 100 женщин с новообразованиями репродуктивной системы, осложненными кровотечением. Лично автором написаны все заключения компьютерной и магнитно-резонансной томографии, обработаны и проанализированы результаты используемых методов лучевой диагностики.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается значительным и репрезентативным объемом выборки пациентов (n=175), обследованных с использованием соответствующих анатомическому региону методов лучевой диагностики, применением современных статистических методов обработки данных, верификацией хирургическим вмешательством и последующим гистологическим исследованием, длительным динамическим наблюдением.

Связь работы с научными программами, планами, темами

Диссертационное исследование выполнено по государственному заданию «Разработка инновационных лазерных технологий» ФГБУ «НПЦ ЛМ им. О.К. Скобелкина» ФМБА России (государственная регистрация № 122041300157-0).

Работа проведена в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека», с учетом поправок от 2013 года и «Правилами клинической практики Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г.

Протокол диссертационного исследования «Лучевая семиотика результатов трансартериального локорегионарного лечения новообразований лекарственно насыщаемыми микросферами» одобрен комитетом по этике ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина Федерального медико-биологического агентства» (протокол № 310/19 от 16.12.2019).

Тема диссертационного исследования утверждена на заседании Учёного совета ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины им. О.К.

Скобелкина Федерального медико-биологического агентства» (протокол № 310 от 18.12.2019).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практику педагогической деятельности ФГБУ «НМИЦ им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, клиническую практику ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства, клиническую и педагогическую практику ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, клиническую и педагогическую практику ФГБУ «Научно-практический центр лазерной медицины имени О.К. Скобелкина» Федерального медико-биологического агентства. Научные положения, сформулированные на основании проведенного исследования, внедрены в учебно-методическую работу и используются в цикле лекций и практических занятий при обучении курсантов, ординаторов и аспирантов.

Апробация работы

Диссертационная работа апробирована и рекомендована к защите на заседании методического совещания Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно - практического центра лазерной медицины имени О.К. Скобелкина» медико - биологического агентства России (протокол № 02/23 от 23.10.2023 г.).

Основные положения диссертации доложены на следующих конференциях: Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 2018), Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 2019), Итоговой конференции «Лучевая диагностика в онкологии» МРО РОПР (Москва, 2019), 14th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association (онлайн, 2020), Eight International Conference on Radiation in Various Fields of Research (онлайн, 2020), XV Юбилейном Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2021» (Москва, 2021), 17th World Congress of Endoscopic Surgery, (Барселона, 2021), 14th E-Ahpba Congress (Билбао,

2021), IV Ежегодной международной конференции «Современные аспекты диагностики и лечения опухолей основных локализаций», посвященная памяти академика Г.В. Бондаря (Донецк, 2021), XII Международном конгрессе «Невский радиологический форум-2021» (Санкт-Петербург, 2021), V Ежегодной международной конференции «Современные аспекты диагностики и лечения опухолей основных локализаций», посвященная памяти академика Г.В. Бондаря (Донецк, 2022), XIII Международном конгрессе «Невский радиологический форум-2022» (Санкт-Петербург, 2022), XVI всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2022» (Москва, 2022), VI Ежегодной международной научно-практической конференции памяти академика Г.В. Бондаря «Современные аспекты диагностики и лечения опухолей основных локализаций», посвященной 80-летию онкослужбы Донбасса (Донецк, 2023), XVII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2023» (Москва, 2023).

Публикации

По теме диссертации в научных изданиях опубликовано 45 работ, из них 10 - в научных изданиях, отнесенных к категориям К-1 и К-2 из Перечня рецензируемых научных изданий, и 2 - в научных изданиях, индексируемых международными базами данных, перечень которых определен в соответствии с рекомендациями ВАК (Scopus), в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук.

Публикация результатов работы стала призером XXV Международного конкурса научно-исследовательских работ, 31 октября 2020, Москва.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 283 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический список включает 386 работ (из них 98 отечественных и 288 зарубежных авторов). Диссертация иллюстрирована 30 таблицами, 110 рисунками.

**ДИАГНОСТИКА НОВООБРАЗОВАНИЙ ПЕЧЕНИ И ЖЕНСКОЙ
РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ, ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ,
ВОЗМОЖНОСТИ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ МЕТОДОВ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**1.1. Общие тенденции, проблемы диагностики и лечения новообразований в
России на текущий момент**

В Российской Федерации за последние 10 лет в целом фиксируется положительная динамика в виде увеличения выявляемости новообразований на ранних стадиях с 50,5% в 2012 году до 59,3% к 2022 году (рис. 1) [50]. В основном прирост обусловлен уменьшением числа пациентов с III стадией процесса. Однако показатели выявляемости новообразований IV стадии практически не изменились: 19,8% в 2022 году и 21,2% в 2012 году.



*Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году.

Под редакцией Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. Москва 2023

Рис. 1 – Динамика выявляемости злокачественных новообразований в России на I-IV стадиях за последние 10 лет

Показатели диагностики в IV стадии максимальны при злокачественных новообразованиях: поджелудочной железы (среднероссийский показатель – 55,2%), печени и внутрипеченочных желчных протоков (среднероссийский показатель – 55,8%), глотки (среднероссийский показатель – 52,4%), трахеи, бронхов, легкого (среднероссийский показатель – 42,2%) [50].

Высокие показатели запущенности также отмечаются при диагностике новообразований визуальных локализаций. В поздних стадиях (III-IV) выявлены 66,0% опухолей полости рта (2021 г. – 64,7%), 51,5% прямой кишки (2021 г. – 46,6%), 34,2% шейки матки (2021 г. – 34,1%), 25,9% молочной железы (2021 г. – 27,1%), 15,8% губы (2021 г. – 16,0%), 9,2% щитовидной железы (2021 г. – 10,2%), меланома кожи 19,2% (2021 г. – 19,6%) [50].

Следует заметить, что перечисленные выше новообразования чаще всего становятся источниками метастазов в печени, а также приводят к развитию жизнеугрожающих ситуаций (опухолевое кровотечение, кишечная непроходимость и др.).

Таким образом, в 2022 году в общем по стране практически отсутствует прогресс в уменьшении числа больных с запущенным процессом. Соответственно, современные лечебные учреждения должны быть нацелены не только на радикальную борьбу с новообразованиями, но также иметь опции паллиативной терапии и методы лечения осложнений опухолевого процесса, создающих угрозу для жизни.

При этом не всегда к летальному исходу приводит именно первичная опухоль. Так, при колоректальном раке одной из основных причин смерти больных являются метастазы в печени с развитием печеночной недостаточности [192, 247]. Поэтому существуют 3 принципиальных подхода к лечению этой категории пациентов: 1) отсроченный, когда сначала удаляют первичную опухоль, а потом метастазы печени; 2) симультанный – одномоментное удаление первичной опухоли и метастазов печени; 3) тактика «сначала печень», когда первым этапом добиваются редукции и элиминации метастазов печени, а затем выполняется удаление первичного очага [3, 229, 231].

Однако проблема метастатического поражения актуальна не только для колоректального рака. Печень – второй орган после лимфатических узлов, поражаемый при большинстве новообразований [292, 354].

При этом помимо традиционных хирургического, лучевого и химиотерапевтического подходов, для лечения новообразований печени в клиническую практику внедряются методы локорегионарной терапии. Они становятся реальной альтернативой у пациентов с высоким операционно-анестезиологическим риском и соматически отягощенным состоянием [34].

В рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (The European Society for Medical Oncology, ESMO) по лечению гепатоцеллюлярного рака, метастатического колоректального рака, а также их адаптациях для Азиатско–Тихоокеанского региона, разработанных профессиональными сообществами онкологов Китая (CSCO), Индонезии (ISHMO), Индии (ISMPO), Японии (JSMO), Кореи (KSMO), Малазии (MOS), Филиппинов (PSMO), Сингапура (SSO), Тайваня (TOS) и Тайланда (TSCO), для элиминации новообразований печени в схему включено локальное лечение (англ. local treatment), куда входят методы локальной абляции (англ. local ablation treatment) и внутриартериальной терапии (англ. intra-arterial treatment) [350, 357, 376]. К методам локальной абляции относятся хирургия, радиочастотная абляция (англ. radiofrequency ablation, RFA), стереотаксическая радиотерапия (англ. stereotactic body radiation therapy, SBRT). К методам внутриартериальной терапии относят селективную внутреннюю лучевую терапию (англ. transarterial radioembolization, TARE; selective internal radiation therapy, SIRT), химиоинфузию печеночной артерии (англ. hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC), трансартериальную химиоэмболизацию (англ. transarterial chemoembolization, TACE). При этом под TACE понимается только химиоэмболизация с липиодолом, т.н. традиционная cTACE (англ. conventional lipiodol-based TACE).

С другой стороны, китайские коллеги в своем национальном руководстве по лечению гепатоцеллюлярного рака под TACE понимают группу методов, объединенных по следующим характеристикам: 1) эндоваскулярное

вмешательство под ангиографическим контролем; 2) суперселективная катетеризация артерий новообразования и воздействие через них [386]. Вмешательства на печеночных артериях они подразделяют на следующие виды: 1) трансартериальная инфузия (transarterial infusion, ТАИ) или химиоинфузия печеночной артерии (hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC), фактически не являющейся эмболизирующей операцией; 2) трансартериальная эмболизация (transarterial embolization, ТАЕ), фактически не являющейся химиотерапевтическим воздействием; 3) собственно трансартериальная химиоэмболизация в традиционном варианте с эмульсией липиодола (conventional TACE, сTACE), либо химиоэмболизация лекарственно-элиминирующими микросферами (drug-eluting bead-TACE, DEB-TACE; drug-eluting microsphere-TACE, DEM-TACE); при этом вариант TACE рекомендуется выбирать в зависимости от клинической ситуации – т.н. прецизионная химиоэмболизация.

Также в зарубежных публикациях имеются клинические исследования, где вводится еще один термин – транскатетерная артериальная химиоэмболизация, с такой же аббревиатурой – TACE (англ. transcatheter arterial chemoembolization) [159, 241]. При этом сравниваются ближайшие и отдаленные результаты вариантов TACE, имеющих собственное название в зависимости от расходных материалов: DEBDOX TACE (используются микросферы drug-eluting LC Beads с доксорубицином), hqTACE (используются doxorubicin-eluting QuadraSpheres с доксорубицином), сTACE (используется эмульсия этиодола как носитель для доксорубицина, цисплатина) [159], сTACE (эмульсия липиодола с доксорубицином в сочетании с эмболизацией желатиновой губкой или микросферами), DEB-TACE (используются doxorubicin-loaded drug eluting beads с доксорубицином) [241].

Еще большая терминологическая несостыковка возникла после выхода в 2021 году рекомендаций Европейского общества кардиоваскулярных и интервенционных радиологов (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, CIRSE), касающихся трансартериальной химиоэмболизации печени, где в группу включены: традиционная или липиодоловая химиоэмболизация (conventional transarterial chemoembolisation, сTACE), химиоэмболизация с

лекарственно–элиминирующими микросферами (Drug-eluting microspheres, DEM-TACE), химиоэмболизация биоразлагаемыми крахмальными микросферами (Degradable starch microspheres, DSM-TACE), баллонная окклюзия (occlusion microballoon, B-TACE), химиоэмболизация радиоактивными микросферами (radiopaque beads–TACE).

Соответственно, в группу TACE включен метод, по сути являющийся селективной лучевой терапией (radiopaque beads–TACE), а также техническая модификация (B-TACE), не являющаяся самостоятельным вариантом лечения.

Таким образом, в зарубежных публикациях имеется терминологическая путаница и внутри группы химиоэмболизации, и между разными вариантами локальной терапии, причем с появлением на рынке новых расходных материалов сформировалась тенденция присваивать им собственную терминологию.

В российских клинических рекомендациях от 2022 года, касающихся лечения колоректального рака, используются термины локорегионарная терапия, радиочастотная абляция метастазов в печень, стереотаксическое лучевое воздействие, эмболизация печеночной артерии, внутриартериальная химиотерапия, однако их техническая суть, принадлежность к какой–либо группе методов не уточняется [5,6].

В то же время в российских клинических рекомендациях от 2022 года, касающихся лечения гепатоцеллюлярного рака, вводится термин трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ), и есть важное пояснение: «Выбор метода (селективная, суперселективная, подолевая) и вида артериальной химиоэмболизации (масляная – раствор противоопухолевого препарата + #Липиодол Ультра-Флюид; комбинированная – раствор противоопухолевого препарата + #Липиодол Ультра-Флюид + микросферы для эмболизации из поливинилацетата и др.; эмболизация микросферами, элиминирующими противоопухолевый препарат (DEB – drug-eluting beads) зависит от клинической ситуации, технических условий и плана лечения» [7].

С другой стороны, отечественные (ООО «Сфера-Спектр») и зарубежные (Merit Medical) производители в России регистрируют свои продукты как «насыщаемые микросферы», а не лекарственно–элиминирующие.

В отношении лечения новообразований женской репродуктивной системы, при котором тоже стали применять локорегионарную терапию, еще не набрано достаточного количества клинического материала для выработки собственной терминологии, поэтому по аналогии с печенью метод стали называть трансартериальной химиоэмболизацией или TACE (transarterial chemoembolization) [9, 21, 53, 44, 125].

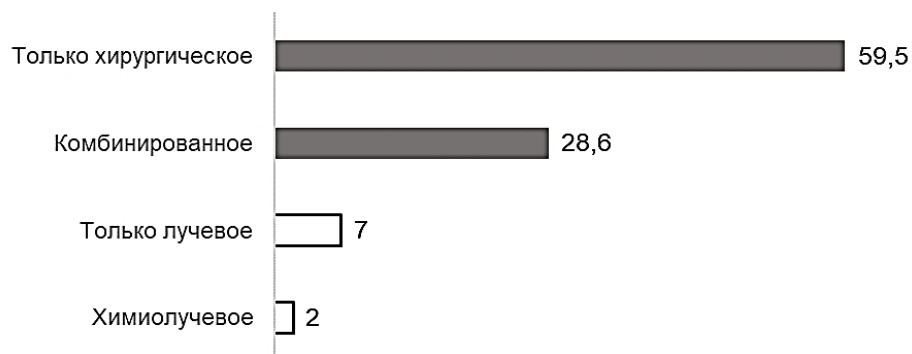
Таким образом трансартериальная химиоэмболизация – это термин, прочно вошедший в медицинские публикации, но при этом обозначающий разнородную группу, объединяющую варианты лечения, нередко рассматривающиеся как самостоятельные опции в разных клинических руководствах. Не исключено, что с накоплением опыта названия методов будут меняться, в том числе устраняться разночтения при переводе англоязычных названий.

В представленном исследовании рассматривается только один вариант трансартериальной химиоэмболизации, который для исключения терминологической путаницы обозначается как трансартериальное локорегионарное лечение новообразований лекарственно насыщаемыми микросферами (ТЛЛНМ).

Анализируя удельный вес методов, приведших к радикальному излечению пациентов за 2022 год, видно, насколько велика роль хирургического подхода (рис. 2).

Однако препятствием для выполнения эффективного варианта лечения может стать кровотечение, что особенно актуально для новообразований женской репродуктивной системы, когда оно фактически является первым проявлением болезни [176, 344].

Удельный вес методов лечения новообразований в 2022 году



*Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году.
Под редакцией Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. Москва, 2023

Рис. 2 – Методы, приведшие к радикальному излечению новообразований, впервые зарегистрированных в России в 2022 г.

С другой стороны, проводимое лечение, в частности лучевая терапия рака шейки матки, само по себе может стать причиной развития профузного вагинального кровотечения [137, 375]. Однако большинство существующих методов гемостаза рассматриваются как симптоматическая помощь [18]. Поэтому внедрение методик, сочетающих в себе гемостатический и противоопухолевый эффект, повышает шансы пациентов на радикальное излечение за счет расширения лечебных опций; при этом внедряемые методы не должны увеличивать риск развития осложнений, а должны стать безопасными компонентами комбинированной терапии.

Еще один важный аспект – своевременная и полноценная диагностика. Диагностическая визуализация является неотъемлемым инструментом современной медицины. Магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ), цифровая маммография и другие методы дают необходимую информацию об анатомии объекта, наличии/отсутствии патологии, распространенности процесса, т.е. являются эффективными средствами неинвазивного обследования и планирования лечения. Это подтверждается тем, что 90% больных раком проходят обследование с помощью методов диагностической визуализации [179].

С увеличением количества медицинских изображений и объема информации возникла необходимость использования компьютеров для обработки и анализа данных.

В частности, компьютерные алгоритмы очерчивания анатомических структур и других областей интереса помогают решать многие клинические задачи. Эти программы, называемые алгоритмами сегментации изображений, играют ключевую роль в выявлении и локализации патологии, количественной оценке объема тканей до и после терапии, планирования лечения, в том числе гибридной хирургии [75, 114, 207, 370].

Методы сегментации варьируют в зависимости от конкретного программного приложения, диагностической модальности и других факторов. Например, требования к сегментации мозговой ткани отличаются от сегментации печени [115, 155]. Дефекты на изображении, такие как шум, объемные артефакты, артефакты движения, также влияют на программные алгоритмы [24].

В настоящее время не существует универсального метода сегментации, который дает приемлемые результаты для каждого медицинского изображения, однако есть общие принципы, которые можно применять к различным данным.

Изображение представляет собой набор измерений в двухмерном (2D) или трехмерном (3D) пространстве. На них могут анализироваться поглощенная радиация (рентгенография, КТ), амплитуда радиочастотного сигнала (МРТ). Изображения могут быть получены в результате непрерывного сбора данных (спиральная КТ), или в дискретном пространстве, как в МРТ.

В двухмерном дискретном изображении место каждого измерения называется пикселем, а в трехмерном изображении – вокселем.

Классическая сегментация – это разбиение изображения на составные части, однородные по каким-либо признакам, например интенсивности сигнала или рентгеновской плотности [32, 326]. В идеале метод сегментации находит те пиксели, которые соответствуют анатомическим структурам или зонам интереса на изображении.

Есть ряд работ, сравнивающих различные алгоритмы сегментации по МР-изображениям и КТ-изображениям [1, 161].

В связи с совершенствованием программных продуктов в алгоритмах сегментации тканей стали применяться технологии машинного обучения и искусственного интеллекта. Они используются на разных анатомических объектах (лимфоузлы, кости, полости сердца, мягкие ткани, простата, молочная железа, тело матки), а также при различных заболеваниях (рак тела и шейки матки, ишемический инсульт, диссекция аорты, тромбоэмболия легочной артерии) [134, 240, 350, 374, 383].

В клинической практике в России на текущий момент чаще всего используются КТ- и МТ-сканеры следующих производителей: GE, Philips, Siemens, Toshiba. Как правило, эти фирмы самостоятельно разрабатывают программное обеспечение для своей аппаратуры, которое поставляется вместе с томографом. Программы сегментации входят в базовый функционал рабочей станции томографа, однако сторонние разработчики не могут вносить в него изменения, прописывая свои модули и меняя используемый алгоритм.

В то же время для персональных компьютеров разработаны как платные, так и бесплатные программы, обладающие достаточным функционалом для сегментации: Osirix DICOM viewer (Швейцария), Inobitec DICOM viewer (Россия), Invesalius (Бразилия) и другие.

Выбор метода сегментации и программного обеспечения зависит от цели, поставленной перед исследователем: в одних ситуациях она используется на заключительном этапе интерпретации данных, в частности для уточнения границ и объема опухолевого процесса [130, 196]; в других случаях является подготовительным шагом для последующего анализа, например, при воксельной морфометрии структур головного мозга [177, 271].

Соответственно, у каждого специалиста есть свои требования к данным, поставляемым врачами диагностических направлений, что требует междисциплинарного взаимодействия для оперативного обмена информацией. Кроме того, логистически бывает трудно наблюдать пациентов в одном и том же

лечебном учреждении. Поэтому для разных методов лечения и анатомических зон требуется создание унифицированных алгоритмов трактовки результатов. Это позволит не только воспроизвести диагностические исследования в любом медицинском учреждении, но и правильно маршрутизировать пациентов с учетом имеющихся лечебных опций, а также снизить частоту побочных эффектов и осложнений.

1.2. Параметры объективной оценки терапевтического эффекта в лечении новообразований, причины потенциальных ошибок, перспективы развития

Мониторинг реакции новообразования на лечение является важной составляющей диагностической визуализации. Поскольку пациенты получают все более сложные методы лечения, растет потребность в замене традиционного показателя общей выживаемости, не обладающего гибкостью, на «суррогатные» критерии, отражающие текущий момент [311]. Основная задача при этом – как можно раньше разделить пациентов на респондентов, отвечающих на терапию, и нереспондентов, чтобы максимально эффективно использовать имеющиеся лечебные опции для повышения выживаемости.

За последние три десятилетия наблюдается увеличение количества шкал оценки терапии новообразований и варьирование анализируемых при этом параметров. Тем не менее сохраняются основные требования – унифицированная объективная оценка результатов и воспроизводимость.

Первой шкалой, предложенной для стандартизации оценки ответа злокачественных новообразований на лечение, были критерии Всемирной организации здравоохранения – World Health Organization (WHO), опубликованные в 1979 году [369].

Критерии WHO ввели концепцию оценки новообразований путем вычисления суммы произведений диаметров (СПД): наибольшего диаметра новообразования и наибольшего перпендикуляра к нему.

Изменения были разделены на четыре группы: 1) полный ответ, когда очаг не обнаруживается в течение как минимум 4 недель; 2) частичный ответ: $\geq 50\%$ снижение СПД по сравнению с исходным уровнем, подтвержденное через 4 недели; 3) прогрессия заболевания: увеличение размеров новообразований на $\geq 25\%$ в одном или нескольких очагах; 4) стабилизация заболевания: ни частичный ответ, ни полный ответ, ни прогрессия.

Критика шкалы WHO вызвана тем, что используется произведение диаметров, когда можно принять за прогрессирование незначительные изменения в размере новообразований или погрешность измерения. Например, увеличение только на 12% в каждом измерении приведет к увеличению произведения на 25% [204]. Кроме того, в критериях WHO нет четкого указания, сколько поражений всего следует измерять, и насколько малым может быть измеряемый очаг [254].

К тому же при определении прогрессирования заболевания между исследователями возникли разночтения. Изначальное определение прогрессии как «увеличение на 25% произведения двух диаметров» стало трактоваться либо как увеличение суммы всех поражений, либо как увеличение любого одного поражения [204, 254, 338].

Более того, в шкале WHO не учитывается диагностическая модальность, на основе которой выполняются измерения.

В 2000 г. Всемирная организация здравоохранения, Национальный институт рака и Европейская организация по исследованию и лечению рака предложили новые критерии – Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) [334]. Первоначальная версия 1.0 основывалась на ретроспективной статистической оценке измерений, полученных в восьми клинических исследованиях с участием 569 пациентов [204]. Критерии RECIST были приняты академическими институтами, регуляторно-правовыми структурами и фармацевтической промышленностью.

Ключевой особенностью первой версии RECIST стало единственное измерение наибольшего диаметра, четкое определение минимального размера

измеримых поражений и количество очагов в организме, которое следует брать в расчёт [281, 334].

Прогрессирование заболевания определено как появление новых поражений или увеличение более чем на 20% минимальной суммы всех диаметров (по сравнению с увеличением на 25% и более в соответствии с критериями WHO). Кроме того, сомнительные результаты не должны быть основой для констатации прогрессирования заболевания.

После разработки первой версии RECIST возник ряд проблем, включая оценку лимфатических узлов и появление новых методов визуализации, таких как мультиспиральная компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Чтобы решить эти вопросы, в 2009 году рабочая группа RECIST пересмотрела первоначальные критерии. RECIST версии 1.1 была создана на основе базы данных, включающей около 6000 пациентов [127, 162].

Согласно RECIST 1.1, все измеримые (синонимы: целевые, таргетные) поражения должны быть измерены в их наибольшем диаметре, за исключением лимфатических узлов, для которых используется диаметр по короткой оси.

Чтобы считаться измеримыми, целевые поражения должны быть не менее 10 мм в наибольшем диаметре, а лимфатические узлы должны быть не менее 10 мм по короткой оси. Изменения, не соответствующие этим параметрам, относятся к неизмеримым (нецелевым, нетаргетным) [210, 255].

На исходном уровне выделяется максимум пять целевых образований (до двух поражений в любом органе). Если самое большое поражение не поддается воспроизводимому измерению, следует выбрать следующее по размерам, которое можно однозначно измерить. Рассчитывается сумма наибольших диаметров (СНД) всех целевых очагов: длинная ось для неузловых поражений, короткая ось для пораженных лимфоузлов. Она принимается как исходная СНД и используется в качестве эталона для оценки объективного ответа на терапию в будущем.

Все другие поражения или локализации заболевания, включая патологические лимфатические узлы, идентифицируются как нецелевые, и их наличие на исходном уровне просто фиксируется.

Этот аспект больше всего вызывает затруднения. Многие авторы отмечают, что прогрессирование метастазов в легких, множественные сливные новообразования в печени, поражение мозговых оболочек могут приводить к летальному исходу, однако согласно RECIST 1.1 они не подлежат объективной оценке, даже для клинических исследований [220, 263, 311, 367].

В литературе рассматриваются варианты преодоления этого ограничения. R. Chojniak et al. (2006) предлагают суммировать размеры всех легочных узелков для объективизации оценки [144]. J. J. Erasmus et al. (2003) считают, что исследования должны анализироваться одним специалистом во избежание расхождений [163]. J. Oldenburg (2013) рекомендует подключать дополнительные методы диагностики, такие как позитронно-эмиссионная томография с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой, для получения количественных показателей [278]. Однако все эти работы носят рекомендательный характер.

В качестве объекта для измерения согласно RECIST 1.1. следует выбирать солидные поражения, а не кистозные. Целевые поражения, расположенные в ранее облученной области, не считаются измеримыми, если только не произошло изменение их размера.

Это ограничение весьма значимо для нейрохирургии, поскольку не позволяет объективно оценить результаты лечения опухолей головного и спинного мозга [182, 319, 379].

Хотя критерии RECIST 1.1 широко применяются с момента их появления, у ряда исследователей возникли сомнения по поводу адекватности использования одного диаметра очага в качестве критерия динамики, даже при технически правильном применении шкалы.

Так, D. Warr (1984), A. R. Padhani и L. Ollivier (2001) с разницей в 15 лет показывают, что между измерениями, сделанными одним или несколькими исследователями, может быть достаточно значительный разброс, что приводит к ошибочной стратификации пациентов по RECIST 1.1 внутри группы экспертов: 29,75% расхождений для прогрессии заболевания, 13,75% для частичного ответа [281]. Повторные измерения одних и тех же целевых очагов, выполненные одним

и тем же исследователем, тоже отличаются вариабельностью: частота ошибочной стратификации 9,5% для прогрессии заболевания и 3% для частичного ответа [364].

С. К. Kuhl и его коллеги (2019) изучали, насколько рекомендации RECIST 1.1 надежны для оценки ответа на лечение при метастатическом раке. 316 пациентов прошли 932 КТ-исследования, а результаты анализировались тремя независимыми рентгенологами-экспертами [228]. Авторы обнаружили, что эксперты выбрали одни и те же целевые очаги только у 128 из 316 пациентов (41%). Там, где выбор целевого поражения совпадал, согласие между экспертами было высоким ($\kappa = 0,98$ для оценки прогрессирующего и не прогрессирующего течения заболевания, $\kappa = 0,97$ для присвоения категории ответа по RECIST 1.1). Когда выбор целевого поражения не совпадал, согласие между экспертами было гораздо ниже ($\kappa = 0,64$ для оценки прогрессирующего и не прогрессирующего течения заболевания; $\kappa = 0,58$ для присвоения категории ответа по RECIST 1.1). При этом в исследовании использовались автоматизированные измерения в рамках одной программы, чтобы избежать погрешности замеров между экспертами.

J. Sosna (2019), комментируя результаты С. К. Kuhl, делает вывод, что поперечный размер, будь то однонаправленный, двунаправленный или объемный, является лишь «суррогатной» величиной опухолевой массы [321]. Уменьшение количества измеряемых очагов до пяти (RECIST 1.0), а затем с пяти до двух на один пораженный орган (RECIST 1.1) должно было уменьшить количество ошибок в измерениях. Однако на практике оказалось, что решающее значение имеет сам целевой очаг, при этом выбор другого измеряемого поражения может поменять категорию ответа по RECIST 1.1.

Это не противоречит еще одной группе данных. V. Greenberg et al. (2017) применили автоматизированный и полуавтоматический расчет объема для оценки противоопухолевого эффекта у 43 пациентов с неплоскоклеточным раком легкого IIIВ/IV стадий, получавших комбинацию препаратов платины и пеметрекседа [180]. Ученые выявили, что полуавтоматические измерения были больше автоматизированных, однако диаметр при любом измерении находился в линейной зависимости с изменением объема опухоли до определенного предела. Как только

опухоль теряла сферические очертания за счет увеличения клеточной массы, диаметр очага при любом варианте измерения все меньше коррелировал с его объемом (показатель R^2 снижался с 0,85 до 0,72).

Заметим, что многие данные опубликованы в тот период, когда проводились крупные ретроспективные многоцентровые клинические исследования, с одной стороны доказавшие целесообразность измерения именно одного размера по RECIST 1.1, с другой – заложившие математическую основу описанных выше явлений [127, 204].

Первое исследование выполнено К. James с коллегами (1999) [204]. Авторы исходили из того, что если фиксированная доза цитотоксического агента убивает постоянную долю раковых клеток, то логарифм числа погибших клеток линейно связан с увеличением дозы. Следствием этого становится пропорциональное уменьшение опухолевой массы, поэтому изменение размера опухоли должно линейно зависеть от логарифма числа убитых клеток. Предполагая, что опухоль имеет сферическую форму, исследователи построили график для этой зависимости, который показал, что изменение диаметра более тесно связано с изменением объема, чем произведение диаметров. Свое предположение James доказал на 580 пациентах, участвующих в нескольких многоцентровых клинических исследованиях.

Спустя 10 лет J. Vogaerts с коллегами (2009) подтвердили данные К. James на 6000 пациентов из 16 клинических исследований, а также статистически обосновали целесообразность оценки эффективности лечения всего по 5 измеряемым очагам [127].

Таким образом, в основу RECIST легло важное допущение, что опухоль имеет сферическую форму и соотношение ее сторон $\leq 1,5:1$.

Это ограничение, а также принципы категоризации и сроков контроля, заложенные в критериях RECIST 1.1, базируются на работах нескольких ученых 60-80 гг. 20 века:

– J. Gurland и R. O. Johnson (1966) продемонстрировали, что максимальный диаметр опухоли хорошо коррелирует с наибольшим перпендикуляром к нему

(корреляция 0,79–0,99), площадью поверхности опухоли (корреляция 0,85–0,99) и периметром опухоли (корреляция 0,98–0,99) [185]. J. V. Watson (1981) подтвердил эти утверждения на экспериментальных животных [365].

– M. Schwartz в 1966 вывел формулу периода удвоения опухоли, а также ввел несколько понятий относительно количества и скорости размножения опухолевых клеток [314]. Он же показал, что взаимосвязь между объемом опухоли и периодом ее удвоения на самом деле экспоненциальная, а не линейная, однако на малых временных периодах погрешность при оценке с помощью линейной функции небольшая.

– P. T. Lavin и G. Flowerdew (1980) математически доказали, что небольшое изменение размеров опухоли, которое можно трактовать как «прогрессия» при вычислении произведения диаметров, с большой долей вероятности является ошибкой измерения. Причем с увеличением периода наблюдения подобные ошибки нивелируются и перестают влиять на вычисляемые показатели [233].

– C. P. Spears (1984) доказал, что диаметр опухоли становится неточным параметром для оценки динамики размеров, когда длина опухолевой массы более чем в два раза превышает её ширину [322].

Подводя итог сказанному выше, шкала RECIST 1.1 стала серьезным шагом к стандартизации результатов лечения новообразований, создавшая условия для расширения спектра химиопрепаратов, а также оперативного взаимодействия между специалистами разных направлений медицины. Многолетняя работа ученых позволила использовать эти критерии не только в клинических исследованиях, но и адаптировать для рутинной практики, максимально облегчив измерения и их оценку.

Однако математические принципы, заложенные в основу шкалы, со временем забылись, что стало одной из причин получения аномальных результатов.

Во многом это связано со стремлением облегчить измерения и устранить разночтения. Так, сферическая форма опухоли не прописана в критериях выбора целевых очагов, что потенциально может приводить к ошибочной стратификации

пациентов. Мало кто обращает внимание, что инфильтративные новообразования в RECIST 1.1 относятся к неизмеримым поражениям, даже если они имеют солидную структуру и подходят по размерам под целевые очаги. Измерения для RECIST 1.1 не позволяют сделать прогноз о скорости роста опухоли. Неизмеримые поражения, такие как метастазы в легкие, печень, мозговые оболочки, могут привести к летальному исходу, однако не подлежат объективной оценке в рамках этой шкалы.

Также не следует забывать, что RECIST 1.1 разработана в эпоху цитотоксической терапии, которая напрямую убивает раковые клетки и приводит к уменьшению размеров опухоли. Поэтому появление новых методов лечения выявило существенные ограничения этой шкалы.

В частности, препараты таргетной терапии воздействуют только на определенные молекулы, участвующие в жизненном цикле опухолевых клеток. Некоторые лекарственные агенты запускают апоптоз, некоторые – блокируют рост [324, 338]. Из-за различий в механизме действия очаг, подвергшийся воздействию таргетной терапии, не обязательно демонстрирует те же рентгенологические признаки, что и новообразование после цитотоксической терапии [383]. Таким образом, традиционные критерии, основанные на анатомическом размере, могут привести к неправильной стратификации ответа на лечение.

С 1950-х годов стали разрабатываться мининвазивные методики для местного воздействия на опухоли разных локализаций. Часть методов основана на физическом разрушении, часть – на избирательной доставке химиопрепаратов или радиоактивных частиц непосредственно к очагу поражения в сочетании с воздействием на его сосудистое русло. Они используются при различных онкологических заболеваниях, включая злокачественные новообразования печени (гепатоцеллюлярная карцинома, метастатический колоректальный рак и др.), очаги в легких, метастазы в кости и мягкие ткани, опухоли почек [76, 157, 233].

Включение таргетной и локорегионарной терапии в схему лечения гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) потребовало изменения критериев оценки эффективности, поскольку в опухоли развивается некроз без значимых изменений

в размере [211, 285]. При этом единственным диагностическим признаком является снижение интенсивности контрастирования в артериальную фазу сканирования. Поэтому в 2000 г. Европейская ассоциация по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) предложила свои критерии на основе шкалы WHO, а в 2010 г. под новое лечение была адаптирована RECIST – разработаны модифицированные критерии RECIST (mRECIST) [131].

В этих шкалах появляется понятие «лечебно-индуцированный некроз», который определяется как участок, не накапливающий контрастный препарат в артериальную фазу [243].

В новых критериях особо подчеркивается необходимость стандартизации протоколов получения изображений для правильной оценки, а также использование одного и того же протокола на протяжении всего периода наблюдения [213]. При этом может применяться либо КТ с внутривенным контрастированием, либо МРТ с контрастным усилением.

Максимальный диаметр жизнеспособного участка опухоли, накапливающего контрастный препарат, следует измерять во время артериальной фазы. При этом в EASL берутся в расчет все очаги, а в системе mRECIST сохраняются требования к выбору целевого очага [195]. ГЦР инфильтративного типа считается нецелевым поражением, если имеет нечеткие границы и не поддается точному измерению.

Отмечается, что при оценке по mRECIST могут возникнуть сложности, если в результате некроза максимальный диаметр жизнеспособного участка находится не в той плоскости, в которой был измерен исходный размер [324].

Несколько различается градация внутри систем: EASL, как преемница WHO, использует сумму произведений двух наибольших диаметров контраст-накапливающей части, а mRECIST – сумму наибольших диаметров контраст-накапливающей части опухоли. При этом в EASL частичным ответом считается 50% и более снижение рассчитанной суммы, прогрессированием – 25% и более увеличение рассчитанной суммы, в mRECIST – 30% снижение и 20% повышение соответственно.

Наличие нового очага в обоих шкалах является показателем прогрессирования. При этом он должен демонстрировать типичную диагностическую картину ГЦР: гипervasкуляризация в артериальную фазу, с вымыванием в венозную фазу, а для mRECIST – еще иметь максимальный диаметр более 1 см. В противном случае новые очаги поражения следует считать сомнительными и контролировать их рост при последующих сканированиях [338].

При этом в самих методах локорегионарного воздействия заложены потенциальные артефакты для оценки эффекта терапии [213, 324, 338]. Так, новообразование может вначале увеличиваться в размерах за счет внутриопухолевого кровоизлияния, некроза, отека, воспаления. Кроме того, реакция окружающих тканей тоже может давать увеличение диаметра. В частности, зона абляции (один из вариантов локорегионарной терапии) выходит за пределы опухоли на 1 см, чтобы свести к минимуму вероятность рецидива. Поэтому в сомнительных случаях требуется наблюдение в динамике.

Опыт применения обновленных критериев показал клинически более значимые результаты в оценке противоопухолевого эффекта локорегионарной терапии ГЦР по сравнению со шкалами WHO и RECIST1.1.

Так, Н. J. Prajapati et al. (2012), проанализировав результаты трансартериальной химиоэмболизации 120 пациентов с ГЦР, показали отсутствие корреляции с выживаемостью среди респондентов для критериев WHO и RECIST1.1, 63,3% и 48,3% корреляцию с общей выживаемостью среди респондентов для mRECIST и EASL. При этом респонденты EASL и mRECIST имели статистически значимо большую медиану выживаемости ($p \leq 0.0001$) [298].

В метаанализе В. Vincenzi с соавторами (2013), включающем в общей сложности 1357 пациентов с ГЦР, показано хорошее согласие между mRECIST и EASL ($k=0.928$) в выделении респондентов (62,4% и 61,3% из общего количество соответственно) и корреляции с общей выживаемостью (0,39 и 0,38, $p < 0,0001$, соответственно) [356].

Появление иммунотерапии тоже потребовало корректировки имеющихся шкал, поскольку в клинических испытаниях фаз I-III у пациентов с

распространенной меланомой, получавших ипилимумаб, были выявлены случаи псевдопрогрессирования [133, 306]. Поэтому в 2009 году на основе критериев WHO была разработана шкала irRC (immune-related Response Criteria), а в 2017г. на сайте журнала The Lancet опубликовано руководство по iRECIST (Immune-Related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), созданное на основе RECIST 1.1 [282].

Основное отличие этих критериев – введение понятия «общая опухолевая нагрузка». В случае прогрессирования размер новых поражений добавляется к исходной сумме. Если при последующем контроле прогресс не подтверждается, то эта наихудшая сумма становится новой точкой отсчета. Принципы расчета и условия отбора целевых очагов те же, что и в базовых системах.

Однако текущие сведения о применении iRECIST неоднозначны. В метаанализе Н. J. Park et al. (2021), включившем 11 исследований с 6210 пациентами было отмечено, что применение iRECIST не показало существенного отличия от RECIST 1.1 (23,6% и 24,7%, $p = 0,72$ – общая выживаемость, 45,3% и 48,7%, $p = 0,56$ – время без прогрессии, соответственно) [282]. Поэтому целесообразность использования этой шкалы дискуссионна и, соответственно, каждая новая шкала должна тестироваться под решение конкретных клинических задач.

Еще одним направлением противоопухолевого лечения, потребовавшим собственных критериев, стала антиангиогенная терапия, поскольку ряд таргетных препаратов препятствуют образованию капиллярной сосудистой сети опухоли. Представителем этой группы является Иматиниб, ингибитор рецептора тирозинкиназы, показавший высокую эффективность при гастроинтестинальных стромальных опухолях (ГИСО).

В ходе лечения Иматинибом размер опухоли может уменьшаться, что не обязательно отражает положительную динамику [120]. В некоторых случаях размер может увеличиваться вследствие внутриопухолевого кровоизлияния, некроза или миксоидной дегенерации, и это не говорит о прогрессировании. Н. Choi в 2004 г. доказал, что об истинной реакции ГИСО на терапию свидетельствует изменение внутренних характеристик узла, а именно снижение интенсивности

накопления контрастного препарата на КТ [142, 143]. Он предложил свой способ измерения: оконтуривание всего очага и измерение его суммарной плотности в единицах Хаунсфилда в венозную фазу. Это позволяет не только улавливать положительную динамику, но и вовремя выявить прогрессию, характерную для ГИСО: так называемый «узел в узле», когда внутри погибшего очага вновь появляется участок интенсивного контрастирования [197]. Принципы измерений идентичны RECIST 1.1, за небольшим исключением: частичный ответ подразумевает уменьшение суммарной плотности очага в единицах Хаунсфилда на 15 % и более, либо уменьшение одного размера на 10% (в отличие от 30% уменьшения одного диаметра по RECIST1.1).

Со временем критерии Choi показали хорошие результаты не только для ГИСО, но и для лечения Сорафенибом гепатоцеллюлярного рака [309]. Единственное отличие от исходной версии: измерение суммарной плотности очага выполняется в артериальную фазу контрастирования.

В настоящее время есть ряд работ, описывающих опыт применения критериев Choi для антиангиогенной терапии опухолей разных локализаций, однако результаты сравнения с другими имеющимися шкалами пока неоднозначны [237, 245].

Активное внедрение трансартериальной химиоэмболизации, суть которой состоит в пространственном распределении лечебных агентов среди всех имеющихся очагов по всему объему органа, заставило задуматься о комплексной оценке всей обработанной массы новообразований, а не только единичного целевого очага. Так, M. Lin в 2012 применил программное обеспечение рабочей станции томографа для полуавтоматического расчёта суммарного объема (назвав это vRECIST) и суммарной плотности очагов (назвав это qEASL) после химиоэмболизации [239]. Измерения он проводил на МРТ-изображениях до и через 20 сек после внутривенного введения гадолиний-содержащего контрастного препарата.

В 2015 году группа ученых под руководством J. Chariro оценила с помощью qEASL и vRECIST данные МРТ 29 пациентов с метастатическим колоректальным

раком печени после трансартериальной химиоэмболизации и радиоэмболизации. Они сообщают, что только измерение суммарной плотности очагов позволило разделить респондентов и нереспондентов, что стало предиктором выживаемости (9,9 мес. для респондентов, 6,9 мес. для нереспондентов; $p = 0,038$) [135].

В 2018 году международная группа исследователей под руководством Y. Zhao применила qEASL для анализа КТ-данных 52 пациентов с ГЦР после эмболизации липиодолом [385]. По их результатам, qEASL лучше выявляла прогрессию по сравнению RECIST, mRECIST, EASL (10 пациентов против 2, 1, 1 соответственно). Причем пациенты с прогрессией по qEASL имели гораздо худшие показатели выживаемости (7,6 против 20,4 месяцев, $p = 0,012$).

L. Doemel et al. (2021) попробовали применить qEASL на 29 пациентах с ГЦР, леченых сорафенибом, и сравнить показатели с mRECIST [158]. По их данным, показатели mRECIST и qEASL являются независимыми прогностическими факторами выживаемости (для mRECIST HR = 0,325, $p = 0,039$, для qEASL HR = 0,183, $p = 0,006$).

Обобщая вышесказанное, на сегодняшний день для новообразований есть два больших семейства шкал оценки лечебного эффекта: на основе WHO и RECIST. Разница состоит в подходах к измерению очага, определению количества очагов для оценки, выделении измеримых и неизмеримых поражений. Модификации внутри этих семейств связаны с появлением новых методов лечения, в корне меняющих рентгеносемиотику: часть основана на оценке жизнеспособности новообразований (mRECIST, EASL, Choi), часть – на основе суммарной опухолевой нагрузки (irRC, iRECIST).

Несмотря на разнообразие, потребности специалистов разных направлений в стратификации пациентов по степени ответа на терапию до конца не удовлетворены, и продолжается работа по адаптации различных шкал к расширяющейся линейке лечебных опций. Тем не менее клинически значимые проявления неопластического процесса по-прежнему остаются вне параметров объективной оценки, а многие шкалы не проходят «проверку временем», поскольку не коррелируют с показателями общей выживаемости. Следовательно, при

появлении новых методов лечения любая шкала прежде всего требует тестирования на соответствие реальному состоянию пациента.

Некоторые методы лечения сами по себе могут стать источником артефактов при оценке динамики, поэтому важно понимать влияние технических параметров проводимой терапии на диагностическую картину. Для прогнозирования выживаемости многие критерии показывают хороший, но не идеальный результат, что делает актуальным поиск корреляционно значимых показателей, а также изучение взаимосвязей между диагностическими, клиническими и морфологическими признаками.

1.3. Диагностические методы и сроки динамического контроля при новообразованиях печени: текущее состояние вопроса

Диагностическая визуализация является неотъемлемым компонентом установления диагноза при подозрении на поражение печени. Варианты выполнения тех или иных исследований развиваются вместе с современными технологиями [51, 57, 58, 60, 66]. Визуализация новообразований печени требует получения качественных изображений, выявления ключевых признаков патологии и, наконец, точной интерпретации результатов. Этот сводный диагностический отчет в конечном итоге определяет тактику лечения пациентов [174, 327].

Базовыми модальностями для исследования печени на настоящий момент являются компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), другие методы опциональны в зависимости от групп риска и клинической ситуации [105, 168, 327].

В основе компьютерной томографии – воздействие ионизирующего облучения на исследуемую зону. Органы и ткани по-разному поглощают рентгеновские лучи, и именно эта разница (коэффициент поглощения) и находит отображение на КТ-изображении. Однако мягкие ткани обладают сходными коэффициентами, поэтому для улучшения визуализации органов, патологических изменений и сосудистой сети используется внутривенное контрастирование йод-содержащим контрастным препаратом [51, 110].

Для исследования печени существуют четко определенные постконтрастные фазы, во время которых паренхима следует типичной модели контрастирования [51, 110]. Основные характеристики КТ-протокола для исследования печени представлены в таблице 1.

Таблица 1

*Протокол компьютерной томографии для исследования печени**

| <i>Фаза</i> | <i>Комментарий</i> | <i>Технические особенности</i> |
|----------------------------------|---|---|
| <i>Бесконтрастная</i> | – Дает информацию о плотности и структуре очага для дифференциальной диагностики (кальцинаты, кровь, жир); – обязательна после ТАХЭ для локализации эмульсии липиодола | – Требуется мультidetекторный КТ-сканер (минимум 8 линеек детекторов); – максимальная толщина реконструированного среза 5мм |
| <i>Поздняя артериальная фаза</i> | На качественном изображении имеется плотное контрастирование печеночных артерий, начальное контрастирование воротной вены, отсутствие контрастирования печеночных вен | –Требуется автоматический инжектор для в/в введения контрастного препарата со скоростью не менее 3 мл/с; – отслеживание болюса контрастного препарата в аорте (примерно 25 сек. от в/в введения) |
| <i>Порто-венозная фаза</i> | На качественном изображении имеется пиковое контрастирование печени, начальное контрастирование печеночных вен | Сканирование примерно на 60-90 сек. после срабатывания болюса |
| <i>Отсроченная фаза</i> | На качественном изображении контрастируются печеночные вены | >120 сек. после срабатывания болюса |

* *CT/MRI LI-RADS® v2018 Technical Recommendations*. <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/LI-RADS/LI-RADS-CT-MRI-v2018>

МРТ-изображения создаются наложением сильных магнитных полей, радиочастотных импульсов и более слабых магнитных полей (градиенты). Они воздействуют на протоны водорода внутри тела, которые возбуждаются и вращаются с резонансной частотой. Эта информация декодируется математическими уравнениями для получения диагностических изображений (преобразование Фурье).

Яркие и темные участки изображения характеризуют интенсивность сигнала, которая описывается как гиперинтенсивная или гипоинтенсивная соответственно. В рутинную МРТ печени входят несколько импульсных последовательностей, указанных в таблице 2 [11, 110, 361].

Таблица 2

*Протокол магнитно-резонансной томографии печени**

| <i>Импульсная последовательность</i> | <i>Комментарий</i> | <i>Технические особенности</i> |
|--|---|---|
| T1-ВИ с химическим сдвигом (in-opposed phase, dual-echo) | Дает информацию о включениях жира и железа в печени и опухоли | – Томограф не менее 1,5Т; – Фазово-контрастная катушка и катушка для тела; |
| T2-ВИ (T2 TSE, ssFSE), T2-ВИ с подавлением сигнала от жира (inversion recovery, fat sat) | – Дают изображения желчных протоков; – Указывают на включения воды в образовании | – Толщина среза 5 мм и менее для постконтрастных изображений, 8 мм и менее для других последовательностей; |
| T1-ВИ с подавлением сигнала от жира (VIBE, THRIVE, LAVA, GRE) | Показывают базовую интенсивность сигнала до введения контрастного препарата | – Максимальная задержка дыхания 20 сек; – Минимальное разрешение 128x256 пикселей; |
| Динамические постконтрастные T1 (VIBE, THRIVE, LAVA, GRE) | Фазы такие же, как в КТ: поздняя артериальная, порто-венозная, отсроченная | – Требуется автоматический инжектор для в/в введения контрастного препарата; – Идентичные параметры сканирования до и после контрастирования, чтобы применить режим субтракции |
| Диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) | – Помогают в дифференциальной диагностике новообразований – Улучшают выявление мелких очагов | Настоятельно рекомендуются, но являются опциональными |

* *CT/MRI LI-RADS® v2018 Technical Recommendations*. <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/LI-RADS/LI-RADS-CT-MRI-v2018>

В МРТ, также как и в КТ, для улучшения визуализации поражений печени и дифференциальной диагностики часто используется внутривенное контрастирование [14, 139, 234, 272]. Традиционные МР-контрастные вещества содержат гадолиний. Кроме того, есть 2 гепатоспецифичных контрастных

вещества: гадобенат димеглюмина (MultiHance, Bracco) и гадоксетовая кислота (Primovist, Bayer Healthcare Pharmaceuticals, США). Считается, что механизм поглощения гепатоспецифичного агента в первую очередь связан с активным внутриклеточным транспортом полипептидов, специфичных для печени [139, 234, 272].

Гепатоспецифичные контрастные агенты обычно рекомендуются для дифференциальной диагностики очаговых поражений печени, однако их роль при ГЦР остается дискуссионной [214, 234].

Метаанализ 15 исследований (L. Chen et al., 2013), сравнивающий КТ и МРТ с контрастированием, показали, что МРТ обладает лучшей чувствительностью и специфичностью (91% и 81% для КТ против 95% и 93% для МРТ соответственно), особенно при выявлении и диагностике малых очагов ГЦР (<2 см) [139].

В проспективном исследовании, сравнивавшем КТ, УЗИ и МРТ у 140 пациентов с гистологически подтвержденным ГЦР, МРТ с контрастным усилением продемонстрировала самую высокую точность (83% по сравнению с 80% и 72% для КТ и УЗИ) [156]. В то же время точность для всех модальностей была ниже для поражений менее 1 см.

Точность МРТ увеличивается до 90% при использовании гепатоспецифического контрастного препарата, что представляет большой интерес, но также вызывает споры. Существует перекрытие по внешнему виду между ранним ГЦР и доброкачественными узлами гиперплазии при циррозе, что может привести к ложноположительным результатам [214, 308]. Поэтому гепатоспецифические контрастные агенты в настоящее время чаще используются как уточняющая методика [66].

Решение о выборе диагностической модальности зависит от многих факторов, включая предпочтения специалиста, человеческий фактор (возраст пациента, индекс массы тела и способность задержать дыхание), доступность ресурсов. Преимущества КТ состоят в более низкой стоимости, доступности и скорости сканирования [93]. Преимущества МРТ включают возможность оценить дополнительные свойства ткани, такие как содержание жира, ограничение

диффузии и T2-взвешенный сигнал. Эти детали способствуют лучшему обнаружению очагов, а также являются вспомогательными признаками дифференциальной диагностики [109].

Холангиокарцинома (ХК) — вторая по распространенности первичная опухоль печени у взрослых, что составляет 10-25% злокачественных новообразований печени [174]. Основная роль визуализации при холангиокарциноме – отобрать пациентов для возможной резекции [8, 31, 146]. Точность МРТ для постановки диагноза колеблется от 81% до 96% [19, 28, 30, 320].

Как видно из приведенных данных, КТ и МРТ играют важную роль в диагностике первичных новообразований печени, однако приоритет за какой-либо модальностью не зафиксирован в клинических рекомендациях актуальных версий.

Самыми распространенными новообразованиями печени являются метастазы.

В исследовании S. Bhattacharjya (2004) указывается, что КТ и МРТ с контрастным усилением имеют сопоставимо высокую чувствительность и специфичность (чувствительность 73% и 82%, специфичность 97% и 93% соответственно) в выявлении метастазов колоректального рака [123].

В то же время последующие данные указывают на приоритет МРТ. Так, в ретроспективном исследовании В. Knowles с соавторами (2012), включившем 242 пациента, перенесших хирургическую резекцию по поводу метастазов колоректального рака в печень, частота внутривенных рецидивов была ниже у пациентов, кому перед операцией выполнялась МРТ (48% против 65%; $p = 0,04$; с и без МРТ). Это свидетельствует о высокой точности метода для предоперационного стадирования [219].

В метаанализе, проведенном С. S. van Kessel (2012) и его коллегами, изучалась диагностическая эффективность МРТ, КТ и ПЭТ/КТ в выявлении метастатических поражений после химиотерапии [352]. Объединенная чувствительность МРТ составила 85,7% по сравнению с 69,9% для КТ и 51,7% для ПЭТ/КТ.

Интересные данные приводит R. C. Auer с коллегами (2010) [113]. В своем исследовании 432 пациентов с метастазами в печень колоректального рака, прошедших неoadьювантную химиотерапию, он на МРТ выявил те очаги, которые перестали быть видны на КТ и расценивались как полный ответ. Эту дискуссию поддерживает D. A. Bischof (2013), который интраперационно и на МРТ обнаруживал метастазы, исчезнувшие на КТ в процессе химиотерапии [126].

Таким образом, для выявления метастазов МРТ показывает лучшую чувствительность, чем КТ, однако этот вопрос до сих пор дискуссионен и не зафиксирован в клинических рекомендациях актуальных версий.

Помимо выявления новообразований, есть особые показания к обследованию печени. МРТ или КТ может выполняться для волюметрического измерения остающегося объема перед предполагаемой резекцией. Безопасным считается объем 20%, а у пациентов с циррозом или после химиотерапии – 30-40% [4, 96, 186].

Важную роль играет КТ и МРТ для планирования локорегионарной деструкции новообразований печени и выявления осложнений. На дооперационном этапе диагностические исследования, помимо размера, дают локализацию поражения относительно желчных протоков, кровеносных сосудов, соседних органов (диафрагма, кишечник и подкожная клетчатка). Это позволяет оценить безопасность и достижимость R0 краев. На послеоперационном этапе КТ и МРТ своевременно выявляют осложнения: отек желчных протоков, билому, абсцесс, а также реактивные изменения вокруг некротизирующихся очагов [68, 88, 168, 324].

Однако, несмотря на разработку стандартизированных рекомендаций обследования пациентов с новообразованиями печени, сроки динамического контроля в процессе лечения не регламентированы.

Так, согласно критериям RECIST 1.1, выполнение повторного исследования в случае сомнений в динамике процесса можно проводить через 1 мес. [128, 162, 228, 321]. По классификации LI-RADS у пациентов высокого риска ГЦР контрольные обследования проводятся каждые 3 мес. [109, 110].

В отечественных клинических рекомендациях «Рак печени (гепатоцеллюлярный)» 2022 года пересмотра указано, что после курса терапии КТ или МРТ с внутривенным контрастированием следует проводить каждые 3-4 мес., также как и определять уровень онкомаркера АФП [7]. В клинических рекомендациях ESMO (European Society for Medical Oncology) от 2018 года сроки динамического контроля с применением КТ или МРТ установлены каждые 3 месяца в первые 2 года после окончания лечения [357].

Для пациентов с колоректальным раком без метастазов в отечественных клинических рекомендациях КТ органов грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием советуют проводить однократно через 12–18 мес. после операции, при этом уровень онкомаркера РЕЭ в крови определять каждые 3 мес. в первые 2 года [71]. В случае метастатического колоректального рака зарубежные коллеги из группы ESMO установили сроки первого контроля с оценкой по RECIST 1.1 через 2 мес. после окончания курса терапии, затем повторный контроль через 4 мес. [350]. Такие интервалы, по их мнению, позволяют скорректировать противоопухолевую схему в случае прогрессирования, в то же время избежать чрезмерно агрессивной тактики.

Для метастазов нейроэндокринных опухолей (НЭО) динамическое наблюдение зависит прежде всего от степени злокачественности опухоли. У пациентов с резекцией R0/R1 НЭО G1 и НЭО G2 с низким Ki-67 (<5%) рекомендуется проводить визуализацию каждые 6 месяцев (КТ или МРТ), при НЭО G2 (Ki-67 >5 %) каждые 3 месяца, при НЭО G3 каждые 2–3 месяца [289]. Наблюдение должно быть пожизненным, хотя интервалы могут быть увеличены до 1–2 лет с увеличением продолжительности наблюдения (> 5 лет), за исключением НЭО G3, где следует сохранять более короткие интервалы. Напротив, небольшие НЭО G1 (размером <1 см) с локализацией в аппендиксе или прямой кишке не требуют какого-либо последующего наблюдения при R0-резекции и отсутствии неблагоприятных гистологических признаков. Такой же подход применяется и в отечественных клинических рекомендациях [72]. В то же время описаны поздние рецидивы через 10–20 лет, хотя и редко встречающиеся [217, 349].

Подводя итог сказанному выше, протоколы выполнения КТ и МРТ печени с внутривенным контрастированием отработаны и успешно вписаны в схемы лечения, дискуссии по данному вопросу на сегодняшний день уже не ведутся. В то же время приоритетность диагностической модальности и сроки динамического контроля являются индивидуализированными и лабильными. Все это, с одной стороны, облегчает междисциплинарное взаимодействие и оперативный обмен информацией, с другой – создает трудности в понимании процессов, происходящих в новообразованиях и окружающих тканях под влиянием новых методов лечения, а также затрудняет диагностику осложнений.

1.4. Эндоваскулярные вмешательства при новообразованиях печени: особенности выполнения, возможные осложнения

В 2021 году вышли рекомендации Европейского общества кардиоваскулярных и интервенционных радиологов (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, CIRSE) по трансартериальной химиоэмболизации новообразований печени, которые фактически резюмировали 50-летний мировой опыт [244].

В основе метода лежат анатомические особенности печени: орган 75% крови получает из системы воротной вены, и только 25% - из печеночной артерии. В то же время новообразования печени имеют преимущественно артериальное кровоснабжение, поэтому при введении лекарственных агентов через печеночную артерию создается высокая концентрация в очаге [91, 244, 317, 358].

Официальными авторами трансартериальной локорегионарной терапии считается японская группа ученых во главе с Yamada (1977), которые использовали резанную желатиновую губку, насыщенную митомицином С или адриамицином. Так впервые была выполнена трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) – метод двойного локального воздействия на опухоль, сочетающий эффекты химиотерапии и эмболизации [23]. Преимуществом такого подхода является сохранение непораженных органов/тканей, профилактика потенциальной смертности от системных токсических эффектов и хирургических осложнений.

В 1982 г. Т. Коппо выполнил масляную химиоэмболизацию с помощью липиодола, а в 1986 г. отечественные ученые А. М. Гранов и А. Е. Борисов предложили комбинированную масляную артерио-портальную химиоэмболизацию [25, 26].

Методика развивалась дальше, и с 2001 года группой экспертов Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) она включена в схему лечения пациентов с промежуточной стадией гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) на фоне цирроза как альтернативное лечение при нерезектабельном поражении [132].

В 2003 году J.M. Llovet и J. Bruix в метаанализе, сравнивающем результаты трансартериальной локорегионарной терапии у 545 пациентов с ГЦР с результатами лечения тамоксифеном у 898 пациентов из 7 клинических исследований показали увеличение 2-летней выживаемости после трансартериальной терапии и отсутствие противоопухолевого эффекта у группы тамоксифена [242].

В руководстве EASL от 2018 года показано, что общая выживаемость пациентов с циррозом печени и ГЦР промежуточной стадии при включении в схему лечения трансартериальной локорегионарной терапии увеличилась до 2,5 лет, поэтому хирургическое лечение в этой группе уже не рассматривается [164].

Японские врачи во главе с N. Kennoki выполнили трансартериальное локорегионарное лечение лекарственно насыщаемыми микросферами пациенту, ожидающему трансплантацию печени, но у которого развился ГЦР [209]. Через год этому больному успешно была сделана пересадка печени. Эти данные демонстрируют еще один вариант применения метода – down-stage терапия [60].

Метод трансартериального локорегионарного лечения внесен в российское национальное руководство «Рак печени (гепатоцеллюлярный)» для лечения пациентов с промежуточной стадией ГЦР [7].

Помимо гепатоцеллюлярного рака, трансартериальная локорегионарная терапия новообразований печени стала применяться при метастазах колоректального, нейроэндокринного рака, внутрипеченочной холангикарциноме,

а также метастазах других опухолей: рак околоносовых пазух, молочной железы, простаты, яичника, эндометрия, онкоцитомы и рак надпочечника, герминогенная опухоль [63, 97, 102, 230].

Однако при оценке результатов лечения возникли сложности: трансартериальная локорегионарная терапия представляет собой гетерогенную группу методов с разным механизмом действия, и при сводных метаанализах исследователи стали получать крайне противоречивые данные. Поэтому на сегодняшний день сформировалась тенденция сравнивать различные методики данной терапии между собой [63, 267, 313, 358].

В рекомендациях CIRSE перечислены следующие варианты трансартериальной химиоэмболизации [244]:

1. Традиционная или масляная химиоэмболизация липиодолом (Conventional Transarterial Chemoembolisation, cTACE).

Липиодол представляет собой сложный эфир жирных кислот, который может легко смешиваться с химиопрепаратами. Он либо используется в чистом виде (простая эмболизация), либо в смеси с цитостатиком (химиоэмболизация).

Этот вид ТАХЭ позволяет поддерживать высокие концентрации химиопрепарата в опухоли в течение нескольких часов, но не приводит к необратимой эмболизации сосудов опухоли. Иногда процедура завершается дополнительной эмболизацией желатиновой губкой, микроспиральями или партикулярным эмболизатом.

2. Трансартериальная эмболизация лекарственно насыщаемыми микросферами (DEM-TACE).

Лекарственно насыщаемые микросферы – это полимерные гранулы, способные впитывать цитостатик, при этом увеличивая свой объем. На сегодняшний день есть следующие типы микросфер:

– микросферы DC Bead из полимерного поливинилалкоголь гидрогеля (Biocompatibles, Великобритания);

– микросферы QuadraSphere из суперабсорбирующего полимера (европейское название HeraSphere, Merit Medical, USA);

– Сфера-Спектр (ООО «Сфера-Спектр», г. Санкт-Петербург, Россия) из сополимера поливинилового спирта и акрилата натрия.

Микросферы DC Bead представляют собой сферические частицы от 100 до 900 мкм размером, которые насыщаются доксорубицином непосредственно при производстве.

Суперабсорбирующие QuadraSphere – это биосовместимые, гидрофильные нерезорбируемые полимерные гранулы, изготовленные из акрилового сополимера. Они способны впитывать цитостатик, увеличивая свой объем в 64 раза. Размер частиц в сухом виде составляет от 30-60 мкм до 150-200 мкм, в насыщенном виде — от 120-240 мкм до 600-800 мкм. Сертифицированные препараты для насыщения – это антрациклины (доксорубицин, эпирубицин, идарубицин) и иринотекан.

Сфера-Спектр представляют собой биосовместимые, нерастворимые, небiodeградируемые гранулы с размером частиц от 5-10 мкм до 150-165 мкм в сухом виде, от 30-60 мкм до 900-990 мкм в насыщенном. Для насыщения сертифицированы: доксорубицин, гентамицин, фторурацил, иринотекан, доцетаксел, митомицин, оксалиплатин, цисплатин, карбоплатин.

Все типы микросфер не просто впитывает цитостатик, но и образует с ним химическую связь за счет ионного взаимодействия. При попадании в афференты опухоли они закупоривают их, выступая в роли эмболизирующего агента; при этом из насыщенной микросферы в течение 4 недель высвобождается химиопрепарат, после чего она покидает сосудистое русло [266, 313].

Особенность работы с микросферами состоит в необходимости точной доставки их к целевому очагу. Механизм действия метода комбинированный: ишемия опухоли и цитостатический эффект.

3. Балонная окклюзия.

В 2013 г. Т. Igie с соавторами разработали вариант ТАХЭ с использованием временного окклюзионного микробаллона, который раздувается в проксимальном отделе афферента опухоли, и введение эмболизата проводится через центральный канал катетера. Это максимально снижает риск нецелевой эмболизации [202].

4. ТАХЭ с разлагаемыми крахмальными микросферами.

Разлагаемые крахмальные микросферы (EmboSept S DSM, PharmaSept, Germany) состоят из резорбируемого амиломера (гидролизированный картофельный крахмал), которые можно смешивать с широким спектром химиотерапевтических препаратов; при этом частицы выступают только в качестве носителя [201, 313].

Крахмальные микросферы расщепляются амилазой крови с периодом полувыведения около 35-50 минут, полностью резорбируются примерно через 2 часа. Цель метода – доставить максимальное количество химиопрепарата в печень и снизить риск развития постэмболизационного синдрома за счет сокращения времени ишемии.

5. ТАХЭ с радиоактивными микросферами, на данный момент проходящими стадии клинических испытаний [65].

Для предоперационного планирования и отслеживания результатов трансартериального лечения новообразований печени предлагается выполнять КТ, МРТ, ПЭТ-КТ, однако выбор модальности в первую очередь зависит от гистологического варианта [118, 318, 353]. При этом оценку динамики рекомендуется проводить по mRECIST.

Показания к операции также определяются гистологическим вариантом новообразования [77, 230, 267]. В то же время количество возможных повторных процедур остается предметом обсуждения.

R. Miraglia с соавторами (2007), выполняя ТАХЭ преднасыщенными микросферами у 62 пациентов с гепатоцеллюлярным раком на фоне цирроза печени, соблюдали интервал между процедурами 2 месяца. После трех манипуляций они отметили увеличение некроза в опухоли от 77,4% (после 1 операции) до 83,9% (после 3 операции), и уровень α -фетопротеина в крови больных снизился с 1123 МЕ/мл до 42 МЕ/мл [261].

S. Chen с коллегами (2021) изучали результаты повторной масляной эмболизации после отсутствия рентгенологического ответа на предыдущую процедуру у 3442 пациентов с ГЦР, сравнивая результаты с внешней группой наблюдения из 712 пациентов [140]. При этом авторы указывают на общий 75% положительный ответ, полный или частичный (т.е. 2598 из 3442 пациентов). Общая

выживаемость после ответа на 1,2,3 ТАХЭ составила 41,2, 43,2 и 35,7 месяцев соответственно. При этом Chen отмечает, что выживаемость значительно снизилась у пациентов, которым потребовалось более трех процедур ТАХЭ. В то же время примерно 50% пациентов, которые не реагировали на один или два сеанса масляной эмболизации, ответили на повторный и третий сеанс ТАХЭ соответственно, тогда как менее 10% пациентов, которые не реагировали на три, четыре или пять сеансов ТАХЭ, дали ответ на четвертый, пятый и шестой сеансы ТАХЭ, соответственно.

Ранее J. White (2014) показал, что выживаемость пациентов с ГЦР была одинаковой среди тех, у кого первая ТАХЭ была эффективна, и среди тех, кому потребовалось более одной ТАХЭ [366].

Противопоказания к ТАХЭ на сегодняшний день окончательно не сформулированы. В большинстве случаев к противопоказаниям относят [244]:

- опухолевый тромбоз портальной вены;
- нарушение функции печени (по шкале Чайлд-Пью В8 или выше);
- плохое общее состояние (ECOG P2 или выше);
- противопоказания для артериографии (некорректируемая тромбоцитопеническая коагулопатия, тяжелая почечная недостаточность или тяжелая реакция на контрастные вещества) [172].

В то же время в метаанализе J. Silva с коллегами (2017) изучалась безопасность применения трансартериальной химиоэмболизации у пациентов с опухолевым тромбозом портальной вены [317]. В исследование вошли 1933 ТАХЭ. Медиана общей выживаемости была 8 месяцев, в то время как 1-, 3-, 5-летняя выживаемость составила 29%, 4%, 1% соответственно. При этом пациенты с опухолевым портальным тромбозом имели меньшую выживаемость, чем без него, при схожем ответе по mRECIST (14% против 16%, $p = 0,238$). Только в 1% была зафиксирована печеночная недостаточность, в 18% - менее значимые осложнения.

Похожие результаты представляет Y. Patidar (2021). В его исследовании, включающем 652 пациента с ГЦР без тромбоза и 73 пациента с ГЦР и опухолевым тромбозом не было зарегистрировано летальных исходов и случаев острой

печеночной недостаточности в первые 30 дней после операции [287]. В то же время опухолевый тромбоз портальной вены и класс по Child-Pugh были независимыми предикторами выживаемости.

Таким образом, противопоказания к ТАХЭ до сих пор являются предметом дискуссий среди экспертов.

Большое внимание уделяется осложнениям ТАХЭ. В рекомендациях CIRSE выделяют несколько групп [244]:

- технические: ятрогенное повреждение сосуда (<1%), осложнения в месте пункции (<7%);

- печеночные: инфаркт печени (<1%), абсцесс сфинктера Одди (<2%), абсцесс печени (≈15%), биллома (<1%), холецистит (<1%);

- процедурные: окклюзия печеночной артерии (1–60%), печеночная недостаточность (3-5%);

- внепеченочные: гематологические эффекты (≈25%), легочная эмболия (<1%), язва/кровотечение из желудочно-кишечного тракта (<1%), контраст-индуцированная нефропатия (≈10%), смерть в течение 30 дней (≈4%);

- другие: повреждения кожи (связано и радиацией) (<1%).

Несмотря на такой всеобъемлющий список, ряд авторов обращает внимание на очень существенные детали, не вошедшие в эту классификацию, но потенциально влияющие на нежелательные эффекты трансартериального локорегионарного лечения.

T. Vogl с коллегами (2011) анализировали кардиотоксичность, осложнения со стороны печени и желудочно-кишечного тракта среди участников рандомизированного клинического исследования PRECISION, в рамках которого по поводу ГЦР было сделано 261 ТАХЭ липиодолом и 235 ТАХЭ преднасыщенными микросферами с доксорубицином [359]. По параметру «кардиотоксичность» в обеих группах не было критических изменений. Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта встретились в 25% при ТАХЭ липиодолом и 16% микросферами. Изменения со стороны печени присутствовали в 0,5%, и только в группе ТАХЭ микросферами с доксорубицином.

Группа китайских исследователей (J. Tu et al., 2016) изучали частоту серьезных осложнений после эмболизации липиодолом, желатиновой губкой и ПВА [347]. Они проанализировали 1120 пациента с ГЦР после 2863 ТАХЭ. Общая частота серьезных осложнений составила 2,1%, из них разрыв печени (n=6), абсцесс печени (n=5), псевдоаневризма бедренной артерии (n=3), холецистит (n=2), биллома (n=2), эмболия легкого (n=2). При этом имелись весьма специфические осложнения: липиодоловая эмболия спинного мозга (n=1), синдром лизиса опухоли (n=1).

Таким образом, на вариантах осложнений потенциально может сказаться выбор носителя для цитостатика и методика выполнения ТАХЭ, что требует системного изучения.

Группа ученых под руководством A. Goel проанализировали 784 пациента, которым была выполнена пересадка печени по поводу ГЦР. Из них половине больных до трансплантации выполнялась ТАХЭ. Частота осложнений со стороны желчных протоков была выше в группе ТАХЭ (19,8% против 16,4%). Стеноз печеночной артерии встретился только в группе ТАХЭ. Общие осложнения были одинаковы в обеих группах. В то же время отмечено, что число осложнений было выше при низком уровне альбумина у реципиента и более старшем возрасте донора [178].

Группа китайских коллег, анализируя 14 случаев с ГЦР и острой легочной эмболией липиодолом, отметили, что у 7 пациентов (50%) имелись сопутствующие хронические респираторные заболевания, а у 6 пациентов (42,6%) – печеночная артериовенозная фистула. И то, и другое встретилось чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,05$) [165].

S. Nakada с коллегами (2020) проанализировали данные 486 пациентов после резекции печени по поводу ГЦР [268]. Из них у 156 развился рецидив, что потребовало выполнения ТАХЭ. При этом у 8 больных возник ишемический холангит. Авторы обратили внимание на два фактора: 1) время с момента гепатэктомии < 7 месяцев; 2) мобилизация оставшейся печени во время гепатэктомии. Ишемический холангит сформировался у 33% пациентов, имеющих

оба фактора, у 5% – с одним фактором, и вообще не встретился при отсутствии обоих факторов.

Все эти исследования наводят на мысль, что соматические заболевания и предшествующие операции формируют группы риска, могут предрасполагать к определенным побочным эффектам и требуют изучения в свете противопоказаний.

Одним из потенциально опасных осложнений ТАХЭ является острый панкреатит, однако не все случаи приводят к серьезным последствиям. К. Khan с коллегами еще в 1993 г. указывал, что повышение уровня панкреатических ферментов наблюдается у 40% пациентов после неселективной долевой химиоэмболизации ГЦР липиодолом, при этом все они бессимптомны [210]. Частота симптоматического острого панкреатита после ТАХЭ составляет от 2 до 4% [332, 373].

Японские ученые под руководством Т. Yamaguchi (2018) описывают случай острого панкреатита сразу после повторной ТАХЭ микросферами с эпирубицином, развившийся у пациента с рецидивным ГЦР. При этом у больного имелся вариант анатомии: правая печеночная артерия отходила от верхней брыжеечной, по ходу отдавая несколько мелких сегментарных ветвей, и именно через нее выполнялась операция [373].

У. Tan (2019) описывает случай острого некротического панкреатита, развившийся в результате нецелевой эмболизации липиодолом: у пациента имелась небольшая ветвь левой печеночной артерии, питающая хвост поджелудочной железы, не замеченная во время операции [332].

Таким образом, в основе симптоматического острого панкреатита после трансартериального лечения новообразований печени может быть наличие нетипичной сосудистой анатомии у пациента или ее недооценка рентгенохирургом, что требует изучения для повышения безопасности метода.

Еще одно осложнение трансартериальной локорегионарной терапии – некроз желчных протоков – связано непосредственно с сосудистой анатомией печени.

Внутрипеченочные и внепеченочные желчные протоки кровоснабжаются из сети мелких сосудов, называемых парабилиарным сосудистым сплетением [222].

Афферентные сосуды этого сплетения отходят от ветвей печеночных артерий, гастродуоденальной артерии, верхней задней панкреатодуоденальной артерии, а впадают они в систему портальной вены или непосредственно в печеночные синусоиды [224].

Парабилиарные сплетения играют ключевую роль в поддержании секреторной и абсорбционной функций холангиоцитов [175]. Хотя основным местом образования желчи являются гепатоциты, 40% ее образуется именно в протоках [300]. При этом сами желчные протоки не имеют дополнительного кровоснабжения из портальной системы [145]. В то же время в цирротической печени парабилиарные сплетения работают как коллатеральный путь при портальной гипертензии, что проявляется их дилатацией и увеличением числа [221].

Трансартериальная химиоэмболизация, воздействуя на артериальную систему печени, может приводить к некрозу желчных протоков. I. Sakamoto указывает на два фактора: 1) прямое повреждение парабилиарных сплетений; 2) стеноз нижележащего желчного протока на фоне ишемии, что вызывает внутрипеченочный застой желчи, пропотевание ее в окружающие ткани с развитием токсического повреждения [222, 312].

Именно эта стадия токсико-ишемического холангита уже распознается диагностически [104]. На КТ до и после внутривенного контрастирования появляются линейные гиподенсные структуры, повторяющие ход билиарного дерева. Иногда эти изменения неправильно трактуют как обычное расширение внутрипеченочных желчных протоков, что требует сопоставления с цифрами билирубина во избежание ошибок [312]. В литературе встречаются такие названия этого состояния, как разветвленная билкома [381], локальная или множественная дилатация внутрипеченочных желчных протоков [363], дилатация желчных протоков с внесосудистым скоплением желчи вдоль портального тракта [323].

Следующим этапом становится разрыв поврежденных протоков с формированием внутрипеченочной биломы, которая сосуществует с ишемическим холангитом. Все эти изменения могут вызывать сегментарный тромбоз портальных

вен, приводя к появлению т.н. преходящего различия в контрастировании печени на КТ в артериальную фазу [104].

На T2-взвешенных МРТ-изображениях ишемический холангит не дает выраженного повышения сигнала, т.к. содержит не жидкость, а соли желчных кислот. На МР-холангиопанкреатографии некротический участок показывает переменную интенсивность сигнала в зависимости от соотношения воды и некротической ткани с/без кровоизлиянием. В ряде случаев для дифференциальной диагностики с обычным расширением желчных протоков требуется сопоставление с КТ [104, 223].

Даже после прекращения воздействия лечебных агентов ТАХЭ из-за химической агрессивности желчи повреждения перидуктальных тканей прогрессируют, и примерно в 90% случаев наблюдается обструкция прилежащей ветви воротной вены. Нарушение кровотока в воротной вене приводит к атрофии печени в зоне ее перфузии [222, 378].

S. Kobayashi по данным аутопсии показал, что частота некроза желчных протоков после ТАХЭ по поводу ГЦР составляет 9% [223]. S. Phongkitkarun указывает, что патология желчных протоков после внутриартериальной химиоинфузии выявляется в 57%, причем развивается через 1–12 месяцев после лечения [292].

A. Kitao отмечает, что ТАХЭ при метастазах печени чаще вызывает ишемический холангит, чем при ГЦР [216]. Одна из причин, по его мнению, в том, что по сравнению с гипervasкулярным ГЦР метастазы в печени являются гиповаскулярными, и накопление лечебного агента в перитуморальной ткани печени больше, чем в опухоли. Другой причиной является то, что ГЦР чаще возникает на фоне цирроза, вызывающего расширение и увеличение числа парабиллиарных сплетений. В то же время при метастатическом раке печень обычно не изменена, что предрасполагает к ишемическому повреждению желчных протоков.

Крайней степенью ишемических изменений является некроз печени, переходящий в абсцесс. Есть публикации, указывающие, что некроз печени

развивается на фоне острого сегментарного тромбоза портальной вены, вызванного наличием артериовенозных шунтов [258].

Таким образом, трансартериальное воздействие на печень несет в себе опасность повреждения желчных протоков и паренхимы печени, однако имеющиеся публикации носят описательный характер и не содержат практических рекомендаций по предотвращению подобных ситуаций, что требует углубленного изучения данного вопроса.

Имеющиеся в литературе данные указывают на 1,4%-7,4% частоту абсцессов после химиоэмболизации микросферами и 0,2% после химиоэмболизации липиодолом [274]. Признаки абсцесса включают лихорадку, лейкоцитоз, боль в подреберье и озноб как минимум через 4-5 дней после операции [345].

Ряд авторов образование абсцесса связывают со скоплением циркулирующих в кишечнике бактерий в некротизированной ткани печени [222, 246, 345]. Также высказывается предположение, что более высокая частота абсцедирования после ТАХЭ микросферами связана с их длительным лечебным воздействием [246].

Большинство пациентов с некрозом и абсцессом печени выздоравливают, но есть единичные летальные случаи [246]. С другой стороны, имеющиеся литературные данные оставляют много открытых вопросов, касающихся причин и мер профилактики подобных состояний.

При анализе осложнений, по мнению ряда авторов, не стоит недооценивать и особенности кровоснабжения самого новообразования, способного к неоангиогенезу. Так, ангиографическая картина при узловой форме гепатоцеллюлярного рака представляет собой локальное скопление большого количества деформированных и перекалиброванных сосудов с множеством артериовенозных шунтов, дающих симптом «озер» и «лужиц» [35]. При диффузном типе тот же ГЦР имеет пониженную или смешанную васкуляризацию. При холангиокарциноме васкуляризация пониженная, однако сопровождается смещением и деформацией артериальных ветвей [86]. Метастазы в печень могут быть как гиперваскулярными, так и гиповаскулярными, однако, как отмечают многие авторы, кровоснабжение метастатических новообразований более 3мм

диаметром на 95% является артериальным [101, 269, 275]. К тому же периферические отделы очага получают дополнительное кровоснабжение из коллатеральных бассейнов, питающих прилежащую паренхиму печени, а также внутриорганные коллатерали из соседних органов [101, 112, 238]. Наличие таких патологических коллатералей потенциально может способствовать развитию осложнений, что требует системного изучения.

Еще одна группа осложнений трансартериальных эндоваскулярных вмешательств связана с самой манипуляцией на сосудах: обширная гематома в области пункции, формирование ложной аневризмы бедренной артерии, диссекция печеночной артерии проводником или катетером. Однако такие осложнения встречаются редко: российские авторы (Серегин А.А. с коллегами) указывают частоту 5,6%, американские – 1,1%, японские – 1,7%. [86, 106, 279]. При этом связь осложнений с используемыми расходными материалами и техническим ходом операции нигде не анализируется.

Обобщая сказанное выше, трансартериальная химиоэмболизация существенно расширила возможности терапии новообразований печени, демонстрируя высокую эффективность. Тем не менее, есть много нерешенных вопросов, касающихся безопасности: нет единого мнения относительно противопоказаний, не выделены группы риска. Прежде всего это связано с неоднородностью самой методики, включающей варианты, различающиеся в техническом исполнении и по механизму действия, которые, к тому же, можно комбинировать между собой. В то же время прослеживается взаимосвязь между вариантом ТАХЭ и возникающими осложнениями. В ряде публикаций проводятся параллели между осложнениями, предшествующими операциями и соматическим состоянием пациентов.

Изменения со стороны сосудистой стенки есть при любом варианте трансартериальных вмешательств, однако в литературных источниках нет сведений о связи их с рентгенохирургическим инструментарием. Варианты сосудистой анатомии, а также изменения ангиоархитектоники печени при циррозе

и новообразованиях требуют детального изучения во избежание нецелевой эмболизации окружающих тканей.

Еще одним ограничением имеющейся информации является жесткая стратификация пациентов по гистологии новообразования и отсутствию данных о сравнении показателей безопасности между разными гистотипами.

Все эти вопросы требуют комплексного изучения диагностических данных для безопасного применения трансартериальной локорегионарной терапии с хорошим клиническим результатом, а также уменьшения числа нежелательных побочных эффектов и осложнений, ухудшающих качество жизни пациентов и приводящих к развитию жизнеугрожающих состояний.

1.5. Диагностические методы и анализируемые параметры при новообразованиях шейки матки: текущее состояние вопроса

На сегодняшний день магнитно-резонансная томография (МРТ) признана предпочтительным методом для оценки локального распространения новообразований женской репродуктивной системы из-за высокого мягкотканного разрешения, которое позволяет дифференцировать патологические и нормальные ткани [13, 22, 55].

Параметры, учитываемые при стадировании рака шейки матки на МРТ, менялись под влиянием накопленных данных, отражающих лечебные опции, возможность сохранения фертильной функции, прогноз выживаемости. Как было показано в многочисленных исследованиях, это зависит от первоначального объема опухоли, глубины инвазии цервикальной стромы, вовлечения параметрия [12, 81, 117, 248]. Также в эту группу включили метастатическое поражение лимфоузлов [61]. Накопленные данные позволили сделать выводы о текущих возможностях МРТ для оценки различных аспектов опухолевого процесса.

Так, в метаанализе М. Хiao с соавторами (2020) показано, что для оценки протяженности рака шейки матки (6 исследований, 454 пациента) сводная чувствительность МРТ составила 86% (95% ДИ, 73–93%), специфичность 97% (95% ДИ, 94–98%); для оценки глубины инвазии (11 исследований, 672 пациента) сводная

чувствительность 87% (95% ДИ, 81–92%), специфичность 91% (95% ДИ, 87–94%); для оценки параметральной инвазии (19 исследований, 1748 пациентов) сводная чувствительность 75% (95% ДИ, 65–82%), специфичность 92% (95% ДИ, 89–94%); для оценки метастатического поражения лимфоузлов (15 исследований, 997 пациентов) сводная чувствительность 51% (95% ДИ, 42–60%), специфичность 90% (95% ДИ, 85–92%) [372].

Эти данные совпадают с метаанализом S. Woo с соавторами (2018), включающим 14 статей и 1436 пациентов, показывающий сводную чувствительность 76% (95% CI 67%–84%) и специфичность 94% (95% CI 91%–95%) для оценки параметральной инвазии [368].

К. Patel-Lippmann с соавторами (2017) указывают, что для оценки инфильтрации параметрия МРТ имеет чувствительность более 90%, а для оценки инфильтрация мочевого пузыря специфичность 88–91%. Для оценки метастатического поражения лимфоузлов МРТ уступает по чувствительности лишь ПЭТ-МРТ (37–76 % и 83–91 % соответственно), при этом имеет сопоставимую специфичность (83–93 % и 90–94 % соответственно) [286].

Для первичного стадирования рака шейки матки МРТ-исследования должны выполняться на томографах с напряженностью магнитного поля 1,5 и 3 Тесла (Тл), при этом существенных различий в диагностической точности между ними не получено [198, 248].

По мнению многих авторов, протокол обследования для первичного стадирования должен включать T2-взвешенную импульсную последовательность высокого разрешения в трех плоскостях, как наиболее подходящую для дифференциации патологической ткани от здоровой стромы и оценки распространенности процесса [12, 81, 117, 248].

Протяженность опухоли в шейке матки и смежных областях можно оценить в сагиттальной плоскости. Аксиальная плоскость и косая аксиальная проекция ортогонально шейке матки подходит для оценки стромальной инвазии и инфильтрации параметрия, при этом наружная фибромышечная строма шейки матки визуализируется как гипоинтенсивное кольцо [37, 81, 286, 368]. Если это

кольцо непрерывно на МРТ, исследование имеет высокую отрицательную прогностическую ценность в исключении параметральной инфильтрации [117, 188, 368].

Однако реактивные изменения тканей, такие как перитуморальный отек, также сопровождаются повышением сигнала на T2-взвешенных последовательностях, что может привести к завышению стадии рака шейки матки из-за переоценки размера, как отмечается в исследовании A. Jalaguier-Coudray (2017) [203]. В этом случае может помочь диффузионно-взвешенная импульсная последовательность, поскольку рак всегда ограничивает диффузию. В идеале, T2 и ДВИ должны совпадать по положению, толщине срезов и полю обзора, поскольку это улучшает диагностические возможности [283].

На сегодняшний день для стадирования рака шейки матки наиболее широко используется классификация FIGO (International Federation of Gynaecology and Obstetrics). В 2018 году классификация FIGO была пересмотрена, с последующим анализом в составе междисциплинарной рабочей группы Европейского общества урогенитальной радиологии (European Society of Urogenital Radiology, ESUR), чтобы объединить визуальные и патоморфологические данные в соответствующие рекомендации, с включением обязательной оценки состояния лимфатических узлов [122, 218, 248].

В обновленных рекомендациях сформированы следующие показания к МРТ при раке шейки матки: локорегионарное стадирование, отбор пациенток для органосберегающего лечения, оценка реакции новообразования во время и/или после химиолучевой терапии, оценка и/или выявление локорегионарного рецидива.

Положительным моментом стало то, что закреплено ключевое значение T2 и диффузионно-взвешенной импульсной последовательности (ДВИ) для первичного стадирования, оценки ответа на лечение, выявления рецидива. При ДВИ рекомендуется использовать два b-фактора: $b = 0-50 \text{ с/мм}^2$, $b = 800-1000 \text{ с/мм}^2$ [248]. До этого момента ДВИ не являлась обязательной программой сканирования, носила по большей части прикладной характер, хотя параметры измеряемого

коэффициента диффузии предлагалось учитывать при планировании лечения [256, 270].

Одно из обновлений системы FIGO 2018 г. заключается в том, что IB стадия подразделяется на три подгруппы по максимальным размерам новообразования: IB1 (≤ 2 см), IB2 (> 2 см и ≤ 4 см) и IB3 (> 4 см). Это связано с хорошими результатами органосохраняющего хирургического лечения женщин с ранним раком шейки матки для сохранения фертильности, варианты которого как раз и зависят от указанных параметров [296, 343, 382].

Другое обновление касается лимфатических узлов: при доказанном метастатическом поражении при любом размере очага рак относится к категории ПС [121, 235]. При этом система FIGO допускает возможность устанавливать метастазы в лимфоузлы на основе методов визуализации (картирование сигнальных лимфатических узлов, МРТ, КТ), хотя «золотым стандартом» по-прежнему остается гистологическое исследование.

Таким образом, в обновленных рекомендациях FIGO для стадирования рака шейки матки стали учитываться не только прогностические факторы выживаемости, но и лечебные возможности для сохранения фертильности.

Описание МРТ при раке шейки матки в соответствии с рекомендациями ESUR должно включать следующие параметры: 1) размер опухоли (наибольший размер); 2) расстояние от опухоли до внутреннего зева шейки матки (при желании сохранить фертильность); 3) инвазия параметрия; 4) инвазия влагалища (при этом следует выделять верхнюю, среднюю и нижнюю трети влагалища); 5) наличие гидронефроза; 6) инвазия боковой стенки таза (если опухоль распространяется на расстояние < 3 мм от стенки таза); 7) инвазия мочевого пузыря/прямой кишки; 8) лимфаденопатия (тазовая и/или парааортальная); 9) состояние придатков; 10) сопутствующие доброкачественные состояния; 11) анатомические особенности и варианты [248].

При этом не все параметры МРТ можно трактовать однозначно.

Так, МРТ показывает высокую точность (86–93%) для оценки инвазии влагалища, которая на T2 выглядит как гиперинтенсивное образование,

нарушающее гипointенсивность вагинальной стенки. В то же время возможны ложноположительные результаты при растяжении свода влагалища экзофитной опухолью (FIGO IB3) [280].

Распространение опухоли на параметральную клетчатку на аксиальных томограммах предполагает нарушение целостности гипointенсивного ободка наружного слоя шейки матки. Однако признак работает, только если толщина этого ободка >3 мм, сигнал от него однородный и нет локальных выпячиваний [129, 286]. Во всех остальных случаях однозначно исключить параметральную инвазию не представляется возможным. Отек шейки матки и/или вторичное воспаление после недавней биопсии, сдавление шейки матки крупной диффузной инфильтрирующей опухолью также может быть ошибочно истолковано как инвазия параметрия, приводя к завышению стадии [250].

На отсутствие инвазии мочевого пузыря и прямой кишки указывает сохранение жировой прослойки; с другой стороны, ее отсутствие не означает IV стадию. Об инвазии в мочевой пузырь или прямую кишку свидетельствует только прерывистость их гипointенсивной стенки на T2, сопровождающееся реакцией слизистой, либо формированием свища. С другой стороны, буллезный отек слизистой оболочки сам по себе не следует ошибочно расценивать как опухолевую инвазию. ДВИ и динамическое контрастирование помогают избежать неправильной интерпретации, тем не менее все эти ситуации требуют гистологического подтверждения [73, 129, 250].

Несмотря на явные достижения актуальных национальных руководств в виде стандартизации протокола сканирования при раке шейки матки, анализа данных с учетом имеющихся лечебных опций, есть параметры, которые не вошли в эти рекомендации. Так, по результатам рандомизированного исследования EMBRACE II, проводимого рабочей группой The Groupe Européen de Curiethérapie (GES) и European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO), посвященного брахитерапии IIВ-IIIВ стадий рака шейки матки, установлено, что женщины с инфильтративным типом роста опухоли статистически достоверно хуже реагируют на лечение [297]. Именно поэтому авторы рекомендуют включать тип роста в

прогностические критерии. Результаты наблюдения за этой группой пациенток регулярно публикуются на официальном сайте EMBRACE, доказывая важность учета этого критерия для подбора зоны и дозы облучения, используемой аппаратуры, а также прогноза выживаемости и контроля местного рецидива. Кроме того, эти данные используются для профилактики сверхоблучения нормальных тканей с одной стороны и недостаточного облучения опухоли с другой, позволяя снизить дозу на здоровые ткани на 12–32 % [331].

Неоднозначно обстоит вопрос с МРТ оценкой противоопухолевого лечения и сроками контроля. Женщины с ранними стадиями рака шейки матки (\leq стадии IB2, IA1) обычно лечатся хирургически; крупные и местнораспространенные опухоли (стадии IB3, IA2, \geq IB3 стадии) подвергаются химиолучевому лечению [73, 226, 250].

У пациентов, направленных на химиолучевую терапию, МРТ облегчает ее планирование. Выполнение исследования в середине лечения (обычно через 5 недель) позволяет корректировать дозы облучения пропорционально остаточному объему опухоли, что уменьшает токсичность и улучшает выживаемость. В дальнейшем МРТ выполняется через 3–6 месяцев после завершения курса терапии. При этом восстановление гипоинтенсивного сигнала цервикальной стромы на T2 указывает на полный ответ; тем не менее, повышенный сигнал на T2, вызванный постлучевым отеком, воспалением и некрозом, могут сохраняться до 6 месяцев, имитируя остаточную опухоль [250, 280]. Использование показателя измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) является областью активных исследований. В то же время качественный анализ диффузионно-взвешенной импульсной последовательности может улучшить выявление остаточной опухоли, которая имеет гиперинтенсивный сигнал на изображениях с высоким b-фактором и низкий на картах ИКД [183, 336]. Тем не менее стандартизированных алгоритмов анализа МРТ после лечения и рекомендуемых шкал оценки на сегодняшний день нет.

Сроки дальнейшего наблюдения тоже не регламентированы: в случае радикального излечения МР-контроль выполняется через 6 месяцев, а затем – только при наличии клинических подозрений на опухоль [73, 226, 250].

При этом по статистическим данным 60–70% рецидивов рака шейки матки возникают в течение 2 лет после лечения, 89–98% – в течение 5 лет. Наиболее частая локализация рецидивов — свод влагалища, шейка матки/культия шейки матки, параметрий, парааортальные лимфоузлы [226, 250]. Сроки динамического контроля в случае нерадикального излечения на текущий момент не оговорены.

Таким образом, первичное стадирование рака шейки матки с помощью МРТ является достаточно регламентированным процессом, в то время как объективная оценка ответа на терапию и сроки динамического наблюдения дискуссионны и зависят от клинической ситуации.

Кроме того, в имеющихся руководствах учитываются не все параметры неопластического процесса: классификация FIGO делает акцент только на максимальном размере очага и глубине инвазии. В то же время такие показатели, как объем, характер роста, влияющие на результативность и целесообразность той или иной терапии, не принимаются в расчёт.

1.6. Диагностические методы и анализируемые параметры при новообразованиях тела матки: текущее состояние вопроса

В 2009 году Европейское общество урогенитальной радиологии (European Society of Urogenital Radiology, ESUR) опубликовало рекомендации по стадированию рака эндометрия, где основная роль у женщин с впервые диагностированным заболеванием отводится магнитно-резонансной томографии [215].

Спустя несколько лет консенсус группы европейских профессиональных сообществ European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), European Society for Medical Oncology (ESMO), European Society of Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) выпустил рекомендации по лечению рака эндометрия, где указано, что включение лимфодиссекции в объем хирургического лечения должно осуществляться строго в соответствии с риском метастатического поражения лимфатических узлов [148].

Стандартное хирургическое лечение, а одновременно и стадирование рака тела матки включает тотальную гистерэктомию, двустороннюю сальпингоаднексэктомию и диссекцию парааортальных лимфатических узлов [74]. Однако клиническая польза от лимфаденэктомии на ранней стадии рака эндометрия вызывает споры. С одной стороны, она позволяет выполнить хирургическое стадирование и выбрать адъювантное лечение, снижая количество ненужной лучевой терапии и связанные с ней осложнения. С другой стороны, лимфаденэктомия сопряжена с 7-10% риском развития лимфоцеле и 23% риском лимфедемы нижних конечностей [377].

Несколько крупных исследований (Y. Todo с соавторами (2010, 2014), 671 пациентка; J. Frost с соавторами (2015, 2017), метаанализ Cochrane Database не показали улучшения выживаемости после лимфаденэктомии у женщин с ранней стадией рака эндометрия [170, 340, 341]. Поэтому были сделаны выводы, что необходимость расширения объема операции у таких больных должна определяться на основании факторов риска лимфогенного метастазирования и рецидива, которые представлены в таблице 3.

Таблица 3

*Группы риска при раке тела матки (консенсус ESGO, ESMO, ESTRO, 2014)**

| Риск | Описание |
|----------------------|--|
| Низкий | Эндометриальный РТМ, стадия IA, G1–2, нет опухолевых эмболов в лимфатических щелях |
| Промежуточный | Эндометриальный РТМ, стадия IB, G1–2, нет опухолевых эмболов в лимфатических щелях |
| Промежуточно-высокий | Эндометриальный РТМ |
| | стадия IA, G3 |
| | стадия IA и IB, G1–2, опухолевые эмболы в лимфатических щелях |
| Высокий | Эндометриальный РТМ, стадия IB, G3 |
| | Эндометриальный РТМ, стадия II–IV |
| | Неэндометриальный РТМ, любая стадия |

* Рак тела матки и саркомы матки. Клинические рекомендации 2021.

РТМ -рак тела матки.

Таким образом перед диагностами встала задача выделить пациенток с низким, промежуточным и высоким риском метастазов в лимфоузлы, чтобы избежать необоснованного увеличения объема операции. При этом следует учесть, что МРТ имеет низкую специфичность для выявления подозрительных лимфоузлов, ориентируясь только на их поперечник. Можно использовать и морфологические признаки, включая круглую форму лимфоузла, фестончатые края, некроз в структуре или сигнал, похожий на первичную опухоль, однако их специфичность также невелика [99, 265, 335].

С другой стороны, в ряде исследований доказано, что риск метастазирования в лимфоузлы напрямую связан с глубиной инвазии в миометрий [169, 199, 215, 265].

В соответствии с этими задачами в 2019 г. ESUR сформировал рабочую группу, чтобы выработать стандартизированный протокол МРТ-обследования и анализа изображений [276]. Согласно ему, показаниями к МРТ при раке эндометрия являются первичное стадирование, динамический контроль в процессе лечения. Исследования должны выполняться на аппарате с напряженностью магнитного поля не менее 1,5 Тл. Сканирование должно включать T2, ДВИ, T1 с внутривенным контрастированием. T2 рекомендуется выполнять в сагиттальной и косой аксиальной проекции перпендикулярно полости матки. ДВИ лучше выполнять в косой аксиальной проекции, с таким же полем обзора, толщиной и положением срезов, как на T2. При ДВИ используются два b-фактора: $b = 0-50$ с/мм², $b = 800-1000$ с/мм². Для внутривенного контрастирования рекомендуется 3D-T1 импульсная последовательность с подавлением сигнала от жировой ткани. При этом ключевым является сканирование через 2 мин. 30 сек. после внутривенного введения контрастного препарата, которое может выполняться самостоятельно или как компонент динамического болюсного контрастирования [166].

Описание МРТ при раке шейки матки в соответствии с рекомендациями ESUR должно включать следующие параметры: 1) толщина эндометрия и размер опухоли; 2) глубина инвазии миометрия; 3) инвазия серозной оболочки матки; 4)

состояние придатков; 5) инвазия стромы шейки матки; 6) инвазия влагалища/параметрия; 7) инвазия в мочевой пузырь/прямую кишку; 8) состояние лимфатических узлов; 9) поражение отдаленных органов, наличие перитонеального карциноматоза; 10) сопутствующие доброкачественные состояния [286].

Несмотря на столь существенный шаг в стандартизации МРТ при раке тела матки, набор импульсных последовательностей до сих пор обсуждается. М. Takeuchi (2009) отмечает, что ДВИ демонстрирует 94% точность для оценки глубины инвазии миометрия, в то время как T1 с контрастированием только 88% [328]. Кроме того, на фоне сопутствующего аденомиоза ДВИ позволило правильно оценить местное распространение опухоли, в то время как T1-контрастирование привело к ошибкам.

С другой стороны, А. Andreano с соавторами (2014) в метаанализе, включившем 9 исследований с 442 пациентками, не выявил разницы между T2 и ДВИ импульсными последовательностями: 82% чувствительность, 70,2-70,6% специфичность для обеих [111]. L. Deng с соавторами (2015) в метаанализе 15 исследований показал, что по точности в определении степени инвазии миометрия ДВИ и T1-контрастирование полностью сопоставимы, но при этом уступают в специфичности паре T2 + ДВИ [152].

Рабочая группа ESUR постаралась учесть эти данные в своих текущих рекомендациях, однако не исключено, что со временем они будут корректироваться.

На МРТ рак эндометрия обычно имеет более высокую интенсивность сигнала на T2, чем миометрий, гиперинтенсивный сигнал на ДВИ, с гипоинтенсивным сигналом на карте диффузии [187, 199]. Однако МРТ-параметры, несмотря на достаточно четко сформулированные критерии стадирования в руководстве ESUR, не всегда однозначны.

Стадия IA по FIGO диагностируется, если опухоль прорастает менее 50% толщины миометрия, тогда как стадия IB - если опухоль занимает 50% или более [199, 225]. Однако точное определение глубины инвазии затрудняется, если

опухоль большая и истончает миометрий; либо локализуется в углу матки, где миометрий физиологически тоньше; либо стенка матки деформирована лейомиомой и/или аденомиозом. В этих случаях особое значение приобретают ДВИ и T1-контрастирование, чтобы избежать гипердиагностики [206, 277].

II стадия по FIGO выставляется, когда есть распространение опухоли на шейку матки, что оценивается на сагиттальной и косо-аксиальной проекции. При этом инвазия нарушает гипоинтенсивный МР-сигнал от стромы шейки матки. В то же время при растяжении цервикального канала крупной пролабирующей опухолью выявить этот признак затруднительно [206, 277]. Кроме того, опухоль может перейти на шейку с миометрия, не прерывая слой эндометрия. В этих случаях опять помогают ДВИ и T1-контрастирование, при этом ключевое значение имеет 4-5 минута после внутривенного введения контрастного препарата.

При IIIA стадии опухоль прорастает серозную оболочку матки, что проявляется как включение повышенного МР-сигнала на T2, нарушающего ровный наружный контур матки. Однако есть риск переоценить стадию, если опухоль изоинтенсивна миометрию. Также эта стадия выставляется, если имеется прямое распространение опухоли на придатки или метастазы в яичники. Однако не стоит забывать, что в 5–8% случаев встречается синхронный рак яичников и эндометрия [107]. Такие признаки, как двустороннее поражение яичников, большой объем опухоли в матке и небольшая опухоль в яичниках, морфологическое сходство между образованиями яичников и матки говорят в пользу метастатического поражения. С другой стороны крупная односторонняя опухоль яичника, имеющееся предраковое поражение яичника (например аденомиоз), низкодифференцированная опухоль матки без глубокой инвазии миометрия больше склоняют в сторону синхронного рака [167, 206].

Стадия IIIB подразумевает вовлечение параметрия или влагалища либо за счет прямой инвазии, либо за счет так называемых «капельных» метастазов. Стадия IIIC характеризуется метастазами в лимфатические узлы.

Инвазия прямой кишки и стенки мочевого пузыря (IVa стадия) лучше всего выявляется в сагиттальной плоскости. Сохранение жировой прослойки между

опухолью, мочевым пузырем или прямой кишкой исключают опухолевое поражение. В то же время наличие буллезного отека слизистой мочевого пузыря не указывает на инвазию и требует гистологического исследования [276, 277].

В определенных случаях ESUR рекомендует индивидуальный подход к выполнению и оценке МРТ. Так, пациенты с раком эндометрия 3 стадии, гистологически представленного аденокарциномой, карциносаркомой, серозной или светлоклеточной карциномой, имеют высокий риск внematочного распространения болезни, включая метастазы в лимфатические узлы и другие органы. Соответственно, глубина инвазии в миометрий для лечения этой категории не так важна, как адекватное представление о состоянии всей брюшной полости [225, 276].

Рак эндометрия имеет низкую частоту рецидивов 4-16% [149, 342]. Факторы риска включают местнораспространенную стадию, низкую степень дифференцировки опухоли, возраст старше 60 лет и наличие лимфоваскулярной инвазии. После операции 64% рецидивов возникают в течение 2 лет и 87% в течение 3 лет. Наиболее частыми локализациями являются лимфатические узлы и свод влагалища, реже может развиваться перитонеальный карциноматоз или отдаленные метастазы в печень, легкие или кости.

По данным рандомизированного исследования SEPAL (Survival effect of para-aortic lymphadenectomy) последующее наблюдение с использованием МРТ должно систематически выполняться у пациентов с факторами риска рецидива, однако неэффективно у бессимптомных пациентов других категорий [342]. При этом сроки контроля определяются выполненным лечением.

Таким образом, при стадировании рака эндометрия основной упор делается на первичную стратификацию пациентов для выбора лечебной тактики. Однако дальнейшее наблюдение, сроки контроля, системы оценки противоопухолевого лечения не регламентированы.

Другими злокачественными новообразованиями тела матки являются саркомы, составляющие 3–7% всех первичных злокачественных поражений матки с частотой 0,7 на 100 000 женщин [119]. Гистологически они чаще представлены

лейомиосаркомами, эндометриальными стромальными саркомами и карциносаркомами [27].

При этом именно саркомы имеют самый неблагоприятный прогноз [27, 78, 94]. Норвежские исследователи регистрируют 5-летнюю выживаемость не выше 51% даже при опухолях I стадии и 25% при II стадии [100]. Только ранние стадии сарком (IA) имеют 5-летнюю выживаемость 76,6%, тогда как при стадии IV прогноз значительно хуже - 48,4% [173].

Помимо стадии, прогностическим фактором является размер саркомы. В зависимости от этого общая выживаемость уменьшается с 76,6% при опухоли < 5 см, до 52,9% при опухоли 5–10 см и 41,9% при опухоли > 10 см [284]. Вовлечение шейки матки снижает общую выживаемость с 55,3% до 28,5% [173].

Хотя количество сарком, случайно обнаруженных уже после операции, невелико – от 1:498 до 1:1851 из всех вмешательств на миоме – неадекватная операция с фрагментацией опухоли снижает выживаемость и должна быть предотвращена [307].

G. Köhler с коллегами, проанализировав анамнестические и клинические данные 227 женщин с саркомами и 3920 с миомами, выделили следующие факторы риска злокачественного процесса [227]:

- постменопауза и/или постменопаузальные кровотечения,
- аномальные пременопаузальные кровотечения,
- сомнительные ультразвуковые данные,
- быстрый рост опухоли в возрасте > 45 лет,
- размер опухоли > 8 см.

Эта шкала в настоящее время используется для отбора пациенток, которым требуется обязательное гистологическое исследование перед операцией по поводу миомы.

При установлении диагноза саркомы обследование женщин выполняется по тому же протоколу МРТ, как и при раке эндометрия [74, 225, 276].

Стадирование сарком по системе TNM и FIGO прежде всего основано на размерах опухоли и инвазии в смежные анатомические структуры, аналогичное раку эндометрия [276].

Саркома матки развивается из мезенхимальных тканей или эндометрия, приводя к нарушению целостности последнего и вызывая аномальное маточное кровотечение. Поэтому даже на ранних стадиях может возникнуть массивная кровопотеря, что делает борьбу с ним приоритетной задачей онкогинеколога [85].

Группа китайских ученых (Q. Vi с соавторами, 2018), изучивших результаты лечения 60 женщин с саркомами и 80 с миомами, описали МР-признаки, довольно характерные для этих опухолей [124].

Саркома, являясь агрессивной опухолью, приводит к массивной инвазии окружающих тканей, что проявляется нечеткостью ее границ на МРТ, изменением МР-сигнала на T2 и T1 взвешенных изображениях за счет обширных кистозных, геморрагических и некротических участков. ДВИ вносит дополнительную информацию, поскольку саркомы, имеющие высокую клеточную плотность, дают гиперинтенсивный сигнал на ДВИ и гипоинтенсивный на картах диффузии. Достоверных данных о минимальном значении ИКД, отличающем саркому от доброкачественной миомы, на текущий момент нет, так же как нет регламентированных лечебных стратегий, в том числе адъювантной химио-, гормональной, таргетной или лучевой терапии. Однако, по данным ряда авторов, частота рецидивов после хирургического лечения при саркомах составляет от 53% до 71% в течение 5 лет, что требует расширения лечебных опций, в том числе для борьбы с кровотечениями уже из рецидивной опухоли [78, 227, 307].

Есть результаты II этапа клинического исследования химиотерапии после хирургического лечения – SARC 005, – включающего женщин с высокодифференцированной саркомой, локализующейся в пределах матки [193, 194]. 3-летняя выживаемость в этой группе составила 57%.

Еще в двух исследованиях (P. Pautier, 2013, N. Reed, 2008) применялась химиотерапия после лучевого лечения, увеличив 3-летнюю выживаемость до 55%

по сравнению с контрольной группой (41%) [288, 305]. Однако авторы отмечают более высокую токсичность таких схем.

До сих пор нет лечебного алгоритма при случайной морцелляции саркомы, в том числе для динамического наблюдения за такими пациентками.

Результаты клинического исследования по применению таргетной терапии сарком (NCT02451943) вошли в III фазу, но финальные результаты еще не опубликованы [339].

Следует отметить, что для всех перечисленных выше вариантов лечения сарком системы оценки терапевтического эффекта и сроки контрольных обследований фиксированы в рамках клинических исследований, однако для применения в рутинной практике рекомендаций еще нет.

Резюмируя сказанное выше, стадирование новообразований тела матки в первую очередь направлено на отбор пациентов, которым показано то или иное лечение, с учетом целого ряда прогностических факторов.

Однако есть параметры, которые не вошли в рекомендации.

Так, вовлечение регионарных лимфоузлов указывает на рак эндометрия стадии ШС, при этом уровень поражения соответствуют местам дренирования. Лимфоотток от средней и нижней трети тела матки осуществляется в параметрий, парацервикальные и запирательные узлы; верхняя треть и дно матки дренируются в общие подвздошные и парааортальные лимфатические узлы [284]. Однако локализация новообразований по этажам матки не входит в алгоритм описания.

Качественные параметры, такие как размытость контуров на T2, расположение основной массы опухоли в полости матки, внутриопухолевые кровоизлияния и кальцинаты лежат в основе дифференциальной диагностики сарком и доброкачественных миом, однако не вошли в классификацию [171, 257].

Для планирования зоны облучения необходимо знать объем новообразования, однако это параметр также не учитывается в классификациях.

Таким образом, уже сделаны серьезные шаги для стандартизации обследования женщин с новообразованиями тела матки, однако многие вопросы,

касающиеся оценки эффективности терапии и ключевых диагностических признаков, остаются открытыми и требуют дальнейшего изучения.

1.7. Эндovasкулярные вмешательства при новообразованиях женской репродуктивной системы: особенности выполнения, причины неэффективности, осложнения

Первые попытки использовать эндovasкулярные вмешательства – эмболизацию маточных артерий (ЭМА) – были направлены на решение проблемы маточных кровотечений в акушерстве и гинекологии. Основное требование, которое предъявлялось к этой операции – надежный гемостаз. Сначала методика применялась как вспомогательная процедура перед миомэктомией или гистерэктомией, а также для остановки профузных послеродовых и аномальных маточных кровотечений [181].

Применение эмболизации маточных артерий как «самостоятельного» метода лечения симптоматических миом описано Ravina с соавторами в 1995 году [303]. Вмешательство выполнялось интервенционным радиологом и заключалось в окклюзии одной или обеих маточных артерий, что приводило к ишемическому некрозу миоматозного узла. Нормальному миометрию это не наносило необратимого повреждения, поскольку его кровоснабжение быстро восстанавливалось через анастомозы с яичниковыми и вагинальными ветвями [153, 299].

При эмболизации маточных артерий гемостатический эффект достигается на длительный период. В рандомизированном контролируемом исследовании EMMY 2010 отмечается, что контроль над меноррагией в течение 2 лет достигается у 75% женщин [150, 190, 294]. В исследовании REST 2011 также доказана 92% и 84% эффективность ЭМА в достижении гемостаза и профилактики дисфункциональных маточных кровотечений при миоме матки в течение 2 лет и 5 лет соответственно [249, 264, 301].

Эндovasкулярное лечение миом матки внесено в российские клинические рекомендации [69]. Оно выполняется как альтернатива хирургическому лечению

женщинам, не планирующим беременность в ближайшее время и имеющим высокий операционный риск [69, 252].

Однако самостоятельное применение метода ограничено исключительно доброкачественными патологическими состояниями [20, 47, 69, 87, 252]. Прежде всего это связано с особенностями выработки факторов ангиогенеза, имеющими решающее значение для выживания и роста опухолевых клеток [329, 346]. Основными индукторами ангиогенеза являются сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), ангиогенин и основной фактор роста фибробластов (ФРФ-2). Противоположным эффектом обладает эндостатин, который является не только мощным ингибитором ангиогенеза, но и специфическим ингибитором пролиферации клеток эндотелия.

Экспрессия белка HIF-1, управляющего выработкой ангиогенных факторов и формирующего адаптацию тканей к гипоксии, сопоставима с миометрием в ткани миомы (K. A. Vincent et al., 2002), и в несколько раз повышается при лейомиосаркоме (A. Mayer et al., 2010) [253, 355]. Именно поэтому гипоксия является движущей силой, способствующей местной инвазии, интравазации и метастатическому распространению злокачественных новообразований. Активация HIF-1 в опухоли включает захват глюкозы и усиление гликолиза за счет активации ключевых гликолитических ферментов, таких как карбоангидраза IX, а также запускает ангиогенез за счет сверхэкспрессии СЭРФ, активации системы cMET/HGF, обеспечивающих клеточную пролиферацию, миграцию и защиту от апоптоза [316]. В соответствии с этими эффектами большинство раковых заболеваний человека и их метастазы сверхэкспрессируют HIF-1 (G. L. Semenza, 2010) [316]. В то же время миома утрачивает способность синтезировать этот белок при гипоксии. По этой причине антиангиогенная терапия рассматривается как перспективное направление не только при злокачественных новообразованиях, но и при миомах [67, 90, 95].

J. A. Walocha с соавторами (2003), используя сканирующую электронную микроскопию, изучили сосудистую сеть миом [362]. Авторы обнаружили, что маленькие миомы (1–3 мм) сами почти бессосудистые, но окружены относительно

густой сосудистой сетью миометрия, состоящей в основном из капилляров. Более крупные миомы (>1 см) содержат хаотичную сеть кровеносных сосудов, в основном капилляров, артериол и венул, с более низкой сосудистой плотностью, чем нормальный миометрий. Очень крупные миомы окружены плотной «сосудистой капсулой». Именно эта капсула, как показали дальнейшие исследования (E. Aitken, 2006, S. E. Tsiligiannis, 2013) выглядит при ультразвуковой доплерографии как перимиоматозная область с повышенным кровотоком [103, 346].

В то же время такие характеристики миомы, как размер, расположение и кровоток при УЗИ не коррелируют с темпом ее роста, маточными кровотечениями или другими симптомами (S. D. Peddada, 2008; S. E. Tsiligiannis, 2013) [290, 346].

К схожим выводам пришли N. deSouza и A. Williams, изучавшие на МРТ изменения сигнала, перфузии и объема миом после билатеральной эмболизации маточных артерий [154]. По их данным, большинство миом были гипоинтенсивны миометрию на T1 и T2. Через 1 и 4 месяца после эмболизации все миомы, независимо от размера и расположения, демонстрировали гиперинтенсивность на T1, которая сохранялась в течение всего периода наблюдения. На T2 изменения были более гетерогенны, однако явно прослеживалась тенденция к снижению МР-сигнала относительно дооперационного уровня. Оценивая перфузию, авторы отметили ее редукцию в миоме и миометрии сразу после ЭМА, и восстановление в миометрии через 1-4 месяца. Причем степень снижения перфузии миомы не зависела от размера, локализации, исходного МР-сигнала, однако коррелировала с клиническим эффектом. При этом прямой зависимости между уменьшением объема миомы через 4 месяца и клиническим ответом не отмечалось. В итоге авторы предположили, что меноррагия обусловлена не столько аномальной сосудистой сетью, сколько простагландинами и факторами-регуляторами ангиогенеза, синтезируемыми миомой.

Таким образом, до конца не изучен вопрос, что же конкретно определяет наличие маточного кровотечения при миомах: непосредственно сосудистая сеть опухоли, или белки, продуцируемые образованиями. Это наводит на мысль, что

устранение жизнеугрожающего маточного кровотечения невозможно без многокомпонентного воздействия.

Кровотечение может стать первым проявлением болезни у женщин со злокачественными новообразованиями органов репродуктивной системы [176, 344]. Особую группу составляют пациентки с кровотечением из рецидивной опухоли, поскольку доступные лечебные опции у них сведены к минимуму [53, 454]. Кровотечения из опухолей половых путей могут приводить к вторичной анемии, вплоть до геморрагического шока, что увеличивает смертность таких пациенток [128, 137, 375].

Вначале в подобных urgentных ситуациях применялась эмболизация переднего ствола внутренней подвздошной артерии. Первые сообщения о таких операциях относятся к середине 1970-х годов [260, 315]. Эта процедура за короткий период была внедрена во многих странах, при этом не утратила свою актуальность и до настоящего времени (С. Chen, 2018; А. Alméciga, 2020) [108, 136]. Однако выяснилось, что она имеет ряд нежелательных последствий, таких как ишемия мочевого пузыря, пузырно-влагалищный свищ, некроз ягодичных мышц и неврологические нарушения в нижних конечностях [10, 259, 295].

Еще одной лечебной опцией, предлагаемой для остановки маточного кровотечения при злокачественных новообразованиях, стала дистанционная фракционная лучевая терапия в высоких дозах, как показано в исследовании L.Moradi et al. (2022) по результатам лечения 46 женщин [262]. Других работ по применению лучевой терапии для остановки кровотечения на текущий момент не опубликовано.

В последнее десятилетие ряд отечественных и зарубежных исследователей стали публиковать работы, где для остановки кровотечения при новообразованиях женской репродуктивной системы применяется трансартериальная химиоэмболизация.

Группа российских ученых (А. В. Важенин с соавт, 2012), выполнив химиоэмболизацию 35 пациенткам с раком шейки матки, отметили высокую

эффективность методики, позволившую остановить опухолевое кровотечение и в дальнейшем провести 2-этапную сочетанную лучевую терапию [21].

Н. А. Бабаева с коллегами (2018) выполняли ТАХЭ 49 женщинам с раком шейки матки IV–IIIВ стадий. При этом сочеталась химиоинфузия с химиоэмболизацией микросферами, насыщенными карбоплатином. Авторы отмечают уменьшение опухолевого кровотечения и размера опухоли, особенно при экзофитных образованиях. Это позволило выполнить хирургический этап или продолжить химиотерапию [9].

А. Г. Кедрова с коллегами (2018, 2019) опубликовали данные о применении химиоэмболизации при первичных и рецидивных новообразованиях женской репродуктивной системы (37 и 14 пациенток соответственно), осложненных кровотечением, с достижением надежного гемостаза и локальной стабилизацией неопластического процесса [53, 54].

Китайские коллеги (Y. Vi et al., 2021) пишут о применении трансартериальной химиоэмболизации лекарственно насыщаемыми микросферами 16 пациенткам с местнораспространенным раком шейки матки уже исключительно с противоопухолевой целью, с медианой выживаемости 19,1 месяц, 1- и 3-летней выживаемостью 64,9% и 46,4%, соответственно [125].

Однако существующая на сегодняшний день терминологическая путаница внутри группы трансартериальной химиоэмболизации не позволяет адекватно оценить ее клиническую эффективность.

Так, Ш. Г. Парсян (2020), сравнивая группы женщин с раком шейки матки, которым выполнялась химиоинфузия и операция (153 пациентки), химиоэмболизация и операция (56 пациенток), отмечает, что первые демонстрируют лучшую выживаемость. Однако, с его точки зрения, химиоэмболизация может быть методом выбора при раке шейки матки II стадии, осложненном кровотечением, показав надежный гемостаз [79]. В тоже время технические моменты операции и используемые расходные материалы, которые позволили бы определиться с вариантом выполнения эндоваскулярного вмешательства, в работе не указаны.

Точно так же Z. Z. Tian с коллегами (2014), проанализировав результаты лечения рака шейки матки, из которых 126 женщинам выполнялась селективная трансартериальная эмболизация, 103 – внутриартериальная химиотерапия с последующей лучевой терапией, 506 – только радикальная лучевая терапия, пришли к выводу, что внутриартериальная химиотерапия перед лучевой терапией может улучшить выживаемость, а трансартериальная химиоэмболизация – уменьшает выживаемость и увеличивает токсичность [337]. Однако технические моменты эндоваскулярных вмешательств в работе не раскрываются.

При этом в качестве эмболизирующих сред могут применяться желатиновые губки и микроспирали, а также синтетические материалы: поливинилалкоголь (ПВА), сферический ПВА, трисакриловые эмбосферы. В некоторых ситуациях применяется n-бутилцианакрилат (n-BCA, NBCA), смешанный с липиодолом [137]. Размер синтетических микрочастиц (так называемый нерезорбирующийся партикулярный эмболизат) варьирует от 355 до 900 мкм. Все эти материалы доставляются в сосуд через стандартные катетеры 5Fr, при этом обеспечивая постоянную окклюзию артерии, делая невозможным повторные вмешательства через то же сосудистое русло и нарушая поступление действующих агентов при системной терапии [17, 160, 371].

Внутриартериальная химиоинфузия без использования эмболизата создает максимальную концентрацию химиопрепарата в очаге только в момент введения, что требует повторных манипуляций или комбинации с другими противоопухолевыми методиками [10, 21, 59].

Самым перспективным вариантом трансартериальной химиоэмболизации является использование лекарственно насыщаемых микросфер (ЛНМ). Они способны впитывать химиопрепарат, увеличивая свой объем в десятки раз, с размером после насыщения 200-900 мкм. Попадая в сосуды новообразования, микросферы закупоривают их, а при взаимодействии с плазмой крови в очаге в течение нескольких недель высвобождается цитостатик. Сами ЛНМ при этом уменьшаются в размере и покидают сосудистое русло [209, 267]. Таким образом микросферы являются дистальным временным эмболизирующим материалом. При

этом они оседают в афферентных сосудах, не нарушая проходимость магистральных артерий; для доставки к целевому очагу возможно использование микрокатетера 2,2-2,8Fr.

Резюмируя вышесказанное, применительно к органам женской репродуктивной системы под одним названием «трансартериальная химиоэмболизация» объединены технически разные методы, поэтому публикуемые результаты лечения противоречивы и требуют дальнейшего системного изучения.

В то же время интересное исследование провели японские ученые во главе с М. Teramae (2015). Они показали, что при раке шейки матки есть взаимосвязь между экспрессией Sirtuin1 (SIRT1) и эффективностью неoadъювантной трансартериальной химиоинфузии цисплатина, совмещенной с баллонной окклюзией маточных артерий [333]. Продукты активации SIRT1, одного из опухолевых промоторов, регулируют клеточный цикл и апоптоз, а также определяют чувствительность опухоли к химиотерапии [138, 141, 205]. Химиоинфузия оказалась неэффективна у пациенток с высоким уровнем экспрессии SIRT1. В то же время общая выживаемость была значительно больше в группе «трансартериальная химиоинфузия+операция+лучевая терапия», чем в группе «трансартериальная химиоинфузия+ лучевая терапия»; при этом общая выживаемость у женщин с высоким и низким уровнем экспрессии SIRT1 была схожей.

Таким образом есть вероятность, что трансартериальная химиоэмболизация в качестве монотерапии окажется неэффективна из-за геномных характеристик новообразований, в то же время само по себе расширение спектра примененных лечебных опций в итоге может привести к улучшению выживаемости пациенток.

Из-за неоднородности методов, объединенных в понятие трансартериальной химиоэмболизации, возникают сложности с пониманием причин осложнений, поскольку часть методик ближе к эмболизации маточных артерий, а часть – к химиотерапии.

Клиническая эффективность и осложнения ЭМА стали анализироваться с начала 2000 годов. Результаты первого крупного исследования, проведенного по заказу National Institute for Health and Care Excellence (NICE), были опубликованы в октябре 2004 года и легли в основу национального руководства [273]. Выводы NICE сделаны на основе метаанализа P. Coleman с соавторами, в который вошли три исследования с 400, 604, 555 наблюдениями, а также несколько исследований из 20-100 наблюдений [147]. Максимальный катамнез составлял 6 месяцев. Среди осложнений P. Coleman указывает дисфункцию яичников, зафиксированную в пяти исследованиях, с частотой от 2,5% до 14%. В исследовании, включающем 555 пациенток, аменорея после ЭМА встретилась у 3% женщин моложе 40 лет и у 41% женщин в возрасте 50 лет и старше.

Другой анализ, регулярно проводимый на базе Кокран (Cochrane) и впервые опубликованный в 2006 г., резюмирует данные рандомизированных контролируемых исследований по применению эмболизации маточных артерий в лечении миом [184]. В него вошли: Pinto 2003, Mara 2008, EMMY 2010, Ruuskanen 2010, REST 2011, FUME 2012 [151, 189, 190, 249, 264, 294, 301, 351]. Он уже включает результаты не только краткосрочного наблюдения, но и 2-5 летнего катамнеза. В обзоре Кокран тоже есть данные о возникновении дисфункции яичников, однако в отдаленном периоде это не препятствует осуществлению детородной функции: в общей сложности у 640 женщин наступила беременность в течение 5 лет после ЭМА. Схожие данные представляют и отечественные ученые [29, 33].

В исследовании REST 2011 отмечается, что техническая неудача ЭМА, и, как следствие, неадекватный гемостатический эффект, проявились в первые 6 недель и встретилась у 3,9-4,2% женщин [264, 301].

В исследовании EMMY 2010 анализировались причины технических неудач и клинической неэффективности ЭМА. В качестве факторов риска отмечены сложная анатомия (3,7%) или отсутствие маточной артерии (3,1%), что приводит к неполной эмболизации миом [150, 191, 360].

J. P. Pelage (2000) отметил, что у 63% женщин с клинически неэффективной эмболизацией выполнялась односторонняя операция [291]. J.M. Pisco (1989) также указывал, что у 6 пациенток со злокачественными новообразованиями малого таза не удалось добиться хорошего гемостаза из-за ангиоархитектоники, деформированной опухолью и не позволившей выполнить двустороннюю эмболизацию маточных артерий [295].

Таким образом, технические моменты операции сами по себе могут привести к неудовлетворительным результатам, что требует дальнейшего изучения.

В литературе много внимания уделяется маточно-яичниковым артериальным анастомозам, которые встречаются у 11–78% пациенток [16, 232]. Они описаны как одна из причин неэффективной эмболизации при миоме, поскольку вызывают перераспределение кровотока. Поэтому знание анатомических особенностей является залогом успешного проведения ЭМА.

M. K. Razavi с соавторами выделили 3 типа таких анастомозов [304]. 1 тип характеризуется тем, что в кровоснабжении матки и миомы принимают участие и маточная, и собственно яичниковая артерия, с разной степенью доминантности: при 1a подтипе приоритет за маточной, при 1b подтипе — за яичниковой артерией. Эти подпиты встретились в 13,2% и 8,6% соответственно. 2 тип (3,9%) характеризуется изолированным кровоснабжением яичника только из одноименной ветви маточной артерии. 3 тип (6,6%) подразумевает раздельное кровоснабжение через яичниковую и маточную артерии верхней и нижней части матки и миомы.

Б. Ю. Бобров с соавторами указывают на необходимость учитывать эти варианты анастомозирования [16]. Так, при 1b типе следует использовать эмболизат большего размера и вводить его с низкой скоростью, чтобы избежать перераспределения кровотока в сторону яичниковой артерии. При 2 типе риск нецелевой эмболизации яичников крайне высок, и ряд авторов (N. Stringer, 2000, J. P. Pelage, 2001) предлагают выполнять ЭМА только в urgentных ситуациях [281, 315]. При 3 типе эффект от ЭМА будет зависеть от того, сколько эмболизирующего

материала попадет в миому, поскольку ее кровоснабжение осуществляется из анатомически разобщенных бассейнов.

Заметим, что крупные исследователи не нашли доводов в пользу дополнительной эмболизации маточно-яичниковых анастомозов, поскольку повторная эмболизация может потребоваться только в случае восстановления перфузии миомы [15, 46, 47].

Однако описываемые ситуации касаются доброкачественной патологии. В свою очередь Р. L. Tap с соавторами указывает на рецидив кровотечения из aberrантной яичниковой артерии при саркоме [330].

Таким образом, наличие маточно-яичниковых анастомозов может стать причиной неэффективности операции либо предрасполагать к развитию осложнений.

Тем не менее, при правильном тактическом подходе количество подобных осложнений невелико. Так, Г. М. Савельева с соавторами, описывая свой опыт лечения 560 пациенток с миомой матки, отмечает нарушение функции яичников после ЭМА в 1,07% наблюдений у больных с типичной сосудистой анатомией и в 8,67% у пациенток с маточно-яичниковыми артериальными анастомозами [83].

Правомерно возникает вопрос, влияют ли нормальные варианты сосудистой анатомии матки и придатков на результат эмболизации?

Т. У. Туганбеков с коллегами, проанализировав результаты ЭМА у женщин с объемными образованиями матки, отметили следующие анатомические особенности: в 69,8% маточная артерия отходила от переднего ствола внутренней подвздошной артерии совместно с пузырьными, прямокишечными и запирательными артериями, в 16,1% – являлась первой ветвью нижней ягодичной артерии, в 14,1% отходила непосредственно в области деления внутренней подвздошной артерии. При этом в части случаев оказалось невозможно катетеризировать ее устье [92].

Т. Е. Самойлова с соавторами указывает, что деформация подвздошных артерий и изгибы в области устья маточной артерии делают невозможным применение стандартных катетеров и проводников, в качестве причины

неудовлетворительного результата отмечая технически неадекватное вмешательство при акушерской или гинекологической патологии [84].

В то же время А. В. Важенин, выполняя уже суперселективную катетеризацию и эмболизацию маточных артерий при раке шейки матки, не отмечает технических трудностей, связанных с сосудистой анатомией [21].

С другой стороны, бассейны кровоснабжения злокачественных опухолей могут отличаться от нормальных вариантов. Так, по данным ряда авторов, при раке мочевого пузыря источниками афферентов могут быть мочепузырные и маточные артерии, а при распространении опухолевого процесса на паравезикальную и параметральную клетчатку – ветви запирающей и яичниковой артерий [25, 36, 89].

В. А. Солодкий с коллегами отмечает, что у 12 (60%) из 20 больных с опухолями вульвы и 17 (24,6%) из 69 с опухолями шейки матки при ангиографии имелся ранний венозный сброс [89].

Группа, возглавляемая С.С. Chen (2018), выполняла эмболизацию артерий малого таза при вагинальном кровотечении, развившемся в процессе лучевой терапии рака шейки матки [137]. Авторы отметили, что источниками кровотечения были внутренняя подвздошная артерия и ее ветви (83%), наружная подвздошная артерия (50%), маточная артерия и верхняя прямокишечная артерия (20%). Причем при рецидивах кровотечения источники афферентов отличались от первоначальных. У 60% женщин при ангиографии были обнаружены псевдоаневризмы как осложнение лучевой терапии.

Даже при физиологических состояниях, таких как беременность и роды, источниками кровопотери могут быть не только маточные артерии.

Корейские ученые (J.-E. Kim с соавторами, 2018), выполнявшие эмболизацию для остановки послеродовых кровотечений, в качестве источника кровопотери зафиксировали яичниковые, влагалищные артерии, артерии круглых связок матки, нижнюю эпигастральную, шеечную, внутреннюю половую, пузырьную и прямокишечную артерии [212]. Их коллеги (S. M. Lee с соавторами, 2018) при акушерском повреждении половых путей были вынуждены

эмболизировать влагалищную артерию, шеечно-влагалищную ветвь маточной артерии, внутреннюю половую, шеечную, нижнюю брыжеечную и наружную половую артерии [236].

Эти данные не противоречат метаанализу J. Martin (2013), включившему 350 женщин после эмболизации миом в рандомизированных исследованиях и 11195 женщин в нерандомизированных исследованиях. В качестве редких осложнений он указывает повреждение анального сфинктера (0,3%) и мочевого пузыря (0,3%), пузырно-влагалищный свищ (0,3%), тромбоз глубоких вен (0,3%), тромбоэмболию легочных артерий (0,009%) [251].

Таким образом, прогнозирование источника афферентов новообразования потенциально важно для достижения надежного гемостаза, а целевая доставка эмболизирующего материала, возможно, позволит избежать тяжелых хирургических осложнений, связанных с коллатеральными и артериовенозными шунтами.

Следует отметить, что используемый эмболизат тоже может внести вклад в развитие осложнений. Во многих исследованиях доказано, что использование частиц размерами менее 500 мкм сочетается с высоким риском нецелевой эмболизации здорового миометрия и яичников [160, 291, 371]. В настоящее время для несферических препаратов рекомендуются калибры 500–700 мкм, для сферических препаратов – свыше 700 мкм.

С другой стороны, российские ученые (Л. С. Коков с соавторами, 2020) разработали метод разделяющей окклюзии маточных артерий. Они использовали комбинацию цилиндрических эмболов (диаметр 500–700 мкм, длина до 10 мм) и сферических эмболов (микросферы диаметром 500–700 мкм) для поэтапного разобщения яичниково-маточных анастомозов. Это позволило избежать нецелевой эмболизации яичников при любых анатомических вариантах [56].

Ряд авторов не рекомендуют выполнять ЭМА при субмукозной миоме ввиду высокого риска возникновения пиометры [310]. В то же время российские ученые разработали систему мероприятий для профилактики подобных осложнений и не считают особое расположение миомы показанием для гистерэктомии [2, 62, 108].

По их мнению, инфекционные осложнения прежде всего являются поводом для тщательного анализа ситуации, а не причиной отказа от эффективного метода лечения.

Суммируя вышесказанное, трансартериальная химиоэмболизация новообразований женской репродуктивной системы является гетерогенной и слабо изученной группой методов. Осложнения и неудовлетворительные результаты могут быть связаны с любым компонентом, начиная от технических погрешностей операции и размеров эмболизата, заканчивая особенностями кровоснабжения новообразования и его генным составом. Однако, как показали работы российских ученых, многие риски можно уменьшить, если тщательно анализировать ситуацию и предпринять комплекс профилактических мер.

Таким образом правильное предоперационное планирование с использованием неинвазивных диагностических методов, анализ технических моментов эндоваскулярных вмешательств, своевременная диагностика возникающих хирургических осложнений и понимание их причин являются актуальными аспектами для практического внедрения локорегионарной терапии новообразований женской репродуктивной системы на современном этапе и требуют системного изучения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика клинического материала

2.1.1. Общая характеристика пациентов, применяемых методов диагностики и лечения, дизайн исследования

В ретроспективное наблюдательное неконтролируемое исследование вошли результаты 212 эндоваскулярных операций трансартериального локорегионарного лечения новообразований печени и женской репродуктивной системы лекарственно насыщаемыми микросферами (ТЛЛНМ), выполненных 75 пациентам с нерезектабельными новообразованиями печени и 100 женщинам с новообразованиями репродуктивной системы, осложненными кровотечением. Набор материала проводился на клинических базах ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина Федерального медико-биологического агентства» с 1 декабря 2019 г. по 31 декабря 2022г.

Для оценки результатов были составлены диагностические протоколы, куда вошли компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным контрастированием.

Трансартериальное локорегионарное лечение лекарственно насыщаемыми микросферами выполнялась в ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России» одним рентгенохирургом. Всего было выполнено 75 первичных и 27 повторных операций больным с нерезектабельными новообразованиями печени, 100 первичных операций и 10 повторных – женщинам с новообразованиями репродуктивной системы.

Протокол выполнения манипуляции ТЛЛНМ и программа обследования пациентов одобрены Этическим Комитетом и утверждены на заседании Ученого совета ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины имени О.К. Скобелкина Федерального медико-биологического агентства» от 18.12.2019, протокол №310.

Пациенты с новообразованиями печени разделены на 2 группы: 1 группу составили 65 пациентов с вторичным поражением, 2 группу – 10 пациентов с первичным поражением. В 1 группе было выполнено 65 первичных ТЛЛНМ, 22 – повторных; во 2 группе – 10 первичных ТЛЛНМ, 5 – повторных.

Пациентки с новообразованиями репродуктивной системы также поделены на 2 группы: 80 женщин с первичным поражением (1 группа) и 20 женщин с рецидивным поражением (2 группа). В 1 группе было выполнено 80 первичных ТЛЛНМ, 2 – повторных; во 2 группе 20 первичных ТЛЛНМ, 8 – повторных.

Все больные осматривались профильным специалистом, им проводили забор и морфологическое исследование биопсийного материала.

Решение о выполнении ТЛЛНМ принималось на междисциплинарном консилиуме. Пациенты подписывали добровольное информированное согласие на проведение процедуры.

Первая часть исследования направлена на выявление диагностических параметров, объективно отражающих результаты ТЛЛНМ. При этом анализировались количественные и качественные данные, касающиеся непосредственно новообразований.

Для пациентов с новообразованиями печени на данном этапе были сформированы 3 диагностических протокола:

1. КТ брюшной полости с болюсным внутривенным контрастированием;
2. МРТ гепатобилиарной зоны с диффузионно-взвешенной импульсной последовательностью (ДВИ);
3. МРТ гепатобилиарной зоны с внутривенным контрастированием.

Протоколы 1 или 2 являются базовыми минимальными, необходимыми для включения в исследование. Протокол 3 выполнялся только как дополнение к протоколу 2.

Выполнение минимального базового протокола требовалось не позднее 14 дней до ТЛЛНМ (контроль 0), через 8-9 недель после ТЛЛНМ (контроль 1) и 16-17 недель после ТЛЛНМ (контроль 2).

Основные характеристики протоколов для пациентов с новообразованиями печени и количество выполненных исследований по этим протоколам отражены в таблице 4.

Таблица 4

Основные характеристики диагностических протоколов для пациентов с новообразованиями печени и количество выполненных исследований в обеих группах

| Диагностический протокол | Основные характеристики | До ТЛЛНМ | Контроль 1 | Контроль 2 |
|---|---|---------------|---------------|---------------|
| 1. КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием | Нативная фаза Артериальная Порто-венозная Отсроченная | 35 (25+10) | 35 (25+10) | 35 (25+10) |
| 2. МРТ с ДВИ | Ах T2 Cor T2 Ах T2 fat sat Ах DWI b=50, 800 Ах T1 Ах T1 fat sat 3D-MRCP | 65 (60+5) | 65 (60+5) | 65 (60+5) |
| 3. МРТ с динамическим внутривенным контрастированием | Ах T1 fat sat + С Нативная фаза Артериальная Порто-венозная Отсроченная | 65 (60+5) | 65 (60+5) | 65 (60+5) |

10 пациентам из 1 группы, 5 пациентам 2 группы параллельно выполнялись протоколы 1 и 2. Для повторных операций соблюдались те же сроки контрольных обследований, что и для ТЛЛНМ1. Таким образом, всего в исследование вошли 105 КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием, 195 МРТ гепатобилиарной зоны с ДВИ и внутривенным контрастированием.

Сформированные диагностические протоколы для пациенток с новообразованиями репродуктивной системы были следующие:

1. МРТ малого таза с диффузионно-взвешенной импульсной последовательностью (ДВИ).

2. МРТ малого таза с болюсным динамическим внутривенным контрастированием.

Протокол 1 являлся базовым минимальным, необходимым для включения в исследование. Протокол 2 являлся дополнением к протоколу 1, выполнялся по показаниям для уточнения сомнительных моментов.

Выполнение базового протокола требовалось не позднее 14 дней до ТЛЛНМ, далее через 2-3 недели после и один контроль в сроки, определенные последующим лечением пациенток.

Основные характеристики протоколов для женщин с новообразованиями репродуктивной системы и количество выполненных исследований по этим протоколам отражены в таблице 5.

Таблица 5

Основные характеристики диагностических протоколов для пациенток с новообразованиями репродуктивной системы и количество выполненных исследований по протоколам

| Диагностический протокол | Основные характеристики | До ТЛЛНМ | Контроль 1 | Контроль 2 |
|--|--|----------------|----------------|----------------|
| 1. МРТ с ДВИ | Ax T2 Косая Ax T2 Sg T2 Ax DWI b=50, 800 Ax T1 | 110 (82+28) | 110 (82+28) | 110 (82+28) |
| 2. МРТ с внутривенным контрастированием | Ax T1 fat sat+din C Sg T1 fat sat + C Cor T1 fat sat + C | 82 (58+24) | 82 (58+24) | 82 (58+24) |

Из 110 выполненных ТЛЛНМ в 1 группе было 2 повторных, во 2 группе – 8; для повторных операций соблюдались те же сроки контрольных обследований, что и для ТЛЛНМ1. Таким образом, всего в исследование вошли 330 МРТ малого таза с ДВИ, 246 МРТ малого таза с внутривенным контрастированием.

Вторая часть исследования направлена на анализ диагностических параметров, позволяющих повысить безопасность ТЛЛНМ. Для этого оценивались изменения в структуре новообразований, влияние ТЛЛНМ на окружающие органы и ткани, разбирались технические моменты операции, состоявшиеся хирургические осложнения и их причины, формировались группы риска.

Для выполнения поставленных задач результаты, полученные из диагностических протоколов, сопоставлялись с селективной ангиографией соответствующего анатомического региона, выполняемой всем пациентам во время ТЛЛНМ для поиска афферентных сосудов новообразований. Состояние пациентов с применением сформированных диагностических протоколов отслежено в динамике с минимальным катамнезом 6 месяцев, в том числе для повторных операций.

В качестве «золотого стандарта» во всех случаях были использованы результаты морфологических исследований, у ряда пациентов – результаты иммуногистохимического исследования.

Все пациенты включались в исследование со дня выполнения соответствующего базового протокола перед ТЛЛНМ.

Критерии включения в исследование:

1) выполнение минимального базового протокола не позднее 14 дней перед ТЛЛНМ.

2) выполнение минимального базового протокола через 8-9 и 16-17 недель после ТЛЛНМ для пациентов с новообразованиями печени; через 2-3 недели и 1 контроль в сроки, определенные последующим лечением, для женщин с новообразованиями репродуктивной системы.

3) выполнение ТЛЛНМ с воздействием на образование только лекарственно-насыщаемыми микросферами.

4) отслеженный катамнез не менее 6 месяцев с момента включения в исследование.

Критериями исключения были:

1) несоблюдение сроков контрольных исследований.

2) предшествующее ТЛЛНМ воздействию на зону интереса партикулярным эмболизатом, эмульсией липиодола, предшествующая перевязка артерий малого таза у женщин с целью гемостаза.

Дизайн исследования представлен на рис. 3.

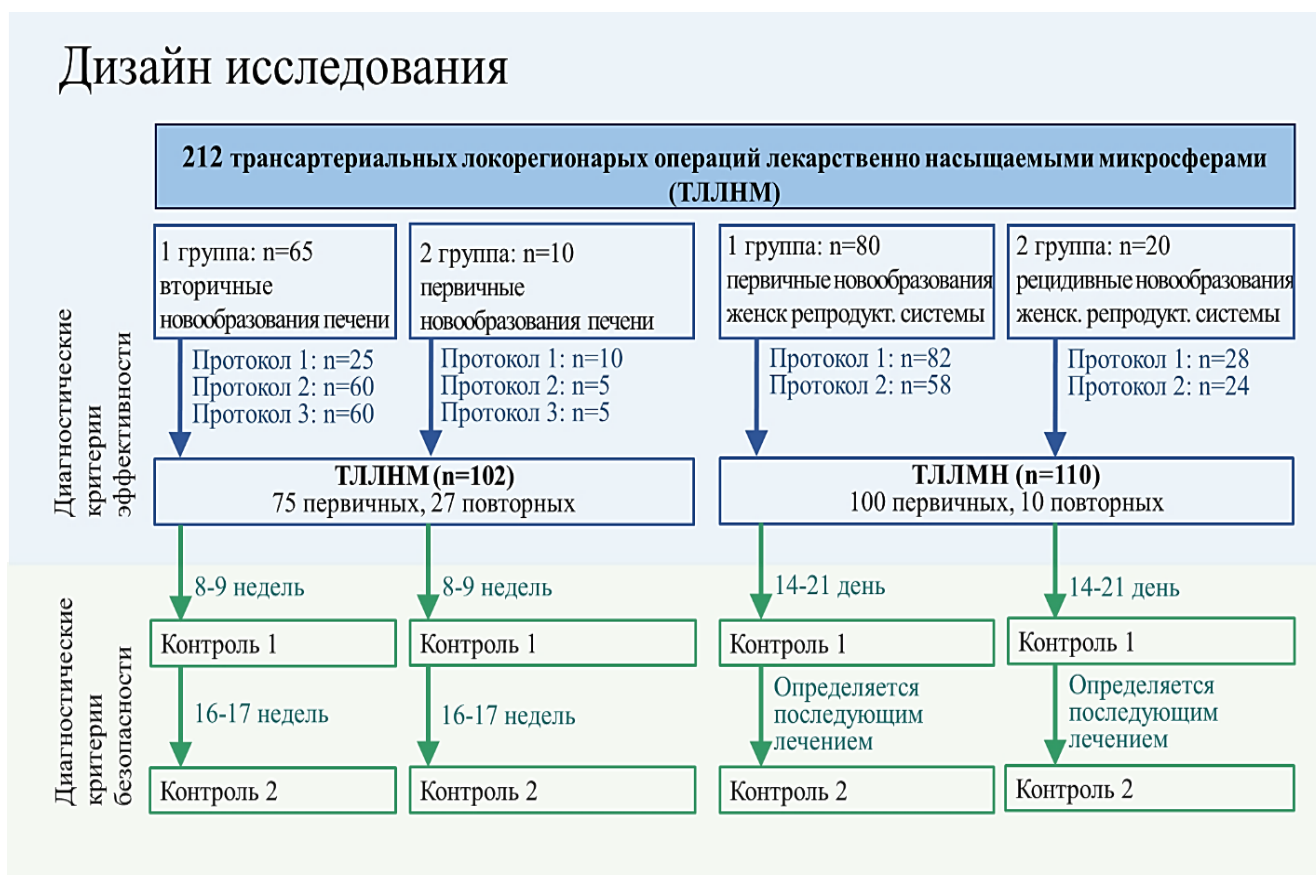


Рис. 3 – Дизайн исследования

2.1.2. Общая характеристика процедуры трансартериального локорегионарного лечения, применяемой аппаратуры и изделий медицинского назначения

Трансартериальная локорегионарная операция выполнялась в рентгенооперационных, оснащенных стационарными ангиографическими установками и анестезиологической аппаратурой, оборудованных рабочими местами операционной медсестры и анестезиологической медсестры, с наличием примыкающих к рентгенооперационным пультовыми комнатами, в которых

расположены программно-аппаратные комплексы постобработки полученных изображений и архивирования.

Все операции произведены на ангиографическом комплексе Innova 3100 IQ (General Electric, США) и ангиографическом комплексе Allura Centron (Philips, Нидерланды), укомплектованных плоскопанельными цифровыми детекторами с диагональю 15 дюймов. Аппараты позволяют выполнять низкодозные контрастные исследования всех сосудистых бассейнов в режиме прямой ангиоскопии и ангиографии со стандартным набором функций обработки получаемых изображений. Также аппаратура оснащена специализированными программами, необходимыми для эффективной работы рентгенохирурга при анализе патологии.

Для визуализации внутриорганных сосудов малого калибра применялась запись ангиограмм в режиме DSA (Digital Subtraction Angiography, англ. – цифровая субтракционная ангиография; контрастное исследование сосудов с последующей компьютерной обработкой), с возможностью выбора уровня субтракции (режим Landmar). Для облегчения селективной катетеризации целевого сосуда в сложных анатомических областях и при прохождении извитых сосудов применялся рентгеноскопический режим Roadmap (англ. – дорожная карта; рентгеноскопия в режиме реального времени с наложением предварительно полученного контрастного изображения сосуда).

Для доступа в артериальное сосудистое русло использовались правая лучевая артерия использована в 142 процедурах (67%), левая лучевая артерия в 40 процедурах (19%), правая локтевая артерия в 30 процедурах (14%). Бедренные, плечевые и подмышечные артерии не использовались.

Эмболизация новообразований печени выполнялась посегментарно, женской репродуктивной системы – с обеих сторон через ветви переднего ствола внутренней подвздошной артерии. Применяемый рентгенохирургический инструментарий представлен в таблице 6.

*Рентгенохирургический инструментарий для выполнения трансартериальной
локорегинарной операции*

| Вид инструментария | Производитель | Размер |
|--|---|--|
| Наборы для трансрадиального доступа | «Radifocus», TERUMO; «Prelude», Merit Medical | |
| Стандартные ангиографические проводники, J-тип | «InQwire», Merit Medical; «UniQual», Asahi Intecc; «Emerald», Cordis; «Standard», COOK | Диаметр 0,035”, длина 150-180 см |
| Стандартные ангиографические катетеры, МР-тип и JR-тип | «GlideCath», TERUMO; «Impress», Merit Medical; «Optitorgue», TERUMO; «Slip-Cath», COOK | Диаметр 5Fr, длина 125-150 см |
| Микропроводники, модифицируемый кончик | «BMW», «Whisper», Abbott Vascular; «Fielder», Asahi Intecc | Диаметр 0,014”, длина 180-190 см |
| Микрокатетеры, straight-тип и angular-тип | «Maestro», Merit Medical; «Progreat», TERUMO; Cantata», COOK; «Stride», Asahi Intecc | Диаметр от 2,2 Fr до 2,8 Fr |
| Лекарственно насыщаемые микросферы | «HepaSphere», Merit Medical, «Сфера-Спектр» (ООО «Сфера-Спектр») | В сухом виде 50-100 мкм, объем 25мг и 50мг |
| Y-коннекторы, 3-х ходовые краники | | |
| Устройства для вращения микропроводника | | |
| Шприцы | | Объем 2, 10 и 20 мл |
| Контрастный препарат | Омнипак 300 (GE Healthcare, США) | |

Применяемые лекарственно насыщаемые микросферы являются мелким эмболизирующим материалом, с размером после насыщения 200–400 мкм, поэтому позволяют использовать микрокатетерную технику.

Алгоритм выполнения ТЛЛНМ был следующим:

1. Ознакомление с историей болезни пациента, проверка отсутствия противопоказания для выполнения эндоваскулярного вмешательства.

2. Анализ данных инструментальных предоперационных обследований (КТ, МРТ) для выработки оптимального сценария проведения вмешательства, выбора доступа, подбора необходимого рентгенохирургического инструментария.
3. Согласование с лечащим врачом вида и количества цитостатика, планируемого к введению во время вмешательства.
4. Ознакомление пациента с информацией о запланированном вмешательстве и подписание информированного согласия.
5. Насыщение цитостатиком микросфер.
6. Выполнение артериального доступа.
7. Проведение диагностического этапа вмешательства: последовательное выполнение ангиографий целевого анатомического региона для определения вариантной анатомии и источника кровоснабжения новообразования.
8. Сопоставление ангиографических данных с данными о локализациях новообразований, полученных от неинвазивных диагностических исследований. Выбор артерий для введения насыщенных микросфер.
9. Последовательная селективная катетеризация целевых артерий, введение лекарственно насыщенных микросфер до достижения контрольной точки.
10. Контрольные ангиографии.
11. Удаление инструмента. Гемостаз.
12. Написание протокола вмешательства с рекомендациями по послеоперационному ведению пациента.

2.1.3. Методы статистической обработки данных

Статистический анализ выполнялся в среде разработки RStudio 2022.02.1 build 461 (Rstudio PBC) с помощью языка программирования R версии 4.2.0. Нормальность распределения количественных переменных проверялось с помощью критерия Шапиро-Уилка.

Так как распределение переменных отличалось от нормального, в ходе анализа применялись непараметрические методы. Для количественных

переменных рассчитывались медианы и квартили. Сравнение количественных переменных в двух группах проводилось с помощью критерия Манна-Уитни. Для сравнения трёх групп применялся критерий Крускала-Уоллиса. Вероятность ошибки первого рода была установлена на уровне 0,05. Нулевые гипотезы отвергались при $p < 0,05$.

Оформление цифровых материалов в виде таблиц, схем и диаграмм осуществлялось в программных продуктах Microsoft Office 2019 for Windows.

2.2. Детальная характеристика клинического материала

2.2.1. Детальная характеристика пациентов и диагностических протоколов при новообразованиях печени

У пациентов с новообразованиями печени во всех случаях показанием к первой процедуре ТЛЛНМ было нерезектабельное поражение, по поводу чего имелось заключение хирурга.

Все больные осматривались профильными специалистами (хирург, онколог и др.), им проводили забор и морфологическое исследование биопсийного материала (в том числе повторную биопсию или пересмотр готовых препаратов по показаниям), компьютерную томографию или рентгенографию органов грудной полости для оценки поражений легких, определяли соответствующие диагнозу онкомаркеры (АФП, РЕА, СА 19-2, СА 242, хромогранин А, нейроспецифическая энзолаза, ПСА и др.).

Общее состояние по шкале ECOG 65 пациентов оценивалось как 0-1 балл, 6 больных - в 2 балла, 4 больных – 3 балла.

КТ брюшной полости и МРТ гепатобилиарной зоны с внутривенным контрастированием проводились в центрах системы ФМБА России, а также по месту жительства пациентов с дистанционным консультированием результатов одним рентгенологом.

Для ТЛЛНМ требовалось КТ брюшной полости с болюсным внутривенным контрастированием йод-содержащим контрастным препаратом; сканирование должно быть выполнено в нативную, артериальную, порто-венозную и

отсроченную фазы контрастирования с толщиной реконструируемого среза не более 2,5 мм, интервалом между срезами не более 2,5 мм. Если исследование выполнялось по месту жительства пациента, то оно предоставлялось на электронном носителе.

Используемый протокол для КТ-томографа GE Revolution CT с 256 линейками детекторов представлен в таблице 7.

Таблица 7

*Протокол обследования пациентов с новообразованиями печени,
применяемый для КТ-томографа GE Revolution CT*

| |
|---|
| Режим сканирования: 120 kV, 500 mA (max в режиме Smart mA), время вращения 0,33 сек., толщина среза 5мм, коллимация детектора 0,6 мм/ряд, питч-фактор 0,575/оборот. |
| Реконструкция: Body Soft фильтр, с полем обзора 400×400×220 мм (матрица 512×512×300) с размером вокселя 0,6 мм ³ . |
| Контрастный препарат: Омнипак 350 (ДжиИ Хелскеа, США), дозировка 1мл/кг, скорость введения 3мл/сек. через двухколбовый автоматический инжектор Medrad |
| Программа сканирования: трехфазное контрастирование |
| Localizer в 2-х плоскостях |
| Нативная серия с задержкой дыхания на вдохе |
| Программа автоматического отслеживания болюса SmartPrep Срез на уровне тела L1 позвонка, ROI 0,8 –2 см ² на брюшную аорту, порог срабатывания 100 HU. Сканирование Monitor Phase (120 kV, 15 mAs) для отслеживания болюса, запускается через 8 сек. от начала введения контрастного препарата. |
| Артериальная фаза с задержкой дыхания на вдохе, через 25 сек. от порога срабатывания болюса |
| Порто-венозная фаза с задержкой дыхания на вдохе, через 70 сек. от порога срабатывания болюса |
| Отсроченная фаза с задержкой дыхания на вдохе, через 300 сек. от порога срабатывания болюса |

Минимальные требования, предъявляемые к МРТ гепатобилиарной зоны, были следующие: 1) МР-томограф не менее 1,5Тесла; 2) Обязательные программы сканирования: T2-взвешенные изображения (ВИ) в аксиальной и коронарной

проекциях, T2 ВИ с подавлением сигнала от жира в аксиальной плоскости, T1ВИ с жироподавлением или методиками химического сдвига в аксиальной плоскости, диффузионно-взвешенная импульсная последовательность (ДВИ) в аксиальной плоскости с построением карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), режим МР-холангиографии (любой вариант).

Если исследование выполнялось по месту жительства пациента, то оно предоставлялось на электронном носителе. В случае, когда не было проведено МРТ с внутривенным контрастированием, но принималось решение о выполнении ТЛЛНМ, то базовый вариант дополнялся протоколом 3 с внутривенным контрастированием гадолиний-содержащим контрастным препаратом, со сканированием в нативную, артериальную, порто-венозную и отсроченную фазы контрастирования.

Используемый протокол для томографа Siemens Magnetom Espree 1,5T представлен в таблице 8.

Таблица 8

Протокол обследования пациентов с новообразованиями печени, применяемый для МР-томографа Siemens Magnetom Espree 1,5T

| |
|---|
| Программа сканирования |
| Localizer в 3-х плоскостях |
| Коронарная HASTE: FOV 400, TR 900 мсек; TE 77 мсек; FA 150°; матрица 256 × 243; толщина среза 5 мм; число срезов 40 |
| Аксиальная HASTE: FOV 400, TR 900 мсек; TE 77 мсек; FA 150°; матрица 256 × 243; толщина среза 5 мм; число срезов 40 |
| Аксиальная T2 TSE FS, resp. trigger: FOV 380, TR 100 мсек; TE 2,27 + 5,19 мсек; FA 70°; матрица 256 × 192; толщина среза 5 мм; число срезов 40 |
| Аксиальная T1 GRE in-, out-of-phase: FOV 380, TR 1550 мсек; TE 93 мсек; FA 150°; матрица 256 × 243; толщина среза 8 мм; число срезов 20 |
| Аксиальная DWI EPI (Echo planar image), (b = 50, 800 сек/мм ²): FOV 400, TR 2300 мсек; TE 70 мсек; FA 90°; матрица 160 × 120; толщина среза 5 мм; число срезов 40 |
| 3D SSFP, resp. trigger: FOV 380, TR 3330 мсек; TE 702 мсек; FA 70°; матрица 256 × 205; толщина среза 1 мм; число срезов 70 |

Аксиальная T1 3D GRE VIBE: FOV 380, TR 4,88 мсек; TE 2,38 мсек; FA 10°; матрица 256 × 205; толщина среза 3 мм; число срезов 60

Контрастный препарат: гадолиний-содержащий (Гадовист, Омнискан. ДжиИ Хелскеа, США), 0,1 ммоль/кг; программа CARE bolus, 2 мл/сек

Аксиальная T1 3D GRE VIBE, через 25 сек. после внутривенного введения: FOV 380, TR 4,88 мсек; TE 2,38 мсек; FA 10°; матрица 256 × 205; толщина среза 3 мм; число срезов 60

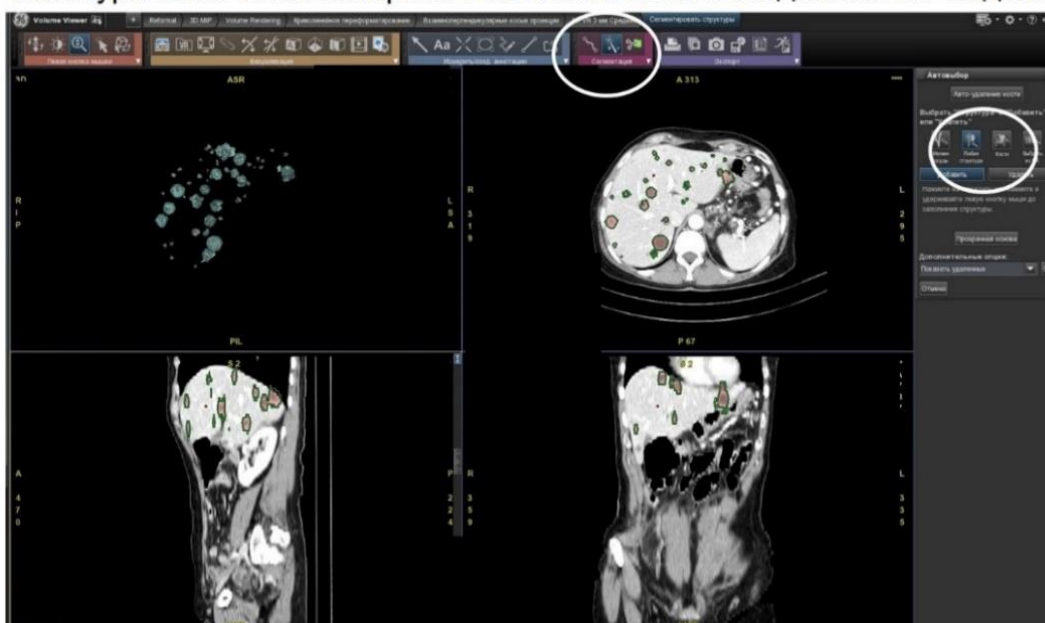
Аксиальная T1 3D GRE VIBE, через 70 сек. после внутривенного введения: FOV 380, TR 4,88 мсек; TE 2,38 мсек; FA 10°; матрица 256 × 205; толщина среза 3 мм; число срезов 60

Аксиальная T1 3D GRE VIBE, через 300 сек. после внутривенного введения: FOV 380, TR 4,88 мсек; TE 2,38 мсек; FA 10°; матрица 256 × 205; толщина среза 3 мм; число срезов 60

Постобработка изображений выполнялась на универсальной рабочей станции AW Server 3.2 (GE Medical Systems, США).

КТ или МРТ данные из других лечебных учреждений предварительно импортировались с электронного носителя на рабочую станцию томографа для постобработки. Выбиралась серия, где очаги лучше всего видны. С помощью инструмента Quick Paint они оконтуривались на каждом срезе и вырезались из окружающей ткани как 3D-модель. Далее измерялся суммарный объем этой 3D-модели базовым инструментом измерения объема на рабочей панели (рис. 4). Таким же образом производилось оконтуривание и вычисление объема всей печени.

Оконтуривание зоны интереса с автоматическим созданием 3D-модели



Измерение объема 3D-модели

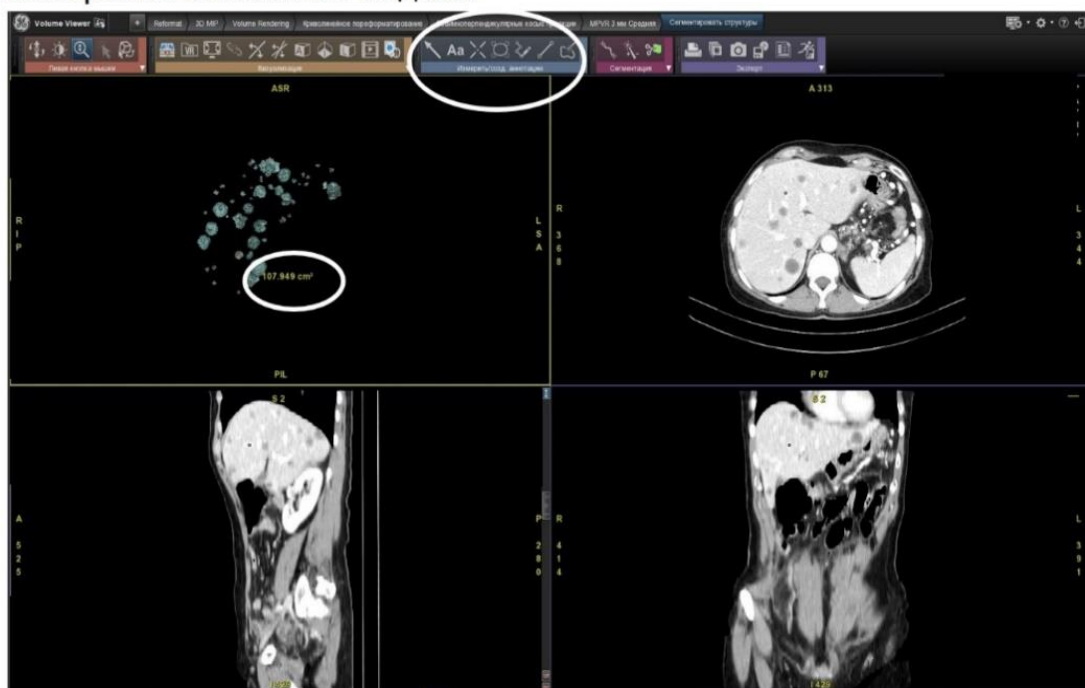


Рис. 4 – Волюметрический анализ очагов печени с использованием инструментов рабочей станции томографа

Очаги в печени, ранее подвергшиеся лечебному воздействию, принимались в обсчет наравне с активными поражениями. После всех измерений рассчитывался относительный объем пораженной паренхимы в % по формуле:

$$V_{\text{отн}} = V_{\text{очагов}} / V_{\text{печени}} * 100\%.$$

Контроль 1 после ТЛЛНМ выполнялся на 8-9 неделе, контроль 2 на 16-17 неделе, поскольку интервалы динамического наблюдения не регламентированы, но именно в эти периоды сдавались повторные анализы на онкомаркеры и требовалось принять решение о дальнейшей тактике лечения. Контрольные исследования выполнялись той же модальностью, что и до ТЛЛНМ.

При подозрении на осложнения со стороны органов брюшной полости диагностические исследования назначались по мере клинической необходимости, однако противоопухолевый эффект ТЛЛНМ на них не оценивался.

Пациенты 1 группы (n=65) были разделены на следующие подгруппы: вторичные новообразования печени при колоректальном раке (n=40, 62%), при нейроэндокринном раке (n=10, 15%), при аденокарциномах разных локализаций

(n=15, 23%). Внутри каждой подгруппы отдельно анализировались пациенты, которым ТЛЛНМ выполнялась сразу при выявлении поражения печени и те, которым ТЛЛНМ выполнялась при прогрессировании на фоне химиотерапии.

У большинства пациентов 1 группы (n=48, 74%) имелось множественное очаговое билобарное поражение печени, у 7 (11%) – множественные очаги в пределах одной доли печени, у 5 (7%) – единичные очаги в обеих долях печени, у 3 (5%) – единичный центральный очаг в одной доле печени, у 2 (3%) – инфильтративные зоны поражения.

У 30 (46%) больных печень была единственным пораженным органом-мишенью, у 35 (54%) – сочеталась с метастатическим поражением костей, легких, лимфоузлов, селезенки.

У 42 (65%) пациентов первичный очаг удален, у 23 (35%) – не удален.

В 1 группе пациенты с новообразованиями печени при колоректальном раке составили 62% (n=40). Средний возраст 58 [51; 67] лет, min 32 года, max 74 года. Распределение пациентов по возрастным категориям представлено на рисунке 5.

Распределение по возрасту пациентов 1 группы с новообразованиями печени при колоректальном раке

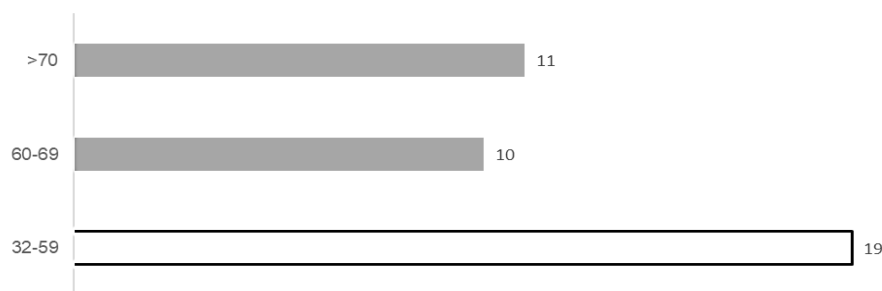


Рис.5 – Распределение по возрасту пациентов 1 группы с новообразованиями печени при колоректальном раке

Таким образом, пациенты представлены двумя возрастными категориями: молодого и среднего возраста (n=19, 45%) и старшей возрастной группы (n=21, 55%). Соотношение мужчин и женщин примерно одинаковое: 18 (45%) и 22 (55%) соответственно.

Клиническая характеристика пациентов с новообразованиями печени при колоректальном раке представлена в таблице 9.

Характеристика пациентов 1 группы с новообразованиями печени при колоректальном раке

| Стадия первичного очага | Локализация первичного очага | Время с момента установления диагноза до поражения печени | Условия с момента поражения печени до ТЛЛНМ |
|-------------------------|--|---|--|
| <i>T1</i> 5% (n=2) | <i>Прямая кишка</i> 25% (n=10) | <i>Сразу</i> 25% (n=10) | <i>При прогрессировании на фоне химиотерапии</i> 40% (n=16) |
| <i>T2</i> 35% (n=14) | <i>Сигмовидная кишка</i> 37% (n=15) | <i>Первые 6 мес.</i> 25% (n=10) | <i>Сразу при выявлении поражения печени</i> 60% (n=24) |
| <i>T3</i> 42% (n=17) | <i>Ободочная кишка</i> 32% (n=13) | <i>7-18 мес.</i> 22% (n=9) | |
| <i>T4</i> 18% (n=7) | <i>Слепая кишка</i> 5% (n=2) | <i>1,5-5 лет</i> 28% (n=11) | |

Таким образом, большая часть пациентов имели новообразования T2-T3 стадий (n=31, 78%); преобладали опухоли ректосигмоидной локализации (n=25, 62%). При этом у половины больных поражение печени развилось сразу или в ближайший период с момента выявления первичного очага, у половины – от 6 мес. до 5 лет.

Пациенты с новообразованиями печени при нейроэндокринном раке в 1 группе составили 15% (n=10). Средний возраст 60 [50; 64] лет, min 29 лет, max 82 года. Распределение пациентов по возрастным категориям представлено на рисунке 6.

Распределение по возрасту пациентов 1 группы с новообразованиями печени при нейроэндокринном раке

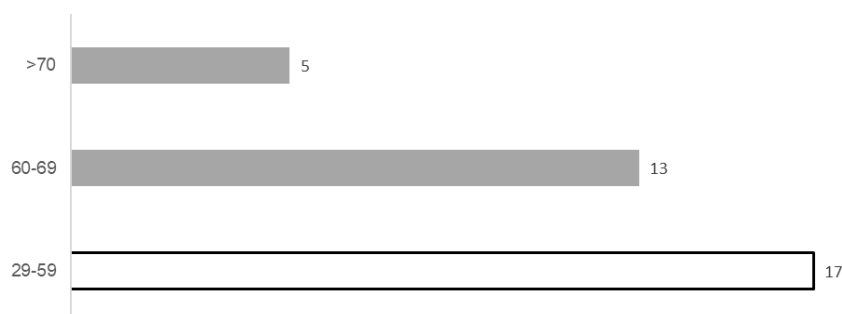


Рис. 6 – Распределение по возрасту пациентов 1 группы с новообразованиями печени при нейроэндокринном раке

Таким образом, пациенты представлены двумя возрастными категориями: молодого и среднего возраста (n=5, 50%) и старшей возрастной группы (n=5, 50%). Соотношение мужчин и женщин примерно одинаковое: 5 (50%) и 5 (50%) соответственно.

Клиническая характеристика пациентов с новообразованиями печени при нейроэндокринном раке представлена в таблице 10.

Таблица 10

Характеристика пациентов 1 группы с новообразованиями печени при нейроэндокринном раке

| Стадия первичного очага | Локализация первичного очага | Время с момента установления диагноза до поражения печени | Условия с момента появления поражения печени до ТЛЛНМ |
|-------------------------|--|---|---|
| <i>T1</i> 20% (n=2) | <i>Тонкая кишка</i> 40% (n=4) | <i>Сразу</i> 20% (n=2) | <i>При прогрессировании на фоне химиотерапии</i> 60% (n=6) |
| <i>T2</i> 30% (n=3) | <i>Легкое</i> 30% (n=3) | <i>Первые 6 мес.</i> 20% (n=2) | |
| <i>T3</i> 30% (n=3) | <i>Поджелудочная железа</i> 30% (n=3) | <i>7-18 мес.</i> 30% (n=3) | <i>Сразу при выявлении поражения печени</i> 40% (n=4) |
| <i>T4</i> 20% (n=2) | <i>Простата</i> 10% (n=1) | <i>1,5-5 лет</i> 30% (n=3) | |

Таким образом, большая часть пациентов имели новообразования T2-T3 стадий (n=6, 60%); преобладали опухоли тонкой кишки (n=4, 40%). При этом поражение печени развилось сразу или в ближайший период с момента выявления первичного очага у 40% больных (n=4), у 60% (n=6) – от 7 мес. до 5 лет.

В 1 группе пациенты с новообразованиями печени при аденокарциномах различных локализаций составили 23% (n=15). Средний возраст 61 [59; 67] год, min 42 года, max 82 года. Распределение пациентов по возрастным категориям представлено на рисунке 7.

Распределение по возрасту пациентов 1 группы с новообразованиями печени при аденокарциномах разных локализаций

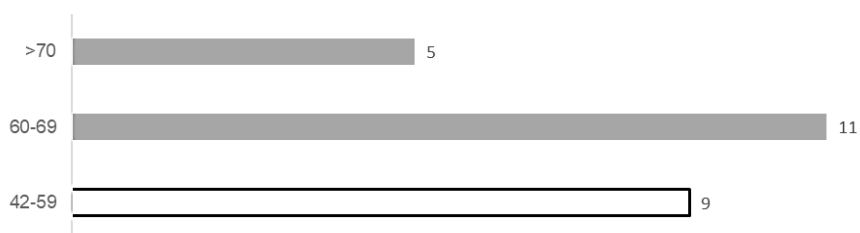


Рис. 7 – Распределение по возрасту пациентов 1 группы с новообразованиями печени при аденокарциномах разных локализаций

Таким образом, подавляющее большинство пациентов были старшей возрастной группы (n=11, 73%).

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 11.

Таблица 11

Характеристика пациентов 1 группы с новообразованиями печени при аденокарциномах разной локализации

| Стадия первичного очага | Локализация первичного очага | Время с момента установления диагноза до поражения печени | Условия с момента поражения печени до ТЛЛНМ |
|-------------------------|--|---|---|
| <i>T1</i> 20% (n=3) | <i>Молочная железа</i> 34% (n=5) | <i>Первые 3 мес.</i> 13% (n=2) | <i>При прогрессировании на фоне химиотерапии</i> 60% (n=9) |
| <i>T2</i> 33% (n=5) | <i>Простата</i> 20% (n=3) | <i>4-7 мес.</i> 40% (n=6) | <i>Сразу при выявлении поражения печени</i> 40% (n=6) |
| <i>T3</i> 47% (n=7) | <i>Поджелудочная железа</i> 13% (n=2) | <i>1-2,5 года</i> 27% (n=4) | |
| | <i>Желудок</i> 13% (n=2) | <i>2,5-6 лет</i> 20% (n=3) | |
| | <i>Тело матки</i> 13% (n=2) | | |
| | <i>Гортаноглотка</i> 7% (n=1) | | |

Таким образом, большая часть пациентов имели новообразования T2-T3 стадий (n=12, 80%), при этом первичная локализация представлена аденокарциномами, чаще всего встречающимися (молочная железа), чаще всего дающими метастазы в печень (поджелудочная железа, желудок), а также часто встречающимися, но реже дающими метастазы в печень (тело матки, простата). При этом у всех больных поражение печени развилось спустя какое-то время с момента выявления первичного очага: в 53% (n=8) в первый год, в 47% (n=7) – свыше 1 года.

Во 2 группе новообразования печени представлены гепатоцеллюлярным раком у 8 (80%) пациентов, внутривенной холангиокарциномой – у 2 (20%). Средний возраст 61 [53; 69] год, min 32 года, max 72 года. Распределение пациентов по возрастным категориям представлено на рисунке 8.

Распределение по возрасту пациентов 2 группы с первичными новообразованиями печени

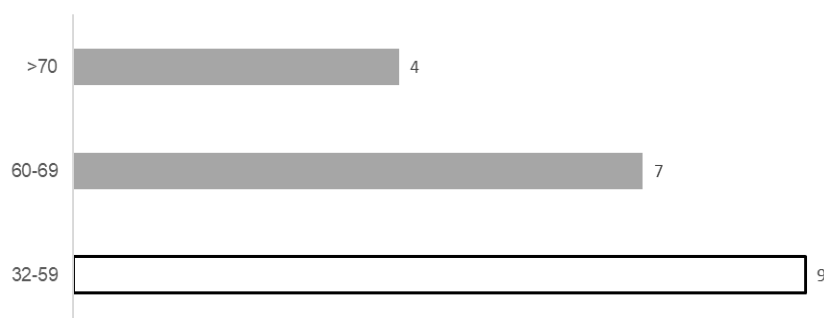


Рис. 8 – Распределение по возрасту пациентов 2 группы с первичными новообразованиями печени

Таким образом, преобладали пациенты старше 60 лет (60%), все – мужчины. У 5 пациентов гепатоцеллюлярный рак развился на фоне цирроза печени, у 3 печень была цирротически не изменена.

Внутрипеченочная холангиокарцинома у 2 пациентов развилась на неизменной печени.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 12.

Характеристика пациентов 2 группы с первичными новообразованиями печени

| Тип первичного очага | Стадия первичного очага | Время с момента установления диагноза до ТЛЛНМ | Условия с момента установления диагноза до ТЛЛНМ |
|---|--|--|--|
| <i>Гепатоцеллюлярный рак (n=8)</i> | <i>T2</i> 50% (n=4) <i>T3a</i> 37% (n=3) <i>T3b</i> 13% (n=1) | <i>До 1,5 мес.</i> 75% (n=6) <i>8-20 мес.</i> 25% (n=2) | <i>Сразу</i> 60% (n=6) <i>При прогрессировании на фоне химиотерапии</i> 20% (n=2) |
| <i>Внутрипеченочная холангиокарцинома (n=2)</i> | <i>T3a</i> 100% (n=2) | <i><1 мес.</i> 50% (n=1) <i>3 года</i> 50% (n=1) | <i>Сразу</i> 50% (n=1) <i>При прогрессировании на фоне химиотерапии</i> 50% (n=1) |

Соответственно большая часть пациентов 2 группы имели опухоли T2–T3a стадий (n=7, 70%). 70% (n=7) ТЛЛНМ была выполнена сразу после установления диагноза, 30% (n=3) – при неэффективности химиотерапии.

Резюмируя вышесказанное, 1 группа состоит из нескольких категорий пациентов с вторичными новообразованиями печени, часть из которых имеет более благоприятный прогноз (колоректальный, нейроэндокринный рак), часть – прогностически менее благоприятна. Во 2 группе представлены два гистологических типа первичных новообразований печени – гепатоцеллюлярный рак и холангиокарцинома.

2.2.2. Детальная характеристика пациенток и диагностических протоколов при новообразованиях репродуктивной системы

У женщин с новообразованиями репродуктивной системы во всех случаях показанием к первой операции ТЛЛНМ было имеющееся опухолевое кровотечение: мажущее с некорректируемым снижением гемоглобина ниже 10 г/дл в течение 7-10 дней, профузное некорректируемое кровотечение при любых показателях гемоглобина.

Все больные осматривались гинекологом и хирургом, им проводили забор и морфологическое исследование биопсийного материала, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, компьютерную томографию или рентгенографию органов грудной полости для оценки поражений легких, определяли маркеры СА-125, SCC, СА19–9.

Общее состояние 92 пациенток по шкале ECOG оценивалось как 0-1 балл, 8 больных - в 2 балла.

МРТ-исследования проводились в центрах системы ФМБА России, а также по месту жительства пациенток с дистанционным консультированием результатов одним рентгенологом. Все исследования выполнялись на высокопольных МР-томографах с напряженностью магнитного поля 1,5Т или 3Т. Используемый протокол для томографа 1,5Т представлен в таблице 13.

Таблица 13

Протокол обследования женщин с новообразованиями малого таза, применяемый для МР-томографа Siemens Magnetom Espree 1,5T

| |
|--|
| Толщина среза: 4мм, 3 мм для импульсных последовательностей high-resolution |
| Поле обзора (FOV): 24x32 см |
| Программа сканирования |
| Localizer в 3-х плоскостях |
| Аксиальная T2 TSE (поперечное сечение малого таза): TR 6500 мсек; TE 120 мсек; толщина среза 4 мм; матрица 320 × 224; расстояние между срезами 1 |

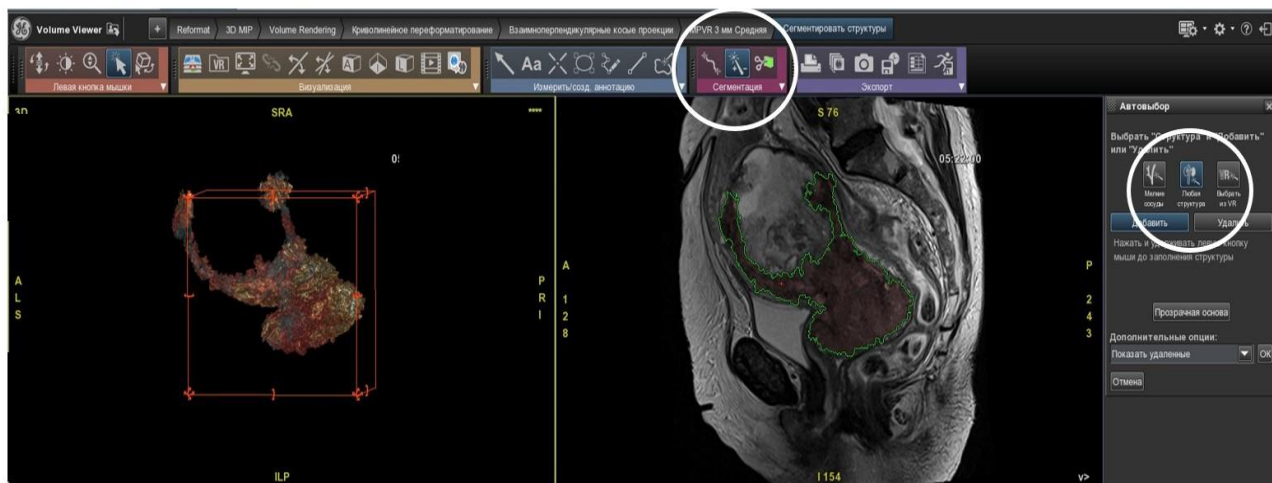
| |
|---|
| Сагитальная T2 TSE: TR 5000 мсек; TE 135 мсек; толщина среза 4 мм; матрица 320 × 224; расстояние между срезами 1 |
| Косая T2 TSE high-resolution (перпендикулярно опухоли): TR 6300 мсек; TE 110 мсек; толщина среза 3 мм; матрица 320 × 224; расстояние между срезами 0 |
| Косая DWI EPI (Echo planar image) (b = 50, 800 сек/мм ² ; перпендикулярно опухоли), толщина среза 4 мм; матрица 128 × 128; расстояние между срезами 1,5 |
| Динамическое болюсное внутривенное контрастирование - косая 3D FSPGR до и после внутривенного контрастирования: TR 7,8 мсек; TE 2,8 мсек; толщина среза 3 мм; матрица 320 × 224; расстояние между срезами 0 |
| Время сбора данных: до 45 сек, 6 повторов. Сканирование в артериальную фазу исследования производилось с задержкой 25 сек. |
| Контрастный препарат: гадолиний-содержащий (Гадовист, Омнискан) 0,1 ммоль/кг |
| Коронарная 3D fat-sat T1 после внутривенного контрастирования: TR 8 мсек; TE 2,8 мсек; толщина среза 3 мм; матрица 320 × 224; расстояние между срезами 0 |
| Сагитальная 3D fat-sat T1 после внутривенного контрастирования: TR 8,4 мсек; TE 2,7 мсек; толщина среза 3 мм; матрица 320 × 224; расстояние между срезами 0 |

Постобработка изображений выполнялась на универсальной рабочей станции AW Server 3.2 (GE Medical Systems, США).

МРТ малого таза из других лечебных учреждений предварительно импортировались с электронного носителя на рабочую станцию томографа для постобработки. Выбиралась серия, где новообразование лучше всего видно (как правило T2ВИ в сагиттальной проекции). С помощью инструмента Quick Paint очаг оконтуривался на каждом срезе и вырезался из окружающей ткани как 3D-модель.

При наличии участков некроза в контуры 3D-модели они не включались. Далее измерялся суммарный объем 3D-модели базовым инструментом измерения объема на рабочей панели (рис. 9).

Оконтуривание опухоли с автоматическим созданием 3D-модели



Измерение объема 3D-модели опухоли

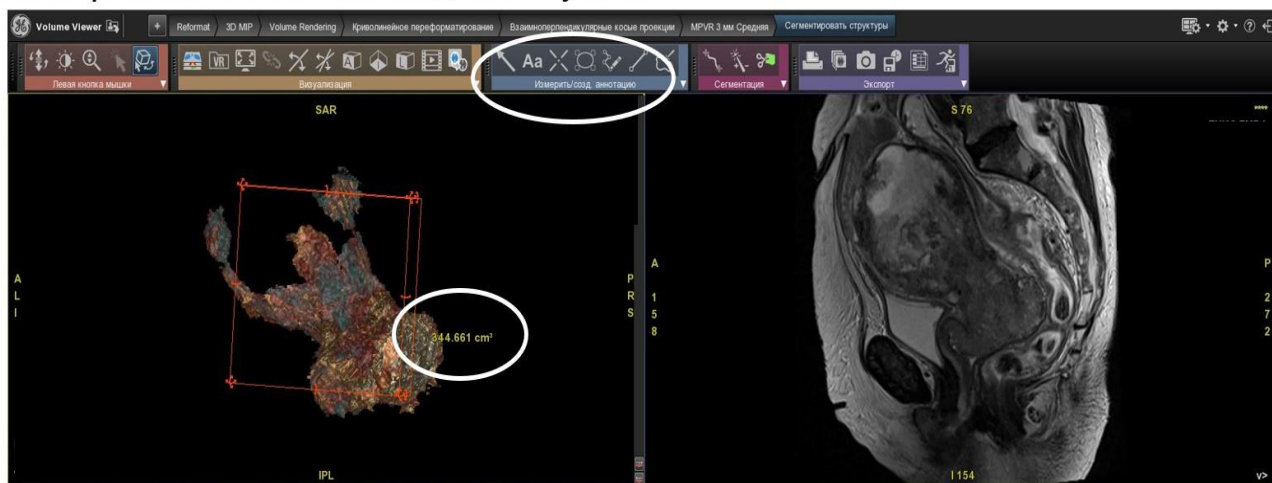


Рис. 9 – Волюметрический анализ новообразований малого таза с использованием инструментов рабочей станции томографа

Контроль 1 выполнялся на 14-21 день, поскольку именно в этот период требовалось принять решение о дальнейшей тактике лечения пациентки. В течение указанного интервала, согласно инструкции к лекарственно насыщаемым микросферам и данным фирмы-производителя, происходило высвобождение химиопрепарата, и лечащий врач имел возможность стабилизировать соматическое состояние женщины.

Контроль 2 выполнялся в сроки, определенные последующим лечением: через 1-1,5 мес. после операции, через 3 мес. после курса химиотерапии, через 6 мес. после курса лучевой терапии.

В 1 группе первичных новообразований репродуктивной системы женщины с раком шейки матки составили 61% (n=49).

Средний возраст 48 [39; 56] лет, min 28 лет, max 78 лет. Распределение пациенток по возрастным категориям представлено на рисунке 10.

Распределение по возрасту пациенток 1 группы новообразований с раком шейки матки

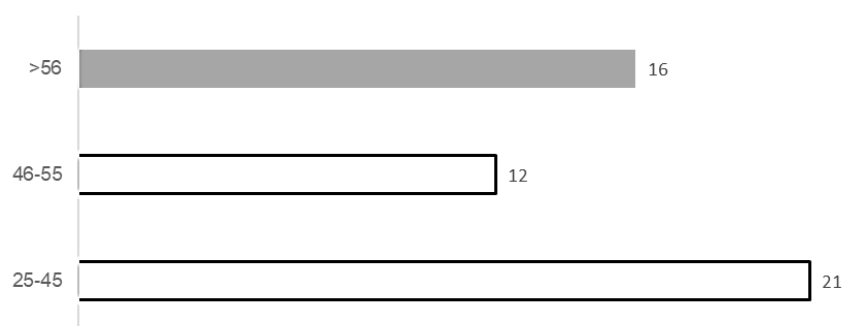


Рис. 10 – Распределение по возрасту пациенток 1 группы новообразований с раком шейки матки

Таким образом, в выборке представлены 2 категории женщин – молодого и среднего возраста, старшей возрастной группы, что является отображением 2 вариантов этой патологии:

- опухоли I патогенетического типа, которые развиваются в более молодом возрасте на фоне длительной гиперэстрогении и гиперплазии эндометрия;
- опухоли II патогенетического типа, возникающие в старшем возрасте, в отсутствие гиперэстрогении, на фоне атрофии эндометрия.

Гистологически 80% опухолей представлены плоскоклеточным раком, 20% – аденокарциномы.

Распределение пациенток по стадиям в соответствии с классификацией FIGO представлено на рисунке 11.

Распределение новообразований в 1 группе по стадиям FIGO при раке шейки матки

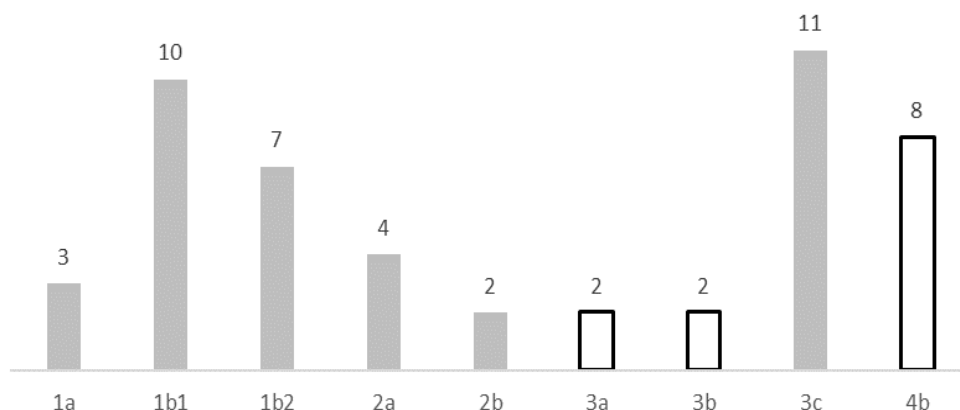


Рис. 11 – Распределение пациенток с новообразованиями при раке шейки матки по стадиям в соответствии с классификацией FIGO. Серым цветом выделены категории с патоморфологическим стадированием, белым – с клинико-диагностическим стадированием

Таким образом, в представленной выборке преобладали новообразования местнораспространенных 1b-2a стадий, на которые приходилось 43% (n=21), на втором месте 3c стадия – 22% (n=10), характеризующаяся поражением регионарных лимфоузлов.

У пациенток с местнораспространенными 1b-2a стадиями чаще всего отмечалось мажущее кровотечение. Такие женщины составили 67% (n=13) в этой подкатегории. У 33% (n=8) пациенток кровотечение носило профузный некорректируемый характер. На момент выполнения ТЛЛНМ у 7 женщин гемоглобин был 6,5-9,4 г/дл, у 14 – 10-11,1 г/дл.

Пациентки с обширным опухолевым поражением, распространяющимся на смежные органы малого таза 3a,b-4 стадий суммарно составили 25% (n=12). У 75% (n=9) пациенток кровотечение носило профузный некорректируемый характер. На момент выполнения ТЛЛНМ у 5 женщин гемоглобин был 5-6,3 г/дл, операция выполнялась по экстренным показаниям, у 7 – 10-10,9 г/дл.

Из 11 пациенток стадии 3с у 4 были верифицированы микрометастазы в подвздошные лимфоузлы, у 5 – макрометастазы в этих же группах, у 2 – метастазы в парааортальные лимфоузлы.

В общей сложности 36 женщин были прооперированы либо сразу после ТЛЛНМ, либо после дополнительного курса химиотерапии; остальные 13 прошли лучевое и химиотерапевтическое лечение. У 1 женщины развился рецидив через 14 месяцев после химиолучевой терапии, что потребовало повторного ТЛЛНМ в связи с опухолевым кровотечением.

Женщины с раком тела матки в 1 группе составили 28% (n=22).

Средний возраст 56 [43; 66] лет, min 31 лет, max 81 год. Распределение пациенток по возрастным категориям представлено на рисунке 12.

Распределение по возрасту пациенток 1 группы новообразований с раком тела матки

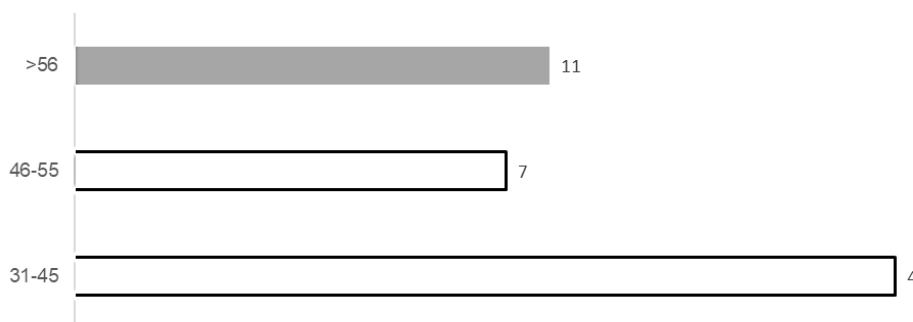


Рис. 12 – Распределение по возрасту пациенток 1 группы новообразований с раком тела матки

Таким образом, в выборке также представлены 2 категории женщин – молодого и среднего возраста, старшей возрастной группы, в равных соотношениях.

Гистологически все новообразования соответствовали эндометриоидной аденокарциноме.

Распределение пациенток по стадиям в соответствии с классификацией FIGO представлено на рисунке 13.

Распределение новообразований в 1 группе по стадиям FIGO при раке тела матки

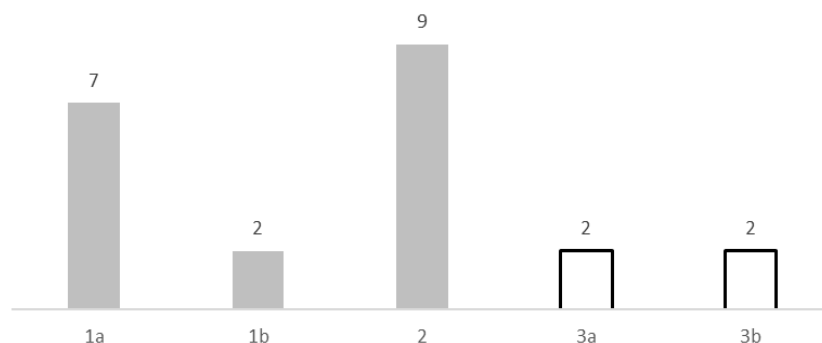


Рис. 13 – Распределение пациенток с новообразованиями при раке тела матки по стадиям в соответствии с классификацией FIGO. Серым цветом выделены категории с патоморфологическим стадированием, белым – с клинико-диагностическим стадированием

Таким образом, в представленной выборке в равной степени имелись новообразования 1a-1b и 2 стадий (по 41%, n=9).

У пациенток в большинстве случаев отмечалось профузное кровотечение (68%, n=15), со снижением гемоглобина до 3,5-5,5 г/дл. У 32% (n=7) пациенток кровотечение носило мажущий характер с показателями гемоглобина на момент ТЛЛНМ 7,5-10 г/дл.

В общей сложности 12 женщин были прооперированы (сразу после ТЛЛНМ или дополнительного курса химиотерапии), 10 женщин продолжили химиотерапию. У 1 пациентки развился рецидив через 10 мес., с повторным опухолевым кровотечением. Ей была выполнена вторая процедура ТЛЛНМ.

Гистологически подтвержденное метастатическое поражение подвздошных и парааортальных лимфоузлов в данной выборке было у 5 женщин.

Женщины с первичными новообразованиями, представленными саркомами, в 1 группе составили 11% (n=9).

Средний возраст 48 [39; 56] лет, min 28 лет, max 78 лет. Распределение пациенток по возрастным категориям представлено на рисунке 14.

Распределение по возрасту пациенток 1 группы новообразований, представленных саркомами

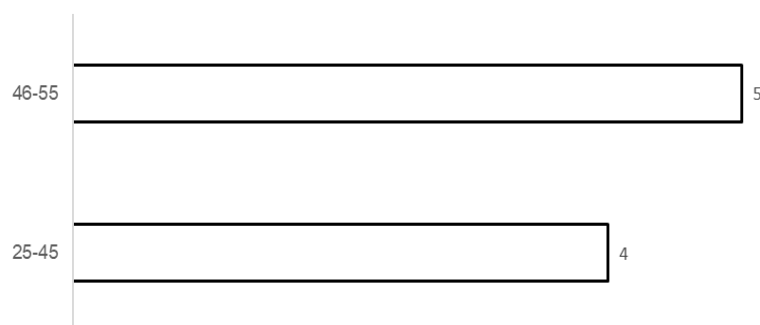


Рис. 14 – Распределение по возрасту пациенток 1 группы новообразований, представленных саркомами

Таким образом, в выборке представлены только женщины молодого и среднего возраста.

Гистологически в 6 случаях отмечалась лейомиосаркома, в 3 – эндометриальная стромальная саркома.

Распределение пациенток по стадиям в соответствии с классификацией FIGO представлено на рисунке 15.

Распределение новообразований в 1 группе по стадиям FIGO при саркомах

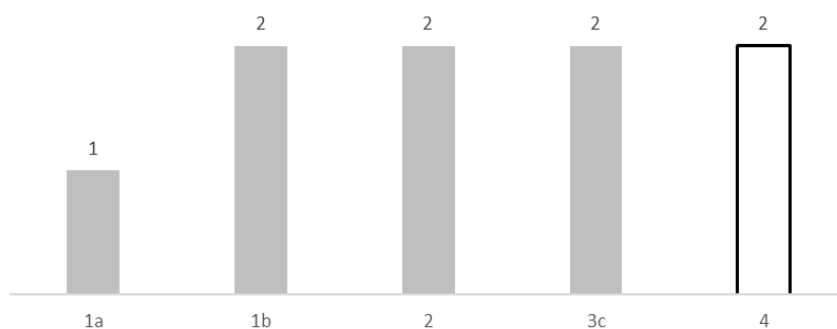


Рис. 15 – Распределение пациенток с новообразованиями, представленными саркомами, по стадиям в соответствии с классификацией FIGO. Серым цветом выделены категории с патоморфологическим стадированием, белым – с клинико-диагностическим стадированием

Таким образом, в представленной выборке в равной степени имелись новообразования 1-4 стадий.

У пациенток в большинстве случаев отмечалось профузное кровотечение (67%, n=6), со снижением гемоглобина до 8,2-10,5 г/дл. У 33% (n=3) пациенток кровотечение носило мажущий характер с показателями гемоглобина на момент ТЛЛНМ 9,2-10 г/дл.

В общей сложности 6 женщин были прооперированы, 3 женщины прошли курс химио- и иммунотерапии.

Гистологически подтвержденное метастатическое поражение подвздошных и парааортальных лимфоузлов в данной выборке было у 4 женщин.

Гистологические типы рецидивных новообразования репродуктивной системы во 2 группе женщин представлены на рисунке 16.

Распределение новообразований по гистологическим типам во 2 группе

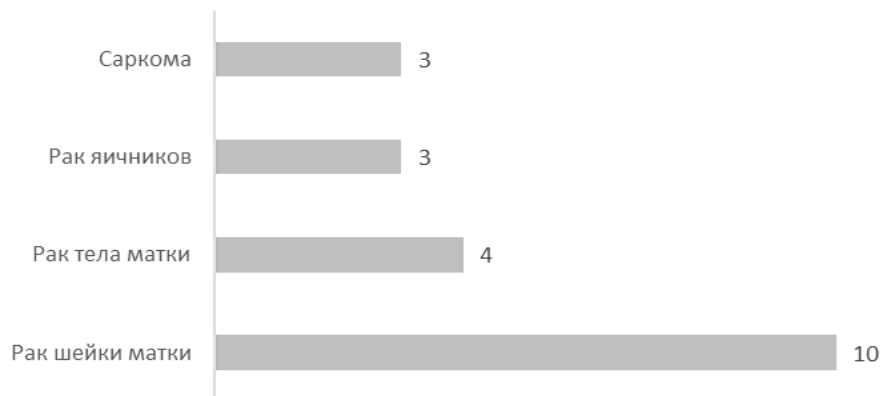


Рис. 16 – Распределение новообразований женской репродуктивной системы по гистологическим типам во 2 группе

Таким образом, во 2 группе преобладал рак шейки матки. У 14 пациенток (70%) рецидив развился через 8-14 месяцев, у 6 (30%) – через 16-20 месяцев после окончания курса терапии.

У 10 женщин (50%) матка с придатками оперативно удалены.

Распределение женщин 2 группы по возрасту представлено на рисунке 17.

Распределение по возрасту женщин 2 группы

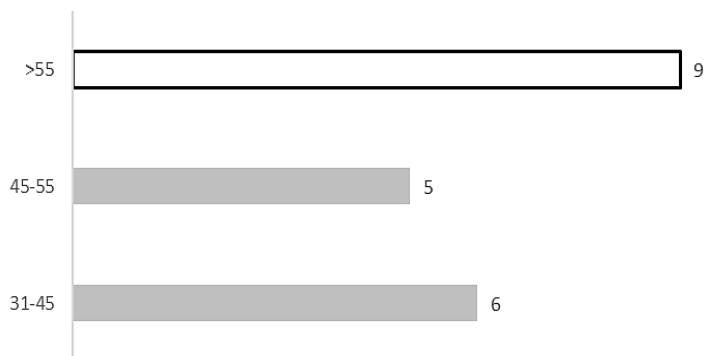


Рис. 17. Распределение по возрасту женщин 2 группы

Таким образом, в выборке также представлены 2 категории женщин – молодого и среднего возраста, старшей возрастной группы, примерно в равных соотношениях ($n=11$, 55%, $n=9$, 45% соответственно).

Распределение пациенток 2 группы по стадиям первичного новообразования в соответствии с классификацией FIGO представлено на рисунке 18.

Распределение новообразований репродуктивной системы по стадиям FIGO во 2 группе

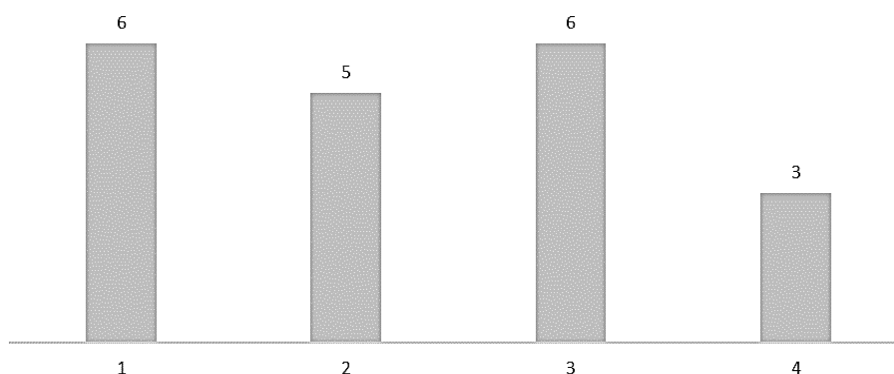


Рис. 18 – Распределение новообразований репродуктивной системы в соответствии с классификацией FIGO во 2 группе

У 8 женщин при первичном стадировании имелось метастатическое поражение регионарных лимфоузлов.

У 8 женщин возник повторный рецидив через 8-11 месяцев после ТЛЛНМ1 и курса противоопухолевой терапии, также осложненный опухолевым кровотечением, что потребовало повторной процедуры ТЛЛНМ.

Таким образом, во 2 группе имеются все возрастные категории, все первичные стадии новообразований, разные сроки развития рецидива.

Резюмируя вышесказанное, в 1 группе представлены самые частые новообразования женской репродуктивной системы (рак шейки матки, рак эндометрия), а также новообразования с неблагоприятным прогнозом (саркомы). 2 группа представлена всеми гистологическими типами новообразований, дающими рецидив.

ГЛАВА 3. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ, ОТРАЖАЮЩИЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТРАНСАРТЕРИАЛЬНОЙ ЛОКОРЕГИОНАРНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

3.1. Параметры объективной оценки терапевтического эффекта ТЛЛНМ: сопоставление контрольных диагностических обследований

На первом этапе исследования проводилось сопоставление качественных и количественных показателей новообразований для оценки возможности применения шкалы RECIST 1.1, а также выделение параметров, отражающих эффект ТАХЭ лекарственно насыщаемыми микросферами.

Для этого анализировались количественные показатели 35 КТ и 65 МРТ с внутривенным контрастированием на дооперационном этапе (контроль 0), столько же исследований через 8-9 недель и 16 недель после ТЛЛНМ (контроль 1, контроль 2) [40, 44]. Определялись следующие параметры:

1) Объем новообразования.

Методом сегментации рассчитывался суммарный объем массы новообразований. Вычисления производились по импульсной последовательности (МРТ) или фазе контрастирования (КТ), дающей наилучшую визуализацию [41, 45].

Из вычислений исключались структуры, не накапливающие контрастный препарат, имеющие жидкостную рентгеновскую плотность или жидкостные характеристики МР-сигнала.

Злокачественные новообразования печени, демонстрирующие сомнительное накопление контрастного препарата после предшествующей химиотерапии, включались в оценку наравне со свежими очагами.

Сопутствующие доброкачественные образования с накоплением контрастного препарата не включались в расчеты, только если они имели патогномичные и однозначные диагностические признаки, либо об их существовании документально было известно до выявления злокачественного заболевания.

Во всех остальных случаях выявляемые контрастирующиеся очаги по умолчанию причислялись к проявлениям неопластического процесса.

2) Объем печени.

Вычисления производились методом сегментации аналогично определению объема опухолевой массы.

3) Относительный объем пораженной паренхимы печени.

Расчет выполнялся с учетом данных об объеме массы новообразований и самой печени.

В 1 группе пациентов с вторичным поражением печени во всех случаях отмечались множественные узлы и/или сливные инфильтраты, вовлекающие обе (40 пациентов, 62%) или одну долю печени (25 пациентов, 38%). Поэтому для объективизации количественных данных по КТ и МРТ прежде всего рассчитывался исходный суммарный объем массы новообразований методом сегментации (таблица №14), а также оценивалась разница между группами.

Таблица 14

Исходные количественные показатели в 1 группе пациентов с вторичным поражением печени

| Группа | Объем новообразований Me, см ³ , [LQ;UQ] | Объем печени Me, см ³ , [LQ;UQ] | V _{отн.} пораж. печени, Me, % [LQ;UQ] |
|---------------------------------------|--|---|--|
| Колоректальный рак (n=40) | 12,4 [4,7; 24,6] | 1703 [1560; 2062] | 0,74 [0,3; 1,7] |
| Нейроэндокринный рак (n=10) | 26,4 [18,5; 35,4] | 1800 [1680; 2100] | 1,3 [1; 2,2] |
| Аденокарциномы разных локализ. (n=15) | 12 [3,7; 20,2] | 1670 [1478; 1734] | 0,78 [0,22; 1,17] |
| Сравнения групп, p* | 0,0001 | 0,0304 | 0,0002 |

* критерия Крускала-Уоллиса

Таким образом по всем параметрам имелась статически значимая разница между категориями, поэтому количественные показатели анализировались отдельно.

У 2 пациентов (3%) с раком поджелудочной железы к 8 нед. после ТЛЛНМ отмечалось прогрессирование вторичного поражения печени в виде увеличения имеющихся очагов. Еще у 12 пациентов (18%) к 16 нед. после ТЛЛНМ отмечалось прогрессирование вторичного поражения печени в виде увеличения имеющихся очагов и появления новых: 4 – с поражением при колоректальном раке, 2 – нейроэндокринном раке, 3 – раке поджелудочной железы, 2 – раке молочной железы, 1 – раке гортаноглотки. Таким образом, после двух контролей имелось 14 нереспондентов (21%).

Среди респондентов (n=51, 79%) изменение суммарного объема массы новообразований при разных видах вторичного поражения печени после ТЛЛНМ показано на рисунках 19, 20, 21 [41, 45].

Объем новообразований печени при колоректальном раке до и после ТЛЛНМ в 1 группе

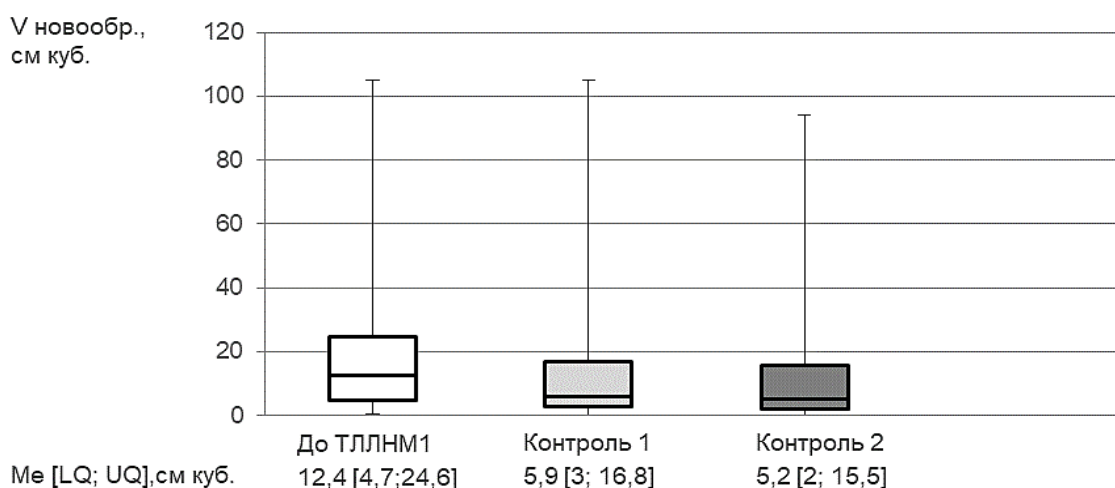


Рис. 19 – Изменение суммарного объема новообразований печени в 1 группе до и после ТЛЛНМ при колоректальном раке.

Объем новообразований печени при нейроэндокринном раке до и после ТЛЛНМ в 1 группе

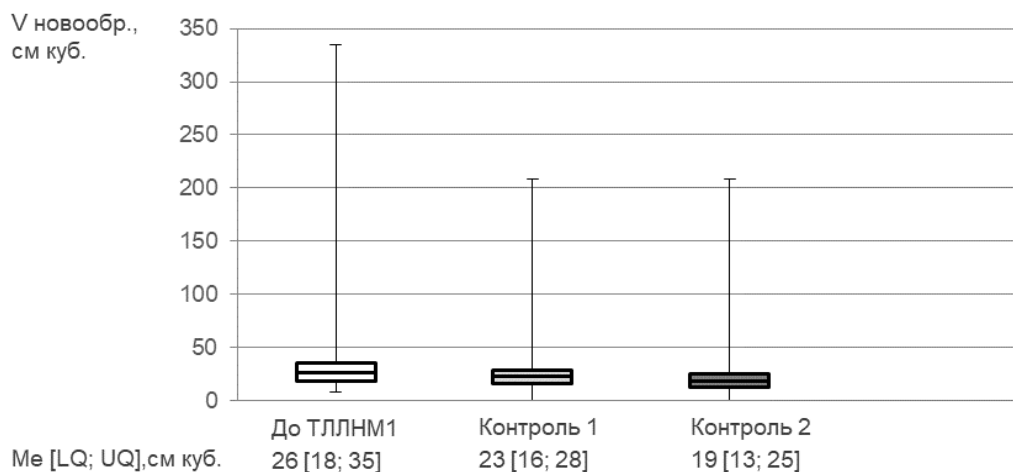


Рис. 20 – Изменение суммарного объема новообразований печени в 1 группе до и после ТЛЛНМ при нейроэндокринном раке

Объем новообразований печени при аденокарциномах разной локализации до и после ТЛЛНМ в 1 группе

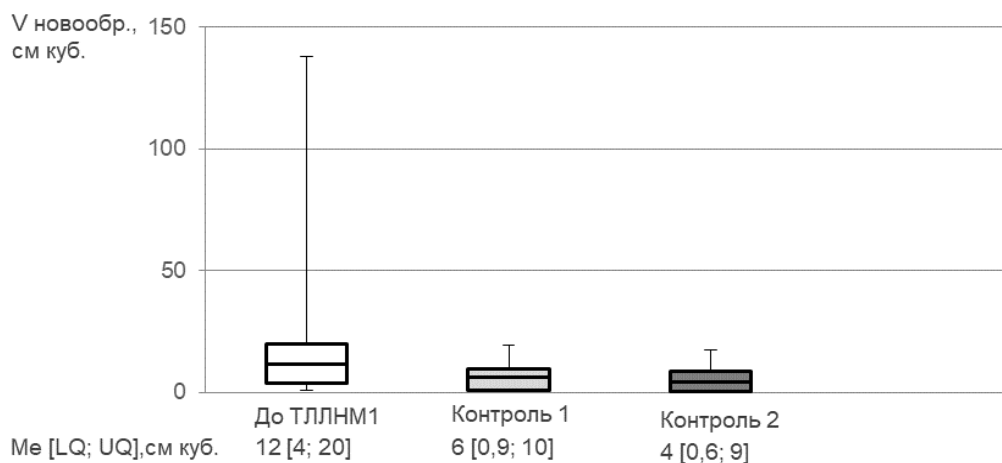


Рис. 21 – Изменение суммарного объема новообразований печени в 1 группе до и после ТЛЛНМ при аденокарциномах разных локализаций

Диаграммы показывают, что среди респондентов во всех категориях в большинстве случаев отмечалось постепенное уменьшение объема новообразований в течение 16 недель после ТЛЛНМ. При этом у 5 пациентов (8%)

к 8-16 нед. отмечался полный регресс очагов: 2 – с поражением при колоректальном раке, 2 – нейроэндокринном раке, 1 – раке молочной железы.

С помощью линейной регрессии среди всех пациентов 1 группы была проанализирована взаимосвязь между исходным относительным объемом пораженной паренхимы печени, отражающим стартовую ситуацию, и временем до прогрессии по печени после ТЛЛНМ1, отражающим изменения в динамике (рис. 22) [41, 45].

Корреляция между относительным объемом пораженной паренхимы печени и временем до прогрессии после ТЛЛНМ в 1 группе

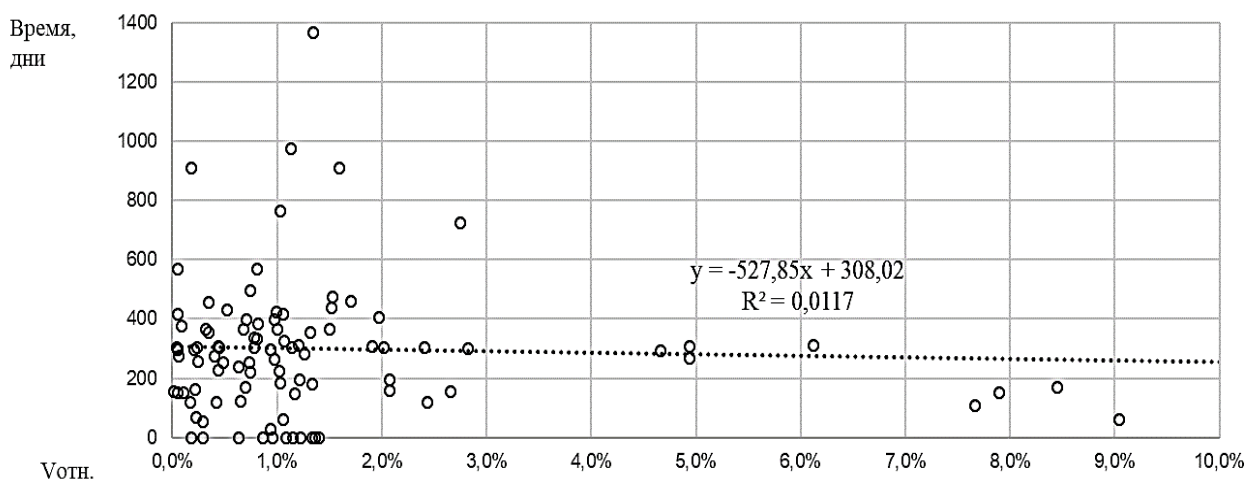


Рис. 22 – Регрессионный анализ зависимости между исходным относительным объемом пораженной паренхимы печени и временем до прогрессии после ТЛЛНМ1 в 1 группе. Показана линейная регрессия с расчётом ее формулы и показателя R^2

Из графика следует, что связь между исходным объемом пораженной паренхимы печени в 1 группе и временем до прогрессии отсутствует, поскольку $R^2 < 0,7$.

Далее среди респондентов в 1 группе с помощью линейной регрессии была проанализирована взаимосвязь между временем без прогрессии по печени, отражающим изменения в динамике, и относительным уменьшением объема

пораженной паренхимы к 16 неделе после ТЛЛНМ1, отражающим текущий момент (рис. 23) [41, 45].

Корреляция между изменением суммарного объема новообразований к 16 нед. после ТЛЛНМ1 и временем до прогрессии среди респондентов 1 группы

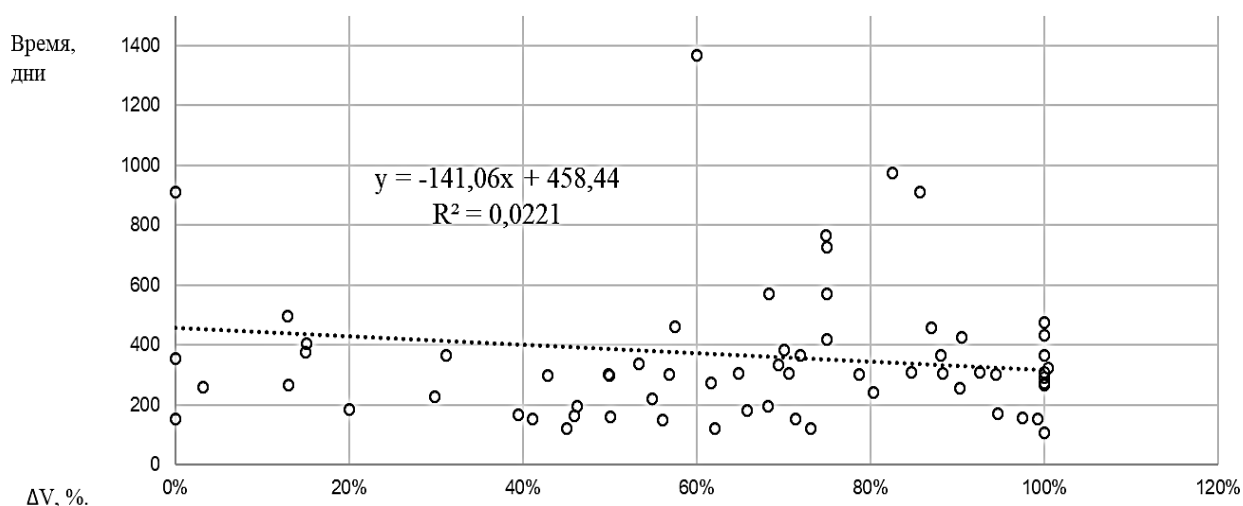


Рис. 23 – Регрессионный анализ зависимости между изменением суммарного объема новообразований в % через 16 нед. после ТЛЛНМ1 и временем без прогрессии в 1 группе. Показана линейная регрессия с расчётом ее формулы и показателя R^2

Регрессионный анализ показывает отсутствие связи между динамикой изменения суммарного объема новообразований и временем без прогрессии, поскольку $R^2 < 0,7$.

Среди респондентов 1 группы при прогрессировании было выполнено 15 ТЛЛНМ2, 5 – ТЛЛНМ3, 2 – ТЛЛНМ4. Динамика времени без прогрессии, которое сокращалось при повторных операциях, отражена на рисунке 24. Также был проанализирован стартовый объем новообразований и его динамика после первой и повторных ТЛЛНМ (рис. 25).

Время без прогрессии после первой и повторных ТЛЛНМ в 1 группе

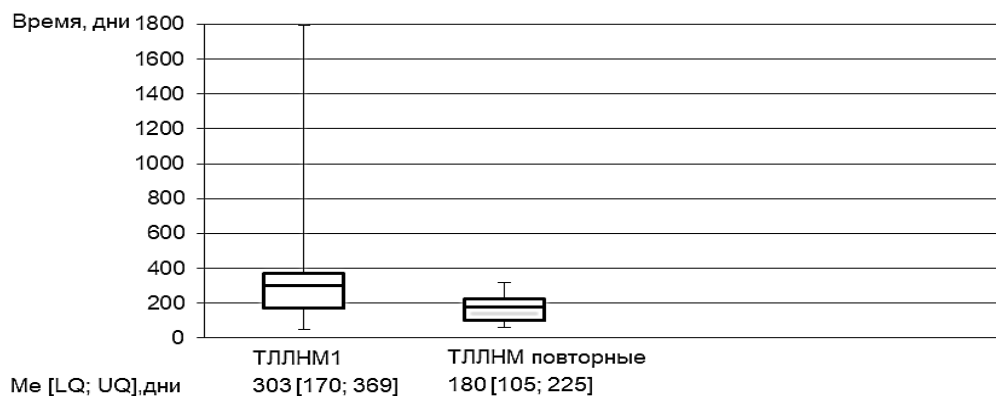


Рис. 24 – Время без прогрессии после ТЛЛНМ1 и повторных ТЛЛНМ в 1 группе

Динамика суммарного объема новообразований для первой и повторных ТЛЛНМ в 1 группе

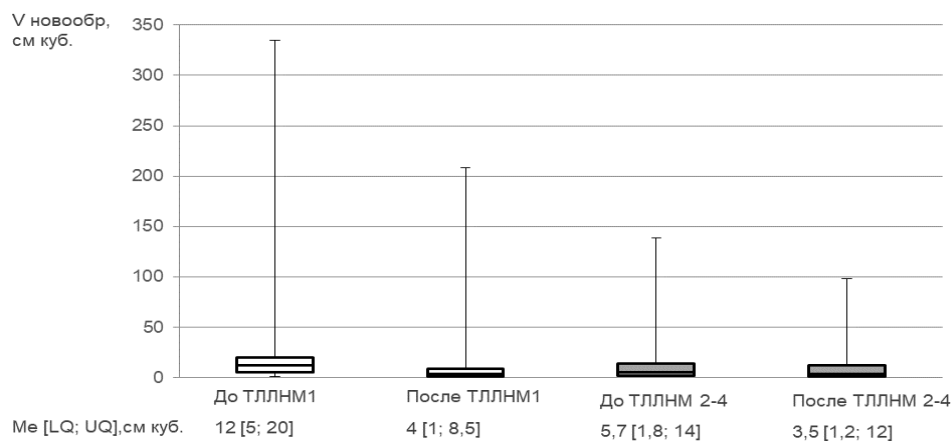


Рис. 25 – Суммарный объем новообразований печени и его динамика после первой и повторных ТЛЛНМ в 1 группе

Таким образом, при повторных ТЛЛНМ исходный объем новообразований был меньше, но время без прогрессии сокращалось. Результат повторных ТЛЛНМ выражался в уменьшении объема новообразований, у 3 больных – с достижением полного ответа (по 1 пациенту с поражением печени при колоректальном, нейроэндокринном раке, раке молочной железы) [41, 45].

Перед выполнением ТЛЛНМ1 у 42 пациентов имелись округлые очаги более 1 см размером, у 13 определялись сливные зоны поражения неправильной формы с перифокальными очагами отсева до 1 см диаметром, у 10 отмечались множественные очаги до 1 см диаметром. При повторных ТЛЛНМ в 32 случаях

прогрессирование шло за счет свежих очагов до 1 см диаметром, в 8 – сочеталось с увеличением существующих очагов более 1 см исходным диаметром.

Таким образом, перед ТЛЛНМ1 в 65% случаев возможно было применение шкалы RECIST 1.1, поскольку изменения попадали в категорию измеряемых поражений; однако при прогрессировании в 75% случаев процесс попадал в категорию неизмеряемых очагов. При этом лечебный эффект ТЛЛНМ выражался в суммарном уменьшении объема новообразований и продолжительном времени без прогрессии, что не попадает под объективную оценку по шкале RECIST 1.1.

Во 2 группе пациентов с первичными новообразованиями печени во всех случаях отмечались множественные узлы и/или сливные инфильтраты, вовлекающие обе (7 пациентов, 70%) или одну долю печени (3 пациента, 30%). Поэтому для объективизации количественных данных по КТ и МРТ прежде всего рассчитывался исходный суммарный объем новообразований методом сегментации (таблица 15).

Таблица 15

Исходные количественные показатели поражения печени во 2 группе пациентов с первичными новообразованиями

| Группа | Объем новообр. Me, см ³ , [LQ;UQ] | Объем печени Me, см ³ , [LQ;UQ] | V _{отн.} пораженной печени, Me, % [LQ;UQ] |
|--------------------------------|---|---|--|
| Гепатоцеллюлярный рак (n=8) | 142 [51; 206] | 2739 [2328; 3085] | 6,2 [2,3; 15,5] |
| Холангиокарцинома (n=2) | 465 [330; 600] | 2235 [2137; 2336] | 20 [15; 25] |
| Сравнения групп, p* | 0,513 | 0,361 | 0,514 |

*p- критерий Манна-Уитни.

Таким образом, среди первичных новообразований не было статистически значимых различий по абсолютному и относительному объему новообразований и объему печени.

Изменение суммарного объема новообразований при обоих видах первичных поражений печени после ТЛЛНМ1 показано на рисунках 26, 27 [41, 45].

Объем новообразований при гепатоцеллюлярном раке до и после ТЛЛНМ во 2 группе

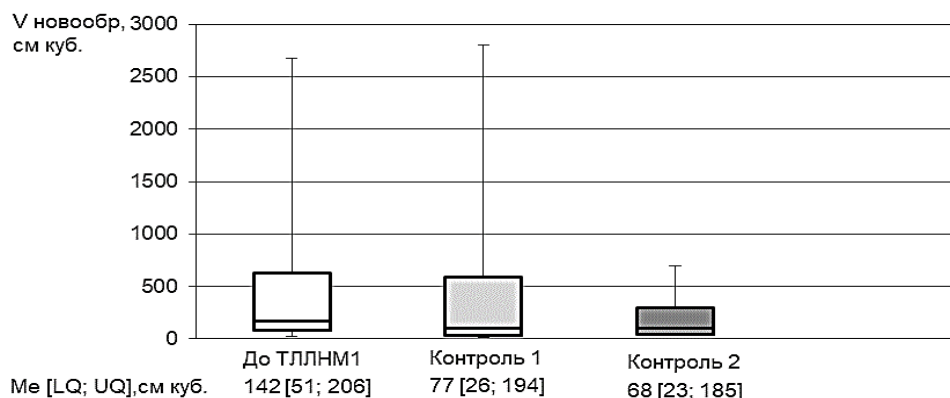


Рис. 26 – Изменение суммарного объема новообразований до и после ТЛЛНМ при гепатоцеллюлярном раке

Объем новообразований при холангиокарциноме до и после ТЛЛНМ во 2 группе

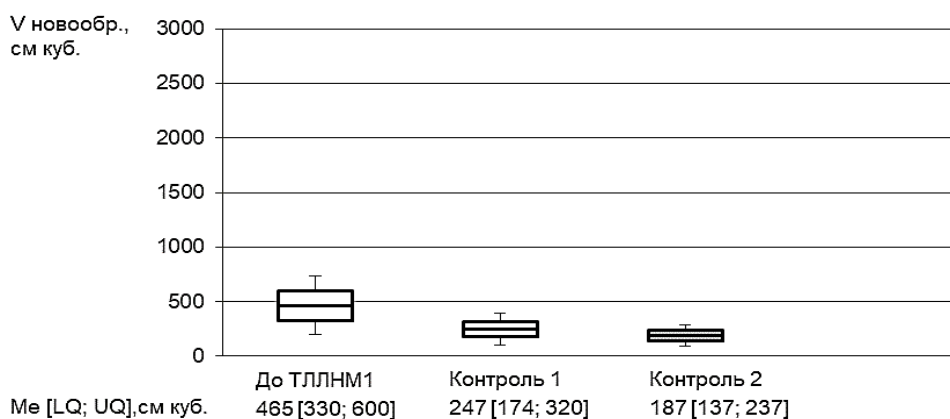


Рис. 27 – Изменение суммарного объема новообразований печени до и после ТЛЛНМ при холангиокарциноме

Как видно из диаграмм, отмечалось постепенное уменьшение объема новообразований в течение 16 недель после ТЛЛНМ, более выраженное при холангиокарциноме; при этом ни у одного пациента полного регресса не достигнуто, но и прогрессирования процесса не наблюдалось.

Далее с помощью линейной регрессии была проанализирована взаимосвязь между исходным относительным объемом пораженной паренхимы печени и временем без прогрессии по печени (рис. 28). Как видно из графика, взаимосвязь между исходным относительным объемом пораженной паренхимы печени и временем без прогрессии отсутствует, поскольку показатель $R^2 < 0,7$.

Корреляция между относительным объемом пораженной паренхимы печени и временем без прогрессии во 2 группе

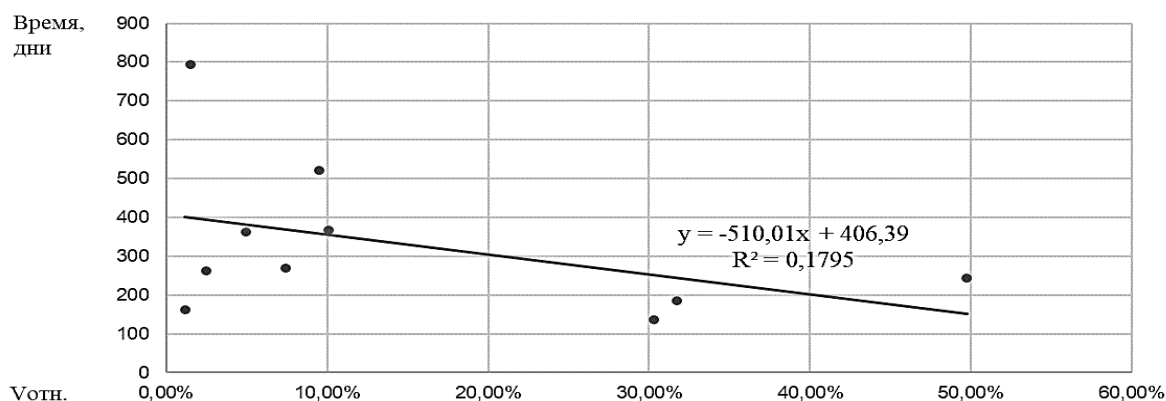


Рис. 28 – Регрессионный анализ зависимости между исходным относительным объемом пораженной паренхимы и временем без прогрессии во 2 группе. Показана линейная регрессия с расчётом ее формулы и показателя R^2

Также с помощью линейной регрессии была проанализирована взаимосвязь между временем без прогрессии по печени, отражающим изменения в динамике, и относительным изменением объема новообразований печени к 16 неделе, отражающим текущий момент (рис. 29) [41, 45].

Корреляция между изменением суммарного объема новообразований в % и временем без прогрессии во 2 группе

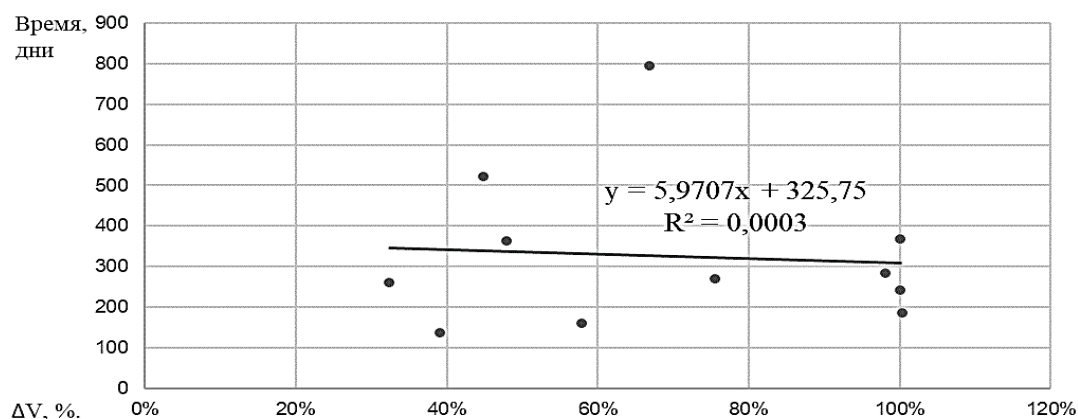


Рис. 29 – Регрессионный анализ зависимости динамики суммарного объема новообразований в % после ТЛЛНМ1 и временем без прогрессии во 2 группе. Показана линейная регрессия с расчётом ее формулы и показателя R^2

Как видно из графика, взаимосвязь между динамикой изменения объема новообразований и временем без прогрессии отсутствует, поскольку показатель $R^2 < 0,7$.

Во 2 группе 4 пациентам при прогрессировании была выполнена ТЛЛНМ2, 1 пациенту – ТЛЛНМ3. Сравнение показателей времени без прогрессии при первичной и повторных ТЛЛНМ показано на рисунке 30.

Время без прогрессии после первой и повторных ТЛЛНМ во 2 группе

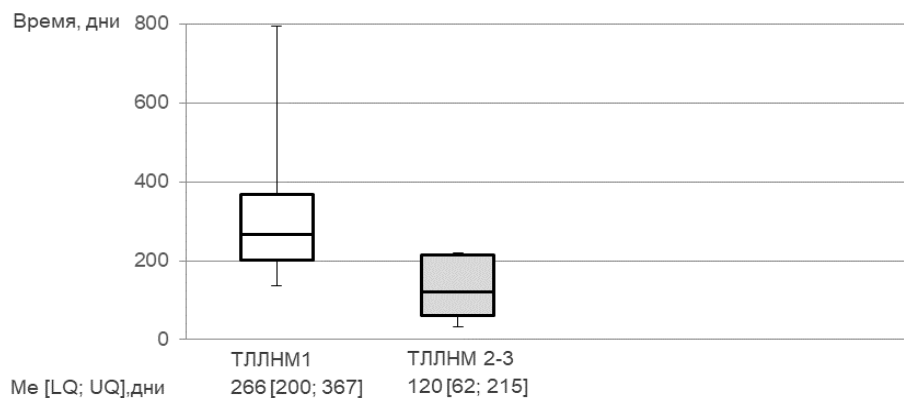


Рис. 30 – Время без прогрессии после ТЛЛНМ1 и повторных ТЛЛНМ во 2 группе

Также был проанализирован стартовый объем новообразований и его динамика после первой и повторной ТЛЛНМ (рис. 31).

Динамика объема новообразований после первой и повторных ТЛЛНМ во 2 группе

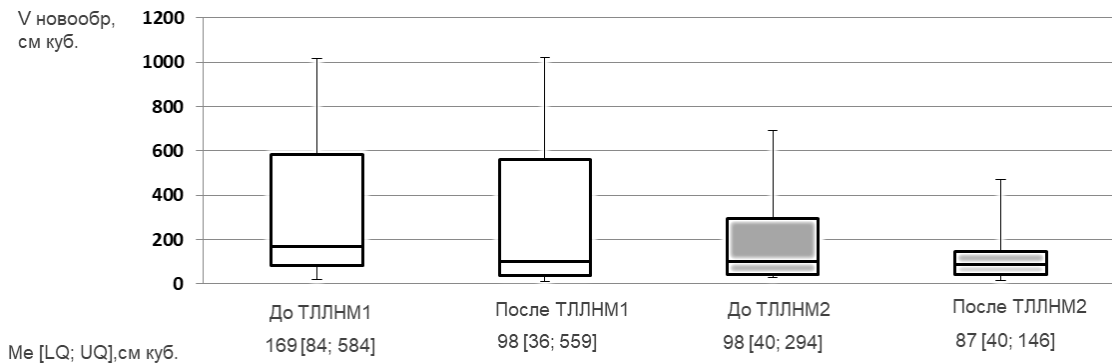


Рис. 31 – Объем новообразований и его динамика после первой и повторных ТЛЛНМ во 2 группе

Таким образом, при повторных ТЛЛНМ исходный объем новообразований был меньше, при этом время без прогрессии сокращалось. Результат повторных ТЛЛНМ выражался в уменьшении объема новообразований, без достижения полного регресса [45].

Перед выполнением ТЛЛНМ1 у 6 пациентов имелись округлые очаги более 1 см размером, у 4 определялись сливные зоны поражения неправильной формы с перифокальными очагами отсева 1-3 см диаметром. При повторных ТЛЛНМ в 5 случаях прогрессирование шло за счет слияния имеющихся очагов с образованием субстрата неправильной формы, а также появления множественных очагов 0,5-1,5 см диаметром.

Таким образом, во 2 группе перед ТЛЛНМ1 в 40% невозможно было применить шкалу RECIST 1.1, поскольку сливные поражения неправильной формы являются исключением из нее; при прогрессировании в 100% случаев процесс попадал в категорию неизмеряемых поражений с невозможностью оценки по RECIST 1.1. При этом лечебный эффект ТЛЛНМ выражался в суммарном уменьшении объема новообразований и продолжительном времени без прогрессии, что не попадает под оценку по шкале RECIST 1.1.

Суммируя полученные данные, были сделаны выводы, что полный регресс новообразований в печени достигается только в единичных случаях [45]. Во всех остальных ситуациях ТЛЛНМ замедляет процесс, что отражают показатели времени без прогрессии и объем пораженной паренхимы печени. В то же время не было выявлено взаимосвязи между исходным объемом новообразований, его динамикой на фоне ТЛЛНМ и временем без прогрессии. Оценка по RECIST 1.1 возможна не во всех случаях перед ТЛЛНМ1 и практически не подходит при прогрессировании процесса и повторных ТЛЛНМ.

3.2. Особенности новообразований печени и их реакции на ТЛЛНМ: сопоставление диагностических данных и ангиографии

На данном этапе анализировались факторы, которые могли отразиться на результатах ТЛЛНМ. Для этого изучалась внутренняя структура новообразований

путем сопоставления диагностических данных (КТ, МРТ) и ангиографии, выполнявшейся всем пациентам во время ТЛЛНМ.

Из качественных показателей учитывался тип роста новообразований. При этом узловой или очаговой формой роста считались новообразования, представленные мягкотканым субстратом округлой формы, с четкими контурами, возможно с некрозом или рубцом в структуре. К инфильтративной форме роста относились новообразования, представленные либо сливным субстратом неправильной формы, тянущимся вдоль желчных протоков или сосудов, либо участками перестройки архитектоники паренхимы печени без четко визуализируемого мягкотканного субстрата (рис. 32).

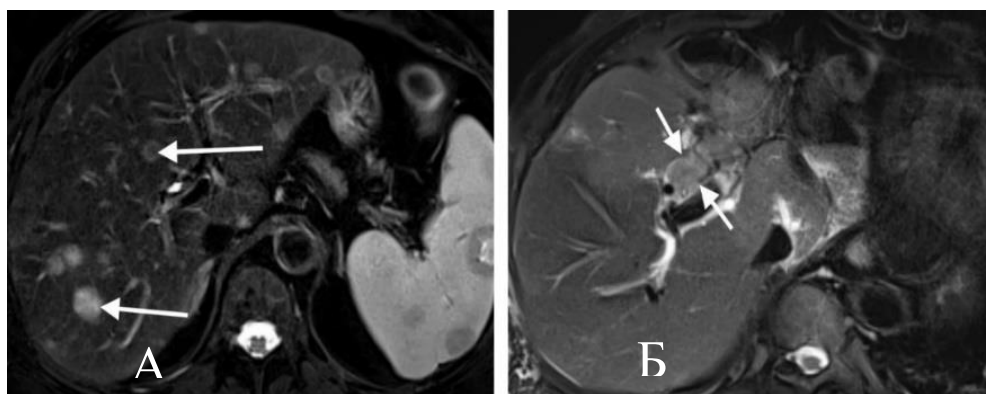


Рис. 32 – Диагностические данные. А: Очаговое поражение печени (стрелки). Б: инфильтративное поражение печени (стрелки)

Также учитывался характер контрастирования новообразований. Для этого выделялись гипervasкулярные и гиповаскулярные поражения.

Гипervasкулярными считались изменения, повышающие рентгеновскую плотность $>15\text{HU}$ в артериальную фазу контрастирования для КТ, либо имеющими гиперинтенсивный МР-сигнал по сравнению с паренхимой печени на МРТ в артериальную фазу контрастирования.

Гиповаскулярными считались изменения, повышающие рентгеновскую плотность $>15\text{HU}$ в венозную или отсроченную фазы контрастирования для КТ, или имеющие гипоинтенсивный МР-сигнал в постконтрастные фазы на МРТ по сравнению с паренхимой печени.

В 1 группе пациентов анализировались следующие типы размеров очагов: около 0,5см диаметром, около 1см диаметром, 1-3 см диаметром, свыше 3см диаметром.

Очаги около 0,5см диаметром отмечались у 3 пациентов с колоректальным раком, у 3 пациентов с раком желудка, у 3 женщин с раком молочной железы, т.е. в общей сложности встретились в 14% случаев. Характерная особенность таких изменений: они фиксировались только на МРТ в режиме диффузионно-взвешенной импульсной последовательности, практически не были видны на других программах, в том числе с внутривенным контрастированием.

После ТЛЛНМ у 1 женщины с раком молочной железы, 1 пациента с раком ободочной кишки они исчезли полностью, с временем без прогрессии 210-220 дней у каждого (рис. 33, 34). У остальных 7 пациентов количество очагов уменьшилось, с временем без прогрессии 140 [127; 197] дней. Ангиографически такие очаги были «немыми», оценить их контрастирование по диагностическим данным до и после ТЛЛНМ не представлялось возможным.

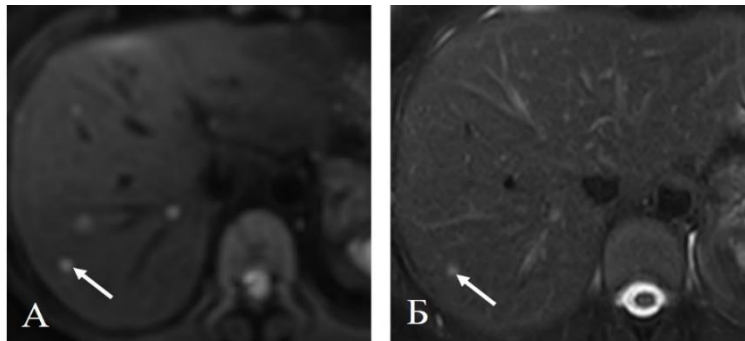


Рис. 33 – Пациентка 50 л. с вторичными новообразованиями при раке молочной железы. На диффузионно-взвешенной МРТ (А) – множественные очаги до 0,5см диаметром, из которых на Т2ВИ с жироподавлением (Б) виден только один (стрелка)

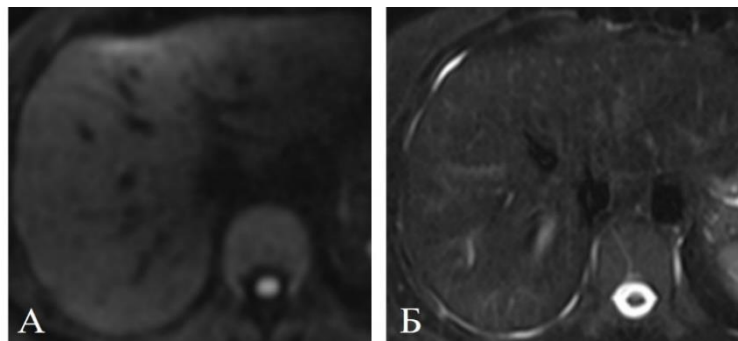


Рис. 34 – Та же пациентка, 8 нед. после ТЛЛНМ. Диффузионно-взвешенная МРТ (А) и Т2ВИ с жироподавлением (Б) показывают полный регресс очагов

Очаги около 1 см диаметром отмечались во всех категориях новообразований у 30 пациентов при первичной ТЛЛНМ, у 10 пациентов при повторной ТЛЛНМ, т.е. в общей сложности встретились в 40% случаев. Характерная особенность таких изменений: на КТ в артериальную фазу после ТЛЛНМ появлялось их гиперинтенсивное контрастирование, создавая эффект псевдопрогрессии [39]. При сопоставлении с МРТ в очагах фиксировались кровоизлияния разной степени выраженности (рис. 35, 36). Ангиографически эти метастазы не были видны. При других размерах очагов парадоксального контрастирования на КТ не отмечалось.

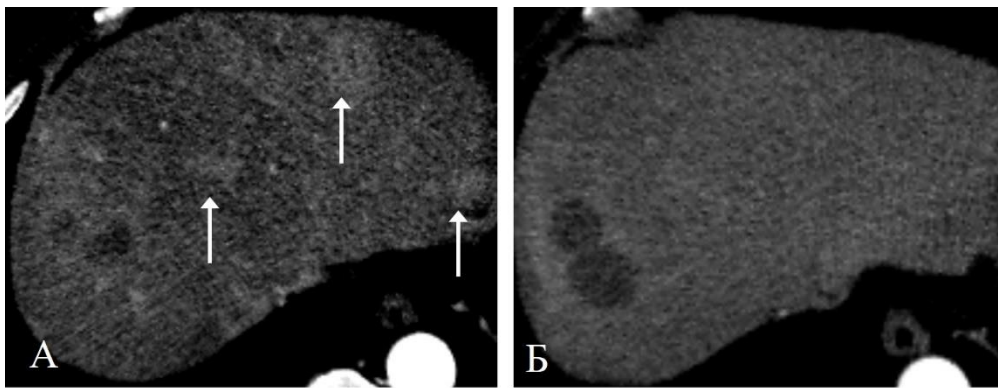


Рис. 35 – Пациентка 63 лет с вторичными новообразованиями при нейроэндокринном раке легкого. КТ в артериальную фазу через 8 нед. после ТЛЛНМ (А) показывает множественные гиперденсные очаги до 1 см диаметром (стрелки), которые не выявлялись на аналогичной серии до ТЛЛНМ (Б)

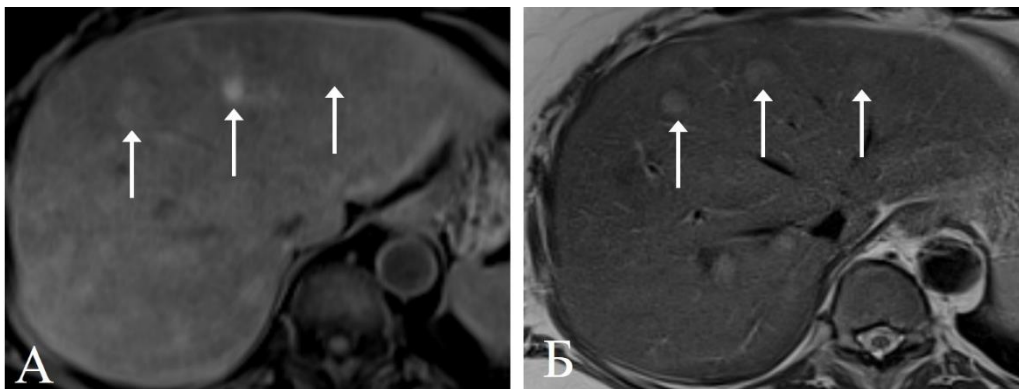


Рис. 36 – Та же пациентка. МРТ в режиме T1 с жироподавлением (А) и T2 (Б), через 2 суток после выполненного ранее КТ демонстрирует множественные очаги до 1 см, с кровоизлияниями различной интенсивности (стрелки)

В дальнейшем такие очаги исчезали (в 20% случаев), превращались в мелкие кисты (50% случаев), не изменялись в размерах (30% случаев) [41].

Очаги 1-3см диаметром отмечались во всех категориях опухолей у 48 пациентов при первичной ТЛЛНМ, у 27 – при повторных ТЛЛНМ, т.е. в общей сложности встретились в 74% случаев. Ангиографически эта группа была гетерогенная: часть новообразований нейроэндокринного рака хорошо накапливала контрастный препарат, в то время как другие очаги нейроэндокринного рака, а также другие гистологические типы новообразований не демонстрировали контрастирования паренхимы [41]. Аfferенты представляли собой тонкие перекалиброванные сосуды, отходящие в нетипичном месте, при этом определялись не во всех случаях. После ТЛЛНМ различные гистологические типы вторичных новообразований либо трансформировались в кисты (в 20%), либо не демонстрировали значимого изменения контрастирования при некотором уменьшении размеров (в 80%) (рис. 37, 38).

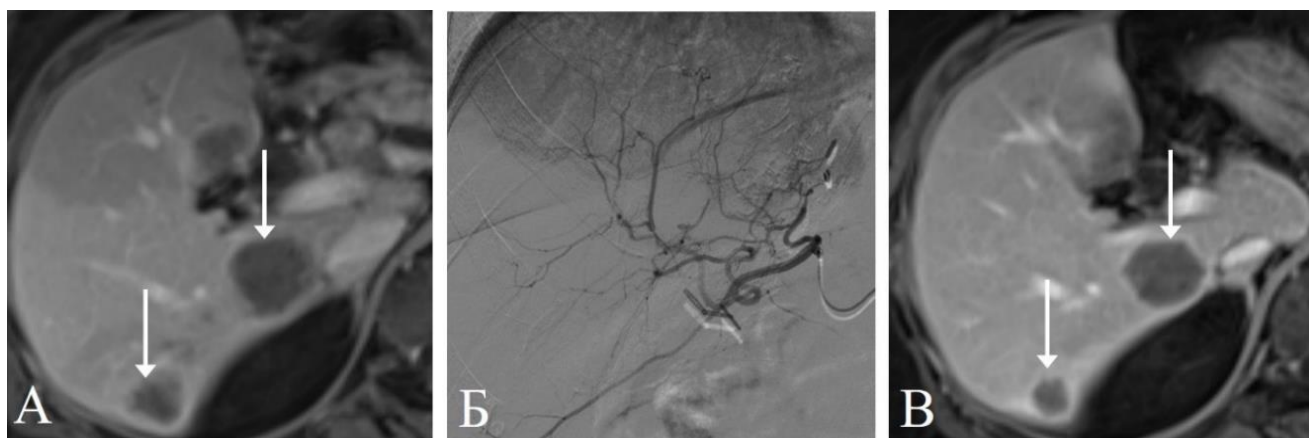


Рис. 37 – Пациентка 70 лет с вторичными новообразованиями при раке сигмовидной кишки. МРТ в венозную фазу до ТЛЛНМ (А) показывает несколько гиповаскулярных очагов 1-3см диаметром (стрелки). На ангиограмме (Б) указанные очаги не контрастируются, не видна сеть аfferентов. На МРТ в венозную фазу через 16 нед. после ТЛЛНМ (В) очаги уменьшились, однако имеют прежнюю степень контрастирования (стрелки)

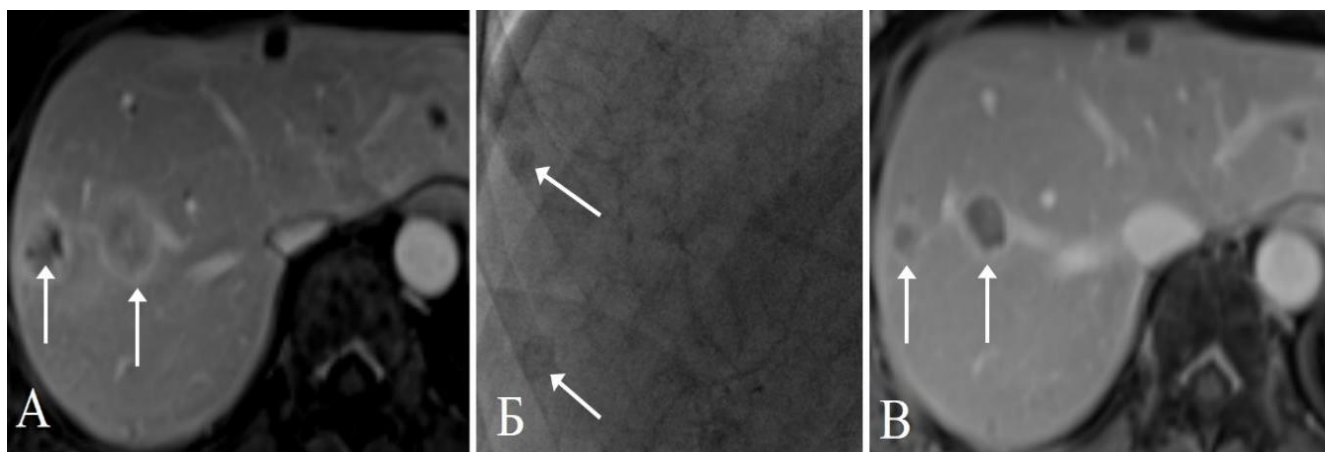


Рис. 38 – Пациентка 63 лет с вторичными новообразованиями при нейроэндокринном раке тонкой кишки. МРТ в венозную фазу до ТЛЛНМ (А) показывает несколько гиповаскулярных очагов 1-3см диаметром (стрелки). На ангиограмме (Б) паренхима указанных очагов хорошо контрастируется (стрелки). На МРТ в венозную фазу через 16 нед. после ТЛЛНМ (В) очаги уменьшились, однако степень контрастирования незначительно уменьшилась (стрелки)

Очаги свыше 3см диаметром отмечались во всех категориях у 27 пациентов при первичной ТЛЛНМ, 30 – при повторных ТЛЛНМ, т.е. в общей сложности встретились в 66% случаев. Ангиографически часть очагов демонстрировала контрастирование паренхимы, часть угадывалась по сети перекалиброванных сосудов, часть деформировала сосудистый рисунок печени [41].

У 7 пациентов центрально расположенные очаги привели к опухолевой окклюзии сегментарной артерии, что фиксировалось на ангиографии [39]. На КТ и МРТ в этих случаях в пораженном сегменте выявлялась клиновидной формы зона измененного контрастирования (наиболее ярко в артериальную фазу), с ограничением диффузии на МРТ. После ТЛЛНМ на фоне уменьшения новообразований отмечалось частичное восстановление кровоснабжения паренхимы за счет коллатералей из смежных отделов, что также регистрировалось на ангиографии, при этом степень аномального контрастирования паренхимы на КТ и МРТ уменьшалась, но ограничение диффузии сохранялось в течение всего периода наблюдения (6 мес. - 2 года) (рис. 39, 40).

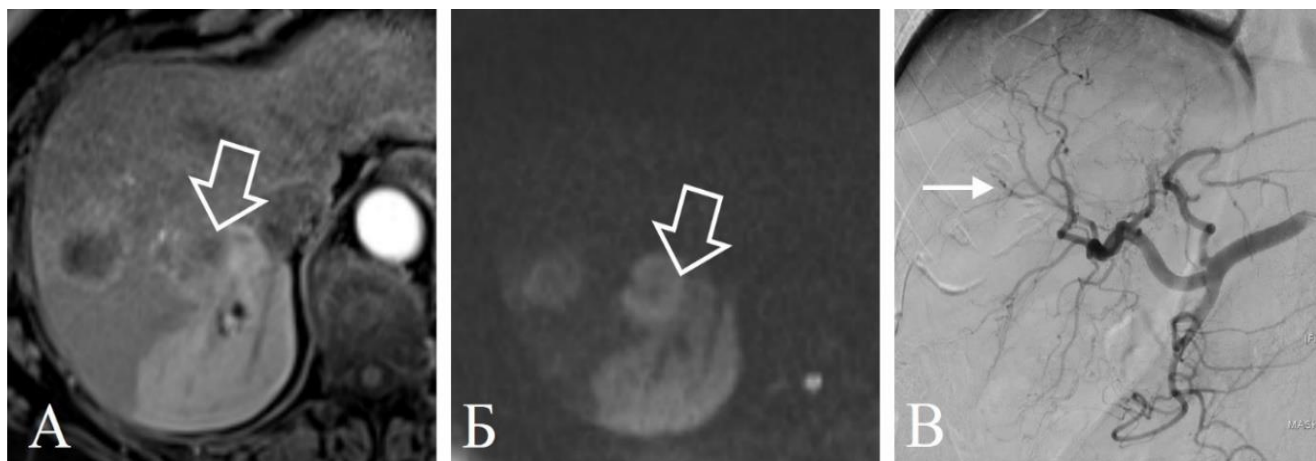


Рис. 39 – Пациентка 73 лет с вторичными новообразованиями при раке сигмовидной кишки. МРТ в артериальную фазу до ТАХЭ (А) показывает несколько гиповаскулярных очагов, с зоной повышенного контрастирования печени клиновидной формы (объемная стрелка). На МРТ в режиме ДВИ (Б) очаг и измененная паренхима печени ограничивают диффузию (объемная стрелка). Ангиограмма (В) демонстрирует дистальную окклюзию артерии 6 сегмента печени (стрелка)

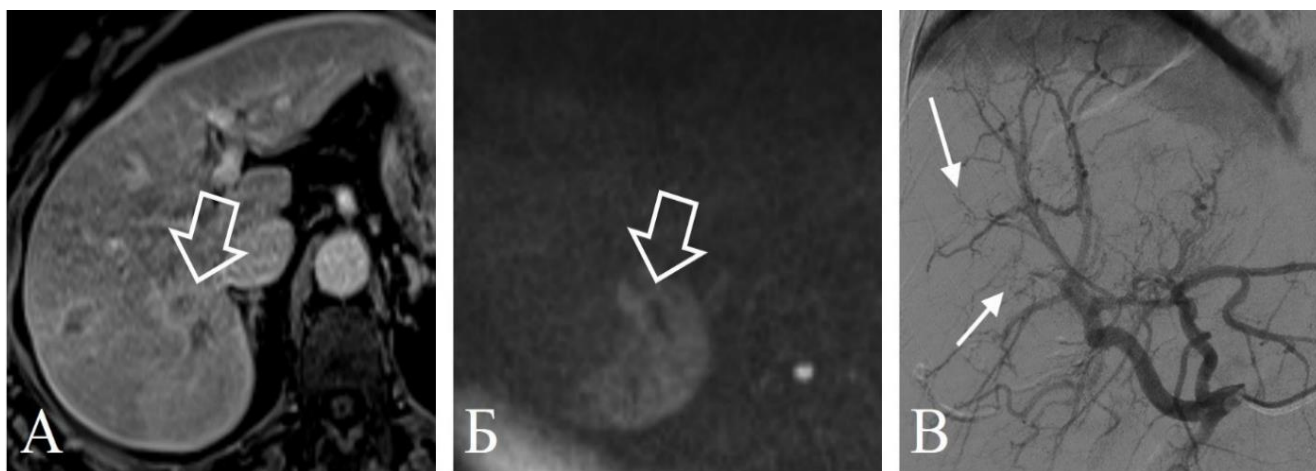


Рис. 40 – Та же пациентка, через 16 нед. после ТЛЛНМ. МРТ в венозную фазу (А) показывает уменьшение размеров очагов и менее выраженное сегментарное повышенное контрастирование паренхимы печени (объемная стрелка). На МРТ в режиме ДВИ (Б) сохраняется ограничение диффузии от уменьшившегося очага и измененной паренхимы печени. Ангиограмма (В) демонстрирует восстановление кровоснабжения 6 сегмента за счет коллатералей из смежных областей (стрелки)

При быстром регрессе крупных новообразований после ТЛЛНМ в перифокальной паренхиме печени на КТ или МРТ появлялась зона повышенного контрастирования (5 случаев), что имитировало псевдопрогрессию [39]. При этом реактивные изменения печени никогда не сопровождались ограничением диффузии, а сама зона измененного контрастирования паренхимы исчезала в течение 4-6 месяцев (рис. 41, 42).

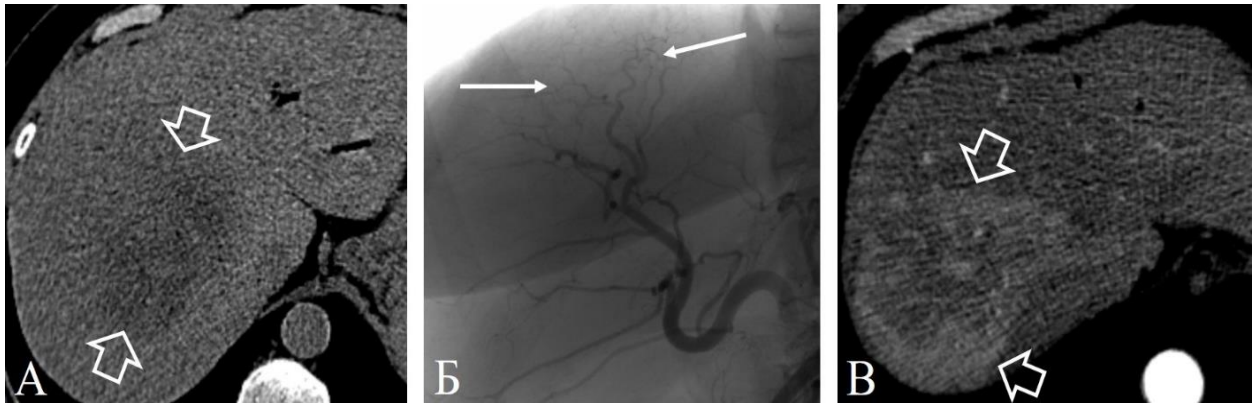


Рис. 41 – Пациентка 68 лет с вторичными новообразованиями, рак эндометрия. КТ в отсроченную фазу контрастирования до ТЛЛНМ (А) показывает сливную гиповаскулярную зону (объемные стрелки). На ангиограмма (Б) показана сеть афферентов от нескольких сегментов правой доли печени (стрелки). На КТ в артериальную фазу через 8 нед. после ТЛЛНМ (В) показана зона неоднородного контрастирования, превышающую исходный очаг (объемные стрелки)

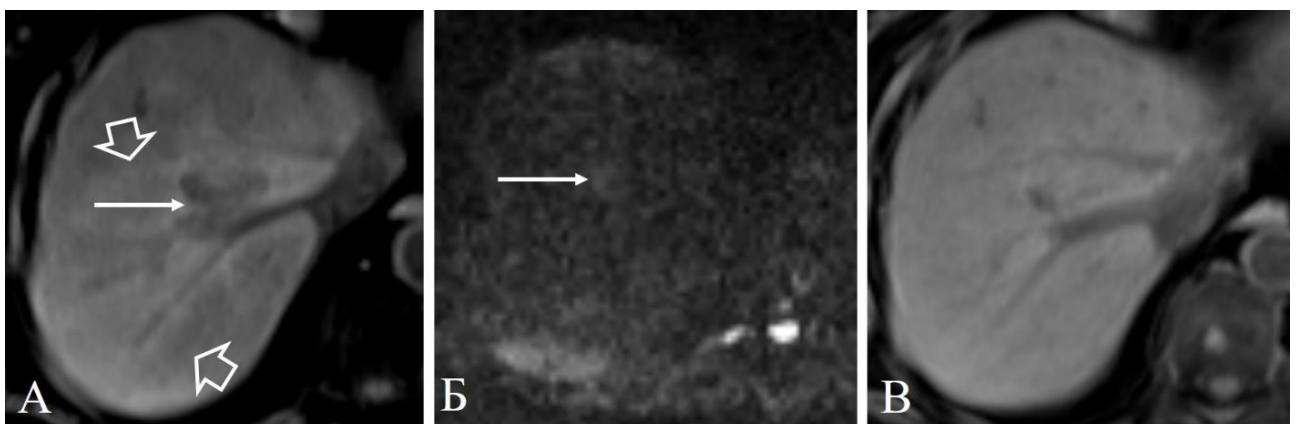


Рис. 42 – Та же пациентка. МРТ в венозную фазу через 16 нед. после ТЛЛНМ (А) демонстрирует зону неоднородного контрастирования (объемные стрелки), в центре которой – уменьшившийся гиповаскулярный очаг. ДВИ (Б)

демонстрирует ограничение диффузии только от остаточной опухоли (стрелка). Через 6 мес. на МРТ патологических изменений не выявлено (В)

Таким образом, ограничение диффузии на МРТ оказалось дифференциально-диагностическим признаком, позволившим отличить реактивные изменения паренхимы печени в зоне регресса крупных новообразований от истинного опухолевого тромбоза.

В динамике крупные очаги у 14 нереспондентов увеличились в размерах, у респондентов – исчезли (2 пациента), уменьшились в размерах на несколько месяцев (23 пациента), кистозно трансформировались (18 пациентов).

Инфильтративные новообразований встретились у 2 пациентов с колоректальным раком. В обоих случаях это был гиповаскулярный субстрат без четких границ, тянущийся вдоль желчных протоков и сосудов, вызывающий перифокальные изменения контрастирования паренхимы печени, с ограничением диффузии на МРТ. Ангиографически выявлялись перекалиброванные и деформированные сегментарные артерии, при этом как таковой сети афферентов не отмечалось (рис. 43).

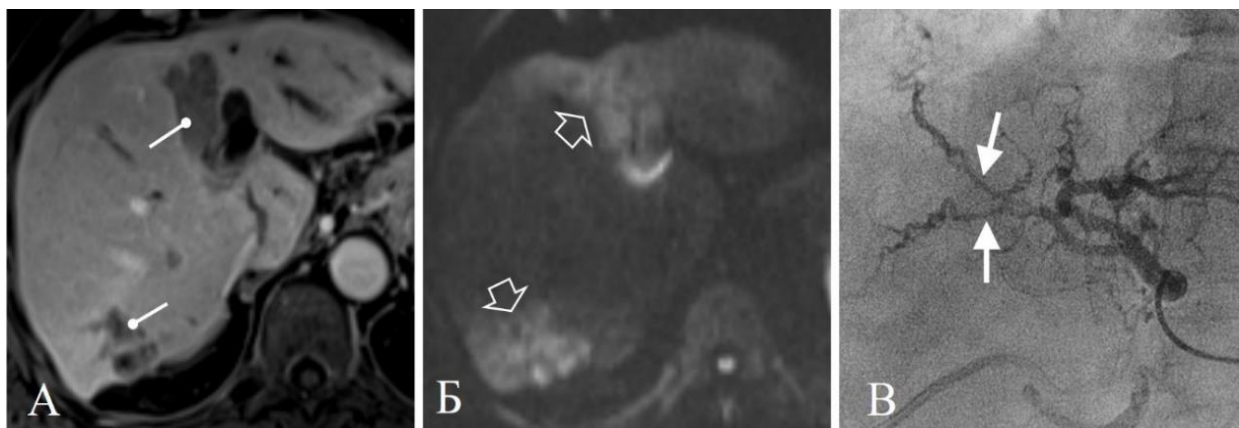


Рис. 43 – Пациент 74 лет с вторичными новообразованиями при раке восходящей ободочной кишки. МРТ в венозную фазу контрастирования до ТЛЛНМ (А) показывает гиповаскулярный субстрат вдоль желчных протоков (круглые стрелки), с повышенным контрастированием перифокальной паренхимы печени. На ДВИ (Б) зона патологических изменений ограничивает диффузию (объемные

стрелки). Ангиограмма (В) демонстрирует деформированные и перекалиброванные участки сегментарных артерий (стрелки)

У обоих пациентов ТЛЛНМ существенно не повлияла на неопластический процесс, при этом привела к осложнениям, что будет рассматриваться отдельно.

Во 2 группе новообразований при гепатоцеллюлярном раке (ГЦР) и внутрипеченочной холангиокарциноме (ХК) отдельно анализировались очаги 0,5-2см размером и свыше 3 см размером, а также зоны сливного поражения.

Очаги ГЦР менее 2см размером (общим количеством 12) в данном исследовании отмечались у 3 пациентов, во всех случаях являлись гиперваскулярными и развились на фоне цирроза. Их афференты на ангиографии четко не визуализировались, а изменения ангиоархитектоники были обусловлены циррозом печени. При этом после ТЛЛНМ на 1 и 2 контролях они во всех случаях накапливали контрастный препарат как паренхима печени в артериальную фазу, в то же время патологическое вымывание в порто–венозную и отсроченную фазы контрастирования сохранялось (рис. 44, 45). Размеры образований практически не менялись на протяжении 262 [253; 266] дней.

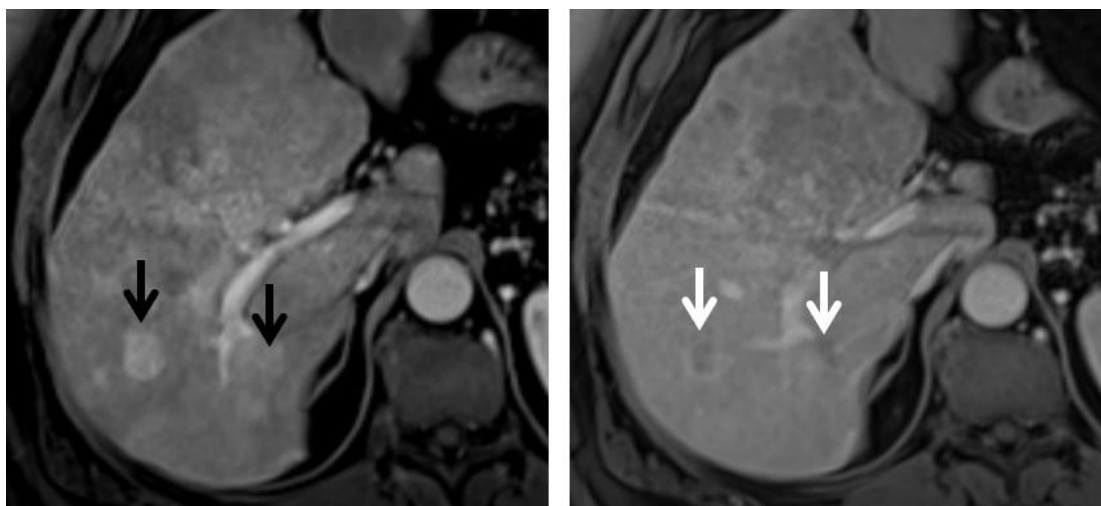


Рис. 44 – Пациент 60 лет с гепатоцеллюлярным раком. МРТ показывает гиперваскулярные очаги до 2см диаметром в артериальную фазу контрастирования (черные стрелки), с патологическим вымыванием в порто–венозную (белая стрелка)

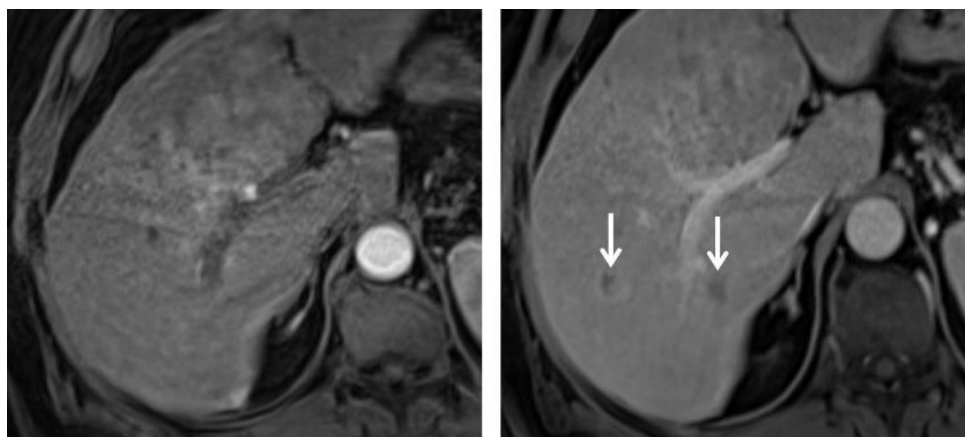


Рис. 45 – Тот же пациент, через 16 недель после ТЛЛНМ. МРТ показывает отсутствие интенсивного контрастирования очагов в артериальную фазу, при этом сохраняется патологическое вымывание в порто–венозную фазу (белая стрелка). Размеры очагов прежние

Гиперваскулярные очаги при ГЦР свыше 3см (общим количеством 18) отмечались у 6 пациентов, из них у 4 развились на фоне цирроза. На ангиографии во всех случаях четко визуализировались опухолевые афференты. В то же время вариант изменения ангиоархитектоники зависел от расположения узла.

При центральном расположении гиперваскулярные очаги во всех случаях интенсивно контрастировались в артериальную фазу.

При этом в непораженной циррозом печени (2 пациента) отмечалось изменение перфузии: дистальнее узла фиксировалось повышенное контрастирование паренхимы, что особенно ярко проявлялось в артериальную фазу контрастирования. По данным КТ, МРТ и селективной ангиографии вокруг таких очагов имелись патологические артериовенозные (А–В) перетоки (рисунок №46, 47) [380]. Использование микрокатетерной техники позволило во всех случаях пройти дистальнее А-В шунтов и суперселективно закрыть афферентные сосуды лекарственно насыщаемыми микросферами (рисунок №47). Через 8 и 16 недель после ТЛЛНМ отмечалось снижение интенсивности контрастирования узлов в артериальную фазу, с незначительной динамикой размеров. В зоне измененного контрастирования дистальнее очагов появились признаки объемного уменьшения в виде истончения паренхимы и ретракции капсулы печени (рис. 48).

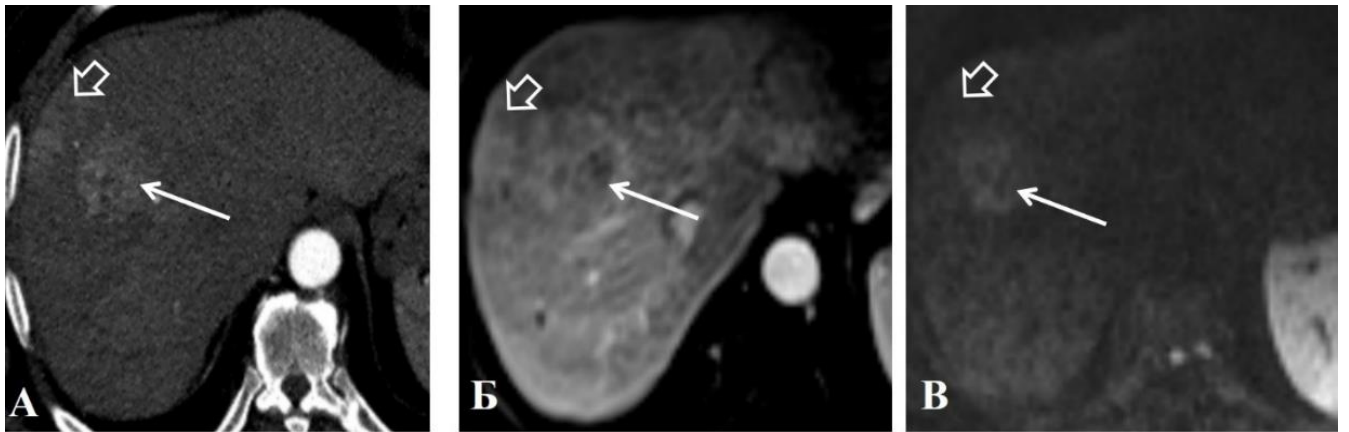


Рис. 46 – Пациент 62 лет с гепатоцеллюлярным раком. КТ (А) и МРТ (Б) артериальную фазу контрастирования показывают гиперваскулярный очаг (белая стрелка), с зоной повышенного контрастирования паренхимы печени дистальнее (объемная стрелка). МРТ в режиме ДВИ (В) демонстрирует ограничение диффузии в очаге (белая стрелка), отсутствие ограничения диффузии от паренхимы дистальнее очага (объемная стрелка)

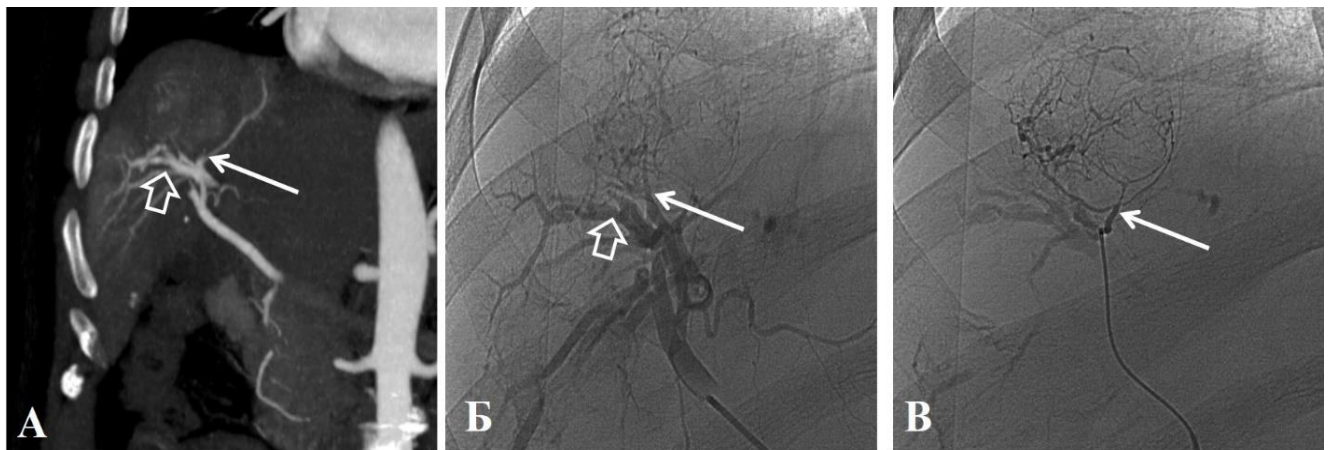


Рис. 47 – Тот же пациент. КТ (А) в режиме МIP-реконструкции показывает афферентные сосуды (белая стрелка) и патологическое контрастирование сегментарных вен печени (объемная стрелка). Ангиограмма (Б) демонстрирует афферентные сосуды (белая стрелка) и патологические А–В шунты (объемная стрелка). Этап суперселективной ТЛЛНМ (В) показывает микрокатетер (стрелка), заведенный в афферентные сосуды дистальнее А–В шунтов

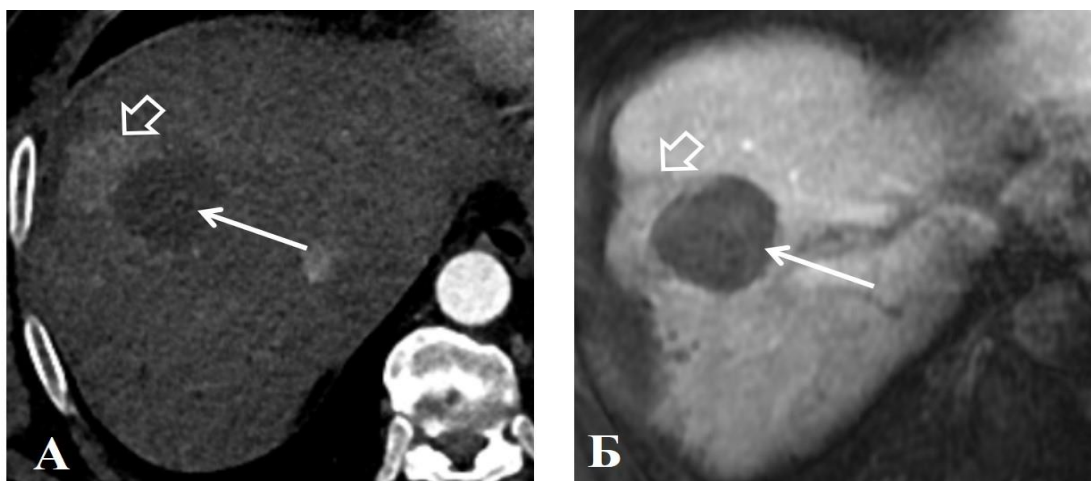


Рис. 48 – Тот же пациент. КТ через 8 недель (А) и МРТ через 16 недель после ТЛЛНМ (Б) в артериальную фазу показывают отсутствие контрастирования очага (белая стрелка), постепенное истончение паренхимы печени с ретракцией капсулы дистальнее (объемная стрелка)

В цирротически измененной печени (3 пациента) зоны патологических перетоков при центральном расположении узла ГЦР были обусловлены преморбидным фоном, а не новообразованием (рис. 49).

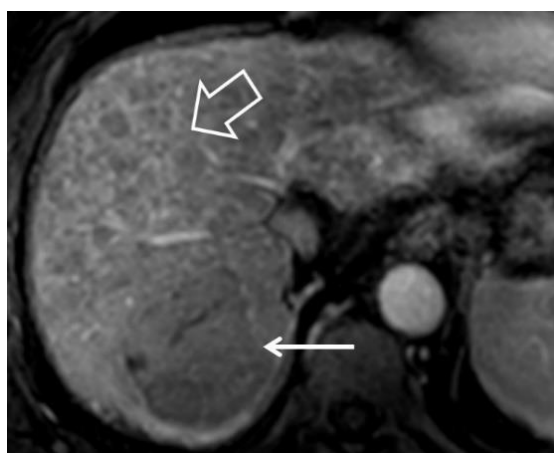


Рис. 49 – Пациент 64 лет, гепатоцеллюлярный рак на фоне цирроза. МРТ в порто–венозную фазу показывает контрастированный узел с капсулой (белая стрелка), множественные А–В шунты в цирротически измененной паренхиме печени (объемная стрелка)

Подкапсульное расположение узлов ГЦР выявлялось только на фоне цирроза печени (3 пациента). В артериальную фазу на КТ и МРТ отмечалось интенсивное

контрастирование таких очагов [380]. При ангиографии патологические А–В шунты располагались внутри узла и постепенно раскрывались в процессе закрытия афферентных сосудов лекарственно насыщаемыми микросферами (рисунок 54). Это потребовало более частых ангиографических контролей в течение всей операции, что удлинит ее время. В динамике через 8–16 недель наблюдалось снижение интенсивности контрастирования новообразований в артериальную фазу, начиная с центра, и постепенное уменьшение ее размеров (рис. 50, 51).

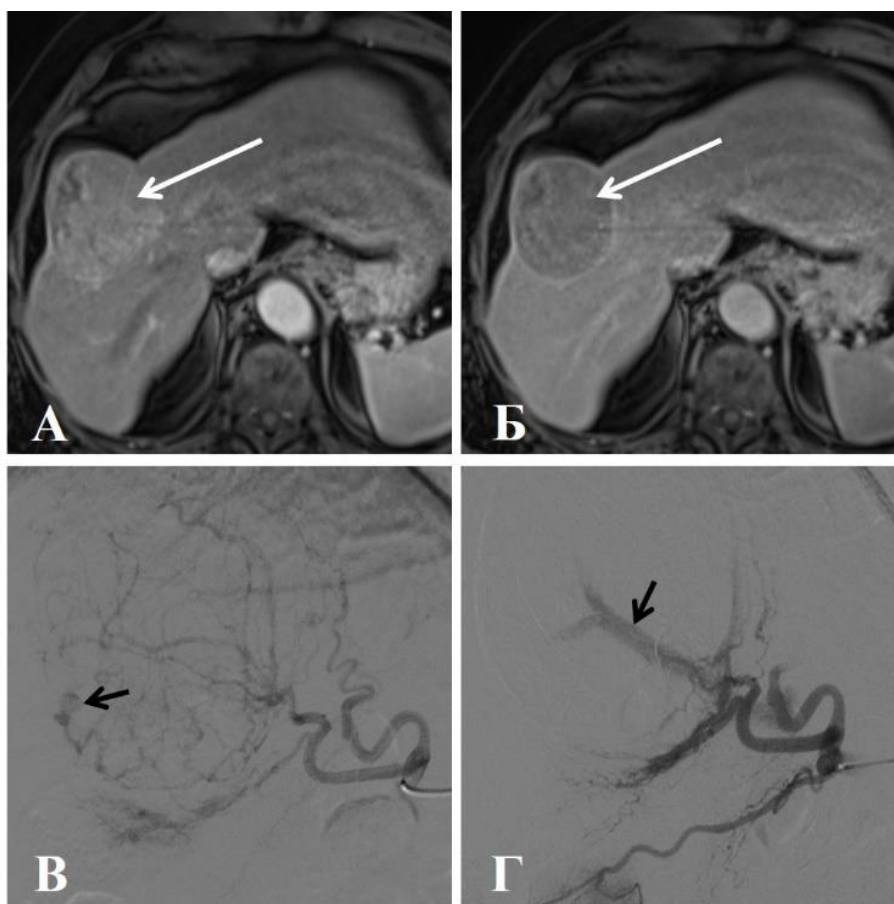


Рис. 50 – Пациент 62 лет, гепатоцеллюлярный рак на фоне цирроза. МРТ в артериальную и порто–вензную фазу (А, Б) показывает гипervasкулярный узел ГЦР с патологическим вымыванием и капсулой (белая стрелка). Ангиограмма (В) демонстрирует крупный А–В шунт в структуре узла (черная стрелка). После эмболизации афферентов (Г) в структуре узла открылись новые А–В шунты (черная стрелка)

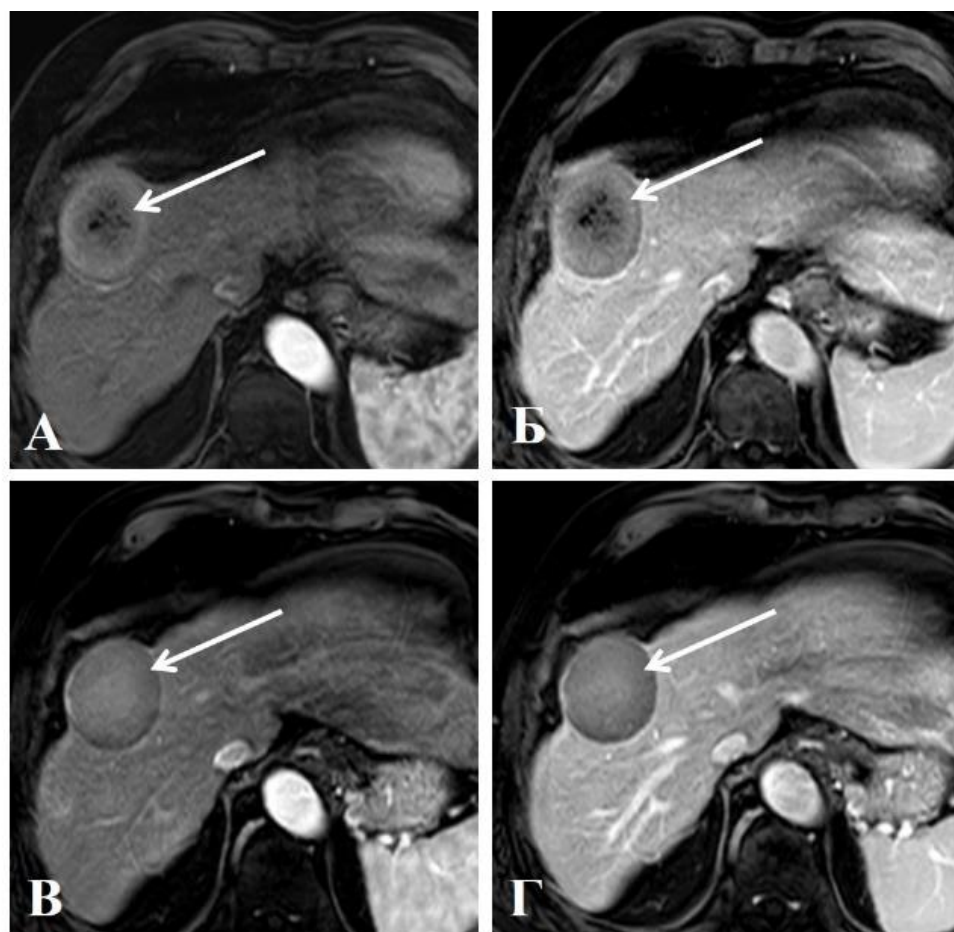


Рис. 51 – Тот же пациент. МРТ в артериальную и порто–венозную фазы через 8 недель (А, Б) и 16 недель (В, Г) после ТЛЛНМ показывает постепенное снижение интенсивности контрастирования узла ГЦР, начиная с центра, и уменьшение его размеров (белая стрелка)

Гиповаскулярные новообразования во 2 группе (2 пациента) были представлены внутривенной холангиокарциномой. У обоих пациентов имелись очаги 0,5–2 см, свыше 3 см, а также зоны сливных инфильтратов.

Зоны инфильтратов слабо контрастировались по периферии в артериальную фазу, дистальнее отмечалась ретракция капсулы печени. На ангиографии они выглядели как участки обеднения сосудистого рисунка (рисунки 52, 53).

Очаги до 2см диаметром демонстрировали гетерогенность: часть из них интенсивно накапливали контрастный препарат в артериальную фазу, часть выглядели как участки вымывания контрастного препарата с ободком накопления в венозную фазу (рисунок №52). Ангиографически такие очаги были «немыми».

Очаги свыше 3 см демонстрировали кольцевидное контрастирование, с наличием симптома «мишени» в венозную фазу. На ангиографии отмечалось интенсивное прокрашивание паренхимы узлов (рис. 52, 53).

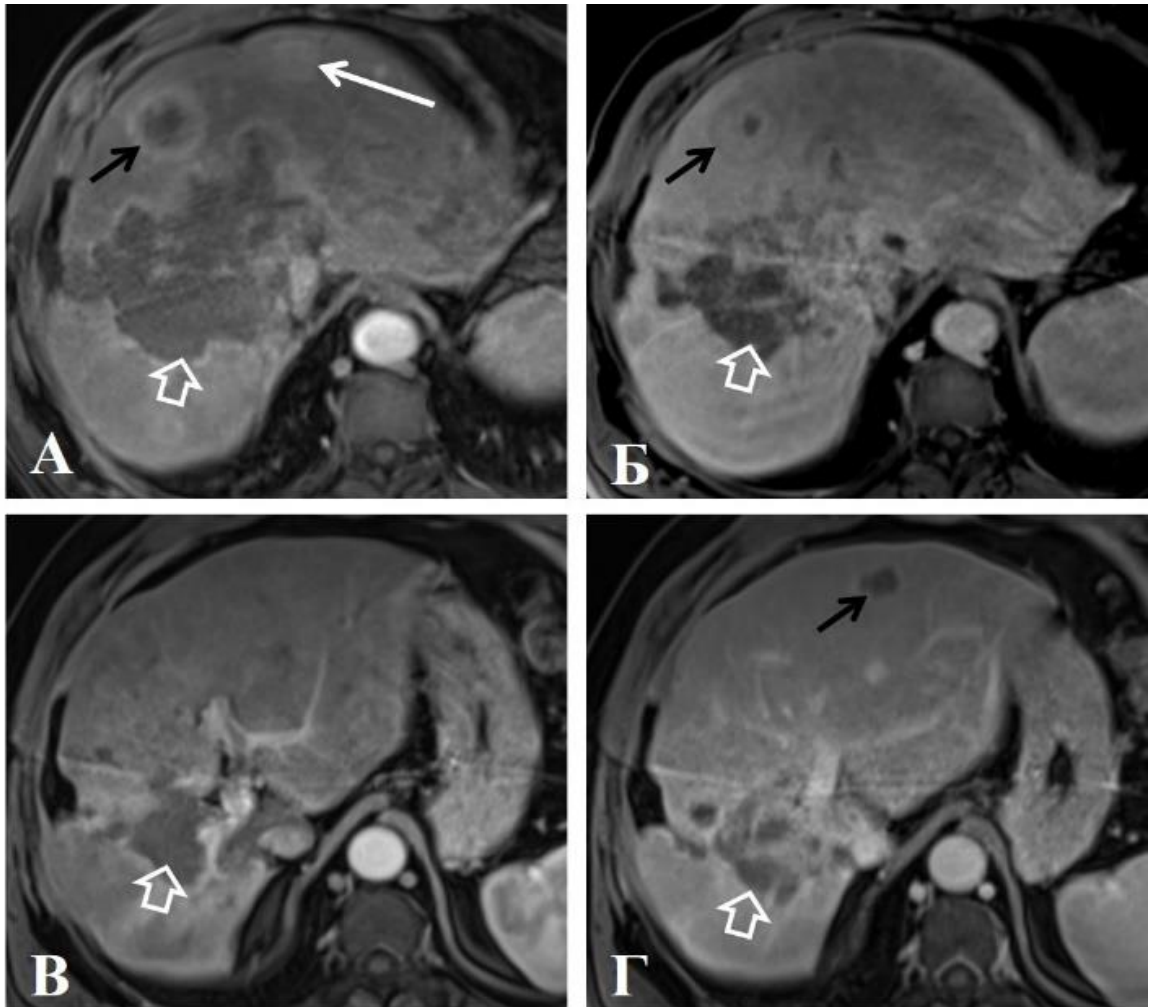


Рис. 52 – Пациент 67 лет, холангикарцинома. МРТ в артериальную и порто–венозную фазу (А, Б) показывает гиповаскулярный инфильтрат с ретракцией капсулы печени (объемная стрелка), гипervasкулярный узел 2см (белая стрелка), гиповаскулярный узел 5см с симптомом «мишени» в порто-венозную фазу (черная стрелка). Через 260 дней после ТЛЛНМ1 (В, Г) отмечается уменьшение гиповаскулярного инфильтрата с ретракцией капсулы печени (объемная стрелка), а также появление свежих гиповаскулярных очагов до 1см диаметром (черная стрелка). Выявляемые ранее очаги отсутствуют

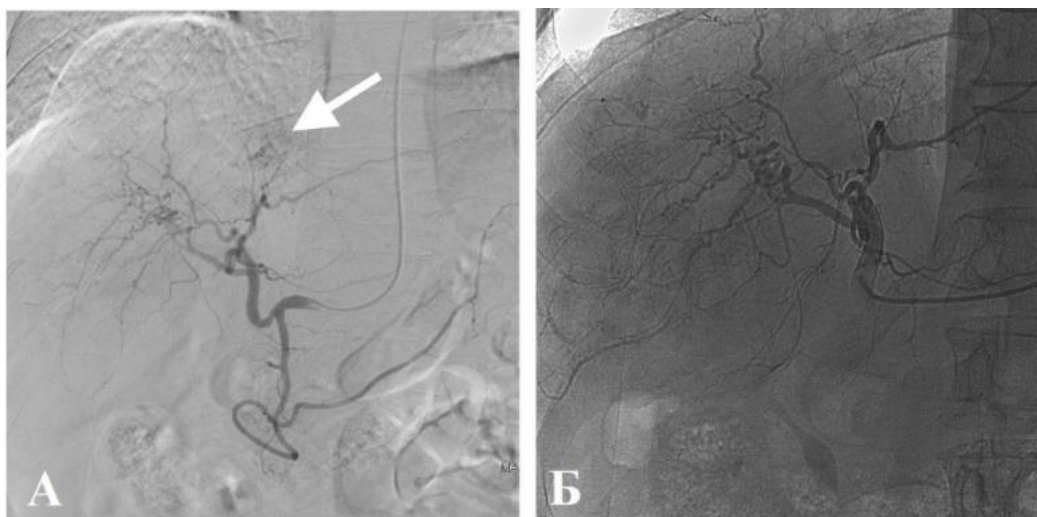


Рис. 53 – Тот же пациент. Ангиограмма во время ТЛЛНМ1 (А) демонстрирует контрастирование очага с симптомом «мишени» по МРТ (белая стрелка), диффузное обеднение сосудистого рисунка правой доли печени. Ангиограмма во время ТЛЛНМ2 (Б) через 262 дня после ТЛЛНМ1 демонстрирует отсутствие контрастирования очагов, менее выраженное обеднение сосудистого рисунка правой доли печени

При наблюдении в динамике все перечисленные виды изменений уменьшались в размерах, часть очагов полностью регрессировала.

Суммируя полученные данные, диагностическая и ангиографическая картина первичных и вторичных новообразований печени была гетерогенна, а реакция на ТЛЛНМ зависела от гистологического типа, локализации и размеров узлов. При этом результат операции мог выражаться в изменении контрастирования новообразований, уменьшении их размеров вплоть до полного исчезновения. В то же время реакция очагов и паренхимы печени на ТЛЛНМ могла демонстрировать парадоксальную диагностическую картину, требуя дифференциального диагноза между переходящими реактивными изменениями и истинным проявлением неопластического процесса.

3.3. Реакция органов гепатобилиарной зоны на ТЛЛНМ: анализ хирургических осложнений, группы риска, меры профилактики

На этом этапе анализировались состоявшиеся и предотвращенные осложнения трансартериальной локорегионарной терапии, выделялись группы риска, для чего проводилось сопоставление клинических, диагностических, ангиографических данных и результатов динамического наблюдения [38, 64, 380].

При этом выделены 3 категории осложнений: со стороны новообразований, со стороны печени, со стороны смежных органов.

Осложнения со стороны новообразований наблюдались у 2 пациентов с поражением печени при нейроэндокринном раке и 1 пациента с ГЦР, т.е. встретились в 3% случаев всех ТЛЛНМ [38]. Они заключались в формировании ложной аневризмы в структуре некротизированного очага свыше 3см диаметром. Эта патология выявлялась через 8 недель после ТЛЛНМ, лучше всего на КТ с внутривенным контрастированием, выглядела как округлый участок в структуре узла, по интенсивности контрастирования сопоставимый с артериальным сосудом. У пациентов с нейроэндокринным раком такая ситуация в динамике сопровождалась рецидивирующими спонтанными внутриочаговым кровоизлияниями на протяжении всего периода наблюдения (2 года и 6 лет), что выглядело как седиментация содержимого в кистозно измененном очаге, с постепенным формированием организовавшейся внутripеченочной гематомы (рис. 54). Ни в одном случае это не отражалось на соматическом состоянии пациентов и не потребовало специфического лечения.

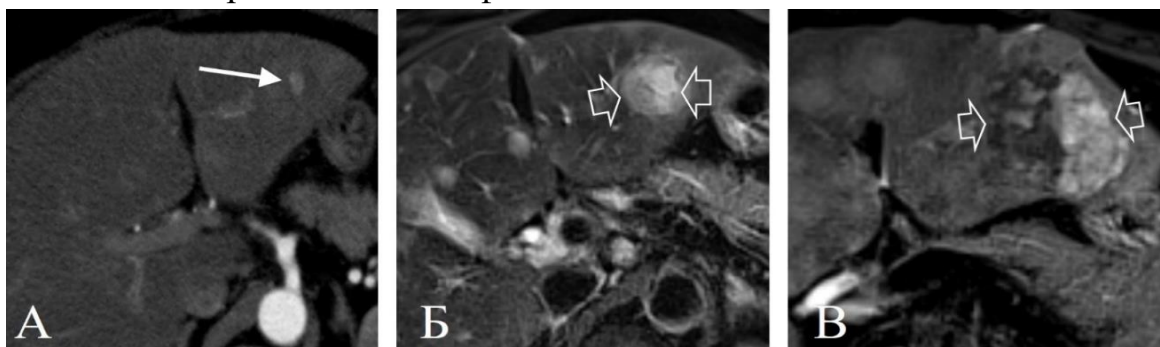


Рис. 54 – Пациентка 67 лет, новообразования печени при нейроэндокринном раке легкого. КТ в артериальную фазу (А) через 8 нед. после ТЛЛНМ демонстрирует

ложную аневризму в очаге (стрелка). МРТ через 16 нед. после ТЛЛНМ (Б) показывает седиментацию содержимого в очаге за счет кровоизлияния (объемные стрелки). МРТ через 6 лет после ТЛЛНМ (В) демонстрирует организовавшуюся внутрипеченочную гематому на месте очага (объемные стрелки)

Осложнения со стороны печени были связаны с реакцией желчных протоков.

У 2 пациентов развились биломы [38]. Процесс начался на 2 сутки после ТЛЛНМ и выглядел как резкое локальное расширение желчных протоков в единичных сегментах, выявляемое на нативной КТ и МРТ (так называемая древовидная билома). В течение 21 дня процесс прогрессировал, вовлекая новые сегменты и приняв билобарный характер. При этом помимо локально расширенных желчных протоков стали формироваться отграниченные внутрипеченочные жидкостные скопления с неоднородным содержимым, что выявлялось на КТ и МРТ. Через 28 дней у 1 пациента появились поддиафрагмальные скопления жидкости и выпот в плевральной полости, у другого – множественные абсцессы печени (рис. 55, 56).

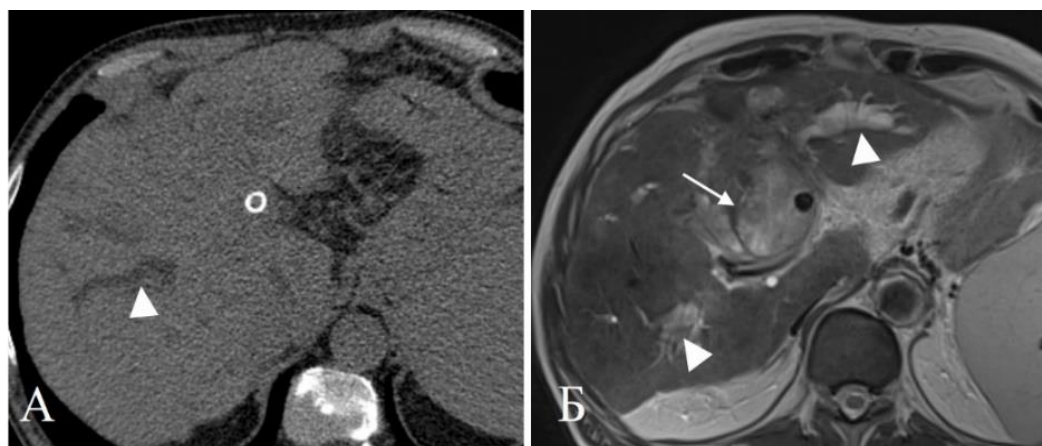


Рис. 55 – Пациент 74 лет с поражением печени при раке восходящей ободочной кишки. Нативная КТ (А) через 2 суток после ТЛЛНМ показывает локальное расширение желчных протоков (треугольная стрелка). МРТ в режиме Т2ВИ (Б) через 14 дней после ТЛЛНМ демонстрирует прогрессирующее расширение желчных протоков в нескольких сегментах (треугольные стрелки) и внутрипеченочное жидкостное скопление с неоднородным содержимым (стрелка)



Рис. 56 – Тот же пациент. Нативная КТ через 20 суток после ТЛЛНМ (А) показывает множественные билобарные расширения желчных протоков (треугольная стрелка) и отграниченные жидкостные скопления разных размеров. Другой срез (Б) демонстрирует поддиафрагмальное скопление жидкости (белая стрелка) и выпот в плевральной полости (черная стрелка)

Указанные изменения потребовали специфического лечения на фоне явлений интоксикации, в том числе – дренирования жидкостных скоплений.

В обоих случаях у больных были инфильтративные поражения печени при раке ободочной кишки, появившиеся спустя 5 и 6 лет с момента хирургического удаления первичного очага с пластикой и стентированием желчных протоков для устранения билиарной гипертензии. При этом отмечалось прогрессирование онкологического процесса на фоне нескольких курсов системной химиотерапии; положительный эффект на ТЛЛНМ также отсутствовал.

У одного пациента на 6 сутки после ТЛЛНМ появилось локальное расширение желчных протоков в 3 сегменте левой доли печени, которое на 14 сутки трансформировалось в отграниченное скопление жидкости с включениями газа, что диагностировалось на КТ и МРТ [38]. На 21 день процесс принял полисегментарный характер, когда отграниченные скопления жидкости и локальные расширения желчных протоков стали визуализироваться по всей левой доле печени. Параллельно с этим внутри очагов около 1 см диаметром отмечались кровоизлияния (рис. 57, 58).

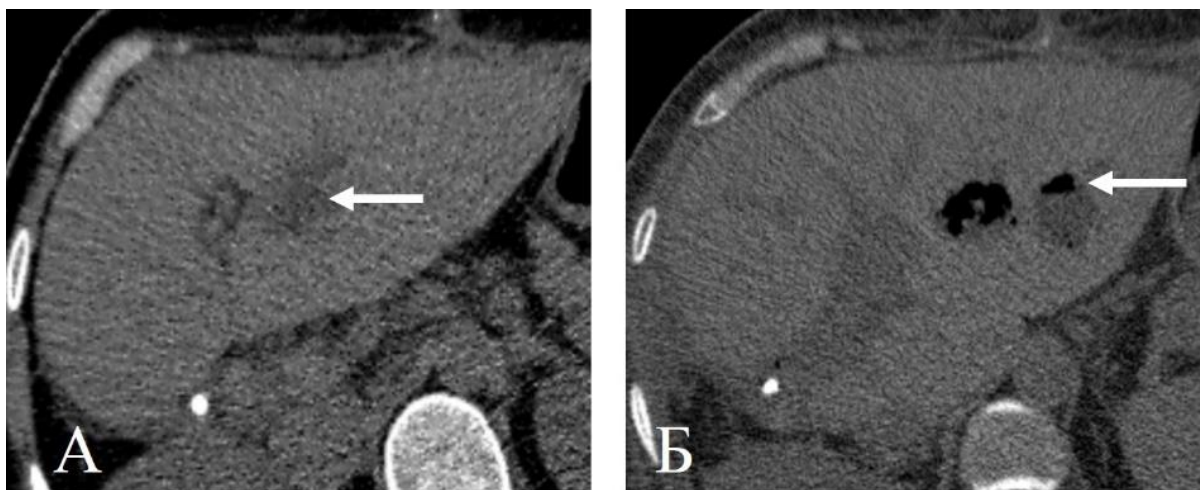


Рис. 57 – Пациент 47 лет с поражением печени при раке сигмовидной кишки. Нативная КТ (А) через 6 суток после ТЛЛНМ показывает локальное расширение желчных протоков (стрелка). КТ через 14 дней после ТЛЛНМ (Б) демонстрирует отграниченные скопления жидкости с включениями газа (стрелка)



Рис. 58 – Тот же пациент. КТ через 21 день (А, Б) после ТЛЛНМ показывает отграниченные жидкостные скопления по всей левой доле печени (стрелки). Внутри очагов отмечаются кровоизлияния (треугольная стрелка)

Описываемый процесс сопровождался явлениями интоксикации, потребовал специфического лечения и купировался консервативно.

У больного было поражение печени при раке сигмовидной кишки, по поводу чего выполнялась резекция кишки и одномоментная атипичная резекция печени; в

дальнейшем для разрешения механической желтухи в холедохах установлен стент. ТЛЛНМ выполнялась на третьей волне прогрессирования при неэффективности 12 курсов химиотерапии.

Таким образом, клинически пациентов объединяло следующее: стентирование желчных протоков из-за билиарной гипертензии, несколько курсов химиотерапии. Заметим, что трансартериальное лечение выполнялась с использованием микрокатетерной техники, при этом у двух пациентов осложнения развились после ТЛЛНМ1, у одного – после ТЛЛНМ2.

У всех 3 пациентов процесс начался с локального расширения желчных протоков в первую неделю после операции, за 1 месяц распространившись на всю паренхиму печени; при этом биломы приняли вид отграниченных скоплений жидкости. Появление газа в зоне патологии у пациента после резекции печени свидетельствовало о быстрой необратимой гибели паренхимы по ходу желчных протоков.

В общей сложности 7 пациентам 1 группы выполнялась пластика желчных протоков при удалении первичного очага, при этом осложнения развились только у пациентов со стентированием холедоха из-за билиарной гипертензии. У 3 больных была резекция печени в анамнезе, без стентирования холедоха и билиарной гипертензии, при этом осложнений после ТЛЛНМ не отмечалось.

Во 2 группе у 2 пациентов с холангиокарциномой поражение печени имело инфильтративный характер, при этом осложнений со стороны желчных протоков не зафиксировано.

Таким образом, пациенты со стентированием холедоха из-за имеющегося неблагоприятия со стороны желчных протоков, вторичными новообразованиями с инфильтративным ростом формируют группу риска по осложнениям со стороны билиарного дерева. В перерасчете на количество операций такие осложнения составили 3% и во всех случаях потребовали специфического лечения.

Наиболее частым осложнением со стороны смежных органов была реакция желчного пузыря, встретившаяся у 15 пациентов 1 группы (23%), 2 пациентов 2 группы (20%) [38].

Чаще всего развивалось воспаление стенки желчного пузыря, которое выглядело как ее неоднородное утолщение и слоистость, выявляемое на КТ и МРТ через 8 недель после ТЛЛНМ (рис. 59).

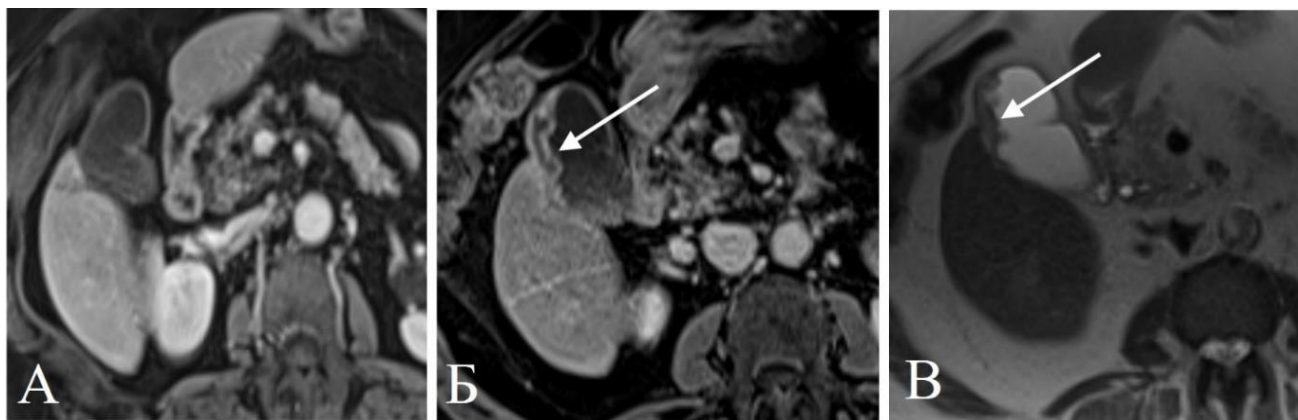


Рис. 59 – Пациент 52 лет, поражение печени при раке сигмовидной кишки. МРТ в артериальную фазу до ТЛЛНМ (А) демонстрирует неизменный желчный пузырь. МРТ через 8 нед. после ТЛЛНМ в артериальную фазу контрастирования (Б) и Т2ВИ (В) демонстрирует утолщение и слоистость стенки желчного пузыря, с пристеночным негетерогенным содержимым (стрелки)

Такая ситуация являлась случайной находкой; при наблюдении в динамике через 6-10 мес. у половины пациентов (n=9) сформировались мелкие конкременты и отграниченные жидкостные структуры в области дна желчного пузыря (рис. 60).

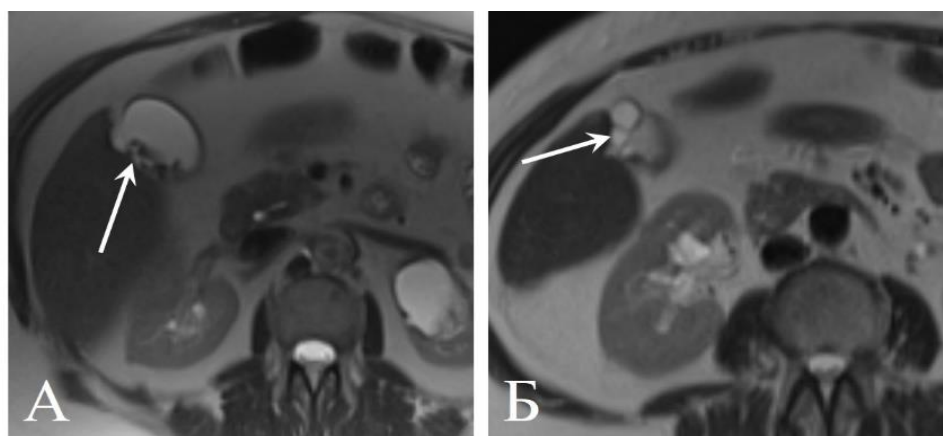


Рис. 60 – Пациентка 52 лет, поражение печени при нейроэндокринном раке легкого. МРТ в режиме Т2 через 8 мес. после ТЛЛНМ демонстрирует пристеночные мелкие конкременты в желчном пузыре (А, стрелка) и отграниченные жидкостные структуры в области дна (Б, стрелка)

У 3 пациентов на фоне воспаления в просвете желчного пузыря сформировался крупный конкремент; через 2 года после ТЛЛНМ у одного из них диагностировалась внутripеченочная билкома как осложнение деструктивного калькулезного холецистита (рис. 61).



Рис. 61 – Пациент 62 лет, поражение печени при раке ободочной кишки, КТ в венозную фазу контрастирования. До ТЛЛНМ (А) желчный пузырь не изменен. Через 16 нед. после ТЛЛНМ (Б) в просвете формируется крупный слоистый конкремент (стрелка). Через 2 года после ТЛЛНМ (В) отмечается внутripеченочная билкома в области дна желчного пузыря (стрелка) на фоне деструктивного холецистита

У 21 пациента (28%) с конкрементами желчного пузыря до ТЛЛНМ после операции изменения состояния не отмечалось. У 11 пациентов в течение первого года после ТЛЛНМ появились мелкие конкременты в просвете желчного пузыря, без изменения его стенок.

У 1 пациента через 14 дней после ТЛЛНМ развился острый интерстициальный панкреатит со скоплениями жидкости в парапанкреатической клетчатке. Это было диагностировано на КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием, в то же время нарушения проходимости магистральных сосудов в зоне ТЛЛНМ не зафиксировано [38]. При сопоставлении с данными ангиографии сосудистая анатомия чревного ствола и его ветвей была типичная (рис. 62). На контрольных ангиограммах во время ТЛЛНМ изменений контрастирования в бассейне левой желудочной артерии не отмечалось;

использовалась микрокатетерная техника. До ТЛЛНМ больному выполнялась резекция поперечной ободочной кишки с выведением колостомы, проведено 12 курсов химиотерапии. На фоне консервативной терапии, а также хирургического дренирования жидкостных скоплений патологическое состояние было купировано. Через 8 нед. после ТЛЛНМ отмечались минимальные изменения поджелудочной железы в виде отека паренхимы в области крючковидного отростка и небольшого количества перифокального выпота. (рисунок 63). При этом объем очагов в печени уменьшился на 80% (рис. 64).

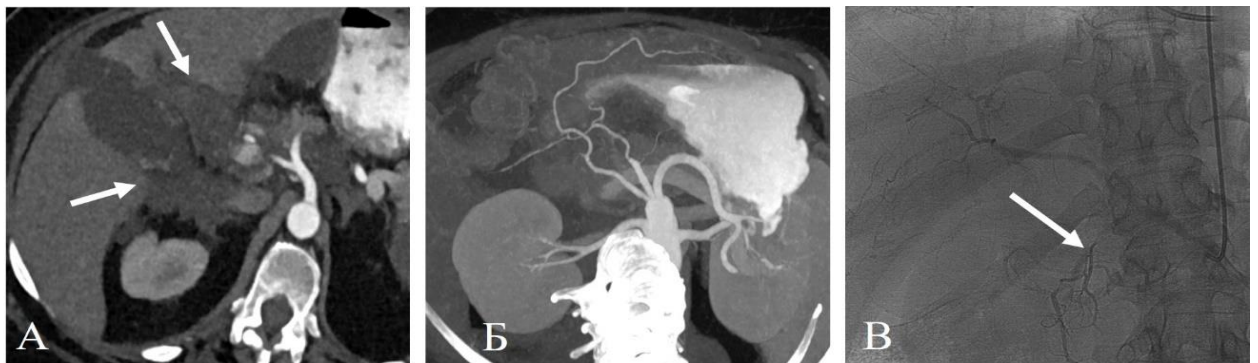


Рис. 62 – Пациентка 54 лет, поражение печени при раке поперечной ободочной кишки. КТ в артериальную фазу через 14 суток после ТЛЛНМ (А) демонстрирует выпот в парапанкреатической клетчатке и сальниковой сумке (стрелки) на фоне отечной паренхимы головки поджелудочной железы. МIP-реконструкция (Б): проходимость магистральных артерий в зоне ТЛЛНМ не нарушена. Контрольная ангиография во время ТЛЛНМ (В) демонстрирует нормальное контрастирование в бассейне левой желудочной артерии (стрелка)

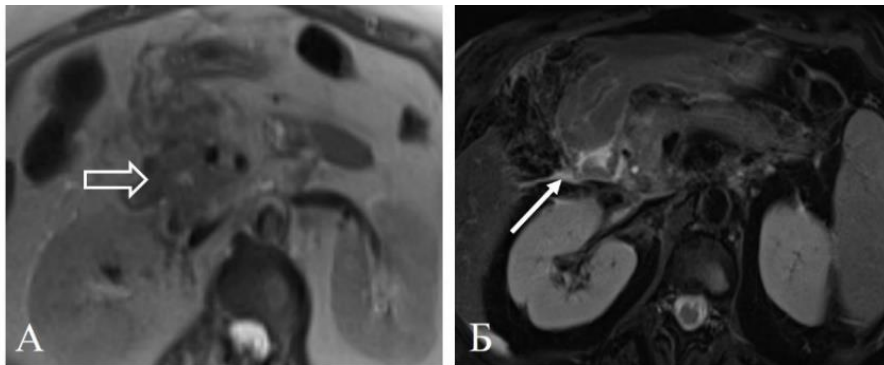


Рис. 63 – Та же пациентка. МРТ в режиме Т2 (А) и Т2 с жироподавлением (Б) через 8 нед. после ТЛЛНМ демонстрирует умеренный отек паренхимы

крючковидного отростка поджелудочной железы (объемная стрелка) и небольшое количество перифокального выпота (стрелка)

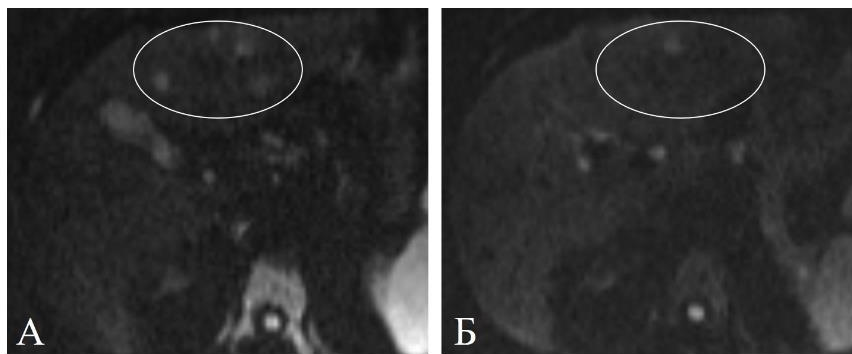


Рис. 64 – Та же пациентка. МРТ в режиме ДВИ до ТЛЛНМ (А) демонстрирует срез с множественными очагами в левой доле печени (овал). МРТ в режиме ДВИ через 8 нед. после ТЛЛНМ (Б) на том же уровне - единственный остаточный очаг (овал)

У 1 пациентки через 2 дня после ТЛЛНМ развился отечный панкреатит в области головки, что диагностировано на КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием. При этом нарушения проходимости магистральных сосудов в зоне операции не зафиксировано. На консервативной терапии в течение недели это состояние было купировано.

При сопоставлении с данными ангиографии сосудистая анатомия чревного ствола и его ветвей была типичная, нарушения контрастирования в бассейне левой желудочной артерии не определялось (рис. 65). Во время ТЛЛНМ использовалась микрокатетерная техника. До ТЛЛНМ больной выполнялась резекция печеночного изгиба ободочной кишки, проведено 12 курсов химиотерапии.



Рис. 65 – Пациентка 63 лет, поражение печени при раке восходящей ободочной кишки. КТ в артериальную фазу через 2 суток после ТЛЛНМ (А) демонстрирует

выпот в парапанкреатической клетчатке и отечную паренхиму головки поджелудочной железы (стрелка). МР-реконструкция (Б): проходимость магистральных артерий в зоне ТЛЛНМ не нарушена. Контрольная ангиография во время ТЛЛНМ (В) демонстрирует нормальное контрастирование в бассейне левой желудочной артерии (стрелка)

У 1 пациента после первой ТЛЛНМ, выполненной через микрокатетер, осложнений со стороны поджелудочной железы и правой печеночной артерии не было (левая доля печени резецирована) [64]. Во время повторной процедуры при введении катетера 5Fr развился спазм и спиралевидная диссекция правой печеночной артерии, что было зафиксировано на ангиографии; микросферы не вводились. При динамическом контроле через 8 нед. на МРТ выявлена псевдокиста головки поджелудочной железы. При контрольных исследованиях через 4 и 7 месяцев псевдокиста поджелудочной железы не прогрессировала (рис. 66, 67).

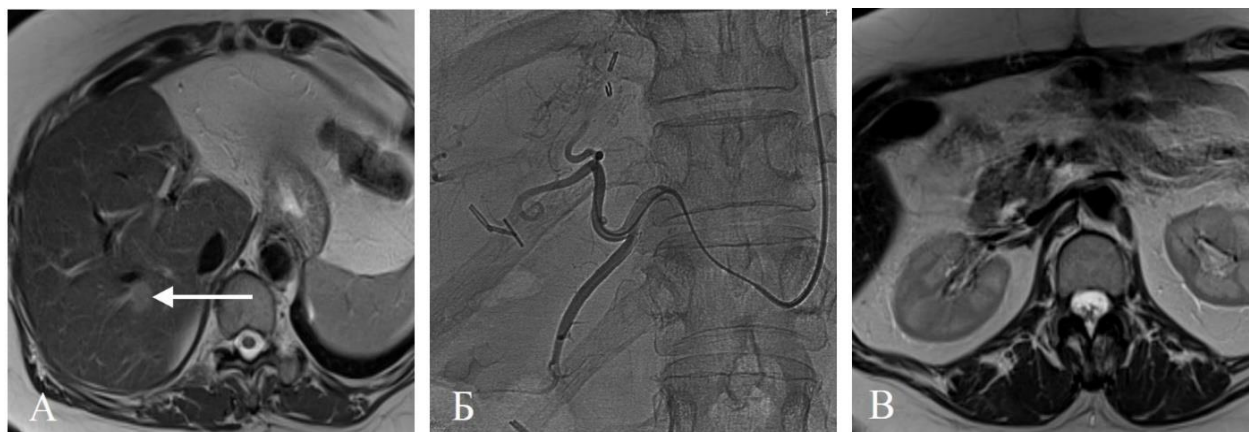


Рис. 66 – Пациент 58 лет, через 7мес. после удаления рака сигмовидной кишки и резекции левой доли печени. МРТ до ТЛЛНМ1 (А) показывает один из множественных очагов в S6 сегменте печени (стрелка). Данные ангиографии (Б): во время первой ТЛЛНМ микрокатетер 2,2Fr заведен до сегментарных ветвей правой печеночной артерии. МРТ через 8 нед. после ТЛЛНМ1 (В): головка поджелудочной железы не изменена

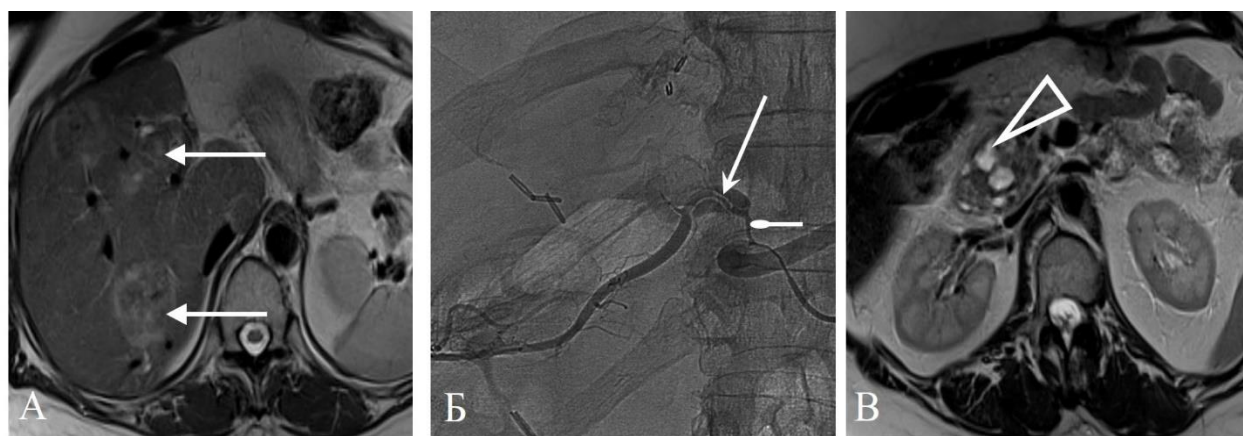


Рис. 67 – Тот же пациент. МРТ-контроль через 11 мес. после первой ТЛЛНМ (А) показывает свежие очаги в печени (стрелки). Данные ангиографии (Б): во время второй ТЛЛНМ дистальнее катетера 5Fr развился спазм (круглая стрелка) и спиралевидная диссекция правой печеночной артерии (острая стрелка). На Т2ВИ (В) через 8 нед. после попытки второй ТЛЛНМ выявлена псевдокиста головки поджелудочной железы

При использовании микрокатетера диссекции и спазма печеночных артерий ни в одном случае не наблюдалось. Формирования псевдокист поджелудочной железы в качестве случайной находки после ТЛЛНМ больше ни у одного пациента не зафиксировано.

Таким образом, у пациентов с острым панкреатитом каких-либо сосудистых особенностей не было. У одного пациента изменения поджелудочной железы развились на фоне интраоперационного сосудистого осложнения и оказались случайной находкой.

В итоге частота острых панкреатитов среди всех ТЛЛНМ составила 2%, при этом каких-либо факторов риска не установлено.

Патология сосудистой стенки напрямую связана с использованием катетера 5Fr и развилась до введения микросфер, т.е. фактически процедура остановилась на этапе ангиографии и не была завершена. При использовании микрокатетерной техники (87 операций) сосудистых осложнений не зафиксировано [64].

В итоге количество серьезных осложнений, ухудшающих соматическое состояние пациентов и потребовавших специфического лечения, составило 5% от

общего количества выполненных ТЛЛНМ. Самым частым осложнением был холецистит (23%), который, однако, являлся случайной находкой и специфического лечения не потребовал [38].

Формирование ложной аневризмы в некротизирующемся узле не отражается на соматическом состоянии пациента, однако может стать причиной неправильной интерпретации диагностических данных.

Сводные данные о состоявшихся и потенциальных осложнениях ТЛЛНМ при лечении новообразований печени представлены в таблице 16.

Таблица 16

Состоявшиеся и потенциальные осложнения ТЛЛНМ при лечении новообразований печени

| Вид осложнения | % | Факторы риска | Время появления | Специальное лечение |
|--|-----|---|--|---------------------|
| Осложнения со стороны новообразования | | | | |
| <i>Ложная аневризма в очаге</i> | 3% | Новообразования более 3 см | 8 недель | Не потребовалось |
| Осложнения со стороны печени | | | | |
| <i>Повреждение желчных протоков</i> | 2% | Стентирование холедоха из-за билиарной гипертензии | Первая неделя | Потребовалось |
| <i>Некроз печени</i> | 1% | Стентирование холедоха из-за билиарной гипертензии, резекция печени | Первая неделя | Потребовалось |
| <i>Нецелевая эмболизация печени</i> | | Артериовенозные шунты | Предотвращено микрокатетерной техникой | Не потребовалось |
| Осложнения со стороны смежных органов | | | | |
| <i>Холецистит</i> | 23% | Не выявлены | 8 недель | Не потребовалось |
| <i>Панкреатит</i> | 2% | Не выявлены | Первые 14 дней | Потребовалось |

Резюмируя данные, полученные на первом и втором этапах исследования, система анализа данных компьютерной и магнитно-резонансной томографии гепатобилиарной зоны для трансартериальной локорегионарной терапии новообразований печени лекарственно насыщаемыми микросферами должна включать параметры для планирования хода операции, оценки терапевтического эффекта, выделения групп риска, поиск хирургических осложнений, и выглядит следующим образом:

Алгоритм анализа данных КТ и МРТ до ТЛЛНМ:

1. Рассчитать объем новообразований методом сегментации, объем печени, относительный объем пораженной паренхимы печени.
2. Детально указать локализацию новообразований по сегментам печени, указать максимально пораженные сегменты. Указать тип роста (инфильтративный, очаговый), очаги с некрозом (если есть).
3. Указать локализацию и размеры сопутствующей доброкачественной патологии (кисты, гемангиомы и др.), изменения паренхимы печени (если есть), состояние желчных протоков.
4. Указать преморбидный фон печени (жировой гепатоз, цирроз и др.).
5. Оценить сосудистую анатомию и проходимость крупных сосудов гепатобилиарной зоны (артерий и вен).
6. Оценить состояния желчного пузыря.
7. Указать наличие карциноматоза брюшины (если есть).
8. Оценить регионарные лимфоузлы.

Алгоритм анализа данных КТ и МРТ после ТЛЛНМ:

1. Рассчитать объем новообразований методом сегментации, объем печени, относительный объем пораженной паренхимы печени; рассчитать динамику вычисленных показателей.
2. Указать изменение внутренней структуры новообразований по сегментам печени, с указанием максимально пораженных сегментов. Зафиксировать кровоизлияния в очагах либо изменение сосудов в структуре узла (если есть).

При проявлении парадоксального контрастирования очагов на КТ – провести сопоставление с МРТ.

3. Оценить изменение сопутствующей доброкачественной патологии (если есть).

4. Оценить состояние паренхимы печени, указать динамику (если есть). При наличии парадоксального контрастирования – провести сопоставление с МРТ.

5. Оценить проходимость крупных сосудов гепатобилиарной зоны (артерий и вен).

6. Оценить состояние желчного пузыря.

7. Оценить состояние желчных протоков, поджелудочной железы.

8. Указать наличие карциноматоза брюшины (если есть).

9. Оценить регионарные лимфоузлы.

ГЛАВА 4. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ, ОТРАЖАЮЩИЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТРАНСАРТЕРИАЛЬНОЙ ЛОКОРЕГИОНАРНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

4.1. Параметры объективной оценки терапевтического эффекта ТЛЛНМ: сопоставление контрольных диагностических обследований

На первом этапе исследования проводилось сопоставление качественных и количественных параметров новообразований на возможность применения шкалы RECIST 1.1, а также выделение параметров, отражающих эффект ТЛЛНМ лекарственно насыщаемыми микросферами [40, 42, 43, 44].

Для этого анализировались 110 МРТ по протоколу 1 на дооперационном этапе (контроль 0) и 110 МРТ по протоколу 1 через 14-21 день после ТЛЛНМ (контроль 1).

Из количественных показателей анализировались все три размера новообразования, их сумма, а также объем, рассчитанный методом сегментации.

Размеры новообразований измерялись на изображениях, где четко определялись их границы. Чаще всего это было Т2ВИ в сагиттальной и аксиальной проекциях. Измерялись передне-задний, продольный, билатеральный размеры, при этом учитывалось наибольшее измерение.

Из качественных параметров анализировался тип роста новообразований, которые при экспансивном варианте пролабировали в полость органа, растягивая и деформируя его, а при инфильтративном варианте вызывали утолщение стенки органа, без растяжения его просвета.

«Золотым стандартом» в категоризации типа роста являлось гистологическое исследование. Если выполнялась гистерэктомия (n=57), то тип роста выставлялся в соответствии с морфологическими данными, если не выполнялась – по МРТ-картине.

Сводные данные о типе роста и размерах первичных (1 группа) и рецидивных новообразований (2 группа) представлены в таблице 17.

Размеры новообразований в соответствии с типом роста и гистологическим вариантом в 1 и 2 группах пациенток

| Группа | Тип роста | ПЗ размер Me, см[LQ;UQ] | ВН размер Me, см[LQ;UQ] | RL размер Me, см[LQ;UQ] | ∑ размеров Me, см[LQ; UQ] |
|--|--------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------|
| 1 группа: первичные новообразований (n=80) | | | | | |
| Рак шейки матки (n=49) | Экспанс (n= 27) | 3,5 [3; 4,6] | 4 [2,7; 5] | 4 [3,5; 4,8] | 10,7 [9,9; 13,8] |
| | Инфильт (n=22) | 2,7 [2; 3,8] | 3,9 [2; 4,7] | 3,2 [2,3; 4] | 9,3 [8,5; 11] |
| Рак тела матки (n=22) | Экспанс (n=12) | 3 [2,8; 4,2] | 5,7 [3,2; 6,5] | 4 [3,5; 4,8] | 12,3 [10,5; 14] |
| | Инфильт (n=10) | 3 [2,5; 4] | 5,4 [4,9; 6,6] | 3,8 [2,7; 4,7] | 11,35 [10,4; 14,6] |
| Саркомы (n=9) | Экспанс (n=9) | 4 [3,7; 6,8] | 5 [4,3; 5,5] | 5 [3,5; 5,6] | 16,1 [14,3; 16,1] |
| 2 группа: рецидивные новообразования (n=20) | | | | | |
| Рак шейки матки (n=10) | Экспанс (n=3) | 4,7 [4,1; 5,3] | 4,3 [4,1; 6] | 6,5 [5,7; 6,5] | 15,5 [13,9; 17,8] |
| | Инфильт (n=7) | 3,3 [2,2; 4,4] | 3 [2,6; 5,5] | 4 [2,5; 5,3] | 10,8 [6,8; 14,9] |
| Рак тела матки (n=4) | Инфильт (n=4) | 5 [3,4; 6,7] | 5,8 [4,3; 7,6] | 6,3 [4,5; 7,8] | 17,3 [12,2; 22,3] |
| Рак яичника (n=3) | Инфильт (n=3) | 4,8 [4,5; 5] | 4 [4; 4] | 4,5 [4; 5] | 13,5 [13; 14] |
| Саркомы (n=3) | Экспанс (n=3) | 2,5 [2,2; 2,6] | 3,5 [3,3; 3,6] | 3,5 [3,2; 3,8] | 9 [8,7; 10] |

ПЗ- передне-задний размер, ВН-размер верх-низ, RL- размер право-лево.

Таким образом, в 1 группе пациенток преобладали новообразования с экспансивным ростом: 55% при раке шейки матки, 54% при раке эндометрия, 100% – саркомы. В перерасчете на общее количество пациенток 1 группы экспансивный тип роста встретился в 60% случаев, инфильтративный – в 40%.

Во 2 группе пациенток преобладали новообразования с инфильтративным ростом: 70% при раке шейки матки, 100% при раке эндометрия, 100% – при раке яичников. В перерасчете на общее количество пациенток 2 группы экспансивный тип роста встретился в 30% случаев, инфильтративный – в 70%.

Тип роста выделялся для оценки возможности применения шкалы RECIST 1.1. Поскольку инфильтративные новообразования относятся к неизмеримым поражениям, то в общей сложности 40% данных 1 группы и 70% данных 2 группы не подлежали объективной оценке по этой шкале.

Среди экспансивных новообразований также оценивалась возможность применения RECIST 1.1 с соблюдением условия: сферическая форма и соотношение сторон, не превышающее 1:1,5. Данные по этому параметру представлены в таблице 18.

Таблица 18

Размеры новообразований с экспансивным ростом в 1 и 2 группах пациенток

| Гистологический вариант | ВН размер Me±IQR, см | ПЗ размер Me±IQR, см | RL размер Me±IQR, см | Me _{max} /Me _{min} |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------------------|
| 1 группа (первичные новообразования): n=48 | | | | |
| Рак шейки матки (n=27) | 3,3±1,5 | 4,2±2,9 | 4±1,8 | 1,36 |
| Рак эндометрия (n=12) | 3±1,4 | 5,7±3,3 | 4±1,3 | 1,9 |
| Саркомы (n=9) | 4,3±1,3 | 4,7±1,3 | 3±1,4 | 1,56 |
| 2 группа (рецидивные новообразования): n=6 | | | | |
| Рак шейки матки (n=3) | 4,7±1,2 | 4,3±1,9 | 6,5±0,9 | 1,51 |
| Саркомы (n=3) | 4±1,5 | 5±1,2 | 5±2,1 | 1,25 |

*ПЗ- передне-задний размер, ВН-размер верх-низ, RL- размер право-лево.

В итоге среди 45% (n=24) экспансивных новообразований соотношение сторон могло превышать 1:1,5, в 55% (n=30) не выходило за эти рамки.

Таким образом, только 30% данных подходили для оценки по RECIST1.1, 24% условно подходили для оценки, а 46% относились к неизмеримым поражениям. Поэтому помимо определения максимального диаметра (как требует RECIST1.1) определялись все три размера новообразования и их сумма, а также методом сегментации рассчитывался объем новообразований для поиска критериев объективной оценки результатов ТЛЛНМ.

При анализе относительной динамики размеров (в %) в 1 и 2 группе пациенток было отмечено, что изменение любого одного размера (как требует RECIST 1.1) совпадало с изменением суммы размеров только для крайних ситуаций – исчезновение новообразования или отсутствие регресса. В остальных случаях относительная динамика размеров по трем осям была разной, даже у одной и той же пациентки (рис. 68, 69).

Динамика относительных размеров новообразований в 1 группе женщин

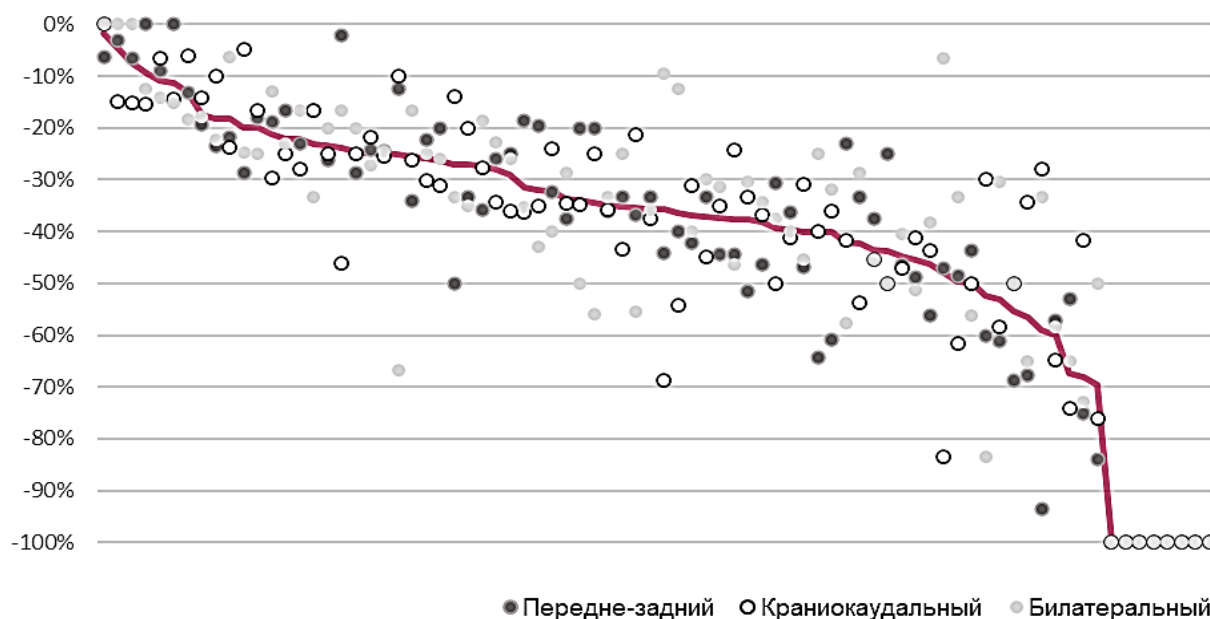


Рис. 68 – Динамика относительных размеров новообразований по трем осям у каждой пациентки по отношению к динамике суммы размеров (линия тренда) в 1 группе

Динамика относительных размеров новообразований во 2 группе женщин

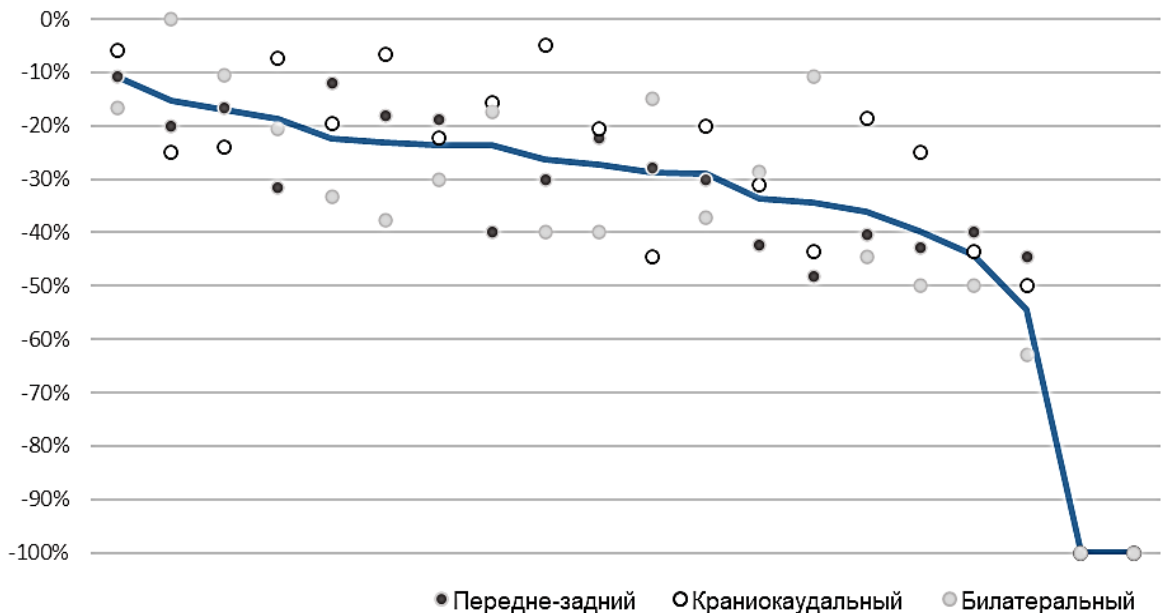


Рис. 69 – Динамика относительных размеров новообразований по трем осям у каждой пациентки по отношению к динамике суммы размеров (линия тренда) во 2 группе

Как видно из рисунков, все показатели динамики в 1 и 2 группах имели нулевые и отрицательные значения, т.е. увеличения новообразования после ТЛЛНМ не наблюдалось. При этом только в единичных случаях изменение одного размера совпало с линией тренда. Кроме того, резкое изменение одного размера не отражало реальную картину остаточного очага, приводя к завышению положительной динамики.

Поскольку спрогнозировать ось максимальной динамики невозможно, то для оценки новообразований измерялись три размера и их сумма.

Обе группы были проверены на наличие статистически значимой разницы количественных показателей внутри гистологических вариантов новообразований с разным характером роста [40, 42, 43]. Данные отражены в таблице 19.

Сравнение количественных показателей новообразований внутри гистологических вариантов в 1 и 2 группах до и после ТЛЛНМ1

| Группа | Тип роста | Σ размеров Ме, см [LQ; UQ] | Значение p^* | Объем Ме, см ³ [LQ; UQ] | Значение p^* |
|--|---------------------|--------------------------------------|-------------------|---------------------------------------|-------------------|
| 1 группа новообразований до ТЛЛНМ1 | | | | | |
| Рак шейки матки (n=49) | Экспанс. (n= 27) | 10,7 [9,9; 13,8] | $p=0,012$ | 22,6 [17,7; 49,8] | $p=0,24$ |
| | Инфильтр. (n=22) | 9,3 [8,5; 11] | | 19,3 [7,4; 40] | |
| Рак тела матки (n=22) | Экспанс. (n=12) | 12,3 [10,5; 14] | $p=0,14$ | 43 [24,5; 43,5] | $p=0,14$ |
| | Инфильтр. (n=10) | 11,35 [10,4; 14,6] | | 18,2 [15,6; 45,6] | |
| 1 группа новообразований после ТЛЛНМ1 | | | | | |
| Рак шейки матки (n=49) | Экспанс. (n= 27) | 7,2 [5,6; 9,2] | $p=0,65$ | 4,68 [2,5; 14,8] | $p=0,73$ |
| | Инфильтр. (n=22) | 6,2 [3,8; 11,3] | | 4,3 [0,9; 27] | |
| Рак тела матки (n=22) | Экспанс. (n=12) | 8,7 [7,2; 10,9] | $p=0,14$ | 10,9 [6; 23,5] | $p=0,14$ |
| | Инфильтр. (n=10) | 7,2 [5; 8,5] | | 5 [1,1; 10,8] | |
| 2 группа новообразований до ТЛЛНМ1 | | | | | |
| Рак шейки матки (n=10) | Экспанс. (n=3) | 15,5 [13,9; 17,8] | $p=0,36$ | 68,3 [51,6; 110,6] | $p=0,36$ |
| | Инфильтр. (n=7) | 10,8 [6,9; 14,9] | | 23,2 [5,9; 64,5] | |
| 2 группа новообразований после ТЛЛНМ1 | | | | | |
| Рак шейки матки (n=10) | Экспанс. (n=3) | 9,9 [8,7; 11,6] | $p=0,099$ | 18,3 [12,9; 29] | $p=0,099$ |
| | Инфильтр. (n=7) | 0 [0; 3,95] | | 0 [0; 1,4] | |

* p - Критерий Манна-Уитни.

Таким образом, внутри гистологических вариантов новообразований с разным типом роста до и после ТЛЛНМ1 по большинству параметров не было статистически значимой разницы.

При попарном сравнении одних и тех же количественных показателей между гистологическими вариантами до и после ТЛЛНМ1 все изменения были статистически значимыми в 1 группе (табл. 20), и не значимыми для большинства позиций во 2 группе (табл. 21).

Таблица 20

Сравнение количественных показателей новообразований до и после ТЛЛНМ1 в 1 группе пациенток

| Группа | Тип роста | Σ размеров Me, см[LQ; UQ] | Значение p^* | Объем Me, см ³ [LQ; UQ] | Значение p^* |
|---|----------------|-------------------------------------|-------------------|---------------------------------------|-------------------|
| Рак шейки матки экспан. (n=27) | До ТЛЛНМ | 10,7 [9,9; 13,8] | 0,000025 | 22,6 [17,7; 49,8] | 0,000026 |
| | После ТЛЛНМ | 8,2 [6,7; 9,9] | | 4,7 [2,5; 14,8] | |
| Рак шейки матки инфильтр. (n=22) | До ТЛЛНМ | 10,5 [7,4; 13] | 0,047 | 19,3 [7,5; 40] | 0,018 |
| | После ТЛЛНМ | 6,2 [3,8; 11,3] | | 3,9 [0,9; 27] | |
| Рак тела матки экспанс. (n=12) | До ТЛЛНМ | 13,5 [11,1; 16,9] | 0,005 | 43 [24,6; 81,2] | 0,005 |
| | После ТЛЛНМ | 8,7 [7,2; 10,9] | | 10,9 [6; 23,5] | |
| Рак тела матки инфильтр. (n=10) | До ТЛЛНМ | 10,9 [10; 13,4] | 0,00037 | 18,2 [15,6; 43,6] | 0,0012 |
| | После ТЛЛНМ | 7,2 [5,1; 8,5] | | 4,9 [1,1; 10,8] | |
| Саркома экспанс. (n=9) | До ТЛЛНМ | 14,3 [12,2; 16,1] | 0,014 | 53,9 [32; 75,5] | 0,024 |
| | После ТЛЛНМ | 9,3 [8,1; 11,8] | | 14,8 [9,4; 30,1] | |

* p - Критерий Манна-Уитни.

Сравнение количественных показателей опухолей до и после ТЛЛНМ1 во 2 группе пациенток

| Группа | Тип роста опухоли | Σ размеров Me, см [LQ; UQ] | Значение p^* | Объем Me, см ³ [LQ; UQ] | Значение p^* |
|---------------------------------------|-------------------|--------------------------------------|-------------------|---------------------------------------|-------------------|
| Рак шейки матки экспан. (n=3) | До ТЛЛНМ | 15,5 [13,9; 17,8] | 0,19 | 68,3 [51,6; 110,6] | 0,19 |
| | После ТЛЛНМ | 9,9 [8,7; 11,6] | | 18,3 [12,9; 29,1] | |
| Рак шейки матки инфильтр. (n=7) | До ТЛЛНМ | 10,8 [6,9; 14,8] | 0,02 | 23,2 [5,9; 64,5] | 0,02 |
| | После ТЛЛНМ | 8,3 [3,2; 11,5] | | 11 [0,6; 29,8] | |
| Рак тела матки инфильт. (n=4) | До ТЛЛНМ | 17,2 [12,2; 22,3] | 0,02 | 115 [35,3; 212,3] | 0,02 |
| | После ТЛЛНМ | 13,6 [8,1; 17,3] | | 51,2 [17,6; 94,7] | |
| Рак яичников инфильт. (n=3) | До ТЛЛНМ | 14 [13,5; 14,9] | 0,08 | 52 [46,8; 62,9] | 0,08 |
| | После ТЛЛНМ | 11 [10,6; 11,2] | | 25 [22,8; 26,1] | |
| Саркома экспанс. (n=3) | До ТЛЛНМ | 9 [8,6; 9,6] | 0,08 | 12,7 [11,8; 15,7] | 0,08 |
| | После ТЛЛНМ | 6,4 [5,9; 6,8] | | 4,5 [3,8; 5,4] | |

* p - Критерий Манна-Уитни.

При сравнении сводных количественных показателей между 1 и 2 группами до ТЛЛНМ они различались по сумме размеров ($p = 0,0021$), но не различались по объему ($p = 0,0633$). После ТЛЛНМ эти же количественные показатели имели значимые различия и для суммы размеров ($p = 0,0047$), и для объема ($p = 0,04$).

Сравнительная динамика суммы размеров и объема новообразований в 1 группе представлена на рис. 70, 71, во 2 группе – на рис. 72, 73 [40, 43].

Изменение суммы размеров новообразований в 1 группе пациенток

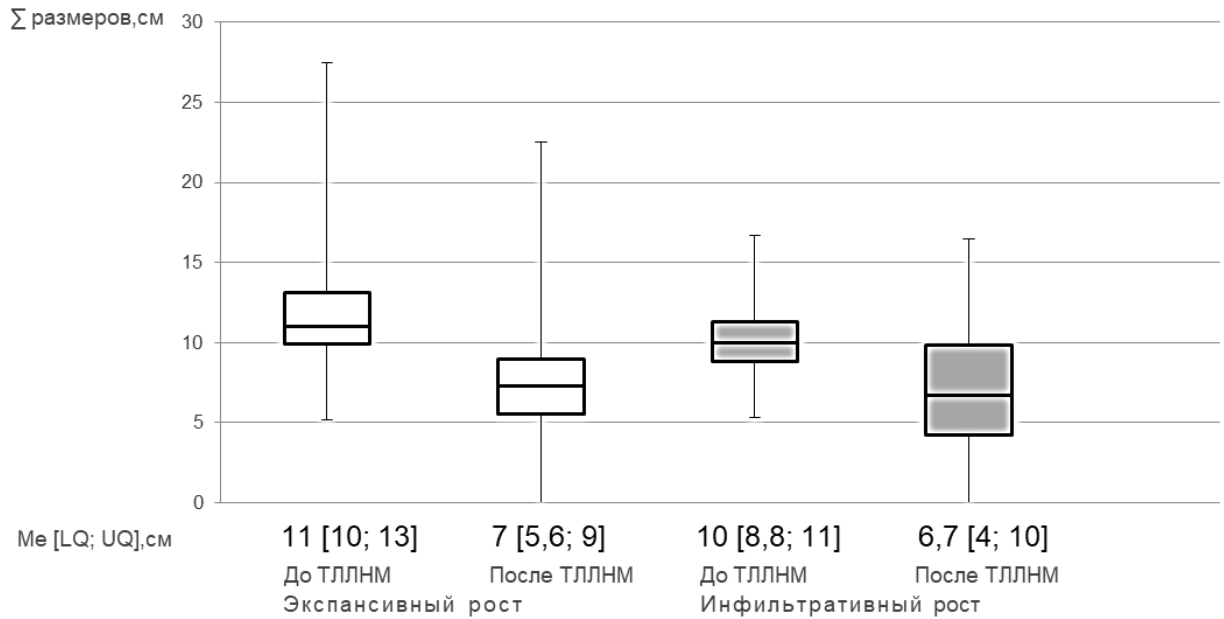


Рис. 70 – Динамика суммы размеров новообразований до и после ТЛЛНМ в 1 группе пациенток

Изменение объема новообразований в 1 группе пациенток

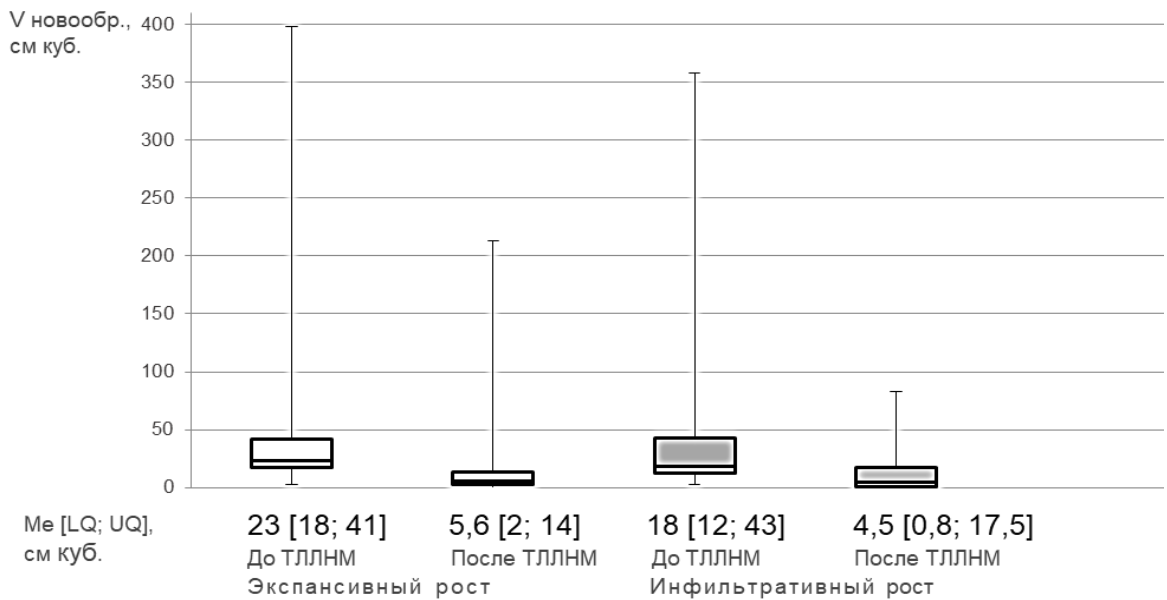


Рис. 71 – Динамика объема новообразований до и после ТЛЛНМ в 1 группе пациенток

Изменение суммы размеров новообразований во 2 группе пациенток

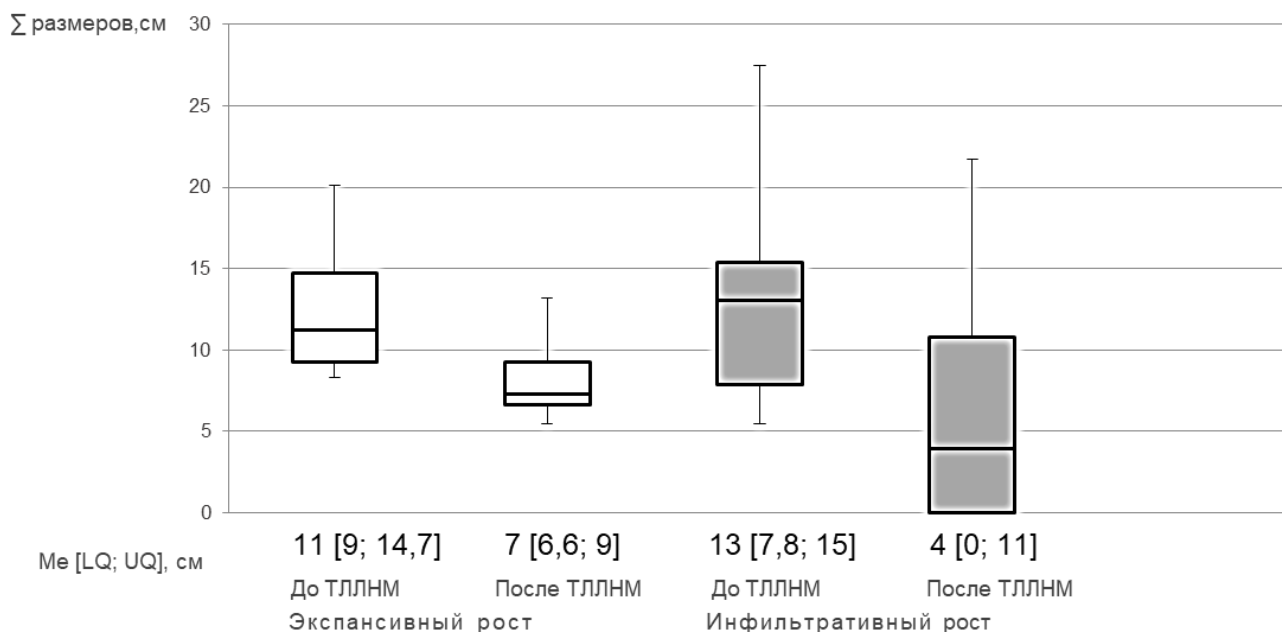


Рис. 72 - Динамика суммы размеров новообразований до и после ТЛЛНМ во 2 группе пациенток

Изменение объема новообразований во 2 группе пациенток

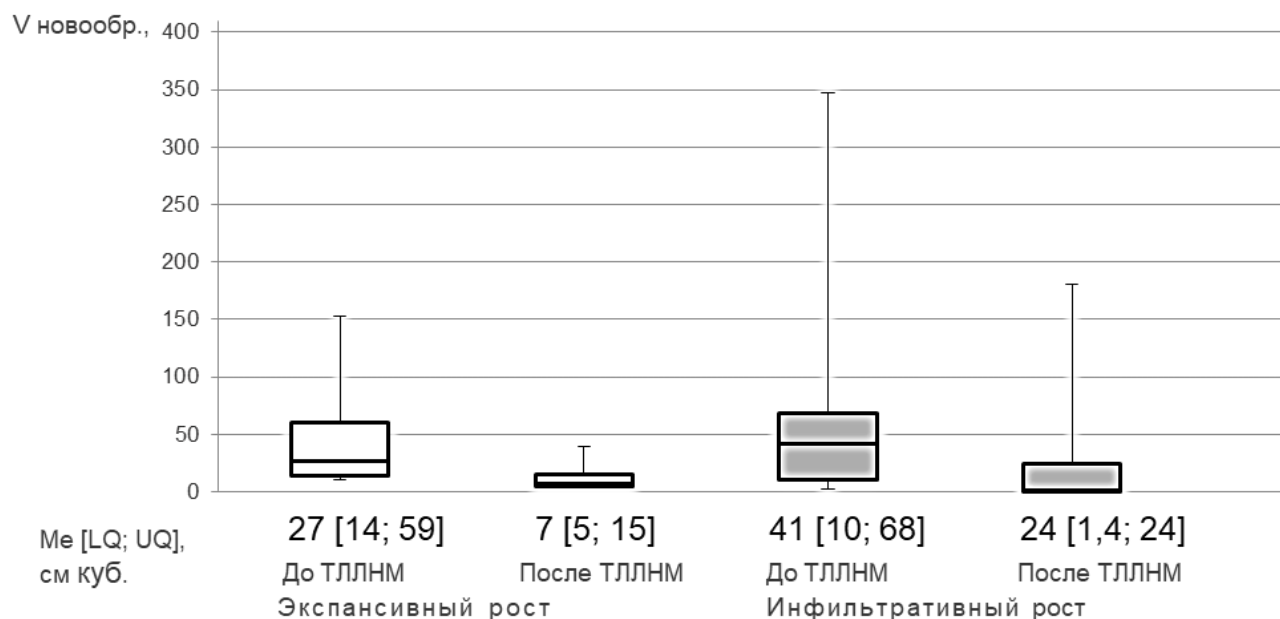


Рис. 73 – Динамика объема новообразований до и после ТЛЛНМ во 2 группе пациенток

Таким образом в обеих группах экспансивные и инфильтративные новообразования отвечали на терапию и изменением суммы размеров, и изменением объема. Поэтому соотношение относительной динамики суммы размеров и объема были проверены на взаимосвязь с помощью линейной регрессии (рис. 74, 75 для первой группы, рис. 76, 77 для второй группы) [40, 43].

Соотношение относительной динамики суммы размеров и объема экспансивных новообразований 1 группы

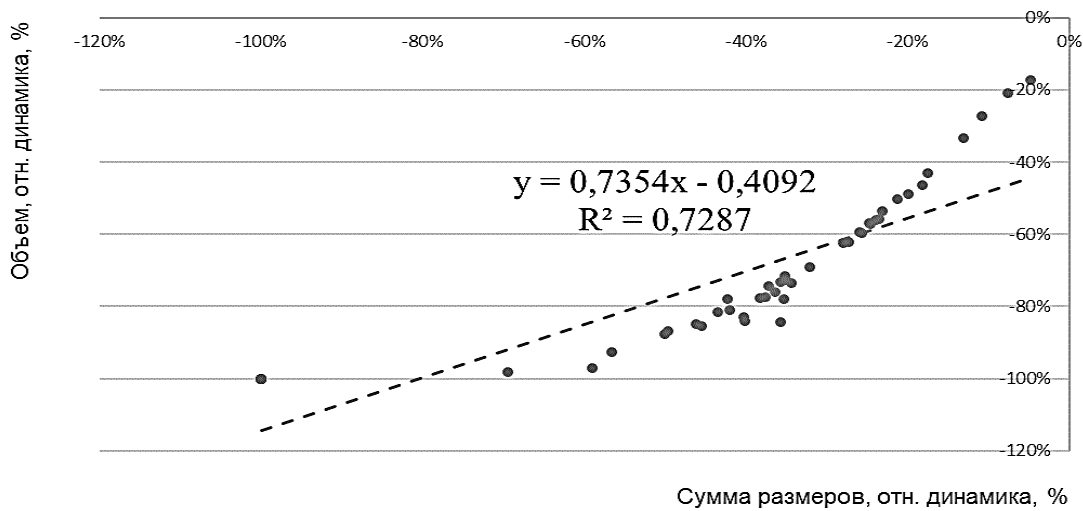


Рис. 74 – Регрессионный анализ зависимости между относительной динамикой суммы размеров и объема при экспансивном росте новообразований в 1 группе.

Показана линейная регрессия с расчётом ее формулы и показателя R^2

Соотношение относительной динамики суммы размеров и объема инфильтративных новообразований 1 группы

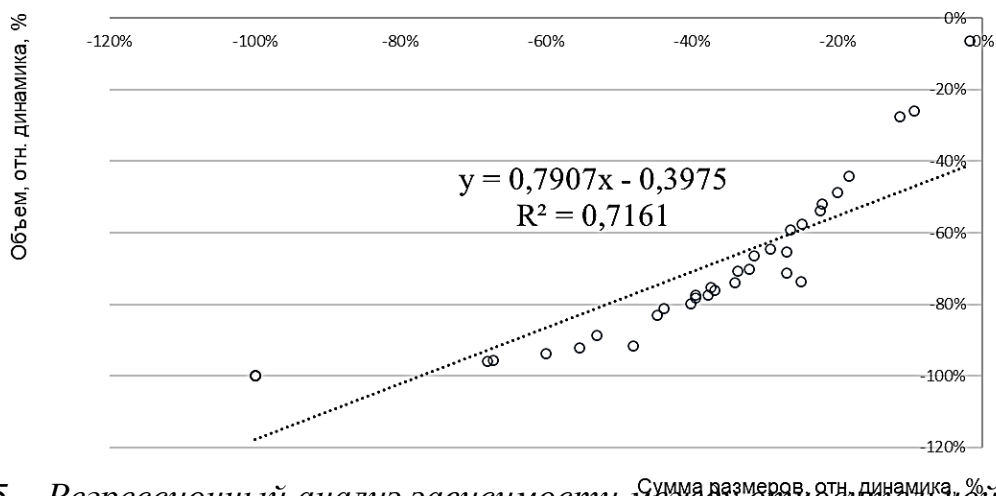


Рис.75 – Регрессионный анализ зависимости между относительной динамикой суммы размеров и объема при инфильтративном росте новообразований в 1 группе. Показана линейная регрессия с расчётом ее формулы и показателя R^2

Соотношение относительной динамики суммы размеров и объема экспансивных новообразований 2 группы

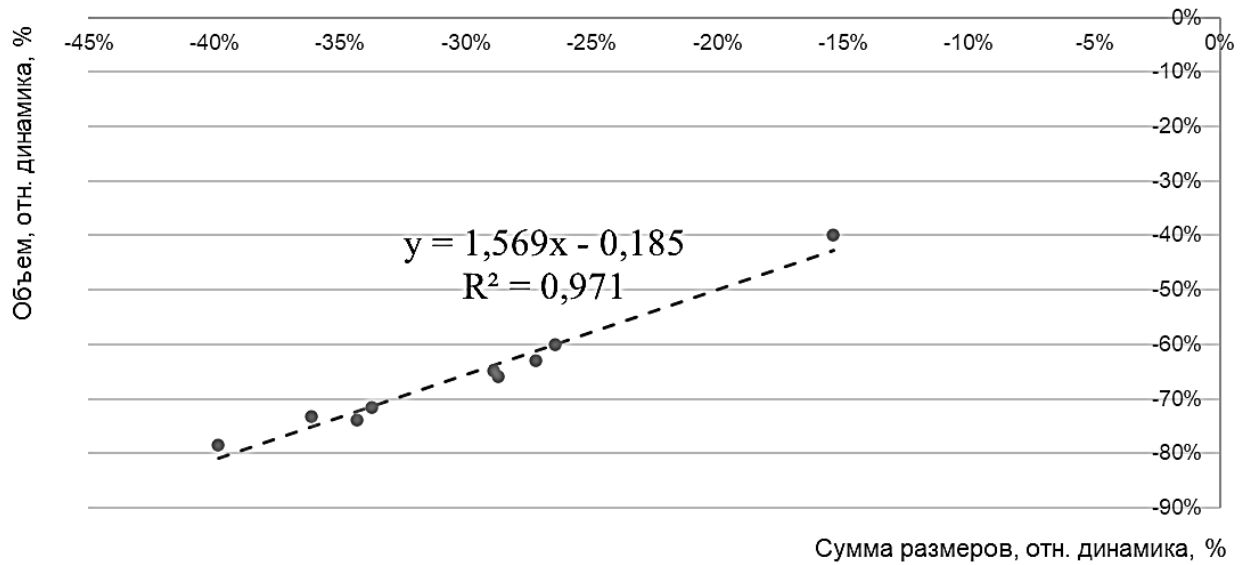


Рис. 76 – Регрессионный анализ зависимости между относительной динамикой суммы размеров и объема при экспансивном типе роста новообразований во 2 группе. Показана линейная регрессия с расчётом ее формулы и показателя R^2

Соотношение относительной динамики суммы размеров и объема инфильтративных новообразований 2 группы

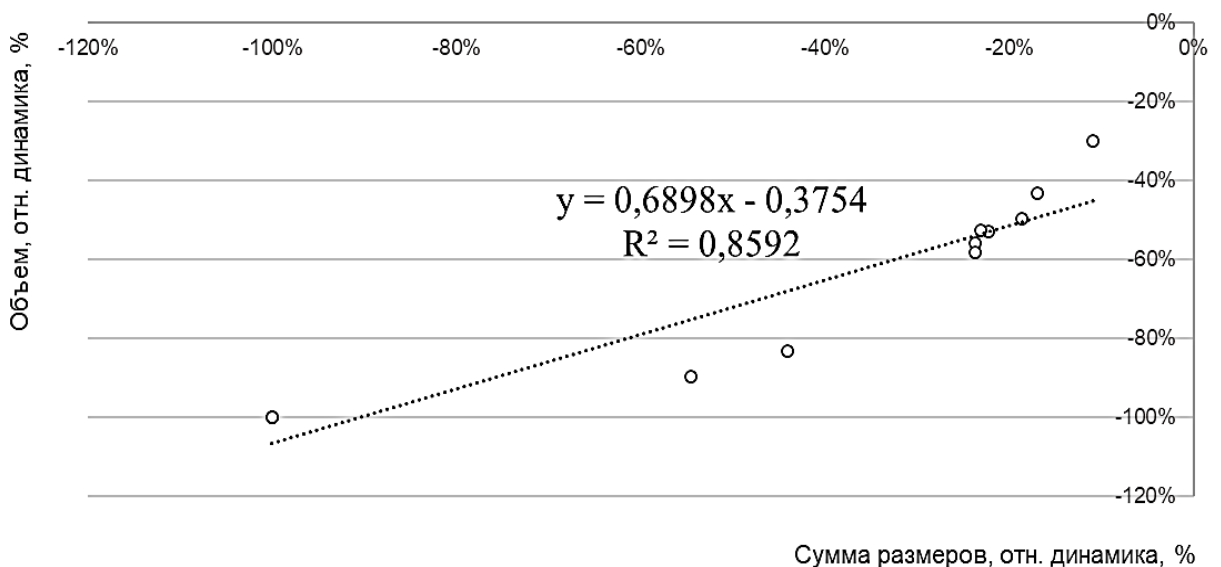


Рис. 77 – Регрессионный анализ зависимости между относительной динамикой суммы размеров и объема при инфильтративном типе роста новообразований во 2 группе. Показана линейная регрессия с расчётом ее формулы и показателя R^2

Из графиков следует, что динамика относительного изменения суммы размеров и объема новообразований при разных типах роста взаимосвязаны, поскольку по всех случаях $R^2 > 0,7$. Таким образом оба эти показателя отражают терапевтический эффект ТЛЛНМ.

Далее был выполнен сводный анализ динамики суммы размеров и объема новообразований после ТЛЛНМ в обеих группах.

В 1 группе по сумме размеров выделены следующие диаметрально ситуации: у 10% (n=8) пациенток новообразования через 14-21 день после ТЛЛНМ не визуализировались на МРТ, у 5% (n=4) - уменьшились менее 20%. Другие категории распределились следующим образом: у 74% (n=59) по сумме размеров новообразование уменьшилась на 30-50%, у 11% (n=9) – на 51-70%. Других градаций не было.

В 1 группе по объему выделены следующие диаметрально ситуации: у 10% (n=8) новообразование через 14-21 день после ТЛЛНМ не визуализировалось на МРТ, у 4% (n=3) уменьшилось менее 20%. Другие категории распределились следующим образом: у 13% (n=10) по объему новообразование уменьшилось на 30-50%, у 22% (n=18) – на 51-70%, у 51% (n=41) – свыше 71%.

Таким образом, в 1 группе количество полных ответов и стабилизации совпало по сумме размеров и по объему, однако в рамках частичного ответа показатели не находились в пропорциональной зависимости.

Во 2 группе по сумме размеров выделены следующие диаметрально ситуации: у 10% (n=8) новообразование через 14-21 день после ТЛЛНМ не визуализировалось на МРТ, у 5% (n=4) уменьшилось менее 20%. Другие категории распределились следующим образом: у 74% (n=59) по сумме размеров новообразование уменьшилось на 30-50%, у 11% (n=9) – на 51-70%. Других градаций не было.

Во 2 группе по объему были выделены следующие диаметрально ситуации: у 10% (n=8) новообразование через 14-21 день после ТЛЛНМ не визуализировалось на МРТ, у 4% (n=3) уменьшилось менее 20%. Другие категории распределились

следующим образом: у 13% (n=10) по объему новообразование уменьшилось на 30-50%, у 22% (n=18) – на 51-70%, у 51% (n=41) – свыше 71%.

Таким образом, во 2 группе количество полных ответов и стабилизации также совпало по сумме размеров и по объему, однако в рамках частичного ответа показатели не находились в пропорциональной зависимости.

Резюмируя полученные данные, были сделаны следующие промежуточные выводы [40, 42, 43, 44]:

- применение критериев RECIST 1.1 для оценки эффекта ТЛЛНМ возможно только у небольшой группы женщин ввиду высокой встречаемости инфильтративного типа роста среди новообразований репродуктивной системы;

- максимальный размер новообразования, измеряемый согласно RECIST 1.1, не отражает истинный терапевтический эффект ТЛЛНМ и может привести к ошибочным суждениям о динамике;

- количественные показатели в виде суммы максимальных размеров и объема новообразования объективно отражают терапевтический эффект ТЛЛНМ. Они взаимосвязаны, поэтому каждый из них может быть использован для оценки эффекта терапии, однако не находятся в прямо пропорциональных отношениях, что следует учитывать при наблюдении в динамике.

- имеется статистически значимая разница количественных показателей до и после ТЛЛНМ для всех гистологических типов группы первичных новообразований, и отсутствие таковой в большинстве случаев в группе рецидивных новообразований. Поэтому на следующем этапе работы выполнялся детальный анализ структуры первичных и рецидивных новообразований.

4.2. Особенности новообразований женской репродуктивной системы и их реакции на ТЛЛНМ: сопоставление диагностических данных и ангиографии

Цель этого этапа была выявить особенности новообразований женской репродуктивной системы, которые могут отразиться на результатах ТЛЛНМ [40, 41, 42, 52, 53, 54].

Для этого анализировались 110 МРТ на дооперационном этапе (контроль 0), данные 110 ангиографических исследований, выполняемых как этап ТЛЛНМ1 и ТЛЛНМ2, данные 110 МРТ через 14-21 день после ТЛЛНМ1 и ТЛЛНМ2 (контроль 1).

Базовый анализ выполнялся по T2-взвешенным изображениям (ВИ) в сагиттальной и ортогональной аксиальной проекциях. Результаты сопоставлялись с диффузионно-взвешенным изображением (ДВИ) и картами измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) в ортогональной аксиальной проекции.

Данные анализировались в соответствии с рекомендациями ESUR. При этом отдельно выделялись:

1) Локализация поражения по этажам малого таза.

Было выделено 3 этажа соответственно бассейнам кровоснабжения: верхний этаж, (включает тело, шейку матки, своды и верхнюю треть влагалища), средний этаж (включает среднюю треть влагалища), нижний этаж (включает нижнюю треть влагалища).

2) Анализировалось распространение новообразований до боковой стенки малого таза. При этом учитывалось не только расстояние ≤ 3 мм до стенки таза, но и инвазия в мышцы таза и подвздошно-поясничные мышцы.

3) Инвазия параметрия. Отдельно указывалась инвазия переднего, заднего, правого и левого латеральных параметриев. Сомнительные признаки, такие как тяжесть параметральной клетчатки и дополнительный компонент в параметрии на T2ВИ, не дающие ограничение диффузии, фиксировалась для дальнейшего анализа, но к инвазии не причислялась (рис. 78, 79).

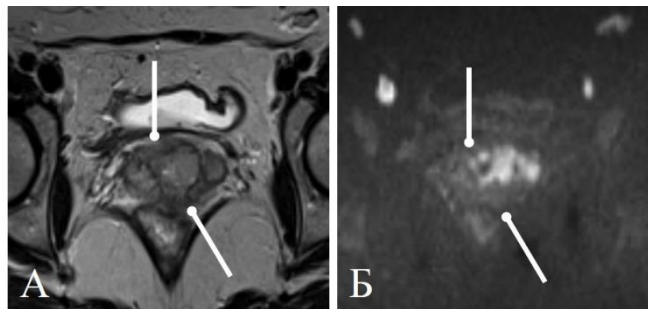


Рис. 78 - Сомнительная инвазия параметрия. На T2ВИ (А) отмечается тяжесть и дополнительный компонент в переднем и заднем параметрии (стрелки), не ограничивающий диффузию (Б)

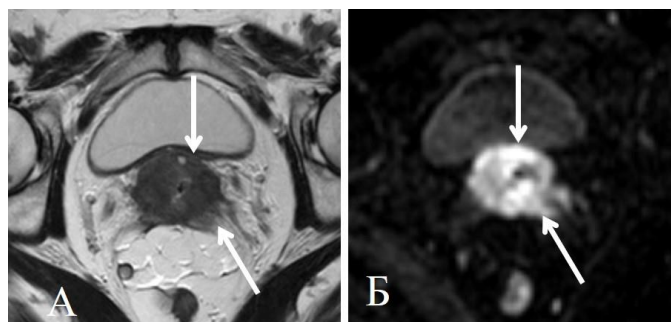


Рис. 79 – Истинная инвазия параметрия. На T2ВИ (А) отмечается тяжистость и дополнительный компонент в переднем и заднем параметрии (стрелки), ограничивающий диффузию (Б)

4) Инвазия мочевого пузыря, мочеточника, прямой, сигмовидной кишки.

При этом учитывались только прямые МР-признаки в виде нарушения целостности стенки органа, либо расширение просвета для мочеточника. Буллезный отек слизистой оболочки или локальное утолщение стенки фиксировалось, но за инвазию не принималось без гистологического подтверждения (рис. 80).

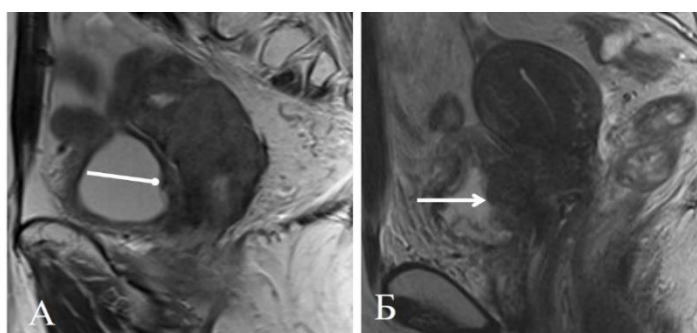


Рис. 80 – Сомнительная инвазия мочевого пузыря (А): на T2ВИ отмечается утолщение стенки мочевого пузыря, буллезный отек слизистой оболочки (круглая стрелка), без прерывания контуров. Истинная инвазия мочевого пузыря (Б): на T2ВИ отмечается прерывание контуров стенки мочевого пузыря, с ее утолщением и буллезным отеком слизистой оболочки (острая стрелка)

5) Оценивалось состояние придатков матки, в том числе с указанием физиологического состояния яичников.

б) Фиксировалось наличие сопутствующей доброкачественной патологии и анатомических особенностей положения матки.

7) Отдельно анализировалось наличие карциноматоза брюшины, с указанием локализации.

8) Рассчитывался объем новообразования методом сегментации, а также сумма максимальных размеров. При наличии некроза в очаге вычислялся его относительный объем в %.

В 1 группе женщины с новообразованиями, представленными раком шейки матки, составили 61% (n=49).

Максимальный размер новообразований распределился следующим образом: 2-4 см – 37% (n=18), 4-6 см – 41% (n=20), 6-8см – 16% (n=8), 8-10см – 6% (n=3).

Таким образом на дооперационном этапе преобладали новообразования шейки матки с максимальным размером от 2см до 6 см.

По отношению к циркулярным границам при размерах 2-4см у 6 (12%) женщин новообразование находилось в пределах шейки матки, у 12 (25%) переходило на параметрии; при размерах 4-10 см новообразование у всех женщин переходило на параметрии (63%).

По отношению к вертикальной оси у 12% (n=6) женщин новообразование было ограничено шейкой матки, у 25% (n=12) переходило на тело матки, у 28% (n=14) вовлекало тело матки и передний свод влагалища, у 25% (n=12) вовлекало тело матки и оба свода влагалища, у 10% (n=5) отмечалось вовлечение тела, обоих сводов и верхней трети влагалища.

У 26% (n=13) женщин с новообразованием свыше 6 см имелась инвазия в смежные органы: у 2 – в мочевого пузырь, у 2 – в мочеточник, у 3 – в мочевого пузырь и мочеточник, у 3 – инвазия мочевого пузыря и прямой кишки, у 3 – дополнительно имелась инвазия в мышцы таза.

У 6% (n=3) женщин отмечалось поражение брюшины вблизи основного очага, у 1 женщины – на удалении от основного очага по ходу круглых связок матки. У 4% (n=2) пациентов было метастатическое поражение яичников.

Сводные данные по пациенткам с первичными новообразованиями, представленными раком шейки матки, представлены в таблице 18.

Сводные характеристики первичных новообразований, представленных раком шейки матки, по данным МРТ в 1 группе

| Максимальный размер очага, см | Этаж малого таза | Инвазия параметрия | Поражение брюшины | Инвазия в смежные органы |
|-------------------------------|---------------------------------------|--|--|--|
| 2-4 см n=18 | верхний n=18 | передний n=12 | | |
| 4-6 см n=20 | верхний n=20 | передний n=20, латеральный n=16 | | |
| 6-8 см n=8 | верхний n=8, стенки таза n=2 | передний n=8, латеральный n=6 | вблизи основного очага n=2 | мочевой пузырь n=2; мочеточник n=2 |
| 8-10 см n=3 | верхний n=3, стенки таза n=2 | передний n=3, латеральный n=3, задний n=3 | вблизи основного очага n=1; на удалении от основного очага, n=1 | мочевой пузырь и мочеточник n=3; мочевой пузырь и прямая кишка n=3; мышцы таза n=3; яичники n=2 |

При анализе лимфоузлов учитывался их диаметр по короткой оси более 1 см. При этом было выявлено: одностороннее увеличение подвздошных лимфоузлов в 4% (n=2), двустороннее увеличение подвздошных лимфоузлов в 22% (n=11), увеличение подвздошных и парааортальных лимфоузлов в 16% (n=8), увеличение парацервикальных лимфоузлов 5% (n=3).

По совокупности всех параметров МР-стадии по FIGO распределились следующим образом: ПА1 – 14% (n=7), ПА2 – 12% (n=6), ПВ – 37% (n=18), ШВ – 6% (n=3), IVA – 22% (n=11), IVB – 8% (n=4). Таким образом, при новообразованиях, представленных раком шейки матки, при первичном исследовании доминировали стадии ПА2, ПВ.

Однако при патоморфологическом исследовании после гистерэктомии преобладали опухоли Ib-IIa (43%, n=21). Подобное расхождение, вероятно, обусловлено тем, что стадирование выполнялось по результатам хирургического лечения, выполняемого после ТЛЛНМ, что опосредованно отражает терапевтический эффект.

В 1 группе женщины с новообразованиями, представленными раком тела матки, составили 28% (n=22). Максимальный размер новообразований распределился следующим образом: 4-6 см – 59% (n=13), 6-8см – 23% (n=5), 8-10см – 18% (n=4).

Таким образом на дооперационном этапе преобладали новообразования тела матки с максимальным размером от 4 см до 6 см.

По отношению к циркулярным границам при размерах 4-6 см новообразование у 45% (n=10) женщин находилось в пределах матки, у 14% (n=3) выходило за ее пределы, свыше 6 см размерами - у всех женщин выходило за пределы матки с поражением придатков 9% (n=2), мочевого пузыря 15% (n=3), толстой кишки 9% (n=2), влагалища 9% (n=2).

По отношению к вертикальной оси у 27% (n=6) женщин новообразование было ограничено телом матки, у 55% (n=12) переходило на шейку матки, у 15% (n=3) вовлекало своды влагалища, у 4% (n=2) локализовалось от тела матки до средней трети влагалища.

У 27% (n=6) женщин с новообразованием свыше 6 см имелась инвазия в смежные органы: у 3 в мочевой пузырь, у 3 – в толстую кишку и боковую стенку таза.

У 14% (n=3) женщин имелось поражение брюшины вблизи основного очага, у 14% (n=3) – вблизи и на удалении от основного очага.

Сводные данные по пациенткам с новообразованиями, представленными раком тела матки. представлены в таблице 19.

Сводные характеристики новообразований, представленных с раком тела матки, по данным МРТ в 1 группе

| Мах размер очага, см | Этаж малого таза | Инвазия параметрия | Поражение брюшины | Инвазия в смежные органы |
|-----------------------|--|-----------------------------------|---|---|
| 4-6 см n=13 | верхний n=13 | | | |
| 6-8 см n=5 | верхний n=5, стенки таза n=1 | передний n=1 | вблизи основного очага n=3 | мочевой пузырь n=1; толстая кишка n=1; придатки n=2 |
| 8-10 см n=4 | верхний n=4, средний n=2, стенки таза n=2 | передний n=2, задний n=1 | вблизи основного очага n=3, на удалении от осн. очага n=3 | мочевой пузырь n=2; толстая кишка n=2; влагалище n=2 |

При анализе лимфоузлов было выявлено: одностороннее увеличение подвздошных лимфоузлов в 9% (n=2), двустороннее увеличение подвздошных лимфоузлов в 19% (n=4), увеличение подвздошных и парааортальных лимфоузлов в 27% (n=6).

По совокупности всех параметров МР-стадии по FIGO распределились следующим образом: IB – 22% (n=5), II – 50% (n=11), IIIB – 14% (n=3), IVA – 14% (n=3).

Таким образом, при новообразованиях, представленных раком эндометрия, при первичном исследовании доминировала стадия II, что несколько расходилось с результатами гистологического исследования после гистерэктомии (Ia-Ib и II стадии составляли 82%, n=18).

В 1 группе женщины с новообразованиями, представленными саркомами, составили 18% (n=9). Размер новообразований был 5-8см. У 3 женщин по циркулярным границам изменения локализовались в пределах шейки и тела матки; у 55% (n=5) женщин имелось поражение придатков, у 33% (n=3) – еще и поражение мочевого пузыря, у 33% (n=3) – толстой кишки, у 22% (n=2) – поражение брюшины

вблизи и на удалении от основного очага. Все новообразования имели экспансивный характер роста. Сводные данные по пациенткам с первичными новообразованиями, представленными саркомами, приведены в таблице 20.

Таблица 20

Сводные характеристики первичных новообразований, представленных саркомами, по данным МРТ в 1 группе

| Мах размер очага, см | Этаж малого таза | Инвазия параметрия | Поражение брюшины | Инвазия в смежные органы |
|----------------------|-----------------------------|---|--|---|
| 5-8 см n=9 | верхний n=9, средний n=3 | передний n=3, задний n=3, латеральный n=3 | вблизи основного очага n=2, на удалении от основного очага n=2 | придатки n=5; мочевой пузырь n=3; толстая кишка n=3 |

У 44% (n=4) женщин имелись увеличенные парааортальные и подвздошные лимфоузлы.

По совокупности всех параметров МР-стадии по FIGO распределились следующим образом: ПА – 55% (n=5), III – 45% (n=4). При гистологическом стадировании после хирургического лечения в равной степени имелись опухоли 1 а-4 стадий, что также опосредованно отражает терапевтический эффект ТЛЛНМ.

Во 2 группе женщин с рецидивными новообразованиями раки составили 85% (n=17), саркомы 15% (n=3). Максимальный размер новообразований распределился следующим образом: 2-4 см – 20% (n=4), 4-6 см – 35% (n=10), 6-8см – 10% (n=2), 8-10см – 20% (n=4).

Таким образом на дооперационном этапе в группе рецидивных новообразований преобладали размеры 4-6 см.

При этом у 50% женщин была удалена матка, из них у 10% (n=2) образования локализовались в области культы влагалища, у 40% (n=8) – в области культы шейки матки. У 7 женщин выполнялась лимфодиссекция, у 3 – резекция большого сальника.

У остальных женщин 15% рецидивов было в области шейки матки (n=3), 20% – в области тела матки (n=4), 15% (n=3) – в области тела, шейки матки и влагалища.

По отношению к вертикальной оси у 10% (n=2) женщин новообразование локализовалось в нижней трети влагалища и мышцах таза, у 10% (n=2) – в области средней трети влагалища, у 15% (n=3) – сводах и верхней трети влагалища, у 20% (n=4) – там же, но в культе, у 10% (n=2) – в шейке матки, у 20% (n=4) – там же, но в культе, у 10% (n=2) – распространение от дна матки до средней трети влагалища.

У 60% (n=12) женщин имелась инвазия в смежные органы: у 5 – в мочевой пузырь и мочеточник, у 2 – в мочеточник, у 3 – в толстую кишку и боковую стенку таза, у 2 – в мышцы таза. У 4 женщин дополнительно отмечалось поражение придатков: 2 – рецидивное, 2 – впервые возникшее при рецидиве.

У 7 женщин имелось поражение брюшины: у 5 – вблизи основного очага, у 2 сочеталось с отсевами на удалении от основного очага. Сводные данные по пациенткам с рецидивными новообразованиями представлены в таблице 21.

Таблица 21

Сводные характеристики новообразований у женщин 2 группы по данным МРТ

| Мах размер очага, см | Этаж малого таза | Поражение параметрия | Поражение брюшины | Инвазия в смежные органы |
|-----------------------|--------------------------------|---|---|--|
| 2-4 см n=4 | верхний n=2, средний n=2 | | | |
| 4-6 см n=10 | верхний n=8, нижний n=2 | Передний n=2, Латеральный n=2 | | мочеточник n=2; мочевой пузырь n=2; мышцы таза n=2 |
| 6-8 см n=2 | верхний n=2 | передний n=5, латеральный n=5, задний n=1 | вблизи основного очага, n=2 | мочевой пузырь и мочеточник n=5; толстая кишка и стенки таза n=2; придатки n=2 |
| 8-10 см n=4 | верхний n=4, средний n=1 | передний n=3, латеральный n=2 | вблизи основного очага n=5, на удалении от осн. очага n=2 | мочевой пузырь n=3; толстая кишка и стенки таза n=2; влагалище n=1; придатки n=2 |

Одной из задач, которая ставилась перед ТЛЛНМ, был гемостаз. Однако прямые признаки кровотечения из конкретного бассейна в виде экстравазации контрастного препарата наблюдались только в 1 случае (рис. 81).

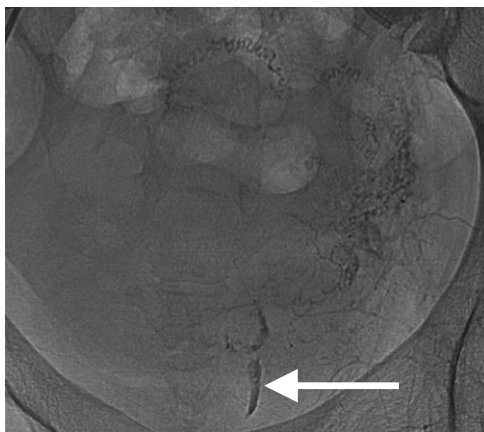


Рис. 81 – Ангиограмма маточной артерии. Экстравазация контрастного препарата во влагалище (стрелка)

Во всех остальных случаях прямых ангиографических признаков источника кровотечения не отмечалось. Также затруднительно было отследить непрямые признаки в виде обрыва сосуда или его перекалибровки. Это характерно для новообразований женской репродуктивной системы, поскольку кровотечение носит диффузный характер без четкой локализации. Именно поэтому микросферами обрабатывались все афферентные сосуды.

При этом гемостаз был достигнут у всех пациенток (100%) к концу 1 суток, что оценивалось лечащим врачом. Была проведена коррекция соматического состояния, и все женщины смогли продолжить лечение по соответствующим для их стадии схемам [43, 52, 53, 54].

Для анализа особенностей кровоснабжения новообразований проводилось сопоставление данных МРТ и ангиографии [40, 41, 42, 43, 52, 53, 54].

В 1 группе при локализации новообразования в верхнем этаже малого таза по вертикальной оси, в пределах шейки и тела матки по циркулярным границам, оно во всех случаях кровоснабжалось из бассейна маточной артерии. Однако таких пациенток было всего 12 (15%).

При наличии инвазии переднего параметрия (54%, n=43) верхняя пузырная артерия тоже давала афференты. При наличии сомнительной инвазии переднего параметрия (20%, n=16) в половине случаев также выявлялись афференты из верхней пузырной артерии.

При переходе процесса на средний этаж малого таза (6%, n=5) источниками афферентов дополнительно выступали нижняя пузырная и запирательная артерии (рис. 82).

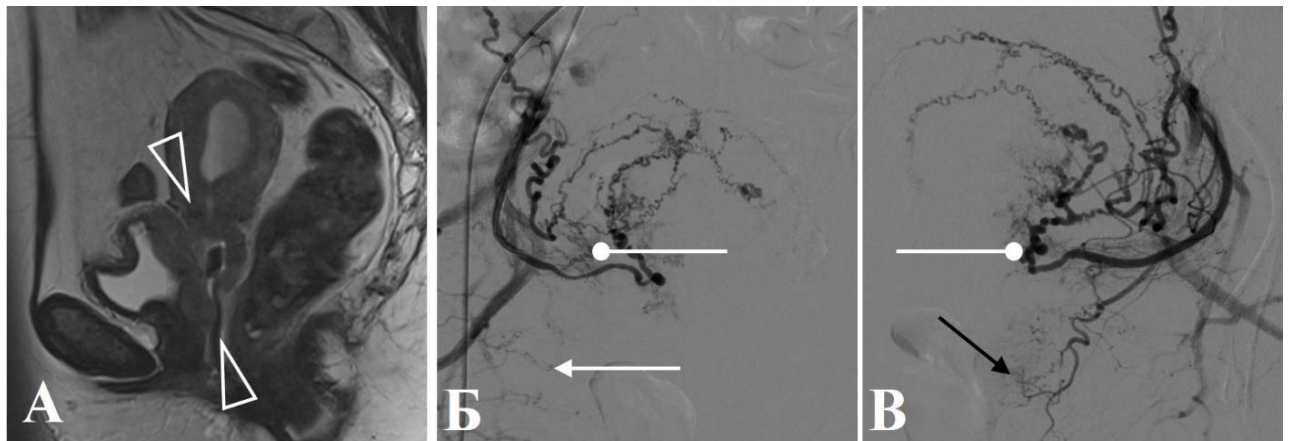


Рис. 82 – Женщина 57 лет с первичным раком шейки матки. А: МРТ (А) демонстрирует новообразование от средней трети тела матки до средней трети влагалища (треугольные стрелки), с инвазией переднего параметрия и стенки мочевого пузыря. Ангиограмма переднего ствола внутренней подвздошной артерии (Б) демонстрирует афференты от маточной артерии (круглая стрелка) и нижней пузырной артерии (белая стрелка). Ангиограмма маточной артерии (В) демонстрирует афференты от маточной артерии (круглая стрелка) и верхней пузырной артерии (черная стрелка)

При вовлечении боковых стенок или мышц малого таза (9%, n=7) в процессе участвовали подвздошно-поясничная, внутренняя половая, запирательная артерии, а также афференты от самого переднего ствола внутренней подвздошной артерии, отсутствующие в норме. При метастатическом поражении придатков (11%; n=9) определялись опухолевые афференты из яичниковых артерий, а также

разветвленная сеть маточно-яичниковых анастомозов. Сводные данные представлены в таблице 22.

Таблица 22

Артерии-источники афферентов для новообразований малого таза в 1 группе

| Количество пациенток | Локализация поражения | Инвазия параметрия | Источники афферентов |
|----------------------|---|----------------------------|---|
| 12 (15%) | верхний этаж | | только маточные артерии |
| 68 (85%) | верхний этаж в сочетании с: | | маточные артерии в сочетании с: |
| 43 (51%) | <i>средний этаж</i> | <i>передний</i> | <i>верхняя и нижняя пузырная</i> |
| 7 (9%) | <i>боковые стенки и мышцы малого таза</i> | <i>латеральный</i> | <i>подвздошно-поясничная, внутренняя половая, запирательная, внутренняя подвздошная</i> |
| 11 (14%) | <i>инвазия мочевого пузыря</i> | <i>передний</i> | <i>верхняя и нижняя пузырные</i> |
| 9 (11%) | <i>инвазия толстой кишки</i> | <i>задний, латеральный</i> | <i>запирательная, ствол внутренней подвздошной артерии</i> |
| 9 (11%) | <i>метастазы в придатки</i> | | <i>яичниковая, маточно-яичниковые анастомозы</i> |

Во 2 группе были две клинические ситуации: 10 пациенток с сохраненной маткой, 10 женщин с удаленной маткой [42].

При этом у 8 женщин в каждой подгруппе изменения локализовались в верхнем этаже малого таза (тело матки или культя шейки матки и влагалища), в среднем этаже – по 1 женщине в каждой подгруппе (средняя треть влагалища), в нижнем этаже – по 1 пациентке (нижняя треть влагалища и мышцы таза).

При сохраненной матке источники афферентов были как в 1 группе, при удаленной матке приоритетным бассейном были запирательная и верхняя пузырная артерии.

У 3 женщин с сохраненной маткой процесс достигал боковых стенок малого таза, при этом афференты отходили от подвздошно-поясничной артерии, в норме

не участвующей в кровоснабжении органов репродуктивной системы. Сводные данные представлены в таблице 23.

Таблица 23

Артерии-источники афферентов для новообразований малого таза во 2 группе

| Количество пациенток | Локализация поражения | Инвазия параметрия | Источники афферентов |
|--------------------------|-------------------------------------|-----------------------|--|
| Сохраненная матка | | | |
| 3 (15%) | верхний, средний этажи, стенки таза | передний | маточная артерия, верхняя пузырная, нижняя пузырная, запирающая, подвздошно-поясничная |
| 5 (25%) | верхний | передний, латеральный | маточная, верхняя пузырная |
| 1 (5%) | средний | | запирающая, внутренняя половая |
| 1 (5%) | нижний, мышцы таза | задний, латеральный | запирающая, внутренняя половая |
| Удаленная матка | | | |
| 8 (40%) | верхний | передний, латеральный | верхняя пузырная, запирающая |
| 1 (5%) | средний | | нижняя пузырная, внутренняя половая, запирающая |
| 1 (5%) | нижний, мышцы таза | задний, латеральный | нижняя пузырная, внутренняя половая |

При возникновении повторного рецидива (2 женщины 1 группы, 8 женщин 2 группы) после ТЛЛНМ2 также анализировались источники афферентов. Все зависели от локализации по этажам малого таза, однако сами афференты были вновь образованные.

У 2 пациенток 1 группы, 5 пациенток 2 группы рецидивы развились в культе шейки матки, с инвазией переднего параметрия. При этом афференты определялись из верхней пузырной и запирающей артерий и были вновь образованные.

У 3 пациенток 2 группы отмечалось прогрессирование процесса, локализующегося от дна матки до средней трети влагалища, с вовлечением

боковой стенки малого таза. При этом источниками афферентов были те же артерии, что и при первом рецидиве (маточная, верхняя пузырная, нижняя пузырная, запираательная, подвздошно-поясничная артерии), однако сами афференты были новые (рис. 83, 84, 85, 86, 87).

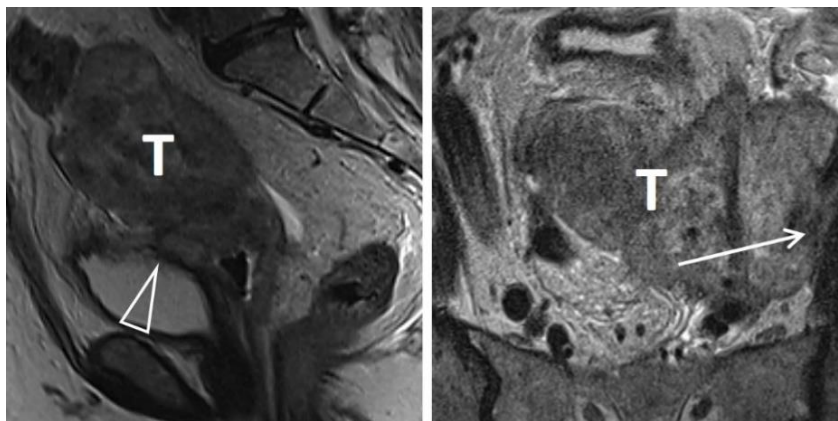


Рис. 83 – Женщина 68 лет, рецидивный рак эндометрия. МРТ демонстрирует новообразование от дна матки до средней трети влагалища (Т), с инвазией переднего параметрия и стенки мочевого пузыря (треугольная стрелка). Новообразование достигает боковой стенки малого таза, с инвазией подвздошно-поясничной мышцы (стрелка)

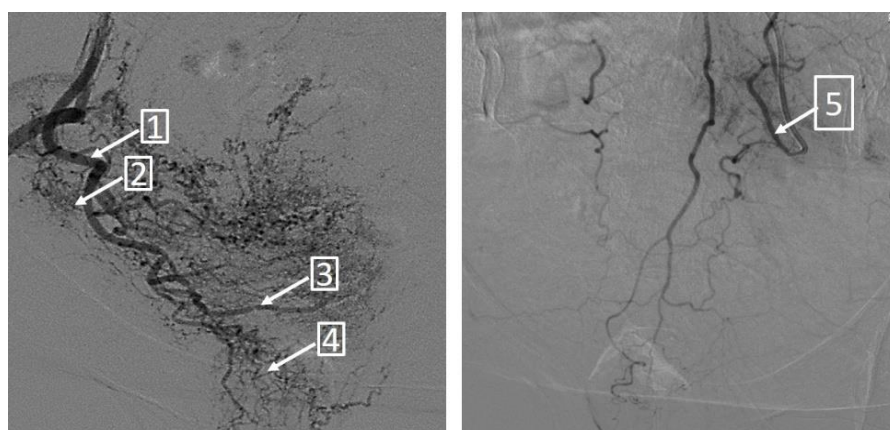


Рис. 84 – Та же пациентка. Ангиограммы внутренней подвздошной артерии, демонстрирующие часть источников афферентных сосудов: 1 – внутренняя половая артерия, 2 – запираательная артерия, 3 – верхняя пузырная артерия, 4 – нижняя пузырная артерия, 5 – подвздошно-поясничная артерия слева. Ветви маточной артерии заполняются через коллатерали

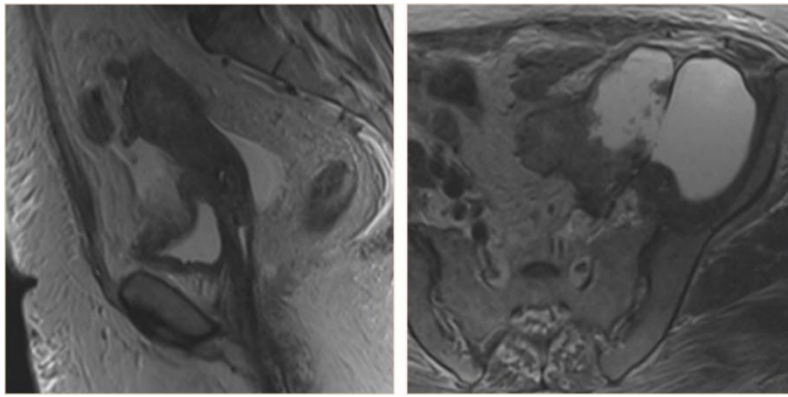


Рис. 85 – Та же пациентка, через 21 день после ТЛЛНМ. Уменьшение размеров новообразования, некротические изменения в компоненте, достигающем боковой стенки малого таза

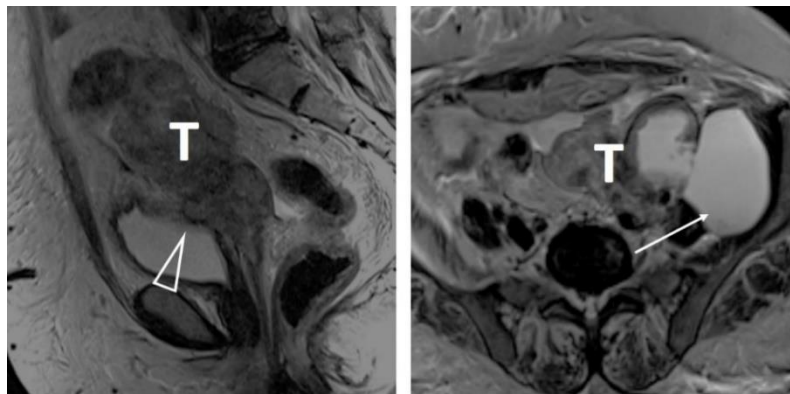


Рис. 86 – Та же пациентка, через 10 мес. повторный рецидив рака эндометрия. МРТ демонстрирует новообразование от дна матки до средней трети влагалища (Т), с инвазией переднего параметрия и стенки мочевого пузыря (треугольная стрелка). Активизация компонента, достигающего боковой стенки малого таза: сочетание рецидивного мягкотканного компонента (Т) и кистозных изменений (стрелка)

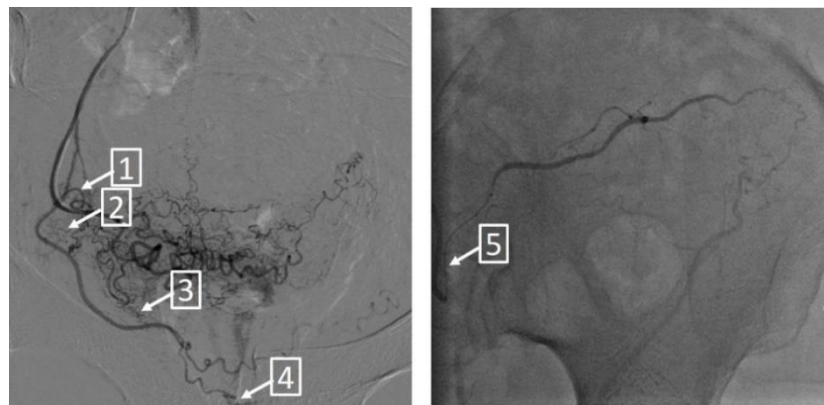


Рис. 87 – Та же пациентка, после ТЛЛНМ2. Ангиограммы внутренней подвздошной артерии, демонстрирующие источники новых афферентов: 1 –

внутренняя половая артерия, 2 – запирающая артерия, 3 – верхняя пузырная артерия, 4 – нижняя пузырная артерия, 5 – подвздошно-поясничная артерия слева. Ветви маточной артерии заполняются через коллатерали

Помимо источников кровоснабжения, проводился анализ МРТ и ангиограмм для изучения внутренней структуры новообразований.

При объеме новообразований до 20 см³, что соответствовало сумме размеров, не превышающих 10см (16 женщин 1 группы, 5 женщин 2 группы) ангиоархитектоника очага была представлена афферентами, радиально расходящимися из одной точки. Этот эффект наблюдался и при инфильтративных, и при экспансивных новообразованиях (рис. 88, 89). При таком объеме новообразование находилось в пределах органа, не было инвазии параметрия и смежных органов малого таза.

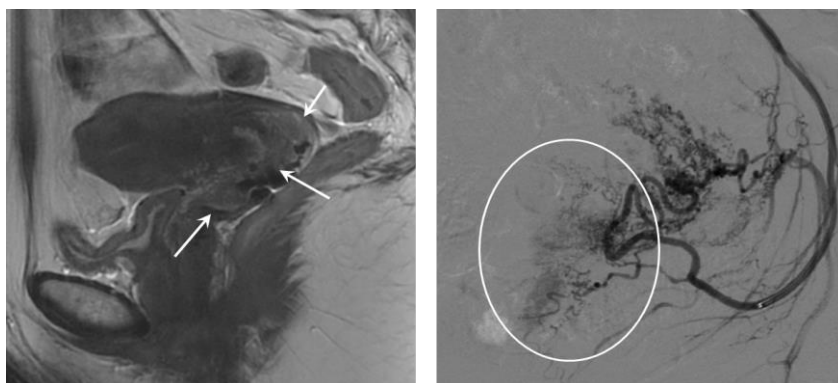


Рис. 88 – Инфильтративный рак шейки матки с кровотечением (стрелки), его афференты от шеечной ветви маточной артерии (овал)

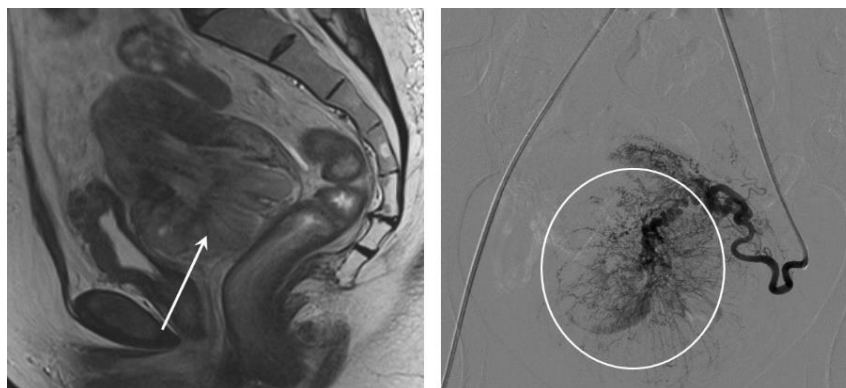


Рис. 89 – Первичная саркома тела матки с экспансивным ростом (стрелка) и ее афференты от маточной артерии (овал)

При объеме новообразования свыше 20 см³, что соответствовало сумме размеров больше 10 см, в обеих группах при любом типе роста отмечались афферентные сосуды из нескольких бассейнов, анатомически разобщенных между собой (рис. 90, 91).

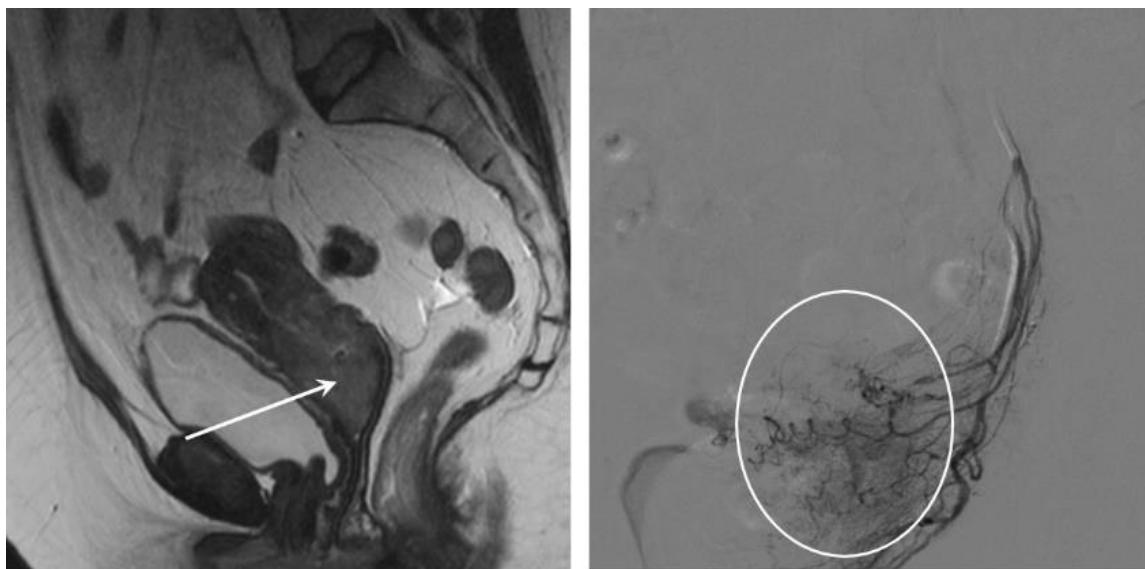


Рис. 90 – Первичный инфильтративный рак шейки матки (стрелка) и его афференты, расходящиеся от маточной артерии, ее шейечной ветви и запирательной артерии (овал)

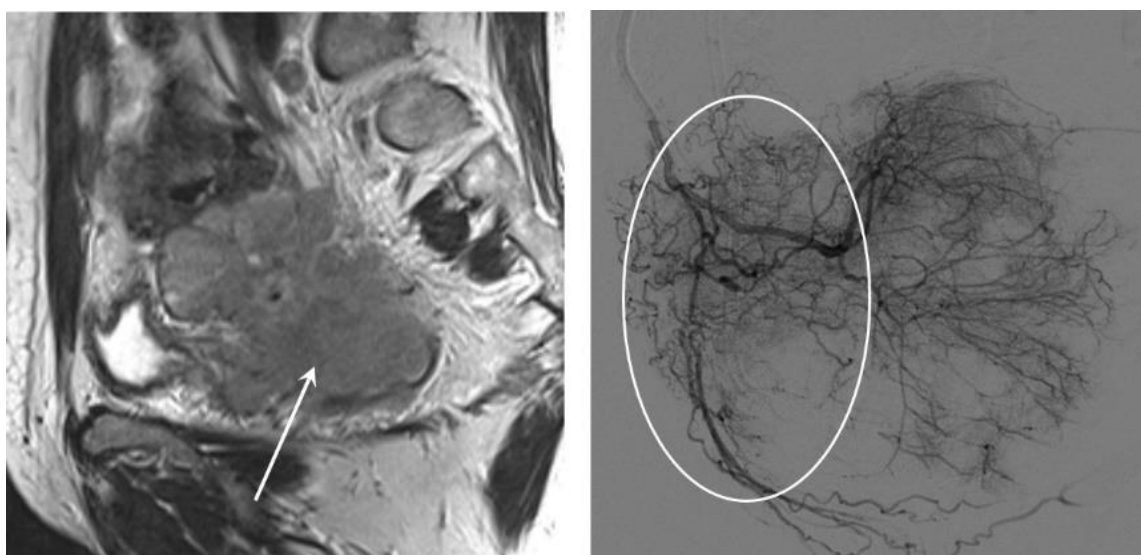


Рис. 91 – Рецидивная саркома с экспансивным ростом (стрелка) и ее афференты, расходящиеся от запирательной, внутренней половой, верхней пузырной артерий (овал). Матка удалена

Суммируя полученные результаты, были сделаны следующие выводы [40, 42, 43, 44, 51, 52]:

– выявленная на предыдущем этапе неоднородность ответа на ТЛЛНМ первичных и рецидивных новообразований женской репродуктивной системы связана с особенностями их кровоснабжения. В 1 группе имелись различия по количеству и источникам афферентов, что определялось объемом очага, локализацией по этажам малого таза, местной распространенностью, инвазией в смежные органы. Поэтому и ответ на ТЛЛНМ между гистологическими вариантами и типами роста был гетерогенным соответственно неоднородности внутри 1 группы.

Во 2 группе источники афферентов зависели от предшествующего лечения и распространения по этажам малого таза, при этом локализация новообразований была сопоставима в подгруппах с удаленной и сохраненной маткой. Поэтому до лечения 2 группа являлась более однородной, чем первичные новообразования, и ответ на ТЛЛНМ не показал статистически значимой разницы между гистологическими вариантами и типами роста по большинству позиций. Таким образом, был сделан вывод, что крупные новообразования, местнораспространенные новообразования имеют источники афферентов из анатомически разобщенных бассейнов, в норме вообще не участвующих в кровоснабжении органов репродуктивной системы.

На следующем этапе работы была проанализирована МР-семиотика новообразований после ТЛЛНМ с учетом выявленных особенностей кровоснабжения. Кроме того, поскольку источниками афферентов были артерии, кровоснабжающие другие органы малого таза, был проведен анализ реакции на ТЛЛНМ смежных органов для оценки безопасности методики и выделения потенциальных групп риска.

4.3. Реакции органов малого таза на ТЛЛНМ: анализ хирургических осложнений, выделение групп риска, меры профилактики

При анализе МР-картины новообразований до и после ТЛЛНМ с учетом выявленных особенностей кровоснабжения проводилось сравнение между 200

МРТ по базовому протоколу (контроль 0 и контроль 1), а также 72 МРТ (56 в 1 первой группе, 16 – во 2 группе) по протоколу №2 с динамическим болюсным внутривенным контрастированием.

На основе изображений, полученных при динамическом контрастировании, строились кривые «интенсивность сигнала – время», отражающие динамику накопления и выведения контрастного препарата в очаге. Для оценки кривых анализировались следующие показатели: тип кривой накопления-выведения контрастного вещества, время достижения пика контрастирования, степень максимального контрастирования опухоли. Кривые накопления-выведения контрастного препарата были разделены на 6 типов (рис. 92).

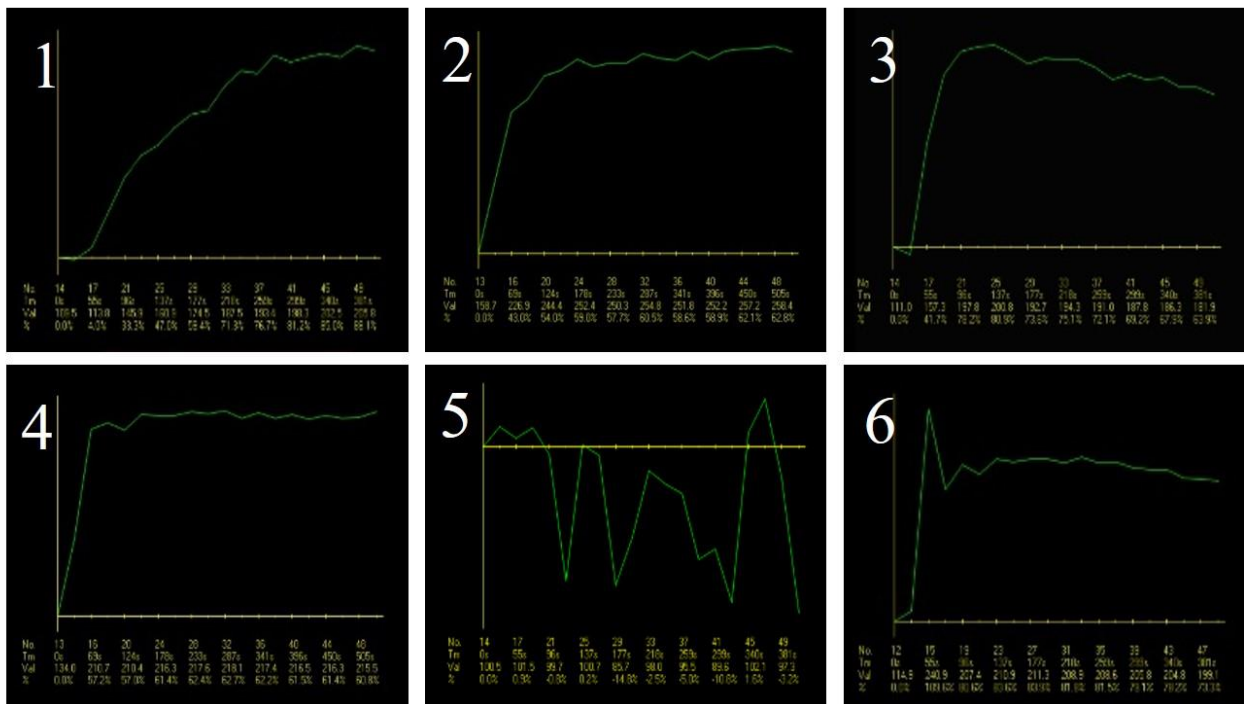


Рис. 92 – 6 типов кривой «интенсивность сигнала – время» по данным МРТ с внутривенным контрастированием. Ось абсцисс отражает время с момента введения контрастного вещества в секундах, ось ординат – интенсивность сигнала в условных единицах

I тип кривой – контрастирование, приближенное к линейному, с достижением максимума к 6 минуте. Пика контрастирования нет.

II тип кривой – есть пик контрастирования, с последующей фазой более медленного накопления контрастного препарата вплоть до 6 минуты.

III тип кривой – есть пик контрастирования, после чего интенсивность сигнала начинает снижаться к 6 минуте.

IV тип кривой – есть пик контрастирования, с последующим удержанием контрастного препарата на достигнутом уровне вплоть до 6 мин.

V тип кривой – парадоксальное контрастирование со скачками от отрицательных до положительных значений все 6 мин. Пика контрастирования нет.

VI тип кривой – есть пик контрастирования, после чего интенсивность МР-сигнала резко падает, а затем продолжает плавно снижаться к 6 минуте.

МР-картина инфильтративных и экспансивных новообразований до и после ТЛЛНМ анализировалась отдельно. Вначале оценивалась динамика размеров по трем осям, что отражено в таблице 23 [40].

Таблица 23

Размеры инфильтративных и экспансивных новообразований по трем осям до и после ТЛЛНМ в 1 и 2 группах пациенток

| Группа | | ПЗ размер Me, см [LQ; UQ] | ВН размер Me, см [LQ; UQ] | RL размер Me, см [LQ; UQ] |
|--|----------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Инфильтративные новообразования | | | | |
| 1 группа (n=32) | До ТЛЛНМ | 3,3 [2; 4,5] | 4 [2,2; 5] | 3,4 [2,4; 4,5] |
| | После ТЛЛНМ | 1,8 [1; 3,7] | 3,3 [1,3; 4,3] | 1,9 [1,1; 3,8] |
| 2 группа (n=14) | До ТЛЛНМ | 5,6 [3,7; 7,3] | 7 [5,4; 11,7] | 7,8 [4,8; 10,2] |
| | После ТЛЛНМ | 3 [2,7; 4,4] | 6,2 [3,8; 7,2] | 4 [2,8; 6,2] |
| Экспансивные новообразования | | | | |
| 1 группа (n=48) | До ТЛЛНМ | 4,5 [3,7; 7] | 6,2 [4,9; 8,5] | 5,4 [4,2; 7,3] |
| | После ТЛЛНМ | 3,2 [2,5; 5,9] | 3,6 [3; 6] | 3,7 [3; 5,5] |
| 2 группа (n=6) | До ТЛЛНМ | 5 [4,5; 5,8] | 4,3 [4; 7,8] | 5 [4,8; 6,5] |
| | После ТЛЛНМ | 3,5 [2,8; 4] | 4,2 [3; 5] | 4 [3; 5,8] |

ПЗ- передне-задний размер, ВН-размер верх-низ, RL- размер право-лево.

Как видно из данных, инфильтративные новообразования отвечали на ТЛЛНМ прежде всего уменьшением циркулярных границ, в меньшей степени – протяженности. У экспансивных новообразований сокращение всех трех размеров шло достаточно пропорционально.

Инфильтративные новообразования на Т2ВИ характеризовались как субстрат умеренно гиперинтенсивного или промежуточного МР-сигнала, вызывающего утолщение стенок пораженного органа. У 14 женщин 1 группы и 4 женщин 2 группы в структуре новообразования отмечался поверхностный некроз.

При этом после ТЛЛНМ на Т2ВИ такие опухоли, наряду с изменением размеров, приобретали четкие границы с выраженным гипоинтенсивным ободком (рис. 93).



Рис. 93 – Женщина 53 лет. МРТ, демонстрирующая инфильтративный процесс, представленный раком шейки матки до (А) и через 18 дней после ТЛЛНМ (Б). Помимо уменьшения размеров новообразования отмечается гипоинтенсивный ободок на Т2ВИ (стрелка). Препарат удаленной матки (В) демонстрирует четкую границу новообразования

При анализе кривых «интенсивность сигнала – время» в остаточных инфильтративных очагах всегда сохранялся (100%, n=36) тот же тип кривой контрастирования, что и до ТЛЛНМ, даже если размеры новообразования существенно уменьшались (рисунки №94, 95). При этом до ТЛЛНМ в 50% (n=18) отмечался IV тип, в 31% (n=11) – III тип, в 19% (n=7) – II тип, после ТЛЛНМ в 39% (n=14) регистрировался IV тип, в 39% (n=14) – III тип, в 22% (n=8) – II тип.

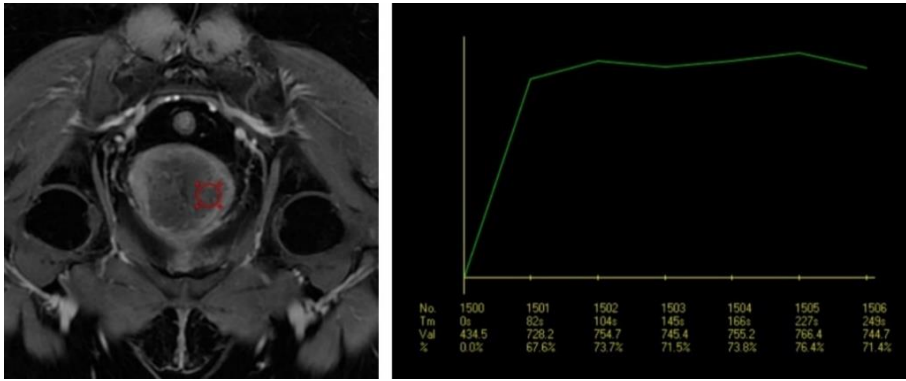


Рис. 94 – Та же пациентка, что на рисунке №95. МРТ с внутривенным контрастированием в ортогональной аксиальной проекции до ТЛЛНМ: новообразование шейки матки, занимающее всю окружность органа, замедленно накапливающее контрастный препарат по сравнению с остальными тканями. III тип кривой «интенсивность сигнала – время», пик на 82 сек, максимум контрастирования 74%

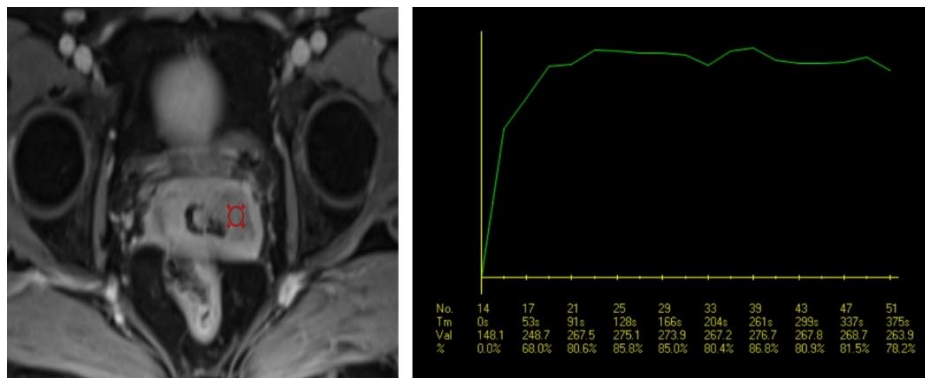


Рис. 95 – Та же пациентка, что на рисунке №95. МРТ с внутривенным контрастированием в ортогональной аксиальной проекции через 18 дней после ТЛЛНМ: остаточный очаг, занимающий половину окружности органа, замедленно накапливающий контрастный препарат по сравнению с остальными тканями. Сохраняется III тип кривой «интенсивность сигнала – время», пик на 91 сек, максимум контрастирования 85%

У 7 женщин с инфильтративными новообразованиями шейки матки на фоне резкого сокращения циркулярных границ сформировались участки истончения стенок до 1,5-2мм, что потребовало коррекции сроков хирургического лечения (рис. 96). Прободения стенки ни в одном случае не наблюдалось.

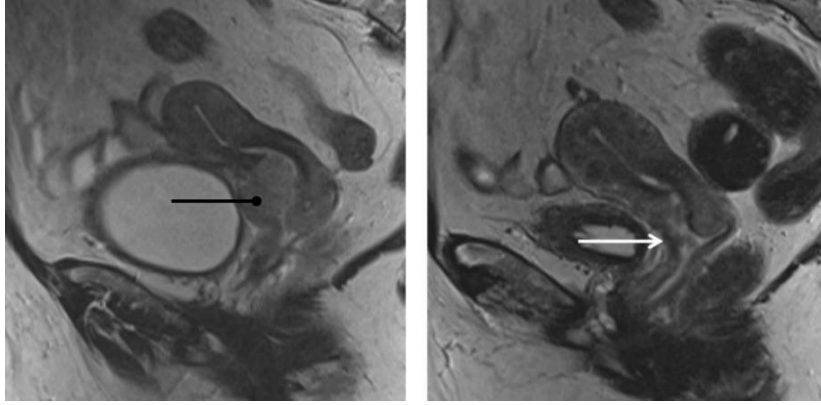


Рис. 96 – Женщина 65 лет, инфильтративный процесс, представленный раком шейки матки. МРТ в режиме T2 демонстрирует новообразование до ТЛЛНМ (черная стрелка). Через 19 дней после ТЛЛНМ на фоне резкого сокращения размеров появился участок истончения передней стенки шейки матки (белая стрелка)

Экспансивные новообразования на T2ВИ характеризовались как субстрат умеренно гиперинтенсивного или промежуточного МР-сигнала, растягивающий просвет органа.

После ТЛЛНМ на T2ВИ изменение всех трех размеров экспансивных поражений шло достаточно пропорционально. При этом в структуре очага у 26 женщин 1 группы и 4 женщин 2 группы развился некроз, занимающий 10-30% объема. При появлении некроза кривая контрастирования менялась: до ТЛЛНМ в 60% (n=12) отмечался IV тип, в 40% (n=8) – II тип, после ТЛЛНМ в мягкотканном компоненте регистрировался I тип в 50% (n=10), VI тип в 50% (n=10), в зоне некроза V тип в 100% (n=20) (рис. 97, 98, 99).

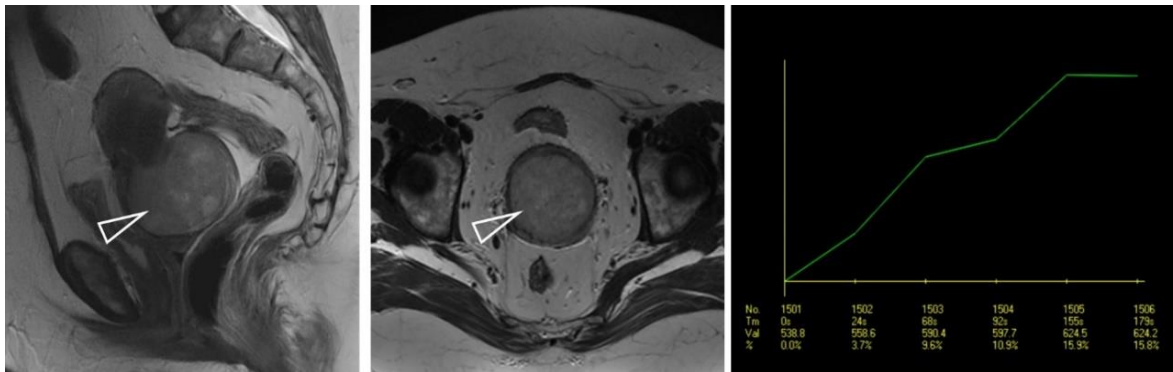


Рис. 97 – Женщина 47 лет, экспансивный процесс, представленный раком шейки матки. МРТ до ТЛЛНМ демонстрирует новообразование (стрелка), с I типом кривой контрастирования

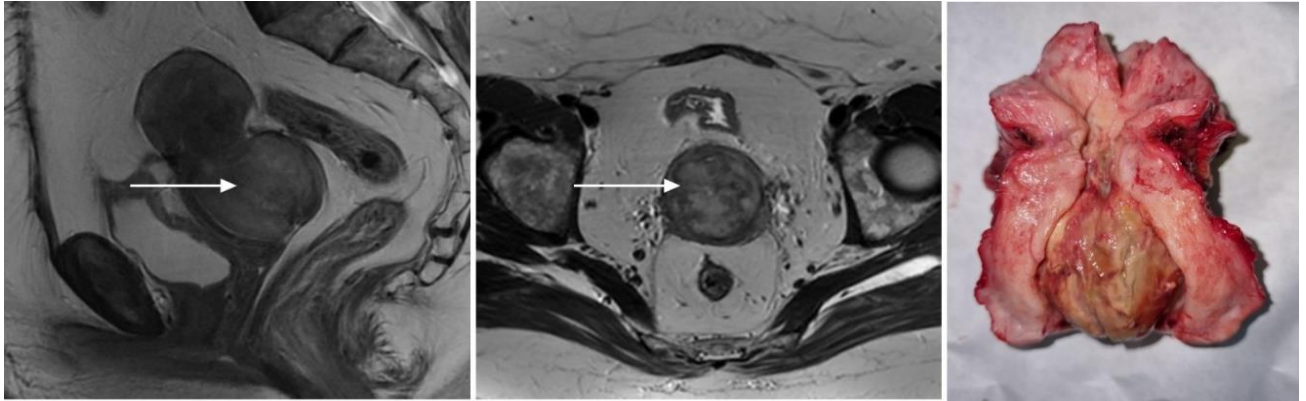


Рис. 98 – Та же пациентка. МРТ через 21 день после ТЛЛНМ демонстрирует новообразование с зоной некроза (стрелка), занимающая до 30% объема. Препарат удаленной матки: экспансивная новообразование с четкими границами, с участками синюшного цвета за счет зон некроза

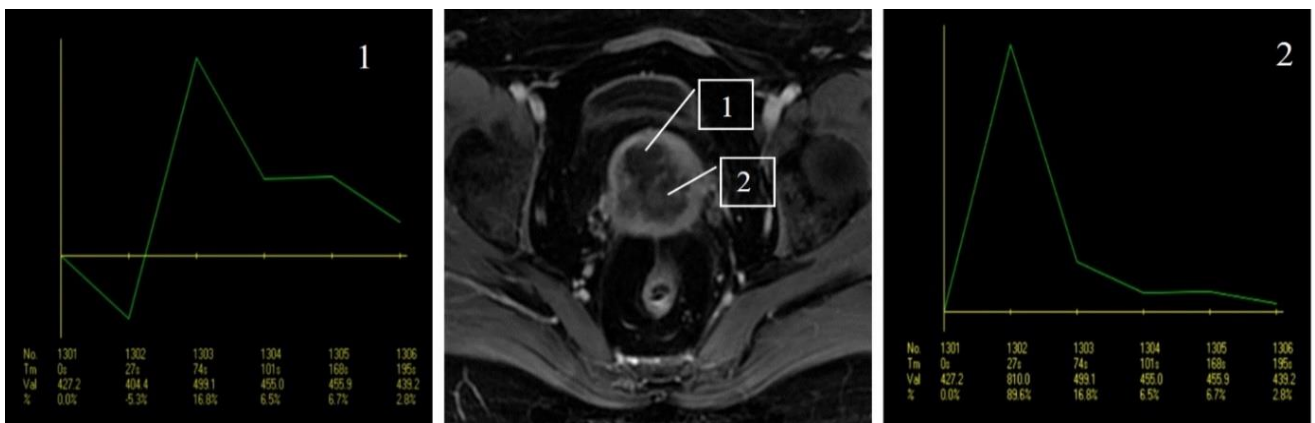


Рис. 99 – Та же пациентка. МРТ, демонстрирующая варианты контрастирования в опухоли через 21 день после ТЛЛНМ: 1 – V тип кривой из зоны некроза, 2 – VI тип кривой из оставшегося мягкотканного компонента

Если некроз в очаге не развивался (22 женщины 1 группы, 2 женщины 2 группы), то тип кривой накопления практически не менялся: до ТЛЛНМ IV тип отмечался в 75% (n=12), III тип в 25% (n=4), после ТЛЛНМ IV тип отмечался в 69% (n=11), III тип в 31% (n=5). При этом пик контрастирования сдвигался с 60-75сек. на 90-100 сек., при сохранении максимума контрастирования.

Показатели измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) в группе первичных и рецидивных новообразований представлены на рис. 100.

Динамика измеряемого коэффициента диффузии первичных и рецидивных новообразований женской репродуктивной системы

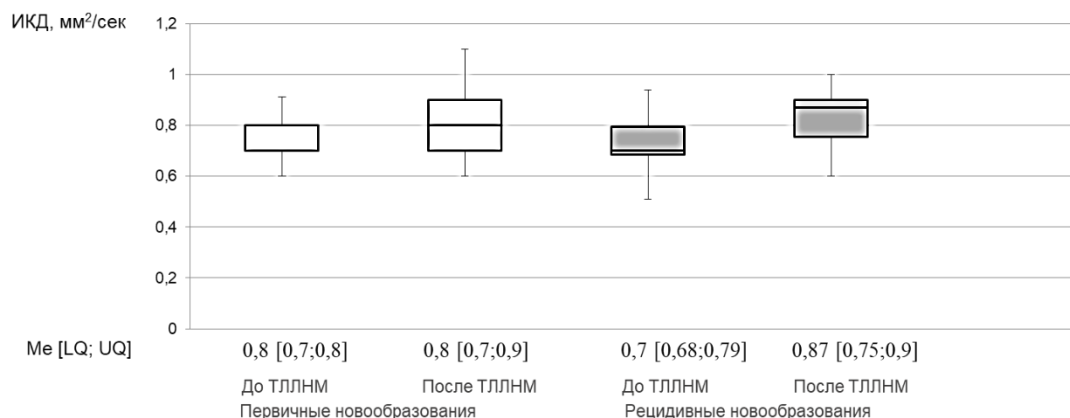


Рис. 100 – Динамика измеряемого коэффициента диффузии до и после ТЛЛНМ в обеих группах

Как видно из рисунка №100, остаточные очаги ограничивали диффузию, как и до ТЛЛНМ, поскольку измеряемый коэффициент диффузии после операции во всех случаях находился ниже порога $1 \cdot 10^{-3}$ мм²/с (0,8 [0,7; 0,9] для первичных новообразований; 0,87 [0,75; 0,9] для рецидивных).

Таким образом, качественные показатели МР-картины экспансивных и инфильтративных новообразований после ТЛЛНМ различались, при этом остаточная ткань демонстрировала те же признаки метаболизма, что и до лечения; в случае некротических изменений в очаге это отражалось на варианте кривой контрастирования [43].

Следующим этапом анализировались возрастные и анатомические особенности органов малого таза, чтобы оценить их потенциальное влияние на результаты ТЛЛНМ [52, 53].

У женщин с инволютивными изменениями матки (28 женщин 1 группы, 4 женщины 2 группы в возрасте старше 55 лет) отмечалась асимметрия между маточными артериями, связанная с окклюзией или резким сужением проксимального сегмента в 30% случаев.

При окклюзии или резком сужении проксимального сегмента маточной артерии заполнение сосудов шло через коллатерали с верхней пузырной артерией

(рис. 101). Выполнение операции в таких случаях было возможно только с использованием микрокатетерной техники. Из 110 ТЛЛНМ 98 операции (89%) были сделаны с использованием микрокатетера, 12 (11%) – без него.

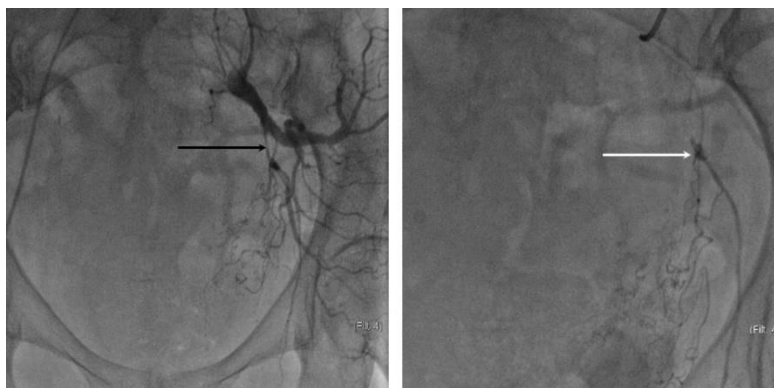


Рис. 101 – Сужение проксимального отдела маточной артерии (черная стрелка) у женщины в менопаузе. Ангиография с применением микрокатетера: заполнение маточных артерий идет через коллатерали с верхней пузырьной артерией (белая стрелка)

У 10 женщин 1 группы и 1 женщины 2 группы имелась аномалия положения матки – retroversio-retroflexio. Возраст женщин составлял 27-47 лет, менопаузы ни у кого не было.

На ангиографии при этом отмечалась аномалия маточной артерии в виде ее удлинения, в 3 случаях двусторонняя, в 7 – односторонняя. Технических трудностей при выполнении ТЛЛНМ это не представляло (рис. 102).

Однако такая ситуация у 3 женщин сопровождалась гипертрофией яичниковой артерии, с кровотоком в сторону яичника (рис. 102). На МРТ-контроле через 14-21 день отмечались изменения яичников в виде их отека и увеличения в размерах, отсутствия дифференциации стромы и фолликулярного аппарата на T2ВИ, появления перифокальной свободной жидкости. Указанные изменения давали истинное ограничение диффузии (рис. 103).

При сопоставлении с данными гистерэктомии в паренхиме яичников определялись кровоизлияния, химиоэмболы в сосудах, что свидетельствовало о нецелевой эмболизации.

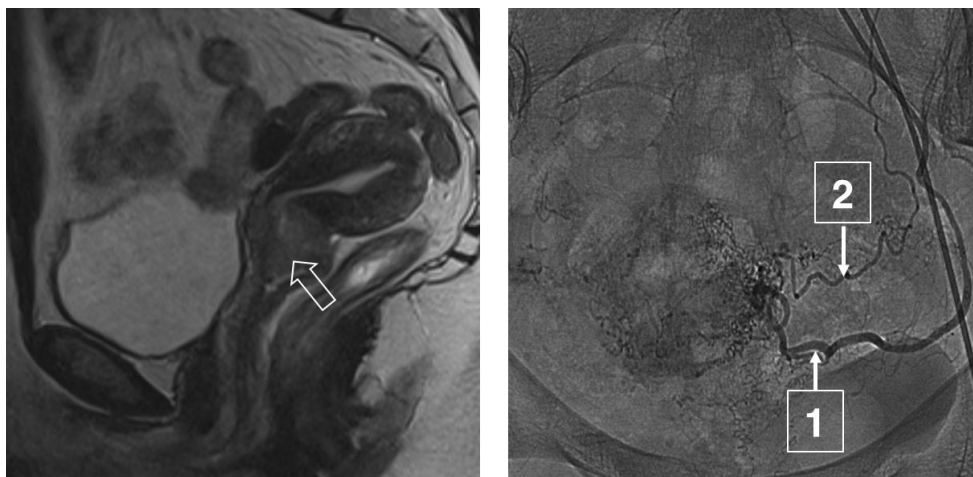


Рис. 102 – Женщина 34 лет, рак шейки матки. А: МРТ в сагиттальной проекции демонстрирует аномалию положения матки retroversio-retroflexio с новообразованием шейки матки (объемная стрелка). Б: Ангиограмма маточной артерии: удлиненный ствол маточной артерии (стрелка, цифра 1), гипертрофированная яичниковая артерия с кровотоком в сторону яичника (стрелка, цифра 2)

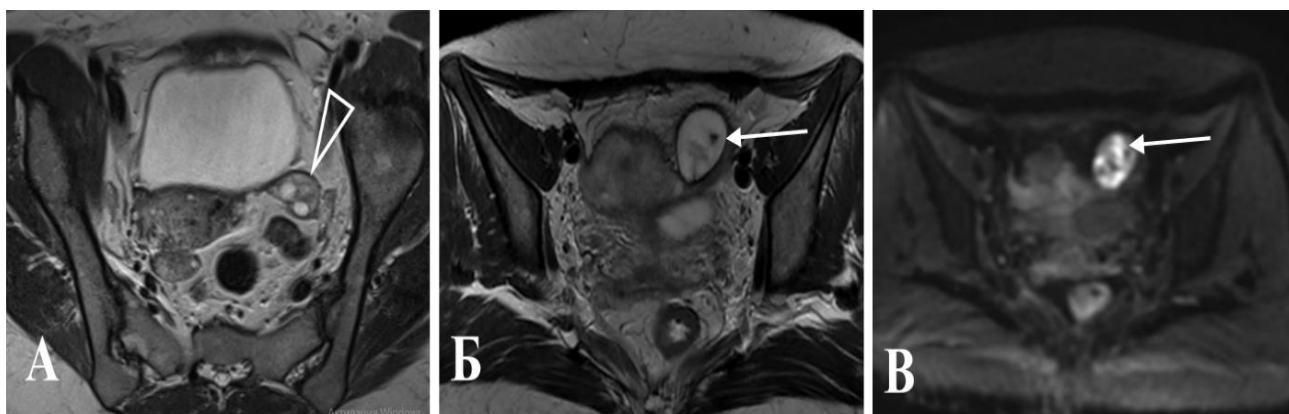


Рис. 103 – Та же пациентка. А: МРТ в аксиальной проекции до ТЛЛНМ демонстрирует нормальную структуру яичника, с хорошо выраженным фолликулярным аппаратом и стромой (треугольная стрелка). Б: МРТ в аксиальной проекции через 16 дней после ТАХЭ демонстрирует отек и увеличение в размерах яичника, с потерей дифференцировки стромы и фолликулярного аппарата (стрелка). Диффузионно-взвешенное изображение (В) через 16 дней после ТАХЭ демонстрирует ограничение диффузии от всей паренхимы пораженного яичника (стрелка)

Однако нецелевая эмболизация яичников отмечалась не только при аномалиях положения матки. У 3 женщин 1 группы с типичным положением матки также развилось это состояние. При этом у 1 пациентки, несмотря на длительную менопаузу, сохранились маточно-яичниковые анастомозы, которые хорошо визуализировались на ангиографии (рис. 104, 105). У 2 женщин имелись миомы, что привело к гипертрофии маточных и яичниковых артерий, раскрытию маточно-яичниковых анастомозов. Во 2 группе у 1 женщины с нецелевой эмболизацией яичников имелось массивное неопластическое поражение тела матки, с обширной сетью афферентов из маточной и верхней пузырной артерий.

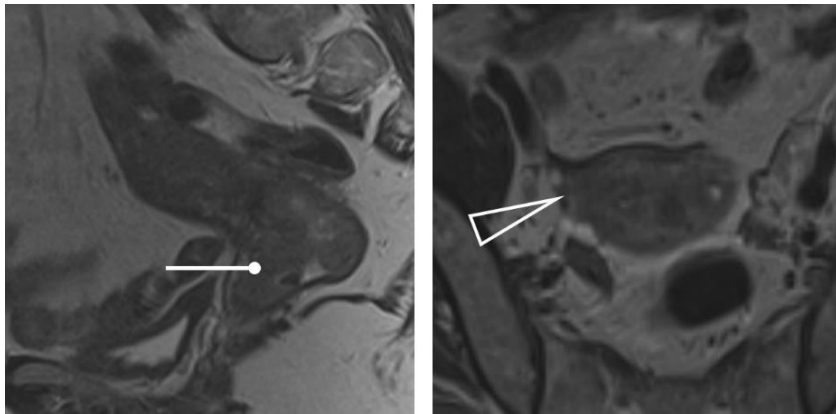


Рис. 104 – Женщина 68 лет, менопауза. МРТ демонстрирует распадающееся новообразование шейки матки (круглая стрелка), инволютивно измененный яичник с остатками фолликулярного аппарата (треугольная стрелка)

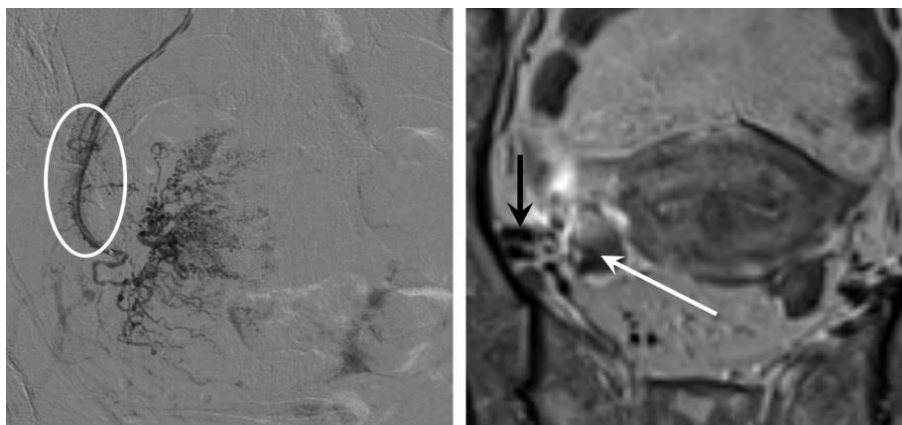


Рис. 105 – Та же пациентка. Ангиограмма маточной артерии демонстрирует маточно-яичниковые анастомозы (овал). МРТ через 21 день после ТЛЛНМ: нецелевая эмболизация яичника, который увеличен в размерах за счет отека

(белая стрелка), с перифокальным выпотом в клетчатке, окруженный расширенными сосудистыми сплетениями (черная стрелка)

В общей сложности нецелевая эмболизация яичников развилась у 7% женщин (n=7), носила двусторонний и асимметричный характер. Во всех случаях эта ситуация подтверждена гистологически, являлась случайной находкой и не отражалась на соматическом состоянии пациенток. Однако МР- и морфологическая картина требовала дифференциальной диагностики с метастатическим поражением яичников.

Другой анатомической особенностью, потенциально предрасполагающей к осложнениям, стала дислокация дополнительной петли сигмовидной кишки (долихосигмы) в полость малого таза, которая встретилась у 4 женщин (4%).

У 1 женщины долихосигма располагалась между маткой и прямой кишкой. На МРТ с внутривенным контрастированием в области шейки матки определялись коллатерали с венами малого таза, не связанные с неопластической инвазией. При выполнении ангиографии слева определялся прямой сброс из маточной артерии в венозные сплетения, справа – ретроградный заброс контрастного препарата из маточной в нижнюю брыжеечную артерию, причем обе ситуации не были обусловлены неоангиогенезом (рис. 106, 107).

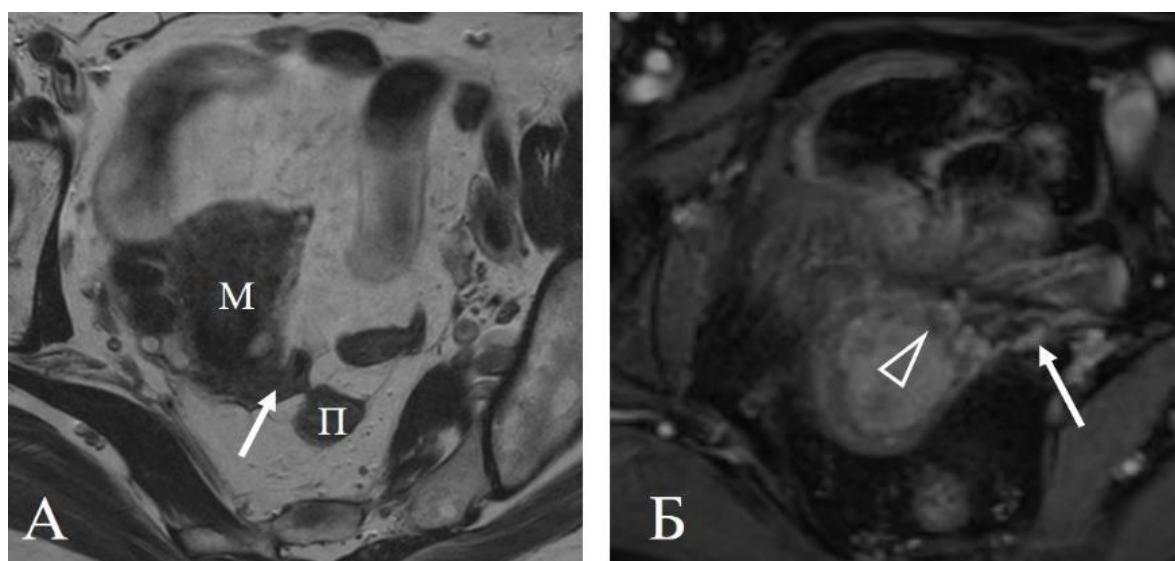


Рис.106 – Женщина 53 лет, новообразование шейки матки (аденокарцинома). МРТ в режиме T2 (А) демонстрирует долихосигму (стрелка) между маткой (М)

и прямой кишкой (П). МРТ с внутривенным контрастированием (Б) показывает патологические коллатерали в области дислоцированной сигмовидной кишки (стрелка) и границу новообразования шейки матки (треугольная стрелка), не доходящую до зоны коллатералей



Рис. 107 – Та же пациентка. Ангиография правой маточной артерии (А) демонстрирует контрастирование ветви нижней брыжеечной артерии на фоне воздушной петли сигмовидной кишки (стрелка). Ангиография левой маточной артерии (Б) демонстрирует прямой сброс из маточной артерии (треугольная стрелка) в вены малого таза (стрелка)

Таким образом, имеющиеся анатомические особенности могут способствовать и нецелевой эмболизации органов брюшной полости, и тромбозу вен таза и нижних конечностей, описанных в литературе как казуистические клинические случаи.

Упомянувшиеся ранее миомы приводили не только к гипертрофии маточных артерий. Эта доброкачественная патология обладала высокой емкостью сосудистого русла, что потребовало технической корректировки ТЛЛНМ с выполнением предварительного перераспределительного этапа партикулярным эмболизатом [52, 53, 54]. В противном случае все лекарственно насыщаемые микросферы попали бы в миому, а не в целевое новообразование (рис. 108).

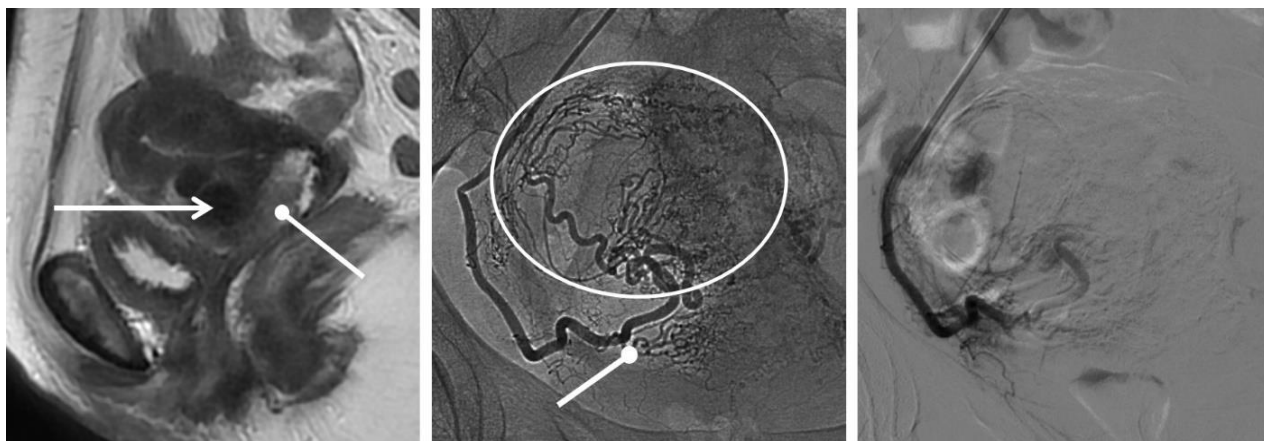


Рис. 108 – Женщина 50 лет. На МРТ показана распадающееся новообразование шейки матки (круглая стрелка), над которым расположены миомы (острая стрелка). Ангиограмма маточной артерии демонстрирует перифиброидное сплетение миомы (овал), превышающее по емкости афферентные сосуды (круглая стрелка). Перераспределительная эмболизация: перифиброидное сплетение миомы закрыто партикулярным эмболизатом

В общей сложности миомы встретились в 57% (n=57) случаев. При этом у 37 женщин они были интрамуральными, у 10 – субсерозными, у 4 – субмукозными, у 6 – субсерозными на ножке, с размерами от 0,5см до 5см. После ТЛЛНМ миомы уменьшались в размерах в среднем с 1,8 [1,4; 2,8] см до 0,8 [0,4; 1,5] см. У 3 пациенток субмукозные миомы, расположенные рядом с новообразованием, исчезли совсем. В 40% случаев, помимо изменения размеров, отмечалось неоднородное повышение МР-сигнала на Т2ВИ от паренхимы миом.

Таким образом, наличие миом матки требует корректировки ТЛЛНМ и выполнения перераспределительной эмболизации, в результате чего эта доброкачественная патология меняет свой вид на МРТ.

Следующим этапом изучалось состояние мочевого пузыря после ТЛЛНМ, поскольку ранее было установлено, что пузырные артерии могут участвовать в кровоснабжении новообразования.

Инвазия мочевого пузыря имела у 24 женщин (10 в 1 группе и 14 во 2 группе), инвазия только переднего параметрия – у 37 женщин (35 в 1 группе, 2 во

2 группе). Во всех этих случаях в кровоснабжении опухоли участвовали пузырные артерии. Сомнительная инвазия переднего параметрия, при которой в 50% также имелись афференты из верхней пузырной артерии, отмечалась в 18 случаях (16 в 1 группе, 2 во второй). Через 21 день после ТЛЛНМ только у 3 женщин с обширной инвазией мочевого пузыря сформировались пузырно-влагалищные свищи на месте распада в новообразовании (рис. 102).

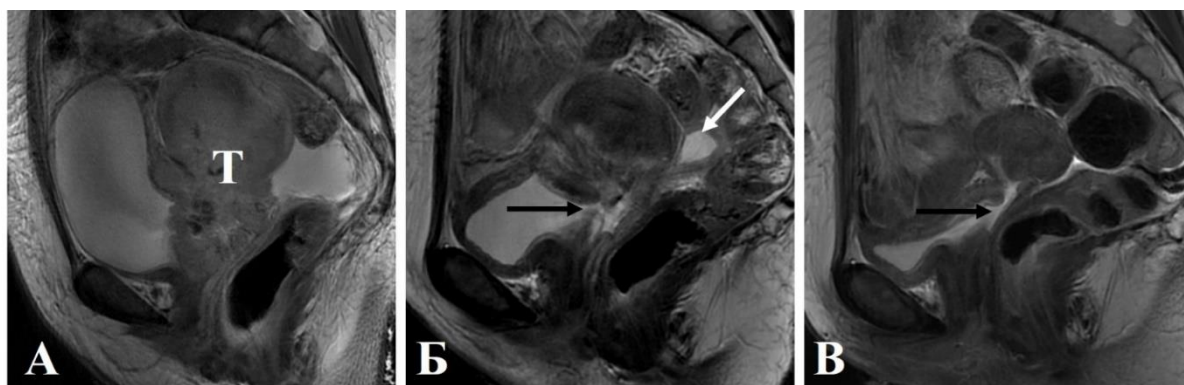


Рис. 109 – Женщина 62 лет. А: рецидивное новообразование культи шейки матки (Т), с обширной инвазией мочевого пузыря и отеком слизистой оболочки. Б: МРТ через 20 дней после ТЛЛНМ. Формируется пузырно-влагалищный свищ на месте инвазии (черная стрелка), с отеком слизистой оболочки, с ограниченным мочевым затеком в Дугласовом пространстве (белая стрелка). В: МРТ через 50 дней после ТЛЛНМ и консервативной терапии. Сформированный пузырно-влагалищный свищ (черная стрелка), мочевые затеки отсутствуют

Таким образом, случаев нецелевой эмболизации мочевого пузыря в данном исследовании не было, хотя в общей сложности у 58% (n=58) женщин выполнялись манипуляции на пузырных артериях.

Следующим этапом изучалось влияние ТЛЛНМ на состояние стенки мочевого пузыря вне целевого неопластического поражения.

На дооперационном этапе по данным МРТ у 33% женщин (30 в 1 группе, 3 во 2 группе) имелось утолщение или буллезный отек слизистой оболочки мочевого пузыря. Через 14-21 день после ТЛЛНМ у 12 пациенток это состояние регрессировало, у 21 сохранялось. Из них 18 женщин были прооперированы, 12 – продолжили химиотерапию, 3 – начали лучевую терапию. На контрольных МРТ,

выполненных всем женщинам через 1-1,5 мес. после хирургического лечения и курса химиотерапии и через 3 мес. после завершения лучевой терапии нарушения целостности стенки мочевого пузыря выявлено не было. У 3 женщин, получивших лучевую терапию, развился постлучевой цистит, что потребовало соответствующего консервативного лечения. Из 12 женщин, получавших химиотерапию, изменения слизистой оболочки на контрольных МРТ регистрировалось только в 4 случаях.

Из 42 женщин, у которых пузырные артерии не давали афферентов, у 6 имелось утолщение и буллезный отек слизистой оболочки мочевого пузыря. Из них у 2 после ТЛЛНМ реакции слизистой на МРТ не отмечалось, у 4 – сохранялась. У 7 женщин на первом контроле после ТЛЛНМ фиксировалось впервые возникшее утолщение слизистой оболочки, которое было купировано консервативной терапией.

При рецидивах новообразований, потребовавших повторных ТЛЛНМ, у 3 женщин из 10 также отмечались афференты из пузырных артерий, при этом у всех имелись реактивные изменения слизистой оболочки мочевого пузыря. После ТЛЛНМ через 14-21 день, а также на последующих контролях после курса химиотерапии изменения слизистой оболочки регрессировали.

Суммарно у 39 женщин до ТЛЛНМ имелись реактивные изменения слизистой оболочки мочевого пузыря, из них у 14 после ТЛЛНМ это состояние регрессировало, у 25 сохранялось. У 7 женщин изменения слизистой оболочки возникли после ТЛЛНМ. Ни в одном случае это не привело к развитию хирургических осложнений, а также не отразилось на последующем лечении.

Далее анализировалось влияние ТЛЛНМ на толстую кишку и мышцы таза. Инвазия прямой и сигмовидной кишки имела у 13 женщин (9 в 1 группе и 4 во 2 группе), инвазия в мышцы таза у 5 женщин (3 в 1 группе и 2 во 2 группе). При этом афференты определялись из запирающей и внутренней половой артерий. Однако у 4 женщин в процессе последовательного закрытия афферентов лекарственно насыщаемыми микросферами при контрольных ангиографиях был зафиксирован

заброс контрастного препарата в ветви нижней брыжеечной артерии (рис. 110). При появлении этого симптома обработка целевых артерий прекращалась.



Рис.110 – Женщина 53 лет, третий рецидив новообразования (саркома), матка удалена. А: на МРТ показана новообразование (Т), с инвазией в сигмовидную кишку (черная стрелка). Б: ангиограмма внутренней подвздошной артерии: множественные афференты, отходящие от запирающей и внутренней половой артерий (овал). В: контрольная ангиограмма. После закрытия большинства афферентов (треугольная стрелка) появился заброс контрастного препарата в ветви нижней брыжеечной артерии (белые стрелки)

Точно так же заброс контрастного препарата в ветви нижней брыжеечной артерии в процессе закрытия афферентных сосудов встретился у 5 женщин при карциноматозе брюшины. Всего поражение брюшины имелось у 19 женщин (12 в 1 группе, 7 во 2 группе) [44]. На контрольных МРТ ни в одном случае некроза толстой кишки в зоне выполнения ТЛЛНМ или повреждения органов брюшной полости на удалении от афферентов не отмечалось. Следует заметить, что у остальных 68 женщин (за исключением долихосигмы) заброса контрастного препарата в ветви нижней брыжеечной артерии при ангиографии не отмечалось.

Таким образом женщины с инвазией толстой кишки, мышц таза, брюшины формируют группу риска по нецелевой эмболизации органов брюшной полости через ветви нижней брыжеечной артерии.

В перерасчете на общее количество выполненных ТЛЛНМ, изменения, ухудшающие соматическое состояние пациентов и потребовавшие

специфического лечения, встретились в 3% случаев и были связаны с опухолевой инвазией мочевого пузыря.

Сводная характеристика ситуаций, ставших потенциальными и реальными причинами хирургических осложнений ТЛЛНМ, представлена в таблицах 29, 30.

Таблица 29

Состоявшиеся и потенциальные осложнения ТЛЛНМ при лечении новообразований женской репродуктивной системы, связанные с анатомическими особенностями

| Вид осложнения | Причина | Факторы риска | Время появления |
|--|-------------------------------|---|-----------------|
| <i>Нецелевая эмболизация яичников (7%)</i> | Маточно-яичниковые анастомозы | Аномалии положения матки, вариантная анатомия, миомы | Первые 3 недели |
| <i>Нецелевая эмболизация органов брюшной полости</i> | Дислоцированная долихосигма | Коллатерали с венами малого таза и нижней брыжеечной артерией | Предотвращена |

Таблица 30

Состоявшиеся и потенциальные осложнения ТЛЛНМ при лечении новообразований женской репродуктивной системы, связанные с самим новообразованием и его распространением

| Вид осложнения | Причина | Факторы риска | Время появления |
|--|--|--|-----------------|
| <i>Нецелевая эмболизация органов брюшной полости</i> | Инвазия толстой кишки, мышц таза, карциноматоз брюшины | Коллатерали с нижней брыжеечной артерией | Предотвращена |
| <i>Нецелевая эмболизация мочевого пузыря</i> | Инвазия переднего параметрия, стенки мочевого пузыря | Афференты из пузырных артерий | Предотвращена |
| <i>Пузырно-влагалищный свищ (3%)</i> | Инвазия мочевого пузыря | Быстрый распад новообразования | Первые 3 недели |

Резюмируя данные, полученные на первом и втором этапах исследования, анализ данных магнитно-резонансной томографии малого таза для трансартериального локорегионарного лечения новообразований женской репродуктивной системы лекарственно насыщаемыми микросферами должен включать параметры для планирования хода операции, оценки терапевтического эффекта, выделения групп риска и хирургических осложнений, и выглядит следующим образом [39, 41, 42]:

Алгоритм анализа данных МРТ до ТЛЛНМ:

1. Измерить наибольшие размеры новообразования по трем осям, рассчитать сумму размеров; рассчитать объем методом сегментации.
2. Указать локализацию новообразования по этажам малого таза, оценить циркулярные границы (включая изменения параметриев, инвазию придатков и смежных органов малого таза, мышц таза, расстояние до боковых стенок малого таза). Указать преимущественный тип роста (инфильтративный, экспансивный).
3. Указать локализацию и размеры миом матки (если есть), их взаимоотношения с новообразованием.
4. Указать аномалии положения матки, особенности взаиморасположения органов малого таза. Оценить состояние яичников (если возможно).
5. Указать на наличие карциноматоза брюшины (если есть).
6. Оценить регионарные лимфоузлы.

Алгоритм анализа данных МРТ после ТЛЛНМ:

1. Измерить наибольшие размеры остаточного очага по трем осям, рассчитать сумму размеров; рассчитать объем остаточного очага методом сегментации; рассчитать динамику показателей.
2. Указать изменение новообразования по вертикальной оси и циркулярным границам, с оценкой внутренней структуры на предмет некроза и истончения стенок органа.
3. Оценить размеры и внутреннюю структуру выявленных ранее миом.

4. Оценить состояние яичников, органов малого таза и брюшной полости, указать послеоперационные осложнения (если есть).
5. Указать на наличие карциноматоза брюшины (если есть).
6. Оценить регионарные лимфоузлы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трансартериальная локорегионарная терапия новообразований лекарственно насыщаемыми микросферами (ТЛЛНМ) – это эндоваскулярная операция, входящая в большую группу методов локорегионарного лечения, отличающихся между собой не только техникой операции, используемыми расходными материалами, но и механизмом действия, что создает проблемы с оценкой ее результатов при внедрении в клиническую практику [25, 26, 35, 49, 63, 68, 70, 80, 86, 89].

В большинстве случаев объективная оценка лечебного эффекта – задача методов диагностики, таких как компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Для стандартизации результатов самой распространенной является диагностическая шкала RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), признаваемая академическими институтами, регуляторно-правовыми структурами и фармацевтической промышленностью [281, 334]. Согласно ей, достаточно измерения одного максимального диаметра очага, до двух очагов на орган; при этом очаг должен быть более 1см, иметь сферическую форму и солидную структуру. Все остальные проявления патологического процесса относятся к неизмеримым поражениям, просто фиксируются и не подлежат объективной оценке [200, 255]. Именно этот момент RECIST 1.1 больше всего подвергается критике [220, 263, 311, 367].

Трансартериальная локорегионарная терапия лекарственно насыщаемыми микросферами имеет два действующих агента: полимерные гранулы, закупоривающие афферентные сосуды, и цитостатик, высвобождающийся из них в очаге под воздействием плазмы крови [208, 269]. Однако для оценки результатов двухкомпонентного лечения шкала RECIST 1.1 не проверялась. Кроме того, особенность ТЛЛНМ – это порционное распределение насыщенных цитостатиком микросфер по всему объему новообразований, воздействуя через анатомически разобщенные артериальные бассейны; соответственно оценка только двух измеримых очагов может не отражать реальную картину [228, 255, 261, 321].

Еще один потенциальный источник ошибок – диагностическая модальность. ТЛЛНМ, блокируя сосуды новообразования, фактически вмешивается в фармакодинамику контрастных агентов на КТ и МРТ, зависящую от внутрисосудистого разведения и перераспределения во внеклеточном пространстве [51, 115]. Однако с позиций источника потенциальных артефактов ТЛЛНМ не изучалась, хотя для некоторых методов локорегионарного лечения эти эффекты описаны [213, 324, 338].

Другим важным моментом является безопасность терапии. Для трансартериального локорегионарного лечения описаны случаи токсических эффектов, нецелевой эмболизации, однако причины этих осложнений, факторы риска, роль применяемых расходных материалов системно не анализировались [165, 210, 251, 268, 312, 332].

Для изучения указанных выше вопросов проведено представленное ретроспективное наблюдательное неконтролируемое исследование, цель которого – создать систему анализа диагностических данных для трансартериальной локорегионарной терапии лекарственно насыщаемыми микросферами для повышения эффективности и безопасности метода у пациентов с новообразованиями печени и женской репродуктивной системы. Оно включило результаты 212 операций трансартериального локорегионарного лечения лекарственно насыщаемыми микросферами, выполненных 75 пациентам с нерезектабельными новообразованиями печени и 100 женщинам с новообразованиями репродуктивной системы, осложненными кровотечением. Эмболизация новообразований печени выполнялась посегментарно, женской репродуктивной системы – с обеих сторон через ветви переднего ствола внутренней подвздошной артерии.

Пациенты с новообразованиями печени разделены на 2 группы: 65 – с метастатическим поражением (1 группа), 10 – с первичным поражением (2 группа). В 1 группе было выполнено 65 первичных ТЛЛНМ, 22 – повторных; во 2 группе – 10 первичных ТЛЛНМ, 5 – повторных.

Пациентки с новообразованиями репродуктивной системы также разделены на 2 группы: 80 женщин с первичным поражением (1 группа) и 20 женщин с рецидивным поражением (2 группа). В 1 группе было выполнено 80 первичных ТЛЛНМ, 2 повторных; во 2 группе 20 первичных ТЛЛНМ, 8 – повторных.

Решение о выполнении ТЛЛНМ принималось на междисциплинарном консилиуме. Пациенты подписывали добровольное информированное согласие на проведение процедуры. Трансартериальная локорегионарная терапия лекарственно насыщаемыми микросферами выполнялась в ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России» одним рентгенохирургом.

В первой части исследования анализировались диагностические параметры, объективно отражающие или влияющие на результаты ТЛЛНМ и касающиеся непосредственно новообразований.

Для этого в соответствии с методическими рекомендациями профессиональных сообществ были составлены базовые диагностические протоколы, куда вошли компьютерная томография с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансная томография с диффузионно-взвешенной импульсной последовательностью (ДВИ) и внутривенным контрастированием [109, 248, 276, 361].

Все пациенты включались в исследование со дня выполнения соответствующего базового протокола перед ТЛЛНМ. Критериями исключения были несоблюдение сроков контрольных исследований, предшествующее ТЛЛНМ воздействие на зону интереса партикулярным эмболизатом, эмульсией липиодола, предшествующая перевязка артерий малого таза у женщин с целью гемостаза.

В исследование пациентов с новообразованиями печени включены 105 КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием, 195 МРТ гепатобилиарной зоны с ДВИ и внутривенным контрастированием; выполнение минимального базового протокола требовалось не позднее 14 дней до ТЛЛНМ, через 8-9 недель и 16-17 недель после ТЛЛНМ.

Количество и сроки контрольных обследований, включенных в анализ, определялись клинической необходимостью и данными фирмы-производителя о фармакодинамике микросфер: цитостатик в очаге высвобождается 4 недели. Соответственно для печени первый контроль выполнялся через 8-9 недель, когда обычно оценивается эффект курса химиотерапии. После этого принималось решение о дальнейшей терапии и планировался следующий контроль через 16-17 недель. Поскольку у всех пациентов имелось нерезектабельное поражение печени, то вопрос о хирургическом лечении не рассматривался. Повторные ТЛЛНМ выполнялись у респондентов при прогрессировании процесса с циторедуктивной целью, при этом сохранялись те же сроки контрольных обследований.

По источникам вторичных новообразований печени 1 группа была разделена на подгруппы: метастатическое поражение при колоректальном раке (n=40, 62%), при нейроэндокринном раке (n=10, 15%), при аденокарциномах разных локализаций (n=15, 23%). У 30 (46%) больных печень была единственным пораженным органом-мишенью, у 35 (54%) – сочеталась с метастатическим поражением костей, легких, лимфоузлов, селезенки. У 42 (65%) пациентов первичный очаг удален, у 23 (35%) – не удален.

Пациенты с новообразованиями печени при колоректальном раке представлены двумя возрастными категориями: молодого и среднего возраста (n=19, 45%) и старшей возрастной группы (n=21, 55%). Большая часть имели новообразования T2-T3 стадий; преобладала ректосигмоидная локализация (n=25, 62%). При этом у половины больных поражение печени развилось сразу или в ближайший период с момента выявления первичного очага, у половины – от 6 мес. до 5 лет.

Пациенты с новообразованиями печени при нейроэндокринном раке представлены двумя возрастными категориями: молодого и среднего возраста (n=5, 50%) и старшей возрастной группы (n=5, 50%). Большая часть имели новообразования T2-T3 стадий; преобладали поражения тонкой кишки (n=4, 40%). При этом поражение печени развилось сразу или в ближайший период с момента выявления первичного очага у 40% больных (n=4), от 7 мес. до 5 лет – у 60% (n=6).

Подавляющее большинство пациентов с новообразованиями печени при аденокарциномах разных локализаций были из старшей возрастной группы (n=11, 73%), имели T2-T3 стадии. Первичная локализация представлена аденокарциномами, чаще всего встречающимися (молочная железа 34%, n=5), чаще всего дающими метастазы в печень (поджелудочная железа, желудок, по 13%, n=2), часто встречающимися, но реже дающими метастазы в печень (тело матки, 13%, n=2, простата 20%, n=3), редко встречающимися (гортаноглотка, 7%, n=1). При этом у всех больных поражение печени развилось спустя какое-то время с момента выявления первичного очага: в 53% – в первый год, в 47% – свыше 1 года.

Во 2 группе новообразования печени представлены гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) – 8 (80%) пациентов, внутривенной холангиокарциномой (ХК) – 2 (20%) пациента. Все пациенты мужчины, 60% – старше 60 лет. У 5 пациентов ГЦР развился на фоне цирроза печени, у 3 – печень цирротически не изменена. Внутривенная холангиокарцинома развилась на непораженной циррозом печени. Большая часть пациентов 2 группы имели T2–T3a стадии. 70% (n=7) ТЛЛНМ была выполнена сразу после установления диагноза, 30% (n=3) – при неэффективности терапии.

В исследование женщин с новообразованиями репродуктивной системы вошли 330 МРТ малого таза с ДВИ, 246 МРТ малого таза с внутривенным контрастированием; выполнение базового протокола требовалось не позднее 14 дней до ТЛЛНМ, далее через 2-3 недели после ТЛЛНМ и один контроль в сроки, определенные последующим лечением.

Показанием к первой ТЛЛНМ во всех случаях было кровотечение, и основная задача, которая решалась — это гемостаз. Первый контроль планировался через 14-21 день, т.к. в этот период требовалось принять решение о возможности хирургического или других вариантов специфического лечения. Гемостаз был достигнут у всех женщин к концу 1 суток, соматическое состояние стабилизировано; 54 женщины (54%) были прооперированы, остальным выполнялась химио-, лучевая, химиолучевая, иммунотерапия. Соответственно сроки выполнения и данные второго диагностического контроля различались.

Повторные ТЛЛНМ выполнялись при рецидиве новообразования, с имеющимся кровотечением или высоким риском профузного вагинального кровотечения, при этом сохранялись те же сроки контрольных обследований.

В 1 группе женщины с новообразованиями, представленными раком шейки матки, составили 61% (n=49); имелись две возрастные категории – молодого и среднего возраста (68%, n=33), старшей возрастной группы (32%, n=16). Это отражает два варианта патологии: 1) I патогенетический тип, возникающий в более молодом возрасте на фоне длительной гиперэстрогении и гиперплазии эндометрия; гиперэстрогении на фоне атрофии эндометрия. Гистологически 80% новообразований – плоскоклеточный рак, 20% – аденокарциномы. Преобладали местнораспространенные 1b-2a стадии (43%, n=21), на втором месте – 3c стадия с поражением регионарных лимфоузлов (22%, n=10).

Пациентки с новообразованиями, представленными раком тела матки, в 1 группе составили 28% (n=22); имелись две возрастные категории – женщины молодого и среднего возраста, старшей возрастной группы в равных соотношениях. Гистологически все новообразования – эндометриоидная аденокарцинома; в равной степени имелись 1a-1b и 2 стадии (по 41%, n=9). Верифицированное метастатическое поражение регионарных лимфоузлов было у 5 женщин.

Женщины с новообразованиями, представленными саркомами, в 1 группе составили 11% (n=9); все женщины молодого и среднего возраста. Гистологически новообразования являлись лейомиосаркомой (n=6), эндометриальной стромальной саркомой (n=3); в равной степени имелись 1-4 стадии.

Во 2 группе рецидивных новообразований преобладал рак шейки матки (50%, n=10); остальные – рак тела матки (20%, n=4), рак яичников (15%, n=3), саркома (15%, n=3). У 14 пациенток (70%) рецидив развился через 8-14 месяцев, у 6 (30%) – через 16-20 месяцев после окончания курса терапии. У 10 женщин (50%) матка с придатками оперативно удалены. Возрастные категории представлены женщинами молодого и среднего возраста, старшей возрастной группы (n=11, 55%,

n=9, 45% соответственно). У 8 женщин при первичном стадировании верифицировано метастатическое поражение регионарных лимфоузлов. У 8 женщин возник повторный рецидив через 8-11 месяцев после ТЛЛНМ1 и курсов химиотерапии, также осложненный кровотечением, что потребовало повторной процедуры ТЛЛНМ.

Таким образом, в представленное исследование вошли пациенты с новообразованиями разных локализаций, разных гистологических типов, с разным прогнозом выживаемости, на разных сроках заболевания. Такая гетерогенность обеих групп позволила понять результаты ТЛЛНМ и ее роль в схеме лечения без привязки к определенному гистологическому типу или срокам заболевания.

При анализе диагностических исследований у пациентов с новообразованиями печени методом сегментации рассчитывались следующие количественные показатели: общий объем новообразований, объем печени, затем вычислялся относительный объем пораженной паренхимы.

Поскольку часть пациентов до ТЛЛНМ получали комбинированную терапию с различной степенью эффективности, то для стандартизации дальнейшей оценки все очаги, сколько-нибудь накапливающие контрастный препарат (т.е. демонстрирующие метаболизм), причислялись к активным поражениям и включались в расчеты. Из анализа исключались только кисты и доброкачественные изменения, имеющие патогномичные диагностические признаки, либо о существовании которых было известно до выявления целевого заболевания.

Указанные выше количественные показатели рассчитывались для объективизации и стандартизации данных, поскольку варианты поражения были разнообразны. В группе с вторичными новообразованиями печени у пациентов отмечались множественные узлы и сливные инфильтраты в разном соотношении, вовлекающие обе (40 пациентов, 62%) или одну долю печени (25 пациентов, 38%). В группе с первичными новообразованиями печени также во всех случаях выявлялись множественные узлы и сливные инфильтраты, в разном соотношении, вовлекающие обе (7 пациентов, 70%) или одну долю печени (3 пациента, 30%).

У женщин с новообразованиями репродуктивной системы для количественной оценки анализировались все три размера (при этом учитывалось наибольшее измерение), рассчитывалась их сумма, а также методом сегментации вычислялся объем.

Это было сделано для объективизации и стандартизации данных, поскольку в группе с первичными новообразованиями в 60% случаев отмечался экспансивный рост, в 40% – инфильтративный, а в группе с рецидивными новообразованиями в 30% случаев – экспансивный рост, в 70% – инфильтративный. Также было различие по локализации основного очага: источником 64% (n=58) первичных новообразований была шейка матки, 28% (n=22) – тело матки; рецидивные новообразования в 55% (n=11) развились в области шейки матки или ее культи, в 20% (n=4) – области тела матки, в 25% (n=5) – в области влагалища или его культи.

В ходе дальнейшего анализа прежде всего проверялась возможность использовать шкалу RECIST 1.1, применяемую и для первичных, и для рецидивных, и для метастатических новообразований.

У пациентов с новообразованиями печени перед ТЛЛНМ в 65% случаев возможно было применение шкалы RECIST 1.1 для объективной оценки, поскольку часть очагов соответствовали критериям измеримых поражений; однако при прогрессировании в 75% случаев процесс попадал в категорию неизмеримых поражений из-за малых размеров свежих очагов. Поэтому помимо определения максимального диаметра самых крупных очагов (как требует RECIST 1.1) определялся суммарный объем новообразований, учитывающий все имеющиеся очаги, измеримые и неизмеримые.

У женщин с новообразованиями репродуктивной системы только 30% данных можно было объективно оценить по RECIST 1.1 (полностью соответствовали критериям измеримых поражений), 24% условно подходили для оценки (их форма могла отклоняться от сферической), 46% относились к неизмеримым поражениям (из-за инфильтративного типа роста). Поэтому помимо определения максимального диаметра (как требует RECIST 1.1) определялись все три размера новообразования и их сумма, а также методом сегментации

рассчитывался суммарный объем для поиска критериев объективной оценки результатов ТЛЛНМ.

После двух контролей ТЛЛНМ1 в группе вторичного поражения печени имелось 14 нереспондентов (21%) с прогрессированием неопластического процесса, и 51 респондент (79%).

Среди респондентов при всех гистологических типах новообразований печени в большинстве случаев фиксировалось постепенное уменьшение объема поражения к 16 неделям после ТЛЛНМ1. При этом у 5 пациентов (8%) отмечался полный регресс очагов. В то же время линейная регрессия показала отсутствие взаимосвязи между исходным объемом пораженной паренхимы печени, динамикой изменения суммарного объема новообразований и временем до прогрессии по печени.

При повторных ТЛЛНМ прогрессирование шло за счет свежих очагов до 1 см диаметром и только в 25% сочеталось с увеличением существующих очагов. Результат повторных ТЛЛНМ во всех случаях выражался в уменьшении объема новообразований, у 3 больных – с достижением полного регресса. С другой стороны, при повторных ТЛЛНМ исходный объем новообразований был меньше во всех гистологических подгруппах, но время без прогрессии по печени сокращалось по сравнению с ТЛЛНМ1.

В группе первичных новообразований печени отмечалось постепенное уменьшение объема поражения в течение 16 недель после ТЛЛНМ, более выраженное при холангиокарциноме, при этом ни у одного пациента полного регресса не достигнуто, но и прогрессирования не было. Так же не было взаимосвязей между исходным объемом пораженной паренхимы печени, динамикой изменения суммарного объема и временем до прогрессии, оцененных с помощью линейной регрессии.

Результат повторных ТЛЛНМ выражался в уменьшении суммарного объема новообразований, без достижения полного регресса; при этом исходный объем был меньше, но время без прогрессии сокращалось.

Диагностическая и ангиографическая картина внутренней структуры вторичных и первичных новообразований печени была гетерогенной, зависела от их формы (узлы или инфильтраты), локализации (центрально или подкапсульно), размеров.

В частности, очаги до 0,5см размером выявлялись только на МРТ в режиме диффузионно-взвешенной импульсной последовательности, практически не визуализируются на других программах или КТ, были ангиографически «немые».

Особенностью очагов до 1см диаметром был эффект псевдопрогрессии на КТ: через 8 недель в артериальную фазу после ТЛЛНМ появлялось их гиперинтенсивное контрастирование, хотя на нулевом контроле они вообще не были видны. При сопоставлении с МРТ в таких очагах происходили кровоизлияния разной степени выраженности.

Особенностью очагов (первичных и метастатических) 1-3см и свыше 3см диаметром была гетерогенная ангиографическая картина: часть демонстрировала контрастирование паренхимы, у части выявлялась сеть перекалиброванных сосудов, часть деформировала ангиоархитектонику печени, часть была «немой». Причем эти признаки могли присутствовать у одного и того же пациента. По диагностическим данным такие очаги постепенно подвергались кистозной трансформации, нередко проходя через стадию некроза и кровоизлияния, либо практически не изменялись при динамическом наблюдении.

Центрально расположенные узлы свыше 3 см диаметром у 7 пациентов привели к окклюзии сегментарной артерии, что фиксировалось на ангиографии. На КТ и МРТ в пораженном сегменте выявлялась клиновидная зона измененного контрастирования с ограничением диффузии. После ТЛЛНМ в случае уменьшения узлов по данным ангиографии кровоснабжение паренхимы частично восстанавливалось за счет коллатералей из смежных отделов, степень аномального клиновидного контрастирования на КТ и МРТ уменьшалась, но ограничение диффузии сохранялось в течение всего периода наблюдения (6 мес. - 2 года).

У 5 пациентов из 1 группы при быстром регрессе очагов свыше 3см в перифокальной паренхиме печени через 8 недель на КТ и МРТ появилась обширная

зона повышенного контрастирования, имитируя псевдопрогрессию. Однако такие изменения печени никогда не сопровождались ограничением диффузии и исчезали в течение 4-6 месяцев.

Таким образом, результат ТЛЛНМ при лечении первичных и вторичных новообразований печени выражается в уменьшении объема поражения, в то же время полный регресс очагов достигается в небольшом проценте случаев; при повторных ТЛЛНМ время без прогрессии по печени сокращается. Качественные показатели новообразований гетерогенные, поэтому не подходят для стандартизированной оценки терапевтического эффекта. Однако они доказали, что ТЛЛНМ является источником артефактов, как со стороны очагов, проходящих через стадию кровоизлияний, так и за счет реактивных изменений паренхимы печени на фоне быстрого регресса крупных новообразований.

Особую роль сыграл преморбидный фон: узлы гепатоцеллюлярного рака (ГЦР), развившиеся в непораженной циррозом печени, были окружены множественными артериовенозными перетоками. Это потребовало применения микрокатетерной техники во время ТЛЛНМ, чтобы пройти за зону патологических шунтов и не допустить нецелевого распространения лекарственно насыщаемых микросфер. В узлах ГЦР, возникших в цирротической печени, артериовенозные шунты присутствовали внутри них, постепенно раскрываясь в процессе закрытия афферентных сосудов, что требовало более частых ангиографических контролей во время ТЛЛНМ для профилактики нецелевой эмболизации.

При анализе количественных показателей новообразований женской репродуктивной системы (сумма трех размеров и объем) увеличения их на первом контроле после ТЛЛНМ не наблюдалось, но и полного регресса тоже не было. При этом резкое изменение одного размера остаточного очага не совпадало с динамикой суммы размеров, приводя к завышению степени регресса. Инфильтративные новообразования отвечали на ТЛЛНМ прежде всего уменьшением циркулярных границ, в меньшей степени – протяженности, у экспансивных – сокращение всех трех размеров шло достаточно пропорционально.

Методом линейной регрессии было установлено, что изменение суммы размеров и объема новообразований женской репродуктивной системы взаимосвязаны, таким образом оба эти показателя подходят для оценки терапевтического эффекта ТЛЛНМ.

Однако основной задачей, которая ставилась перед ТЛЛНМ, был гемостаз. Прямые признаки источника кровотечения в виде экстравазации контрастного препарата наблюдались только в 1 случае; во всех остальных ситуациях прямых ангиографических признаков источника кровотечения не отмечалось, поэтому микросферами последовательно обрабатывались все афферентные сосуды. Это позволило изучить особенности кровоснабжения новообразований.

Соответственно бассейнам кровоснабжения было выделено 3 этажа поражения органов женской репродуктивной системы: верхний этаж, (включает тело, шейку матки, своды и верхнюю треть влагалища), средний этаж (включает среднюю треть влагалища), нижний этаж (включает нижнюю треть влагалища).

В 1 группе у 12 женщин (15%) новообразование локализовалось только в верхнем этаже малого таза, по циркулярным границам не выходя за пределы шейки и тела матки; по данным ангиографии источниками афферентов являлись исключительно маточные артерии.

При инвазии переднего параметрия (54%, n=43) имелись дополнительные афференты из верхней пузырной артерии. При наличии сомнительной инвазии (20%, n=16), т.е. измененном МР-сигнале на T2 от переднего параметрия, но без ограничения диффузии, в половине случаев также присутствовали афференты из верхней пузырной артерии.

При метастатическом поражении придатков (11%, n=9) определялись афференты из яичниковых артерий, а также разветвленная сеть маточно-яичниковых анастомозов. При переходе процесса на средний этаж малого таза (6%, n=5) источниками афферентов дополнительно выступали нижняя пузырная и запирающая артерии. При вовлечении боковых стенок или мышц малого таза (9%, n=7) в процесс включались подвздошно-поясничная, внутренняя половая, запирающая артерии, передний ствол внутренней подвздошной артерии. В норме

указанные сосуды не участвуют в кровоснабжении органов женской репродуктивной системы, анатомически являются изолированными артериальными бассейнами со своими целевыми зонами.

Сопоставив данные предоперационной МРТ с патоморфологическим стадированием, выполненным прооперированным женщинам (54%, n=54), было выявлено следующее: при раке шейки матки преобладали МР-стадии ПА1-ПВ (63%, n=31), а при патоморфологическом исследовании – IB-ПА (43%, n=21), при раке тела матки преобладали МР-стадии IB и II (22%, n=5, 50%, n=11 соответственно), а при патоморфологическом исследовании – IA-IB и II стадий (по 41%, n=9), при саркомах имелись МР-стадии ПА-III (55%, n=5, 45%, n=4 соответственно), а при патоморфологическом исследовании в равной степени присутствовали I-III стадии (по 22%, n=2).

Из этого сделаны выводы, что учет локализации новообразований по этажам малого таза и циркулярным границам, воздействие на все афферентные сосуды, а не только на бассейн маточных артерий, привели к тому, что патоморфологические стадии в ряде случаев оказались ниже, чем дооперационное МР-стадирование, при этом гемостаз был достигнут к концу 1 суток после ТЛЛНМ.

Вероятно, в этом кроется причина расхождения со схожими научными исследованиями российских коллег (Ш. Г. Парсян, 2020) [79]. Сравнивая результаты химиоинфузии и химиоэмболизации микросферами при раке шейки матки, автор отмечает меньшее количество прооперированных больных в группе химиоэмболизаций за счет недостаточного регресса инфильтрации параметриев (46,4% против 69%), достижение гемостаза только к 3-4 дню после эмболизации. При этом указывается, что вмешательства осуществлялись исключительно в бассейне маточных артерий.

При анализе особенностей кровоснабжения рецидивных новообразований в текущем исследовании имелись две клинические ситуации: 10 пациенток с сохраненной маткой, 10 женщин с удаленной маткой.

При сохраненной матке источники афферентов были как в 1 группе, с теми же закономерностями локализации по этажам малого таза и циркулярным

границам. При удаленной матке доминантным бассейном становились запирающая и верхняя пузырная артерии. Если процесс достигал боковых стенок малого таза ($n=3$), дополнительные афференты отходили от подвздошно-поясничной артерии.

При возникновении повторного рецидива (2 женщины 1 группы, 8 женщин 2 группы) все источники афферентов также зависели от локализации по этажам малого таза и циркулярным границам, однако сами афференты были вновь образованные.

Таким образом, особенности новообразований малого таза состоят в вовлечении не только маточных артерий, но и других артериальных бассейнов, в норме не участвующих в кровоснабжении органов женской репродуктивной системы, что следует учитывать для повышения эффективности метода и достижения надежного гемостаза.

Еще одним фактором, который мог снизить результативность ТЛЛНМ, стала сопутствующая доброкачественная патология. Миомы матки, встретившиеся у 57 женщин, ангиографически имели гораздо большую емкость сосудистого русла, чем афферентные сосуды. Это потребовало изменения хода операции – предварительного закрытия перифиброидного сплетения миом партикулярным эмболизатом, и только после этого обработка афферентных сосудов микросферами. После ТЛЛНМ миомы уменьшались в размерах, меняли МР-сигнал, у 3 пациенток исчезли совсем.

Полученные данные подчеркивают важность тщательного предоперационного планирования ТЛЛНМ, основанного на выявленных особенностях кровоснабжения новообразований женской репродуктивной системы и сопутствующей доброкачественной патологии для достижения хорошего клинического результата.

В то же время не следует переоценивать возможности ТЛЛНМ. Как показал анализ МР-кривых «интенсивность сигнала – время», в остаточных новообразованиях женской репродуктивной системы, несмотря на уменьшение размеров, при любом типе роста сохранялся тот же тип накопления контрастного

препарата, что и до ТЛЛНМ, только в участках некроза демонстрируя парадоксальное контрастирование. Остаточные очаги ограничивали диффузию, как и до ТЛЛНМ, при этом измеряемый коэффициент диффузии после операции во всех случаях находился ниже порога $1 \cdot 10^{-3}$ мм²/с (0,8 [0,7; 0,9] для первичных новообразований; 0,87 [0,75; 0,9] для рецидивных).

Возможно, это связано с коротким временным интервалом (14-21 день); однако в исследовании не ставилась цель изменить схему лечения за счет включения ТЛЛНМ, поэтому пациентки после стабилизации соматического состояния получили дальнейшую терапию в утвержденном стандартами объеме.

В конце первого этапа работы были сделаны выводы, что объективными критериями, которые следует применять для оценки результатов ТЛЛНМ, являются изменение суммарного объема новообразований печени, изменение суммарного объема или суммы трех максимальных размеров новообразований женской репродуктивной системы. При этом полный регресс новообразований достигается только в единичных случаях, не исключает рецидива. При повторных ТЛЛНМ время без прогрессирования сокращается и для вторичных, и для первичных новообразований печени.

Качественные критерии новообразований гетерогенны, поэтому не подходят для объективной оценки. При этом следует учесть, что в печени ТЛЛНМ является источником артефактов, особенно для компьютерной томографии, зависящей от интенсивности накопления контрастирующего агента. В случае новообразований женской репродуктивной системы для получения хорошего клинического результата требуется учитывать особенности кровоснабжения и наличие миом матки, планируя ход ТЛЛНМ под соответствующую ситуацию.

Во второй части исследования изучались состоявшиеся и предотвращенные хирургические осложнения, анализировались их причины и факторы риска.

При лечении новообразований печени выделены 3 категории осложнений: со стороны очага, со стороны печени, со стороны смежных органов.

Осложнения со стороны очага встретились в 3% (n=3) от общего количества ТЛЛНМ, развились в узлах более 3 см диаметром и заключались в формировании

ложной аневризмы в структуре некротизирующейся ткани. Они не отразились на соматическом состоянии, однако стали источником рецидивирующих кровоизлияний в очаге, что было зафиксировано на контрольных диагностических исследованиях.

Более серьёзную ситуацию создали осложнения со стороны печени (3%, n=3), связанные с реакцией билиарного дерева и потребовавшие специфического лечения. Начавшись с локального расширения желчных протоков в первые сутки после ТЛЛНМ, процесс за 2 недели принял полисегментарный характер с формированием внутripеченочных билом. Через 3-4 недели у 1 пациента появились поддиафрагмальные скопления жидкости и выпот в плевральной полости, у второго – множественные абсцессы печени, у третьего – некроз перидуктальной паренхимы печени.

У всех пациентов были метастазы колоректального рака, установлены стенты в холедохе из-за билиарной гипертензии. У двух пациентов ранее выполнялась атипичная резекция печени; у двух пациентов новообразования имели инфильтративный характер роста вдоль сосудов и желчных протоков. Трансартериальная операция проводилась с использованием микрокатетерной техники, при этом у двух пациентов осложнения развились после ТЛЛНМ1, у одного – после ТЛЛНМ2.

В представленном исследовании 7 пациентам с новообразованиями печени выполнялась пластика желчных протоков, при этом осложнения развились только у пациентов со стентированием холедоха из-за билиарной гипертензии. У 3 больных была резекция печени в анамнезе, без стентирования холедоха, и осложнений после ТЛЛНМ не отмечалось. У 2 пациентов холангиокарцинома имела инфильтративный характер роста, при этом осложнений не зафиксировано; в других гистологических типах новообразований инфильтративного роста не выявлялось.

Таким образом, стентирование холедоха как показатель имеющегося неблагоприятия со стороны желчных протоков, инфильтративный характер роста

метастазов колоректального рака предрасполагают к развитию осложнений со стороны билиарного дерева, при этом сами осложнения имеют стадийность.

Со стороны смежных органов наиболее частым осложнением стала реакция желчного пузыря, встретившаяся в 23% случаев. Первым ее проявлением было неоднородное утолщение и слоистость стенки, выявляемое на КТ и МРТ через 8 недель после ТЛЛНМ; на соматическом состоянии это не отражалось. При втором контроле, а также динамическом наблюдении через 6-10 мес. у половины пациентов появились мелкие конкременты в просвете и ограниченные жидкостные скопления в области дна желчного пузыря.

У 11 пациентов в течение первого года после ТЛЛНМ появились мелкие конкременты в желчном пузыре без изменения его стенок, что было зафиксировано на КТ и МРТ. При этом у 21 пациента с имеющимися конкрементами желчного пузыря до ТЛЛНМ изменения состояния в динамике не отмечалось.

Особенностей сосудистой анатомии или расположения желчного пузыря выявлено не было, однако высокая частота патологии явно указывает на ТЛЛНМ как первопричину этих отсроченных изменений. Экстренного хирургического лечения ни в одном случае не потребовалось.

Это не противоречит данным проводимых ранее научных исследований. S. Phongkitkarun (2005) указывает, что патология желчных протоков после неселективной внутриартериальной химиоинфузии развивается в 57%, причем выявляется через 1–12 месяцев после лечения [292]. Реакция желчного пузыря, а не желчных протоков, в настоящем исследовании вероятнее всего связана с суперселективной доставкой микросфер к целевому очагу, что, однако не исключает отсроченных побочных эффектов.

У 1 пациента через 2 дня после ТЛЛНМ развился отечный панкреатит, у 1 через 14 дней – острый интерстициальный панкреатит. В обоих случаях потребовалась консервативная терапия. При сопоставлении с ангиографией сосудистая анатомия чревного ствола и его ветвей была типичная, в процессе ТЛЛНМ изменений контрастирования в бассейне левой желудочной артерии не отмечалось, операция выполнялась через микрокатетер.

У 1 пациента при введении катетера 5Fr развился спазм и спиралевидная диссекция правой печеночной артерии, и ТЛЛНМ выполнена не была; однако через 8 нед. на МРТ зафиксирована псевдокиста головки поджелудочной железы. Изменений сосудистой стенки при использовании микрокатетеров 2,2-2,5Fr не было.

Таким образом, каких-то определенных факторов риска для панкреатита не установлено, однако изменения поджелудочной железы после перенесенного спазма печеночной артерии косвенно могут указывать на сосудистый генез патологии, что, вероятно, следует учесть при подборе терапии. В то же время единственной причиной изменений самой сосудистой стенки стало использование катетера 5 Fr.

При лечении новообразований женской репродуктивной системы осложнения разбились на две категории: связанные с анатомическими особенностями и с неопластическим процессом.

У 7 женщин развилась нецелевая эмболизация яичников, что было зафиксировано на первом МР-контроле после ТЛЛНМ и подтверждено после гистерэктомии. Причинами таких осложнений стали гипертрофия яичниковой артерии при аномальном положении матки и сеть маточно-яичниковых анастомозов, в том числе на фоне миомы и патологической инвазии. На соматическом состоянии это не отразилось, однако МР-картина была схожа с метастатическим поражением.

При наличии дополнительной петли сигмовидной кишки между маткой и прямой кишкой (анатомическая особенность), инвазии прямой и сигмовидной кишки, карциноматозе тазовой брюшины в процессе закрытия афферентных сосудов на контрольной ангиографии был зафиксирован заброс контрастного препарата в ветви нижней брыжеечной артерии и введение микросфер остановлено. При выполнении второго и последующих МР-контролей изменений органов малого таза в зоне операции, органов брюшной полости на удалении от операционной зоны выявлено не было, т.е. потенциально возможная нецелевая эмболизация была предотвращена своевременной остановкой введения микросфер.

У 3 женщин с обширной инвазией мочевого пузыря через 21 день после ТЛЛНМ сформировались пузырно-влагалищные свищи на фоне распада очага, потребовавшие консервативной терапии и организовавшиеся ко второму контролю через 1,5 месяца.

Буллезный отек слизистой оболочки мочевого пузыря до ТЛЛНМ или возникший после нее не привел к развитию хирургических осложнений, даже при работе в бассейне пузырных артерий, а также не усугубился при последующем лечении, что было подтверждено данными второго и дальнейших МР-контролей.

Таким образом, факторами риска по развитию хирургических осложнений при новообразованиях женской репродуктивной системы стали особенности анатомии и местнораспространенные стадии поражения.

В конце второго этапа работы были сделаны выводы, что ТЛЛНМ имеет свои осложнения, связанные с анатомическими особенностями целевой зоны, техникой операции, проявлениями неопластического процесса. Ситуации, потребовавшие специфического лечения, возникали редко и проявлялись в первые 2 недели после ТЛЛНМ; часть нежелательных эффектов можно предотвратить, сформировав группы риска.

Обобщая результаты исследования, трансартериальное локорегионарное лечение новообразований лекарственно насыщаемыми микросферами существенно расширяет возможности в терапии новообразований печени и женской репродуктивной системы. Количество респондентов ТЛЛНМ (полный ответ, частичный ответ, стабилизация) при новообразованиях печени составило 88% от общего количества операций, при новообразованиях женской репродуктивной системы – 100%. Количество осложнений, потребовавших специфического лечения, составило 5% от общего количества операций при новообразованиях печени, 3% – при новообразованиях женской репродуктивной системы.

Разработанный в ходе исследования алгоритм анализа диагностических данных, основанный на понимании технических моментов операции, особенностей новообразований, источников потенциальных ошибок, позволяет спланировать ход

ТЛЛНМ для достижения хорошего клинического эффекта, правильно оценить ее результат, повысить безопасность путем формирования групп риска и своевременной диагностики возникающих осложнений.

ВЫВОДЫ

1. Количественные параметры лучевой семиотики подходят для объективной оценки результатов трансартериального локорегионарного лечения лекарственно насыщаемыми микросферами.

Количественным параметром, отражающим результаты лечения у пациентов с новообразованиями печени, является уменьшение суммарного объема изменений. Количественными параметрами, отражающими результаты лечения у женщин с новообразованиями репродуктивной системы, являются уменьшение суммарного объема изменений и суммы трех максимальных размеров.

2. Качественные параметры лучевой семиотики не подходят для объективной оценки результатов трансартериального локорегионарного лечения лекарственно насыщаемыми микросферами.

При новообразованиях печени диагностические признаки гетерогенны, зависят от размеров и локализации изменений. При новообразованиях женской репродуктивной системы остаточный очаг демонстрирует те же признаки метаболизма и измеряемого коэффициента диффузии, что были исходно, несмотря на изменения количественных параметров.

3. Необходимость предоперационного планирования на основе диагностических методов является фактором, влияющим на эффективность трансартериального локорегионарного лечения лекарственно насыщаемыми микросферами.

При новообразованиях печени часть изменений являются ангиографически «немыми», визуализируются только на КТ или МРТ, что требует посегментарного планирования операции. При новообразованиях малого таза требуется спрогнозировать целевые бассейны для закрытия всех афферентных сосудов, а также внести изменения в ход операции при наличии миом матки.

4. Трансартериальное локорегионарное лечение лекарственно насыщаемыми микросферами является источником артефактов для диагностических методов.

Кровоизлияния в очагах, реактивные изменения паренхимы печени на фоне быстрого регресса новообразований могут создавать эффект псевдопрогрессии. Изменения яичников в результате нецелевой эмболизации, выявляемые на МРТ, похожи на метастатическое поражение и могут стать причиной ошибочного заключения.

5. Особенности хирургической техники трансартериального локорегионарного лечения лекарственно насыщаемыми микросферами являются эндоваскулярный доступ и применение эмболизирующего материала; каждый компонент по-своему влияет на лучевую семиотику.

Инструментарий для эндоваскулярного доступа может повреждать сосудистую стенку, а эмболизирующий материал – приводить к некрозу, кровоизлияниям в очаге, нецелевой эмболизации, что выявляется с помощью диагностических методов, требует междисциплинарной оценки.

6. Трансартериальное локорегионарное лечение лекарственно насыщаемыми микросферами имеет ближайшие и отсроченные хирургические осложнения, которые выявляются с помощью КТ и МРТ.

При лечении новообразований печени самым тяжелым осложнением является патология желчных протоков, на которую приходится 3% от общего числа операций; она проявляется в первые дни после операции, имеет стадийность и требует специфического лечения; в группе риска – пациенты с неблагоприятным течением желчных протоков, потребовавшим стентирования. Панкреатит (2% от общего числа операций) развивается в первые недели, без явных факторов риска, требует специфического лечения. Самое частое осложнение (23% от общего числа операций) – холецистит, развивается отсрочено через несколько месяцев, без явных факторов риска, не влияет на соматическое состояние пациентов, не требуют специфической терапии.

При лечении новообразований женской репродуктивной системы самыми тяжелыми осложнениями являются пузырно-влагалищные свищи (3% от общего числа операций), развивающиеся в первые недели на фоне местнораспространенного поражения, требующие специфической терапии; самыми частыми – нецелевая эмболизация яичников (6% от общего числа операций), развивающиеся в первые недели на фоне особенностей сосудистой анатомии, не влияющие на соматическое состояние и не требующие специфической терапии. Нецелевую эмболизацию органов брюшной полости следует предотвращать, сформировав группы риска по особенностям анатомии и распространения поражений.

7. Стандартизированный алгоритм анализа диагностических данных для трансартериального локорегионарного лечения лекарственно насыщаемыми микросферами включает: а) расчёт количественных параметров лучевой семиотики для последующей оценки результатов операции; б) анализ качественных параметров лучевой семиотики, позволяющих спланировать ход операции; в) анализ диагностических параметров, указывающих на факторы риска по развитию хирургических осложнений; г) анализ диагностических параметров, указывающих на развитие хирургических осложнений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки лучевой семиотики результатов трансартериального локорегионарного лечения лекарственно насыщаемыми микросферами достаточно использовать базовые диагностические протоколы и базовые возможности рабочей станции томографа.

2. Для повышения эффективности и безопасности трансартериального локорегионарного лечения лекарственно насыщаемыми микросферами требуется предоперационное планирование на основе диагностических методов.

3. Трансартериальное локорегионарное лечение лекарственно насыщаемыми микросферами расширяет лечебные опции: при нерезектабельном поражении печени должно использоваться в качестве паллиативного метода или в составе комбинированной терапии; при новообразованиях женской репродуктивной системы, осложненных кровотечением, позволяет достичь гемостаза без прогрессии заболевания, не повышает риски побочных эффектов для других методов лечения.

4. Часть нежелательных побочных эффектов трансартериального локорегионарного лечения лекарственно насыщаемыми микросферами следует предотвращать путем формирования групп риска.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- HU – Hounsfield unit, единица Хаунсфилда. Показатель рентгеновской плотности при компьютерной томографии
- FIGO - International Federation of Gynaecology and Obstetrics, Международная ассоциация акушеров-гинекологов
- ESMO - The European Society for Medical Oncology, Европейское общество медицинской онкологии
- ESUR - European Society of Urogenital Radiology, Европейское общество урогенитальной радиологии
- LI-RADS - Liver Imaging Reporting and Data System. Система для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований печени
- MIP – Maximum Intensity Projection, проекция максимальной интенсивности
- RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, критерии ответа солидных опухолей
- WHO – World Health Organization, Всемирная организация здравоохранения
- A-B – артериовенозный
- ВИ – взвешенное изображение
- ГИСО – гастроинтестинальные стромальные опухоли
- ГЦР – гепатоцеллюлярная карцинома, гепатоцеллюлярный рак
- ДВИ – диффузионно–взвешенное изображение
- ИКД– измеряемый коэффициент диффузии
- КТ – компьютерная томография
- ЛНМ - лекарственно насыщаемая микросфера
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МРХПГ - магнитно-резонансная холангиопанкреатография
- НЭО – нейроэндокринные опухоли
- ПВА – поливинилалкоголь
- СНД – сумма наибольших диаметров
- СПД – сумма произведений диаметров
- ТАХЭ – трансартериальная химиоэмболизация
- ТЛЛНМ - трансартериальное локорегионарное лечение лекарственно насыщаемыми микросферами
- ЭМА - эмболизация маточных артерий

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулракеб, А. Р. Обзор методов сегментации опухолей на МРТ–изображениях головного мозга. / А.Р. Абдулракеб, Л.Т. Сушкова, Н.А. Лазовская. // Прикаспийский журнал: управление и высокие технологии. – 2015. – №1 (29). – С. 122-138.
2. Аксенова, В. Б. Эффективность эмболизации маточных артерий у пациенток с миомой матки в отдаленном периоде: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.00.01 / Аксенова Виктория Борисовна; [Место защиты: государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет»]. – Москва, 2011. – 139 с.
3. Алиев, В. А. Тактика «сначала печень» при лечении пациентов с синхронными метастазами рака прямой кишки в печени. / В.А. Алиев, З.А. Дудаев, З.З. Мамедли [и др.] // Тазовая хирургия и онкология. – 2020. – №10 (1). – С. 50-55.
4. Арутюнянц, Д. Э. Определение функции печени с помощью магнитно–резонансной томографии. / Д. Э. Арутюнянц, В. В. Ховрин, Т. Н. Галян, А. С. Куличкин, Н. С. Тарба, А. В. Филин, А. В. Метелин. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2021. – №6 (2). – С. 89-94. DOI: 10.17116/hirurgia202106289.
5. Ассоциация онкологов России, Междисциплинарное общество специалистов по опухолям печени, Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общероссийская общественная организация содействия развитию лучевой диагностики и терапии «Российское общество рентгенологов и радиологов». Рак прямой кишки. // Клинические рекомендации РФ – 2022.
6. Ассоциация онкологов России, Междисциплинарное общество специалистов по опухолям печени, Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общероссийская общественная организация содействия развитию лучевой диагностики и терапии «Российское общество рентгенологов и радиологов». Злокачественное новообразование ободочной кишки. // Клинические рекомендации РФ – 2022.

7. Ассоциация онкологов России, Междисциплинарное общество специалистов по опухолям печени, Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общероссийская общественная организация содействия развитию лучевой диагностики и терапии «Российское общество рентгенологов и радиологов». Рак печени (гепатоцеллюлярный). // Клинические рекомендации РФ – 2022.

8. Ахаладзе, Д.Г. Внутривенная холангиокарцинома с инвазией в сосуды: оправдано ли хирургическое лечение? / Д. Г. Ахаладзе, Р. Б. Алиханов., М. Г. Ефанов, П. П. Ким, И. В. Казаков, А. Н. Ванькович, О. В. Мелехина, Ю. В. Кулезнева, В. В. Цвиркун. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – №6. – С. 49-57.

9. Бабаева, Н. А. Роль селективной химиоэмболизации маточных артерий в комплексном лечении местнораспространенного рака шейки матки. / Н. А. Бабаева, И. Б. Антонова, О. И. Алешикова, С. В. Ивашина, Л. А. Ашрафян, Д. Л. Оводенко. // Доктор.Ру. – 2018. – №2 (146). – С. 20–25.

10. Бабаева, Н. А. Роль химиоэмболизации маточных артерий в лечении местнораспространенного рака шейки матки: аналитический обзор. / Н. А. Бабаева, Л. А. Ашрафян, И. Б. Антонова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 1. – С. 16–21.

11. Белоусова, Е. Л. Возможности магнитно–резонансной томографии в дифференциальной диагностике очаговых образований печени. / Е. Л. Белоусова, Г. Г. Кармазановский., В. А. Кубышкин, А. В. Чжао, В. А. Вишневский, Н. А. Карельская, П. И. Давыденко. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2015. – №7. – С. 78-84. DOI.: 10.17116/hirurgia2015778–84.

12. Берген, Т. А. Систематизация протокола магнитно–резонансной томографии у женщин с первично–выявленными злокачественными новообразованиями органов таза. / Т. А. Берген, В. А. Фокин, Г. Е. Труфанов. // Лучевая диагностика и терапия. – 2019. – № 4 (10). – С. 41–48.

13. Берлев, И. В. Рак шейки матки / под ред. И. В. Берлева, А. Ф. Урманчевой. // Санкт-Петербург: Эко-Вектор, – 2018. – С. 408.

14. Бесаев, А. А. КТ и МРТ в дифференциальной диагностике образований печени. / А. А. Бесаев, А. В. Хасигов, З. Р. Созаонти, И. Х. Мильдзихова. // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2017. – Т.11, № S2. – С. 52–54.
15. Бобров, Б. Ю. Применение эмболизации маточных артерий при акушерской патологии. / Б. Ю. Бобров, С. А. Капранов, М. А. Курцер, И. А. Краснова, А. А. Алиева, В. Б. Аксенова, Д. Г. Арютин. // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2008. – № 14. – С. 20–21.
16. Бобров, Б. Ю. Эмболизация маточных артерий: современный взгляд на проблему. Часть II: методические аспекты. / Б. Ю. Бобров, С. А. Капранов, В. Г. Бреусенко, Ю. Э. Доброхотова, И. А. Краснова, В. Б. Аксенова, Д. Г. Арютин. // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2007. – Том 1, № 2. – С. 56-70.
17. Болوماتов, Н. В. Классификация эмболизирующих агентов. / Н. В. Болوماتов. // Вестник Национального медико–хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2020. – Т. 15, № 3(2). – С. 133–135.
18. Бочарникова, Н.Б. Методы остановки кровотечения из опухоли шейки матки (обзор литературы) / Н.Б. Бочарникова, А.В. Важенин, Т.А. Васильева // Сибирский онкологический журнал – 2010. – Т. 38, № 2. – С. 72-76.
19. Бредер, В. В. Практические рекомендации по лекарственному лечению билиарного рака. / В. В. Бредер, И .С. Базин, В. Ю. Косырев, Е. В. Ледин. // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. – 2021. – №11. – С 26.
20. Бреусенко, В. Г. Спорные вопросы ЭМА при миоме матки / В. Г. Бреусенко. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т.4, №4. – С. 44–48.
21. Важенин, А. В. Показания к применению рентгеноэндоваскулярных вмешательств в комбинированном лечении рака шейки матки, осложненном кровотечением. / А. В. Важенин, Ф. Х. Налгиева, Н. А. Шаназаров // Медицинская наука и образование Урала. – 2012. – № 2. – С. 17.

22. Винокуров, В. Л. Практическая онкология: руководство для врачей / В. Л. Винокуров и др.; под ред. А. М. Гранова, В. Л. Винокурова. – Санкт-Петербург: ФОЛИАНТ, 2012. – С. 320.
23. Гительзон, Д. Г. Основы химиоэмболизации (обзор литературы). / Д. Г. Гительзон, Д. А. Рогов, А. Э. Васильев, Е. А. Гительзон. // Вестник РУДН. – 2017. – 21 № 2. – С. 194–204. DOI: 10.22363/231302452017212194204
24. Гонсалес, Р. Цифровая обработка изображений. / Р. Гонсалес, Р. Вудс. Издание 3–е, исправленное и дополненное. – Москва: Техносфера. – 2012. – 1104 с. ISBN 978–5–94836–331–8.
25. Гранов, А. М. Интервенционная радиология в онкологии (пути развития и технологии): научно–практическое издание. 2–е изд. / Ред. А. М. Гранов, М. И. Давыдов. – Санкт-Петербург: ФОЛИАНТ, 2013. – 342с.
26. Гранов, А.М. Эндovasкулярная хирургия печени / А. М. Гранов, А. Е. Борисов. // Ленинград: Медицина – 1986. –224с.
27. Грицай, А. Н. Саркомы шейки матки (обзор литературы). / А. Н. Грицай, С. А. Швачко, Н. И. Лазарева [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2013.– № 1(2). – С. 67-71.
28. Гришечкина, И. А. Актуальные аспекты диагностики внутрипеченочной холангиокарциномы. / И. А. Гришечкина, И. А. Викторова, Д. И. Трухан, Н. А. Кондратьева. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 11(1) – С. 61–65.
29. Гришин, И. И. Успешное проведение беременности и родов у пациентки после эмболизации маточных артерий (клиническое наблюдение). / И. И. Гришин, С. Ж. Данелян, Е. И. Боровкова, В. А. Рощина. // РМЖ. – 2019. – №2(2). – С. 148-150.
30. Гурмиков, Б. Н. Внутрипеченочный холангиоцеллюлярный рак: диагностика и лечение. / Б. Н. Гурмиков., Ю. А. Коваленко., В. А. Вишнеvский., А. В. Чжао. // Анналы хирургической гепатологии. – 2018. – №23 (4). – С. 108–117. DOI: 10.16931/1995–5464.20184108–117.

31. Гурмиков, Б. Н. Молекулярно–генетические аспекты внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака: обзор литературы. / Гурмиков Б. Н., Коваленко Ю. А., Вишневский В. А., Чжао А. В. // Успехи молекулярной онкологии – 2019. – №6 (1). – С. 37-43. DOI: 10.17650/2313–805X–2019–6–1–37–43.

32. Данилов, В.В. Методы и алгоритмы сегментации медицинских изображений на основе машинного обучения: автореферат диссертации ... кандидата технических наук: 05.13.01. / Данилов Вячеслав Владимирович; [Место защиты: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»]. – Томск, 2020. – 24 с.

33. Доброхотова, Ю. Э. Эмболизация маточных артерий в акушерстве и гинекологии. / Ю. Э. Доброхотова, И. Г. Кнышева, А. С. Хачатрян, И. И. Гришин. // Российский медицинский журнал. – 2014. – №1. – С. 42–47.

34. Долгушин, Б.И. Радиочастотная термоабляция опухолей. / Б.И. Долгушин, В.Ю. Косырев, под редакцией М.И. Давыдова. // Москва: Практическая медицина, 2015. – 192 с.

35. Долгушин, Б.И. Рентгеноэндоваскулярное лечение больных неоперабельным гепатоцеллюлярным раком. / Б. И. Долгушин, Э. Р. Виршке, Г. А. Кучинский, Е. М. Роцин, И. А. Трофимов. // Анналы хирургической гепатологии. – 2010. – №14(4). – С. 18–23.

36. Жаринов, Г. М. Возможности лучевого и рентгеноэндоваскулярного лечения больных инвазивным раком мочевого пузыря. / Г. М. Жаринов, М. В. Агафонова, П. Г. Таразов, Ю. В. Суворова, А. А. Козлов, Н. Ю. Некласова, В. В. Метелев. // Вопросы онкологии. – 2005. – №51(6). – С. 685–688.

37. Жук, Е. Г. Современные представления о диагностических возможностях методов лучевой визуализации рака шейки матки. / Е. Г. Жук. // Онкологический журнал. – 2020. – № 1 (53). – С. 61–71. Звездкина, Е.А. Ближайшие и отсроченные осложнения трансартериальной химиоэмболизации лекарственно насыщаемыми микросферами при нерезектабельных опухолях печени. / Е.А. Звездкина, А.Г. Кедрова, Д.П. Лебедев, Д.Н. Панченков, Д.А. Астахов, Ю.А.

Степанова. // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2023. – Т16, №3. – С. 212-221. DOI: 10.18499/2070-478X-2023-16-3-212-221

38. Звездкина, Е.А. Ближайшие и отсроченные осложнения трансартериальной химиоэмболизации лекарственно насыщаемыми микросферами при нерезектабельных опухолях печени. / Е.А. Звездкина, А.Г. Кедрова, Д.П. Лебедев, Д.Н. Панченков, Д.А. Астахов, Ю.А. Степанова. // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2023. – Т16, №3. – С. 212-221. DOI: 10.18499/2070-478X-2023-16-3-212-221

39. Звездкина, Е.А. Диагностические артефакты после трансартериальной химиоэмболизации опухолей печени лекарственно насыщаемыми микросферами. / Е.А. Звездкина, А.Г. Кедрова, Д.П. Лебедев, Д.Н. Панченков, Степанова Ю.А., Д.А. Астахов. // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2023. – 17(4). – С. 6-14. DOI: 10.25512/DIR.2023.17.4.01

40. Звездкина, Е. А. Особенности анализа магнитно-резонансной томографии для трансартериальной химиоэмболизации лекарственно насыщаемыми микросферами в онкогинекологии. / Е.А. Звездкина, А.Г. Кедрова, Д.П. Лебедев, Д.Н. Панченков, Ю.А. Степанова. // Альманах клинической медицины. – 2022. – Т. 50, №4. – С. 226-236. DOI: 10.18786/2072-0505-2022-50-033

41. Звездкина Е.А. Оценка эффективности трансартериальной химиоэмболизации лекарственно-насыщаемыми микросферами с иринотеканом для лечения больных нейроэндокринными опухолями с метастатическим поражением печени. / Е.А. Звездкина, А.Г. Кедрова, Д.П. Лебедев, С.Э. Красильников, О.В. Крестьянинов, Т.А. Грелян, Д.Н. Панченков, Ю.А. Степанова. // Клиническая практика – 2022 – Т.13, №4. – С. 27-37. DOI: 10.17816/clinpract115017

42. Звездкина, Е.А. Предоперационное планирование трансартериальной химиоэмболизации лекарственнонасыщаемыми микросферами при рецидивных опухолях малого таза у женщин с опухолевым кровотечением. / Е.А Звездкина, А.Г. Кедрова, Д.П. Лебедев, Т.А. Грелян, Д.Н. Панченков, Ю.А. Степанова. // Опухоли репродуктивной системы. – 2021. – Т.17, №4. – С. 80-90. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-80-89.

43. Звездкина, Е.А. Роль трансартериальной химиоэмболизации лекарственно насыщаемыми микросферами «Сфера-Спектр» в лечении первичных и рецидивных опухолей женской репродуктивной системы, осложненных кровотечением. / Е.А. Звездкина, А.Г. Кедрова, Д.П. Лебедев, Т.А. Гряен, Д.Н. Панченков, Ю.А. Степанова, С.Э. Красильников, К.С. Буденный // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2023. – 19(2). – С. 119–126. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-119-126.

44. Звездкина, Е. А. Трансартериальная химиоэмболизация в лечении первичных и рецидивных опухолей малого таза с поражением брюшины: каких результатов ожидать? / Е.А. Звездкина, А.Г. Кедрова, Д.П. Лебедев, Т.А. Гряен, Д.Н. Панченков, Ю.А. Степанова. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2022. – Т.18, №2. – С.86-92. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-86-92

45. Звездкина, Е.А. Эффективность трансартериальной химиоэмболизации лекарственно насыщаемыми микросферами в лечении метастатических и первичных опухолей печени. / Е.А. Звездкина, А.Г. Кедрова, Д.П. Лебедев, С.Э. Красильников, Т.А. Гряен, Д.Н. Панченков, Ю.А. Степанова. // Клиническая практика. – 2023. – 14(3). – С.27–35. DOI:10.17816/clinpract562713.

46. Капранов, С. А. Повторные вмешательства после эмболизации маточных артерий по поводу миомы матки. / С. А. Капранов, Б. Ю. Бобров, В. Г. Бреусенко, И. А. Краснова. // Бюллетень НЦ ССХ РАМН им. А. Н. Бакулева. – 2006. –Т. 7, № 3. – С. 105.

47. Капранов, С. А. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки: мифы и реальность. / С. А. Капранов, В. Г. Бреусенко, М. А. Курцер, Ю. Э. Добохотова, Б. Ю. Бобров, И. А. Краснова, А. А. Алиева, В. Б. Аксенова, Д. Г. Арютин. // Интервенционная радиология. – 2007. – Т. 1, № 2. – С. 101–102.

48. Капранов. С. А. Эмболизация маточных артерий: современный взгляд на проблему. Часть 1 / С. А. Капранов, В. Г. Бреусенко, Ю. Э. Доброхотова [и др.] // Диагностическая и интервенционная радиол. – 2007. – № 1. – С. 72–86.

49. Каприн, А. Д. Регионарная химиотерапия: современный подход в лечении местно–распространенного рака шейки матки. / А. Д. Каприн, Е. Г.

Новикова, А. Г. Рерберг, О. В. Чулкова, Х. Р. Мальцагова. // Онкогинекология. – 2019. – №3(31). – С. 51–60.

50. Каприн, А. Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. / Под редакцией А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – Москва, 2023. – 254 с.

51. Кармазановский, Г. Г. Спиральная компьютерная томография. Болюсное контрастное усиление: монография / Г.Г Кармазановский. – Москва: Видар–М, 2005. – 376 с.

52. Кедрова, А.Г. Возможности селективной артериальной химиоэмболизации у больных инвазивным раком шейки матки. / А.Г. Кедрова, Д.П. Лебедев, Д.А. Астахов, Е.А. Звездкина, В.В. Косый, Ф.Г. Забозлаев. // Клиническая и экспериментальная онкология. – 2019. – Т.7, №1. – С. 15-23.

53. Кедрова, А.Г. Клинический опыт расширения возможностей терапии больных раком тела матки при прогрессировании. / А.Г. Кедрова, С.Э. Красильников., А.И. Беришвили, Е.А. Звездкина. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2022. – Т.18, №1. – С.103-110. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-103-110

54. Кедрова, А. Г. Химиоэмболизация с помощью гепасфер в лечении больных с рецидивными опухолями малого таза. / А. Г. Кедрова, Д. П. Лебедев, Е. А. Звездкина, Д. А. Астахов, В. В. Косый, Р. В. Ищенко. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2019. – №15 (1). – С. 35–41. DOI: 10.17650/1994–4098–2019–15–1–35–41.

55. Козаченко, В.П. Клиническая онкогинекология: руководство для врачей / под ред. В.П. Козаченко. 2–е издание – Москва: БИНОМ, 2016. – С. 109–111.

56. Коков, Л. С. Профилактика ишемического повреждения яичников с учетом особенностей кровоснабжения матки при эндоваскулярном лечении лейомиомы. / Л. С. Коков, М. М. Дамиров, О. Н. Олейникова, А. А. Медведев, Г. Е. Белозеров. // Неотложная медицинская помощь. – 2020. – №9 (2). – С. 273–280. DOI: 10.23934/2223–9022–2020–9–2–273–280

57. Колсанов, А. В. Изучение анатомии воротной вены с помощью системы предоперационного планирования. / А. В. Колсанов, П. М. Зельтер, А. А. Манукян, С. С. Чаплыгин, В. Д. Иванова. // Оперативная хирургия и клиническая анатомия. – 2017.– №1 (2), – С. 3–6.

58. Колсанов, А. В. Изучение вариантной анатомии артерий верхнего этажа брюшной полости на основе компьютерного моделирования. / А. В. Колсанов, В. Д. Иванова, Б.И. Яремин, С. С. Чаплыгин, А. К. Назарян, Р. Р. Юнусов // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2017.– №6 (3). – С. 38–43.

59. Косенко, И. А. Эффективность комплексного лечения местно-распространенного рака шейки с использованием химиоэмболизации маточных артерий. / И. А. Косенко, О. П. Матылевич, В. С. Дударев и др. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2012. – № 1. – С. 15–19.

60. Котив, Б.Н. Комплексное лечение при гепатоцеллюлярном раке на ранней (BCLC–А) и промежуточной (BCLC–В) стадии. / Б. Н. Котив, И. И. Дзидзава, С. А. Алентьев, А. В. Смородский, К. И. Махмудов, А. А. Аполлонов, С. А. Солдатов, П. Н. Зубарев. // Анналы хирургической гепатологии. – 2020. – №25 (2). – С. 55–66. DOI: 10.16931/1995–5464.2020255–66.

61. Кравец, А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака шейки матки [Электронный ресурс] / А. Кравец [и др.] // Ассоциация онкологов России. – 2014. – Режим доступа: <http://oncology–association.ru/docs/recomend/may2015/2/55vz–rek.pdf>.

62. Краснова, И. А. Современные технологии в органосохраняющем лечении миомы матки: автореферат диссертации ... доктора медицинских наук: 14.00.01. / Краснова Ирина Алексеевна; [Место защиты: государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет»]. – Москва, 2012. – 48 с.

63. Лаптева, М. Г. МРТ–оценка эффективности трансартериальной химиоэмболизации печени у пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей. / М. Г. Лаптева, О. Н. Сергеева, М. А. Шориков, Д. Ю. Францев, Е. А.

Колосов, Е.А. Колобанова, Э.Р. Виршке, Б.И. Долгушин. // Онкологический журнал. – 2019. – Том 2. № 3. – С. 21–30.

64. Лебедев, Д.П. Оценка влияния эндоваскулярного доступа на эффективность и безопасность химиоэмболизации артерий печени при нерезектабельных метастазах в печень. / Д.П. Лебедев, Д.А. Астахов, Е.А. Звездкина, В.В. Косый, А.Г. Кедрова., Ю.В. Иванов, Д.Н. Панченков. // Клиническая Практика. – 2019. – Т.10, № 4. – С. 5-15. DOI: 10.17816/clinpract17941)

65. Лебедев, Д.П. Радиоэмболизация как метод лечения нерезектабельного первичного и метастатического рака печени. / Д.П. Лебедев, Д.Н. Панченков, Ю.В. Иванов, Д.А. Астахов, Е.А. Звездкина. // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2020. – Т.13, № 1 (46). – С. 61-69.

66. Медведева, Б. М. Возможности МРТ с гепатотропным контрастным препаратом в диагностике гепатоцеллюлярного рака. / Б. М. Медведева, А. Б. Лукьянченко. // Онкологический журнал. – 2018.– Том 1, №1. – С. 37–40. DOI: 10.37174/2587–7593–2018–1–1–37–39.

67. Назаралиева, Н. А. Опухолевый ангиогенез и лимфоангиогенез при применении неoadьювантной химиотерапии с бевацизумабом в зависимости от формы роста рака шейки матки. / Н. А. Назаралиева, А. Ю. Максимов, Е. Ф. Комарова, В. В. Позднякова, Е. Ю. Комарова. // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т. 15, № 4. – С. 527–531.

68. Наумов, Е. В. Радиочастотная абляция метастатических опухолей печени. / Е. В. Наумов, А. В. Ларюков, Р. С. Куртасанов. // Поволжский онкологический вестник. – 2017. – №1 (28). – С. 49–54.

69. Научно–практический Совет Минздрава РФ. Миома матки. Клинические рекомендации. – 2020. IDKP257/1.

70. Новикова, Е. Г. Современный подход в лечении местно–распространенного рака шейки матки – внутриартериальная химиотерапия. / Е. Г. Новикова, О. В. Чулкова, Х. Р. Мальцагова. // Злокачественные опухоли. – 2019. – Т.9, №3 (S1). – С. 91–92.

71. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общероссийская общественная организация «Российское общество специалистов по колоректальному раку», Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России». Злокачественные новообразования ободочной кишки и ректосигмоидного отдела. Клинические рекомендации РФ. – 2020.

72. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общественная организация «Российская Ассоциация Эндокринологов». Нейроэндокринные опухоли. Клинические рекомендации РФ. – 2020.

73. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общероссийская общественная организация «Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы». Рак шейки матки. Клинические рекомендации РФ. – 2020.

74. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общероссийская общественная организация «Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы». Рак тела матки и саркомы матки. Клинические рекомендации РФ. – 2021.

75. Окишев, Д. Н. Индивидуальное предоперационное 3D–моделирование сосудистой патологии головного мозга. / Д. Н. Окишев, А. Е. Подопригора, О. Б. Белоусова, Ю. В. Пилипенко, О. Д. Шехтман, Н. В. Ласунин [и др.] // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. – 2019. – №83(4). – С. 34-45.

76. Орел, Н. Ф. Нейроэндокринные опухоли головы и шеи. / А. А. Маркович, К. В. Орлова, Н. Ф. Орел, С. О. Подвизников. // Опухоли головы и шеи – 2011. – №3. – С. 32–37.

77. Орел, Н.Ф. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных неоплазий желудочно–кишечного тракта и поджелудочной железы. / Н.Ф. Орел, Е.В. Артамонова, В. А. Горбунова, В. В. Делекторская, Г. С. Емельянова, Н. В. Любимова и соавт. // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO#3s2. – 2022 – том12. – С. 562–578.

78. Орипова М. Р. Современные методы диагностики рецидива и прогнозирования сарком матки. / М. Р. Орипова, М. Д. Джураев. // Клиническая и экспериментальная онкология. – 2020.– №2. – С. 48–51.

79. Парсян, Ш. Г. Оценка эффективности неoadъювантной регионарной химиотерапии при местно–распространенном раке шейки матки: автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук: 14.01.12. / Парсян Шаген Гарегинович; [Место защиты: федеральное бюджетное государственное учреждение «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»]. – Санкт–Петербург, 2020. – 26 с.

80. Порханова, Н. В. Химиоэмболизация – этап комплексного лечения распространенных форм рака шейки матки. / Н. В. Порханова., Р. А. Мурашко, Н. Н. Цаплина [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4 (20). – С. 141–142.

81. Рубцова, Н. А. Магнитно–резонансная томография в диагностике, планировании и оценке эффективности лечения рака шейки и тела матки: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.01.13. / Рубцова Наталья Алефтиновна; [Место защиты: федеральное государственное бюджетное учреждение «МНИОИ им. П.А. Герцена»]. – Москва. – 2013. – 216 с.

82. Сабекия, И. М. Роль рентгеноэндovasкулярных вмешательств в комбинированном лечении больных местнораспространенным раком шейки матки. / И. М. Сабекия., И. В. Столярова., В. М. Винокуров. // Вопросы онкологии. – 2004. – Т. 50, № 5. – С. 590–594.

83. Савельева, Г. М. Повышение эффективности лечения миомы матки методом эмболизации маточных артерий. / Г. М. Савельева, И. А. Краснова, В. Г. Бреусенко., В. Б. Аксенова, Д. Г. Арютин, Я. С. Даниелян, Ю. Н. Ступина // *Opinion Leader*. – 2018.– №3. – с. 59–62.

84. Самойлова, Т. Е. Применение чрескожной артериальной эмболизации в акушерстве и гинекологии: обзор. / Т. Е. Самойлова, В. А. Голубев // *Акушерство и гинекология* – 2005. – № 4. – С. 9–11.

85. Сафронова, К. В. Саркомы нижнего женского полового тракта (вульвы, влагалища и шейки матки): обзор литературы и собственные наблюдения. / К. В. Сафронова, А. С. Артемьева, А. О. Нюганен [и др.] // *Опухоли женской репродуктивной системы*. – 2019. – №15 (3). – С/ 54–63. DOI: 10.17650/1994–4098–2019–15–3–54–63.

86. Серёгин, А. А. Рентгеноэндоваскулярная химиоэмболизация печеночной артерии – современный метод региональной химиотерапии злокачественных поражений печени. / А. А. Серёгин, А. И. Зайцев, Е. М. Загайнов, Е. Г. Шарабрин, В. Е. Загайнов. // *Креативная хирургия и онкология*. – 2017. – №7(1). – С. 57-62. DOI: 10.24060/2076–3093–2017–7–1–57–62.

87. Сидорова, И. С. Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста. / И. С. Сидорова, А. Л. Унанян, М. Б. Агеев, Н. В. Ведерникова, М. Н. Жолобова. // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2012. – Т. 6, №. 4. – С. 22–29.

88. Скипенко О.Г. Радиочастотная абляция в комбинированном лечении метастатического колоректального рака печени. / О. Г. Скипенко, К. Н. Петренко, Н. Н. Багмет, А. Л. Беджанян. Л. О. Полищук, Н. К. Чардаров, Г. А. Шатверян. // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2016. – №12. – С. 4-18. DOI: 10.17116/hirurgia2016124–18.

89. Солодкий, В. А. Возможности методов эндоваскулярной хирургии в комбинированном лечении больных с опухолями малого таза. / В. А. Солодкий, Ю. М. Крейнина, Н. А. Хороненко, А. Ю. Павлов [и др.] // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. – 2019. – №8 (4). – С. 263–270. DOI: 10.17116/onkolog20198041263.

90. Тихомиров, А. Л. Лечение больных с миомой матки с использованием суперагониста гонадотропин–рилизинг–гормона. / А. Л. Тихомиров. // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2017 – №17 (5). – С. 88-90.

91. Туганбеков, Т. У. Варианты ангиоархитектоники злокачественных новообразований печени и ее влияние на возможность выбора диаметра микросфер. / Т. У. Туганбеков., Н. А. Шаназаров, Н. Б. Малаев. // Клиническая медицина Казахстана. – 2015. – №4. – С. 38.

92. Туганбеков, Т. У. Особенности ангиоархитектоники матки и ее влияние на результаты рентгенохирургических вмешательств. / Т. У. Туганбеков, С. П. Боровский, Н. А. Шаназаров, Н. Б. Малаев и др. // Тюменский медицинский журнал – 2014. – Т.16, № 4. – С. 57–62.

93. Туманова, У. Н. Система LI–RADS при компьютерно–томографической диагностике гепатоцеллюлярного рака / У. Н. Туманова, Г. Г. Кармазановский, А. И. Щёголев. // Медицинская визуализация – 2014. – №6 – С. 44–51.

94. Ульрих, У. А. Особенности лечения сарком матки / У. А. Ульрих // Практическая онкология. – 2013.– Т. 14, №2. – С. 127–134.

95. Федянин, М. Ю. Необходимо ли добавлять антиангиогенную терапию к химиотерапии у пациентов с метастатическим раком толстой кишки и мутацией в гене BRAF? Результаты систематического обзора и мета–анализа. / М. Ю. Федянин, Е. М. Полянская, Х. Х. Ельснукеева, А. А. Трякин, И. А. Покатаев [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 36–44.

96. Шабунин, А. В. Резекция печени. Специфические осложнения и их профилактика. /А. В. Шабунин, И. П. Парфенов, В. В. Бедин, М. М. Тавобилов, Д. Н. Греков, А. А. Карпов. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. – №3. – С. 5-12. DOI: 10.17116/hirurgia20200315.

97. Шабунин, А. В. Химеоэмболизация печеночной артерии в лечении больных метастатическим колоректальным раком печени. / А. В. Шабунин, М. М. Тавобилов, О. В. Паклина, Д. Н. Греков, Г. Р. Сетдикова, П. А. Дроздов. //

Российский медико–биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2018.– №26 (2). – С. 245–257. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2018262245–257

98. Шевченко Н.А. Эмболизация маточных артерий в лечении субмукозной миомы матки: автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук: 14.00.01 / Шевченко Николай Алексеевич; [Место защиты: государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет»]. – Москва, 2007. – 29 с.

99. Aalders, J. Endometrial cancer – revisiting the importance of pelvic and paraaortic lymph nodes. / J. G. Aalders, G. Thomas. // *Gynecol Oncol.* – 2007. – Vol. 104. – P. 222–231. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.10.013

100. Abeler, V. Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients. / V. M. Abeler, O. Røyne, S. Thoresen, [et al.] // *Histopathology.* – 2009. – Vol. 54. – P. 355–364. DOI: 10.1111/j.1365–2559.2009.03231.x

101. Ackerman, N. The blood supply of experimental liver metastases. I. The distribution of hepatic artery and portal vein blood to “small” and “large” tumors. / N. B. Ackerman, W. M. Lien, E. S. Kondi, N. A. Silverman. // *Surgery.* – 1969. – Vol. 66 (6). – P. 1067–72.

102. Adam, L. Response assessment methods for patients with hepatic metastasis from rare tumor primaries undergoing transarterial chemoembolization. / L. Adam, L. Savic, J. Chapiro, B. Letzen, M. De Lin, C. Georgiades, K. Hong, N. Nezami. // *Clin Imaging.* – 2022. – Vol. 89. – P. 112–119. DOI: 10.1016/j.clinimag.2022.06.013.

103. Aitken, E. The normal human myometrium has a vascular spatial gradient absent in small fibroids. / E. Aitken, A. Khaund, S. A. Hamid, D. Millan, S. Campbell. // *Hum Reprod.* – 2006. – Vol. 21. – P. 2669–2678. DOI: 10.1093/humrep/del220.

104. Alabdulghani, F. Radiological findings in ischaemic cholangiopathy. / F. Alabdulghani, G. M. Healy, C. P. Cantwell // *Clin. Radiol.* – 2020. – Vol. 75. – P. 161–168. DOI: 10.1016/j.crad.2019.10.017.

105. Alenezi, A. Imaging and Management of Liver Cancer. / A. O. Alenezi, S. Krishna, M. Mendiratta-Lala, A. Z. Kielar // *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. – 2020. – Vol. 41 (2). – P. 122–138. DOI: 10.1053/j.sult.2019.12.002
106. Alexander, E. Iatrogenic celiac and hepatic artery dissections during intra-arterial regional tumor therapies: a 16-year retrospective review. / E. S. Alexander, G. J. Nadolski, M. C. Soulen, S. W. Stavropoulos, S. J. Hunt, T. P. Gade, M. Itkin, S. Shamimi-Noori. // *Abdom Radiol*. – 2019. – Vol. 44 (10). – P. 3480–3485. DOI: 10.1007/s00261-019-02203-z.
107. AlHilli, M. Incidence and factors associated with synchronous ovarian and endometrial cancer: a populationbased case-control study. / M. M. AlHilli, S. C. Dowdy, A. L. Weaver et al. // *Gynecol Oncol* – 2012. – Vol. 125 (1). – P. 109–113. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.12.444
108. Almeciga, A. Emergency embolization of pelvic vessels in patients with locally advanced cervical cancer and massive vaginal bleeding: a case series in a latin american oncological center. / A. Almeciga, J. Rodriguez, J. Beltran, J. Saenz, A. Merchan [et al.] // *JCO Global Oncol*. – 2020.– Vol. 6. – P. 1376–1383.
109. American College of Radiology. / LI-RADS v2018 CORE. // <https://www.acr.org/ClinicalResources/Reporting-and-Data-Systems/LI-RADS/CT-MRI-LI-RADS-v2018>. Accessed 14.07.2019.
110. American College of Radiology. / US LI-RADS v2017 CORE. // <https://www.acr.org//media/ACR/Files/RADS/LI-RADS/LI-RADS-US-Algorithm-Portrait-2017.pdf?la=en>.
111. Andreano, A. MR diffusion imaging for preoperative staging of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. / A. Andreano, G. Rechichi, P. Rebora, S. Sironi, M. G. Valsecchi, S. Galimberti. // *Eur Radiol*. – 2014. – Vol. 24. – P. 1327–1338. DOI: 10.1007/s00330-014-3139-4.
112. Archer, S. Vascularization of small liver metastases. / S. G. Archer, B. N. Gray. // *Br J Surg*. – 1989. – Vol. 76 (6). – P. 545–8. DOI: 10.1002/bjs.1800760607
113. Auer, R. Predictors of a true complete response among disappearing liver metastases from colorectal cancer after chemotherapy. / R. C. Auer, R. R. White, N. E.

Kemeny, L. H. Schwartz, J. Shia, L. H. Blumgart, R. P. Dematteo [et al.] // *Cancer*. – 2010. – Vol. 116 (6). – P. 1502–9. DOI: 10.1002/cncr.24912.

114. Ayache, N. Segmentation of complex threedimensional medical objects: a challenge and a requirement for computer–assisted surgery planning and performance. / In R. H. Taylor, S. Lavalley, G. C. Burdea, R. Mosges. // *Computer integrated surgery: technology and clinical applications*: MIT Press.– 1996.– P. 59–74.

115. Bae, K. T. Intravenous contrast medium administration and scan timing at CT: considerations and approaches. / K. T. Bae. // *Radiology*. – 2010. – Vol. 256 (1). – P. 32–61. DOI: 10.1148/radiol.10090908.

116. Bae, K. Automatic segmentation of liver structure in CT images./ K.T. Bae, M. L. Giger, C. Chen, C. E. Kahn. // *Med. Phys.* – 1993.– Vol. 20.– P. 71–78.

117. Balcacer, P. MRI of cervical cancer with a surgical perspective: staging, prognostic implications and pitfalls. / P. Balcacer, A. Shergill, B. Litkouhi. // *Abdom Radiol (NY)* – 2019. – Vol. 44. – P. 2557–2571. DOI:10.1007/s00261–019–01984–7.

118. Banales, J. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. / J. M. Banales, J. J. G. Marin, A. Lamarca, P. M. Rodrigues, S. A. Khan, L. R. Roberts, V. Cardinale [et al.] // *Nature Reviews*. – 2020.– Vol. 17. – P. 557–88. DOI: 10.1038/s41575–020–0310–z

119. Barral, M. Magnetic resonance imaging features of uterine sarcoma and mimickers. / M. Barral, V. Place, R. Dautry, S. Bendavid, F. Cornelis, R. Foucher, Y. Guerrache, P. Soyer. // *Abdom Radiol*. – 2017. – Vol. 42 (6). – P. 1762–1772. DOI: 10.1007/s00261–017–1076–9.

120. Benjamin, R.S. We should desist using RECIST, at least in GIST. / R.S. Benjamin, H. Choi, H. A. Macapinlac et al. // *J. Clin. Oncol*. – 2007. – Vol. 25. – P. 1760–4.

121. Bhatla, N. Corrigendum to “Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri”. / N. Bhatla, D. Aoki, D. N. Sharma, R. Sankaranarayanan. // *Int J Gynecol Obstet* – 2019. – Vol. 145. – P. 129–135. DOI: 10.1002/ijgo.12969.

122. Bhatla, N. FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. / N. Bhatla, J. S. Berek., M. C. Fredes, L. A. Denny, S. Grenman, K. Karunaratne, S. T. Kehoe, I. Konishi,

A. B. Olawaiye et al. // *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. – 2019.– Vol. 145(1). – P. 129–135.

123. Bhattacharjya, S. Prospective study of contrast-enhanced computed tomography, computed tomography during arteriography, and magnetic resonance imaging for staging colorectal liver metastases for liver resection. / S. Bhattacharjya, T. Bhattacharjya, S. Baber, J. M. Tibballs, A. F. Watkinson, B. R. Davidson // *Br J Surg*. – 2004. – Vol. 91(10). – P. 1361–9. DOI: 10.1002/bjs.4699

124. Bi, Q. Utility of clinical parameters and multiparametric MRI as predictive factors for differentiating uterine sarcoma from atypical leiomyoma. / Q. Bi, X. Ziao, F. Lv, Y. Liu, C. Zou, Y. Shen. // *Academic Radiology*. – 2018. – Vol. 25 (8). – P. 993–1002. DOI: 10.1016/j.acra.2018.01.002

125. Bi, Y. Clinical outcomes of uterine arterial chemoembolization with drug-eluting beads for advanced-stage or recurrent cervical cancer. / Y. Bi, Y. Wang, J. Zhang, X. Shi, Y. Wang [et al.] // *Abdominal Radiology*. – 2021. – Vol. 46. – P. 5715–5722.

126. Bischof, D. Surgical management of disappearing colorectal liver metastases. / D. A. Bischof, B. M. Clary, S. K. Maithel, T. M. Pawlik // *Br J Surg*. – 2013. – Vol. 100 (11). – P. 1414–20. DOI: 10.1002/bjs.9213

127. Bogaerts, J. Individual patient data analysis to assess modifications to the RECIST criteria. / J. Bogaerts, R. Ford, D. Sargent et al. // *Eur J Cancer*. – 2009.– Vol. 45 (2). – P. 248–260.

128. Bohîlțea, R. Uterine arteries embolization – a rescue tool for acute vaginal bleeding in late stages of gynecologic malignancies. / R. E. Bohîlțea, B. Dorobaț, M. M. Doldur, A. Cioca, I. Ducu, B. M. Mihai., C. Zugravu, C. Grigoriu, V. Varlas // *Clin Exp Obstet Gynecol*.– 2022. – Vol. 49(6). – P. 142 DOI: 10.31083/j.ceog4906142

129. Bourgioti, C. T2-weighted MRI findings predictive of parametrial involvement in patients with cervical cancer and histologically confirmed full thickness stromal invasion. / C. Bourgioti, K. Chatoupis, A. Antoniou et al. // *Hell J Radiol*. – 2018. – Vol. 3(1). – P. 35–44/

130. Bousabarah, K. Automated detection and delineation of hepatocellular carcinoma on multiphase contrast-enhanced MRI using deep learning. / K. Bousabarah,

B. Letzen, J. Tefera, L. Savic, I. Schobert, T. Schlachter et al. // *Abdom Radiol (NY)*.— 2021.— Vol. 46(1). — P. 216–225. DOI: 10.1007/s00261–020–02604–5

131. Bruix, J. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona–2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. / J. Bruix, M. Sherman, J. M. Llovet et al. // *J Hepatol*. — 2001. — Vol. 35. — P. 421–430.

132. Bruix, J. Management of hepatocellular carcinoma: an update. / J. Bruix, M. Sherman. // *J Hepatol*. — 2011. — Vol. 53 (3). — P. 1020–2. DOI: 10.1002/hep.24199

133. Camacho, L. Phase I/II trial of tremelimumab in patients with metastatic melanoma. / L. H. Camacho, S. Antonia, J. Sosman et al. // *J Clin Oncol*. — 2009. — Vol. 27. — P. 1075–1081.

134. Cao, L. Fully automatic segmentation of type B aortic dissection from CTA images enabled by deep learning. / L. Cao, R. Shi, Y. Ge, L. Xing, P. Zuo, Y. Jia, J. Liu, Y. He, X. Wang [et al.] // *Eur J Radiol*. — 2019. — Vol. 121. — P. 108713. DOI: 10.1016/j.ejrad.2019.108713.

135. Chapiro, J. Early survival prediction after intra–arterial therapies: a 3D quantitative MRI assessment of tumour response after TACE or radioembolization of colorectal cancer metastases to the liver. / J. Chapiro, R. Duran, M. De Lin, R. Scherthaner, D. Lesage, Z. Wang et al. // *J. Eur Radiol*. — 2015.— Vol. 7. — P. 1993–2003. DOI: 10.1007/s00330–015–3595–5.

136. Chen, C. Endovascular treatment for the control of active vaginal bleeding from uterine cervical cancer treated with radiotherapy. / C. Chen, S. Park, J. Shin, Y. Nouri, J.–W. Kim, H.–K. Yoon, G.–Y. Ko. // *Acta Radiologica*. — 2018. — Vol.59 (11). — P. 1336–1342. DOI: 10.1177/0284185118758133

137. Chen, C. S. Endovascular treatment for the control of active vaginal bleeding from uterine cervical cancer treated with radiotherapy. / C. S. Chen, S. Park, J. H. Shin, Y. Nouri, J. W. Kim, H. K. Yoon, G. Y. Ko. // *Acta Radiol*. — 2018. — Vol. 59 (11). — P. 1336–1342. DOI: 10.1177/0284185118758133.

138. Chen, H. C. SIRT1 promotes tumorigenesis and resistance to chemotherapy in hepa– tocellular carcinoma and its expression predicts poor prognosis. / H.C. Chen,

Y.M. Jeng, R.H. Yuan, H.C. Hsu, Y.L. Chen. // *Ann Surg Oncol.* – 2012. – Vol.19(6). – P. 2011–9. DOI: 10.1245/s10434-011-2159-4

139. Chen, L. Comparison of MRI with liver-specific contrast agents and multidetector row CT for the detection of hepatocellular carcinoma: a metaanalysis of 15 direct comparative studies. / L. Chen, L. Zhang, J. Bao, J. Zhang, C. Li, Y. Xia, X. Huang, J. Wang // *Gut.* – 2013. – Vol. 62(10). – P. 1520–1. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305231

140. Chen, S. Lack of response to transarterial chemo-embolization for intermediate-stage hepatocellular carcinoma: abandon or repeat? / S. Chen, Z. Peng, Y. Zhang, M. Chen, J. Li, R. Guo, J. Li, B. Li, J. Mei, S. Feng, M. Kuang. // *Radiology.* – 2021. – Vol. 298. – P. 680–692. DOI: 10.1148/radiol.2021202289

141. Chen, W. Y. Tumor suppressor HIC1 directly regulates SIRT1 to modulate p53-dependent DNA-damage responses. / W. Y. Chen, D. H. Wang, R. C. Yen, J. Luo, W. Gu, S. B. Baylin. // *Cell* – 2005. – Vol. 123(3). – P. 437–48. DOI: 10.1016/j.cell.2005.08.011. 123: 437-448, 2005.

142. Choi, H. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. / H. Choi, C. Charnsangavej, S. C. Faria et al. // *J Clin Oncol.* – 2007. – Vol. 25(13). – P. 1753–1759.

143. Choi, H. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. / H. Choi, C. Charnsangavej, S. de Castro Faria [et al.] // *Am J Roentgenol.* – 2004. – Vol. 183(6). – P. 1619–1628.

144. Chojniak, R. Response to chemotherapy in patients with lung metastases: how many nodules should be measured? / R. Chojniak, L. S. Yu, R. N. Younes. // *Cancer Imaging.* – 2006. – Vol. 6. – P. 107-12.

145. Chung, J. Haemodynamic events and localised parenchymal changes following transcatheter arterial chemoembolisation for hepatic malignancy: interpretation of imaging findings / J. Chung, J.-S. Yu, J.-J. Chung, J. H. Kim, K. W. Kim. // *The British Journal of Radiology.* – 2010. – Vol. 83. – P. 71-81.

146. Cillo, U. Surgery for cholangiocarcinoma. / U. Cillo, C. Fondevila, M. Donadon, E. Gringeri, F. Mocchegiani, H. J. Schlitt, J. N. M. Ijzermans, M. Vivarelli et al. // *Liver Int.* – 2019. – Vol. 39(1). – P.143–155. DOI: 10.1111/liv.14089.

147. Coleman, P. Systematic review of the efficacy and safety of uterine artery embolisation in the treatment of fibroids. / P. Coleman, L. Ayiku, J. Nicholl, E. Cross. // School of Health and Related Research, Sheffield. «Review Body» for the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Interventional Procedures Programme. – 2004. – www.nice.org.uk/ip020systematicreview.

148. Colombo, N. ESMO–ESGO–ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow–up. / N. Colombo, C. Creutzberg, F. Amant et al. // *Ann Oncol.* – 2016. – Vol. 27 – P. 16–41. DOI: 10.1093/annonc/mdv484

149. Creutzberg, C. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage–1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. / C. L. Creutzberg, W. L. van Putten, P. C. Koper, M. L. Lybeert, J. J. Jobsen, C. C. Warlam–Rodenhuis [et al.] // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355(9213). – P. 1404–1411. DOI: 10.1016/s0140–6736(00)02139–5

150. De Bruijn A. M. Uterine artery embolization in women with symptomatic cervical leiomyomata: efficacy and safety. / A. M. de Bruijn, S. Adriaansens, M. Smink, A. Venmans, W. J. Hehenkamp, A. J. Smeets [et al.] // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2019.– Vol. 42(3). – P. 371–380. DOI: 10.1007/s00270–018–2081–2

151. De Bruijn, A. Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 10–year outcomes from the randomized EMMY trial. / A. M. de Bruijn, W. M. Ankum, J. A. Reekers, E. Birnie, S. M. van der Kooij, N. A. Volkers, Wouter J K Hehenkamp. // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2016. – Vol. 215(6). – P. 745–745. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.06.051.

152. Deng, L. The combination of diffusion– and T2–weighted imaging in predicting deep myometrial invasion of endometrial cancer: a systematic review and meta–analysis. / L. Deng, Q. P. Wang, X. Chen, X. Y. Duan, W. Wang, Y. M. Guo. // *J*

Comput Assist Tomogr. – 2015. – vol. 39. – P. 661–673. DOI: 10.1097/RCT.0000000000000280

153. deSouza N. Imaging hypoxia in endometrial cancer: how and why should it be done? / N. M. deSouza, A. Choudhury, M. Greaves, J. P. O'Connor, P. J. Hoskin. // Front Oncol. – 2022. – vol. 9(12). – P.1020907. DOI: 10.3389/fonc.2022.1020907

154. deSouza N., Williams A. Uterine arterial embolization for leiomyomas: perfusion and volume changes at MR imaging and relation to clinical outcome. / N. deSouza, A. Williams. // Radiology. – 2002. – vol. 222. – P. 367–74. DOI: 10.1148/radiol.2222010584

155. Despotović, I. MRI segmentation of the human brain: challenges, methods, and applications. / I. Despotović, B. Goossens, W. Philips. // Comput Math Methods Med. – 2015.– Vol. 45. – P. 341. DOI: 10.1155/2015/450341.

156. Di Martino, M. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prospective comparison of US, CT and MR imaging. / M. Di Martino, G. De Filippis, A. De Santis, D. Geiger, M. Del Monte, C. V. Lombardo, M. Rossi, S. G. Corradini, G. Mennini, C. Catalano // Eur Radiol. – 2013. – Vol. 23(4). – P. 887–96. DOI: 10.1007/s00330–012–2691–z

157. Do Minh, D. Intra–arterial therapy of neuroendocrine tumour liver metastases: comparing conventional TACE, drug–eluting beads TACE and yttrium–90 radioembolisation as treatment options using a propensity score analysis model. / D. Do Minh, J. Chapiro, B. Gorodetski et al. // Eur Radiol. – 2017. – Vol. 27(12). – P. 4995–5005. DOI: 10.1007/s00330–017–4856–2.

158. Doemel, L. Reliable prediction of survival in advanced–stage hepatocellular carcinoma treated with sorafenib: comparing 1D and 3D quantitative tumor response criteria on MRI. / L. A. Doemel, J. Chapiro, F. Laage Gaupp, L. J. Savic, A. S. Kucukkaya, A. Petukhova, J. Tefera [et al.] // Eur Radiol. – 2021. – Vol. 31(5). – P. 2737–2746. DOI: 10.1007/s00330–020–07381–9.

159. Duan, F. Superselective chemoembolization of hcc: comparison of short–term safety and efficacy between drug–eluting lc beads, quadraspheres, and conventional ethiodized oil emulsion. /F. Duan, E. Q. Wang, M. G. Lam, M. H. K. Abdelmaksoud, J.

D Louie [et al.] // *Radiology*. – 2016. – Vol. 278(2). – P. 612–21. DOI: 10.1148/radiol.2015141417

160. Duvnjak, S. Uterine fibroid embolization with acrylamido polyvinyl microspheres: prospective 12-month clinical and MRI follow-up study. / S. Duvnjak, P. Ravn, A. Green, P. E. Andersen. // *Acta Radiol*. – 2017. – Vol. 58(8). – P. 952–958. DOI: 10.1177/0284185116679458

161. Dzung, L. A survey of current methods in medical image segmentation. / D. L. Phamy, C. Xu, L. J. Prince. // *Annual Review of Biomedical Engineering*. – 1998. – P. 27.

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

163. Erasmus, J. Interobserver and intraobserver variability in measurement of non-small-cell carcinoma lung lesions: implications for assessment of tumor response. / J. J. Erasmus, G. W. Gladish, L. Broemeling, B. Sabloff, M. T. Truong, R. S. Herbst [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2003. – Vol. 21. – P. 2574–82.

164. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. // *J Hepatol*. – 2018. – Vol. 69(1). – P. 182–236. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.

165. Fang, L. Clinical characteristics and outcomes of acute lung injury caused by transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study from a single institution in china. / L. Fang, L. Chen, J. Sun., J. Zhou. // *Anal Cell Pathol (Amst)*. – 2019. – Vol. 26. – P. 4307651. DOI: 10.1155/2019/4307651

166. Forstner, R. ESUR recommendations for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an update. / R. Forstner, I. Thomassin-Naggara, T. M. Cunha et al. // *Eur Radiol*. – 2017. – Vol. 27. – P. 2248–2257. DOI: 10.1007/s00330-016-4600-3

167. Foti, P. MR imaging of ovarian masses: classification and differential diagnosis. / P. V. Foti, G. Attinà, S. Spadola et al. // *Insights Imaging*. – 2016. – Vol. 7. – P. 21–41. DOI: 10.1007/s13244-015-0455-4

168. Fowler, K. Imaging approach to hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and metastatic colorectal cancer. / K. J. Fowler, N. E. Saad, D. Linehan. // *Surgical Oncology Clinics of North America* – 2015. – Vol. 24(1). – P. 19–40. DOI: 10.1016/j.soc.2014.09.002

169. Frei, K. Prediction of deep myometrial invasion in patients with endometrial cancer: clinical utility of contrast-enhanced MR imaging—a metaanalysis and Bayesian analysis. / K. A. Frei, K. Kinkel, H. M. Bonel, Y. Lu, C. Zaloudek, H. Hricak // *Radiology*. – 2000. – Vol. 216. – P. 444–449.

170. Frost, J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. / J. A. Frost, K. E. Webster, A. Bryant, J. Morrison. // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2017. – №10. – CD007585. DOI: 10.1002/14651858.CD007585.pub4

171. Furukawa, R. Endometrial stromal sarcoma located in the myometrium with a low-intensity rim on T2-weighted images: report of three cases and literature review. / R. Furukawa, M. Akahane, H. Yamada et al. // *J Magn Reson Imaging*. – 2010. – Vol.31. – P. 975–979. DOI: 10.1002/jmri.22126

172. Gaba, R. Quality improvement guidelines for transarterial chemoembolization and embolization of hepatic malignancy. / R. C. Gaba, R. P. Lokken, R. M. Hickey, A. J. Lipnik, R. J. Lewandowski, R. Salem, D. B. Brown, T. G. Walker, J. E Silberzweig et al. // *J Vasc Interv Radiol*. – 2017. – Vol. 28(9). – P. 1210–23. DOI: 10.1016/j.jvir.2017.04.025

173. Garg, G. Ovarian and uterine carcinosarcomas: a comparative analysis of prognostic variables and survival outcomes. / G. Garg, J. P. Shah, S. Kumar, et al. // *Int J Gynecol Cancer* – 2010. – Vol. 20. – P. 888–894. DOI: 10.1111/IGC.0b013e3181dc8292

174. Gatto, M. Cholangiocarcinoma: update and future perspectives. / M. Gatto, M. C. Bragazzi, R. Semeraro, C. Napoli, R. Gentile, A. Torrice, E. Gaudio, D. Alvaro // *Dig Liver Dis*. – 2010. – Vol. 42(4). – P. 253–60. DOI: 10.1016/j.dld.2009.12.008

175. Gaudio, E. Cholangiocytes and blood supply. / E. Gaudio, A. Franchitto, L. Pannarale, G. Carpino, G. Alpini, H. Francis, S. Glaser, D. Alvaro, P. Onori. // *World J Gastroenterol*. – 2006. – Vol. 12. – P. 3546–3552. DOI: 10.3748/wjg.v12.i22.3546.

176. George, R. Practical aspects of palliative care and palliative radiotherapy in incurable cervical cancer. / R. George, B. Rai. // *Indian J Med Res.* – 2021. – Vol. 154(2). – P. 262–266. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1642_20.

177. Gevaert, O. Glioblastoma multiforme: exploratory radiogenomic analysis by using quantitative image features. / O. Gevaert, L.A. Mitchell, A.S. Achrol [et al.] // *Radiology.* – 2014. – Vol. 273(1). – P. 168–174.

178. Goel, A. Hepatic artery and biliary complications in liver transplant recipients undergoing pretransplant transarterial chemoembolization. / A. Goel, N. Mehta, J. Guy, N. Fidelman, F. Yao, J. Roberts, N. Terrault. // *Liver Transpl.* – 2014. – Vol. 20 (10). – P. 1221–1228. DOI:10.1002/lt.23945. 109.

179. Goyen, M. Radiogenomic imaging–linking diagnostic imaging and molecular diagnostics. / M. Goyen. // *World J Radiol.* – 2014. – Vol. 6 (8). – P. 519–522. DOI: 10.4329/wjr.v6.i8.519.

180. Greenberg, V. Semi–automatic volumetric measurement of response to chemotherapy in lung cancer patients: how wrong are we using RECIST? / V. Greenberg, I. Lazarev, Y. Frank, J. Dudnik, S. Ariad, I. Shelef. // *Lung Cancer.* – 2017. – Vol. 108. – P. 90–95. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.02.017.

181. Greenwood, L. Obstetric and nonmalignant gynecologic bleeding: treatment with angiographic embolization radiology. / L. H. Greenwood, M. G. Glickman, P. E. Schwartz, S. S. Morse, D. F. Denny. // *Radiology.* – 1987. – Vol. 164. – P. 155–9. DOI: 10.1148/radiology.164.1.3495816.

182. Grimaldi, S. Advances in oncological treatment: limitations of RECIST 1.1 criteria. / S. Grimaldi, M. Terroir, C. Carame. // *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* – 2018.– №62(2). – P:129–39 DOI: 10.23736/S1824–4785.17.03038–2

183. Gui, B. Prospective multimodal imaging assessment of locally advanced cervical cancer patients administered by chemoradiation followed by radical surgery–the “PRICE” study 2: role of conventional and DW–MRI. / B. Gui, M. Miccò, A. L. Valentini [et al.] // *Eur Radiol.* – 2019. – Vol. 29 (4). – P. 2045–2057.

184. Gupta, J. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. / J. K. Gupta, A. Sinha, M. Lumsden, M. Hickey. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2012. – Issue 5. DOI: 10.1002/14651858.CD005073.pub3.
185. Gurland, J. Case for using only maximum diameter in measuring tumors. / J. Gurland, R. O. Johnson. // *Cancer Chemother Rep*. –1966.– Vol. 50. – P. 119–24.
186. Haberman, D. Role of CT in two–stage liver surgery. / D. M. Haberman, O. C. Andriani, N. L. Segaran, M. M. Volpacchio, M. L. Micheli, R. H. Russi, I. A. Pérez Fernánde. // *Radiographics*. – 2022. – Vol. 42(1). – P. 106–124. DOI: 10.1148/rg.210067.
187. Haldorsen, I. Staging of endometrial carcinomas with MRI using traditional and novel MRI techniques. / I. S. Haldorsen, H. B. Salvesen. // *Clin Radiol* – 2012 – Vol. 67. – P. 2–12. DOI: 10.1016/j.crad.2011.02.018
188. Haldorsen, I. What is the role of imaging at primary diagnostic work–up in uterine cervical cancer? / I. S. Haldorsen, N. Lura, J. Blaakaer et al. // *Curr Oncol Rep*. – 2019. – Vol. 21. – P. 77. DOI:10.1007/s11912–019–0824–0
189. Hehenkamp, W. Loss of ovarian reserve after uterine artery embolization: a randomized comparison with hysterectomy. / W. J. K. Hehenkamp, N. A. Volkers, F. J. M. Broekmans, F. H. de Jong, A. P. N. Themmen, E. Birnie [et al.] // *Human Reproduction* – 2007. – Vol. 22. – P. 1996–2005. DOI: 10.1093/humrep/dem105
190. Hehenkamp, W. Symptomatic uterine fibroids: treatment with uterine artery embolization or hysterectomy – results from the randomized clinical embolization versus hysterectomy (EMMY) trial. / W. J. K. Hehenkamp, N. A. Volkers, E. Birnie, J. A. Reekers, W. M. Ankum. // *Radiology*. – 2008. – Vol. 246 (3). – P. 823–32. DOI: 10.1148/radiol.2463070260
191. Hehenkamp, W. Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids (EMMY trial): peri– and post–procedural results from a randomized controlled trial. / W. J. K. Hehenkamp, N. A. Volkers, P. F. J. Donderwinkel, S. de Blok, E. Birnie, W. A. Ankum et al. // *Am J Obstet Gynecol*. – 2005. – Vol. 193. – P. 1618–29. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.05.017.

192. Helling, T. S. Cause of death from liver metastasis in colorectal cancer. / T. S. Helling, M. Martin. // *Ann Surg Oncol.* – 2014.– Vol. 21(2). – P. 501–506. DOI: 10.1245/s10434-013-3297-7
193. Hensley, M. Adjuvant therapy for high-grade, uterus-limited leiomyosarcoma: results of a phase 2 trial (SARC 005). / M. L. Hensley, J. K. Wathen, R. G. Maki et al. // *Cancer.* – 2013. – Vol. 119. – P. 1555–1561. DOI: 10.1002/cncr.27942
194. Hensley, M. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. / M. L. Hensley, R. Maki, E. Venkatraman et al. // *J Clin Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 2824–2831. DOI: 10.1200/JCO.2002.11.050
195. Henze, J. RECIST 1.1, irRECIST 1.1, and mRECIST: how to do. / J. Henze, D. Maintz, T. Persigeh. // *Springer.* – 2016. – Vol. 4(9). DOI: 10.1007/s40134-016-0178-4
196. Hodneland, E. Automated segmentation of endometrial cancer on MR images using deep learning. / E. Hodneland, J. Dybvik, K. Wagner-Larsen, V. Šoltészová, A. Munthe-Kaas, K. Fasme et al. // *Sci Rep.* – 2021.– Vol. 8, №11(1). – P. 179. DOI: 10.1038/s41598-020-80068-9.
197. Hong, X. Gastrointestinal stromal tumor: role of CT in diagnosis and in response evaluation and surveillance after treatment with imatinib. / X. Hong, H. Choi, E. M. Loyer, R. S. Benjamin, J. C. Trent, C. Charnsangavej. // *RadioGraphics.* – 2006. – Vol. 26(2). – P. 481–495.
198. Hori, M. Uterine cervical carcinoma: preoperative staging with 3.0-T MR imaging comparison with 1.5-T MR imaging. / M. Hori, T. Kim, T. Murakami, I. Imaoka, H. Onishi, K. Tomoda [et al.] // *Radiology.* – 2009. – Vol. 251. – P. 96–104. DOI:10.1148/radiol.2511081265
199. Horta, M. Endometrial cancer. / In: R. Forstner, B. Hamm (eds). *MRI and CT of the female pelvis.* // Berlin, Springer. – 2016. – P. 1–30.
200. Husband, J. Evaluation of the response to treatment of solid tumours: a consensus statement of the International Cancer Imaging Society. / J. E. Husband, L. H. Schwartz, J. Spencer [et al.] // *Br J Cancer.* – 2004. – Vol. 90(12). – P. 2256–2260.

201. Iezzi, R. TACE with degradable starch microspheres (DSM-TACE) as second-line treatment in HCC patients dismissing or ineligible for sorafenib. / R. Iezzi, M. Pompili, E. Rinninella, E. Annicchiarico, M. Garcovich, L. Cerrito, F. Ponziani, A. De Gaetano [et al.] // *Eur Radiol.* – 2019. – Vol. 29(3). – P. 1285–92. DOI: 10.1007/s00330-018-5692-8

202. Irie, T. Dense accumulation of lipiodol emulsion in hepatocellular carcinoma nodule during selective balloon-occluded transarterial chemoembolization: measurement of balloon-occluded arterial stump pressure. / T. Irie, M. Kuramochi, N. Takahashi. // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2013. – Vol. 36(3). – P. 706–13. DOI: 10.1007/s00270-012-0476-z

203. Jalaguier-Coudray, A. Value of dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging in the detection of pathologic complete response in cervical cancer after neoadjuvant therapy: a retrospective observational study. / A. Jalaguier-Coudray, R. Villard-Mahjoub, A. Delouche, B. Delarbre, E. Lambaudie, G. Houvenaeghel [et al.] // *Radiology.* – 2017 – Vol. 2. – P. 432–42. DOI: 10.1148/radiol.2017161299.

204. James, K. Measuring response in solid tumors: unidimensional versus bidimensional measurement. / K. James, E. Eisenhauer, M. Christian et al. // *J Natl Cancer Inst.* – 1999. – Vol. 91(6). – P. 523–528.

205. Jang, K. Expression and prognostic significance prognostic of SIRT1 in ovarian epithelial tumours. / K. Y. Jang, K. S. Kim, S. H. Hwang, K. S. Kwon, K. R. Kim, H. S. Park [et al.] // *Pathology* – 2009. – Vol. 41. – P. 366-371. DOI: 10.1080/00313020902884451

206. Jeffreys, M. Diagnostic dilemmas and potential pitfalls in the evaluation of endometrial adenocarcinoma. / M. A. Jeffreys, A. R. Laury, C. M. Quick. // *Diagn Histopathol.* – 2017. – Vol. 23. – P. 323–330. DOI: 10.1007/s00292-016-0236-y

207. Kempton, M. J. A comprehensive testing protocol for MRI neuroanatomical segmentation techniques: evaluation of a novel lateral ventricle segmentation method. / M. J. Kempton, T. S. Underwood, S. Brunton, F. Stylios, A. Schmechtig [et al.] // *Neuroimage.* – 2011. – Vol. 58(4). – P. 1051–9. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.06.080.

208. Kennoki, N. Evaluation of patients who underwent percutaneous transhepatic portal vein embolisation by Tc-99m GSA scintigraphy. / N. Kennoki, K. Koizumi, K. Tomita, T. Moriya, J. Otaka [et al.] // *Pol J Radiol.* – 2018. – Vol. 15(83). – P. e610–e620. DOI: 10.5114/pjr.2018.81155
209. Kennoki, N. Long-term histopathologic follow-up of a spherical embolic agent; observation of the transvascular migration of HepaSphere™. // N. Kennoki, T. Saguchi, T. Sano, Y. Takara, T. Moriya, N. Shirota et al. // *BJR Case Rep* – 2019. – Vol. 5. – P. 20180066. DOI: 10.1259/bjrcr.20180066
210. Khan, K. Pancreatic tissue damage by transcatheter arterial embolization for hepatoma. / K. N. Khan, K. Nakata, M. Shima, Y. Kusumoto, N. Ishii, T. Koji, S. Nagataki. // *Dig Dis Sci* – 1993. – Vol. 38(1). – P. 65–70. DOI: 10.1007/BF01296775
211. Kim, C. J. Radiologic response to transcatheter hepatic arterial chemoembolization and clinical outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. / C. J. Kim, H. J. Kim, J. H. Park, D. I. Park, Y. K. Cho, C. I. Sohn et al. // *Liver Int.* – 2014. – Vol. 34. – P. 305–12.
212. Kim, J.-E. Postpartum hemorrhage from non-uterine arteries: clinical importance of their detection and the results of selective embolization. / J.-E. Kim, Y. H. So, B. J. Kim, S. M. Kim, Y. H. Choi, C. K. Sung. // *Acta Radiol.* – 2018. – Vol. 59(8). – P. 932–938. DOI: 10.1177/0284185117738547.
213. Kim, M. N. Evolution from WHO to EASL and mRECIST for hepatocellular carcinoma: considerations for tumor response assessment. / M. N. Kim, B. K. Kim, K. H. Han, S. U. Kim. // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2015. – Vol. 9(3). – P. 335–48. DOI: 10.1586/17474124.2015.959929.
214. Kim, Y. Gadoteric acid-enhanced magnetic resonance imaging: Hepatocellular carcinoma and mimickers / Y. Y. Kim, M. Park, K. S. Aljoqiman, J. Choi, M. Kim. // *Clin Mol Hepatol.* – 2019. – Vol. 25(3). – P. 223–233. DOI: 10.3350/cmh.2018.0107
215. Kinkel, K. Staging of endometrial cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Imaging. / K. Kinkel, R. Forstner, F. M. Danza [et al.] // *Eur Radiol.* – 2009. – Vol. 19. – P. 1565–1574. DOI: 10.1007/s00330-009-1309-6

216. Kitao, A. Hepatocellular carcinoma: signal intensity at gadoxetic acid-enhanced MR Imaging – correlation with molecular transporters and histopathologic features. / A. Kitao, Y. Zen, O. Matsui, T. Gabata, S. Kobayashi, W. Koda, K. Kozaka, N. Yoneda, T. Yamashita, S. Kaneko [et al.] // *Radiology*. – 2010. – Vol. 256. – P. 817–826. DOI: 10.1148/radiol.10092214.

217. Knigge, U. ENETS Consensus recommendations for the standards of care in neuroendocrine neoplasms: follow-up and documentation. / U. Knigge, J. Capdevila, D. K. Bartsch, E. Baudin, J. Falkerby, R. Kianmanesh, B. Kos-Kudla, B. Niederle, E. Nieveen van Dijk [et al.] // *Neuroendocrinology*. – 2017. – Vol. 105 – P. 310–319. DOI: 10.1159/000458155

218. Knoth, J. Clinical and imaging findings in cervical cancer and their impact on FIGO and TNM staging – An analysis from the EMBRACE study. / J. Knoth, R. Pötter, I. M. Jürgenliemk-Schulz, C. Haie-Meder, L. Fokdal, A. Sturdza et al. // *Gynecol Oncol*. – 2020. – Vol. 159(1). – P. 136–141. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.07.007.

219. Knowles, B. Detailed liver-specific imaging prior to pre-operative chemotherapy for colorectal liver metastases reduces intra-hepatic recurrence and the need for a repeat hepatectomy. / B. Knowles, F. K. S. Welsh, K. Chandrakumaran, T. G. John, M. Rees // *HPB (Oxford)*. – 2012. – Vol. 14(5). – P. 298–309. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2012.00447.x

220. Ko, C. Imaging biomarkers for evaluating tumor response: RECIST and beyond. / C. C. Ko, L. R. Yeh, Y. T. Kuo, J. H. Chen. // *Biomark Res*. – 2021.– Vol. 2, № 9(1). – P. 52. DOI: 10.1186/s40364-021-00306-8.

221. Kobayashi, S. Hepatic pseudolesions caused by alterations in intrahepatic hemodynamics. / S. Kobayashi. // *World J Gastroenterol*. – 2021. – Vol. 27(46). – P. 7894–790. DOI: 10.3748/wjg.v27.i46.7894

222. Kobayashi, S. Intrahepatic peribiliary vascular plexus in various hepatobiliary diseases: a histological survey. / S. Kobayashi, Y. Nakanuma, O. Matsui. // *Hum Pathol*. – 1994. – Vol. 25. – P. 940–946. DOI: 10.1016/0046-8177(94)90016-7.

223. Kobayashi, S. Pathophysiology and imaging findings of bile duct necrosis: a rare but serious complication of transarterial therapy for liver tumors. / S. Kobayashi, K.

Kozaka, T. Gabata, O. Matsui, W. Koda [et al.] // *Cancers*. – 2020. – Vol. 12(9). – P. 2596. DOI: 10.3390/cancers12092596

224. Kobayashi, S. Postmortem survey of bile duct necrosis and biloma in hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization therapy: Relevance to microvascular damages of peribiliary capillary plexus. / S. Kobayashi, Y. Nakanuma, T. Terada, O. Matsui. // *Am J Gastroenterol*. – 1993. – Vol. 88. – P. 1410–1415.

225. Koh, W. J. Cervical Cancer, Version 3. 2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. / W. J. Koh, N. R. Abu–Rustum, S. Bean et al. // *J Natl Compr Canc Netw*. – 2019. – Vol. 17(1). – P. 64–84.

226. Koh, W.–J. Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. / W.–J Koh, A N. R. bu–Rustum, S. Bean, K. Bradley, S. M. Campos, K. R. Cho, J. Scavone. // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2018. – Vol. 16(2). – P. 170–199. DOI:10.6004/jnccn.2018.0006

227. Köhler, G. Smooth muscle and stromal tumors. Sarcoma of the female genitalia. / G. Köhler, M. Evert, K. Evert et al. // Berlin/Boston: Walter de Gruyter GmbH. – 2016.

228. Kuhl C. Validity of RECIST version 1.1 for response assessment in metastatic cancer: a prospective, multireader study. / C. K. Kuhl, Y. Alparslan, J. Schmoee et al. // *Radiology*. – 2019. – Vol. 290. – P. 349–356.

229. Kurbatov, V. Liver–first approach to stage IV colon cancer with synchronous isolated liver metastases. / V. Kurbatov, B. J. Resio, C. A. Cama, D. R. Heller, C. Cha, Y. Zhang, J. Lu, S. A. Khan. // *J Gastrointest Oncol*. – 2020. – Vol. 11(1). – P. 76–83. DOI: 10.21037/jgo.2020.01.

230. Labib, P. Locoregional therapies in cholangiocarcinoma. / P. L. Labib, B. R. Davidson, R. A. Sharma, S. P. Pereira. // *Hepat Oncol*. – 2017. – Vol. 4(4). – P. 99–109. DOI: 10.2217/hep–2017–0014

231. Lam, V. A systematic review of a liver–first approach in patients with colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases. / V.W Lam., J.M.

Laurence, T. Pang [et al.] // HPB (Oxford). – 2014. – Vol. 16(2). – P. 101–8. DOI: 10.1111/hpb. 12083.

232. Lanciego, C. Utero–ovarian anastomoses and their influence on uterine fibroid embolization. / C. Lanciego, I. Diaz–Plaza, J. J. Ciampi, R. Cuena–Boy, N. Rodríguez–Martín, M. D. Maldonado [et al.] // J Vasc Interv Radiol. – 2012. – Vol. 23(5). – P. 565–601. DOI: 10.1016/j.jvir.2012.01.077

233. Lavin, P. T. Studies in variation associated with the measurement of solid tumors. / P. T. Lavin, G. Flowerdew. // Cancer. – 1980. – Vol. 46. – P. 1286–90.

234. Lee, N. Significance of the “delayed hyperintense portal vein sign” in the hepatobiliary phase MRI obtained with Gd–EOB–DTPA. / N. K. Lee, S. Kim, G H. Kim, J. Heo, H. Seo, T. Kim, D. H. Kang // J Magn Reson Imaging. – 2012. – Vol. 36 (3). – P. 678–85. DOI: 10.1002/jmri.23700

235. Lee, S. 2018 FIGO staging system for uterine cervical cancer: enter cross–sectional imaging. / S. I. Lee, M. Atri. // Radiology – 2019. – Vol. 292 (1). – P. 15–24. DOI: 10.1148/radiol.2019190088.

236. Lee, S. M. Postpartum haemorrhage due to genital tract injury after vaginal delivery: safety and efficacy of transcatheter arterial embolization. / S. M. Lee, J. H. Shin, J. J. Shim, K. W. Yoon, Y. J. Cho, J. W. Kim, H. K. Ko. // Eur Radiol. – 2018. – Vol. 28(11). – P. 4800–4809. DOI: 10.1007/s00330–018–5490–3

237. Li, L. RECIST 1.1, Choi and mChoi criteria in the evaluation of tumor response in patients with metastatic colorectal cancer treated with Regorafenib and anti–PD–1 antibody. / L. Li, Y. Xu, Y. Yang, F. Ye, H. Zhang, A. Zhou, X. Zhao. // Eur J Radiol. – 2021.– Vol. 141. – P. 109823. DOI:10.1016/j.ejrad.2021.109823

238. Lien, W. The blood supply of experimental liver metastases. II. A microcirculatory study of the normal and tumor vessels of the liver with the use of perfused silicone rubber. // W. M. Lien, N. B. Ackerman. // Surgery. – 1970. – Vol. 68(2). – P. 334–40.

239. Lin, M. Quantitative and volumetric European Association for the Study of the Liver and response evaluation criteria in solid tumors measurements: feasibility of a semiautomated software method to assess tumor response after transcatheter arterial

chemoembolization. / M. Lin, O. Pellerin, N. Bhagat et al. // *J Vasc Interv Radiol.* – 2012. – Vol. 23(12). – P. 1629–37.

240. Liu, W. Evaluation of acute pulmonary embolism and clot burden on CTPA with deep learning. / W. Liu, M. Liu, X. Guo, P. Zhang, L. Zhang, R. Zhang, H. Kang, Z. Zhai, X. Tao et al. // *Eur. Radiol.* – 2020.– Vol. 30. – P. 3567–3575. DOI: 10.1007/s00330-020-06699-8

241. Liu, Y. Five-year outcome of conventional and drug-eluting transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. / Yi-Sheng Liu, Chia-Ying Lin, Ming-Tsung Chuang, Chia-Ying Lin et al. // *BMC Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 18(1). – P. 124. DOI: 10.1186/s12876-018-0848-1

242. Llovet, J. M. mRECIST for HCC: Performance and novel refinements. / J. M. Llovet, R. Lencioni. // *J Hepatol.* – 2020. – Vol. 72(2). – P. 288–306. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.09.026.3

243. Llovet, J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival / J. M. Llovet., J. Bruix // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 37. – P. 429–442. DOI: 10.1053/jhep.2003.50047

244. Lucatelli, P. CIRSE standards of practice on hepatic transarterial chemoembolisation. / P. Lucatelli, M. Burrel, B. Guiu [et al.] // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2021.– Vol. 44. – P. 1851–1867. DOI: 10.1007/s00270-021-02968-1. 44

245. Lucidarme, O. RECIST and Choi criteria in the evaluation of tumor response in patients with metastatic colorectal cancer treated with regorafenib, a prospective multicenter study. / O. Lucidarme, M. Wagner, P. Gillard [et al.] // *Cancer Imaging* –2019. – Vol. 19 (1). – P. 85. DOI:10.1186/s40644-019-0271-z.

246. Malagari, K. Safety profile of sequential transcatheter chemoembolization with DC bead: results of 237 hepatocellular carcinoma (HCC) patients. / K. Malagari, M. Pomoni, T. N. Spyridopoulos et al. // *CardioVascular and Interventional Radiology.* – 2011. – Vol. 34(4). – P. 774–785. DOI: 10.1007/s00270-010-0044-3

247. Manfredi, S. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. / S. Manfredi, C. Lepage, C. Hatem, O. Coatmeur, J. Faivre, A.–M.

Bouvier. // *Ann Surg.* – 2006. – Vol. 244(2). – P. 254–9. DOI: 10.1097/01.sla.0000217629.94941.cf

248. Manganaro, L. 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. / L. Manganaro, Y. Lakhman, N. Bharwani, B. Gui, S. Gigli, V. Vinci, S. Rizzo, A. Kido, T. M. Cunha, E. Sala [et al.] // *Eur Radiol.* – 2021. – Vol. 10. – P. 7802–7816. DOI: 10.1007/s00330-020-07632-9

249. Manyonda, I. Uterine artery embolization versus myomectomy: impact on quality of life—results of the fume (fibroids of the uterus: myomectomy versus embolization) trial. / I. T. Manyonda, M. Bratby, J. S. Horst, N. Banu, M. Gorti, A–M. Belli. // *Cardiovascular and interventional radiology.* – 2012. – Vol. 35(3). – P. 530–536. DOI: 10.1007/s00270-011-0228-5

250. Marth, C. Cervical cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. / C. Marth, F. Landoni, S. Mahner, S. McCormack, A. Gonzalez–Martin, N. Colombo et al. // *Ann Oncol.* – 2017. – Vol. 28(4). – P. iv72–iv83. DOI: 10.1093/annonc/mdx220

251. Martin, J. Complications and reinterventions in uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids: a literature review and metaanalysis. / J. Martin, K. Bhanot, S. Athreya. // *Cardiovasc Intervent Radiol* – 2013. – Vol. 36. – P. 395–402. DOI 10.1007/s00270-012-0505-y

252. Mas, A. Updated approaches for management of uterine fibroids. / A. Mas, M. Tarazona, J. Dasí Carrasco, G. Estaca, I. Cristóbal, J. Monleón. // *International journal of women's health.* – 2017. – Vol. 9. – P. 607. DOI: 10.2147/IJWH.S138982

253. Mayer, A. HIF-mediated hypoxic response is missing in severely hypoxic uterine leiomyomas. / A. Mayer, M. Hoeckel, A. von Wallbrunn, L. C. Horn, A. Wree, P. Vaupel. // *Adv Exp Med Biol.* – 2010. – Vol. 662. – P. 399–405.

254. Mazumdar, M. A statistical simulation study finds discordance between WHO criteria and RECIST guideline. / M. Mazumdar, A. Smith, L. H. Schwartz. // *J Clin Epidemiol.* – 2004. – Vol. 57(4). – P. 358–365.

255. Mazumdar, M. A theoretical approach to choosing the minimum number of multiple tumors required for assessing treatment response. / M. Mazumdar, A. Smith, P. P. Debroy, L. H. Schwartz. // *J Clin Epidemiol.* – 2005. – Vol. 58(2). – P. 150–153.
256. McVeigh, P. Diffusion-weighted MRI in cervical cancer. / P. Z. McVeigh, A. M. Syed, M. Milosevic, A. Fyles, M. A. Haider. *Eur Radiol.* – 2008 – Vol. 8(5). – P.1058–64. DOI: 10.1007/s00330-007-0843-3.
257. Méndez. R. MRI to differentiate atypical leiomyoma from uterine sarcoma. / R. J. Méndez. // *Radiology.* – 2020. – Vol. 297(2). – P. 372–373. DOI: 10.1148/radiol.2020203322. DOI: 10.1148/radiol.2020203322
258. Micallef, S. Hepatic necrosis after transarterial embolization of metastatic neuroendocrine tumor. / S. Micallef, K. Cortis, C. Magri. // *EJCRIM.* – 2020. – Vol. 7(5). – P. 001530. DOI: 10.12890/2020_001530.
259. Mihmanli, I. Percutaneous embolization in the management of intractable vaginal bleeding. / I. Mihmanli, M. Cantasdemir, F. Kantarci [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* – 2001. – Vol. 264. – P. 211–214. DOI: 10.1007/s004040000119
260. Miller, F. J. Jr. Selective arterial embolization for control of hemorrhage in pelvic malignancy: femoral and brachial catheter approaches. / F. J. Miller Jr., R. Mortel, W. J. Mann et al. // *Am J Roentgenol.* – 1976. – Vol. 126. – P. 1028–1032. DOI: 10.2214/ajr.126.5.1028
261. Miraglia, R. Efficacy of transcatheter embolization/chemoembolization (TAE/TACE) for the treatment of single hepatocellular carcinoma. / R. Miraglia, G. Pietrosi, L. Maruzzelli, I. Petridis, S. Caruso, G. Marrone, G. Mamone, G. Vizzini, A. Luca, B. Gridelli. // *World J Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 7 (13). – P. 2952—2955. DOI: 10.3748/wjg.v13.i21.2952
262. Moradi, L. Hypofractionated radiation leads to more rapid bleeding cessation in women with vaginal bleeding secondary to gynecologic malignancy. / L. A. Moradi, C.S. Schneider, A.S. Deshane, R.A. Popple, R.Y. Kim, S. R. Marcrom. // *Radiation Oncology.* – 2022. – Vol.17(34). – P. 2–9 DOI:10.1186/s13014-022-01995-7

263. Morgan, R. Reviewing RECIST in the era of prolonged and targeted therapy. / R. L. Morgan, D. R. Camidge. // *J Thorac Oncol.* – 2018. – Vol. 13(2). – P. 154–164. DOI: 10.1016/j.jtho.2017.10.015.

264. Moss, J. Randomised comparison of uterine artery embolisation (UAE) with surgical treatment in patients with symptomatic uterine fibroids (REST trial): 5 year results. / J. G. Moss, K. G. Cooper, A. Khaund, L. S. Murray, G. D. Murray, O. Wu [et al.] // *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* – 2011. – Vol. 118(8). – P. 936–44. DOI: 10.1111/j.1471–0528.2011.02952.x

265. Muallem, M. Risk factors of lymph nodes metastases by endometrial cancer: a retrospective one-center study. / M. Z. Muallem, J. Sehouli, J. Almuheimid, R. Richter, R. Joukhadar, H. Plett. // *Anticancer Res.* – 2016. – Vol. 36. – P. 4219–4225.

266. Murakata, L. Characterization of acrylic polyamide plastic embolization particles in vitro and in human tissue sections by light microscopy, infrared microspectroscopy and scanning electron microscopy with energy dispersive X-ray analysis. / L. Murakata, M. Lewin-Smith, C. Specht, V. Kalasinsky, P. McEvoy, T. Vinh, L. Rabin, F. Mullick. // *Modern Pathology* – 2006. – Vol. 19. – P. 922–930. DOI: 10.1038/modpathol.3800595.

267. Nabavizadeh, N. Thermal ablation versus stereotactic body radiotherapy after transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma: a propensity score-weighted analysis. / N. Nabavizadeh, Y. Jahangiri, R. Rahmani, Y. Tomozawa, Y. Geeratikun, Y. Chen, A. Hung, C. Degrin, K Farsad. // *Am J Roentgenol.* – 2021. – ol. 217(3). – P. 691–698. DOI: 10.2214/AJR.20.24117.

268. Nakada, S. Ischemic cholangiopathy following transcatheter arterial chemoembolization for recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy: an underestimated and devastating complication. / S. Nakada, M. Allard, M. Lewin, S. Awad, N. Dahbi [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2020. – Vol. 24(11). – P. 2517–2525. DOI: 10.1007/s11605–019–04409–4.

269. Namur, J. Drug-eluting beads for liver embolization: concentration of doxorubicin in tissue and in beads in a pig model. / J. Namur, M. Wassef, J. Millot, A. L.

Lewis, M. Manfait, A. Laurent. // *J VascInterv Radiol.* – 2010. – Vol. 21. – P. 259–67. DOI: 10.1016/j.jvir.2009.10.026

270. Nanakamura, K. The mean apparent diffusion coefficient value (ADC_{mean}) on primary cervical cancer is a predictive marker for disease recurrence. / K. Nanakamura, I. Joja, T. Nagasaka, C. Fukushima, T. Kusumoto, N. Seki [et al.] // *Gynecologic Oncology.* – 2012. – Vol. 127(3). – P. 478–83. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.07.123

271. Naser, M. Brain tumor segmentation and grading of lower-grade glioma using deep learning in MRI images. / M. A. Naser, M. J. Deen. // *IEEE Trans Med Imaging.* – 2015.– Vol. 34(10). – P. 993–2024. DOI: 10.1109/TMI.2014.2377694.

272. Nassif, A. Visualization of hepatic uptake transporter function in healthy subjects by using gadoteric acid-enhanced MR imaging. / A. Nassif, J. Jia, M. Keiser, S. Oswald, C. Modess, S. Nagel, W. Weitschies, N. Hosten, W. Siegmund, J.–P. Kühn. // *Radiology.* – 2012. – Vol. 264(3). – P. 741–50. DOI: 10.1148/radiol.12112061

273. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). UK clinical Guidance. IPG094. Uterine artery embolisation for the treatment of fibroids – guidance. / www.nice.org.uk/IPG094.

274. Nicolini, D. Doxorubicin-eluting bead vs conventional transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma before liver transplantation. / D. Nicolini, G. Svegliati–Baroni, R. Candelari [et al.] // *World Journal of Gastroenterology.* – 2013.– Vol. 19(34). – P. 5622–5632.

275. Nikfarjam, M. Scanning electron microscopy study of the blood supply of human colorectal liver metastases. / M. Nikfarjam, V. Muralidharan, C. Malcontenti–Wilson, C. Christophi. // *Eur J SurgOncol.* – 2003. – Vol. 29(10). – P. 856–61. DOI: 10.1016/j.ejso.2003.08.009

276. Nougaret, S. Endometrial Cancer MRI staging: updated guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. / S. Nougaret, M. Horta, E. Sala, Y. Lakhman, I. Thomassin–Naggara [et al.] // *European Radiology.* – 2019. – Vol. 29. – P. 792–805. DOI:10.1007/s00330-018-5515-y

277. Nougaret, S. Pearls and pitfalls in MRI of gynecologic malignancy with diffusion-weighted technique. / S. Nougaret, S. H. Tirumani, H. Addley, H. Pandey, E. Sala, C. Reinhold. // *Am J Roentgenol.* – 2013. – Vol. 200. – P. 261–276. DOI: 10.2214/AJR.12.9713
278. Oldenburg, J. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. / J. Oldenburg, S. D. Fossa, J. Nuver, A. Heidenreich, H. J. Schmoll, C. Bokemeyer et al. // *Ann Oncol.* – 2013. – Vol. 24 (Suppl 6). – P.125–132.
279. Onizuka, H. Arterial injury during transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: predictors of risk and outcome. / H. Onizuka, E. Sueyoshi, H. Ishimaru, I. Sakamoto, M. Uetani. // *Abdom Radiol.* – 2017. – Vol. 42(10). – P. 2544–2550. DOI: 10.1007/s00261-017-1168-6
280. Otero-García, M. Role of MRI in staging and follow-up of endometrial and cervical cancer: pitfalls and mimickers. / M. M. Otero-García, A. Mesa-Álvarez, O. Nikolic, P. Blanco-Lobato [et al.] // *Insights into Imaging.* – 2019. – Vol. 10. – P. 19. DOI: 10.1186/s13244-019-0696-8. DOI: 10.1186/s13244-019-0696-8
281. Padhani, A. The RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) criteria: implications for diagnostic radiologists. / A. R. Padhani, L. Ollivier. // *Br J Radiol.* – 2001. – Vol. 74 (887). – P. 983–986.
282. Park, H. Comparison of RECIST 1.1 and iRECIST in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. / H. J. Park, G. H. Kim, K. W. Kim, C. W. Lee, S. Yoon et al. // *Cancers (Basel).* – 2021. – Vol. 1, 13(1). – P. 120. DOI: 10.3390/cancers13010120.
283. Park, J. Parametrial invasion in cervical cancer: fused T2-weighted imaging and high-b-value diffusion-weighted imaging with background body signal suppression at 3 T. / J. J. Park, C. K. Kim, S. Y. Park, B. K. Park. // *Radiology.* – 2015. – Vol. 3. – P. 734–741. DOI: 10.1148/radiol.14140920
284. Patel, S. Imaging of endometrial and cervical cancer. / S. Patel, S. H. Liyanage, A. Sahdev, A. G. Rockall, R. H. Reznek. // *Insights Imaging.* – 2010. – Vol. 1. – P. 309–328. DOI 10.1007/s13244-010-0042-7

285. Patel, T. Assessment of response to therapy in hepatocellular carcinoma. / T. Patel, D. Harnois. // *Ann Med.* – 2014. – Vol. 46. – P. 130–7.
286. Patel–Lippmann, K. MR Imaging of cervical cancer. / K. Patel–Lippmann, J. B. Robbins, L. Barroilhet et al. // *Magn Reson Imaging Clin N Am.* – 2017. – Vol. 25. – P. 635–649. DOI: 10.1016/j.mric.2017.03.007
287. Patidar, Y. Transarterial chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a tertiary care center experience. / Y. Patidar, A. Basavaraj, A. Mukund, S. K. Sarin. // *Indian J Radiol Imaging.* – 2021. – Vol. 31(2). – P. 270–276. DOI: 10.1055/s–0041–1734367.
288. Pautier, P. A randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and cisplatin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with localized uterine sarcomas (SARCGYN study). A study of the French Sarcoma Group. / P. Pautier, A. Floquet, L. Gladieff [et al.] // *Ann Oncol* – 2013. – Vol. 24. – P. 1099–1104. DOI: 10.1093/annonc/mds545
289. Pavel, M. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow–up. / M. Pavel, K. Öberg, M. Falconi, E. P. Krenning, A. Sundin, A. Perren, A. Berruti [et al.] // *Ann Oncol.* – 2020. – Vol. 31(7). – P. 844–860. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.304.
290. Peddada, S. D. Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. / S. D. Peddada, S. K. Laughlin, K. Miner, J. P. Guyon, K. Haneke, H. L. Vahdat, R. C. Semelka [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2008. – Vol. 105. – P. 19887–19892. DOI:10.1073/pnas.0808188105.
291. Pelage, J. P. Fibroid–related menorrhagia: treatment with superselective embolization of the uterine arteries and midterm follow–up. / J. P. Pelage, O. Le Dref, P. Soyer, M. Kardache, H. Dahan, M. Abitbol, J. J. Merland, J. H. Ravina, R. Rymer // *J. Vasc Interv Radiol.* – 2001. – Vol. 12(7). – P. 841–845. DOI: 10.1148/radiology.215.2.r00ma11428.
292. Phongkitkarun, S. Bile duct complications of hepatic arterial infusion chemotherapy evaluated by helical CT. / S. Phongkitkarun, S. Kobayashi, V. Varavithya,

X. Huang, S. A. Curley, C. Charnsangavej. // *Clin. Radiol.* – 2005. – Vol. 60. – P. 700–709. DOI: 10.1016/j.crad.2005.01.006.

293. Pickren, J. Liver metastases: analysis of autopsy data. // In L. Weiss, H. Gilbert (eds). *Liver metastases.* // Boston, MA: GK Hall Medical Publishers. – 1982. – P. 2–18.

294. Pinto, I. Uterine fibroids: uterine artery embolization versus abdominal hysterectomy for treatment. A prospective randomized and controlled trial. / I. Pinto, P. Chimeno, L. Romo, J. Haya, M. De la Cal, J. Bajo. // *Radiology.* – 2003. – Vol. 226(2). – P. 425–31. DOI: 10.1148/radiol.2262011716.

295. Pisco, J. Internal iliac artery: embolization to control hemorrhage from pelvic neoplasm. / J. M. Pisco, J. M. Martins, M. G. Correia. // *Radiology.* – 1989. – Vol. 172. – P. 337–339.

296. Plante, M. Simple vaginal trachelectomy: a valuable fertility-preserving option in early-stage cervical cancer. / M. Plante, M. C. Renaud, A. Sebastianelli, J. Gregoire. // *Int J Gynecol Cancer* – 2017. – Vol. 27. – P. 1021–1027. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000989

297. Pötter, R. The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC–ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. // R. Pötter, K. Tanderup, C. Kirisits, A. de Leeuw, K. Kirchheiner, R. Nout, L.T. Tan [et al.] // *Clin Transl Radiat Oncol.* – 2018. – Vol. 11(9). – P. 48–60. DOI: 10.1016/j.ctro.2018.01.001.

298. Prajapati, H. mRECIST and EASL responses at early time point by contrast-enhanced dynamic MRI predict survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) treated by doxorubicin drug-eluting beads transarterial chemoembolization (DEB TACE). / H. J. Prajapati, J. R. Spivey., S. I. Hanish, B. F. El-Rayes, J. S. Kauh, Z. Chen, H. S. Kim. // *Annals of Oncology.* – 2013. – Vol. 24. – P. 965–973. DOI:10.1093/annonc/mds605

299. Ramsey, M. Anatomy of the human uterus. / In: T. Chard, J. G. Grudzinskas, editors. *The Uterus.* Cambridge, UK. // Cambridge University Press – 1994. – P. 18–29.

300. Rao, R. Bile duct epithelial tight junctions and barrier function. / R. K. Rao, G. Samak. // *Tissue Barriers*. – 2013. – Vol. 1. – P. 25718. DOI: 10.4161/tisb.25718.
301. Rashid, S. The effects of uterine artery embolization and surgical treatment on ovarian function in women with uterine fibroids. / S. Rashid, A. Khaund, L. S. Murray, J. G. Moss, K. Cooper, D. Lyons [et al.] // *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2010. – Vol. 117. – P. 985–9. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2010.02579.x
302. Rashidian, N. Cancers metastatic to the liver. / N. Rashidian, A. Alseidi, R. C. Kirks. // *Surgical Clinics of North America*. – 2020. – Vol. 100(3). – P. 551–563. DOI: 10.1016/j.suc.2020.02.005
303. Ravina, J. Arterial embolisation to treat uterine myomata. / J. H. Ravina, D. Herbreteau, N. Ciraru–Vigneron, J. M. Bouret, E. Houdart, A. Aymard, J. J. Merland. // *Lancet*. – 1995. – Vol. 346. – P. 671–2. DOI: 10.1016/s0140-6736(95)92282-2
304. Razavi, M. Angiographic classification of ovarian artery–to–uterine artery anastomoses: initial observations in uterine fibroid embolization. / M. K. Razavi, K. A. Wolanske, G. L. Hwang, D. Y. Sze, S. T. Kee, M. D. Dake. // *Radiology*. – 2002. – Vol. 224(3). – P. 707–12. DOI: 10.1148/radiol.2243011513.
305. Reed, N. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). / N. S. Reed, C. Mangioni, H. Malmstrom et al. // *Eur J Cancer*. – 2008. – Vol. 44. – P. 808–818. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.01.019
306. Ribas, A. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard–of–care chemotherapy in patients with advanced melanoma. / A. Ribas, R. Kefford, M. A. Marshall [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2013. – Vol. 31(5). – P. 616–622.
307. Ricci, S. Uterine leiomyosarcoma: epidemiology, contemporary treatment strategies and the impact of uterine morcellation. / S. Ricci, R. L. Stone, A. N. Fader // *Gynecol Oncol*. – 2017. – Vol. 145. – P. 208–216. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.02.019
308. Ricke, J. Gadoteric acid–based hepatobiliary MRI in hepatocellular carcinoma. / J. Ricke, I. G Steffen, I. Bargellini, T. Berg, J. I. Jaureguizar, B. Gebauer et al. // *JHEP Rep*. – 2020. – Vol. 24, 2(6). – P. 100173. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100173

309. Ronot, M. Alternative response criteria (Choi, European Association for the study of the liver, and modified response evaluation criteria in solid tumors [RECIST]) versus RECIST 1.1 in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. / M. Ronot, M. Bouattour, J. Wassermann, O. Bruno, C. Dreyer, B. Larroque [et al.] // *Oncologist*. – 2014. – Vol. 19. – P. 394–402.

310. Rosen M. L. Pyomyoma after uterine artery embolization. / M. L. Rosen, M. L. Anderson, S. M. Hawkins. // *Obstet Gynecol*. – 2013. – Vol. 2(2), Suppl.1. – P. 431–3. DOI: 10.1016/j.crwh.2020.e00186

311. Ruchalski, K. A Primer on RECIST 1.1 for oncologic imaging in clinical drug trials. / K. Ruchalski, M. Braschi–Amirfarzan, M. Douek, V. Sai, A. Gutierrez, R. Dewan, J. Goldin. // *Radiol Imaging Cancer*. – 2021. – Vol. 3(3). – P. e210008. DOI: 10.1148/rycan.2021210008.

312. Sakamoto, I. Intrahepatic biloma formation (bile duct necrosis) after transcatheter arterial chemoembolization. / I. Sakamoto, S. Iwanaga, K. Nagaoki, Y. Matsuoka, K. Ashizawa, M. Uetani, T. Fukuda, T. Okimoto, S. Okudaira, K. Omagari. // *Am. J. Roentgenol*. – 2003. – Vol. 181. – P. 79–87. DOI: 10.2214/ajr.181.1.1810079.

313. Schicho, A. Degradable starch microspheres transcatheter arterial chemoembolization (DSM–TACE) in intrahepatic cholangiocellular carcinoma (ICC): results from a National multi–center study on safety and efficacy. / A. Schicho, P. L. Pereira, M. Pützler, K. Michalik, T. Albrecht, C. Nolte–Ernsting, C. Stroszczyński, P. Wiggermann. // *Med Sci Monit*. – 2017. – Vol. 23. – P. 796–800. DOI: 10.12659/msm.902901

314. Schwartz, M. A biomathematical approach to clinical tumor growth. / M. Schwartz. // *Cancer*. – 1961. – Vol. 14. – P. 1272–94. DOI: 10.1002/1097–0142(196111/12)14:6<1272::aid–cncr2820140618>3.0.co;2–h.

315. Schwartz, P. E. Control of arterial hemorrhage using percutaneous arterial catheter techniques in patients with gynecologic malignancies. / P. E. Schwartz, H. M. Goldstein, S. Wallace et al. // *Gynecol Oncol*. – 1975. – Vol. 3. – P. 275–288. DOI: 10.1016/0090–8258(75)90035–9

316. Semenza, G. L. Defining the role of hypoxia-inducible factor 1 in cancer biology and therapeutics. / G. L. Semenza. // *Oncogene*. – 2010. – Vol. 29. – P. 625–634. DOI:10.1038/onc.2009.441.

317. Silva, J. Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a systematic review and meta-analysis. / J. Silva, N. Berger, S. Tsai, K. Christians, C. Clarke, H. Mogal, S. White, W. Rilling, T. Gamblin. // *HPB*. – 2017. – Vol. 19. – P. 659–666. DOI. 10.1016/j.hpb.2017.04.016.

318. Singh, S. Follow-up recommendations for completely resected gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. / S. Singh, L. Moody, D. L. Chan, D. C. Metz, J. Strosberg, T. Asmis, D. L. Bailey, E. Bergsland et al. // *JAMA Oncol*. – 2018. – Vol. 4(11). – P. 1597–604. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.2428

319. Soliman, M. Anatomic and functional imaging in the diagnosis of spine metastases and response assessment after spine radiosurgery. / M. Soliman, N. K. Taunk, R. E. Simons, J. R. Osborne, M. M. Kim, N. J. Szerlip, D. E. Spratt. // *Neurosurg Focus*. – 2017. – Vol. 42(1). – P. 5. DOI: 10.3171/2016.9.

320. Solonitsyn, E. Diagnostic approach to suspected perihilar malignancy. / E. Solonitsyn, A. Dechên. // *Visc Med*. – 2021. – Vol. 37(1). – P. 3–9. DOI: 10.1159/000513950

321. Sosna, J. Is RECIST Version 1.1 reliable for tumor response assessment in metastatic cancer? / J. Sosna. // *Radiology*. – 2019. – Vol. 290(2). – P. 357–358. DOI: 10.1148/radiol.2018182179.

322. Spears, C. Volume doubling measurement of spherical and ellipsoidal tumors. / C. P. Spears. // *Med Pediatr Oncol*. – 1984. – Vol. 12. – P. 212–7.

323. Spina, J. Expected and unexpected imaging findings after 90Y transarterial radioembolization for liver tumors. / J. C. Spina, I. Hume, A. Pelaez, O. Peralta, M. Quadrelli, R. G. Monaco. // *Radiographics*. – 2019. – Vol. 39(2). – P. 578–595. DOI: 10.1148/rg.2019180095.

324. Spina, J. MDCT findings after hepatic chemoembolization with DC-beads: What the radiologist needs to know. / J. C. Spina, M. Ulla, E. L. Yeyati, M. C.

Kucharczyk, H. Irusta, J. L. Savluk, R. García-Mónaco. // *Abdom. Imaging.* – 2013. – Vol. 38. – P. 778–784. DOI: 10.1007/s00261-012-9963-6.

325. Stringer, N. Ovarian failure after uterine artery embolization for treatment of myomas. / N. Stringer, T. Grant, J. Park, L. Oldham. // *Am Ass Gynecol. Laparosc.* – 2000. – Vol. 7(3). – P. 395–400. DOI: 10.1016/s1074-3804(05)60485-9

326. Swe, Z. Brain tumor detection and segmentation using watershed segmentation and morphological operation. / Z. O. Swe, S. K. Aung. // *International Journal of Research in Engineering and Technology.* – 2014.– Vol. 3(3). – P. 367–374.

327. Syed, F. Imaging of hepatocellular carcinoma and image guided therapies – how we do it. / J. Willatt, J. A. Ruma, S. F. Azar, N. L. Dasika, F. Syed. // *Cancer Imaging.* – 2017.– Vol. 17(1). – P. 9. DOI:10.1186/s40644-017-0110-z

328. Takeuchi, M. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of endometrial cancer: differentiation from benign endometrial lesions and preoperative assessment of myometrial invasion. / M. Takeuchi, K. Matsuzaki, H. Nishitani. // *Acta Radiol.* – 2009. – Vol. 50. – P. 947–953. DOI: 10.1080/02841850903099981

329. Tal, R. The role of angiogenic factors in fibroid pathogenesis: potential implications for future therapy. / R. Tal, J. H. Segars. // *Hum Reprod Update.* – 2014. – Vol. 20(2). – P. 194–216. DOI: 10.1093/humupd/dmt042

330. Tan, L. Image-guided adaptive radiotherapy in cervical cancer. / L.T. Tan, K. Tanderup, C. Kirisits, A. de Leeuw, R. Nout, S. Duke et al. // *Semin Radiat Oncol.* – 2019. – Vol. 29 (3). – P. 284–298. DOI: 10.1016/j.semradonc.2019.02.010.

331. Tan, P. Aberrant ovarian artery supply of uterine sarcoma: a cause of rebleeding following uterine artery embolization. / P. L. Tan, M. Gibson, P. Torrie, N. Rahim. // *Clin Radiol.* – 2005. – Vol.10. – P. 1126–1129. DOI: 10.1016/j.crad.2005.04.012

332. Tan, Y. Pancreas lipiodol embolism induced acute necrotizing pancreatitis following transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A case report and literature review. / Y. Tan, J. Sheng, H. Tan, J. Mao. // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol. 98(48). – P. e18095. DOI: 10.1097/MD.00000000000018095

333. Teramae, M. Sirtuin1 expression predicts the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for locally advanced uterine cervical cancer. / M. Teramae, T. Fukuda, T. Wada [et al.] // *Mol Clin Oncol.* – 2015. – Vol. 3(1). – P. 73–78. DOI: 10.3892/mco.2014.427

334. Therasse, P. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. / P. Therasse, S. G. Arbuck, E. A. Eisenhauer [et al.] // *J Natl Cancer Inst.* – 2000. – Vol. 92(3). – P. 205–216.

335. Thoeny, H. Metastases in normal-sized pelvic lymph nodes: detection with diffusionweighted MR imaging. / H. C. Thoeny, J. M. Froehlich, M. Triantafyllou [et al.] // *Radiology.* – 2014. – Vol. 273. – P. 125–135. DOI: 10.1148/radiol.14132921

336. Thomeer, M. G. Evaluation of T2–W MR imaging and diffusion-weighted imaging for the early post-treatment local response assessment of patients treated conservatively for cervical cancer: a multicentre study. / M. G. Thomeer, V. Vandecaveye, A. Braun et al. // *Eur Radiol* – 2019. – Vol. 29(1). – P. 309–318. DOI: 10.1007/s00330-018-5510-3

337. Tian, Z. Investigation of uterine arterial chemoembolization and uterine arterial infusion chemotherapy for advanced cervical cancer before radical radiotherapy: a long-term follow-up study. / Z. Z. Tian, S. Li, Y. Wang, Y. J. Yue [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* – 2014 – Vol. 290(1). – P. 155–162.

338. Tirkes, T. Response criteria in oncologic imaging: review of traditional and new criteria. / T. Tirkes, M. A. Hollar, M. Tann, M. D. Kohli, F. Akisik, K. Sandrasegaran. // *RadioGraphics.* – 2013. – Vol. 33. – P. 1323–341.

339. Tobias, A. Olaratumab for advanced soft tissue sarcoma. / A. Tobias, M. P. O'brien, M. Agulnik. // *Expert Rev Clin Pharmacol* – 2017. – Vol. 10. – P. 699–705. DOI: 10.1080/17512433.2017.1324295

340. Todo, Y. Randomized controlled trial versus comparative cohort study in verifying the therapeutic role of lymphadenectomy in endometrial cancer. / Y. Todo, N.

Sakuragi. / *Int J Clin Oncol.* – 2013. – Vol. 18(2). – P. 200–6. DOI: 10.1007/s10147-012-0499-0

341. Todo, Y. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. / Y. Todo, H. Kato, M. Kaneuchi, H. Watari, M. Takeda, N. Sakuragi. // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375. – P. 1165–1172.

342. Todo, Y. Tailoring lymphadenectomy according to the risk of lymph node metastasis in endometrial cancer. / Y. Todo, H. Watari, S. Kang, N. J. Sakuragi. // *Obstet Gynaecol Res.* – 2014. – Vol. 40. – P. 317–321.

343. Tomao, F. Conization in early stage cervical cancer: pattern of recurrence in a 10-year singleinstitution experience. / F. Tomao, M. Maruccio, E. P. Preti, S. Boveri, E. Ricciardi, V. Zanagnolo, F. Landoni. // *Int J Gynecol Cancer* – 2017. – Vol. 27. – P. 1001–1008. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000991

344. Tonini, F. An unusual cause of cervical bleeding. / F. Tonini, D. Michel, A. Foulon. // *Int J Gynecol Cancer.* – 2022. – Vol. 32(2). – P. 214. DOI: 10.1136/ijgc-2021-002715.

345. Toro, A. Lethal complication after transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma. / A. A. Toro, G. Bertino, M. Arcerito, M. Mannino, A. Ardiri, D. Patane, I. A. Di Carlo. // *Hindawi Publishing Corporation. Case Reports in Surgery.* – 2015. – Vol. 1. – P. 6. DOI: 10.1155/2015/873601

346. Tsiligiannis, S. Fibroid-associated heavy menstrual bleeding: correlation between clinical features, Doppler ultrasound assessment of vasculature, and tissue gene expression profiles. / S. E. Tsiligiannis, M. Zaitseva, P. R. Coombs, P. Shekleton, M. Olshansky [et al.] // *Reprod Sci.* – 2013. – Vol. 20. – P. 361–370. DOI:10.1177/1933719112459233.

347. Tu, J. The incidence and outcome of major complication following conventional TAE/TACE for hepatocellular carcinoma. / J. Tu, Z. Jia, X. Ying, D. Zhang, S. Li, F. Tian, G. Jiang. / *Medicine.* – 2016. – Vol. 95. – P. 49. DOI: 10.1097/MD.00000000000005606

348. Ushinsky, A. A 3D–2D hybrid U-net convolutional neural network approach to prostate organ segmentation of multiparametric MRI. / A. Ushinsky, M. Bardis, J.

Glavis–Bloom, E. Uchio, C. Chantaduly [et al.] // *Am J Roentgenol.* – 2020. – Vol. 6. – P. 1–6. DOI: 10.2214/ajr.19.22168.

349. Van Adrichem R. Is there an additional value of using somatostatin receptor subtype 2a immunohistochemistry compared to somatostatin receptor scintigraphy uptake in predicting gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor response? / R. C. S. van Adrichem, K. Kamp, C. van Deurzen, K. Biermann, R. A. Feelders, G. Franssen, D. J. Kwekkeboom, L. J. Hofland, W. W. de Herder // *Neuroendocrinology.* – 2016. – Vol. 103. – P. 560–566. DOI: 10.1159/000441604

350. Van Cutsem, E. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. / E. Van Cutsem, A. Cervantes, R. Adam, A. Sobrero, J. H. Van Krieken, D. Aderka, E. Aranda [et al.] // *Ann Oncol.* – 2016. – Vol. 27(8). – P. 1386–422. DOI: 10.1093/annonc/mdw235.

351. Van der Kooij, S. M. The effect of treatment preference and treatment allocation on patients' health-related quality of life in the randomized EMMY trial. / S. M. van der Kooij, W. J. K. Hehenkamp, E. Birnie, W. M. Ankum, B. W. Mol, S. Scherjon, J. A. Reekers // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2013. – Vol. 169(1). – P. 69–74. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.01.019.

352. Van Kessel, C. Preoperative imaging of colorectal liver metastases after neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. / C. S. van Kessel, C. F. M. Buckens, M. A. J. van den Bosch, M. S. van Leeuwen, R. van Hillegersberg, H. M. Verkooijen // *Ann Surg Oncol.* – 2012. – Vol. 19(9). – P. 2805–13. DOI: 10.1245/s10434-012-2300-z

353. Vera, R. Recommendations for follow-up of colorectal cancer survivors. / R. Vera, J. Aparicio, F. Carballo, M. Esteva, E. González-Flores, J. Santianes, F. Santolaya, J. M. Fernández-Cebrián. // *Clin Transl Oncol.* – 2019. – Vol. 21(10). – P. 1302–11. DOI: 10.1007/s12094-019-02059-1

354. Vidal–Vanaclocha, F. Architectural and functional aspects of the liver with implications for cancer metastasis. / In: P. Brodt (eds). *Liver metastasis: biology and clinical management*, 1st ed. // Netherlands: Springer. – 2011. – P. 9–42.

355. Vincent, K. A. Harnessing the response to tissue hypoxia: HIF-1 alpha and therapeutic angiogenesis. / K. A. Vincent, O. Feron, R. A. Kelly. // *Trends Cardiovasc Med.* – 2002. – Vol. 12. – P. 362–367. DOI:10.1016/S1050-1738(02)00186-X.

356. Vincenzi, B. Prognostic relevance of objective response according to EASL Criteria and mRECIST Criteria in hepatocellular carcinoma patients treated with loco-regional therapies: a literature-based meta-analysis. / B. Vincenzi, M. Di Maio, M. Silletta, L. D'Onofrio, C. Spoto, M. C. Piccirillo, G. Daniele et al. // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 31. – P. 10(7): e0133488. DOI: 10.1371/journal.pone.0133488

357. Vogel, A. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. // A. Vogel, A. Cervantes, I. Chau, B. Daniele, J. Llovet, T. Meyer, J.-C. Nault, U. Neumann, J. Ricke, B. Sangro, P. Schirmacher, C. Verslype, C. J. Zech. // *Annals of Oncology.* – 2018. – Vol. 29(4). – P. 238–255. DOI:10.1093/annonc/mdy308

358. Vogl, T. Transarterial chemoembolization of colorectal cancer liver metastasis: improved tumor response by DSM-TACE versus conventional TACE, a prospective, randomized, single-center trial. / T. J. Vogl, C. Marko, M. C. Langenbach, N. Naguib, N. Filmann, R. Hammerstingl, T. Gruber-Rouh. // *Eur Radiol.* – 2021. – Vol. 31(4). – P. 2242–2251. DOI: 10.1007/s00330-020-07253-2.

359. Vogl, T. Liver, gastrointestinal, and cardiac toxicity in intermediate hepatocellular carcinoma treated with PRECISION TACE with drug-eluting beads: results from the PRECISION V randomized trial. / T. Vogl, J. Lammer, R. Lencioni, K. Malagari, A. Watkinson, F. Pilleul, A. Denys, C. Lee. // *Am J Roentgenol.* – 2011. – Vol. 197(4). – P. 562–70. DOI: 10.2214/AJR.10.4379.

360. Volkers, N. Uterine artery embolization in the treatment of symptomatic uterine fibroid tumors (EMMY trial): periprocedural results and complications. / N. A. Volkers, W. J. Hehenkamp, E. Birnie, C. de Vries, C. Holt, W. M. Ankum et al // *J Vasc Interv Radiol.* – 2006.– Vol. 17. – P. 471–80. DOI: 10.1097/01.rvi.0000203419.61593.84.

361. Wald, C. New OPTN/UNOS policy for liver transplant allocation: standardization of liver imaging, diagnosis, classification, and reporting of hepatocellular

carcinoma. / C. Wald, M. W Russo, J. K. Heimbach, H. K. Hussain, E. A. Pomfret, J. Bruix. // *Radiology*. – 2013. – Vol. 266 (2). – P. 376–82. DOI: 10.1148/radiol.12121698

362. Walocha, J. A. Vascular system of intramural leiomyomata revealed by corrosion casting and scanning electron microscopy. / J. A. Walocha, J. A. Litwin, A. J. Miodonski. // *Hum Reprod*. – 2003. – Vol. 18. – P. 1088–1093. DOI:10.1093/humrep/deg213

363. Wang, Z. Bile duct injury after transcatheter arterial chemoembolization: risk factors and clinical implications. / Z. Wang, M. Wang, F. Duan, P. Song, F. Liu. // *Hepatogastroenterology*. – 2014. – Vol. 61. – P. 947–953.

364. Warr, D. Influence of measurement error on assessment of response to anticancer chemotherapy: proposal for new criteria of tumor response. / D. Warr, S. McKinney, I. Tannock. // *J Clin Oncol*. – 1984. – Vol. 2(9). – P. 1040–1046.

365. Watson, J. What does “response” in cancer chemotherapy really mean? / J. V. Watson. // *Br Med J*. – 1981. – Vol. 283. – P. 34–7.

366. White, J. Predictors of repeat transarterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma. / J. A. White, D. T. Redden, M. K. Bryant, D. Dorn, S. Saddekni, A. K. Abdel Aal, J. Zarzour, D. Bolus, J. K. Smith, S. Gray, D. E. Eckhoff, D. A DuBay // *HPB (Oxford)*. – 2014. – Vol. 16(12). – P. 1095–1101. DOI: 10.1111/hpb.12313

367. Wilson, M. Resisting RECIST–Uniformity Versus Clinical Validity. /M. K. Wilson, M. L. Friedlander, S. Lheureux, W. Jr. Small, A. Poveda, E. Pujade–Lauraine, K. Karakasis [et al.] // *Int J Gynecol Cancer*. – 2017. – Vol. 27(8). – P. 1619–1627. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001062.

368. Woo, S. 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. / S. Woo, C. H. Suh, S. Y. Kim, J. Y. Cho, S. H. Kim. // *Eur Radiol* – 2018. – Vol. 28(2). – P. 530–541 DOI: 10.1007/s00330–017–4958–x.

369. World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. – 1979. – [http:// whqlibdoc.who.int/publications/9241700483.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/9241700483.pdf).

370. Worth, A. Neuroanatomical segmentation in MRI: technological objectives. / A. J. Worth, N. Makris, V. S. Caviness, D. N. Kennedy. // *Int J Patt Rec Art Intel.* – 1997.– Vol. 11.– P.1161–1187.

371. Worthington–Kirsch, R. Randomized trial of bead block vs embosphere for uterine artery embolization for fibroid disease: interim results / R. L. Worthington–Kirsch // *J Vasc Interv Radiol.* – 2008. – Vol. 19. – P. S56–S57. DOI: 10.1002/14651858.CD005073.pub3

372. Xiao, M. Qiang Diagnostic performance of MR imaging in evaluating prognostic factors in patients with cervical cancer: a meta–analysis. / M. Xiao, B. Yan, Y. Li, J. Lu. // *J. Eur Radiol* – 2020. – Vol. 30(3). – P. 1405– 1418. DOI: 10.1007/s00330–019–06461–9

373. Yamaguchi, T. Acute necrotizing pancreatitis as a fatal complication following DC Bead transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a case report and review of the literature / T. Yamaguchi, T. Seki, A. Komemushi, K. Suwa, R. Tsuda, R. Inokuchi, M. Murata, M. Yuki, Y. Harima, K. Okazaki // *Mol Clin Oncol.* – 2018. – Vol. 9(4). – P. 403–407. DOI: 10.3892/mco.2018.1690

374. Yan, B. C. Radiologists with MRI–based radiomics aids to predict the pelvic lymph node metastasis in endometrial cancer: a multicenter study. / B. Yan, Y. Li, F. Ma, G. Zhang, F. Feng, M. Sun, G. Lin, J. Qiang // *Eur Radiol.* – 2021.– Vol. 1. – P. 411–422. DOI: 10.1007/s00330–020–07099–8.

375. Yanazume, S. Tumor bleeding requiring intervention and the correlation with anemia in uterine cervical cancer for definitive radiotherapy. / S. Yanazume, N. Karakida, R. Higashi, M. Fukuda, S. Togami, M. Kamio, S. Ota, H. Kobayashi. // *Jpn J Clin Oncol.* – 2018. – Vol. 48(10). – P. 892–899. DOI: 10.1093/jjco/hyy113.

376. Yoshino, T. Pan–Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow–up of patients with metastatic colorectal cancer. / T. Yoshino, A. Cervantes, H. Bando [et al.] // *ESMO Open.* – 2023. – V. 8 (3). DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.101558

377. Yost, K. Lymphedema after surgery for endometrial cancer: prevalence, risk factors, and quality of life. / K. J. Yost, A. L. Cheville, M. M. Al-Hilli, A. Mariani, B. A. Barrette, M. E McGree, A. L. Weaver, S. C. Dowdy // *Obstet Gynecol.* – 2014. – Vol. 124. – P. 307–315. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000372

378. Yu, J. Bile duct injuries leading to portal vein obliteration after transcatheter arterial chemoembolization in the liver: CT findings and initial observations. / J. S. Yu, K. W. Kim, M. S. Park, S. W. Yoon // *Radiology.* – 2001. – Vol. 221. – P. 429–436. DOI: 10.1148/radiol.2212010339.

379. Yu, T. Treatment outcomes of stereotactic ablative radiation therapy for non-spinal bone metastases: focus on response assessment and treatment indication. / T. Yu, C. W. Choi, K. S. Kim. // *Br J Radiol.* – 2019. – Vol. 92(1099). – P. 20181048. DOI: 10.1259/bjr.20181048

380. Zvezdkina, E. Multidisciplinary approach in the prevention and treatment of complications of transcatheter arterial chemoembolization of liver arteries. / E. Zvezdkina, D. Lebedev, A. Kedrova, Y. Stepanova, D. Astakhov, D. Panchenkov. // *RAD Conference Proceedings.* – 2020. – P. 66-68. DOI: 10.21175/RadProc.2021.00.

381. Zhang, B. Intrahepatic biloma following transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: incidence, imaging features and management. / B. Zhang, Y. Guo, K. Wu, H. Shan. // *Mol Clin Oncol.* – 2017. – Vol. 6. – P. 937–943. DOI: 10.3892/mco.2017.1235.

382. Zhang, Q. Oncologic and obstetrical outcomes with fertility-sparing treatment of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. / Q. Zhang, W. Li, M. J. Kanis, G. Qi, M. Li, X. Yang, B. Kong. // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8. – P. 46580–46592. DOI: 10.18632/oncotarget.16233

383. Zhang, Y. Automatic breast and fibroglandular tissue segmentation in breast MRI using deep learning by a fully-convolutional residual neural network U-net. / Y. Zhang, J. Chen, K. Chang, V. V. Park, M. J. Kim, S. Chan, P. Chang et al. // *Acad Radiol.* – 2019. – Vol. 26. – P. 1526–1535. DOI: 10.1016/j.acra.2019.01.012. 38

384. Zhao, B. Imaging surrogates of tumor response to therapy: anatomic and functional biomarkers. / B. Zhao, L. H. Schwartz, S. M. Larson. // *J Nucl Med.* – 2009. – Vol. 50 (2). – P. 239–249.

385. Zhao, Y. Which criteria applied in multi-phasic ct can predict early tumor response in patients with hepatocellular carcinoma treated using conventional TACE: RECIST, mRECIST, EASL or qEASL? / Y. Zhao, R. Duran, W. Bai, S. Sahu, W. Wang, S. Kabus, M. De Lin, G. Han, J. Geschwind. // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2018. – Vol. 41(3). – P. 433–442. DOI: 10.1007/s00270–017–1829–4.

386. Zhou, J. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2022 Edition). / J. Zhou, H. Sun, Z. Wang, W.C.M. Zeng, W. Zhou et al. // *HCC Guidelines in China. Liver Cancer.* – 2022. – P. 1–40. DOI: 10.1159/000530495