

# Вестник рентгенологии и радиологии Russian Journal of Radiology

Научно-практический журнал  
Выходит 1 раз в два месяца

Основан в 1920 году

*Журнал входит в Перечень периодических научно-практических изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в котором рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук*

*Журнал индексируется: Index Medicus, Sciverse Scopus, Medline*

*Сайт журнала: [rusradiology.ru](http://rusradiology.ru)*

Главный редактор д. м. н., профессор **И.Е. Тюрин**  
Почетный главный редактор д. м. н., профессор **А.П. Савченко**

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д. м. н., профессор **С.А. Абугов** (заместитель главного редактора, Москва);  
д. м. н., профессор, акад. Российской академии наук **Б.Г. Алекян** (Москва);  
д. м. н., профессор **Я.С. Бабий** (Киев, Украина); д. м. н., профессор **Т.В. Балахонова** (Москва);  
д. м. н., профессор **А.В. Брюханов** (Барнаул); д. м. н., профессор, чл.-корр. Российской академии наук **А.Ю. Васильев** (Москва); к. м. н. **Л.И. Дмитриева** (Москва);  
д. м. н. **Е.А. Егорова** (Москва); д. м. н., профессор, акад. Российской академии наук **В.Н. Корниенко** (Москва); к. м. н., доцент **И.З. Коробкова** (ответств. секретарь, Москва);  
д. м. н., профессор, акад. Национальной академии наук Беларуси **А.Н. Михайлов** (Минск, Беларусь); д. м. н., профессор, акад. Академии наук Республики Татарстан **М.К. Михайлов** (Казань); д. м. н., профессор **А.К. Морозов** (Москва); д. м. н., профессор **Л.А. Низовцова** (Москва); д. м. н., профессор **Е.Б. Ольхова** (Москва); д. м. н., профессор **А.Г. Осиев** (Москва); д. м. н., профессор **В.А. Ратников** (Санкт-Петербург);  
д. м. н., профессор **Т.В. Ридэн** (Москва); д. м. н., профессор **А.Н. Рогоза** (Москва);  
д. м. н., профессор **Н.И. Рожкова** (Москва); д. м. н., профессор **В.Б. Сергиенко** (Москва);  
д. м. н., профессор, президент Европейского конгресса радиологов **В.Е. Силицын** (заместитель главного редактора, Москва); д. м. н., профессор, чл.-корр. Российской академии наук **В.А. Солодкий** (Москва); д. м. н., профессор, акад. Российской академии наук **С.К. Терновой** (1-й заместитель главного редактора, Москва);  
д. м. н., профессор **В.М. Черемисин** (Санкт-Петербург); д. м. н. **О.В. Черкавская** (заведующая редакцией, Москва); д. м. н., профессор **М.А. Шария** (Москва);  
д. м. н., профессор **Б.Е. Шахов** (Нижний Новгород); к. м. н. **Ш.Ш. Шотемор** (Москва)

## 6 ноябрь–декабрь 2015

# Vestnik rentgenologii i radiologii Russian Journal of Radiology

**Scientific and practical journal**

**Issued once in two months**

**Founded in 1920**

*The journal is indexed: Index Medicus, Sciverse Scopus, Medline*

*Magazine site: [rusradiology.ru](http://rusradiology.ru)*

Editor-in-Chief MD, Professor **I.E. Tyurin**

Honorary Editor-in-Chief MD, Professor **A.P. Savchenko**

## EDITORIAL BOARD

MD, Professor **S.A. Abugov** (deputy editor, Moscow); MD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences **B.G. Alekhanov** (Moscow); MD, Professor **Ya.S. Babiy** (Kiev, Ukraine); MD, Professor **T.V. Balakhonova** (Moscow); MD, Professor **A.V. Bryukhanov** (Barnaul); MD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences **A.Yu. Vasil'ev** (Moscow); Cand. Med. Sci. **L.I. Dmitrieva** (Moscow); MD **E.A. Egorova** (Moscow); MD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences **V.N. Kornienko** (Moscow); Cand. Med. Sci., Associate Professor **I.Z. Korobkova** (executive secretary, Moscow); MD, Professor, Academician of National Academy of Sciences of Belarus **A.N. Mikhaylov** (Minsk, Belarus); MD, Professor, Academician of Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan **M.K. Mikhaylov** (Kazan); MD, Professor **A.K. Morozov** (Moscow); MD, Professor **L.A. Nizovtsova** (Moscow); MD, Professor **E.B. Ol'khova** (Moscow); MD, Professor **A.G. Osiev** (Moscow); MD, Professor **V.A. Ratnikov** (St. Petersburg); MD, Professor **T.V. Riden** (Moscow); MD, Professor **A.N. Rogoza** (Moscow); MD, Professor **N.I. Rozhkova** (Moscow); MD, Professor **V.B. Sergienko** (Moscow); MD, Professor, President of the European Congress of Radiology **V.E. Sinitsyn** (deputy editor, Moscow); MD, Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences **V.A. Solodkiy** (Moscow); MD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences **S.K. Ternovoy** (1st deputy editor, Moscow); MD, Professor **V.M. Cheremisin** (St. Petersburg); MD **O.V. Cherkavskaya** (Head of Editorial Board, Moscow); MD, Professor **M.A. Shariya** (Moscow); MD, Professor **B.E. Shakhov** (Nizhny Novgorod); Cand. Med. Sci. **Sh.Sh. Shotemor** (Moscow)

## 6 November–December 2015

**Репин М.В., Микрюков В.Ю.,  
Вагнер Т.Е., Плешкова Н.М.**

Диагностика недостаточности  
сфинктера Одди у больных  
с постхолецистэктомическим  
синдромом по данным  
гепатобилисцинтиграфии

**Хоружик С.А.**

Количественный анализ  
диффузионно-взвешенных магнитно-  
резонансных изображений  
при химиолучевой терапии рака  
шейки матки: прогностическая роль  
измеряемого коэффициента  
диффузии до начала лечения

**Завадовская В.Д., Зоркальцев М.А.,  
Удодов В.Д., Замышевская М.А.,  
Килина О.Ю., Куражов А.П.,  
Попов К.М.**

Возможности программно-  
совмещенной однофотонной  
эмиссионной компьютерной  
томографии / магнитно-резонансной  
томографии в диагностике  
осложненного течения синдрома  
диабетической стопы

**Важенин А.В., Шаназаров Н.А.,  
Шунько Е.Л.**

Некоторые закономерности развития  
радиоиндуцированных метакронных  
опухолей

## Обзоры литературы

**Каныгин В.В., Кичигин А.И.,  
Губанова Н.В., Таскаев С.Ю.**

Возможности бор-нейтронозахватной  
терапии в лечении злокачественных  
опухолей головного мозга

**Тарачкова Е.В., Стрельцова О.Н.,  
Панов В.О., Базаева И.Я.,  
Тюрин И.Е.**

Мультипараметрическая магнитно-  
резонансная томография  
в диагностике рака шейки матки

**5**

**Repin M.V., Mikryukov V.Yu.,  
Vagner T.E., Pleshkova N.M.**

Diagnosis of sphincter of Oddi  
dysfunction in patients with  
postcholecystectomy syndrome  
from hepatobiliary scintigraphic  
findings

**12**

**Kharuzhyk S.A.**

Quantitative analysis  
of diffusion-weighted magnetic  
resonance images during  
chemoradiation therapy for cancer  
of the cervix uteri: Prognostic role  
of pretreatment diffusion coefficient  
values

**24**

**Zavadovskaya V.D.,  
Zorkal'tsev M.A., Udodov V.D.,  
Zamyshevskaya M.A., Kilina O.Yu.,  
Kurazhov A.P., Popov K.M.**

Possibilities of a software-based  
hybrid single photon emission  
computed tomography/  
computed tomography system  
in the diagnosis of complicated  
diabetic foot syndrome

**30**

**Vazhenin A.V., Shanazarov N.A.,  
Shun'ko E.L.**

Some patterns of development  
of radio-induced metachronous  
tumors

## Reviews of Literature

**36**

**Kanygin V.V., Kichigin A.I.,  
Gubanova N.V., Taskaev S.Yu.**

Possibilities of boron neutron capture  
therapy in the treatment of malignant  
brain tumors

**43**

**Tarachkova E.V., Strel'tsova O.N.,  
Panov V.O., Bazaeva I.Ya.,  
Tyurin I.E.**

Multiparameter magnetic resonance  
imaging in the diagnosis of cancer  
of the cervix uteri



## Содержание—Contents

### *Хроника*

**Тюрин И.Е.**

Лучевая диагностика  
в Российской Федерации в 2014 г.

Отчет о проведении Конгресса  
Российской ассоциации  
радиологов

### *Некролог*

Памяти профессора  
Игоря Петровича Королюка

### *Chronicle*

**Tyurin I.E.**

Radiology  
in the Russian Federation in 2014

Report on the Congress  
of the Russian Association  
of Radiology

### *Obituary*

In memory of Professor  
Igor' Petrovich Korolyuk

Журнал «ВЕСТНИК РЕНТГЕНОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ»  
Зарегистрирован в Министерстве печати и информации Российской Федерации  
Регистрационный номер 0110962  
Полная версия статей размещается на сайте электронной библиотеки **e-library.ru**

Адрес редакции: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а,  
корпус 4, каб. 332  
ФГБУ «РКНПК» Министерства здравоохранения РФ  
Телефоны: 8 (495) 414-62-94, 8 (916) 547-50-96  
E-mail: vestnik-rentg@mail.ru

Подписной индекс в каталоге «Роспечать»:  
71486 – для индивидуальных подписчиков, предприятий и организаций  
81601 и 81602 – в объединенном каталоге «Пресса России. Газеты и журналы»

Адреса сайтов, на которых можно оформить подписку на журнал:  
<http://www.akc.ru>  
<http://www.press-med.ru>  
<http://www.pressa-rf.ru>

© Общество с ограниченной ответственностью «Лучевая диагностика»

Литературный редактор, корректор *Антонова И.В.*  
Компьютерная верстка и графическая обработка материала *Матвеева Е.Н., Тарасова М.А.*  
Номер подписан в печать 11.12.2015  
Формат 60×88 1/8; Печ. л. 8,5; Усл. печ. л. 8,33; Уч.-изд. л. 7,96  
Сверстано и отпечатано в ФГБУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России  
119049, Москва, Ленинский проспект, д. 8  
т. 8-499-236-92-87

## Диагностика недостаточности сфинктера Одди у больных с постхолецистэктомическим синдромом по данным гепатобилисцинтиграфии

**М.В. Репин**<sup>1</sup>, д. м. н., профессор кафедры хирургии;

**В.Ю. Микрюков**<sup>2</sup>, хирург;

**Т.Е. Вагнер**<sup>2</sup>, к. м. н., радиолог;

**Н.М. Плешкова**<sup>1</sup>, к. м. н., доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера»

Министерства здравоохранения РФ,

ул. Петропавловская, 26, Пермь, 614990, Российская Федерация;

<sup>2</sup> ГБУЗ «Пермская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Пермского края,

ул. Пушкина, 85, Пермь, 614990, Российская Федерация

## Diagnosis of sphincter of Oddi dysfunction in patients with postcholecystectomy syndrome from hepatobiliary scintigraphic findings

**M.V. Repin**<sup>1</sup>, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Surgery;

**V.Yu. Mikryukov**<sup>2</sup>, Surgeon;

**T.E. Vagner**<sup>2</sup>, MD, PhD, Radiologist;

**N.M. Pleshkova**<sup>1</sup>, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Radiation Diagnosis and Radiotherapy

<sup>1</sup> E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of the RF, ul. Petropavlovskaya, 26, Perm, 614990, Russian Federation;

<sup>2</sup> Perm Regional Clinical Hospital, Ministry of Health of the Perm Region, ul. Pushkina, 85, Perm, 614990, Russian Federation

**Цель исследования** – диагностика и оценка клинического значения недостаточности сфинктера Одди у больных после холецистэктомии.

**Материал и методы.** Обследованы 100 больных после холецистэктомии без признаков холестаза, из них 14 пациентов с папиллотомией были включены в группу сравнения. Проведена гепатобилисцинтиграфия с применением радиофармпрепарата <sup>99m</sup>Tc-бромезида в течение 90 мин, с желчегонным завтраком на 45-й мин. Оценивали функциональное состояние общего желчного протока, двенадцатиперстной кишки (ДПК) и дуоденогастральный рефлюкс (ДГР), сопоставляя с данными клинических, лабораторных и инструментальных исследований.

**Результаты.** По динамике желчеоттока выделены две группы больных. В 1-й группе у 20 (23,2%) больных время максимального накопления ( $T_{max}$ ) радиофармпрепарата в холедохе совпадало с желчегонным тестом –  $46,0 \pm 1,8$  мин, а во 2-й группе у 66 (76,8%) больных  $T_{max}$  наступало ранее желчегонного теста –  $32,9 \pm 6,8$  мин ( $p < 0,05$ ). Во 2-й группе  $T_{max}$  было схоже с данным показателем в группе сравнения ( $30,9 \pm 7,5$  мин;  $p > 0,05$ ), кроме того, между этими группами не было достоверного отличия по времени визуализации кишечника ( $18,6 \pm 6,0$  против  $17,6 \pm 0,8$  мин), что позволило сделать заключение о недостаточности сфинктера Одди.

У 73% больных с недостаточностью сфинктера Одди и у 86% больных в группе сравнения наблюдается диарея, у больных с нормальным пассажем желчи ( $p < 0,01$ ) она отмечена в 10% случаев. Статистическая обработка данных свидетельствует о корреляции показателей недостаточности сфинктера Одди с показателями эвакуаторной функции ДПК ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,0005$ ) и ДГР ( $r = 0,74$ ;  $p < 0,009$ ).

**Заключение.** Недостаточность сфинктера Одди после холецистэктомии наиболее выраженное клиническое значение приобретает у больных с нарушениями моторно-эвакуаторной функции ДПК, что следует учитывать при выборе лечебной тактики.

**Objective:** to diagnose and estimate the clinical value of postcholecystectomy sphincter of Oddi dysfunction in patients.

**Material and methods.** Examinations were made in 100 postcholecystectomy patients without signs of cholestasis; of them 14 postpapillotomy patients formed a comparison group. Hepatobiliary scintigraphy using the radiotracer <sup>99m</sup>Tc-bromeside was performed for 90 minutes with chologogue breakfast at 45 minutes. Common bile duct and duodenal functions and duodenogastric reflux (DGR) were evaluated comparing them with clinical, laboratory, and instrumental findings.

**Results.** Two patient groups were identified according to bile outflow changes. In Group 1 consisting of 20 (23.2%) patients, the time of maximum accumulation ( $T_{max}$ ) of the radiopharmaceutical in the projection of the choledochus coincided with that in the chologogue test ( $46.0 \pm 1.8$  min) and in Group 2 including 66 (76.8%) patients that was shorter than in the chologogue test ( $32.9 \pm 6.8$  min) ( $p < 0.05$ ). In Group 2,  $T_{max}$  was similar to that in the comparison group ( $30.9 \pm 7.5$  min;  $p > 0.05$ ) and there was no significant difference in intestinal imaging time ( $18.6 \pm 6.0$  min versus  $17.6 \pm 0.8$ ) either, which could be indicative of sphincter of Oddi dysfunction.

Diarrhea was observed in 73% of the patients with sphincter of Oddi dysfunction and in 86% of the patients in the comparison group versus 10% of the patients with normal bile passage ( $p < 0.01$ ). Statistical data processing showed a correlation of the indicators of sphincter of Oddi dysfunction with those of duodenal evacuator function ( $r = 0.57$ ;  $p < 0.0005$ ) and DGR ( $r = 0.74$ ;  $p < 0.009$ ).

**Conclusion.** Postcholecystectomy sphincter of Oddi dysfunction assumes the greatest clinical value in patients with duodenal motor-evacuator dysfunction, which should be kept in mind when choosing a treatment policy.

### Ключевые слова:

гепатобилисцинтиграфия, недостаточность сфинктера Одди

### Index terms:

hepatobiliary scintigraphic, sphincter of Oddi dysfunction

## Введение

Термин «постхолецистэктомический синдром» (ПХЭС) в настоящее время применяют для обозначения широкого спектра заболеваний, трудно поддающихся систематизации. Из существующих многочисленных классификаций некоторые довольно громоздки, поскольку объединяют самую разнообразную патологию, часто не имеющую отношения ни к холецистэктомии, ни к холелитиазу.

Многие авторы придерживаются мнения о том, что последствия холецистэктомии следует рассматривать в связи с развитием функциональных расстройств, обусловленных утратой желчного пузыря [1–3]. Большая часть клинической информации о таких расстройствах относится к дисфункциям сфинктера Одди (ДСО). Этот термин используется для обозначения нарушений, вызванных дискинезией сфинктера Одди, чаще всего спазмом, когда органические изменения исключены, однако дифференцировка функциональных нарушений от тонких структурных изменений представляет определенные трудности. Так или иначе, но дисфункции сфинктера Одди в основном рассматривают в связи с затруднением оттока желчи.

Первоначально ДСО классифицировались в соответствии с клинической картиной, результатами лабораторных исследований, эндоскопической манометрии сфинктера Одди и ретроградной холангиопанкреатографии (РХПГ) [4]. Однако, учитывая угрозу развития серьезных осложнений РХПГ и манометрии, многие авторы предлагали менее агрессивные подходы к диагностике ДСО [5–7]. В III Римскую классификацию функциональных гастроинтестинальных расстройств внесены изменения в отношении билиарного и панкреатического видов ДСО, предполагающие формулировку диагноза на основе типичных

клинических признаков этих состояний, что позволяет ограничивать применение ненужных инвазивных исследований [6, 8]. Данные рекомендации требуют исключать сопутствующую патологию: гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), воспалительные заболевания толстой кишки, желудочные дисфункции, сопровождающиеся хронической абдоминальной болью. Однако существует довольно многочисленная группа пациентов, перенесших холецистэктомию, которые отмечают различные диспепсические симптомы, такие как неопределенная боль, отрыжка, изжога, диарея, большинство из которых не характерны для задержки желчи. Диагностический поиск в таких случаях бывает весьма сложным и длительным. Даже самые современные методы визуализационной диагностики, в частности эндоскопическое ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная холангиопанкреатография, имеют ограниченные возможности для характеристики функциональных нарушений.

С целью ограничения использования инвазивных методик в ряде работ оценивается информативность гепатобилисцинтиграфии (ГБСГ) по сравнению с манометрией сфинктера Одди [9]. Одни авторы, анализируя результаты применения холецистокинина в качестве стимуляции желчеоттока, указывают на низкую чувствительность и специфичность метода [10], другие, изменяя виды регуляции сократительной способности сфинктера Одди, отмечают высокую диагностическую ценность ГБСГ [5, 11]. Возможно, такие разногласия связаны с особенностями оценки желчеоттока и его стимуляции, но в целом поиск информативных тестов на основе неинвазивных методик способствует расширению возможностей диагностики билиарных дисфункций, особенно после холецистэктомии [6, 12]. Признаки затруднения желчеоттока различного

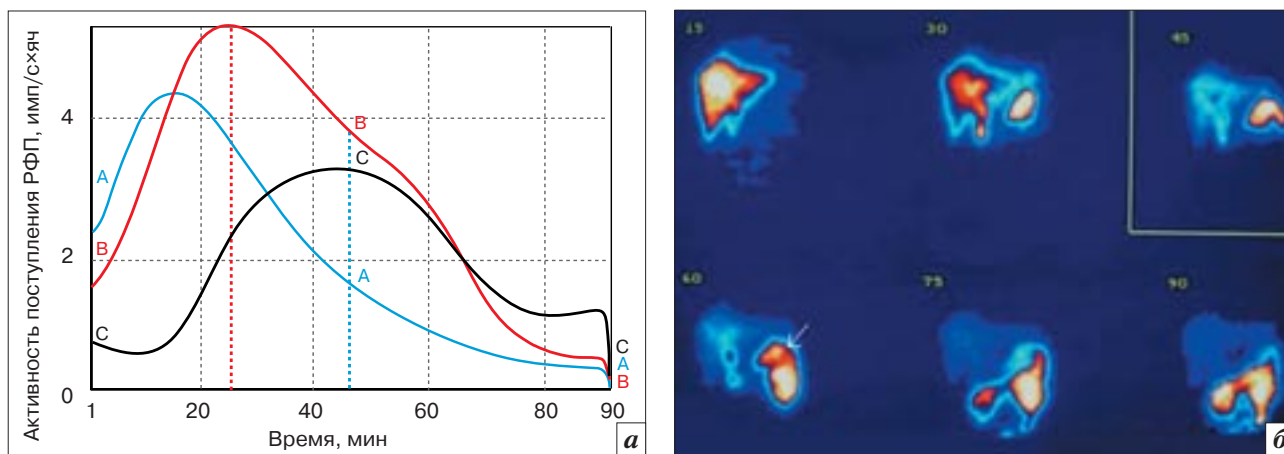
генеза исследованы достаточно подробно, и необходимость папиллосфинктеротомии в настоящее время не вызывает сомнений [1, 13]. Однако беспрепятственному истечению желчи в межпищеварительный период практически не придается значения.

Целью нашего исследования стала сцинтиграфическая диагностика недостаточности сфинктера Одди и оценка клинических проявлений данного вида дисфункции после холецистэктомии.

## Материал и методы

Обследованы 100 больных после холецистэктомии в сроки от 1 года до 17 лет, у которых отсутствовали клинические и лабораторные признаки холестаза. У 14 из них была сделана папиллотомия, они составили группу сравнения. Возраст больных варьировал от 17 до 72 лет ( $59,3 \pm 11,5$  года), женщин было 83, мужчин – 17. Проанализированы клинические проявления, данные ультразвукового исследования (УЗИ) печени, протоковой системы и поджелудочной железы, результаты рентгенологического исследования желудочно-кишечного тракта, эзофагогастродуоденоскопии и биохимические анализы крови. При многофакторном анализе выделены наиболее значимые показатели этих исследований, которые послужили основой для системы балльной оценки и последующей статистической обработки данных.

Для диагностики функциональных нарушений печени, билиарного тракта и двенадцатиперстной кишки (ДПК) всем больным проведена ГБСГ на гамма-камере Segams 9100 после внутривенного введения радиофармпрепарата (РФП)  $^{99m}\text{Tc}$ -бромезида в дозе 1,1 МБк/кг в течение 90 мин в горизонтальном положении больного, с кадровым выведением информации каждую минуту. На 45-й мин исследования проводили желчегонный завтрак в виде 150 г 5–8% йогурта. Количественную обработку данных осуществляли по программе



**Рис. 1.** Гистограмма «активность-время» (а) и результаты ГБСГ (б). На гистограмме  $T_{\max}$  холедоха (красный пунктир) наступает ранее желчегонного завтрака на 45-й мин (синий пунктир). На серии изображений на 60-й мин визуализируется дуоденогастральный рефлюкс (стрелка). А – кривая печени; В – кривая холедоха; С – кривая ДПК.

«Сцинтипро» с выделением зон интереса – печени, гепатикохоледоха, ДПК и желудка, выполняли построение гистограмм в координатах «активность-время», расчет показателей выбранных зон интереса. Функциональное состояние сфинктера Одди и проходимость холедоха оценивали по времени максимального накопления РФП ( $T_{\max}$ , мин), латентного периода в течение 7 мин, позволяющего исключить больных с холестазом, а также периода полувыведения ( $T_{1/2}$ , мин) и времени появления РФП в ДПК ( $T_{\text{ДПК}}$ , мин).

Для оценки эвакуаторной функции ДПК использовали ряд оригинальных количественных критериев. Период полувыведения РФП из ДПК ( $T_{1/2}$  ДПК, мин) определяли при пороговом значении 20 мин, превышение которого расценивали как замедление эвакуации. О состоянии моторики ДПК судили по показателю двигательной функции (ПДФ ДПК, %), который отражал выведение РФП в течение 30 мин от пика ее максимальной активности на гистограмме. Значение менее 35% расценивали как снижение сократительной способности ДПК. Степень выраженности дуоденогастрального рефлюкса (ДГР) определяли в процентном отношении суммарной радиоактивности в зоне

желудка к радиоактивности в зоне двенадцатиперстной кишки, которая превышала 15% фоновой активности, принимаемой за пороговое значение [14].

### Результаты и обсуждение

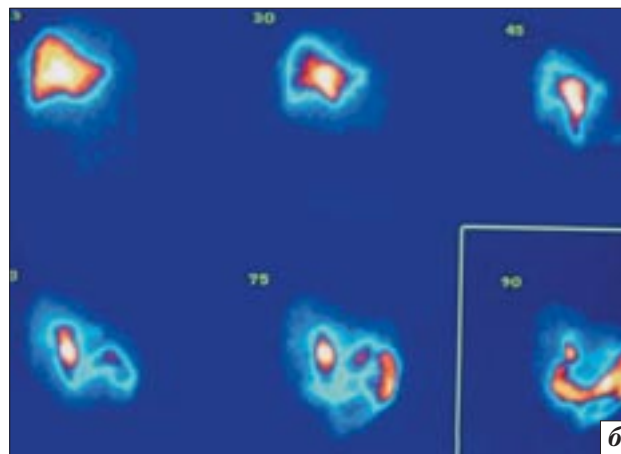
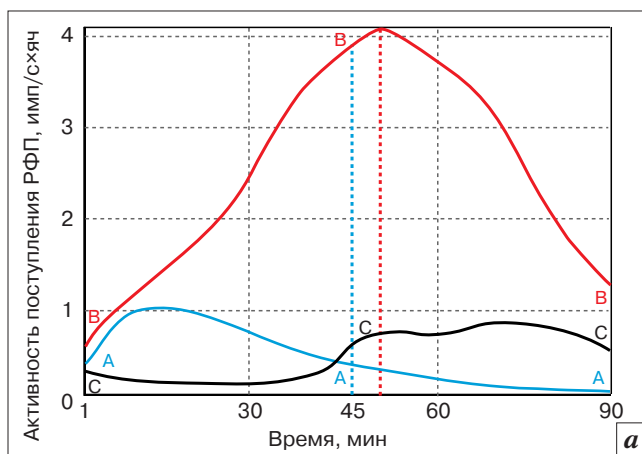
При оценке клинической картины в целом обращало на себя внимание обилие диспепсических расстройств, в то время как болевой синдром не имел отчетливой характеристики и с трудом подходил под конкретные критерии, обозначенные в III Римской классификации. У большинства больных боли были умеренно выражены, локализовались в эпигастральной области или правом подреберье, но не имели характера печеночной колики. У 8 пациентов боли были отнесены к панкреатическим, поскольку локализовались в левом подреберье и иррадиировали в спину. Всех больных объединяло отсутствие признаков системной воспалительной реакции и механической желтухи. По результатам статистической обработки клинических и лабораторных данных исследуемая группа больных не имела значимых отличий от группы сравнения.

Мы предполагали, что у 14 пациентов, которым сделана папиллотомия, замыкательная функция сфинктера Одди была утрачена или снижена, и, исходя из

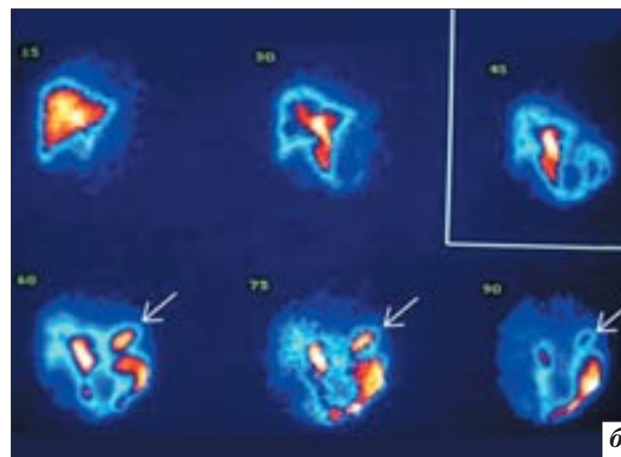
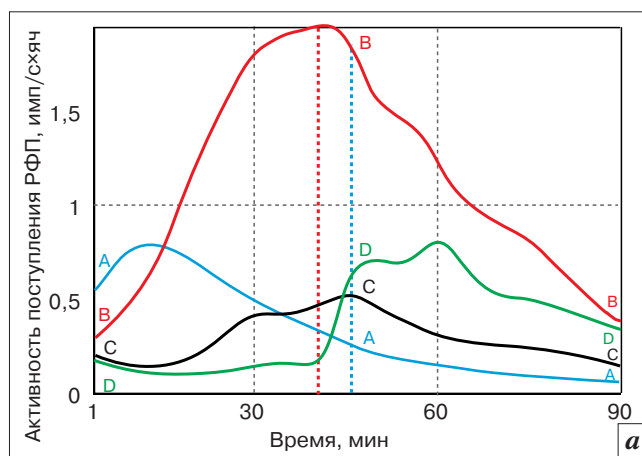
этого, взяли за основу их показатели динамики желчеоттока по данным ГБСГ. При исследовании этой группы на экране дисплея наблюдали, что уже через 12–15 мин после внутривенного введения РФП небольшие его порции попадали в ДПК, не превышая 20% активности над фоном [15], среднее  $T_{\text{ДПК}}$  составило  $17,6 \pm 0,8$  мин. Во всех случаях  $T_{\max}$  наступало раньше 45-й мин (время желчегонного завтрака), в интервале от 19 до 43 мин, и в среднем составило  $30,9 \pm 7,5$  мин. Период полувыведения РФП из общего желчного протока ( $T_{1/2}$ ) колебался от 9 до 45 мин и у некоторых больных к 45-й мин исследования холедох был практически «пустым» (рис. 1).

При анализе скинтиграфических данных у 86 больных после холецистэктомии были выделены две группы: в 1-й группе у 20 (23,3%) больных  $T_{\max}$  холедоха совпадало с желчегонным тестом, во 2-й группе у 66 (76,7%) пациентов  $T_{\max}$  холедоха фиксировали до желчегонного завтрака.

У пациентов 1-й группы  $T_{\text{ДПК}}$  составляло  $27,7 \pm 10,2$  мин и достоверно превышало таковое в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).  $T_{\max}$  холедоха фиксировали в диапазоне от 45 до 52 мин ( $46,0 \pm 1,8$  мин), что превышало аналогичные показатели у больных в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 2.** Гистограмма «активность-время» (а) и результаты ГБСГ (б). На гистограмме  $T_{\max}$  холедоха (красный пунктир) наступает после желчегонного завтрака на 45-й мин (синий пунктир). А – кривая печени; В – кривая холедоха; С – кривая ДПК.



**Рис. 3.** Гистограмма «активность-время» (а) и результаты ГБСГ (б). На гистограмме  $T_{\max}$  холедоха (красный пунктир) наступает ранее желчегонного завтрака на 45-й мин (синий пунктир). На серии изображений на 60-й, 75-й, 90-й мин визуализируется дуоденогастральный рефлюкс (стрелки). А – кривая печени; В – кривая холедоха; С – кривая ДПК; D – кривая желудка.

В таких случаях, когда опорожнение холедоха начиналось сразу или в течение 7 мин после желчегонного теста, делали заключение о нормальной сократительной способности сфинктера Одди.  $T_{1/2}$  холедоха варьировало от 9 до 45 мин, что подтверждало отсутствие препятствий для транспапиллярного транзита желчи (рис. 2).

У пациентов 2-й группы, как и у больных после папиллотомии, желчь начинала поступать в кишку до того, как проводили желчегонный завтрак (рис. 3).

Во 2-й группе  $T_{\max}$  холедоха составило  $32,9 \pm 6,8$  мин и было близким к данному показателю в группе сравнения ( $p > 0,05$ ),

также не было достоверного отличия по  $T$  ДПК ( $18,6 \pm 6,0$  против  $17,6 \pm 0,8$  мин;  $p > 0,05$ ) (табл. 1). На основании этих данных мы делали заключение о недостаточности сфинктера Одди у больных данной группы.

Отсутствие признаков затруднения желчеоттока по данным ГБСГ соответствовало клинической картине, в которой не было проявлений холестаза. Однако достоверные отличия от нормальной динамики желчи свидетельствуют об ускоренном поступлении РФП в двенадцатиперстную кишку. Известно, что раннее поступление РФП в кишечник, еще до стимуляционного желчегонного теста, свиде-

тельствует о зиянии сфинктера Одди [15]. У здоровых людей открытие сфинктера Одди наступает только при достижении определенного порогового внутрипросветного давления в общем желчном протоке, которое соответствует времени его максимального накопления ( $T_{\max}$ ). Желчегонный тест служит для стимуляции раскрытия сфинктера Одди, после чего начинается активное поступление РФП в двенадцатиперстную кишку. Это отражается на гистограммах: кривая холедоха убывает, а кривая ДПК возрастает. Поэтому показатель максимального накопления холедоха был выбран в качестве критерия динамики

желчеоттока, позволяющего делать заключение о недостаточности сфинктера Одди (Патент РФ на изобретение № 2525210 от 2014 г.). Во 2-й группе больных  $T_{\max}$  холедоха и  $T$  ДПК не отличалось от аналогичных показателей группы сравнения, но регистрировалось достоверно раньше, чем у больных с нормальной динамикой желчеоттока.

Основными жалобами у больных 2-й группы были изжога, отрыжка и диарея, которые не вписываются в типичную клиническую картину холелитиаза и требуют дополнительного уточнения (табл. 2). Особенно это касается диареи, которая у больных с недостаточностью сфинктера Одди наблюдается в 73% случаев, у больных в группе сравнения – в 86%, против 10% случаев у больных с нормальным пассажем желчи ( $p < 0,01$ ). Статистическая обработка данных показала корреляцию показателей неустойчивости стула и недостаточности сфинктера Одди ( $r = -0,43$ ;  $p < 0,01$ ).

При оценке моторно-эвакуаторной функции ДПК у 76 пациентов установлены те или иные признаки ее нарушения. Часто они характеризовались визуализацией «депо активности» в проекции нижнегоризонтального отдела ДПК, при этом у 33 (33%) больных величина ПДФ ДПК была ниже 35%, а  $T_{1/2}$  ДПК у 43 (43%) больных превышал 20 мин, и эти показатели коррелировали между собой ( $r = -0,55$ ;  $p < 0,005$ ).

Диаметр ДПК варьировал от 2,8 до 3,7 см и в среднем составил  $2,65 \pm 0,52$  см, при этом ДГР разной степени выраженности наблюдался у 46 (46%) больных, но существенной разницы его средних значений по группам не было. Эндоскопические данные у этих больных свидетельствовали о развитии антрального рефлюкс-гастрита, а в тех случаях, когда по данным скинтиграфии установлена III–VI ст. ДГР, определяли признаки рефлюкс-эзофагита. При рентгенологическом исследовании это сопровождалось

**Сравнительная характеристика показателей гепатобилисцинтиграфии в основной и контрольной группах**

| Показатели ГБСГ     | Основная группа, после холецистэктомии ( $n = 86$ )     |                                                         | Группа сравнения, после холецистэктомии и папиллотомии ( $n = 14$ ) |
|---------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
|                     | 1-я группа, функция сфинктера Одди в норме ( $n = 20$ ) | 2-я группа, недостаточность сфинктера Одди ( $n = 66$ ) |                                                                     |
| $T_{\max}$ холедоха | $46,0 \pm 1,8^*$                                        | $32,9 \pm 6,8$                                          | $30,9 \pm 7,5$                                                      |
| $T_{1/2}$ холедоха  | $27,6 \pm 11,3$                                         | $26,4 \pm 10,8$                                         | $27,5 \pm 11,2$                                                     |
| $T$ ДПК             | $27,7 \pm 10,2^*$                                       | $18,6 \pm 6,0$                                          | $17,6 \pm 0,8$                                                      |
| $T_{1/2}$ ДПК       | $34,6 \pm 24,5$                                         | $30,6 \pm 19,0$                                         | $27,9 \pm 14,8$                                                     |
| ПДФ ДПК, %          | $49,4 \pm 21,5$                                         | $48,8 \pm 20,0$                                         | $54,7 \pm 17,3$                                                     |
| ДГР, %              | $43,8 \pm 20,5$                                         | $43,0 \pm 20,0$                                         | $30,7 \pm 20,2$                                                     |

\*  $p < 0,05$ .

**Клинические проявления в основной и контрольной группах**

| Клинические проявления | Основная группа (n=86) |    |                   |    | Группа сравнения (n=14) |    |
|------------------------|------------------------|----|-------------------|----|-------------------------|----|
|                        | 1-я группа (n=20)      |    | 2-я группа (n=66) |    |                         |    |
|                        | абс.                   | %  | абс.              | %  | абс.                    | %  |
| Изжога                 | 10                     | 50 | 30                | 45 | 6                       | 43 |
| Отрыжка                | 9                      | 45 | 20                | 30 | 5                       | 36 |
| Тошнота                | 12                     | 60 | 50                | 76 | 6                       | 43 |
| Диарея                 | 2                      | 10 | 48                | 73 | 12                      | 86 |

расширением ДПК, антиперистальтикой и забросом контрастного вещества в желудок ( $r = 0,73$ ;  $p < 0,009$ ). Эти данные подтверждаются количественной оценкой ДГР методом ГБСГ.

Анализ результатов УЗИ показал, что у большинства больных после холецистэктомии имеется расширение внепеченочных желчных протоков более 7 мм ( $8,7 \pm 2,1$  мм), в том числе у пациентов с недостаточностью сфинктера Одди ( $7,4 \pm 1,9$  мм). Вместе с тем функциональные показатели желчных протоков ( $T_{\max}$ ,  $T_{1/2}$  холедоха,  $T$  ДПК) у всех больных свидетельствовали об отсутствии препятствий для опорожнения протоковой системы. Кроме того, у пациентов с недостаточностью сфинктера Одди установлена обратная зависимость между интенсивностью опорожнения холедоха ( $T_{1/2}$ ) и ПДФ ДПК ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,0005$ ), а также  $T_{1/2}$  холедоха и  $T_{1/2}$  ДПК ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,0005$ ),

что свидетельствует о влиянии дискинезии двенадцатиперстной кишки на сократительную способность сфинктера Одди.

При сопоставлении скинтиграфических размеров холедоха и ДПК также определена корреляционная связь в группе пациентов с недостаточностью сфинктера Одди ( $r = 0,30$ ;  $p < 0,0005$ ). В свою очередь,  $T_{\max}$  холедоха коррелирует с показателями эвакуаторной функции двенадцатиперстной кишки ( $T_{1/2}$  ДПК) ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,0005$ ) и величиной ДГР ( $r = 0,74$ ;  $p < 0,009$ ).

Таким образом, расширение общего желчного протока у больных после холецистэктомии не всегда связано с препятствием оттоку желчи и определяется даже при зиянии сфинктера Одди. Это объясняется повышением давления в просвете ДПК на фоне ее дискинезии и снижения моторно-эвакуаторной функции, а также рефлюксом, периодически приводящим к желчной гипер-

тензии. Вероятно, поэтому у больных после холецистэктомии довольно часто наблюдаются признаки хронического панкреатита, а также самые разнообразные жалобы, как желудочного характера, так и общего плана, не укладывающиеся в типичную симптоматику синдрома холестаза.

Дуоденогастральный рефлюкс у пациентов после холецистэктомии верифицируется практически в каждом втором случае. При определении его степени установлено, что в случаях выраженного рефлюкса (III–IV ст.) высока вероятность развития у больных ГЭРБ, при этом наблюдается характерный симптомокомплекс, связанный с дуоденальной дискинезией, проявляющийся болью, изжогой, отрыжкой и горечью во рту.

Результаты проведенных исследований позволяют считать, что причинами болевых ощущений и диспепсических расстройств у больных с клиникой постхолецистэктомического синдрома являются функциональные изменения органов гепатопанкреатодуоденальной зоны в виде недостаточности сфинктера Одди, снижения моторно-эвакуаторной функции двенадцатиперстной кишки и дуоденогастрального рефлюкса.

### Заключение

Недостаточность сфинктера Одди является самостоятельным, широко распространенным видом дисфункции, который следует рассматривать наряду с другими функциональными расстройствами после холецистэктомии. Наиболее выраженное клиническое значение он приобретает у больных с моторно-эвакуаторными нарушениями ДПК. Следует подчеркнуть, что таких больных много, и об этом надо помнить, когда больной возвращается к лечащему врачу после операции, недовольный ее результатом. Неудивительно, что холецистэктомия часто не устраняет многие неоднозначные симпто-

мы у пациентов с желчнокаменной болезнью. Поэтому необходимо уделять особое внимание исходным нарушениям моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта, в первую очередь двенадцатиперстной кишки, которые влияют на работу сфинктерного аппарата и на желчеотток, приводя к неудовлетворительным результатам операции.

Показания к папиллосфинктеротомии следует тщательно взвешивать, особенно когда ее предпринимают в качестве диагностической процедуры. Гепатобилисцинтиграфия является физиологичным, объективным методом оценки функционального состояния сфинктера Одди и помогает выбирать правильную тактику лечения больных с постхолецистэктомическим синдромом.

### Литература

1. Ковалев А.И., Соколов А.А., Аккуратова А.Ю. Постхолецистэктомический синдром: причины, тактика хирургического лечения. *Новости хирургии*. 2011; 19 (1): 16–21.
2. Серова Е.В. Спорные вопросы терминологии и классификации постхолецистэктомического синдрома. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2009; 2 (4): 339–43.
3. Циммерман Я.С., Кунстман Т.Г. Постхолецистэктомический синдром: современный взгляд на проблему. *Клиническая медицина*. 2006; 8: 4–11.
4. Hogan W.J., Geenen J.E. Biliary dyskinesia. *Endoscopy*. 1988; 20 (Suppl. 1): 179–83.
5. Кузнецов Н.А., Соколов А.А., Аккуратова А.Ю., Касимов А.О., Курмаев Ю.А., Артемкин Э.Н. Динамическая гепатобилисцинтиграфия с медикаментозной пробой в диагностике патологии большого дуоденального сосочка. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2006; 6: 31–5.
6. Behar J., Corazziari E., Guelrud M., Hogan W., Sherman S., Toouli J. Functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1498–509.

7. Immler T.D., Sherman S., McHenry L., Fogel E.L., Watkins J.L., Lehman G.A. Low yield of significant findings on endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with pancreatobiliary pain and no objective findings. *Dig. Dis. Sci.* 2012; 57 (12): 3252–7.
8. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*. 2006; 130 (5): 1377–90.
9. Cicala M., Habib F.I., Vavassori P., Pallotta N., Schillaci O., Costamagna et al. Outcome of endoscopic sphincterotomy in post cholecystectomy patients with sphincter of Oddi dysfunction as predicted by manometry and quantitative choledochoscintigraphy. *Gut*. 2002; 50 (5): 665–8.
10. Craig A.G., Peter D., Saccone G.T.P., Ziesing P., Wycherley A., Toouli J. Scintigraphy versus manometry in patients with suspected biliary sphincter of Oddi dysfunction. *Gut*. 2003; 52: 352–7.
11. Thomas P.D., Turner J.G., Dobbs B.R., Burt M.J., Chapman B.A. Use of (99m)Tc-DISIDA biliary scanning with morphine provocation for the detection of elevated sphincter of Oddi basal pressure. *Gut*. 2000; 46: 838–41.
12. Corazziari E., Cicala M., Scopinaro F., Schillaci O., Habib I.F., Pallotta N. Scintigraphic assessment of SO dysfunction. *Gut*. 2003; 52 (11): 1655–6.
13. Кудряшова Н.Е., Ермолов А.С., Иванов П.А., Гуляев А.А., Самсонов В.Т., Трофимова Е.Ю. и др. Гепатобилисцинтиграфия в диагностике механической желтухи. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2007; 3: 39–45.
14. Беляев М.Н., Репин М.В., Вагнер Т.Е. Динамическая гепатобилисцинтиграфия в оценке эффективности реконструктивно-восстановительных операций у больных после резекции желудка. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2007; 2: 34–8.
15. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. (ред.) Радионуклидная диагностика для практических врачей. Томск: SST; 2004.

### References

1. Kovalev A.I., Sokolov A.A., Akkuratova A.Yu. Postcholecystectomy syndrome: causes, tactics of surgical treatment. *Novosti khi-*

- rurgii*. 2011; 19 (1): 16–21 (in Russian).
2. Serova E.V. Controversial terminology and classification postcholecystectomy syndrome. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii*. 2009; 2 (4): 339–43 (in Russian).
  3. Tsimmerman Ya.S., Kunstman T.G. Postcholecystectomy syndrome: a modern view on the problem. *Klinicheskaya meditsina*. 2006; 8: 4–11 (in Russian).
  4. Hogan W.J., Geenen J.E. Biliary dyskinesia. *Endoscopy*. 1988; 20 (Suppl. 1): 179–83.
  5. Kuznetsov N.A., Sokolov A.A., Akkuratova A.Yu., Kasimov A.O., Kurmaev Yu.A., Artemkin E.N. Dynamic hepatobiliary scintigraphy with drug test in the diagnosis of the pathology of a large duodenal papilla. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2006; 6: 31–5 (in Russian).
  6. Behar J., Corazziari E., Guelrud M., Hogan W., Sherman S., Toouli J. Functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1498–509.
  7. Imler T.D., Sherman S., McHenry L., Fogel E.L., Watkins J.L., Lehman G.A. Low yield of significant findings on endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with pancreatobiliary pain and no objective findings. *Dig. Dis. Sci.* 2012; 57 (12): 3252–7.
  8. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*. 2006; 130 (5): 1377–90.
  9. Cicala M., Habib F.I., Vavassori P., Pallotta N., Schillaci O., Costamagna et al. Outcome of endoscopic sphincterotomy in post cholecystectomy patients with sphincter of Oddi dysfunction as predicted by manometry and quantitative choledochoscintigraphy. *Gut*. 2002; 50 (5): 665–8.
  10. Craig A.G., Peter D., Saccone G.T.P., Ziesing P., Wycherley A., Toouli J. Scintigraphy versus manometry in patients with suspected biliary sphincter of Oddi dysfunction. *Gut*. 2003; 52: 352–7.
  11. Thomas P.D., Turner J.G., Dobbs B.R., Burt M.J., Chapman B.A. Use of (99m)Tc-DISIDA biliary scanning with morphine provocation for the detection of elevated sphincter of Oddi basal pressure. *Gut*. 2000; 46: 838–41.
  12. Corazziari E., Cicala M., Scopinaro E., Schillaci O., Habib I.F., Pallotta N. Scintigraphic assessment of SO dysfunction. *Gut*. 2003; 52 (11): 1655–6.
  13. Kudryashova N.E., Ermolov A.S., Ivanov P.A., Gulyaev A.A., Samsonov V.T., Trofimova E.Yu. et al. Hepatobiliscintigraphy in the diagnosis of obstructive jaundice. *Vestnik rentgenologii i radiologii*. 2007; 3: 39–45 (in Russian).
  14. Belyaev M.N., Repin M.V., Vagner T.E. Dynamic hepatobiliary scintigraphy in the evaluation of the efficiency of reconstructive surgery in patients after gastrectomy. *Vestnik rentgenologii i radiologii*. 2007; 2: 34–8 (in Russian).
  15. Lishmanov Yu.B., Chernov V.I. (eds). Radionuclide diagnostics for practitioners. Tomsk: SST; 2004 (in Russian).

Поступила 29.05.2015

# Количественный анализ диффузионно-взвешенных магнитно-резонансных изображений при химиолучевой терапии рака шейки матки: прогностическая роль измеряемого коэффициента диффузии до начала лечения

С.А. Хоружик, к. м. н., доцент, рентгенолог

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»,  
аггродок Лесной, Минский р-н, 223040, Беларусь

## Quantitative analysis of diffusion-weighted magnetic resonance images during chemoradiation therapy for cancer of the cervix uteri: Prognostic role of pretreatment diffusion coefficient values

S.A. Kharuzhyk, MD, PhD, Associate Professor, Radiologist

N.N. Alexandrov Republican Scientific-and-Practical Center of Oncology and Medical Radiology,  
agrorodok Lesnoy, Minskiy rayon, 223040, Belarus

**Цель исследования** – провести количественный анализ диффузионно-взвешенных магнитно-резонансных изображений (ДВИ) при раке шейки матки (РШМ) и оценить возможность использования измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) опухоли до начала лечения для прогнозирования эффективности химиолучевой терапии (ХЛТ).

**Материал и методы.** В проспективное исследование включены 46 женщин с морфологически верифицированным РШМ IB–IVB ст. Всем женщинам до начала и после окончания лечения проводили МРТ органов таза с ДВИ. Полуавтоматическим методом определяли интенсивность сигнала от опухоли на изображениях с фактором диффузии  $b$  1000 с/мм<sup>2</sup> (ИС b1000) и ИКД опухоли. У 16 случайно выбранных женщин оценили воспроизводимость измерения ИКД. Сравнивали количественные показатели ДВИ до начала лечения в группах с полной и неполной регрессией (ПР и НПР), наличием и отсутствием прогрессирования опухоли в период наблюдения. Определяли связь ИКД с выживаемостью без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемостью (ОВ) пациентов.

**Результаты.** Методика полуавтоматического нанесения контура опухоли позволила с минимальными временными затратами и высокой воспроизводимостью определить количественные показатели ДВИ до начала лечения. Средний ИКД опухоли составил  $0,82 \pm 0,14 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с. У 28 женщин установлена ПР, у 18 – НПР. Значение ИКД  $\leq 0,83 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с позволяло прогнозировать ПР с чувствительностью 64,3% и специфичностью 77,8% ( $p=0,007$ ). Медиана наблюдения составила 47 мес (интервал 3–82 мес). При ИКД  $\leq 0,86 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с 5-летняя ВБП составила 74,1% по сравнению с 42,1% при более высоком значении ИКД ( $p=0,023$ ), 5-летняя ОВ – 70,4 и 40,6% соответственно ( $p=0,021$ ). Различия выживаемости в зависимости от степени регрессии опухоли были недостоверными. ИС b1000 до начала лечения не имела прогностического значения.

**Заключение.** Измеряемый коэффициент диффузии опухоли до начала лечения может служить биомаркером прогноза эффективности ХЛТ при раке шейки матки.

### Введение

Рак шейки матки (РШМ) занимает второе место среди злокачественных опухолей женских половых органов после рака тела матки по заболеваемости и второе место после рака яичников

по соотношению смертности и заболеваемости [1]. Стандартным методом лечения РШМ является химиолучевая терапия (ХЛТ). Несмотря на агрессивное лечение, прогноз при местно-распространенном РШМ нередко

**Objective:** to carry out a quantitative analysis of diffusion-weighted magnetic resonance images (DWI) in cancer of the cervix uteri (CCU) and to estimate the possibility of using pretreatment measured diffusion coefficient (MDC) to predict chemoradiation therapy (CRT).

**Material and methods.** The investigation prospectively enrolled 46 women with morphologically verified Stages IB–IVB CCU. All the women underwent diffusion-weighted magnetic resonance imaging of pelvic organs before and after treatment. A semiautomatic method was used to determine tumor signal intensity (SI) on DWI at  $b$  1000 s/mm<sup>2</sup> (SI b1000) and tumor MDC. The reproducibility of MDC measurements was assessed in 16 randomly selected women. The investigators compared the pretreatment quantitative DWI measures in complete and incomplete regression (CR and IR) groups and the presence and absence of tumor progression during a follow-up. An association of MDC with progression-free and overall survivals (PFS and OS) was determined in the patients.

**Results.** A semi-automatic tumor segmentation framework could determine the pretreatment quantitative DMI measures with minimal time spent and high reproducibility. The mean tumor MDC was  $0.82 \pm 0.14 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s. CR and IR were established in 28 and 18 women, respectively. The MDC  $\leq 0.83 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s predicted CR with a sensitivity of 64.3% and a specificity of 77.8% ( $p=0.007$ ). The median follow-up was 47 months (range, 3–82 months). With the MDC  $\leq 0.86 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s, 5-year PFS was 74.1% versus 42.1% with a higher MDC ( $p=0.023$ ) and 5-year OS was 70.4 and 40.6%, respectively ( $p=0.021$ ). The survival difference was insignificant in relation to the degree of tumor regression. The pretreatment IS at b1000 was of no prognostic value.

**Conclusion.** The pretreatment tumor MDC may serve as a biomarker for predicting the efficiency of CRT for CCU.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография, измеряемый коэффициент диффузии, прогнозирование, регрессия опухоли, выживаемость

**Index terms:** cancer of the cervix uteri, diffusion-weighted magnetic resonance imaging, measured diffusion coefficient, prediction, tumor regression, survival

остаётся неблагоприятным. Поэтому продолжается разработка новых схем лечения, и методы прогнозирования его эффективности имеют особое значение. Раннее прогнозирование не только поможет избежать побочных эффектов недостаточно эффективного лечения, прогрессирования опухолевого процесса, ненужных экономических затрат, но и раньше начать другое потенциально более эффективное лечение. При РШМ традиционными факторами прогноза являются стадия заболевания, размер опухоли, общее состояние пациента, степень морфологической дифференцировки, наличие метастазов в лимфатических узлах таза. Указанные факторы не лишены недостатков, например точный размер опухоли при гинекологическом осмотре оценить сложно, к тому же размер может в большей степени отражать давность возникновения опухоли, чем ее агрессивность. Наличие чувствительных инструментов прогноза, непосредственно связанных с биологическими характеристиками опухоли, такими как степень васкуляризации и гипоксии, метаболическая активность, гиперцеллюлярность, поможет индивидуализировать лечение конкретного пациента и достичь лучших результатов.

В последние годы в онкологии все большее распространение получает концепция прогностических биомаркеров, то есть молекулярных, генетических, патоморфологических, радиологических и других характеристик опухоли, которые могут быть выражены количественно и коррелируют с показателями эффективности лечения, такими как регрессия опухоли, частота рецидивов, выживаемость. Особое место в этом ряду занимают методы диагностической визуализации, поскольку являются неинвазивными и относительно доступными. В частности, изучается роль функциональных методов лучевой диагностики – позитронной эмиссионной томогра-

фии и диффузионно-взвешенной МРТ (ДВ-МРТ) [2].

ДВ-МРТ позволяет обнаружить и количественно оценить микроскопическую подвижность молекул воды в жидкостях и тканях. Для сканирования используют специальную эхопланарную импульсную последовательность и получают серии диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) с несколькими факторами диффузии  $b$ . При ДВ-МРТ органов таза чаще используют  $b$ -факторы 0 и 1000 с/мм<sup>2</sup>. ДВИ с фактором  $b$  0 с/мм<sup>2</sup> являются аналогом T2-ВИ и не содержат информации о степени диффузии. На ДВИ с высоким фактором  $b$  большинство нормальных тканей теряют сигнал и перестают визуализироваться, а ткани со сниженной диффузией имеют повышенный сигнал на темном фоне. В первую очередь это относится злокачественным опухолям, поскольку в них диффузия воды ограничена естественными барьерами в виде клеточных мембран. При сканировании с несколькими  $b$ -факторами можно количественно оценить диффузию, для чего строят карты измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). На картах ИКД злокачественные опухоли обычно имеют сниженный сигнал. Таким образом, при диффузионно-взвешенной МРТ проводят качественную (визуальную) и количественную (расчет ИКД) оценку изображений, что выгодно отличает ее от обычных МРТ-изображений, оцениваемых только визуально [3].

Роль ДВ-МРТ при РШМ является предметом активного изучения в последние годы. В частности, ДВ-МРТ использовали для дифференциации злокачественных и доброкачественных образований шейки матки [4], оценки эффективности ХЛТ [5], диагностики рецидива опухоли [6]. При РШМ показана обратная корреляция ИКД с плотностью расположения клеток в гистологическом препарате удаленной опухоли [7]. С помощью анализа карт ИКД можно рас-

считать площадь некроза в опухоли, которая хорошо коррелирует с площадью некроза в гистологическом препарате [8]. Следовательно, являясь маркером точности/степени некроза, ИКД может быть фактором прогноза химиорадиочувствительности злокачественной опухоли. В данной работе мы поставили цель провести количественный анализ ДВИ и оценить возможность использования ИКД для прогнозирования эффективности ХЛТ РШМ еще до начала лечения.

### Материал и методы

В проспективное исследование включены 46 женщин, получивших лечение по поводу РШМ в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в 2008–2011 гг. Возраст пациенток варьировал от 24 до 75 лет и в среднем составил  $51,5 \pm 12,7$  года. У 43 женщин имел место плоскоклеточный рак, у 3 – аденокарцинома. Установлены следующие клинические стадии заболевания: IB – у 2, IIA – у 2, IIB – у 9, IIIB – у 27, IVA – у 1, IVB (метастазы в парааортальных лимфоузлах) – у 5 женщин. Сорока женщинам проведена сочетанная ЛТ по расщепленному курсу, шести – по непрерывному. В 27 случаях ЛТ дополнена внутривенной химиотерапией в конкурентном режиме. Всем женщинам выполняли МРТ органов таза до и через 1–3 мес после окончания лечения на сканере MAGNETOM Avanto 1,5 Тл (Siemens, Эрланген, Германия). Получали T2-ВИ в трех плоскостях, T2-ВИ с подавлением сигнала от жира в коронарной плоскости, T1-ВИ и ДВИ в трансверсальной плоскости. При ДВИ значения фактора диффузии  $b$  составляли 0, 500 и 1000 с/мм<sup>2</sup>. Более подробно методика МРТ-сканирования описана в наших предыдущих публикациях [5, 9, 10].

В данной работе проведен анализ и определена прогностическая роль двух количественных показателей ДВИ – интенсивности сигнала от опухоли на изображениях с  $b$  1000 с/мм<sup>2</sup>

(ИС b1000) и ИКД опухоли. Для их получения использовали программное обеспечение Adept (Institute of Cancer Research, Лондон, Великобритания), в котором контур опухоли формируется полуавтоматически с помощью функции разрастания областей [11]. Оператору необходимо задать стандартное отклонение значений интенсивности сигнала, после чего кликнуть в зоне опухоли. Участки некроза в опухоли, а также визуально определяемые артефакты не включали. Контур наносили таким способом на изображении с b1000 с наибольшей площадью опухоли, после чего он автоматически переносится на карту ИКД. Для оценки воспроизводимости измерения ИКД описанную процедуру нанесения контура повторили у 16 (35%) случайно выбранных пациенток дважды, с интервалом в несколько месяцев. Воспроизводимость оценивали с помощью метода Bland–Altman и внутриклассового коэффициента корреляции.

Для оценки эффективности лечения измеряли размеры опухоли на T2-ВИ до и после лечения и вычисляли степень ее регрессии. Для этого использовали критерии Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), основанные на измерении максимального размера опухоли. Максимальный размер после лечения измеряли в той же плоскости, что и до лечения. Также использовали критерии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), основанные на определении произведения двух максимальных размеров опухоли, и волюметрические критерии. Объем опухоли определяли по формуле эллипсоида. Полную регрессию (ПР) констатировали при полном исчезновении опухоли в шейке матки; частичную регрессию (ЧР) – при уменьшении максимального размера опухоли более чем на 30%, произведения размеров – более чем на 50%, объема – более чем на 65%; стабилизацию (СЗ) – при уменьшении макси-

мального размера менее чем на 30%, произведения размеров – менее чем на 50%, объема – менее чем на 65% или увеличении максимального размера до 20%, произведения размеров – до 25%, объема – до 73%; прогрессирование (ПС) – при увеличении максимального размера более чем на 20%, произведения размеров – более чем на 25%, объема – более чем на 73% [12]. Для установления ПР опухоли использовали известный критерий восстановления гипointенсивного сигнала стромы шейки на T2-ВИ [9] и предложенный нами дополнительный критерий – исчезновение очага повышения сигнала на изображениях с b1000 [5]. Критерием неполной регрессии (НПР), к которой относили случаи ЧР, СЗ и ПС, являлось сохранение в шейке матки образования промежуточной интенсивности сигнала на T2-ВИ и повышенного сигнала на изображениях с b1000.

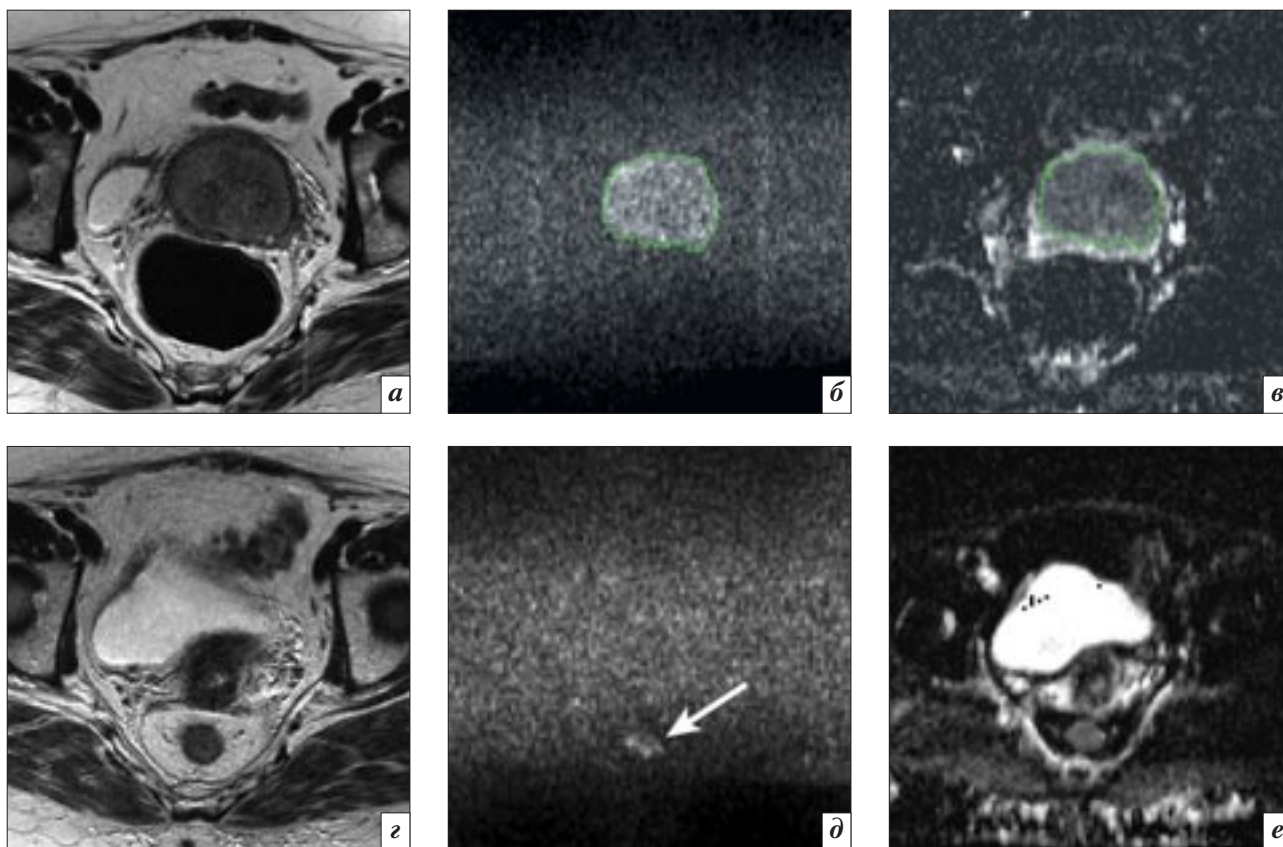
После окончания лечения женщины находились под динамическим наблюдением с целью исключения прогрессирования опухолевого процесса, для чего проводили гинекологический осмотр, по показаниям – МРТ органов таза, УЗИ, КТ и другие методы обследования. Днем окончания наблюдения в данном исследовании было 31.03.2015 г. Рассчитывали показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) с помощью метода Каплана–Мейера. ВБП вычисляли от даты начала лечения до даты прогрессирования, смерти от основного заболевания или даты последнего визита. Под прогрессированием понимали увеличение опухоли, рецидив в полости таза или появление отдаленных метастазов. ОВ вычисляли от даты начала лечения до даты смерти от любой причины или даты последнего визита.

Для сравнения количественных параметров в независимых группах использовали критерий Манна–Уитни, количественных показателей до и после лечения –

критерий Уилкоксона, для выявления корреляции количественных показателей – коэффициент корреляции Спирмена. Для определения прогностической роли ИКД и ИС b1000 пациенты были разделены на группы ПР и НПР, отсутствия и наличия прогрессирования в период наблюдения. Пороговые значения ИКД для разделения указанных групп устанавливали с помощью метода характеристических кривых (ROC-анализ). Достоверность отличий выживаемости устанавливали с помощью log-rank теста. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Статистическую обработку данных проводили в программах SPSS 17.0, Microsoft Excel 2007 и MedCalc 12.5.

## Результаты

**Количественный анализ ДВИ и регрессия опухоли.** Полуавтоматическое контурирование опухоли в программе Adept до начала лечения было возможно у 44 (96%) женщин. У двух пациенток с опухолью небольшого размера контур разрастался на окружающие ткани, в связи с чем был нанесен вручную. Площадь контура варьировала от 138,8 до 4155,4 мм<sup>2</sup> и в среднем составила  $1119,9 \pm 1021,9$  мм<sup>2</sup>. Пример измерения ИС b1000 и ИКД опухоли в программе Adept представлен на рисунке 1. Средняя ИС b1000 опухоли у 46 женщин до начала лечения составила  $63,8 \pm 12,9$ . ИКД опухоли варьировал от 0,50 до  $1,11 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с и в среднем составил  $0,82 \pm 0,14 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с. При анализе воспроизводимости по методу Bland–Altman средняя разница значений ИКД, полученных при повторном измерении у 16 пациенток, составила  $0,007 \pm 0,03$ , 95% границы согласия –  $-0,06-0,07$  (рис. 2). Средняя разница измерений близка к нулю, а границы согласия достаточно узкие, что указывает на высокую воспроизводимость измерения ИКД предложенным способом. Внутриклассовый коэффициент

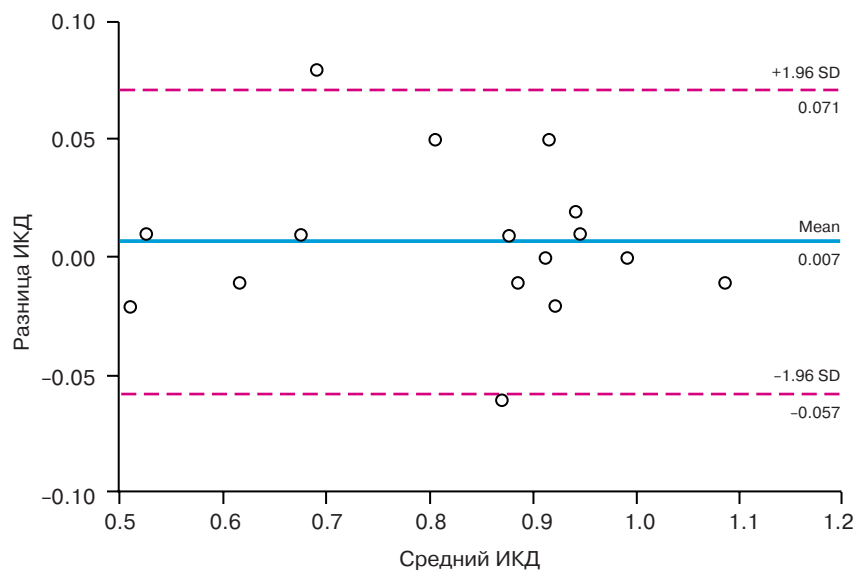


**Рис. 1.** Пациентка Г., 63 лет, РШМ IIВ стадии. МРТ органов таза до (а–в) и после (г–е) ХЛТ, полная регрессия опухоли: а – на Т2-ВИ в шейке матки определяется опухоль, максимальный размер 5,6 см; б – на изображении с b1000 на том же уровне показана опухоль с полуавтоматически нанесенным в программе Adept контуром, ИС b1000 опухоли составила 56,7; в – карта ИКД с автоматически перенесенным контуром, ИКД опухоли составил  $0,50 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ , полоска повышения сигнала вокруг опухоли – ткани параметриев; г – на Т2-ВИ после лечения опухоль не визуализируется, гипоинтенсивная строма шейки матки восстановилась; д – изображение с b1000 на том же уровне, очаг повышения сигнала в проекции шейки отсутствует, имеется повышение сигнала от стенок прямой кишки, вероятно постлучевого характера (стрелка); е – на карте ИКД определяется восстановление нормальной структуры шейки матки: эндоцервикс и параметрии имеют повышенный сигнал, кольцо стромы шейки – сниженный [10].

корреляции составил 0,98, что подтверждает отличное согласие повторных измерений.

После окончания лечения согласно критериям RECIST у 28 женщин установлена ПР опухоли, у 15 – ЧР, у 2 – СЗ и у 1 – ПС. При использовании критериев ВОЗ и волюметрических отмечено одно расхождение с данными RECIST: по критериям RECIST имела место СЗ (уменьшение максимального размера на 27%), тогда как по критериям ВОЗ и волюметрическим – ЧР (уменьшение произведения двух размеров на 58%, объема – на 69%).

Поскольку при ПР опухоль в шейке матки при контрольной МРТ не визуализировалась, количественные показатели ДВИ после окончания лечения у этих женщин не определяли. При НПР

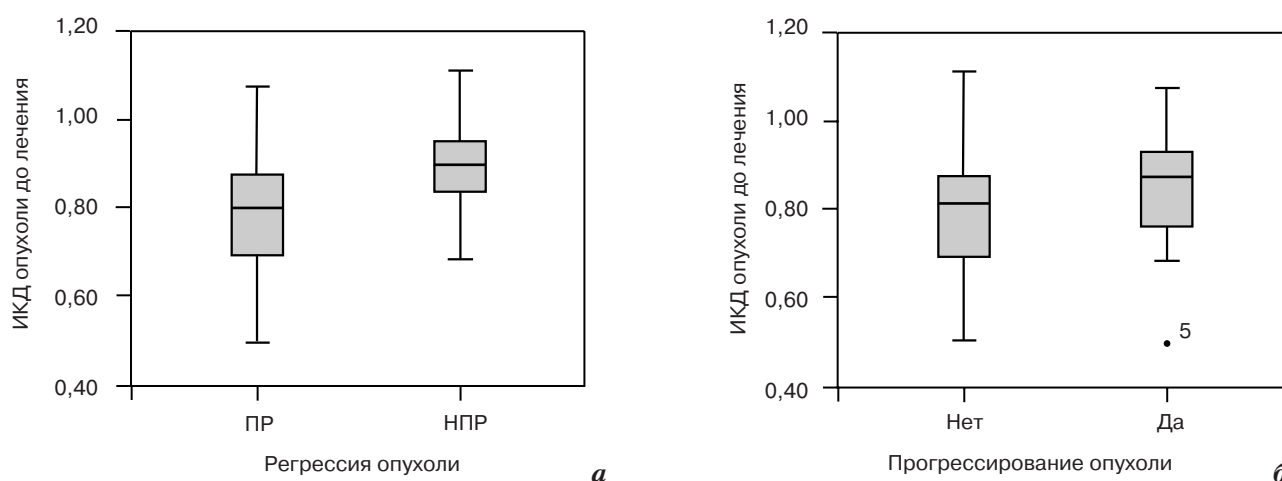


**Рис. 2.** График воспроизводимости повторных измерений ИКД ( $\times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ) опухоли до начала лечения у 16 случайно выбранных пациенток по методу Bland–Altman. Сплошная горизонтальная линия – средняя разница значений ИКД при повторных измерениях, пунктирные линии – 95% границы согласия.

Таблица 1

## Средние значения ИС b1000 и ИКД опухоли до и после лечения в зависимости от степени регрессии

| Степень регрессии | ИС b1000           |                    | ИКД, $\times 10^{-3}$ мм <sup>2</sup> /с |                   |
|-------------------|--------------------|--------------------|------------------------------------------|-------------------|
|                   | До лечения         | После лечения      | До лечения                               | После лечения     |
| ПР ( $n=28$ )     | 62,67 $\pm$ 14,05  | –                  | 0,77 $\pm$ 0,15                          | –                 |
| ЧР ( $n=15$ )     | 64,50 $\pm$ 11,86* | 47,31 $\pm$ 16,19* | 0,88 $\pm$ 0,11**                        | 1,08 $\pm$ 0,20** |
| СЗ ( $n=2$ )      | 72,43 $\pm$ 5,12   | 53,70 $\pm$ 7,12   | 0,94 $\pm$ 0,04                          | 1,09 $\pm$ 0,16   |
| ПС ( $n=1$ )      | 67,53              | 50,27              | 0,90                                     | 0,92              |

\*  $p < 0,0002$ ; \*\*  $p < 0,003$ .

**Рис. 3.** Ящичные диаграммы значений ИКД ( $\times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с) опухоли до начала лечения у пациентов с ПР ( $n=28$ ) или НПР ( $n=18$ ) (а), при отсутствии ( $n=26$ ) или наличии ( $n=20$ ) прогрессирования в период наблюдения (б). ИКД достоверно ниже при ПР, чем при НПР, – 0,77 $\pm$ 0,15 и 0,88 $\pm$ 0,10 соответственно ( $p=0,007$ ), а также ниже при отсутствии прогрессирования, чем при наличии, – 0,79 $\pm$ 0,15 и 0,85 $\pm$ 0,13 соответственно ( $p=0,103$ ). Горизонтальная линия внутри ящиков – медиана.

происходило снижение ИС b1000 опухоли, что наряду с уменьшением ее размеров сделало возможным автоматическое нанесение контура лишь у 6 (33%) из 18 женщин, в остальных случаях контур наносили вручную. Динамика изменения количественных показателей ДВИ до и после лечения в зависимости от степени регрессии опухоли представлена в таблице 1. Снижение ИС b1000 при ЧР было достоверным ( $p=0,0001$ ), как и повышение ИКД ( $p=0,0026$ ). Повышение ИКД при СЗ было меньшим, чем при ЧР, а при ПС ИКД не менялся. Однако небольшое количество случаев СЗ и ПС не позволяет сделать однозначные выводы.

Измеряемый коэффициент диффузии опухоли до начала лечения был достоверно ниже при

ПР, чем при НПР, – 0,77 $\pm$ 0,15 и 0,88 $\pm$ 0,10  $\times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с соответственно ( $p=0,007$ ) (рис. 3) и имел умеренную обратную корреляцию с уменьшением максимального размера ( $r=-0,386$ ,  $p=0,008$ ), произведения двух максимальных размеров ( $r=-0,404$ ,  $p=0,005$ ) и объема ( $r=-0,410$ ,  $p=0,005$ ) опухоли (рис. 4). При ROC-анализе значение ИКД  $\leq 0,83 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с прогнозировало ПР опухоли с чувствительностью 64,3% и специфичностью 77,8%, площадь под кривой составила 0,736 ( $p=0,007$ ) (рис. 5). При ИКД  $\leq 0,83 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с ПР имела место у 17 (81,0%) из 21 женщины, в то время как при ИКД выше данного порогового значения – у 11 (44,0%) из 25.

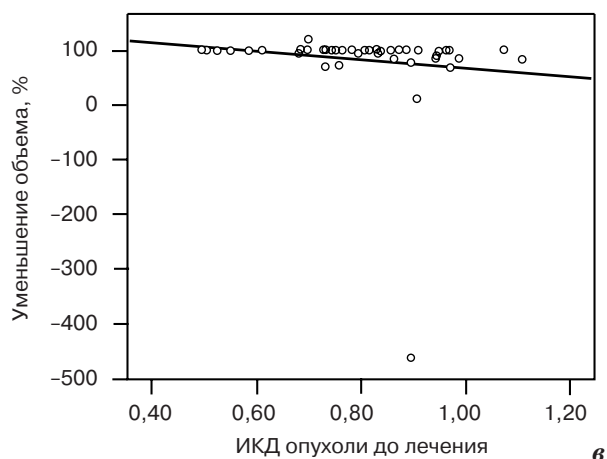
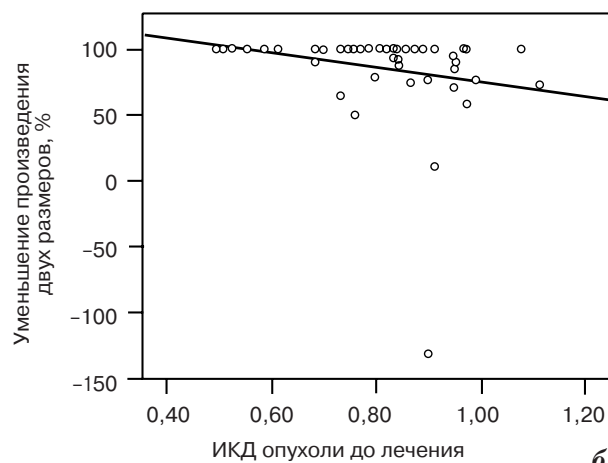
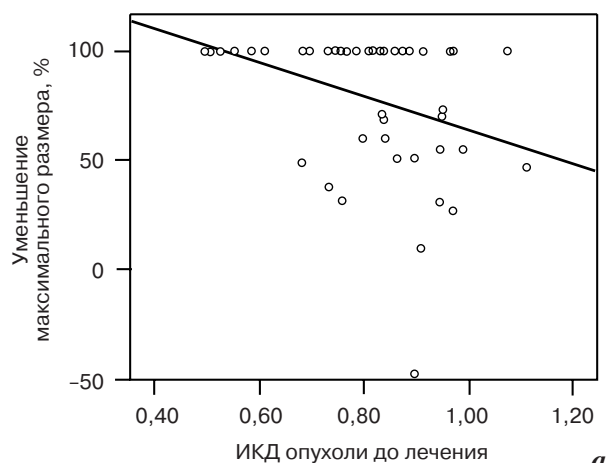
Интенсивность сигнала b1000 до начала лечения в группах ПР и НПР достоверно не отличалась

( $p=0,166$ ), с уменьшением размеров и объема опухоли не коррелировала.

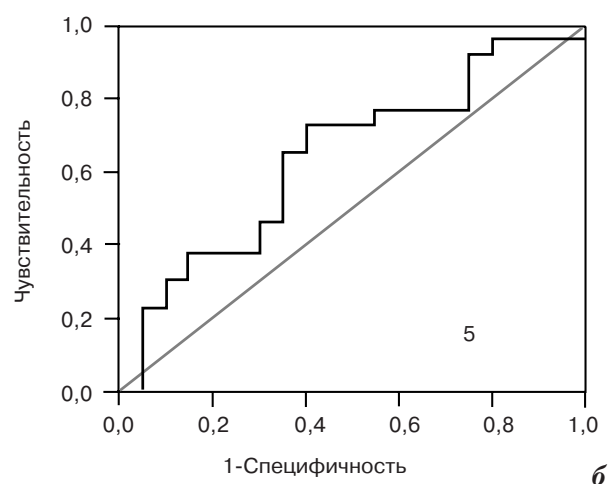
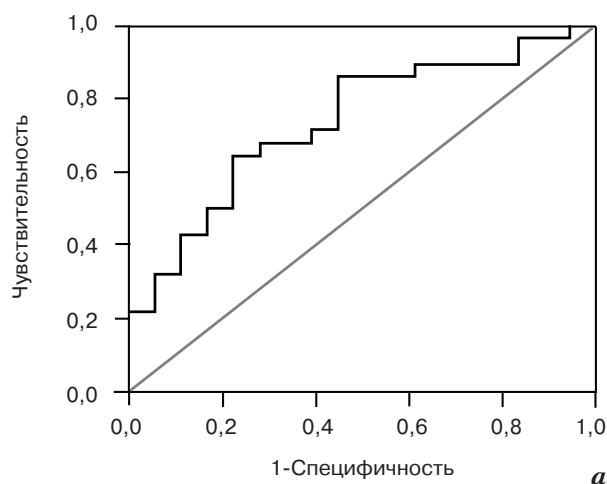
#### Количественный анализ ДВИ и прогрессирование опухоли.

Медиана наблюдения составила 47 мес (интервал 3–82 мес). У 20 (43%) из 46 женщин в период наблюдения установлено прогрессирование опухолевого процесса: в полости таза – у 9, отдаленные метастазы – у 8, в полости таза и отдаленные метастазы – у 3. На первом году наблюдения прогрессирование развилось у 13 (65%) из 20 женщин, на втором – у 3, на третьем – у 2, на пятом – у 2. У остальных 26 (57%) женщин прогрессирования опухоли не наблюдалось.

Измеряемый коэффициент диффузии опухоли до начала лечения у женщин без прогресси-



**Рис. 4.** Диаграммы рассеяния, демонстрирующие достоверную обратную корреляцию значений ИКД ( $\times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ) опухоли до начала лечения с уменьшением ее максимального размера ( $r = -0,386$ ,  $p = 0,008$ ) (а), произведения двух максимальных размеров ( $r = -0,404$ ,  $p = 0,005$ ) (б) и объема ( $r = -0,410$ ,  $p = 0,005$ ) (в) после ХЛТ у 46 пациенток.



**Рис. 5.** ROC-кривые ИКД опухоли до начала лечения при прогнозировании ПР ( $n = 28$ ) или НПР ( $n = 18$ ) (а), а также отсутствия ( $n = 26$ ) или наличия ( $n = 20$ ) прогрессирования опухоли в период наблюдения (б). Значение ИКД  $\leq 0,83 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  прогнозирует ПР с чувствительностью 64,3%, специфичностью 77,8%, площадь под кривой 0,736 ( $p = 0,007$ ). Значение ИКД  $\leq 0,86 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  прогнозирует отсутствие прогрессирования с чувствительностью 73,1%, специфичностью 60,0%, площадь под кривой 0,642 ( $p = 0,101$ ).

рования был ниже, чем при наличии прогрессирования, —  $0,79 \pm 0,15$  и  $0,85 \pm 0,13 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  соответственно ( $p = 0,103$ ) (см. рис. 3). При ROC-анализе значе-

ние ИКД  $\leq 0,86 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  прогнозировало отсутствие прогрессирования опухоли с чувствительностью 73,1% и специфичностью 60,0%, площадь под кривой соста-

вила 0,642 ( $p = 0,101$ ) (см. рис. 5). При ИКД  $\leq 0,86 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  прогрессирование развилось у 8 (29,6%) из 27 женщин, в то время как при ИКД выше данного

порогового значения – у 11 (57,9%) из 19.

Интенсивность сигнала опухоли b1000 до начала лечения при отсутствии и наличии прогрессирования достоверно не отличалась ( $p=0,95$ ).

**Измеряемый коэффициент диффузии опухоли до начала лечения и выживаемость.** В период наблюдения 19 (41%) женщин умерли от прогрессирования опухолевого процесса, 1 женщина – от других причин. Анализ кривых выживаемости Каплана–Мейера с использованием пороговых значений ИКД опухоли до начала лечения в интервале  $0,83-0,86 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  показал наиболее достоверное различие ВБП и ОВ при пороговом значении  $0,86 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ . При ИКД  $\leq 0,86 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  ВБП на конец периода наблюдения составила 67,3%, при ИКД  $> 0,86 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  – 35,1% ( $p=0,023$ ), ОВ составила 70,4 и 30,5% соответственно ( $p=0,021$ ). Медиана ВБП при ИКД ниже порогового значения к концу периода наблюдения не достигнута, при ИКД выше порогового значения соста-

вила 27 мес, для ОВ – не достигнута и 38 мес соответственно. Показатели выживаемости представлены в таблице 2, кривые Каплана–Мейера – на рисунке 6.

Выживаемость без прогрессирования при ПР опухоли была выше, чем при НПР, – 58,4 и 44,4% ( $p=0,131$ ), ОВ – 58,2 и 43,7% соответственно ( $p=0,81$ ). Различия выживаемости в зависимости от степени регрессии опухоли были незначительны.

Поскольку ИС b1000 до начала лечения в группах ПР и НПР, отсутствия и наличия прогрессирования достоверно не отличалась, анализ выживаемости в зависимости от значений ИС b1000 не проводили.

### Обсуждение

Наша предыдущая публикация была посвящена роли визуального анализа ДВИ при определении степени регрессии опухоли после ХЛТ РШМ [5]. Было показано, что исчезновение образования повышенного сигнала в шейке матки на изображениях с b1000 является надежным признаком ПР опухоли, более эф-

фективным, чем стандартные критерии анализа T2-ВИ. В данной работе изучена роль двух основных количественных показателей ДВИ – ИС b1000 и ИКД до начала лечения – при прогнозировании степени регрессии опухоли и выживаемости пациентов с РШМ после ХЛТ. Получены следующие основные результаты:

- средний ИКД опухоли до начала лечения составил  $0,82 \pm 0,14 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ , интервал значений –  $0,50-1,11 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ;

- методика полуавтоматического нанесения контура опухоли позволяет быстро и воспроизводимо измерить ИС b1000 и ИКД до начала лечения в большинстве (96%) случаев, после ХЛТ – только в 33% случаев из-за снижения ИС b1000 и уменьшения размеров опухоли; у остальных пациентов контур следует наносить вручную;

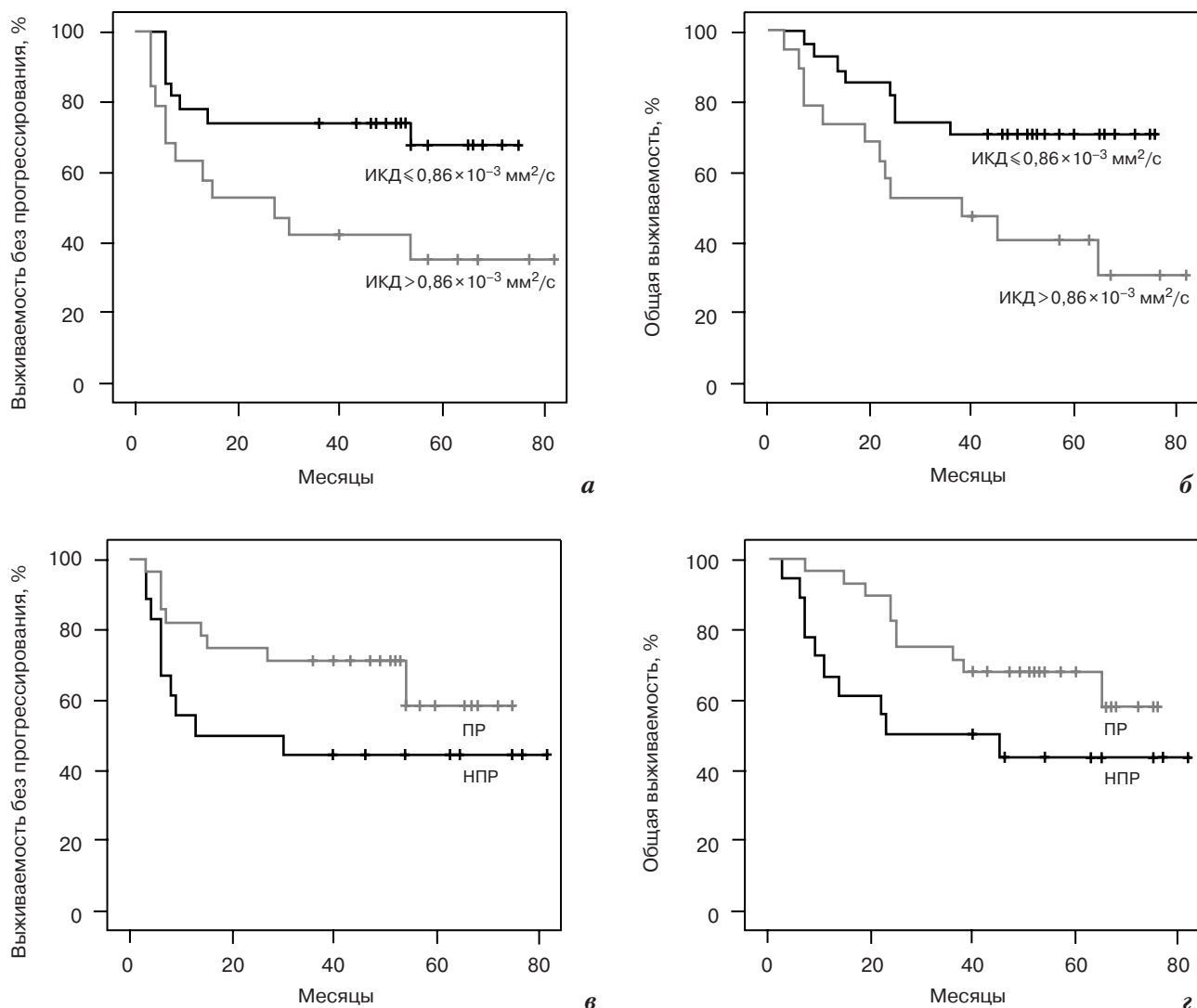
- критерии оценки регрессии опухоли RECIST являются наиболее простыми в использовании; степень регрессии при использовании критериев RECIST, ВОЗ и волюметрических совпала в 98% случаев;

Таблица 2

Показатели выживаемости в зависимости от ИКД опухоли до начала лечения и степени регрессии

| Показатель                        | ИКД опухоли, $\times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ |                   | Степень регрессии опухоли |                   |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------|---------------------------|-------------------|
|                                   | $\leq 0,86 (n=27)$                                  | $> 0,86 (n=19)$   | ПР ( $n=28$ )             | НПР ( $n=18$ )    |
| Выживаемость без прогрессирования |                                                     |                   |                           |                   |
| среднее время дожития, мес        | 56,1 [45,0; 67,3]                                   | 38,8 [23,2; 54,3] | 53,8 [43,0; 64,7]         | 41,3 [24,3; 58,3] |
| медиана времени дожития, мес      | Не достигнута                                       | 27,0 [2,8; 51,2]  | Не достигнута             | 13,0 [0,0; 56,7]  |
| 1-летняя, %                       | 77,8                                                | 63,2              | 82,1                      | 55,6              |
| 2-летняя, %                       | 74,1                                                | 52,6              | 75,0                      | 50,0              |
| 3-летняя, %                       | 74,1                                                | 42,1              | 71,4                      | 44,4              |
| 4-летняя, %                       | 74,1                                                | 42,1              | 71,4                      | 44,4              |
| 5-летняя, %                       | 74,1                                                | 42,1              | 71,4                      | 44,4              |
| Общая выживаемость                |                                                     |                   |                           |                   |
| среднее время дожития, мес        | 59,2 [49,3; 69,2]                                   | 40,0 [28,9; 57,2] | 58,1 [48,9; 67,3]         | 44,4 [28,4; 60,3] |
| медиана времени дожития, мес      | Не достигнута                                       | 38,0 [9,4; 66,6]  | Не достигнута             | 23,0 [0,0; 68,0]  |
| 1-летняя, %                       | 92,6                                                | 73,7              | 96,4                      | 66,7              |
| 2-летняя, %                       | 85,2                                                | 57,9              | 89,3                      | 50,0              |
| 3-летняя, %                       | 74,1                                                | 52,6              | 75,0                      | 50,0              |
| 4-летняя, %                       | 70,4                                                | 40,6              | 67,9                      | 43,4              |
| 5-летняя, %                       | 70,4                                                | 40,6              | 67,9                      | 43,4              |

Примечание. В квадратных скобках указан 95% доверительный интервал.



**Рис. 6.** Кривые выживаемости Каплана–Мейера в зависимости от ИКД опухоли до начала лечения и степени регрессии после ХЛТ у 46 пациенток. При ИКД  $\leq 0,86 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с ВБП достоверно выше, чем при ИКД  $> 0,86 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, – 67,3 и 35,1% соответственно ( $p=0,023$ ) (а), ОВ составила 70,4 и 30,5% соответственно ( $p=0,021$ ) (б). ВБП выше при ПР, чем при НПР, – 58,4 и 44,4% соответственно ( $p=0,131$ ) (в), ОВ составила 58,2 и 43,7% соответственно ( $p=0,81$ ) (г).

– при ЧР происходит достоверное повышение ИКД опухоли после ХЛТ;

– ИКД опухоли до начала лечения достоверно ниже при ПР, чем при НПР; недостоверно ниже при отсутствии прогрессирования опухоли в период наблюдения; имеет умеренную достоверную обратную корреляцию с уменьшением после ХЛТ максимального размера, произведения двух максимальных размеров и объема опухоли; значение ИКД  $\leq 0,83 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с прогнозирует ПР с чувствительностью 64,3% и специфичностью 77,8% ( $p=0,007$ );

– более низкое значение ИКД опухоли до начала лечения прогнозирует более высокую выживаемость и является более сильным прогностическим фактором, чем степень регрессии опухоли после ХЛТ; при ИКД  $\leq 0,86 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с 5-летняя ВБП составила 74,1% по сравнению с 42,1% при более высоком значении ИКД ( $p=0,023$ ), 5-летняя ОВ – 70,4 и 40,6% соответственно ( $p=0,021$ ); различия выживаемости в зависимости от степени регрессии опухоли были недостоверными;

– ИС b1000 до начала лечения не отличается в группах ПР

и НПР, с отсутствием и наличием прогрессирования, не коррелирует с уменьшением размеров опухоли, то есть не имеет прогностического значения.

Во всех изученных нами публикациях отмечено повышение ИКД при РШМ в процессе ХЛТ. Степень повышения ИКД через 1–4 нед после начала лечения достоверно коррелировала с уменьшением максимального размера [13, 14], произведения двух максимальных размеров [15] и объема опухоли [16] после окончания лечения. ИКД повышался больше при ПР, чем при ЧР и СЗ [17]. ИКД в середине курса ХЛТ и его

**Исследования, по данным которых более низкий ИКД ( $\times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с) опухоли до начала лечения прогнозирует большую регрессию опухоли или выживаемость при ХЛТ РШМ**

| Автор, год                     | Число пациентов | Прогнозирование степени регрессии опухоли                                                                                                                                                | Прогнозирование рецидива/выживаемости                                                                                                                                                                                    | Длительность наблюдения                 |
|--------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| S.H. Heo et al., 2013 [21]     | 42              | –                                                                                                                                                                                        | ИКД ниже при отсутствии рецидива, чем при его наличии, – 0,81 и 0,89 соответственно ( $p=0,043$ ). Безрецидивная выживаемость при 75-м перцентиле ИКД $<0,94$ составила 91,7%, при большем значении – 51,9% ( $p=0,03$ ) | Средняя 36,4 мес, интервал 9,0–52,8 мес |
| S. Chopra et al., 2012 [19]    | 20              | ИКД ниже при ПР, чем при ЧР, – 0,85 и 1,1 соответственно ( $p=0,03$ ). ИКД $<0,95$ прогнозирует ПР с чувствительностью 85,7% и специфичностью 100%, площадь под кривой 0,96 ( $p=0,05$ ) | –                                                                                                                                                                                                                        | –                                       |
| Y. Liu et al., 2009 [13]       | 17              | ИКД ниже при ПР, чем при ЧР, – 0,80 и 0,93 соответственно ( $p=0,005$ ). ИКД обратно коррелирует с уменьшением максимального размера опухоли ( $r=-0,574$ , $p=0,016$ )                  | –                                                                                                                                                                                                                        | –                                       |
| P.Z. McVeigh et al., 2008 [20] | 47              | 90-й перцентиль ИКД достоверно ниже при ПР ( $p=0,079$ ), у пациентов с плоскоклеточным раком – достоверно ниже ( $p=0,039$ )                                                            | –                                                                                                                                                                                                                        | Медиана 1,3 г                           |

увеличение по сравнению со значением до лечения были достоверно выше у выживших на конец периода наблюдения, чем у умерших [18]. Нами также получены данные о достоверном повышении ИКД опухоли при ЧР. Мы не могли оценить динамику ИКД при ПР, поскольку контрольную МРТ выполняли через 1–3 мес после окончания ХЛТ, когда в шейке матки нарастает фиброз и ИКД снижается. Таким образом, достигнут консенсус в отношении того, что повышение ИКД в процессе ХЛТ при РШМ является хорошим прогностическим признаком. Объяснить данное наблюдение можно следующим образом. При эффективном лечении происходит уменьшение количества опухолевых клеток, расширение межклеточных пространств, что увеличивает диффузию. Соответственно, более выраженный противоопухолевый эффект сопровождается большим повышением ИКД.

Прогностическая роль ИКД до начала лечения при РШМ

изучалась и другими авторами, полученные ими результаты противоречивы. Согласно одним публикациям, более низкое значение ИКД до начала лечения прогнозирует лучшую регрессию опухоли [13, 19, 20] и более высокую выживаемость пациентов [21] (табл. 3), что соответствует нашим данным. Другие авторы получили противоположные результаты [15, 16, 22, 23] (табл. 4). Наконец, в некоторых работах не было получено достоверных отличий степени регрессии опухоли [14, 17] и выживаемости [18] в зависимости от ИКД до начала лечения.

Более высокую эффективность ХЛТ при меньшем ИКД опухоли до начала лечения можно объяснять тем, что высокий ИКД может указывать на большую выраженность некроза в опухоли [8, 20, 21]. Некротические опухоли часто гипоксичны, плохо кровоснабжаются, что повышает устойчивость к лучевому воздействию и снижает доставку химиопрепаратов [13]. В некото-

рых исследованиях [20, 21] были использованы параметры гистограмм – 75-й и 90-й перцентили ИКД, которые в большей степени, чем средний ИКД, характеризуют степень некроза в опухоли. У пациентов с большим значением 75-го и 90-го перцентилей ИКД прогноз был хуже.

В исследованиях, не согласующихся с нашими данными, не дается объяснения полученных авторами результатов [15, 16, 22, 23]. В двух из них число пациентов было сравнительно небольшим (14 и 20 человек), два других проведены одним авторским коллективом. Разночтения в результатах могут быть отчасти объяснены методикой измерения ИКД. Так, K. Nakamura et al. наносили пять круглых зон интереса по 5 мм<sup>2</sup> на солидную часть опухоли и полученные значения усредняли [22, 23]. В нашем исследовании площадь контура была значительно большей (139–4155 мм<sup>2</sup>) и включала всю опухоль на срезе (кроме зон некроза), а не ее отдельные участки. Это согласуется

**Исследования, по данным которых более низкий ИКД ( $\times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с) опухоли до начала лечения прогнозирует меньшую регрессию опухоли или выживаемость при ХЛТ РШМ**

| Автор, год                    | Число пациентов | Прогнозирование степени регрессии опухоли                                                     | Прогнозирование рецидива/выживаемости                                                                                                                                                                                                                            | Длительность наблюдения             |
|-------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| K. Nakamura et al., 2013 [22] | 69              | –                                                                                             | ИКД < 0,79 прогнозирует рецидив опухоли с чувствительностью 73,2% и специфичностью 55,0%, площадь под кривой 0,74 ( $p=0,002$ ). ИКД < 0,78 прогнозирует более низкую ОВ с чувствительностью 74,2% и специфичностью 60,0%, площадь под кривой 0,75 ( $p=0,004$ ) | Медиана 23,5 мес, интервал 1–72 мес |
| K. Nakamura et al., 2012 [23] | 66              | –                                                                                             | При минимальном ИКД $\leq 0,61$ ОВ ниже ( $p=0,0376$ )                                                                                                                                                                                                           | Максимальная около 50 мес           |
| Y. Zhang et al., 2011 [16]    | 14              | ИКД не коррелирует с уменьшением объема опухоли ( $r=0,167$ , $p=0,567$ )                     | –                                                                                                                                                                                                                                                                | –                                   |
| V.N. Harry et al., 2008 [15]  | 20              | ИКД не коррелирует с уменьшением произведения двух максимальных размеров опухоли ( $p=0,98$ ) | –                                                                                                                                                                                                                                                                | –                                   |

с публикацией-консенсусом о роли ДВИ как биомаркера при злокачественных опухолях, в которой отмечено, что «контур должен наноситься по периметру опухоли на изображениях с наилучшим контрастом между образованием и нормальными тканями. Субъективное нанесение зон интереса меньшего размера не рекомендуется, особенно в исследованиях по оценке регрессии опухолей» [3]. V.N. Harry et al. и Y. Zhang et al. наносили контур на одном изображении вручную, включая максимально возможную площадь опухоли [15, 16]. Площадь контуров авторы не указывают, но можно предположить, что опухоль включалась не полностью, поскольку использованная нами функция определения разрастания областей позволяет полуавтоматически наносить контур точно по границе опухоли, чего невозможно добиться при ручном контурировании. В исследования, данные которых согласуются с нашими результатами, контур для измерения ИКД наносили на трех срезах с последующим усреднением [13, 19] либо на всех срезах (в объеме) [21], что лучше отражает гетерогенность диффузии

в опухоли и делает измерение ИКД более достоверным. Достоверность наших измерений подтверждается их высокой воспроизводимостью.

Еще одним объяснением расхождения данных о роли ИКД при прогнозировании выживаемости пациентов может быть разная длительность периода наблюдения. В нашем исследовании медиана и максимальный период наблюдения были в 2 и 1,6 раза длиннее, чем в оппонировавших публикациях (23,5 и 50 мес соответственно) [22, 23]. Между тем в нашем исследовании прогрессирование опухоли на третьем и пятом годах наблюдения имело место у 4 (20%) из 20 женщин.

Могут присутствовать и другие, не всегда очевидные причины расхождения данных о прогностической роли ИКД опухоли до начала лечения. ИКД зависит не только от плотности расположения клеток, но также от структурной организации конкретной ткани. В этом отношении показательны два исследования у пациенток с аденомиозом [24] и лейомиомой [25] матки, которым проводилась эмболизация маточных артерий. В первом случае более

низкое значение ИКД до начала лечения прогнозировало лучшую эффективность эмболизации, во втором, напротив, – низкую эффективность того же вида лечения. Объяснить это можно тем, что более низкий ИКД лейомиом обусловлен большим количеством фиброзного компонента. Такие опухоли хуже отвечают на эмболизацию, чем клеточные лейомиомы.

Новизна нашего исследования заключается в впервые примененной при РШМ методике полуавтоматического измерения количественных показателей ДВИ на основе техники разрастания областей. Данная методика позволяет включить большую площадь опухоли на срезе, что полнее характеризует ее структуру. Полученные значения ИКД меньше зависят от субъективного фактора (оператора). Прогностическая роль показателя ИС b1000 при РШМ ранее также не изучалась. Наконец, нами не найдено других публикаций, в которых исследовалась бы роль ИКД опухоли до начала лечения при прогнозировании сразу нескольких показателей эффективности ХЛТ РШМ – степени регрессии опухоли, наличия или отсутствия

прогрессирования в период наблюдения и выживаемости пациентов. Это стало возможным благодаря самому длительному из всех опубликованных работ периоду наблюдения – медиана 47 мес, максимальный период 82 мес.

### Заключение

Проведено проспективное исследование прогностической роли количественных показателей диффузионно-взвешенной МРТ при ХЛТ РШМ. Показано, что более низкий ИКД до начала лечения прогнозирует лучшую регрессию опухоли и более высокую выживаемость пациентов. ИКД до начала лечения является более сильным прогностическим фактором, чем степень регрессии опухоли после окончания ХЛТ, что создает предпосылки для его использования с целью раннего прогнозирования эффективности и индивидуализации схем лечения РШМ. ИС опухоли на изображениях с b1000 не имеет прогностического значения. Впервые примененная при РШМ методика полуавтоматического нанесения контура позволяет с минимальными временными затратами и высокой воспроизводимостью оценить ИКД опухоли до начала лечения. ДВИ может быть выполнено на большинстве современных МРТ-сканеров, не требует введения контрастных веществ и радиоактивных изотопов, в связи с отсутствием лучевой нагрузки может быть повторено неограниченное количество раз без риска для здоровья пациента и персонала, что особенно важно при мониторинге лечения. ИКД характеризует опухоль на клеточном уровне и может служить прогностическим биомаркером при ХЛТ РШМ.

### Литература

1. Суконко О.Г. (ред.) Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2003–2012). Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова; 2013.
2. Хоружик С.А., Жаврид Э.А., Карман А.В. Ранняя оценка и прогнозирование эффективности лечения злокачественных лимфом с помощью позитронной эмиссионной томографии и диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии. *Онкологический журнал*. 2012; 3: 63–77.
3. Padhani A.R., Liu G., Koh D.M. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia*. 2009; 11 (2): 102–25.
4. Kuang F., Yan Z., Li H., Feng H. Diagnostic accuracy of diffusion-weighted MRI for differentiation of cervical cancer and benign cervical lesions at 3.0T: Comparison with routine MRI and dynamic contrast-enhanced MRI. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2015 Mar 30. DOI: 10.1002/jmri.24894. [Epub ahead of print].
5. Хоружик С.А. Роль визуального анализа диффузионно-взвешенных магнитно-резонансных изображений при оценке регрессии опухоли после лучевой терапии рака шейки матки. *Медицинская панорама*. 2013; 4: 39–43.
6. Рубцова Н.А., Новикова Е.Г., Синицын В.Е. Роль диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии в диагностике рецидивных опухолей матки. *Радиология-практика*. 2012; 4: 41–54.
7. Liu Y., Bai R., Sun H. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of uterine cervical cancer. *J. Comput. Assist. Tomogr*. 2009; 33 (6): 858–62.
8. Kharuzhyk S.A., Petrovskaya N.A., Vosmitel M.A. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in non-invasive monitoring of antiangiogenic therapy in experimental tumor model. *Exp. Oncol*. 2010; 32 (2): 104–6.
9. Хоружик С.А., Косенко И.А., Матыевич О.П. и др. Возможности магнитно-резонансной томографии в стадировании рака шейки матки и оценке эффективности неоадьювантной химиотерапии. *Онкологический журнал*. 2010; 1: 54–60.
10. Хоружик С.А., Дулинец И.С. Сравнительная нормальная анатомия шейки матки на T1-, T2- и диффузионно-взвешенных магнитно-резонансных изображениях. *Медицинская визуализация*. 2012; 2: 71–80.
11. Kyriazi S., Collins D.J., Messiou C. et al. Metastatic ovarian and primary peritoneal cancer: assessing chemotherapy response with diffusion-weighted MR imaging – value of histogram analysis of apparent diffusion coefficients. *Radiology*. 2011; 261 (1): 182–92.
12. Kharuzhyk S., Fabel M., von Tengg-Koblighk H., Kauczor H.U. Image-based evaluation of tumor response to treatment: where is radiology today? *Exp. Oncol*. 2008; 30 (3): 181–9.
13. Liu Y., Bai R., Sun H. et al. Diffusion-weighted imaging in predicting and monitoring the response of uterine cervical cancer to combined chemoradiation. *Clin. Radiol*. 2009; 64 (11): 1067–74.
14. Kim H.S., Kim C.K., Park B.K. et al. Evaluation of therapeutic response to concurrent chemoradiotherapy in patients with cervical cancer using diffusion-weighted MR imaging. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2013; 37 (1): 187–93.
15. Harry V.N., Semple S.I., Gilbert F.J. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the early detection of response to chemoradiation in cervical cancer. *Gynecol. Oncol*. 2008; 111: 213–20.
16. Zhang Y., Chen J.Y., Xie C.M. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for prediction of response of advanced cervical cancer to chemoradiation. *J. Comput. Assist. Tomogr*. 2011; 35 (1): 102–7.
17. Kuang F., Yan Z., Wang J., Rao Z. The value of diffusion-weighted MRI to evaluate the response to radiochemotherapy for cervical cancer. *Magn. Reson. Imaging*. 2014; 32 (4): 342–9.
18. Somoye G., Harry V., Semple S. et al. Early diffusion weighted magnetic resonance imaging can predict survival in women with locally advanced cancer of the cervix treated with combined chemo-radiation. *Eur. Radiol*. 2012; 22 (11): 2319–27.
19. Chopra S., Verma A., Kundu S. et al. Evaluation of diffusion-weighted imaging as a predictive marker for tumor response in patients undergoing chemoradiation for postoperative recurrences of cervical cancer. *J. Cancer. Res. Ther*. 2012; 8 (1): 68–73.
20. McVeigh P.Z., Syed A.M., Milosevic M. et al. Diffusion-weighted MRI in cervical cancer. *Eur. Radiol*. 2008; 18 (5): 1058–64.
21. Heo S.H., Shin S.S., Kim J.W. et al. Pre-treatment diffusion-weighted MR imaging for predicting tumor recurrence in uterine cervical cancer treated with concurrent chemoradiation: value of histogram analysis of apparent diffusion coefficients. *Korean J. Radiol*. 2013; 14 (4): 616–25.
22. Nakamura K., Kajitani S., Joja I. et al. The posttreatment mean

apparent diffusion coefficient of primary tumor is superior to pre-treatment ADCmean of primary tumor as a predictor of prognosis with cervical cancer. *Cancer Med.* 2013; 2 (4): 519–25.

23. Nakamura K., Joja I., Kodama J. et al. Measurement of SUVmax plus ADCmin of the primary tumour is a predictor of prognosis in patients with cervical cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2012; 39 (2): 283–90.
24. Park Y., Kim M.D., Jung D.C. et al. Can measurement of apparent diffusion coefficient before treatment predict the response to uterine artery embolization for adenomyosis? *Eur. Radiol.* 2015; 25 (5): 1303–9.
25. Lee M.S., Kim M.D., Jung D.C. et al. Apparent diffusion coefficient of uterine leiomyoma as a predictor of the potential response to uterine artery embolization. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2013; 24 (9): 1361–5.

## References

1. Sukonko O.G. (ed.) Cancer statistics in the Republic of Belarus (2003–2012). Minsk; 2013 (in Russian).
2. Kharuzhyk S.A., Zhavrid E.A., Carman A.V. Early assessment and prediction of the effectiveness of treatment of malignant lymphoma with positron emission tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Onkologicheskii zhurnal.* 2012; 3: 63–77 (in Russian).
3. Padhani A.R., Liu G., Koh D.M. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia.* 2009; 11 (2): 102–25.
4. Kuang F., Yan Z., Li H., Feng H. Diagnostic accuracy of diffusion-weighted MRI for differentiation of cervical cancer and benign cervical lesions at 3.0T: Comparison with routine MRI and dynamic contrast-enhanced MRI. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2015 Mar 30. DOI: 10.1002/jmri.24894. [Epub ahead of print].
5. Kharuzhyk S.A. Role of visual analysis of the diffusion-weighted magnetic resonance images in the evaluation of tumor response after radiotherapy for cervical cancer. *Meditinskaya panorama.* 2013; 4: 39–43 (in Russian).
6. Rubtsova N.A., Novikova E.G., Sinitsyn V.E. Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine cancer relapsed. *Radiologiya-praktika.* 2012; 4: 41–54 (in Russian).
7. Liu Y., Bai R., Sun H. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of uterine cervical cancer. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2009; 33 (6): 858–62.
8. Kharuzhyk S.A., Petrovskaya N.A., Vosmitel M.A. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in non-invasive monitoring of antiangiogenic therapy in experimental tumor model. *Exp. Oncol.* 2010; 32 (2): 104–6.
9. Kharuzhyk S.A., Kosenko I.A., Matylevich O.P. et al. The usefulness of magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical cancer and evaluation of neoadjuvant chemotherapy effectiveness. *Onkologicheskii zhurnal.* 2010; 1: 54–60 (in Russian).
10. Kharuzhyk S.A., Dulinet I.S. Comparative normal anatomy of uterine cervix on T1-, T2- and diffusion-weighted magnetic resonance images. *Meditinskaya vizualizatsiya.* 2012; 2: 71–80 (in Russian).
11. Kyriazi S., Collins D.J., Messiou C. et al. Metastatic ovarian and primary peritoneal cancer: assessing chemotherapy response with diffusion-weighted MR imaging – value of histogram analysis of apparent diffusion coefficients. *Radiology.* 2011; 261 (1): 182–92.
12. Kharuzhyk S., Fabel M., von Tengg-Kobligh H., Kauczor H.U. Image-based evaluation of tumor response to treatment: where is radiology today? *Exp. Oncol.* 2008; 30 (3): 181–9.
13. Liu Y., Bai R., Sun H. et al. Diffusion-weighted imaging in predicting and monitoring the response of uterine cervical cancer to combined chemoradiation. *Clin. Radiol.* 2009; 64 (11): 1067–74.
14. Kim H.S., Kim C.K., Park B.K. et al. Evaluation of therapeutic response to concurrent chemoradiotherapy in patients with cervical cancer using diffusion-weighted MR imaging. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2013; 37 (1): 187–93.
15. Harry V.N., Semple S.I., Gilbert F.J. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the early detection of response to chemoradiation in cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2008; 111: 213–20.
16. Zhang Y., Chen J.Y., Xie C.M. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for prediction of response of advanced cervical cancer to chemoradiation. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2011; 35 (1): 102–7.
17. Kuang F., Yan Z., Wang J., Rao Z. The value of diffusion-weighted MRI to evaluate the response to radiochemotherapy for cervical cancer. *Magn. Reson. Imaging.* 2014; 32 (4): 342–9.
18. Somoye G., Harry V., Semple S. et al. Early diffusion weighted magnetic resonance imaging can predict survival in women with locally advanced cancer of the cervix treated with combined chemo-radiation. *Eur. Radiol.* 2012; 22 (11): 2319–27.
19. Chopra S., Verma A., Kundu S. et al. Evaluation of diffusion-weighted imaging as a predictive marker for tumor response in patients undergoing chemoradiation for postoperative recurrences of cervical cancer. *J. Cancer. Res. Ther.* 2012; 8 (1): 68–73.
20. McVeigh P.Z., Syed A.M., Milosevic M. et al. Diffusion-weighted MRI in cervical cancer. *Eur. Radiol.* 2008; 18 (5): 1058–64.
21. Heo S.H., Shin S.S., Kim J.W. et al. Pre-treatment diffusion-weighted MR imaging for predicting tumor recurrence in uterine cervical cancer treated with concurrent chemoradiation: value of histogram analysis of apparent diffusion coefficients. *Korean J. Radiol.* 2013; 14 (4): 616–25.
22. Nakamura K., Kajitani S., Joja I. et al. The posttreatment mean apparent diffusion coefficient of primary tumor is superior to pre-treatment ADCmean of primary tumor as a predictor of prognosis with cervical cancer. *Cancer Med.* 2013; 2 (4): 519–25.
23. Nakamura K., Joja I., Kodama J. et al. Measurement of SUVmax plus ADCmin of the primary tumour is a predictor of prognosis in patients with cervical cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2012; 39 (2): 283–90.
24. Park Y., Kim M.D., Jung D.C. et al. Can measurement of apparent diffusion coefficient before treatment predict the response to uterine artery embolization for adenomyosis? *Eur. Radiol.* 2015; 25 (5): 1303–9.
25. Lee M.S., Kim M.D., Jung D.C. et al. Apparent diffusion coefficient of uterine leiomyoma as a predictor of the potential response to uterine artery embolization. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2013; 24 (9): 1361–5.

Поступила 24.04.2015

# Возможности программно-совмещенной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии / магнитно-резонансной томографии в диагностике осложненного течения синдрома диабетической стопы

**В.Д. Завадовская**<sup>1</sup>, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии;

**М.А. Зоркальцев**<sup>1</sup>, к. м. н., доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии;

**В.Д. Удодов**<sup>1</sup>, врач;

**М.А. Замышевская**<sup>1</sup>, аспирант;

**О.Ю. Килина**<sup>1</sup>, д. м. н., профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии;

**А.П. Куражов**<sup>1</sup>, д. м. н., профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии;

**К.М. Попов**<sup>2</sup>, к. м. н., врач

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Московский тракт, 2, Томск, 634050, Российская Федерация;

<sup>2</sup> ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г.К. Жерлова», пер. Чекист, 3, Северск, 636013, Российская Федерация

## Possibilities of a software-based hybrid single photon emission computed tomography/computed tomography system in the diagnosis of complicated diabetic foot syndrome

**V.D. Zavadovskaya**<sup>1</sup>, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Radiation Diagnosis and Radiotherapy;

**M.A. Zorkal'tsev**<sup>1</sup>, MD, PhD, Associate Professor of Department of Radiation Diagnosis and Radiotherapy;

**V.D. Udodov**<sup>1</sup>, Physician;

**M.A. Zamyshevskaya**<sup>1</sup>, Postgraduate;

**O.Yu. Kilina**<sup>1</sup>, MD, PhD, DSc, Professor of Department of Radiation Diagnosis and Radiotherapy;

**A.P. Kurazhov**<sup>1</sup>, MD, PhD, DSc, Professor of Department of Radiation Diagnosis and Radiotherapy;

**K.M. Popov**<sup>2</sup>, MD, PhD, Physician

<sup>1</sup> Siberian State Medical University, Ministry of Health of the RF, Moskovskiy trakt, 2, Tomsk, 634050, Russian Federation;

<sup>2</sup> G.K. Zherlov Medical Center, pereulok Chekist, 3, Seversk, 636013, Russian Federation

**Цель исследования** – определение возможностей программно-совмещенной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии/магнитно-резонансной томографии (ОФЭКТ/МРТ) в обнаружении остеомиелита (ОМ) у пациентов с синдромом диабетической стопы (СДС).

**Материал и методы.** Исследованы 76 пациентов (35 мужчин и 41 женщина, средний возраст 59,4±7,1 года) с сахарным диабетом I и II типа с подозрением на наличие ОМ. У пациентов имелись нейропатическая ( $n=25$ ), ишемическая ( $n=13$ ) и смешанной ( $n=38$ ) формы СДС. Всем больным выполнена скintiграфия с лейкоцитами, мечеными <sup>99m</sup>Tc-НМРАО/<sup>99m</sup>Tc-технефит, 30 больным проведена МРТ. Результаты ОФЭКТ совмещены с МРТ с использованием программного обеспечения RView 9.06.

**Результаты.** При проведении ОФЭКТ с мечеными лейкоцитами для диагностики ОМ были получены: 25 истинно положительных (ИП), 38 истинно отрицательных (ИО), 12 ложноположительных (ЛП) и 1 ложноотрицательный (ЛО) результат. Точность метода составила 82,9%. ЛП-результаты были обусловлены низкой разрешающей способностью метода и небольшими размерами исследуемого объекта. Один ЛО-результат был выявлен у пациента с ишемической формой СДС вследствие сниженного кровотока. При выполнении МРТ для

**Objective:** to give the results of a software-based hybrid single photon emission computed tomography/computed tomography (SPECT/CT) system in detecting osteomyelitis (OM) in patients with diabetic foot syndrome (DFS).

**Material and methods.** Seventy-six patients (35 men and 41 women) (mean age, 59.4±7.1 years) with type 1 and 2 diabetes mellitus and suspected OM were examined. The investigation enrolled patients with neuropathic ( $n=25$ ), ischemic ( $n=13$ ), and mixed ( $n=38$ ) DFS. All the patients underwent <sup>99m</sup>Tc-HMPAO/<sup>99m</sup>Tc-technetium labeled leukocyte scintigraphy; magnetic resonance imaging (MRI) was performed in 30 patients. The results were combined using RView 9.06 software (Colin Studholme).

**Results.** Labeled leukocyte SPECT to diagnose OM yielded 25 true positive (TP), 38 true negative (TN), 12 false positive (FP), and 1 false negative

### Ключевые слова:

магнитно-резонансная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, программное совмещение, синдром диабетической стопы, остеомиелит

### Index terms:

magnetic resonance imaging, single photon emission computed tomography, software-based hybridization, diabetic foot syndrome, osteomyelitis

выявления ОМ у больных с СДС получены: 20 ИП-, 16 ИО-, 4 ЛП- и 2 ЛО-результата. Диагностическая точность составила 85,7%. Относительно низкая специфичность МРТ была связана с наличием ЛП-результатов, обусловленных сложностью дифференциальной диагностики отека костного мозга и воспалительной инфильтрации. При оценке 42 гибридных ОФЭКТ/МРТ-изображений выявили: 21 ИП-, 17 ИО-, 3 ЛП-, 1 ЛО-результат. Диагностическая точность – 95,9%.

**Заключение.** При сравнении МРТ (чувствительность 90,9%, специфичность 80,0%), сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами (чувствительность 96,2%, специфичность 76,0%) и ОФЭКТ/МРТ гибридный метод показал высокую диагностическую эффективность (чувствительность и специфичность составили 95,5 и 85,0% соответственно).

## Введение

Синдром диабетической стопы (СДС) представляет собой одно из распространенных и тяжелых осложнений социально-значимого заболевания – сахарного диабета (СД) [1]. Данный синдром объединяет изменения, обусловленные нейротрофическими расстройствами, поражением артериального и микроциркуляторного русла, и сопровождается структурными изменениями костей и мягких тканей. Присоединение инфицирования диабетической стопы с последующим развитием остеомиелита (ОМ) вызывает тяжелые клинические последствия, которые приводят к необходимости ампутации конечностей. При этом частота летальных исходов у больных с СДС после ампутации довольно высока [2]. Так, показатели смертности в течение 1 года после оперативного лечения колеблются от 11 до 41%, а в течение 5 лет – от 39 до 68% [3]. Условием проведения своевременной и адекватной терапии, позволяющей уменьшить число ампутаций конечностей, является своевременная диагностика остеомиелита, развившегося на фоне диабетической стопы. Однако общеизвестна сложность диагностики остеомиелита у данной категории больных, что связано с трудностью дифференцировки деструктивно-литических изменений, обусловленных нейротрофическими изменениями, и гнойного расплавления кости [4]. Таким образом, определение очага ин-

фекции является ключевым моментом диагностического исследования данного контингента больных.

Несмотря на использование у пациентов с СДС лабораторных методов исследования (микробиологические данные мазков с поверхности язвы) и чрескостной пункционной биопсии костной ткани, основными методами выявления присоединившейся внутрикостной гнойной инфекции (ОМ) служат методы лучевой диагностики. Как известно, рентгенография – основополагающий метод лучевого исследования у пациентов с СДС, однако его диагностическая точность в выявлении остеомиелита не превышает 50–60% [5]. Компьютерная томография имеет преимущество перед рентгенографией в виде большего пространственного разрешения, так как позволяет лучше визуализировать секвестры, периостит, дефекты кортикального слоя. Однако КТ не способна отличить гнойное поражение и образование гранул, отек и фиброз [6]. Магнитно-резонансная томография (МРТ), обладает высоким пространственным разрешением и позволяет визуализировать как мягкотканые, так и костные структуры кости. В то же время применительно к осложненному течению СДС общепризнанным недостатком МРТ является невозможность различить отек костного мозга и гнойное воспаление, что приводит к снижению показателей специфичности метода [7].

(FN) results. The accuracy of the technique was 82.9%. The FP results were due to the low resolution of the technique and to the small sizes of the object under study. One FN result was detected in a patient with ischemic DFS because of reduced blood flow. MRI to identify OM in patients with DFS provided 20 TP, 16 TN, 4 FP, and 2 FN results. Its diagnostic accuracy was 85.7%. The relative low specificity of MRI was associated with the presence of FP results due to the complexity of differential diagnosis of bone marrow edema and inflammatory infiltration. Assessing 42 hybrid SPECT/CT images revealed 21 TP, 17 TN, 3 FP, and 1 FN results. The diagnostic accuracy was equal to 95.9%.

**Conclusion.** Thus, comparing MRI (90.9% sensitivity and 80.0% specificity), labeled leukocyte scintigraphy (96.2% sensitivity and 76.0% specificity), and hybrid SPECT/MRI (95.5% sensitivity and 85.0% specificity) showed the high diagnostic efficiency of the latter.

Радионуклидные методы исследования широко используются у пациентов с синдромом диабетической стопы [8]. Стандартизованной методикой является остеосцинтиграфия, однако особенности характера накопления индикатора в зоне интереса обуславливают низкие показатели специфичности данного метода исследования. Повышают специфичность радионуклидной индикации воспаления методики с использованием сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами, выполняемой в большинстве случаев в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ). В зарубежной литературе имеются отдельные работы, посвященные применению у больных с СДС позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. Однако общей проблемой для радионуклидных методов исследования является невозможность точной анатомической локализации обнаруженных изменений, в частности дифференцирования воспалительных изменений костей и мягких тканей [9]. Данная проблема на современном этапе решается с использованием гибридной медицинской техники. Но если в случае ПЭТ все современные аппараты совмещены с компьютерным или, реже, магнитно-резонансным томографом, то применительно к ОФЭКТ выпускают только аппараты, совмещенные с компьютерным томографом (за исключением специальных аппаратов ОФЭКТ/МРТ), и число их

в отечественном здравоохранении на данный момент невелико. Вместе с тем зачастую имеются возможности для получения программно-совмещенных диагностических изображений как с данными КТ, так и МРТ. При этом МРТ теоретически имеет определенные преимущества как метод, способный визуализировать и костные, и мягкотканые структуры стопы, характеризующийся отсутствием лучевой нагрузки, а также способный выступать в качестве самостоятельного, достаточно эффективного метода диагностики гнойного поражения костей стоп. Однако возможности совмещенной ОФЭКТ/МРТ на данный момент не изучены, в том числе применительно к диагностике СДС.

Таким образом, на данный момент не решена проблема единого подхода к лучевой диагностике грозного осложнения синдрома диабетической стопы – остеомиелита. Разработка новых методологических подходов применительно к лучевой диагностике для выявления остеомиелита, осложняющего течение синдрома диабетической стопы, – одна из актуальных проблем современной клинической медицины, не решенная до сегодняшнего дня на мировом уровне.

В связи с этим целью нашего исследования явилось определение возможностей программно-совмещенной ОФЭКТ/МРТ в диагностике ОМ у пациентов с синдромом диабетической стопы.

### Материал и методы

Обследованы 76 пациентов (35 мужчин, 41 женщина, средний возраст  $59,4 \pm 7,1$  года), страдающих сахарным диабетом I и II типа с подозрением на остеомиелит, развившийся на фоне синдрома диабетической стопы. В исследование включены пациенты с нейропатической ( $n=25$ ), смешанной ( $n=38$ ) и ишемической ( $n=13$ ) формами СДС.

Сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами выполнена у всех пациентов ( $^{99m}\text{Tc}$ -НМРАО/ $^{99m}\text{Tc}$ -тех-

нефит, 370 МБк, ОФЭКТ «Philips BrightView») и включала в себя выделение клеток белой крови больного, их инкубацию с фармпрепаратом *in vitro* в течение 40 мин и последующее реинъецирование готового РФП в сосудистое русло. Сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами выполнялась через 1 ч после внутривенного введения РФП в планарном (подошвенная проекция, правая и левая боковые проекции) и томографическом (64 проекции по 30 с) режимах.

Магнитно-резонансная томография голеностопных суставов и костей стоп (TOSHIBA Excelsart Vantage 1.5T; режимы T1-ВИ, T2-ВИ, PD-FSat) выполнена в 42 случаях. В качестве зон интереса чаще всего выступали пяточная кость с захватом голеностопного сустава, ладьевидная, кубовидная кости, а также кости плюсны и фаланги пальцев. Установка среза выбиралась в зависимости от локализации патологического процесса в вышеуказанных зонах.

Результаты исследования в 39 наблюдениях были верифицированы в ходе морфологического изучения операционного материала. Также всем пациентам выполнялась рентгенография стоп в двух проекциях, по данным которой признаки остеомиелита в виде деструкции кортикального слоя кости были выявлены в 38 случаях (20 ИП, 18 ЛП).

Клиническая картина состояния стоп у пациентов с диабетической остеоартропатией была представлена болевым синдромом, который встречался у всех больных с ишемической формой СДС (100%), достаточно часто (84,2%) имел место у больных со смешанной формой СДС и лишь в 32% случаев присутствовал у пациентов с нейропатической формой СДС. Снижение чувствительности было выявлено только у пациентов с нейропатической формой СДС (40% случаев). Отек мягких тканей был с одинаковой частотой (100%) обнаружен при смешанной и нейропа-

тической формах СДС и несколько реже (84,6%) – у пациентов с ишемической формой СДС. Гиперемия как возможное проявление воспалительного процесса чаще встречалась у больных со смешанной (89,4%) и нейропатической (88%) формами СДС. Изъязвление, раневая поверхность также преобладали у больных со смешанной и нейропатической (100%) формами СДС, тогда как у больных с ишемической формой изъязвление было зарегистрировано лишь в 15,4% случаев. Флюктуация и гнойное отделяемое в незначительной степени преобладали у пациентов с нейропатической формой СДС, также как и раневая поверхность с оголенной костью. Мумификация была характерна только для пациентов с ишемической формой СДС (15,2%). Перечисленные изменения протекали на фоне повышенной местной температуры, чаще наблюдавшейся у больных с нейропатической формой СДС (68%), несколько реже – у пациентов со смешанной формой СДС (60,5%). Пониженная местная температура имела место при ишемической форме СДС в 30,7%, при смешанной – в 10,5% наблюдений. Случаи ослабленной пульсации преобладали среди пациентов с ишемической формой СДС (96%) по сравнению со смешанной (39,4%) и нейропатической (8%). Полное отсутствие пульсации артерий стоп также имело место только у пациента (7,6%) с ишемической формой СДС.

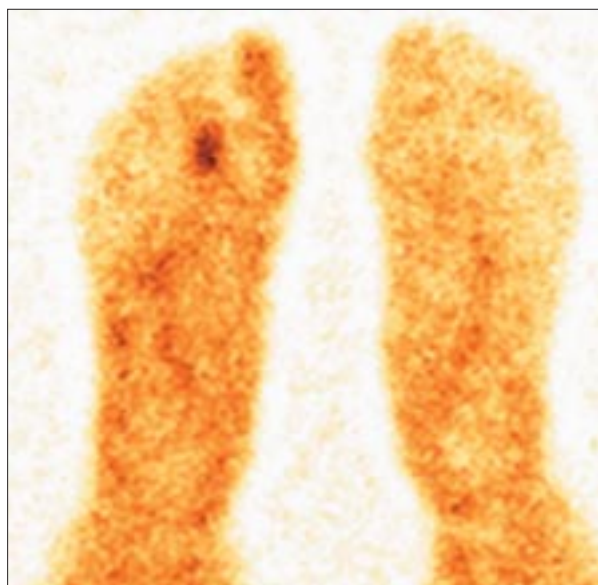
### Результаты

Для реализации цели исследования на первом этапе были оценены диагностические показатели сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами. По данным сцинтиграфического исследования гиперфиксация РФП выявлена в 37 (48,7%) наблюдениях. Накопление РФП различной протяженности и интенсивности визуализировалось преимущественно на уровне язвенных дефектов мягких тканей и выявляемых

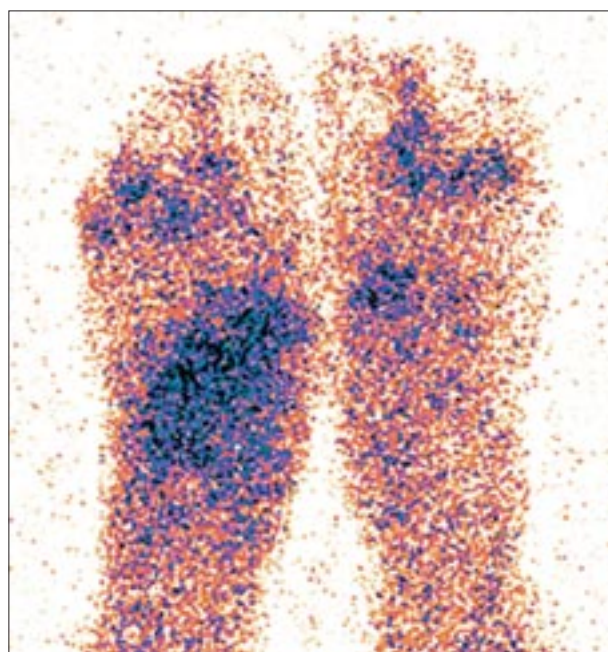
рентгенологически деструктивно-литических повреждений, то есть у пациентов с высоким риском инфицирования и осложненного течения СДС. При выборе в качестве диагностического критерия ОМ факта визуального определения максимального накопления РФП в проекции кости было получено 25 истинно положительных (ИП), 38 истинно отрицательных (ИО), 12 ложноположительных (ЛП) результатов и 1 ложноотрицательный (ЛО) результат, что обусловило невысокую специфичность метода – 76,0% – при достаточно высокой чувствительности – 96,2% (рис. 1). Точность метода составила 82,9%.

Из 12 ЛП-результатов 8 были обусловлены затруднением определения локализации патологического накопления из-за низкой разрешающей способности метода и небольших размеров изучаемого объекта, что особенно актуально при исследовании таких мелких анатомических структур, как фаланги пальцев стоп (рис. 2), а 4 – неспецифическим накоплением лейкоцитов в зоне асептического воспалительного процесса при острой нейропатической форме диабетической стопы. Полученный единственный (1,3%) ЛО-результат в случае с ишемической формой СДС, по нашему мнению, можно объяснить низкой аккумуляцией РФП в зоне воспалительного процесса, обусловленной диффузным снижением кровотока.

На втором этапе исследования были проанализированы возможности МРТ в выявлении остеомиелита. При оценке результатов МРТ признаки ОМ обнаружены в 24 (57%) из 42 случаев. При сопоставлении результатов МРТ с данными морфологического исследования операционного материала или динамического клинического наблюдения 20 (47,6%) случаев были отнесены к ИП-результатам, а 4 (9,5%) – к ЛП. Также получены 16 (38,1%) ИО- и 2 (4,8%) ЛО-результата. В итоге чувствитель-



**Рис. 1.** Пациент Е., 64 года, СД II типа. Диабетическая стопа, смешанная форма. Сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами. Истинно положительный результат: гиперфиксация индикатора в плюснефаланговом суставе 2-го пальца правой стопы.



**Рис. 2.** Пациент К., 34 года, СД I типа. Диабетическая стопа, нейропатическая форма. Сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами. Ложноположительный результат: множественные участки гиперфиксации индикатора в рамках стопы Шарко.

ность, специфичность и диагностическая точность МРТ составили 90,9, 80,0 и 85,7% соответственно, что несколько превышало полученные ранее показатели радионуклидных методов исследования в диагностике остеомиелита. При этом показатель специфичности метода, как и в случае со сцинтиграфией с мечеными лей-

коцитами, оставался на недостаточно высоком уровне. Однако если при сцинтиграфических методах исследования специфичность преимущественно снижалась из-за низкой разрешающей способности метода, то при проведении МРТ (характеризующейся высоким пространственным разрешением) относительно низкая специфичность

объяснялась наличием ложноположительных результатов, обусловленных сложностью дифференциальной диагностики отека костного мозга и собственно воспалительной инфильтрации (рис. 3). Относительно высокая (90,9%) чувствительность метода проявлялась в небольшом количестве ( $n=2$ ) ЛО-результатов, которые, по нашему мнению, были вызваны «стертой» МР-картиной, наблюдавшейся в случаях латентно протекающего воспалительного процесса.

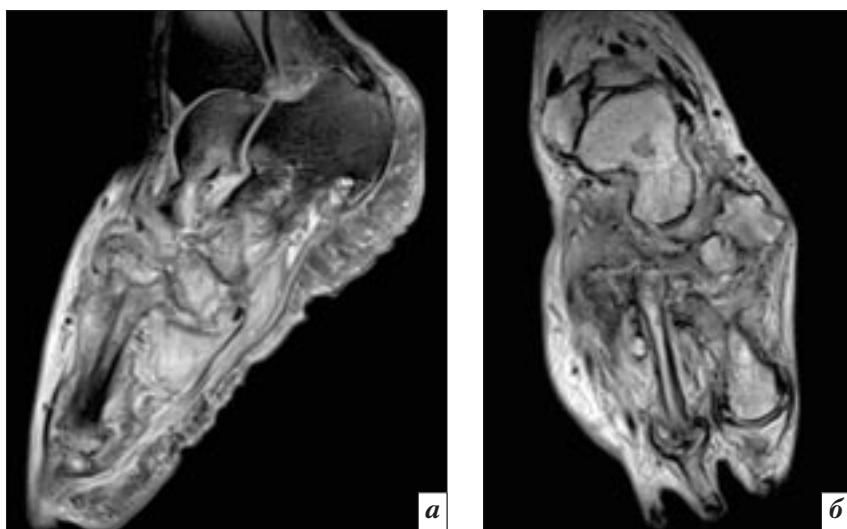
После оценки положительных и отрицательных сторон изучаемых методов исследования получены предпосылки для проведения пространственного совмещения результатов сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами и магнитно-резонансной томографии, что и явилось третьим этапом работы. Совмещение вы-

полнялось с целью повышения анатомической разрешающей способности сцинтиграфии. Для получения гибридных изображений использовалось свободное программное обеспечение RView 9.06. Проводилось пространственное совмещение обработанных данных сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами, с созданием объемного изображения (volume) в формате DICOM и результатов МР-томографии в режиме T1. При наличии отека костного мозга дополнительно выполняли совмещение с данными МРТ в режиме жироподавления (FSat). В случае несовпадения укладок пациентов при МРТ и ОФЭКТ проводили раздельное совмещение и последующую диагностическую оценку различных отделов стопы.

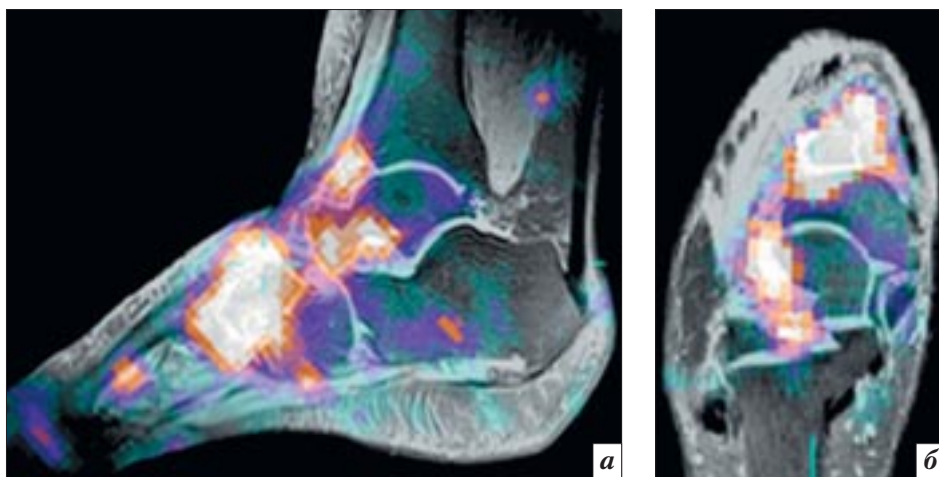
При оценке 42 полученных гибридных изображений крите-

рием наличия воспалительного процесса считалась локальная аккумуляция меченых лейкоцитов в кости, визуализируемая на МР-томограммах. Данная картина была выявлена в 24 (57,1%) случаях. Отсутствовала отчетливая фиксация индикатора в кости у 18 (42,9%) пациентов. В результате комплексного обследования и динамического клинического наблюдения 21 результат отнесен к ИП, 17 – к ИО (рис. 4). Также получены 1 ЛО- и 3 ЛП-результата. Чувствительность, специфичность и диагностическая точность метода составили 95,5, 85,0 и 90,5% соответственно.

Единственный ЛО-случай, выявленный у пациента с ишемической формой СДС, вызванный диффузным снижением кровотока, обусловил высокую чувствительность используемой гибри-



**Рис. 3.** Пациент Б., 62 года, СД II типа. Стопа Шарко. МРТ стопы: FSat в сагиттальной проекции (а) и T2-ВИ в коронарной проекции (б). Ложноположительный результат: распространенная деструкция костей предплюсны с дезорганизацией предплюснеплюсневых суставов. Отек костного мозга костей предплюсны, I и II плюсневых костей. Деформация суставных поверхностей головки и основания I и II плюсневых костей в сочетании с кистозной перестройкой. Дезорганизация и обширный отек мягких тканей области предплюсны и плюсны.



**Рис. 4.** Пациент Ю., 57 лет, СД II типа. Диабетическая стопа, смешанная форма. ОФЭКТ с мечеными лейкоцитами, совмещенная с МРТ: сагиттальная (а) и коронарная (б) проекции. Истинно положительный результат: гиперфиксация радиофармпрепарата в I, II, III клиновидных костях, II плюсневой кости, по передней поверхности голеностопного сустава, по ходу таранно-пяточного сочленения.

ной методики. Однако сохраняющаяся недостаточно высокая специфичность метода, вызванная в данном случае неспецифической аккумуляцией лейкоцитов (ЛП-результаты) при острой нейропатической форме диабетической стопы (стопа Шарко), предопределила необходимость поиска дополнительных симптомов, которые могли бы повысить диагностические показатели.

С этой целью на четвертом этапе работы были сопоставлены данные гибридного исследования с симптомами воспалительного процесса, выявленными на магнитно-резонансных томограммах.

Выбранные вначале такие неспецифические МР-симптомы остеомиелита, как отек костного мозга и нарушение целостности кортикального слоя кости, не привели к повышению специфичности метода, так как присутствовали во всех 24 случаях локальной аккумуляции меченых лейкоцитов в кости. Таким образом, дополнение критериев диагностики остеомиелита МР-данными о состоянии кости было нецелесообразным.

Учитывая преимущественно контактный механизм возникновения остеомиелита у этой категории больных, в качестве дополнительного критерия наличия ОМ была выбрана оценка состояния мягких тканей, прилежащих к изучаемой кости. Признаки поражения мягких тканей в виде отека в сочетании с их деструкцией были визуализированы в 22 случаях. При дополнительном применении данного критерия получены 21 ИП-, 19 ИО-, 1 ЛО- и 1 ЛП-результат и более высокие показатели специфичности (95,0%) и точности (95,2%) метода, при сохранении 95,5% чувствительности. Полученный 1 ЛП-результат был выявлен у пациента с острой диабетической артропатией, сопровождающейся массивным поражением как костной системы, так и мягких тканей, ошибочно трактованным как проявление воспа-

лительного процесса. Ложноотрицательный результат, как и в предыдущем случае, был обусловлен отсутствием заметной аккумуляции меченых лейкоцитов в области пониженного кровотока.

На заключительном этапе работы была предпринята попытка сравнительного анализа диагностической эффективности изучаемых в ней методик с точки зрения доказательной медицины. По результатам анализа статистически значимых отличий выявлено не было ( $p > 0,05$ ) ввиду относительно небольшого количества наблюдений в выборках и использования жестких статистических критериев (двусторонний точный критерий Фишера). Тем не менее отмечалась тенденция ( $p = 0,06$ ) к более высокой специфичности при использовании предложенной гибридной методики ОФЭКТ/МРТ при наличии признаков контактного поражения кости по сравнению со сцинтиграфией с мечеными лейкоцитами.

### Заключение

Предложенная гибридная методика ОФЭКТ/МРТ с включением в критерии воспалительного процесса данных как сцинтиграфического, так и МРТ-исследований, позволила существенно повысить диагностическую эффективность в выявлении остеомиелита у больных с осложненным течением диабетической стопы.

### Литература

1. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решение. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». М.; 2002.
3. Уоткинс П.Дж. Сахарный диабет. Пер. с англ. под ред. М.И. Балаболкина. М.: Бино; 2006.
4. Tomas M.B., Patel M., Marwin S.E., Palestro C.J. The diabetic foot. *Br. J. Radiol.* 2000; 73 (868): 443–50.

5. Naraynsingh V., Maharaj R., Dan D., Hariharan S. Puncture wounds in the diabetic foot: importance of X-ray in diagnosis. *Int. J. Low. Extrem. Wounds.* 2011; 10 (2): 135–45.
6. Gold R.H., Tong D.J., Crim J.R., Seeger L.L. Imaging the diabetic foot. *Skeletal Radiol.* 1995; 24: 563–71.
7. Toledano T.R., Fatone E.A., Weis A., Cotten A., Beltran J. MRI evaluation of bone marrow changes in the diabetic foot: a practical approach. *Semin. Musculoskelet. Radiol.* 2011; 15 (3): 257–68.
8. Lazzeri E., Signore A., Erba P.A. et al. Radionuclide imaging of infection and inflammation. A pictorial case-based atlas. Springer-Verlag Italia; 2013.
9. Katsilambros N., Tentolouris N., Tsapogas P. et al. Atlas of the diabetic foot. John Wiley & sons, LTD; 2003.

### References

1. Ametov A.S. Diabetes mellitus type 2. Problems and solutions. 2nd edn. Moscow: GEOTAR-Media; 2014 (in Russian).
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Maksimova M.A. Federal target program «Diabetes mellitus». Moscow; 2002 (in Russian).
3. Watkins P. Diabetes mellitus. Moscow: Binom; 2006 (in Russian).
4. Tomas M.B., Patel M., Marwin S.E., Palestro C.J. The diabetic foot. *Br. J. Radiol.* 2000; 73 (868): 443–50.
5. Naraynsingh V., Maharaj R., Dan D., Hariharan S. Puncture wounds in the diabetic foot: importance of X-ray in diagnosis. *Int. J. Low. Extrem. Wounds.* 2011; 10 (2): 135–45.
6. Gold R.H., Tong D.J., Crim J.R., Seeger L.L. Imaging the diabetic foot. *Skeletal Radiol.* 1995; 24: 563–71.
7. Toledano T.R., Fatone E.A., Weis A., Cotten A., Beltran J. MRI evaluation of bone marrow changes in the diabetic foot: a practical approach. *Semin. Musculoskelet. Radiol.* 2011; 15 (3): 257–68.
8. Lazzeri E., Signore A., Erba P.A. et al. Radionuclide imaging of infection and inflammation. A pictorial case-based atlas. Springer-Verlag Italia; 2013.
9. Katsilambros N., Tentolouris N., Tsapogas P. et al. Atlas of the diabetic foot. John Wiley & sons, LTD; 2003.

Поступила 23.03.2015

## Некоторые закономерности развития радиоиндуцированных метакронных опухолей

**А.В. Важенин**<sup>1</sup>, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии;  
**Н.А. Шаназаров**<sup>1</sup>, д. м. н., профессор кафедры онкологии;  
**Е.Л. Шунько**<sup>2</sup>, к. м. н., доцент кафедры хирургических болезней с курсами эндоскопии, урологии и рентгенологии

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,  
ул. Воровского, 64, Челябинск, 454092, Российская Федерация;

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,  
ул. Одесская, 54, Тюмень, 625023, Российская Федерация

## Some patterns of development of radio-induced metachronous tumors

**A.V. Vazhenin**<sup>1</sup>, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncology, Radiation Diagnosis and Radiotherapy;

**N.A. Shanazarov**<sup>1</sup>, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Oncology;

**E.L. Shun'ko**<sup>2</sup>, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases with a Courses of Endoscopy, Urology and Radiology

<sup>1</sup> South Ural State Medical University, Ministry of Health of the RF,  
ul. Vorovskogo, 64, Chelyabinsk, 454092, Russian Federation;

<sup>2</sup> Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the RF,  
ul. Odesskaya, 54, Tyumen, 625023, Russian Federation

**Цель исследования** – определить особенности развития метакронных опухолей и выживаемость больных первично-множественным метакронным раком после лучевой терапии первой опухоли.

**Материал и методы.** Материалом исследования являются архивные данные Челябинского областного онкологического диспансера по лечению 232 больных, у которых после лучевой терапии первой опухоли возникли первично-множественные метакронные опухоли.

**Результаты.** Средний возраст больных на момент установления диагноза первой опухоли составил 60,23 (95% ДИ 58,75–61,72) года. Временной интервал от появления первой опухоли до появления второй опухоли составил 91,81 (95% ДИ 80,57–103,05) мес. В среднем пациенты прожили 129,41 (95% ДИ 116,55–142,28) мес от момента установления диагноза первой опухоли и 37,64 (95% ДИ 31,92–43,35) мес от момента появления второй опухоли. В целом после лучевой терапии первой опухоли пациенты прожили в среднем 127,03 (95% ДИ 114,02–140,03) мес. Были выделены три подгруппы метакронных опухолей: мультицентрические множественные опухоли в одном органе – у 16,0% больных, системные опухоли и опухоли парных органов – у 15,5% больных, несистемные множественные опухоли различных органов – у 68,5% больных.

**Заключение.** Для больных с мультицентрическими метакронными множественными опухолями в одном органе характерны более молодой возраст, наиболее короткий интервал времени от момента диагностики первой опухоли до появления второй опухоли и от начала лучевой терапии, а также наибольшая выживаемость от момента установления диагноза первой опухоли, от выявления второй опухоли и от начала лучевой терапии. Для лиц с несистемными множественными опухолями различных органов характерны более старший возраст, наиболее продолжительный интервал времени от момента диагностики первой опухоли до появления второй опухоли, наименьшая выживаемость.

**Objective:** to determine the specific features of the development of metachronous tumors and survival rates in patients with metachronous primary and multiple cancers after radiotherapy for the first tumor.

**Material and methods.** The archival data of the Chelyabinsk Regional Oncology Dispensary on the treatment of 232 patients, in whom metachronous primary and multiple tumors occurred after radiotherapy for primary tumor, were studied.

**Results.** The patients' mean age at the diagnosis of the first tumor was 60.23 years (95% CI 58.75–61.72). The time from the first tumor to the second one averaged 91.81 months (95% CI 80.57–103.05). The patients survived for an average of 129.41 months (95% CI 116.55–142.28) after the diagnosis of the first tumor and 37.64 months (95% CI 31.92–43.35) after the occurrence of the second tumor. Overall, the patients survived for an average of 127.03 months (95% CI 114.02–140.03) following radiotherapy for the first tumor. According to the classification, the authors identified three metachronous tumor subgroups: multicentric multiple tumors in one organ (16.0%), systemic tumors and tumors of paired organs (15.5%), and nonsystemic multiple tumors of different organs (68.5%).

**Conclusion.** Patients with multicentric metachronous multiple tumors in one organ are younger and have the shortest time from the diagnosis of the first tumor to the emergence of the second one and the longest survival after the diagnosis of the first tumor, that after the detection of the second tumor and that after the initiation of radiotherapy. Patients with nonsystemic multiple tumors in different organs are older and have the longest time from the diagnosis of the first tumor to the occurrence of the second one and the shortest survival.

### Ключевые слова:

первично-множественные метакронные злокачественные опухоли, лучевая терапия

### Index terms:

metachronous primary and multiple malignant tumors, radiotherapy

## Введение

Наблюдаемые во всем мире в последние два десятилетия улучшения результатов лечения онкологических больных с применением лучевой терапии, повышение их выживаемости и одновременно увеличение числа случаев первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЗО) у пациентов после лучевой терапии (ЛТ) обуславливают актуальность проблемы индуцированного лечением рака [1–7]. Совсем недавно наблюдение за больными раком было ограничено периодом 5–10 лет, в течение которого ПМЗО развиваются редко, в связи с чем заболеваемость ПМЗО недооценивалась и не вызывала тревоги. Между тем исследования показали, что период времени между облучением первой опухоли и появлением радиоиндуцированной второй опухоли редко составляет меньше 10 лет и может достигать 50–60 лет [7, 8].

В настоящее время не вызывает сомнений, что лучевая терапия снижает риск рецидива рака, способствует повышению контроля опухоли и улучшает выживаемость [9]. Тем не менее с увеличением выживаемости проблема долгосрочных рисков от лучевой терапии, в том числе риск развития второй опухоли, становится все более важной. Например, в США ПМЗО у перенесших лечение рака в настоящее время составляют 18% всех онкологических диагнозов [5], а заболеваемость индуцированным лечением раком на 14% выше по сравнению с заболеваемостью раком населения в целом [10]. A. Berrington de Gonzales et al. и S. Lonn et al. в ходе исследований по оценке относительного риска развития ПМЗО пришли к выводу, что около 5–6% вторых раков могут быть связаны с лучевой терапией первой опухоли [11, 12]. В другом своем исследовании A. Berrington de Gonzales et al. оценили риск развития второй опухоли, связанной с лучевой терапией, для 15 локализаций рака, при ко-

торых обычно выбирают лучевую терапию [5]. После лучевой терапии 647 672 больных раком находились под наблюдением в среднем 12 лет, и у 60 271 (9%) развилась вторая опухоль. В целом риск был самым высоким для органов, которые обычно получают дозу более 5 Гр, уменьшается он с увеличением возраста на момент постановки диагноза и возрастает со временем (с момента установления диагноза).

По данным исследования EBCTEG [13], в котором участвовали 42 000 женщин, включенных в 78 рандомизированных клинических исследований, заболеваемость ПМЗО у облученных пациенток на 20% выше, чем у не получивших лучевую терапию ( $SIR = 1,20$ ). Существовал значительный риск развития второй опухоли для легких ( $SIR = 1,61$ ), пищевода ( $SIR = 2,06$ ), а также саркомы мягких тканей ( $SIR = 2,34$ ) и лейкоза ( $SIR = 1,71$ ). R. Roychoudhuri et al. сравнили частоту появления вторых опухолей у 305 861 больного раком молочной железы, из которых 115 165 лечили с использованием ЛТ [14]. S.C. Darby et al. сообщили о риске (RR)  $RR = 1,6$  для рака легких,  $RR = 1,2$  для миелоидной лейкемии и  $RR = 2,2$  для рака пищевода [15]. L.M. Brown et al. изучили итоги лечения 375 000 больных раком молочной железы: согласно полученным ими результатам, впоследствии у 23 000 были диагностированы ПМЗО [16]. Аналогичные данные получены в других исследованиях [13, 17] и для других локализаций рака [18, 19], в том числе у детей [20, 21].

Фундаментальные исследования, проведенные в течение последнего десятилетия, послужили главным источником новых знаний в области изучения радиоиндуцированного рака. Они показали высокий риск развития ПМЗО при достижении порога 20–100 мГр для острого облучения и около 500 мГр – для фракционированного облучения [7]. В связи с этим при планирова-

нии ЛТ должно быть оптимизировано распределение дозы облучения, и единственным способом достижения этой цели является изучение риска ПМЗО в ходе дальнейших исследований [22]. Одним из таких исследований стал проект ALLEGRO, инициированный с целью анализа рисков для здоровья, включая риск второй злокачественной опухоли, которая может возникнуть в результате применения уже испытанных и новых методов лучевой терапии [4].

Тем не менее в литературе нет никаких конкретных ориентиров для организации скрининга ПМЗО, общих принципов скрининга рака и рекомендаций выжившим пациентам с диагнозом первично-множественной злокачественной опухоли для раннего выявления и снижения частоты тяжелых осложнений [6]. При этом авторы подчеркивают, что, несмотря на высокий риск развития ПМЗО, лечение должно оставаться агрессивным, так как в большинстве случаев преимущества агрессивной терапии в значительной степени перевешивают риски [23].

Таким образом, в настоящее время риск развития индуцированных лечением ПМЗО представляет собой серьезную проблему для лучевой терапии, в частности, для таких категорий больных, как дети и взрослые моложе 65 лет. В связи с этим сегодня чрезвычайно актуальны исследования, направленные на решение проблемы выбора адекватных подходов к лечению и диспансерному наблюдению больных, подвергшихся лучевой терапии.

Цель нашего исследования – определить особенности развития метакронных опухолей и выживаемость больных первично-множественным метакронным раком после лучевой терапии первой опухоли.

## Материал и методы

Материалом исследования являются архивные данные по лечению больных в Челябинском

областном клиническом онкологическом диспансере. Мы выделили группу из 232 больных, у которых после лучевой терапии первой опухоли впоследствии возникли первично-множественные метакронные опухоли. Для классификации первично-множественных опухолей мы использовали классификацию С.М. Слинчака [24], согласно которой были выделены три подгруппы метакронных опухолей: мультицентрические множественные опухоли в одном органе – 16,0% (37 больных), системные опухоли и опухоли парных органов – 15,5% (36 больных), несистемные множественные опухоли различных органов – 68,5% (159 больных). Для статистической обработки результатов исследования мы использовали программы IBM SPSS Statistics Version 22.0.0.0; Statistica Version 10.0.0.0.

### Результаты и обсуждение

Средний возраст больных на момент установления диагноза первой опухоли составил 60,23 (95% ДИ 58,75–61,72) года, для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 57,68 (95% ДИ 53,14–62,21) года, для системных опухолей и опухолей парных органов – 58,53 (95% ДИ 54,61–62,45) года, для несистемных множественных опухолей различных органов – 61,21 (95% ДИ 59,51–62,92) года. При анализе возрастных характеристик на момент установления диагноза первой опухоли по критерию однородности дисперсий (статистика Ливиня) достоверных различий в группах пациентов с мультицентрическими множественными опухолями в одном органе, системными опухолями и опухолями парных органов, несистемными множественными опухолями различных органов получено не было ( $p = 0,138$ ), что свидетельствует об однотипности групп по данному показателю и возможности их сравнения. По результатам проведенного однофакторного дисперсионного анализа определено, что диспер-

сия между средними показателями возраста всего в 1,905 раза больше, чем внутригрупповая дисперсия (критерий равенства дисперсий Фишера ( $F$ ) = 1,905;  $p = 0,151$ ).

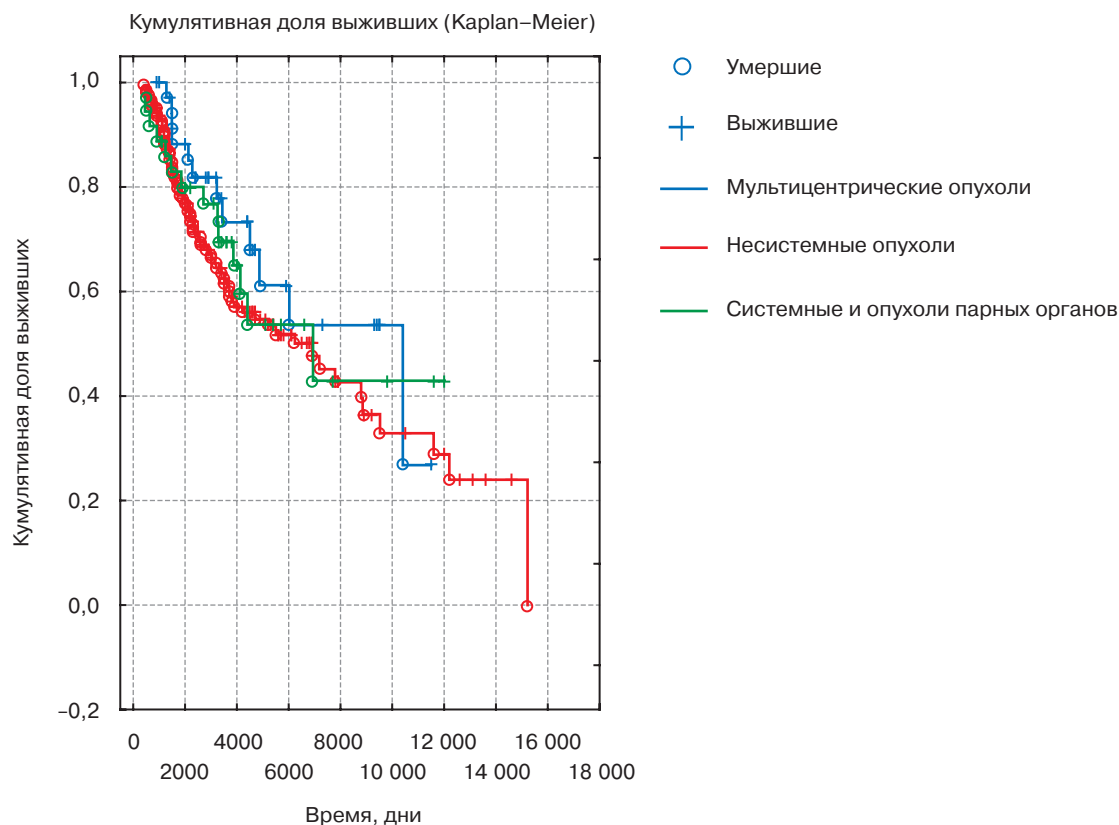
Временной интервал от появления первой опухоли до появления второй опухоли составил 91,81 (95% ДИ 80,57–103,05) мес, для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 86,03 (95% ДИ 60,18–111,88) мес, для системных опухолей и опухолей парных органов – 91,00 (95% ДИ 61,67–120,33) мес, для несистемных множественных опухолей различных органов – 93,34 (95% ДИ 79,3–107,35) мес. При анализе сроков возникновения второй опухоли от момента появления первой опухоли по критерию однородности дисперсий (статистика Ливиня) достоверных различий в группах пациентов с мультицентрическими множественными опухолями в одном органе, системными опухолями и опухолями парных органов, несистемными множественными опухолями различных органов получено не было ( $p = 0,819$ ). Однофакторный дисперсионный анализ показал, что дисперсия между средними значениями сроков возникновения второй опухоли от момента появления первой опухоли всего в 0,107 раза больше, чем внутригрупповая дисперсия ( $F = 0,107$ ;  $p = 0,898$ ).

В группах живых (134 человека) и умерших (98 человек) больных временной промежуток от начала лучевой терапии первой опухоли до появления второй опухоли составил соответственно 97,05 (95% ДИ 81,98–112,11) мес и 75,42 (95% ДИ 58,58–92,25) мес. По результатам анализа сроков возникновения второй опухоли от начала лучевой терапии по критерию однородности дисперсий (статистика Ливиня) достоверных различий между группами не было ( $p = 0,156$ ). Как показал однофакторный дисперсионный анализ, дисперсия между средними значениями срока

развития второй опухоли от начала лучевого лечения всего в 3,5 раза выше, чем внутригрупповая ( $F = 3,545$ ;  $p = 0,061$ ).

В среднем в группе пациентов, получивших лучевую терапию первой опухоли, пациенты прожили 129,41 (95% ДИ 116,55–142,28) мес от момента установления диагноза и 37,64 (95% ДИ 31,92–43,35) мес от момента появления второй опухоли. От момента установления диагноза первой опухоли пациенты с мультицентрическими множественными опухолями в одном органе прожили 140,05 (95% ДИ 107,79–172,32) мес, с системными опухолями и опухолями парных органов – 128,69 (95% ДИ 96,78–160,61) мес, с несистемными множественными опухолями различных органов – 127,10 (95% ДИ 111,18–143,02) мес. При анализе показателя выживаемости пациентов от момента установления диагноза первой опухоли по критерию однородности дисперсий (статистика Ливиня) достоверных различий в группах пациентов с мультицентрическими множественными опухолями в одном органе, системными опухолями и опухолями парных органов, несистемными множественными опухолями различных органов получено не было ( $p = 0,732$ ). По результатам проведенного однофакторного дисперсионного анализа дисперсия между средними значениями выживаемости от появления первой опухоли всего в 0,254 раза выше, чем внутригрупповая ( $F = 0,254$ ;  $p = 0,776$ ).

От момента появления второй опухоли пациенты с мультицентрическими множественными опухолями в одном органе прожили 54,24 (95% ДИ 34,19–74,29) мес, с системными опухолями и опухолями парных органов – 37,69 (95% ДИ 26,40–48,98) мес, с несистемными множественными опухолями различных органов – 33,76 (95% ДИ 27,29–40,23) мес. При анализе показателя выживаемости пациентов от момента установления диагноза второй опухоли по критерию однородности дис-



Оценка общей выживаемости больных с различными метастатическими опухолями.

персий (статистика Ливиня) были получены достоверные различия в группах пациентов с мультицентрическими множественными опухолями в одном органе, системными опухолями и опухолями парных органов, несистемными множественными опухолями различных органов ( $p = 0,031$ ). Однофакторный дисперсионный анализ показал, что дисперсия между средними значениями выживаемости от момента появления второй опухоли в 3,286 раза выше, чем внутригрупповая ( $F = 3,286$ ;  $p = 0,039$ ).

Анализ риска неблагоприятного исхода после лучевой терапии больных в зависимости от вида и способа лучевой терапии показал, что при бета-терапии риск повышался в интервалах 36–48 и 96–108 мес, при гамма-терапии – в интервалах 0–12, 24–36, 36–48 и 84–96 мес, при фотонной рентгеновской терапии – в интервалах 24–36, 60–72 и 108–120 мес. Риск неблагоприятного исхода при близкофокусной лучевой терапии несколько

повышался в интервалах 24–36 и 60–72 мес, при внешнем аппликационном облучении – в интервале 36–48 мес, при внешнем дистанционном облучении – в интервале 192–204 мес, при внутривисцеральной терапии – в интервале 84–96 мес, при сочетании внутривисцеральной и дистанционной облучения – в интервале 24–36 мес, при сочетании дистанционной и внутритканевой терапии – в интервалах 0–12 и 108–120 мес.

В целом от начала лучевой терапии первой опухоли пациенты прожили в среднем 127,03 (95% ДИ 114,02–140,03) мес: пациенты с мультицентрическими множественными опухолями в одном органе – 141,89 (95% ДИ 109,09–174,69) мес, с системными опухолями и опухолями парных органов – 126,22 (95% ДИ 94,46–157,98) мес, с несистемными множественными опухолями различных органов – 123,78 (95% ДИ 107,68–139,89) мес. При анализе показателя выживаемости пациентов от начала лучевой те-

рапии по критерию однородности дисперсий (статистика Ливиня) достоверных различий в группах пациентов с мультицентрическими множественными опухолями в одном органе, системными опухолями и опухолями парных органов, несистемными множественными опухолями различных органов получено не было ( $p = 0,768$ ). По данным однофакторного дисперсионного анализа определено, что дисперсия между средними значениями выживаемости от начала лучевой терапии всего в 0,482 раза выше, чем внутригрупповая ( $F = 0,482$ ;  $p = 0,618$ ).

Нами также была рассчитана общая выживаемость – от времени начала лечения до наступления смерти больного от любой причины. Общая выживаемость больных после лучевой терапии первой опухоли в зависимости от вида метастатических опухолей представлена на рисунке.

Согласно полученным данным, медиана общей выживаемости в целом оказалась равной

3225,50 дня (105,75 мес). Достоверных различий между изучаемыми подгруппами не было (медиана составила 3348,00; 2891,00; 3499,5 дня соответственно в подгруппах мультицентрических, несистемных и системных метастатических опухолей при соответствующих средних значениях 4262,919; 3869,170; 3916,639 дня), критерий  $\chi^2$  показал незначимое различие показателей ( $\chi^2 = 2,752$ ;  $p = 0,253$ ).

### Заключение

Для больных с мультицентрическими метастатическими опухолями в одном органе характерны более молодой возраст, наиболее короткий интервал времени до появления второй опухоли от диагностики первой опухоли и от начала лучевой терапии. При этом в данной группе наблюдались наибольшие показатели выживаемости от момента установления диагноза первой опухоли, от момента выявления второй опухоли и от начала лучевой терапии. По сравнению с этой группой для лиц с несистемными множественными опухолями различных органов характерны более старший возраст, наиболее продолжительный интервал времени до появления второй опухоли от момента диагностики первой опухоли, наименьшая выживаемость от момента установления диагноза первой опухоли, от момента выявления второй опухоли и от начала лучевой терапии.

Кроме того, наше исследование показало, что в целом наибольшая выживаемость больных с первично-множественными метастатическими опухолями отмечается в группах с применением бета- и гамма-терапии с внешним дистанционным облучением первой опухоли, а наименьшая – в группе больных с глубокой фононной рентгенотерапией и близкофокусной терапией первой опухоли. При этом риск возникновения неблагоприятного исхода (развитие второй метастатической опухоли) после лучевого ле-

чения зависел от вида и способа лучевой терапии, что, в свою очередь, требует обязательного диспансерного наблюдения за этой категорией больных в определенные интервалы времени после лучевой терапии.

### Литература

1. Важенин А.В., Бехтерева Е.И., Бехтерева С.А., Гюлов Х.Я. Очерки первичной множественности злокачественных опухолей. Челябинск: Иероглиф; 2000.
2. Шунько Е.Л. Проблема риска развития первично-множественного рака после лучевой и химиотерапии первой опухоли в современной англоязычной литературе. *Современные проблемы науки и образования*. 2014; 6. Available at: <http://www.science-education.ru/120-16901> (дата обращения: 16.04.2015).
3. Athar B.S., Paganetti H. Comparison of second cancer risk due to out-of-field doses from 6-MV IMRT and proton therapy based on 6 pediatric patient treatment plans. *Radiother. Oncol.* 2011; 98: 87–92.
4. Bartkowiak D., Humble N., Suhr P., Hagg J., Mair K., Polivka B. et al. Second cancer after radiotherapy, 1981–2007. *Radiother. Oncol.* 2012; 105: 122–6.
5. Berrington de Gonzalez A., Curtis R.E., Kry S.F., Gilbert E., Lamart S., Berg Ch.D. et al. Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 353–60.
6. Shin D.W., Baik Y.J., Kim Y.W., Oh J.H., Chung Ki-W., Kim S.W. et al. Knowledge, attitudes, and practice on second primary cancer screening among cancer survivors: a qualitative study. *Patient Educ. Counsel.* 2011; 85: 74–8.
7. Tubiana M. Can we reduce the incidence of second primary malignancies occurring after radiotherapy? A critical review. *Radiother. Oncol.* 2009; 91: 4–15.
8. Chaturvedi A.K., Engels E.A., Gilbert E.S. Second cancers among 104,760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007; 99: 1634–43.
9. Lawrence T.S., Ten Haken R.K., Giaccia A. Principles of radiation oncology. In: DeVita V.T. Jr., Lawrence T.S., Rosenberg S.A. (eds). *Cancer: principles and practice of oncology*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
10. Fraumeni J.F. Jr, Curtis R.E., Edwards B.K., Tucker M.A. Introduction. In: Curtis R.E., Freedman D.M., Ron E. et al. (eds). *New malignancies among cancer survivors: SEER cancer registries, 1973–2000*. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2006: 1–7.
11. Berrington de Gonzalez A., Curtis R., Gilbert E. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries. *Br. J. Cancer.* 2010; 102: 220–6.
12. Lonn S., Gilbert E.S., Ron E., Smith S.A., Stovall M., Curtis R.E. Comparison of second cancer risks from brachytherapy and external beam therapy after uterine corpus cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2010; 9: 464–74.
13. Clarke M., Collins R., Darby S. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005; 366: 2087–106.
14. Roychoudhuri R., Evans H., Robinson D., Moller H. Radiation-induced malignancies following radiotherapy for breast cancer. *Brit. J. Cancer.* 2004; 91: 568–72.
15. Darby S.C., McGale P., Taylor C.W., Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol.* 2005; 6: 557–65.
16. Brown L.M., Chen B.E., Pfeiffer R.M. Risk of second non-hematological malignancies among 376,825 breast cancer survivors. *Breast Cancer Res. Treat.* 2007; 106: 439–51.
17. Zablotska L., Neugut A. Lung carcinoma after radiation therapy in women treated with lumpectomy or mastectomy for primary breast carcinoma. *Cancer.* 2003; 97: 1404–11.
18. Hodgson D.C., Gilbert E.S., Dorres G.M. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1489–9.
19. Koh E.J., Tran T.H., Heydarian M. A comparison of mantle versus involved-field radiotherapy for Hodgkin's lymphoma: reduction in normal tissue dose and second cancer risk. *Radiation. Oncol.* 2007; 2: 13.

20. Cardis E., Kesminienne A., Ivanov V. Risk of thyroid cancer after exposure to  $^{131}\text{I}$  in childhood. *J. Nat. Cancer Inst.* 2005; 97: 724–32.
21. Scott B., Cardis E., Kesminienne A. Risk of thyroid cancer after exposure to  $^{131}\text{I}$  in childhood. *J. Nat. Cancer Inst.* 2006; 98: 561.
22. Xu X.G., Bednarz B., Paganetti H. A review of dosimetry studies on externalbeam radiation treatment with respect to second cancer induction. *Phys. Med. Biol.* 2008; 53: 193–241.
23. Neglia J.P., Friedman D.L., Yasui Y. Second malignant neoplasms in fiveyear survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2001; 93: 618–29.
24. Слинчак С.М. Множественные злокачественные опухоли. Киев: Здоровье; 1968.
- adults: a cohort study in the US SEER cancer registries. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 353–60.
6. Shin D.W., Baik Y.J., Kim Y.W., Oh J.H., Chung Ki-W., Kim S.W. et al. Knowledge, attitudes, and practice on second primary cancer screening among cancer survivors: a qualitative study. *Patient Educ. Counsel.* 2011; 85: 74–8.
7. Tubiana M. Can we reduce the incidence of second primary malignancies occurring after radiotherapy? A critical review. *Radiother. Oncol.* 2009; 91: 4–15.
8. Chaturvedi A.K., Engels E.A., Gilbert E.S. Second cancers among 104,760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007; 99: 1634–43.
9. Lawrence T.S., Ten Haken R.K., Giaccia A. Principles of radiation oncology. In: DeVita V.T. Jr., Lawrence T.S., Rosenberg S.A. (eds). *Cancer: principles and practice of oncology*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
10. Fraumeni J.F. Jr, Curtis R.E., Edwards B.K., Tucker M.A. Introduction. In: Curtis R.E., Freedman D.M., Ron E. et al. (eds). *New malignancies among cancer survivors: SEER cancer registries, 1973–2000*. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2006: 1–7.
11. Berrington de Gonzalez A., Curtis R., Gilbert E. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries. *Br. J. Cancer.* 2010; 102: 220–6.
12. Lonn S., Gilbert E.S., Ron E., Smith S.A., Stovall M., Curtis R.E. Comparison of second cancer risks from brachytherapy and external beam therapy after uterine corpus cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2010; 9: 464–74.
13. Clarke M., Collins R., Darby S. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005; 366: 2087–106.
14. Roychoudhuri R., Evans H., Robinson D., Moller H. Radiation-induced malignancies following radiotherapy for breast cancer. *Brit. J. Cancer.* 2004; 91: 568–72.
15. Darby S.C., McGale P., Taylor C.W., Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol.* 2005; 6: 557–65.
16. Brown L.M., Chen B.E., Pfeiffer R.M. Risk of second non-hematological malignancies among 376,825 breast cancer survivors. *Breast Cancer Res. Treat.* 2007; 106: 439–51.
17. Zablotska L., Neugut A. Lung carcinoma after radiation therapy in women treated with lumpectomy or mastectomy for primary breast carcinoma. *Cancer.* 2003; 97: 1404–11.
18. Hodgson D.C., Gilbert E.S., Dorres G.M. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1489–9.
19. Koh E.J., Tran T.H., Heydari M. A comparison of mantle vesus involvedfield radiotherapy for Hodgkin's lymphoma: reduction in normal tissue dose and second cancer risk. *Radiation. Oncol.* 2007; 2: 13.
20. Cardis E., Kesminienne A., Ivanov V. Risk of thyroid cancer after exposure to  $^{131}\text{I}$  in childhood. *J. Nat. Cancer Inst.* 2005; 97: 724–32.
21. Scott B., Cardis E., Kesminienne A. Risk of thyroid cancer after exposure to  $^{131}\text{I}$  in childhood. *J. Nat. Cancer Inst.* 2006; 98: 561.
22. Xu X.G., Bednarz B., Paganetti H. A review of dosimetry studies on externalbeam radiation treatment with respect to second cancer induction. *Phys. Med. Biol.* 2008; 53: 193–241.
23. Neglia J.P., Friedman D.L., Yasui Y. Second malignant neoplasms in fiveyear survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2001; 93: 618–29.
24. Slinchak S.M. Multiple malignancies. Kiev: Zdorov'e; 1968 (in Russian).

## References

1. Vazhenin A.V., Bekhtereva E.I., Bekhtereva S.A., Gyulov Kh.Ya. Essays primary multiplicity of malignant tumors. Chelyabinsk: Ieroglif; 2000 (in Russian).
2. Shun'ko E.L. Problem risk of developing primary multiple cancer following radiotherapy and chemotherapy first tumor in modern english literature (literature review). *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014; 6. Available at: <http://www.science-education.ru/120-16901> (accessed 16.04.2015) (in Russian).
3. Athar B.S., Paganetti H. Comparison of second cancer risk due to out-of-field doses from 6-MV IMRT and proton therapy based on 6 pediatric patient treatment plans. *Radiother. Oncol.* 2011; 98: 87–92.
4. Bartkowiak D., Humble N., Suhr P., Hagg J., Mair K., Polivka B. et al. Second cancer after radiotherapy, 1981–2007. *Radiother. Oncol.* 2012; 105: 122–6.
5. Berrington de Gonzalez A., Curtis R.E., Kry S.F., Gilbert E., Lamart S., Berg Ch.D. et al. Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in

Поступила 23.04.2015

## Возможности бор-нейтронозахватной терапии в лечении злокачественных опухолей головного мозга

**В.В. Каныгин**<sup>1,2,3</sup>, к. м. н., доцент кафедры нейрохирургии, вед. науч. сотр., нейрохирург, онколог;

**А.И. Кичигин**<sup>2,3</sup>, стажер-исследователь, нейрохирург;

**Н.В. Губанова**<sup>2,4,5</sup>, к. б. н., ст. науч. сотр.;

**С.Ю. Таскаев**<sup>2,5</sup>, д. ф.-м. н., вед. науч. сотр.

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,

Красный пр-т, 52, Новосибирск, 630091, Российская Федерация;

<sup>2</sup> ФГБУН «Институт ядерной физики им. Г.И. Будкера» Сибирского отделения Российской академии наук, пр-т Лаврентьева, 11, Новосибирск, 630090, Российская Федерация;

<sup>3</sup> НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД»», ул. Владимирский спуск, 2а, Новосибирск, 630003, Российская Федерация;

<sup>4</sup> ФГБУН «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук, пр-т Лаврентьева, 10, Новосибирск, 630090, Российская Федерация;

<sup>5</sup> ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», ул. Пирогова, 2, Новосибирск, 630090, Российская Федерация

## Possibilities of boron neutron capture therapy in the treatment of malignant brain tumors

**V.V. Kanygin**<sup>1,2,3</sup>, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Neurosurgery, Leading Research Associate, Neurosurgeon, Oncologist;

**A.I. Kichigin**<sup>2,3</sup>, Trainee Researcher, Neurosurgeon;

**N.V. Gubanova**<sup>2,4,5</sup>, PhD in Biol. Sci., Senior Research Associate;

**S.Yu. Taskaev**<sup>2,5</sup>, Dr. of Phys. and Math., Leading Research Associate

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the RF, Krasnyy prospekt, 52, Novosibirsk, 630091, Russian Federation;

<sup>2</sup> G.I. Budker Institute of Nuclear Physics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, prospekt Lavrent'eva, 11, Novosibirsk, 630090, Russian Federation;

<sup>3</sup> Road Clinical Hospital Station Novosibirsk-Main Open Joint Stock Company «Russian Railways», ul. Vladimirovskiy spusk, 2a, Novosibirsk, 630003, Russian Federation;

<sup>4</sup> Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, prospekt Lavrent'eva, 10, Novosibirsk, 630090, Russian Federation;

<sup>5</sup> Novosibirsk State University National Research, ul. Pirogova, 2, Novosibirsk, 630090, Russian Federation

Перспективным подходом в лечении онкологических заболеваний представляется бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ), это объясняется ее избирательным воздействием непосредственно на клетки злокачественных опухолей. Клинический интерес к БНЗТ в нейроонкологии сфокусирован на терапии глиом, в частности глиобластомы, также она может быть применена при метастатическом поражении головного мозга. Для этого необходим источник эпитепловых нейтронов, соответствующий требованиям БНЗТ, и <sup>10</sup>B-содержащий препарат, который будет селективно накапливаться в опухолевой ткани. Внедрение метода БНЗТ в клиническую практику у больных с глиальными опухолями позволит увеличить эффективность терапии.

### Введение

Несмотря на все современные технические возможности нейрохирургов, использование навигационных программ, микроско-

пии, флуоресцентного окрашивания опухолей, радикальность большинства операций является условной в связи с невозможностью визуально оценить границы

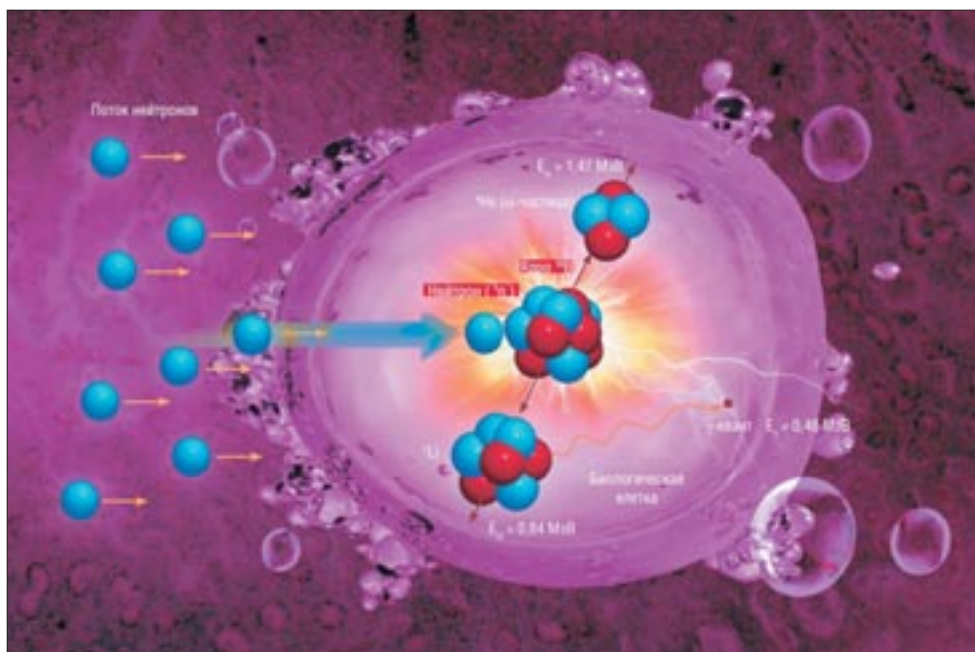
Boron neutron capture therapy (BNCT) that is of the highest attractiveness due to its selective action directly on malignant tumor cells is a promising approach to treating cancers. Clinical interest in BNCT focuses in neuro-oncology on therapy for gliomas, glioblastoma in particular, and BNCT may be used in brain metastatic involvement. This needs an epithermal neutron source that complies with the requirements for BNCT, as well as a <sup>10</sup>B-containing agent that will selectively accumulate in tumor tissue. The introduction of BNCT into clinical practice to treat patients with glial tumors will be able to enhance therapeutic efficiency.

### Ключевые слова:

бор-нейтронозахватная терапия, глиобластома, источники нейтронов

### Index terms:

boron neutron capture therapy, glioblastoma, neutron sources



**Рис. 1.** Ядерная реакция, используемая в БНЗТ. Ядро  $^{10}\text{B}$  поглощает тепловой нейтрон и мгновенно испускает в противоположных направлениях ядро  $^7\text{Li}$  и альфа-частицу. Объединенный пробег 12–13 мкм примерно равен размеру клеток млекопитающих.

субклинического распространения опухоли и удалить ее в пределах здоровых тканей без нарастания неврологического дефицита. Поэтому оперативное лечение опухолей головного мозга комбинируется с лучевой терапией, которая улучшает отдаленные результаты.

Перспективным подходом в лечении ряда злокачественных опухолей, в первую очередь трудноизлечимых опухолей головного мозга, представляется бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ), что обусловлено ее избирательным воздействием непосредственно на клетки злокачественных опухолей.

БНЗТ, или бинарная терапия рака, впервые предложенная G.L. Locher в 1936 г. [1], базируется на взаимодействии двух относительно безвредных составляющих: ядра  $^{10}\text{B}$  и теплового нейтрона. Захват теплового нейтрона ядром  $^{10}\text{B}$  приводит к появлению ядра  $^{11}\text{B}$  в возбужденном состоянии, которое практически мгновенно распадается на ядро лития ( $^7\text{Li}$ ) и ядро гелия ( $^4\text{He}$ , альфа-частица) с большими энергиями: каждая из этих частиц выделяет всю энергию в ткани на длине менее 10 мкм, ограничивая повреждения размером примерно одной клетки. Таким образом, селективное накоп-

ление  $^{10}\text{B}$  внутри клеток опухоли и последующее облучение тепловыми нейтронами должно приводить к разрушению клеток опухоли с относительно малыми повреждениями окружающих нормальных клеток (рис. 1).

Практическая реализация метода обеспечивается большой величиной сечения захвата тепловых нейтронов бором (3840 барн), малой длиной пробега продуктов ядерной реакции (5,2 и 7,5 мкм) и избирательным накоплением раковыми клетками содержащих бор фармпрепаратов.

Методика применима при прогрессирующих или метастатических опухолях, когда исчерпаны возможности адъювантной терапии; при опухолях, инфильтрирующих нервную ткань, кость и иные ткани, не позволяющих выполнить достаточную радикальную хирургию; при преодолении радиорезистентности опухолей [2, 3].

Первые обнадеживающие результаты применения БНЗТ при глиобластоме были получены профессором Н. Hatanaka и его коллегами в Японии [4], первоначально эмпирически проводившими интраоперационное облучение тепловыми нейтронами на HTR (учебном реакторе Хитачи). К настоящему времени

эти авторы имеют наиболее значительный опыт лечения: более 200 пациентов начиная с 1968 г. Пяти- и десятилетняя выживаемость, по данным профессора Y. Nakagawa, составила 10,4 и 5,7% соответственно, что значительно лучше, чем после стандартного фотонного облучения [4].

В настоящее время общепризнано, что для реализации технологии БНЗТ необходимо иметь:

1) пучок эпитепловых нейтронов (с энергиями от 0,5 эВ до 10 кэВ) высокой интенсивности (плотность потока  $10^9$  нейтрон/см $^2$ с); спектр нейтронов пучка должен быть таким, чтобы в месте расположения опухоли получить максимум плотности потока тепловых нейтронов;

2) борсодержащий препарат с обогащенным нуклидом  $^{10}\text{B}$ , который должен накапливаться в опухоли в концентрации более 20 мкг/г, при отношении концентрации в опухоли к нормальной ткани  $\geq 3:1$  во время процедуры облучения;

3) пучок нейтронов должен быть максимально очищен от сопутствующего фотонного излучения и быстрых нейтронов, так чтобы максимальная суммарная доза, создаваемая этим излучением в опухоли, за все время облучения не превышала 9–12 Гр [5].

## Патоморфологическая и молекулярно-генетическая характеристика опухолей головного мозга

Глиальные опухоли (ГО) составляют большинство первичных опухолей центральной нервной системы у взрослых и включают целый спектр опухолей, различных по уровню клеточной дифференциации и злокачественности. Глиобластома является наиболее распространенной (60% от всех первичных опухолей) и злокачественной (выживаемость около 1 года после постановки диагноза) опухолью центральной нервной системы у взрослых. Глиобластома может развиваться *de novo* (первичная) или в результате трансформации фибриллярных астроцитов (II градация злокачественности согласно классификации ВОЗ) или анапластических астроцитов (III градация злокачественности согласно классификации ВОЗ) (вторичная глиобластома) [6]. Первичная глиобластома в большинстве случаев (60%) встречается у лиц в возрасте старше 50 лет, и для нее характерен, как правило, короткий анамнез заболевания. Вторичная глиобластома чаще развивается в молодом возрасте (до 45 лет), трансформация в глиобластому может длиться от 1 года до 10 лет (в среднем 4–5 лет).

Все злокачественные глиальные опухоли характеризуются ярким инвазивным фенотипом, отсутствием четких границ распространения и способностью к продолженному росту после хирургического удаления, что затрудняет их лечение. При лечении злокачественных ГО наибольшее прогностическое значение имеет объем остаточной опухоли после хирургического вмешательства.

К другим факторам, влияющим на прогноз, относят: возраст пациентов, их функциональное состояние до операции, наличие сопутствующей патологии, гистологические характеристики опухоли, ее локализацию и др.

В последние годы определены важные генетические мутации в глиомах. Ведущими мутациями в патогенезе злокачественных глиальных опухолей являются: потеря гетерозиготности (loss of heterozygosity – LOH) в длинном плече хромосомы 10 (LOH 10q), мутация гена PTEN (10q23.3), мутации в различных экзонах гена опухолевого супрессора p53, амплификация гена EGFR, делеция или инактивирующие мутации гена p16, а также гиперметилирование промотора гена MGMT. Эти мутации могут служить новым прогностическим фактором наряду с клиническими факторами прогноза и открывают новые перспективы и подходы в лечении ГО [7].

Последовательное изменение генов EGFR/PTEN/Akt/mTOR является основным патогенетическим путем развития первичной глиобластомы [8]. Амплификация гена EGFR встречается в 40% всех случаев первичных глиобластом [9] и тесно связана с возрастом пациентов, так как практически не встречается у пациентов моложе 35 лет [9].

Мутация гена p53 – основное событие, играющее роль в развитии вторичной глиобластомы. Эта мутация определяется в 2/3 опухолей, предшествующих вторичной глиобластоме, но редко – при первичной опухоли (менее 30% случаев) [10].

Мутация гена PTEN (10q23-24) является разновидностью объемной группы мутаций – потери гетерозиготности. Здесь располагается ген-супрессор, играющий важную роль в развитии глиобластом [10].

Гиперметилирование гена MGMT подавляет его экспрессию и, как следствие, снижает эффективность репарации двух цепочечных разрывов ДНК, которые образуются в результате воздействия алкилирующих химиопрепаратов. Показано, что данное эпигенетическое нарушение способствует повышению эффективности химио- [11] и радиотерапии [12].

## Агенты доставки бора

Исследования в области разработки борсодержащих агентов доставки для БНЗТ начались приблизительно 50 лет назад с изучения большого числа соединений бора, имеющих низкий молекулярный вес, из которых и образовалось первое поколение агентов.

Самыми необходимыми условиями для агентов доставки БНЗТ являются:

1) низкая токсичность и оптимальное усвоение тканями, с коэффициентами борсодержания 3:1 в отношении опухоль:нормальная ткань и опухоль:кровь (T:Bl);

2) концентрация бора в опухоли ~20 мкг <sup>10</sup>B на грамм опухоли;

3) сохранение бора в опухоли в течение нейтронного излучения [13].

Точное и эффективное уничтожение клеток глиобластомы (GBM) в присутствии неизменного мозга представляет собой более сложную задачу, чем лечение злокачественных опухолей других анатомических областей. Это происходит из-за наличия дополнительного биологического барьера – гематоэнцефалического (ГЭБ), а также высокого инфильтративного характера клеток глиомы и их молекулярной неоднородности.

В клинических испытаниях используются два агента доставки <sup>10</sup>B для БНЗТ – это (L)-4-дигидроксид-борилфениланин, известный как обогащенный изотопом <sup>10</sup>B борфенилаланин (BPA), и борный сульфгидрил (Na<sub>2</sub>B<sub>12</sub>H<sub>11</sub>SH), известный как обогащенный изотопом <sup>10</sup>B боркапнат (BSH) [14]. Однако они не отвечают всему списку требований, предъявляемых современной медициной. Эти препараты не обладают высокой селективностью накопления в опухоли, и механизм их накопления, несмотря на многочисленные исследования, окончательно не ясен. Таргетность борфенилаланина обусловлена интенсивностью биосинтетических процес-

сов, происходящих в опухолевых клетках, таких как пролиферация и белковый синтез [15]. Повышенная концентрация препарата наблюдается также при повреждении гематоэнцефалического барьера в опухолевой ткани [16]. Эта же причина является ключевой для селективного накопления боркаптата в ткани опухолей головного мозга. Эксперименты, проведенные на спонтанных опухолях головного мозга собак, показали, что интактность гематоэнцефалического барьера или незначительные его нарушения в значительной степени снижают концентрацию боркаптата и эффективность БНЗТ [17].

Еще одним требованием, предъявляемым современной медициной к ряду лекарственных средств, является их водорастворимость. Натриевая соль меркаптоклозододекаборатного дианиона прекрасно растворима в воде, в то время как ВРА для повышения его водорастворимости используют в комплексе с фруктозой.

Терапевтическая концентрация изотопа  $^{10}\text{B}$  в клетках опухоли составляет 20–35 мкг/г опухоли, что приблизительно соответствует  $10^9$  атомам  $^{10}\text{B}$  на клетку. ВРА содержит лишь один атом бора в составе, – это существенный недостаток, усложняющий его использование в качестве агента для БНЗТ. BSH относится к классу полиэдрических гидридов бора и имеет в своем составе 12 атомов бора, то есть его использование в качестве агента для БНЗТ позволяет с большей вероятностью достигать необходимой терапевтической концентрации изотопа  $^{10}\text{B}$  в клетках опухоли. Очевидно, что применение стабильных полиэдрических гидридов бора для синтеза лекарственных препаратов третьего поколения является наиболее целесообразным [18].

Основная сложность в разработке борсодержащих соединений заключается в достижении их опухолеспецифической таргетности.

Существенное повышение градиента концентрации бора на границе опухоль–здоровая ткань достижимо, по-видимому, лишь с помощью новых туморотропных носителей, обладающих большей, чем нынешние, избирательностью.

Изучается целесообразность и перспективность целевой доставки препарата с помощью нанотрубок из нитрида бора, борсодержащих аминокислот, иммунолипосомного конъюгирования с антителами к рецептору эпидермального фактора роста EGFR и фактору роста EGF, VEGF, моноклональных антител, липосомальной доставки [19].

Особенно часто в качестве механизмов доставки бора используются липосомы, так как они пассивно накапливаются в большинстве опухолей за счет повышенной проницаемости и сохранения эффекта [20].

Существующие нанотехнологии позволяют создавать липосомальные композиции различных биологически активных веществ и получать препараты с увеличенной биодоступностью, обладающие свойствами адресной доставки, устойчивостью к биодеградации и пониженной токсичностью [21, 22].

При их разработке используются два основных подхода: 1) инкапсуляция в липосому водорастворимых соединений, таких как боркапнат; 2) инкорпорация липофильного борсодержащего соединения в липидный бислой.

Второй подход получил широкое распространение, так как позволяет решить проблемы с осмосом, возникающие при производстве липосом, инкапсулированных водными растворами борсодержащих соединений.

В ходе исследований, проводимых на организмах, удалось определить избирательную доставку борсодержащих липосом с содержанием либо гидрофильных многогранных борат-анионов, заключенных в водную капсулу, либо липофильных карборанов, помещенных в дву-

слойную мембрану, или того и другого [23].

Разработанные боронированные липиды на основе фосфотидилхолина [24] позволили собирать стабильные липосомы, вызывающие повышение концентрации бора в опухолевой ткани и значительное снижение объема опухоли после БНЗТ [25]. Предлагаемые подходы дают возможность достичь эффективного, но не селективного поглощения соединений бора, поэтому липосомы конъюгируют с опухолеспецифичными лигандами. В качестве таких лигандов широко используются трансферрин и фолиевая кислота, рецепторы к которым гиперэкспрессированы в опухолевых клетках. Рецепторопосредованный эндоцитоз таких липосом обеспечивает адресность поглощения и значительное повышение концентраций  $^{10}\text{B}$  в опухолевой ткани и увеличение продолжительности жизни экспериментальных животных в 1,5–2 раза [26]. Использование в качестве опухолеспецифичных лигандов антител к EGFR (cetuximab) или их фрагментов привело к созданию иммунолипосом, которые поглощались опухолевыми клетками, гиперэкспрессирующими EGFR, эффективнее более чем в 8 раз [27].

Данные эксперименты доказывают принцип успешного подавления роста опухоли при помощи БНЗТ с доставкой терапевтического количества бора к опухоли посредством липосом, осуществляющих транспортировку многогранных боранов и карборанов [28].

### **Источники эпитепловых нейтронов для клинического применения БНЗТ**

Как уже отмечалось выше, для БНЗТ требуется пучок эпитепловых нейтронов с плотностью потока  $10^9$  нейтрон/см<sup>2</sup>·с. Такой пучок может быть получен на ядерном реакторе с применением системы формирования пучка, включающей замедлитель, отражатель, поглотитель

и фильтр. Хотя ядерные реакторы могут обеспечить требуемую плотность потока нейтронов, они в настоящий момент не рассматриваются в качестве источника нейтронов для размещения в онкологических клиниках с целью проведения БНЗТ. В качестве компактных, безопасных и относительно недорогих источников могут использоваться ускорители заряженных частиц с соответствующими нейтронопроизводящими мишенями и системами формирования пучка. Ускорители позволяют получить лучший по качеству терапевтический пучок нейтронов, а также относительно просто и оперативно изменять спектр и поток нейтронов посредством изменения энергии и тока пучка заряженных частиц, а также замены нейтроногенерирующей мишени.

За последние 25 лет было предложено множество проектов ускорительных источников нейтронов для БНЗТ, но из-за сложности задачи только небольшое их количество близится к успешному завершению.

Так, в Институте реакторных исследований университета Киото (Япония) компанией Sumitomo Heavy Industries, Ltd. был разработан, изготовлен и запущен циклотрон НМ-30, а в 2010 г. получен 30 МэВ протонный пучок с проектным током 1,1 мА [29]. В результате сброса пучка на бериллиевую мишень излучаются нейтроны с энергией до 28 МэВ, которые затем с помощью системы формирования пучка замедляются, формируя поток эпитепловых нейтронов интенсивностью  $1,2 \times 10^9 \text{ см}^{-2} \text{ с}^{-1}$ , что в 2 раза больше, чем на ранее работавшем реакторе в университете Киото, на котором было проведено 275 клинических испытаний БНЗТ. Несмотря на достижение проектных параметров, проведение терапии на установке не ведется, поскольку (возможно, из-за присутствия заметной компоненты быстрых нейтронов) формируемый поток не удовлетворяет требованиям БНЗТ.

В настоящее время Университетом Цукубы совместно с компанией Mitsubishi Heavy Industry Co. и научной организацией КЕК на площадке в г. Токай (Япония) завершается изготовление радиочастотного ускорителя, обеспечивающего получение протонного пучка с энергией 8 МэВ и током 10 мА. Для генерации нейтронов будет использована бериллиевая мишень [30].

Также завершается сооружение установки в Национальном онкологическом центре Токио, включающей радиочастотный ускоритель для получения протонного пучка с энергией 2,5 МэВ и током 20 мА (Hitachi, Япония) и AccSys Technology, Inc., США) и литиевую нейтроногенерирующую мишень.

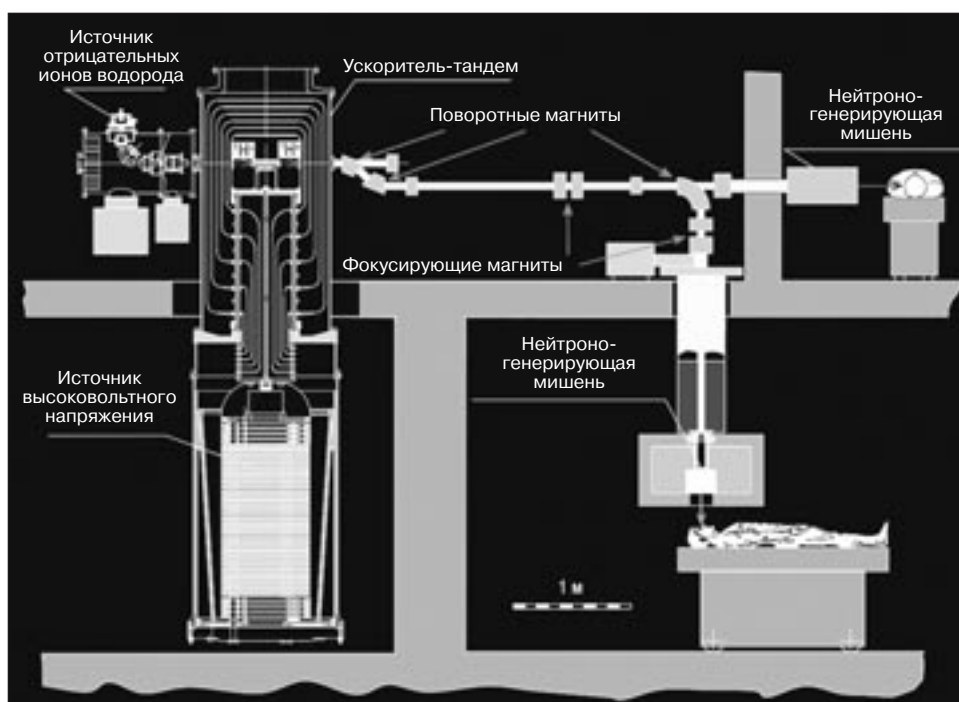
Еще один японский проект развивается в Университете г. Нагоя (Япония). Мировой производитель циклотронов – компания Ion Beam Application (Бельгия) поставляет электростатический ускоритель (Динамитрон), рассчитанный на получение протонного пучка с энергией от 1,9 до 2,8 МэВ и током 15 мА, ранее изготовленный в рамках незавершенного контракта с компанией Ichigaya TRS (Япония). Здесь также будет использована литиевая мишень.

В Институте ядерной физики СО РАН (Новосибирск) был предложен и сооружен источник эпитепловых нейтронов на основе нового типа ускорителя – ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией электродов – и литиевой мишени [31] (рис. 2, 3). Предложение подразумевает реализацию реакции  ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ , наилучшим образом подходящей для получения эпитепловых нейтронов, и создание компактного ускорителя, пригодного для размещения в онкологических клиниках. В результате проведенных исследований были решены проблемы нового типа ускорителя, связанные с большой запасенной энергией в ускоряющих зазорах и с сильной входной электростатической линзой, проблемы нейтроногенерирующей мишени, связанные

с обеспечением эффективного теплосъема, радиационными повреждениями (блистерингом), наведенной активностью и с контролируемым напылением тонкого литиевого слоя. В длительном стабильном режиме получен стационарный протонный пучок с энергией 2 МэВ и током 1,6 мА, с высокой монохроматичностью энергии и стабильностью тока, осуществлена генерация нейтронов при сбросе протонного пучка на литиевую мишень, измерены параметры потока нейтронов и проведены *in vitro* исследования влияния нейтронов на клеточные культуры, в том числе инкубированные обогащенным изотопом  ${}^{10}\text{B}$  борфенилаланином [32, 33]. Целью созданной осенью 2014 г. временной лаборатории БНЗТ являются модернизация установки для получения протонного пучка с энергией 2,5 МэВ и током 3 мА, изготовление системы формирования пучка нейтронов [34], получение терапевтического пучка нейтронов, удовлетворяющего всем требованиям БНЗТ, и проведение исследований с его применением, в том числе тестирование агентов адресной доставки бора. Успешное завершение проекта позволит перейти к обсуждению проведения БНЗТ на установке.

## Заключение

Возможности бор-нейтронозахватной терапии активно изучаются уже более полувека. Единственным источником нейтронов во всем мире остаются ядерные реакторы со всем перечнем присущих проблем. К настоящему времени исследователи смогли решить физические проблемы, мешающие создать ускорительный источник для бор-нейтронозахватной терапии рака. Так, в ИЯФ им. Г.И. Будкера СО РАН разработан и создан действующий образец компактного источника эпитепловых нейтронов, предназначенный специально для размещения в онкологических центрах. Такой источник значительно расширяет возможности



**Рис. 2.** Схема установки для БНЗТ, предложенная для реализации в Новосибирске.

планируемых клинических исследований и может быть использован как в изолированном медицинском комплексе с привлеченным медперсоналом, так и в многопрофильном стационаре, что, несомненно, увеличивает безопасность метода БНЗТ в целом, повышает привлекательность этого пока еще сложного в реализации варианта терапии. Получают развитие такие направления, как повышение качества нейтронных пучков, селективная доставка  $^{10}\text{B}$  к опухоли, создание оптимальной концентрации  $^{10}\text{B}$  в клетках опухоли. Таким образом обеспечивается повышение избирательности поражения злокачественных новообразований методом бор-нейтронозахватной терапии, в частности злокачественных опухолей головного мозга.

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-32-00006), при поддержке Института ядерной физики СО РАН.*

### Литература/References

1. Locher G.L. Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons. *Am. J. Roentgenol. Radium Ther.* 1936; 36: 1–13.

**Рис. 3.** Общий вид ускорителя-тандема с вакуумной изоляцией в Новосибирске.

2. Agosteo S. et al. Current status of neutron capture therapy. Vienna: IAEA; 2001.
3. Nakagava Y., Pooh K., Kobayashi T. et al. Clinical review of the Japanese experience with boron neutron capture therapy and a proposed strategy using epithermal neutron beam. *J. Neuro-Oncol.* 2003; 62: 87–99.
4. Nakagava Y., Hatanaka H. Boron neutron capture therapy: clinical brain tumor studies. *J. Neurooncol.* 1997; 33: 105–15.
5. Moss R. et al. Requirements for BNCT at a Nuclear Research Reactor – Results from a BNCT Workshop organized by the European Commission in Prague, November 2005//BNCT Workshop

- organized by the European Commission, Prague, 11–12 Nov. 2005: 582–4.
6. Ohgaki H., Dessen P. et al. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res.* 2004; 64 (19): 6892–9.
7. Van Meir E.G., Hadjipanayis C.G. et al. Exciting new advances in neuro-oncology: the avenue to a cure for malignant glioma. *Cancer J. Clin.* 2010; 60 (3): 166–93.
8. Kita D., Yonekawa Y. et al. PIK3CA alterations in primary (de novo) and secondary glioblastomas. *Acta Neuropathol.* 2007; 113 (3): 295–302.
9. Ekstrand A.J., Sugawa N. et al. Amplified and rearranged epidermal growth factor receptor genes in human glioblastomas reveal deletions of sequences encoding portions of the N- and/or C-terminal tails. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1992; 89 (10): 4309–13.
10. Hulleman E., Helin K. Molecular mechanisms in gliomagenesis. *Adv. Cancer Res.* 2005; 94: 1–27.
11. Riesterer O., Milas L. et al. Use of molecular biomarkers for predicting the response to radiotherapy with or without chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (26): 4075–83.
12. Hopewell J.W., Gorlia T. et al. Boron neutron capture therapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme: an assessment of clinical potential. *Appl. Radiat. Isot.* 2011; 69 (12): 1737–40.
13. Barth F., Vicente M.G.H., Harling O.K. et al. Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer. *Radiation Oncology.* 2012; 7: 146.
14. Soloway A.H., Tjarks W., Barnum B.A., Rong F.G., Barth R.F., Codogni I.M., Wilson J.G. The chemistry of neutron capture therapy. *Chem. Rev.* 1998; 98: 1515–62.
15. Kubota R., Yamada S. et al. Cellular accumulation of  $^{18}\text{F}$ -labelled boronophenylalanine depending on DNA synthesis and melanin incorporation: a double-tracer microautoradiographic study of B16 melanomas in vivo. *Br. J. Cancer.* 1993; 67 (4): 701–5.
16. Yang F.Y., Chen Y.W. et al. Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme: enhanced drug delivery and antitumor effect following blood-brain barrier disruption induced by focused ultrasound. *Future Oncol.* 2012; 8 (10): 1361–9.
17. Kraft S.L., Gavin P.R. et al. Borocaptate sodium: a potential boron delivery compound for boron neutron capture therapy evaluated in dogs with spontaneous intracranial tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1992; 89 (24): 11973–7.
18. Semioshkin A., Laskova J., Zhidkova O., Godovikov I., Starikova Z., Bregadze V.I., Gabel D. Synthesis and structure of novel closo-dodecaborate-based glycerols. *J. Organomet. Chem.* 2010; 695: 370–4.
19. Olsson P. et al. Uptake of a boronated epidermal growth factor-dextran conjugate in CHO xenografts with and without human EGF-receptor expression. *Anticancer Drug. Des.* 1998; 13: 279–89.
20. Fang J., Nakamura H., Maeda H. The EPR effect: Unique features of tumor blood vessels for drug delivery, factors involved, and limitations and augmentation of the effect. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2011; 63 (3): 136–51.
21. Doijad R.C., Bhambere D.S., Manvi F.V., Deshmukh N.V. Formulation and characterization of vesicular drug delivery system for anti-HIV drug. *J. Global. Pharma Technology.* 2009; 1 (1): 94–100.
22. Maurer N., Fenske D.B., Cullis P.R. Developments in liposomal drug delivery systems. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2001; 1 (5): 1–25.
23. Hawthorne M.F., Shelly K. Liposomes as drug delivery vehicles for boron agents. *J. Neurooncol.* 1997; 33 (1–2): 53–8.
24. Nakamura H., Miyajima Y. et al. Synthesis and vesicle formation of a nido-carborane cluster lipid for boron neutron capture therapy. *Chem. Commun. (Camb).* 2004; 17: 1910–1.
25. Ueno M., Ban H.S. et al. Dodecaborate lipid liposomes as new vehicles for boron delivery system of neutron capture therapy. *Bioorg Med. Chem.* 2010; 18 (9): 3059–65.
26. Pan X.Q., Wang H. et al. Boron-containing folate receptor-targeted liposomes as potential delivery agents for neutron capture therapy. *Bioconjug Chem.* 2002; 13 (3): 435–42.
27. Pan X., Wu G. et al. Synthesis of cetuximab-immunoliposomes via a cholesterol-based membrane anchor for targeting of EGFR. *Bioconjug Chem.* 2007; 18 (1): 101–8.
28. Kueffer P.J., Maitz C.A., Khan A.A., Schuster S.A., Shlyakhtina N.I., Jalisatgi S.S. et al. Boron neutron capture therapy demonstrated in mice bearing EMT6 tumors following selective delivery of boron by rationally designed liposomes. *Proceed. Nation. Acad. Sci. USA.* 2013; 110 (16): 6512–7.
29. Tanaka H., Sakurai Y., Suzuki M. et al. Experimental verification of beam characteristics for cyclotron-based epithermal neutron source (C-BENS). *Applied Radiat. Isotop.* 2011; 69: 1642–5.
30. Yoshioka M. et al. Construction of accelerator-based BNCR facility at Ibaraki Neutron Medical Research Center. 16th International Congress on Neutron Capture Therapy, June 14–19, 2014, Helsinki, Finland ([www.icnct16.org](http://www.icnct16.org)): 66.
31. Bayanov B. et al. Accelerator based neutron source for the neutron-capture and fast neutron therapy at hospital. *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A.* 1998; 413 (2–3): 397–426.
32. Таскаев С.Ю. Ускорительный источник эпителиальных нейтронов: Дис. ... д-ра физ.-мат. наук. Новосибирск; 2014. URL: [http://www.inp.nsk.su/news/defences/Taskaev\\_diss.pdf](http://www.inp.nsk.su/news/defences/Taskaev_diss.pdf)/ Taskaev S.Yu. Accelerator based epithermal neutron source: Dr. of Phys. and Math. sci. Diss. Novosibirsk; 2014. URL: [http://www.inp.nsk.su/news/defences/Taskaev\\_diss.pdf](http://www.inp.nsk.su/news/defences/Taskaev_diss.pdf) (in Russian).
33. Kasatov D. et al. Proton beam of 2 MeV 1.6 mA on a tandem accelerator with vacuum insulation. *J. Instrument.* 2014; 9: 12016.
34. Таскаев С.Ю., Каныгин В.В. Система формирования пучка нейтронов. Патент РФ на изобретение № 2540124 от 16.12.2014./ Taskaev S.Yu., Kanygin V.V. Neutron beam shaping assembly. Patent RF № 2540124; 16.12.2014 (in Russian).

Поступила 06.03.2015

# Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике рака шейки матки

**Е.В. Тарачкова**<sup>1</sup>, аспирант;

**О.Н. Стрельцова**<sup>2</sup>, к. м. н., рентгенолог;

**В.О. Панов**<sup>1,2</sup>, к. м. н., доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики, вед. науч. сотр.;

**И.Я. Базаева**<sup>2</sup>, аспирант;

**И.Е. Тюрин**<sup>1,2</sup>, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики, вед. науч. сотр.

<sup>1</sup> ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения РФ,  
ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация;

<sup>2</sup> ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ,  
Каширское шоссе, 24, Москва, 115478, Российская Федерация

## Multiparameter magnetic resonance imaging in the diagnosis of cancer of the cervix uteri

**E.V. Tarachkova**<sup>1</sup>, Postgraduate;

**O.N. Strel'tsova**<sup>2</sup>, MD, PhD, Radiologist;

**V.O. Panov**<sup>1,2</sup>, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Radiation Diagnosis, Radiotherapy and Medical Physics, Leading Research Associate;

**I.Ya. Bazaeva**<sup>2</sup>, Postgraduate;

**I.E. Tyurin**<sup>1,2</sup>, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Radiation Diagnosis, Radiotherapy and Medical Physics, Leading Research Associate

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of the RF,  
ul. Barrikadnaya, 2/1, stroenie 1, Moscow, 125993, Russian Federation;

<sup>2</sup> N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of the RF,  
Kashirskoye shosse, 24, Moscow, 115478, Russian Federation

Рак шейки матки (РШМ) занимает третье место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин. Выбор метода лечения РШМ прежде всего зависит от распространенности опухолевого процесса, то есть от стадии заболевания. Определение стадии РШМ основано на клинической классификации Международной федерации акушеров-гинекологов FIGO (2009 г.) и имеет ряд существенных ограничений в оценке инвазии параметриев, распространения опухоли на стенки таза, поражения регионарных лимфоузлов и определении истинных размеров опухоли. В настоящее время методом выбора при проведении стадирования инвазивного РШМ является магнитно-резонансная томография (МРТ). Мультипараметрическая МРТ позволяет повысить эффективность диагностики, в том числе микроинвазивного рака шейки матки (FIGO, 2009 г.), планировать хирургическое и/или химиолучевое лечение, оценивать его эффективность, диагностировать местный рецидив заболевания.

Рак шейки матки (РШМ) – социально значимое заболевание, представляющее серьезную проблему современной медицины [1]. РШМ занимает третье место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин, по данным А. Jemal et al.; в 2013 г. в мире зарегистрировано 12 340 новых слу-

чаев и 4030 смертей [2]. Средний возраст пациенток с РШМ составил 48 лет. Широкое его распространение отмечено в развивающихся странах, на которые приходится 78% всех случаев, а в целом доля РШМ достигает 15% от числа всех злокачественных новообразований у женщин (в развитых странах – 4,4%) [3],

Cancer of the cervix uteri (CCU) ranks third in the incidence of malignancies in women. The choice of CCU treatment mainly depends on the extent of the tumor process, i.e. the stage of the disease. Determining the stage of CCU is based on the clinical classification of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) (2009) and has a number of substantial limitations in evaluating parametrial invasion, tumor spread to the pelvic wall, and involvement of regional lymph nodes and in determining the true tumor sizes. Magnetic resonance imaging (MRI) is now the method of choice in staging invasive CCU. Multiparameter MRI will be able to enhance the efficiency of diagnosing microinvasive CCU as well (FIGO 2009), to plan surgical and/or chemoradiation treatment, to evaluate its efficiency, and to diagnose locally recurrent CCU.

*Ключевые слова:* рак шейки матки, Международная федерация акушеров-гинекологов, магнитно-резонансная томография, диффузионно-взвешенные изображения, измеряемый коэффициент диффузии, динамическая магнитно-резонансная томография с контрастным усилением, позитронная эмиссионная томография  
*Index terms:* cancer of the cervix uteri, International Federation of Gynecology and Obstetrics, magnetic resonance imaging, diffusion-weighted magnetic resonance images, measured diffusion coefficient, dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, positron emission tomography

причем чаще это запущенные, технически неоперабельные случаи.

В России в 2010 г. было зарегистрировано 14,7 тыс. больных РШМ. Среди всех злокачественных новообразований у женщин наиболее высокие показатели заболеваемости РШМ наблюдаются в возрастной группе 15–39 лет – 22,4%, в возрасте от 40 до 54 лет она составляет 9,4% (2-е место после рака молочной железы). Смертность от РШМ в среднем по России в 2010 г. составила 5,2 на 100 тыс. женского населения, что было в 2,8 раза ниже, чем заболеваемость, – 14,3 на 100 тыс. женского населения. В возрасте от 15 до 40 лет РШМ является основной причиной смерти у женщин среди всех злокачественных новообразований (19,5% случаев), у больных 40–54 лет смещается на 2-е место (9,7%). Распределение впервые выявленных больных РШМ в России по стадиям процесса в 2010 г. было следующим: I–II ст. – 59,8%, III ст. – 29,0%, IV ст. – 9,1%, стадия не установлена – 2,1%. В 2011 г. в России зарегистрировано 13 807 новых случаев инвазивного РШМ и 7161 случай смерти от него [1].

Основными факторами риска развития РШМ считают раннее начало половой жизни, частую смену половых партнеров, отказ от барьерных методов контрацепции, ранние первые роды и снижение иммунитета при ВИЧ-инфекции; дополнительными факторами могут быть гиповитаминоз и курение [4]. Главным этиопатогенетическим фактором развития РШМ является ДНК-содержащий вирус семейства папова-вирусов вирус папилломы человека (ВПЧ).

Наиболее уязвимый участок – зона перехода многослойного плоского эпителия в цилиндрический. Современные методы определения ВПЧ позволяют выявить его в опухолевых клетках в 35–100% наблюдений. Известно более 100 типов ВПЧ, 34 из которых поражают половые органы [5]: онкогенными считаются не менее 13 типов ВПЧ, также

известны 7 неонкогенных типов ВПЧ. Подавляющая часть новообразований, вызванных ВПЧ, локализуется в шейке матки (ШМ) и анальном канале, причем до 94% таких злокачественных опухолей встречается именно у женщин.

Комплексные клинические и морфологические исследования показали, что РШМ почти не возникает на интактном эпителии [6]. Как правило, раку ШМ предшествует ряд изменений, среди которых основными являются диспластические процессы многослойного плоского эпителия разной степени выраженности, с нарушениями нормального дифференцирования и стратификации из-за гиперплазии базальных и парабазальных клеток, с последующими нарушениями всего процесса дифференциации этих клеток, ростом ядерно-цитоплазматического отношения, полиморфизма ядер, возникновением митозов в средних прослойках эпителия, анеуплоидией [7]. Чем более выражена дисплазия, тем выше вероятность сохранения и прогрессирования изменений и развития инвазивного рака, хотя описаны отдельные случаи возникновения инвазивного РШМ *de novo*.

При более тщательном анализе показано, что у 95% больных отсутствие изменений в мазках ШМ, выполненных ранее, обусловлено ложноотрицательными результатами цитологического исследования (А. Ostor et al.). Общность морфологических изменений, возникающих в эпителии ШМ при дисплазии и начальных формах РШМ, позволяет отнести их к цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) (Cervical Intraepithelial Neoplasia – CIN) разной степени выраженности: легкой, умеренной, тяжелой.

По данным R.J. Kurman et al. (1994 г.), весь спектр цитологических изменений при диспластических процессах эпителия ШМ укладывается в четыре цитологических типа по системе

Bethesda [8]: I – атипия неопределенного типа, не имеющая отношения к онкологической патологии; II – низкая степень интраэпителиальных изменений – дисплазия эпителия с койлоцитарной атипией; III – высокая степень интраэпителиальных изменений (тяжелая дисплазия); IV – плоскоклеточный РШМ. Средний срок развития изменений типа ЦИН I–II составляет 1,6 года, ЦИН II–III – 2,2 года, ЦИН III (рак *in situ*) – 4,5 года. После развития рака *in situ* процесс часто стабилизируется на длительное время, однако предсказать скорость прогрессирования заболевания невозможно. Инвазивный РШМ может развиваться на фоне ЦИН II и даже ЦИН I, минуя ЦИН III. По данным E. Sala et al. за 2007 г., широкое применение в скрининговых программах теста Папаниколау и эффективность лечения рака *in situ* привели к значительному снижению риска смерти от РШМ в развитых странах мира.

Обследование пациентов с гинекологической патологией включает целый комплекс клинко-диагностических процедур, в числе которых ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная и магнитно-резонансная томография (КТ и МРТ), методы радиоизотопной диагностики (сцинтиграфия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронная эмиссионная томография (ПЭТ)) и гибридные технологии (ОФЭКТ-КТ, ПЭТ-КТ, ПЭТ-МРТ). Каждая из этих методик играет определенную роль в оценке распространенности опухолевого процесса, его стадировании и дальнейшем наблюдении в ходе лечения. Получить максимальное количество сведений для выявления и стадирования РШМ, прогноза заболевания оказывается возможным при использовании комплекса различных методов визуализации.

В диагностике и наблюдении пациенток с РШМ главные проблемы УЗИ – это существование

недоступных для него «слепых» зон малого таза и зависимость от мануальных навыков специалиста, проводящего исследование. Однако УЗИ было и остается «золотым стандартом» этапа первичной диагностики в гинекологии.

Использование КТ с контрастным усилением в ходе первичного обследования эффективно при выявлении РШМ и его рецидивов, установлении стадии опухолевого процесса только при массивных поражениях ШМ. Реально КТ высокоэффективна только при поиске зон скопления крови.

Применение МРТ позволяет визуализировать детали структуры очаговых изменений ШМ с высоким относительным контрастом и пространственным разрешением. Развитие МРТ позволило объединить возможности остальных методов визуализации в оценке основных прогностических факторов опухолевого поражения, а также получить уникальную информацию об инвазии опухоли в параметрии и нарушении зональной структуры, что является решающим фактором при выборе хирургической тактики [9].

Возможности ПЭТ (в том числе в варианте гибридных технологий ПЭТ-КТ, ПЭТ-МРТ) ограничиваются поиском отдаленных метастазов и оценкой вовлечения лимфатических узлов, не позволяют надежно оценить глубину инвазии, степень инфильтрации прилежащих тканей и структур. Кроме того, ПЭТ эффективно выявляет только очаги размером более 1,0 см [9].

При сопоставлении различных методов визуализации по эффективности выявления опухоли и определения наиболее значимых факторов прогноза РШМ, фактически – стадии заболевания, по данным литературы безусловным преимуществом в диагностике РШМ обладает МРТ (табл. 1). Это единственный метод, позволяющий комплексно оценить как местный статус опухолевого процесса, так

Таблица 1  
**Возможности методов визуализации в диагностике РШМ по данным литературы [9]**

| Признак/фактор прогноза                        | УЗИ | КТ | МРТ | ПЭТ |
|------------------------------------------------|-----|----|-----|-----|
| Размер опухоли                                 | +   | +  | +   | +   |
| Глубина инвазии                                |     |    | +   |     |
| Распространение на параметрии                  |     | +  | +   |     |
| Распространение на стенки влагалища            |     | +  | +   | +   |
| Распространение на мочевой пузырь/прямую кишку |     | +  | +   |     |
| Поражение лимфатических узлов                  |     | +  | +   | +   |
| Отдаленные метастазы                           |     | +  | +   | +   |

и наличие отдаленных метастазов. Для динамического наблюдения за состоянием пациенток важно отсутствие при МРТ ионизирующего излучения [9].

Шейка матки имеет длину до 3–4 см: верхние 2/3 составляют ее надвлагалищную часть, нижняя треть – влагалищную. В центре – канал ШМ, открывающийся в полость матки внутренним, а во влагалище – наружным маточным зевом. Края зева формируют переднюю и заднюю губу ШМ, а ее инвагинация во влагалище – своды влагалища. Снаружи матка покрыта серозной оболочкой листков брюшины. Между ее листками вокруг ШМ расположена рыхлая соединительная ткань околоматочной клетчатки – параметрий. Внутрь от него расположен миометрий, наиболее толстый слой стенки матки. Слизистая образует внутренний слой ШМ. Влагалищная часть ШМ выстлана многослойным плоским эпителием, канал ШМ – цилиндрическим эпителием, область перехода одного в другой называют переходной зоной, в которой чаще всего и развивается плоскоклеточный РШМ.

Большинство опухолей ШМ локализованы в экзоцервиксе, имеют экзофитный рост и склонны переходить на своды влагалища. Эндофитный рост опухолей, чаще с вовлечением цервикального канала, более редок. Часто встречаются опухоли со смешанным видом роста. У 70–80% больных инвазивным РШМ выявляют плоскоклеточный рак, у 10–20% –

аденокарциному, у 10% – низкодифференцированный рак. Частота других злокачественных опухолей ШМ не превышает 1% [5]. В связи с тенденцией распространения РШМ по связкам следует учитывать также и их анатомию.

Анатомия матки лучше всего визуализируется на Т2-взвешенных изображениях (Т2-ВИ), на которых у молодых женщин в теле и ШМ четко дифференцируются три отдельных слоя [4].

Функциональный слой эндометрия слизистой оболочки канала ШМ имеет наиболее высокую интенсивность МР-сигнала. Переходно-соединительная зона образована базальным слоем эндометрия, волокнистой соединительной тканью цервикальной стромы и сосудистым компонентом. Фактически ее большая часть относится к внутреннему слою миометрия, прилежащему к тонкой пластинке базального слоя эндометрия, с развитой сосудистой сетью (прослойкой) между ними (эквивалент гипохогенного слоя миометрия, расположенного под эндометрием, при УЗИ) [10]. Границы между этими гистологическими структурами не удается различить даже при сверхвысоком разрешении МРТ.

Переходно-соединительная зона имеет низкий МР-сигнал на Т2-ВИ, но ее интенсивность может меняться за счет непрерывных движений миометрия, что при УЗИ оценивают как тонус матки. Частота, амплитуда

Стадии РШМ в соответствии с версией FIGO (2009 г.) [13]

| Стадия РШМ | Характеристика                                                                                                                                                                                                                           |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0          | Опухоль ограничена поверхностным слоем шейки матки (клеточная линия), <i>carcinoma in situ</i>                                                                                                                                           |
| I          | Опухоль ограничена шейкой матки                                                                                                                                                                                                          |
| IA         | Инвазивный рак, который может быть диагностирован только микроскопически                                                                                                                                                                 |
| IA1        | Глубина стромальной инвазии $\leq 3$ мм, с распространением в горизонтальном направлении $\leq 7$ мм                                                                                                                                     |
| IA2        | Стромальная инвазия $>3$ мм и $\leq 5$ мм, с максимальным распространением в горизонтальном направлении $\leq 7$ мм                                                                                                                      |
| IB         | Клинически видимые очаговые изменения, ограниченные шейкой матки, или образование, глубина инвазии и/или распространение которого не позволяют его отнести к IA стадии                                                                   |
| IB1        | Наибольший размер клинически определяемого очага $\leq 4$ см                                                                                                                                                                             |
| IB2        | Наибольший размер клинически определяемого очага $>4$ см                                                                                                                                                                                 |
| II         | Опухоль, распространяющаяся за пределы матки, но не доходящая до стенки таза или нижней трети влагалища                                                                                                                                  |
| IIA        | Опухоль без инвазии в параметральную клетчатку                                                                                                                                                                                           |
| IIA1       | Наибольший размер клинически определяемого очага $\leq 4$ см                                                                                                                                                                             |
| IIA2       | Наибольший размер клинически определяемого очага $>4$ см                                                                                                                                                                                 |
| IIB        | Опухоль с инвазией в параметральную клетчатку                                                                                                                                                                                            |
| III        | Опухоль с распространением до стенок таза, нижней трети влагалища и/или вызывающая гидронефроз или блок почки                                                                                                                            |
| IIIA       | Опухоль, распространяющаяся на нижнюю треть влагалища, но не доходящая до стенок таза                                                                                                                                                    |
| IIIB       | Опухоль, распространяющаяся до стенок таза и вызывающая гидронефроз и/или блок почки                                                                                                                                                     |
| IV         | Опухоль, распространяющаяся за пределы малого таза или прорастающая слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки (подтвержденная биопсией). <i>Наличия буллезного отека недостаточно для того, чтобы отнести опухоль к IV ст.</i> |
| IVA        | Распространение на соседние органы малого таза                                                                                                                                                                                           |
| IVB        | Распространение на отдаленные органы                                                                                                                                                                                                     |

и направление волны сокращения зависят от фазы менструального цикла и составляют в среднем 2–3 цикла в минуту: направление чаще всего от ШМ к ее дну в середине цикла и обратное – во время менструации. Эти сокращения внутреннего слоя миометрия минимальны во время лютеиновой фазы для облегчения имплантации эмбриона. Частота сокращений миометрия почти удваивается у женщин с эндометриозом или бесплодием [11]. Тонкие волнообразные движения внутреннего слоя миометрия создают «диффузную» суммационную динамическую нерезкость на T2-ВИ, не позволяющую дифференцировать отдельно слои переходо-соединительной зоны [4].

Наружный мышечный слой ШМ (более рыхлой структуры и тоньше, чем миометрий тела матки) имеет более высокий МР-сигнал относительно переходо-соединительной зоны [4, 12].

Слизистая оболочка ШМ чаще интенсивно накапливает МР-контрастное средство (МРКС)

и более отчетливо дифференцируется от гипоинтенсивной стромы при МРТ с контрастным усилением. Наружная часть стромы ШМ на границе с миометрием также более активно накапливает МРКС [4].

На T1-взвешенных изображениях (T1-ВИ) без контрастного усиления ШМ имеет вид гомогенной цилиндрической структуры изоинтенсивного сигнала без дифференцировки отдельных слоев. T1-ВИ обычно используют при поиске поражений лимфатических узлов (ЛУ), также они позволяют выявлять наличие продуктов биодеградации гемоглобина при кровоизлияниях [4]. Слизь или жидкость в цервикальном канале на T2-ВИ видны как линейные структуры более высокой интенсивности по сравнению с функциональным слоем эндометрия, а газ имеет очень низкий МР-сигнал и на T1-ВИ, и на T2-ВИ [11].

Выбор метода лечения РШМ зависит от распространенности опухолевого процесса, то есть от

стадии заболевания, которую определяют по клинической классификации Международной федерации акушеров-гинекологов FIGO (2009 г.) [13] (табл. 2). Но в нее не включены градации степеней инвазии опухоли в параметрии, распространения опухоли на стенки таза, поражения регионарных ЛУ. В результате эта классификация в 22–75% случаев не требует определения истинных размеров опухоли, хотя зависимость объема опухоли и клинического прогноза РШМ очевидна.

Определение распространенности заболевания по данным только клинического осмотра при I–II ст. РШМ приводит к ошибкам в 32%, а на III–IV ст. – в 65–90% случаев [14]. Поэтому точность определения размеров и распространенности опухолевого процесса имеет принципиальное значение для лучевых методов диагностики [15].

Для РШМ описаны варианты лимфогенного и гематогенного метастазирования. Наличие лимфо-

**МР-стадирование РШМ в соответствии с FIGO (2009 г.) на основании данных Т2-взвешенных изображений [13, 33]**

| Стадия РШМ | Характеристика                                                                                                                                                                                     |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IA         | Нет изменений                                                                                                                                                                                      |
| IB         | Опухоль в пределах шейки, гипер- или изоинтенсивного МР-сигнала по отношению к гипоинтенсивной строме шейки матки                                                                                  |
| IIA        | Опухоль инфильтрирует верхние 2/3 влагалища – потеря нормального гипоинтенсивного МР-сигнала стенок влагалища                                                                                      |
| IIB        | Инвазия параметриев – утрата (разрыв) гипоинтенсивного МР-сигнала стромы шейки матки по окружности. Сохранение целостности гипоинтенсивного МР-сигнала по окружности исключает инвазию параметриев |
| IIIA       | Распространение опухоли на нижнюю треть (н/3) влагалища – потеря нормального низкого МР-сигнала от н/3 стенок влагалища                                                                            |
| IIIB       | Распространение опухоли до стенок таза (опухоль в пределах 3 мм от внутренней запирающей, грушевидной мышц, мышцы, поднимающей задний проход и подвздошные сосуды; гидронефроз; поражение ЛУ)      |
| IVA        | Прорастание опухоли слизистой прямой кишки и/или мочевого пузыря                                                                                                                                   |
| IVB        | Отдаленные метастазы, в том числе поражение парааортальных и паховых ЛУ                                                                                                                            |

регионарного распространения прогностически неблагоприятно.

Выделяют четыре этапа лимфогенного метастазирования РШМ: I этап – параметральные, парацервикальные, наружные, внутреннее подвздошные и запирающие ЛУ; II этап – общие подвздошные и крестцовые ЛУ; III этап – поясничные ЛУ; IV этап – ЛУ средостения и шеи. Частота метастазирования в ЛУ при РШМ IA1 ст. – 1%, IA2 ст. – 5–8%, IB ст. – 15–18%, II ст. – 25–30%, III ст. – 50–60%. То есть объем лимфогенного метастазирования коррелирует со стадией РШМ по FIGO (2009 г.). При метастазах ЛУ таза можно наблюдать ретроградное поражение паховых ЛУ.

Местное распространение РШМ ведет к гематогенному метастазированию, которое чаще наблюдают в легких, печени и костях. Гематогенные метастазы РШМ без поражения ЛУ встречаются редко [5].

Рак ШМ – это единственное гинекологическое злокачественное новообразование, стадия которого до сих пор определяется по клиническим данным, хотя классификация FIGO после создания в 1985 г. претерпела множество редакций. После пересмотра и дополнения ее в 2012 г. КТ и МРТ признаны необходимыми методами при определении стадии заболевания [16].

Чувствительность и специфичность МРТ в стадировании РШМ превосходят остальные клинические и лучевые методы диагностики и составляют 90,9 и 79,0% соответственно. Эти 9,1% случаев РШМ, не выявленные при МРТ, относились к I–II ст. заболевания, протекали бессимптомно и не были диагностированы также и при клиническом обследовании [17]. На данный момент возможности МРТ не всегда позволяют визуализировать РШМ IA1–IA2 ст.

В настоящее время МРТ-стадирование рекомендовано выполнять всем пациенткам с инвазивным, морфологически верифицированным РШМ IB1–IV ст. [18]. Анализ данных МРТ позволяет заподозрить и более надежно выявить вовлечение в процесс других структур и органов малого таза, например минимальную инвазию стенки мочевого пузыря [18].

На Т2-ВИ РШМ характеризуется чаще умеренно гиперинтенсивным сигналом по отношению к гипоинтенсивной строме ШМ. У молодых женщин строма ШМ на Т2-ВИ может иметь МР-сигнал с умеренным снижением интенсивности, что может затруднять разграничение здоровой ткани и ткани, пораженной раком. Взаимосвязь МРТ-картин и стадий РШМ по FIGO (2009 г.) приведена в таблице 3.

Диагностическая точность МРТ в определении стадии инвазивного РШМ составляет 77–90%. В послеоперационном периоде МРТ способна с точностью до 70–90% определять размеры опухоли ШМ в пределах 55 мм от края резекции. МРТ также обладает высокой чувствительностью в диагностике распространения РШМ на своды влагалища (IIA ст.) – 86–93% [19]. Большие опухоли могут вызывать дополнительные трудности диагностики за счет инвагинации пораженной ШМ во влагалище, что ошибочно интерпретируется как инвазия в его своды.

У 50–60% пациенток с РШМ IIB ст. клиническая стадия заболевания оказывается завышенной из-за трудностей дифференциальной диагностики опухоли и воспалительных изменений параметриев. С этой проблемой на современном этапе МРТ справляется, но обращает на себя внимание большой разброс значений оценки эффективности метода: диагностическая точность МРТ в выявлении инвазии параметриев по одним данным составляет 88–97%, а по другим – 77–96%, чувствительность – 44–100%, специфичность – 80–97%, отрицательная предсказательная ценность – 94–100% [20, 21], в то время как оценка степени поражения параметриев является принципиальной при отборе

пациенток для радикального хирургического лечения.

При сохранении четкой демаркации опухоли – «гипоинтенсивного края» по периферии опухоли на Т2-ВИ при толщине среза 3 мм специфичность МРТ-диагностики достигает 96–98% в отношении исключения инвазии параметриев, что и позволяет в таких случаях надежно отнести РШМ к IV ст. заболевания.

Полное разрушение полосы сигнала низкой интенсивности (появление «разрыва») легко определяется при МРТ, что и обуславливает ее высокую чувствительность, но само по себе является менее специфичным признаком при стадировании РШМ – прогностическая значимость не более 50%. Даже у опухолей с инвазией на всю толщу стромы инфильтрация параметриев выявляется в 40–73% случаев. МРТ с динамическим контрастным усилением (МРТ-ДКУ) позволяет повысить точность диагностики поражения параметриев за счет различной для опухолевых и неопухолевых поражений оценки активности накопления МРКС [22] (время динамического наблюдения составляло 40–60 с, с получением отсроченных Т1-ВИ на 5-й мин).

По типу взаимоотношения изменения МР-сигнала стромы и РШМ при МРТ-ДКУ авторы распределили пациенток на шесть групп: в 1-й группе (обозначенная авторами как группа I) при МРТ-ДКУ отмечалось более интенсивное накопление МРКС опухолью в ранние фазы и относительная изоинтенсивность – в отсроченные фазы; 2-я (IIR) и 3-я (IIR0) группы – повышенное накопление МРКС стромой как в раннюю фазу, так и при отсроченном исследовании, и только при отсроченном исследовании соответственно; 4-я (IIOR) группа – пациентки без накопления МРКС в раннюю фазу и с пониженным накоплением – в отсроченную; 5-я (II0) группа – без относительно более активного накопления МРКС стромой в те-

чение всего исследования; 6-я (III) группа – с активным накоплением МРКС в раннюю фазу и стромой, и опухолью.

Ни в одном случае у пациенток 2-й и 3-й групп вовлечения параметриев не выявлено, в 1-й и 4-й группах инвазия встречалась; накопление МРКС у больных 5-й и 6-й групп было патогномичным для РШМ с инвазией в параметрии [22]. При краниокаудальном диаметре опухоли более 3 см и инвазии на глубину всей стромы ШМ по результатам измерения на Т2-ВИ при тонком сечении по короткой оси через ШМ (перпендикулярно ее каналу) точность определения инфильтрации параметриев составляет 89% [23].

Магнитно-резонансная томография обладает высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике распространения РШМ на стенки мочевого пузыря и прямой кишки – 71–100% и 88–91% соответственно, отрицательная предсказательная ценность при этом достигает 100%. Некоторые авторы оценивают возможности МРТ еще выше: точность в выявлении инвазии мочевого пузыря – 99%, чувствительность – 83%, специфичность – 99%. Для улучшения эффективности выявления инвазии в мочевой пузырь в сложных случаях показана МРТ-ДКУ [24], которая позволяет более детально оценить глубину инвазии, вовлечение стенок мочевого пузыря, так как опухоль быстрее и интенсивнее накапливает МРКС, чем мышечный слой стенки мочевого пузыря [4].

Обычные 2D Т2-ВИ, полученные с помощью импульсной последовательности спиновое эхо (fast или turbo spin echo – FSE/TSE), в сагиттальной и аксиальной плоскостях позволяют не только определить локализацию РШМ, ее размеры и глубину инвазии, но и распространение опухоли за пределы ШМ (поражение параметриев, прямой кишки и мочевого пузыря), оценить состояние стенок таза [14],

что очень важно как при хирургическом лечении, так и при планировании химиолучевой терапии [25].

Оценка размера опухоли и исключение инвазии опухоли в параметрии (основной критерий операбельности пациенток с РШМ, влияющий и на прогноз заболевания) с помощью Т2-ВИ в косоаксиальной проекции, перпендикулярной цервикальному каналу, с маленьким полем зрения (field of view – FOV) и высоким пространственным разрешением считаются принципиально важными. Показано, что с поверхностной катушкой для исследования тела аксиальные наклонные Т2-ВИ с толщиной среза 3 мм увеличивают точность оценки инвазии параметриев [23].

При выявлении РШМ очень важны сагиттальные Т2-ВИ [26]. Ротация и/или отклонение ШМ в двух плоскостях снижает точность измерений. Использование двойного наклонного угла, с разметкой по сагиттальным и корональным Т2-ВИ, позволяет получить срезы, надежно ориентированные вдоль оси ШМ, и четко визуализировать интактное «кольцо» стромы ШМ [25]. Точность Т2-ВИ составляет 83–93% при визуализации диаметра РШМ и 80–87% – при оценке инвазии в параметрии [27].

Согласно данным М.Р. Lichy et al. [28], стандартные двумерные TSE Т2-ВИ можно дополнить быстрыми 3D Т2-ВИ на основе импульсной последовательности TSE с различными углами поворота суммарного вектора намагниченности при возбуждении, что позволяет получать изображения с высоким отношением контраст/шум и низким уровнем энергии радиочастотного импульса при изотропном (1 мм и менее) пространственном разрешении в течение нескольких минут. Относительный контраст при этом аналогичен 2D TSE Т2-ВИ. Реально толщина косоаксиальных срезов при этом чаще составляет 1,5–2,0 см, а не 1 мм [29].

В литературе нет единого мнения о целесообразности использования вагинального геля при МРТ. Считается, что вагинальный гель все же может быть полезен при оценке РШМ [30]. Для проведения УЗИ около 20,0 мл геля помещают во влагалище после позиционирования пациентки на столе. Обычно такое влагалищное «контрастное средство» имеет яркий сигнал на Т2-ВИ и хорошо переносится пациентками, не вызывая какого-либо дискомфорта.

Заполнение влагалища гелем сопровождается более четкой демаркацией контуров сводов влагалища и ШМ, позволяет надежнее оценить степень вовлечения влагалища в опухолевый процесс, особенно у пациенток с экзофитной формой РШМ, при одновременном внутривенном введении МРКС.

«Расправление» свода влагалища и более надежная визуализация контуров ШМ при введении гелей компенсируется снижением относительного контраста структур влагалища и ШМ, опухоли, делает малоэффективным или даже невозможным использование диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) (diffusion weighted images – DWI).

Для более детальной визуализации стенок влагалища и проведения внутривлагалищного контрастирования могут быть использованы интравлагалищные аппликаторы, аналогичные системам доставки радиофармпрепарата в ходе брахитерапии [31]. Ценность таких манипуляций сомнительна, так как при этом возможно повреждение слизистой и возникает деформация влагалища.

При реальной необходимости проведения такого исследования более целесообразным представляется использование так называемой «эндоректальной» приемной катушки, которая легко может быть введена и во влагалище и позволит дополнительно получить более высокое пространственное разрешение в ло-

кальной области за меньшее время [32].

При РШМ морфологические и анатомические изменения часто наступают позже, чем биохимические и молекулярные перестройки. Проведение МРТ с получением ДВИ, чувствительных к трансляционному (тепловому или броуновскому) движению молекул воды, позволяет неинвазивным способом охарактеризовать биологические особенности ткани на клеточном и физиологическом уровне. ДВИ несут информацию о структуре тканей, включая плотность упаковки клеток и целостность клеточных мембран, позволяют выявлять некрозы в солидной части опухоли за счет тенденции к повышению диффузии в зоне некроза и отличать опухолевую ткань от окружающей нормальной ткани, фиброзных изменений в том числе и путем подсчета значений измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). ДВИ с построением карт ИКД обладают высокой чувствительностью (91–97%) и специфичностью (91–100%) в диагностике РШМ. ИКД позволяет предположить гистологический вариант и степень дифференцировки РШМ, а также оценить эффективность лечения. При влагалищном варианте РШМ ДВИ используют для дифференцировки опухолевой и нормальной ткани. Средний уровень ИКД при РШМ значительно ниже, чем в нормальной ШМ, что, возможно, обусловлено повышением клеточной плотности в первичном очаге [33]. Диффузия при РШМ небольших размеров в среднем часто меньше, чем в крупных опухолях ШМ, за счет зон некроза и распада.

В настоящее время ДВИ имеют небольшую значимость при стадировании РШМ, но используются и при локализованных небольших опухолях ШМ в сочетании с Т2-ВИ. Утверждается, что значения ИКД при РШМ ( $0,757\text{--}1,11 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ) достоверно существенно ниже, чем для нормальной ШМ ( $1,33\text{--}2,09 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ) [34], это позволяет

использовать их в диагностике и стадировании РШМ [35]. В то же время пороговые параметры ДВИ с ИКД, патогномичные для опухолевой ткани, четко не определены. ДВИ также используют для прогнозирования и мониторинга раннего ответа опухоли на химиолучевую терапию (ХЛТ) в процессе лечения РШМ [36, 37]. Анализ любых ДВИ с картами ИКД всегда необходимо проводить совместно с Т2-ВИ.

В соответствии с последними рекомендациями по лечению местнораспространенного РШМ в настоящее время комбинированная методика ХЛТ с цисплатином считается «золотым стандартом» терапии РШМ и наиболее широко внедрена в клиническую практику [37]. Если удастся спрогнозировать неэффективность ХЛТ, то окажется возможным своевременное изменение стратегии лечения и уменьшение риска развития большей части осложнений ХЛТ. Кроме того, стратификация группы повышенного риска в отношении рецидива РШМ до начала ХЛТ позволит скорректировать кратность и сроки обследования при динамическом наблюдении, оптимально подобрать методы клинического и инструментального исследований. При неэффективности ХЛТ дальнейшие альтернативы лечения ограничены. Важными прогностическими факторами РШМ оказываются стадия, диаметр и гистологический тип первичной опухоли, наличие метастазов в ЛУ.

Изучение при лучевой диагностике только морфологических характеристик опухолей как параметра раннего опухолевого ответа на лечение, включая РШМ, малоэффективно, так как ведущими являются биохимические и биофизические процессы, часто проявляющиеся раньше, чем морфоанатомические изменения. Была показана возможность использования ДВИ с ИКД в качестве значимого биомаркера для оценки и мониторинга раннего ответа на ХЛТ [37].

Несмотря на то что показатель ИКД до начала лечения может служить реальным прогностическим фактором ответа опухоли на ХЛТ, этот вопрос по-прежнему остается дискуссионным. В исследовании Y. Liu et al. (2009 г.) сообщалось, что средний показатель ИКД в опухоли до проведенного лечения у больных с частичным ответом на ХЛТ был значительно выше по сравнению с пациентками с полным ответом на лечение: полную регрессию РШМ наблюдали при исходном среднем значении ИКД  $0,80 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ , частичную регрессию опухоли – при ИКД  $0,93 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  ( $p=0,005$ ). Отметим, что аналогичную корреляцию между высоким ИКД до начала лечения и неблагоприятным прогнозом выявляют при изучении метастатических опухолей печени [38]. В других исследованиях значение ИКД в опухоли до начала лечения не имело достоверной корреляции с ответом после ХЛТ, а статистически значимой оказалась взаимосвязь между ответом на лечение и уровнем ИКД в середине ХЛТ и его динамическими изменениями в процессе лечения [15]. Была также показана прогностическая корреляционная зависимость между значениями ИКД до и после лечения и выживаемостью [39], выявлена тенденция к уменьшению безрецидивной выживаемости с увеличением гидростатического интерстициального давления опухоли.

Странно, но большинством исследователей полностью игнорируется факт воздействия на ИКД повышенного содержания белков и пептидов в опухоли, взаимодействие с которыми значительно влияет на трансляционную подвижность молекул воды, а также утверждается, что средний показатель ИКД в опухоли с большей вероятностью определяется плотностью упаковки клеток, а не некротической фракцией опухоли.

В то же время опухоли с некрозом находятся в состоянии

гипоксии и слабо кровоснабжаются, что снижает их чувствительность к ХЛТ. В результате некротически измененные опухоли больше склонны к прогрессированию за счет менее эффективного воздействия ХЛТ. Зоны некрозов с высоким ИКД в неоднородной по структуре опухоли являются фактором неблагоприятного прогноза для пациенток с РШМ, получающих ХЛТ: высокий ИКД ( $\text{более } 0,936 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ) ассоциировался с меньшей продолжительностью ремиссии. Эти результаты сопоставимы с данными других авторов [39, 40].

При влагалищном варианте РШМ безрецидивная выживаемость у пациенток с низким ИКД меньше, чем с высоким [41]. Но в другом проспективном исследовании, включавшем 20 пациенток с таким же вариантом РШМ, подвергнутых ХЛТ [39], достоверной связи между безрецидивной выживаемостью и значением ИКД выявлено не было. Вероятнее всего, ИКД постоянно меняется как в процессе лечения, так и в посттерапевтическом периоде, что не позволяет надежно выделить однозначную взаимосвязь эффективности лечения и значений ИКД, полученных в разные фазы развития опухоли и на разных этапах патоморфоза. Для более точного прогноза целесообразно использование комплекса методик МРТ, включая ДВИ с ИКД.

Использование методик динамического контрастного усиления в ходе МРТ при РШМ прежде всего эффективно для проведения дифференциальной диагностики между рецидивной опухолью и послеоперационными фиброзными изменениями [4].

Для аденокарциномы характерно быстрое и раннее накопление МРКС: на 30-й с после введения определяется его равномерное и интенсивное накопление во всем объеме опухоли. В венозную фазу на 50–70-й с следует быстрое вымывание МРКС, поэтому в отсроченную фазу к 3-й мин аденокарцинома определяется

как участок с нечеткими контурами, гипointенсивный по отношению к яркой строме (за счет контрастного агента) [42]. В случае ранних фиброзных послеоперационных и постлучевых изменений рубцовая ткань будет так же активно накапливать МРКС, но без ускоренного вымывания в отсроченную фазу. Гиперинтенсивный участок фиброзных изменений может сливаться с накопившейся МРКС стромой [42].

Анализ данных МРТ-ДКУ позволяет уточнить размеры и глубину инвазии опухоли в строму ШМ, в том числе выявлять опухоли небольшого размера, которые трудно обнаружить на Т2-ВИ, с глубиной инвазии до 3,1–5,0 мм (чувствительность Т1-ВИ МРТ-ДКУ составляет 92%, а нативных Т2-ВИ – 23%), а также дифференцировать рецидивные опухоли и постлучевой фиброз [43]. Первые выявляются как гиперваскуляризированные участки в раннюю артериальную фазу у пациентов с нарушением периферо-соединительной зоны и аденомиозом [25]. Патогномоничные признаки накопления МРКС при РШМ четко не определены. Временное разрешение МРТ-ДКУ, по данным разных авторов, находится в диапазоне от 20 до 30 с, и даже 60 с; скорость внутривенного введения МРКС колеблется от 2 до 3 мл/с. При МРТ-ДКУ оптимальны сагиттальные и косые аксиальные 3D Т1-ВИ в импульсной последовательности градиентного эхо с подавлением сигнала от жировой ткани [25].

Использование МРТ-ДКУ демонстрирует эффективность при выявлении небольших опухолей, хотя и не имеет особой ценности в оценке инвазии РШМ в параметрии [42]. В случаях с непоказательными результатами биопсии сагиттальные Т2-ВИ и Т1-ВИ МРТ-ДКУ позволили с точностью 60–80% поставить правильный диагноз [44].

Морфологическим субстратом, обеспечивающим положительный эффект при МРТ-ДКУ,

служит опухолевый неоангиогенез (большое число диспластичных сосудов с повышенной проницаемостью сосудистой стенки). Возникающая опухолевая гипоксия является значимым прогностическим фактором РШМ, так как неэффективность локального лучевого воздействия, высокая частота возникновения локального рецидива и отдаленных метастазов связаны как раз с низким содержанием кислорода и нарастающей гипоксией первичной опухоли [45].

Выявлена корреляция между фармакокинетическими параметрами взаимодействия МРКС и опухолевой ткани и клиническим исходом ХЛТ [46]. Даже построение простых карт распределения основных кинетических параметров перфузии опухоли позволило сделать более точные прогнозы лечения и заранее предсказать снижение эффективности воздействия, своевременно скорректировать лечение [47]. При этом имеет значение вид МРКС: исследование T. Hompland et al. (2012 г.) показало, что использование при МРТ-ДКУ гадометинола (Vistarem; Guerbet, France) с более крупной молекулой весом 6,5 кДа дает более точные результаты по сравнению с применением традиционных коммерческих МР-контрастных средств, в частности Gd-DTPA (Gd-ДТПА или гадопентеновая кислота, Magnevist; Bayer, Germany) с молекулой весом 0,55 кДа [48].

Наличие метастазов в ЛУ не влияет на стадию РШМ по FIGO (2009 г.), но обладает высокой прогностической ценностью и определяет выбор дальнейшей тактики лечения [27]. Риск поражения ЛУ растет с увеличением размера опухоли, глубины стромальной инвазии, степени инфильтрации параметриев и вовлеченностью в процесс путей оттока лимфы.

Первой группой ЛУ, вовлекаемых в метастатический процесс при РШМ, оказываются ЛУ параметриев, размер которых по короткой оси увеличивается до

5 мм и более; затем поражаются тазовые и парааортальные ЛУ, их поперечный размер становится более 8–10 мм. Далее лимфогенное метастазирование идет тремя основными путями: наружные и внутренние подвздошные ЛУ, гипогастральные ЛУ и ЛУ вдоль маточно-крестцовых связок. Перечисленные группы дренируются в парааортальные ЛУ с соответствующим последовательным распространением метастазов [49]. Пятилетняя выживаемость пациенток с раком шейки матки при неизмененных ЛУ составляет 67–92%, в то время как наличие метастазов в ЛУ снижает этот показатель до 39–54%.

Размер ЛУ используют в лучевой диагностике в качестве основного критерия поражения метастазами, так как этот параметр наиболее доступен и очевиден, что и становится источником ошибок в дифференциальной диагностике лимфогенного метастазирования и лимфаденопатий при нормальных размерах ЛУ.

Неровные контуры, наличие центрального некроза с неомогенным характером накопления МРКС позволяют более уверенно говорить о метастазах в ЛУ [16, 50], но КТ и МРТ с внутривенным введением водорастворимых контрастных средств недостаточны для дифференциальной диагностики лимфаденопатий (других реактивных изменений ЛУ) от злокачественной инфильтрации и не дают возможности даже предположить наличие микрометастазов в ЛУ нормального размера.

Нет пока и однозначного мнения относительно эффективности ДВИ с ИКД в оценке состояния ЛУ. Только применение частиц суперпарамагнитного оксида железа при подсчете количества пораженных метастазами ЛУ позволило повысить чувствительность с 29 до 82–93%, а при подсчете относительно общего числа пациентов – с 27 до 91–100% [51]. Так как методы лучевой диагностики не позволяют надежно исключить метастазы в ЛУ, лимфо-

диссекция с последующим гистологическим исследованием остается обязательной процедурой при хирургическом лечении РШМ [52].

После хирургического лечения динамическое наблюдение пациенток пока проводят клинически, без применения методов лучевой диагностики, хотя известно, что у 2/3 пациенток с инвазивным РШМ заболевание прогрессирует в течение 2 лет после завершения лечения, а к 5 годам такие пациентки составляют 90%. В последнее время после ХЛТ все шире стали применять МРТ и КТ, гибридные ПЭТ-технологии. Часто КТ- и МРТ-контроль проводят уже после попытки лечения клинически выявленного рецидива, хотя эти методы позволяют надежнее выявить рецидив РШМ на фоне послеоперационных и постлучевых изменений и определить его курбельность.

Большинство рецидивов после хирургического лечения или ХЛТ видны на нативных Т2-ВИ с высокой чувствительностью (90–91%), но низкой специфичностью (22–38%). В течение первых нескольких месяцев после лечения наблюдаются расширение цервикального канала, высокий сигнал стромы шейки матки за счет реактивного отека и воспаления [53], раннего фиброза с обильной грануляцией, имитирующих остаточную или рецидивную опухоль.

Попытка изолированного использования метода МРТ не позволяет решить проблему диагностики рецидива РШМ: отрицательное прогностическое значение на основе анализа только Т2-ВИ достигает 95%. На рецидив РШМ более надежно указывают: 1) умеренно- или гиперинтенсивный сигнал на Т2-ВИ на фоне гипоинтенсивной фиброзной ткани; 2) высокий МР-сигнал на ДВИ с высоким значением b-фактора и низкое значение ИКД [54]. Добавление к этому комплексу МРТ-ДКУ позволит оценить состояние опухолевого

ангиогенеза в области лечения, предположительно оценить степень гипоксии.

Таким образом, среди безопасных неионизирующих методов лучевой диагностики РШМ МРТ с одновременным комплексным применением Т2-ВИ с высоким разрешением, ДВИ с построением карт ИКД и МРТ-ДКУ (в исследованиях рака предстательной железы эти методы принято называть мультипараметрической МРТ) [55], возможно, позволит улучшить диагностическую эффективность как первичного выявления РШМ, так и прогрессирования заболевания после терапии, со своевременной коррекцией процесса лечения, а также точнее прогнозировать возможные результаты проведенных манипуляций.

## Литература

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 г. М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена; 2011.
2. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J. Clin.* 2013; 63 (1): 11–30.
3. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы. *Онкогинекология*. 2012 (1): 18–23.
4. Труфанов В.Г., Панов В.О. Руководство по лучевой диагностике в гинекологии. СПб: ЭЛБИ-СПб; 2008: 590–2, 616.
5. Давыдов М.И., Кузнецов В.В., Нечушкина М.В. Лекции по онкогинекологии. М.: МЕДпресс-информ; 2009: 20–1, 33.
6. Палийчук О.В., Полищук Л.З. Роль инфекционных факторов в этиологии и патогенезе интраэпителиальной неоплазии и рака шейки матки. *Репродуктивное здоровье женщины*. 2007; 32 (3): 10–6.
7. Полонская Н.Ю., Юрасова И.В., Сокольская Т.Ю. Преимущества и эффективность стандартизации цитологических исследований в гинекологии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2004; 1 (11): 47–50.
8. Hopman A.H., Smedts F., Dignef W., Ummelen M., Sonke G., Mravunac M., Vooijs G.P., Speel E.J., Ramaekers F.C. Transition of high-grade cervical intraepithelial neoplasia to micro-invasive carcinoma is characterized by integration of HPV 16/18 and numerical chromosome abnormalities. *J. Pathol.* 2004; 202 (1): 23–33.
9. Petsuksiri J., Jaishuen A., Pattaranutaporn P., Chansilpa Y. Advanced imaging applications for locally advanced cervical cancer. *Asian Pacific J. Cancer Prevention*. 2012; 13 (5): 1713–8.
10. Макаров И.О., Овсянникова Т.В., Шеманаева Т.В., Боровкова Е.И., Куликов И.А., Гурьев Т.Д. 3D УЗИ в норме и при изменениях шейки матки. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2013; 7 (2): 23–6.
11. Адамян Л.В., Демидов В.Н., Гус А.И., Обельчак И.С. Лучевая диагностика и терапия в акушерстве и гинекологии: Национальное руководство. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2012.
12. Рогожин В.И. МРТ в гинекологической практике. *Russian electronic journal of radiology*. 2012; 2 (3): 27–40.
13. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2009; 105 (2): 103–4.
14. Liyanage S.H., Roberts C.A., Rockall A.G. MRI and PET scans for primary staging and detection of cervical cancer recurrence. *Womens Health (Lond Engl)*. 2010; 6 (2): 251–69.
15. Kim H.S., Kim C.K., Park B.K., Huh S.J., Kim B. Evaluation of therapeutic response to concurrent chemoradiotherapy in patients with cervical cancer using diffusion-weighted MR imaging. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2013; 37 (1): 187–93.
16. Freeman S.J., Aly A.M., Kataoka M.Y., Addley H.C., Reinhold C., Sala E. The revised FIGO staging system for uterine malignancies: implications for MR imaging. *Radiographics*. 2012; 32 (6): 1805–27.
17. Kraljevic Z., Viskovic K., Ledinsky M., Zdravec D., Grbavac I., Bilandzija M. et al. Primary uterine cervical cancer: correlation of preoperative magnetic resonance imaging and clinical staging (FIGO) with histopathology findings. *Coll. Antropol.* 2013; 37 (2): 561–8.
18. Dhoot N.M., Kumar V., Shingare A., Katak A.C., Barmon D., Bhuyan U. Evaluation of carcinoma cervix using magnetic resonance imaging: correlation with clinical FIGO staging and impact on management. *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* 2012; 56 (1): 58–65.
19. Hricak H., Lacey C.G., Sandles L.G., Chang Y.C., Winkler M.L., Stern J.L. Invasive cervical carcinoma: comparison of MR imaging and surgical findings. *Radiology*. 1988; 166 (3): 623–31.
20. Lam W.W., So N.M., Yang W.T., Metreweli C. Detection of parametrial invasion in cervical carcinoma: role of short tau inversion recovery sequence. *Clin. Radiol.* 2000; 55 (9): 702–7.
21. Chung H.H., Kang S.B., Cho J.Y., Kim J.W., Park N.H., Song Y.S. et al. Can preoperative MRI accurately evaluate nodal and parametrial invasion in early stage cervical cancer? *Jpn J. Clin. Oncol.* 2007; 37 (5): 370–5.
22. Iwata S., Joja I., Okuno K., Miyagi Y., Sakaguchi Y., Kudo T., Hiraki Y. Cervical carcinoma with full-thickness stromal invasion: efficacy of dynamic MR imaging in the assessment of parametrial involvement. *Radiat. Med.* 2002; 20 (5): 247–55.
23. Shiraiwa M., Joja I., Asakawa T., Okuno K., Shibutani O., Akamatsu N. et al. Cervical carcinoma: efficacy of thin-section oblique axial T2-weighted images for evaluating parametrial invasion. *Abdom. Imaging*. 1999; 24 (5): 514–9.
24. Hawighorst H., Knapstein P.G., Weikel W., Knopp M.V., Schaefer U., Brix G. et al. Cervical carcinoma: comparison of standard and pharmacokinetic MR imaging. *Radiology*. 1996; 201 (2): 531–9.
25. Earnst G.M., Kaur H., Choi H., Ernst R.D., Klopp A.H., Boonsirikamchai P. et al. Optimization of MR imaging for pretreatment evaluation of patients with endometrial and cervical cancer. *Radiographics*. 2014; 34 (4): 1082–98.
26. Sala E., Rockall A.G., Freeman S.J., Mitchell D.G., Reinhold C. The added role of MR imaging in treatment stratification of patients with gynecologic malignancies: what the radiologist needs to know. *Radiology*. 2013; 266 (3): 717–40.
27. Balleyguier C., Sala E., Da Cunha T., Bergman A., Brkljacic B., Danza F. et al. Staging of uterine

- cervical cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur. Radiol.* 2011; 21 (5): 1102–10.
28. Lichy M.P., Wietek B.M., Mugler J.P., 3rd, Horger W., Menzel M.I., Anastasiadis A. et al. Magnetic resonance imaging of the body trunk using a single-slab, 3-dimensional, T2-weighted turbo-spin-echo sequence with high sampling efficiency (SPACE) for high spatial resolution imaging: initial clinical experiences. *Invest. Radiol.* 2005; 40 (12): 754–60.
  29. Proscia N., Jaffe T.A., Neville A.M., Wang C.L., Dale B.M., Merkle E.M. MRI of the pelvis in women: 3D versus 2D T2-weighted technique. *Am. J. Roentgenol.* 2010; 195 (1): 254–9.
  30. Bhosale P., Peungjesada S., Devine C., Balachandran A., Iyer R. Role of magnetic resonance imaging as an adjunct to clinical staging in cervical carcinoma. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2010; 34 (6): 855–64.
  31. Wootton J.H., Hsu I.C., Diederich C.J. Endocervical ultrasound applicator for integrated hyperthermia and HDR brachytherapy in the treatment of locally advanced cervical carcinoma. *Med. Phys.* 2011; 38 (2): 598–611.
  32. Аксенова С.В., Нуднов Н.В., Крейнина Ю.М. Магнитно-резонансная томография как метод диагностики и мониторинга больных гинекологическим раком с опухолевым поражением влагалища. В кн: Конгресс РАР 2014. М.: Человек и его здоровье; 2014: 70–1.
  33. Payne G.S., Schmidt M., Morgan V.A., Giles S., Bridges J., Ind T., DeSouza N.M. Evaluation of magnetic resonance diffusion and spectroscopy measurements as predictive biomarkers in stage 1 cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2010; 116 (2): 246–52.
  34. Chen J., Zhang Y., Liang B., Yang Z. The utility of diffusion-weighted MR imaging in cervical cancer. *Eur. J. Radiol.* 2010; 74 (3): e101–6.
  35. Levy A., Medjhouli A., Caramella C., Zareski E., Berges O., Chargari C. et al. Interest of diffusion-weighted echo-planar MR imaging and apparent diffusion coefficient mapping in gynecological malignancies: a review. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2011; 33 (5): 1020–7.
  36. Harry V.N., Semple S.I., Parkin D.E., Gilbert F.J. Use of new imaging techniques to predict tumour response to therapy. *Lancet. Oncol.* 2010; 11 (1): 92–102.
  37. Thoeny H.C., Ross B.D. Predicting and monitoring cancer treatment response with diffusion-weighted MRI. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2010; 32 (1): 2–16.
  38. Koh D.M., Collins D.J. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *Am. J. Roentgenol.* 2007; 188 (6): 1622–35.
  39. Somoye G., Harry V., Semple S., Plataniotis G., Scott N., Gilbert F.J., Parkin D. Early diffusion weighted magnetic resonance imaging can predict survival in women with locally advanced cancer of the cervix treated with combined chemo-radiation. *Eur. Radiol.* 2012; 22 (11): 2319–27.
  40. Zhang Y., Chen J.Y., Xie C.M., Mo Y.X., Liu X.W., Liu Y., Wu P.H. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for prediction of response of advanced cervical cancer to chemoradiation. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2011; 35 (1): 102–7.
  41. Nakamura K., Joja I., Nagasaka T., Fukushima C., Kusumoto T., Seki N. et al. The mean apparent diffusion coefficient value (ADCmean) on primary cervical cancer is a predictive marker for disease recurrence. *Gynecol. Oncol.* 2012; 127 (3): 478–83.
  42. Noel P., Dube M., Plante M., St-Laurent G. Early cervical carcinoma and fertility-sparing treatment options: MR imaging as a tool in patient selection and a follow-up modality. *Radiographics.* 2014; 34 (4): 1099–119.
  43. Hricak H.S., Swift P.S., Campos Z., Quivey J.M., Gildengorin V., Goranson H. Irradiation of the cervix uteri: value of unenhanced and contrast-enhanced MR imaging. *Radiology.* 1993; 2 (189): 381–8.
  44. He H., Bhosale P., Wei W., Ramalingam P., Iyer R. MRI is highly specific in determining primary cervical versus endometrial cancer when biopsy results are inconclusive. *Clin. Radiol.* 2013; 68 (11): 1107–13.
  45. Ellingsen C., Hompland T., Galappathi K., Mathiesen B., Rofstad E.K. DCE-MRI of the hypoxic fraction, radioresponsiveness, and metastatic propensity of cervical carcinoma xenografts. *Radiother. Oncol.* 2014; 110 (2): 335–41.
  46. Andersen E.K., Hole K.H., Lund K.V., Sundfor K., Kristensen G.B., Lyng H., Malinen E. Pharmacokinetic parameters derived from dynamic contrast enhanced MRI of cervical cancers predict chemoradiotherapy outcome. *Radiother. Oncol.* 2013; 107 (1): 117–22.
  47. Halle C., Andersen E., Lando M., Aarnes E.K., Hasvold G., Holden M. et al. Hypoxia-induced gene expression in chemoradioresistant cervical cancer revealed by dynamic contrast-enhanced MRI. *Cancer Res.* 2012; 72 (20): 5285–95.
  48. Hompland T., Ellingsen C., Rofstad E.K. Preclinical evaluation of Gd-DTPA and gadomelitol as contrast agents in DCE-MRI of cervical carcinoma interstitial fluid pressure. *BMC Cancer.* 2012; 12: 544.
  49. Kaur H., Silverman P.M., Iyer R.B., Verschraegen C.F., Eifel P.J., Charnsangavej C. Diagnosis, staging, and surveillance of cervical carcinoma. *Am. J. Roentgenol.* 2003; 180 (6): 1621–31.
  50. Kaur H., Choi H., You Y.N., Rauch G.M., Jensen C.T., Hou P. et al. MR imaging for preoperative evaluation of primary rectal cancer: practical considerations. *RadioGraphics.* 2012; 32 (2): 389–409.
  51. Rockall A.G., Sohaib S.A., Harisinghani M.G., Babar S.A., Singh N., Jeyarajah A.R. et al. Diagnostic performance of nanoparticle-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of lymph node metastases in patients with endometrial and cervical cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (12): 2813–21.
  52. Klerkx W.M., Veldhuis W.B., Spijkerboer A.M., van den Bosch M.A., Mali W.P., Heintz A.P. et al. The value of 3.0 Tesla diffusion-weighted MRI for pelvic nodal staging in patients with early stage cervical cancer. *Eur. J. Cancer.* 2012; 48 (18): 3414–21.
  53. Шостка К.Г., Павленко А.Н., Фокина А.В., Кашина Н.О., Роман Л.Д. Непосредственные и отдаленные результаты лечения после тазовых экзиспераций при местно-распространенном раке шейки матки. *Вопросы онкологии.* 2014; 60 (3): 319–22.
  54. Padhani A.R., Liu G., Koh D.M., Chenevert T.L., Thoeny H.C., Takahara T. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia.* 2009; 11 (2): 102–25.

55. Daar D.F., Bemardo M., Bernar-do M.F., Choyke P.L., McKin-ney Y.M. et al. Prostate multipara-meter MR imaging. *Radiol. Technol.* 2011; 6 (82): 563–8.

## References

- Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Status of cancer care in Russia in 2010. Moscow; 2011 (in Russian).
- Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J. Clin.* 2013; 63 (1): 11–30.
- Axel' E.M. Statistic of malignance gynecologic tumors. *Onkoginekologiya.* 2012 (1): 18–23 (in Russian).
- Trufanov V.G., Panov V.O. Hand-book of radiation diagnostic in gynecology. St. Petersburg: ELBI-SPb; 2008: 590–2, 616 (in Russian).
- Davydov M.I., Kuznetsov V.V., Nechushkina M.V. Lectons of onco-gynecology. Moscow: MEDpress-inform; 2009: 20–1, 33 (in Russian).
- Paliychuk O.V., Polishchuk L.Z. The role of infection in etiology and pathogenesis of cervical intraepithelial neoplasms and cervical cancer. *Reproduktivnoe zdorov'e zhen-shchiny.* 2007; 32 (3): 10–6 (in Russian).
- Polonskaya N.Yu., Yurasova I.V., Sokol'skaya T.Yu. Benefits and efficacy of standardization of cythology methods in gynecology. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2004; 1 (11): 47–50 (in Russian).
- Hopman A.H., Smedts F., Dignef W., Ummelen M., Sonke G., Mravunac M., Vooijs G.P., Speel E.J., Ramaekers F.C. Transition of high-grade cervical intraepithelial neoplasia to micro-invasive carcinoma is characterized by integration of HPV 16/18 and numerical chromosome abnormalities. *J. Pathol.* 2004; 202 (1): 23–33.
- Petsuksiri J., Jaishuen A., Pattaranutaporn P., Chansilpa Y. Advanced imaging applications for locally advanced cervical cancer. *Asian Pacific J. Cancer Prevention.* 2012; 13 (5): 1713–8.
- Makarov I.O., Ovsyannikova T.V., Shemanaeva T.V., Borovkova E.I., Kulikov I.A., Guriev T.D. 3D US in normal and abnormal cervix. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya.* 2013; 7 (2): 23–6 (in Russian).
- Adamyan L.V., Demidov V.N., Gus A.I., Obel'chak I.S. Handbook of radiation diagnostic and therapy in obstetrics and gynecology. Moscow: GEOTAR-Media; 2012 (in Russian).
- Rogozhin V.I. MRT in gynecologic practice. *Russian electronic journal of radiology.* 2012; 2 (3): 27–40 (in Russian).
- Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2009; 105 (2): 103–4.
- Liyanage S.H., Roberts C.A., Rockall A.G. MRI and PET scans for primary staging and detection of cervical cancer recurrence. *Womens Health (Lond Engl).* 2010; 6 (2): 251–69.
- Kim H.S., Kim C.K., Park B.K., Huh S.J., Kim B. Evaluation of therapeutic response to concurrent chemoradiotherapy in patients with cervical cancer using diffusion-weighted MR imaging. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2013; 37 (1): 187–93.
- Freeman S.J., Aly A.M., Kataoka M.Y., Addley H.C., Reinhold C., Sala E. The revised FIGO staging system for uterine malignancies: implications for MR imaging. *Radiographics.* 2012; 32 (6): 1805–27.
- Kraljevic Z., Viskovic K., Ledinsky M., Zdravec D., Grbavac I., Bilandzija M. et al. Primary uterine cervical cancer: correlation of preoperative magnetic resonance imaging and clinical staging (FIGO) with histopathology findings. *Coll. Antropol.* 2013; 37 (2): 561–8.
- Dhoot N.M., Kumar V., Shingare A., Kataki A.C., Barmon D., Bhuyan U. Evaluation of carcinoma cervix using magnetic resonance imaging: correlation with clinical FIGO staging and impact on management. *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* 2012; 56 (1): 58–65.
- Hricak H., Lacey C.G., Sandles L.G., Chang Y.C., Winkler M.L., Stern J.L. Invasive cervical carcinoma: comparison of MR imaging and surgical findings. *Radiology.* 1988; 166 (3): 623–31.
- Lam W.W., So N.M., Yang W.T., Metreweli C. Detection of parametrial invasion in cervical carcinoma: role of short tau inversion recovery sequence. *Clin. Radiol.* 2000; 55 (9): 702–7.
- Chung H.H., Kang S.B., Cho J.Y., Kim J.W., Park N.H., Song Y.S. et al. Can preoperative MRI accurately evaluate nodal and parametrial invasion in early stage cervical cancer? *Jpn J. Clin. Oncol.* 2007; 37 (5): 370–5.
- Iwata S., Joja I., Okuno K., Miyagi Y., Sakaguchi Y., Kudo T., Hiraki Y. Cervical carcinoma with full-thickness stromal invasion: efficacy of dynamic MR imaging in the assessment of parametrial involvement. *Radiat. Med.* 2002; 20 (5): 247–55.
- Shiraiwa M., Joja I., Asakawa T., Okuno K., Shibutani O., Akamatsu N. et al. Cervical carcinoma: efficacy of thin-section oblique axial T2-weighted images for evaluating parametrial invasion. *Abdom. Imaging.* 1999; 24 (5): 514–9.
- Hawighorst H., Knapstein P.G., Weikel W., Knopp M.V., Schaeffer U., Brix G. et al. Cervical carcinoma: comparison of standard and pharmacokinetic MR imaging. *Radiology.* 1996; 201 (2): 531–9.
- Rauch G.M., Kaur H., Choi H., Ernst R.D., Klopp A.H., Boonsirikamchai P. et al. Optimization of MR imaging for pretreatment evaluation of patients with endometrial and cervical cancer. *Radiographics.* 2014; 34 (4): 1082–98.
- Sala E., Rockall A.G., Freeman S.J., Mitchell D.G., Reinhold C. The added role of MR imaging in treatment stratification of patients with gynecologic malignancies: what the radiologist needs to know. *Radiology.* 2013; 266 (3): 717–40.
- Balleyguier C., Sala E., Da Cunha T., Bergman A., Brkljacic B., Danza F. et al. Staging of uterine cervical cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur. Radiol.* 2011; 21 (5): 1102–10.
- Lichy M.P., Wietek B.M., Mugler J.P., 3rd, Horger W., Menzel M.I., Anastasiadis A. et al. Magnetic resonance imaging of the body trunk using a single-slab, 3-dimensional, T2-weighted turbo-spin-echo sequence with high sampling efficiency (SPACE) for high spatial resolution imaging: initial clinical experiences. *Invest. Radiol.* 2005; 40 (12): 754–60.
- Proscia N., Jaffe T.A., Neville A.M., Wang C.L., Dale B.M., Merkle E.M. MRI of the pelvis in women: 3D versus 2D T2-weighted technique. *Am. J. Roentgenol.* 2010; 195 (1): 254–9.
- Bhosale P., Peungjesada S., Devine C., Balachandran A., Iyer R.

- Role of magnetic resonance imaging as an adjunct to clinical staging in cervical carcinoma. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2010; 34 (6): 855–64.
31. Wootton J.H., Hsu I.C., Diedrich C.J. Endocervical ultrasound applicator for integrated hyperthermia and HDR brachytherapy in the treatment of locally advanced cervical carcinoma. *Med. Phys.* 2011; 38 (2): 598–611.
  32. Aksenova S.V., Nudnov N.V., Kreytnina Yu.M. Magnetic-resonance tomography as a method of diagnostic and monitoring oncogynecologic patients with vagina tumors. In: Congress RAR 2014. Moscow: Chelovek i ego zdorov'e; 2014: 70–1 (in Russian).
  33. Payne G.S., Schmidt M., Morgan V.A., Giles S., Bridges J., Ind T., DeSouza N.M. Evaluation of magnetic resonance diffusion and spectroscopy measurements as predictive biomarkers in stage 1 cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2010; 116 (2): 246–52.
  34. Chen J., Zhang Y., Liang B., Yang Z. The utility of diffusion-weighted MR imaging in cervical cancer. *Eur. J. Radiol.* 2010; 74 (3): e101–6.
  35. Levy A., Medjhouli A., Caramella C., Zareski E., Berges O., Chargari C. et al. Interest of diffusion-weighted echo-planar MR imaging and apparent diffusion coefficient mapping in gynecological malignancies: a review. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2011; 33 (5): 1020–7.
  36. Harry V.N., Semple S.I., Parkin D.E., Gilbert F.J. Use of new imaging techniques to predict tumour response to therapy. *Lancet. Oncol.* 2010; 11 (1): 92–102.
  37. Thoeny H.C., Ross B.D. Predicting and monitoring cancer treatment response with diffusion-weighted MRI. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2010; 32 (1): 2–16.
  38. Koh D.M., Collins D.J. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *Am. J. Roentgenol.* 2007; 188 (6): 1622–35.
  39. Somoye G., Harry V., Semple S., Plataniotis G., Scott N., Gilbert F.J., Parkin D. Early diffusion weighted magnetic resonance imaging can predict survival in women with locally advanced cancer of the cervix treated with combined chemo-radiation. *Eur. Radiol.* 2012; 22 (11): 2319–27.
  40. Zhang Y., Chen J.Y., Xie C.M., Mo Y.X., Liu X.W., Liu Y., Wu P.H. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for prediction of response of advanced cervical cancer to chemoradiation. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2011; 35 (1): 102–7.
  41. Nakamura K., Joja I., Nagasaka T., Fukushima C., Kusumoto T., Seki N. et al. The mean apparent diffusion coefficient value (ADCmean) on primary cervical cancer is a predictive marker for disease recurrence. *Gynecol. Oncol.* 2012; 127 (3): 478–83.
  42. Noel P., Dube M., Plante M., St-Laurent G. Early cervical carcinoma and fertility-sparing treatment options: MR imaging as a tool in patient selection and a follow-up modality. *Radiographics.* 2014; 34 (4): 1099–119.
  43. Hricak H.S., Swift P.S., Campos Z., Quivey J.M., Gildengorin V., Goranson H. Irradiation of the cervix uteri: value of unenhanced and contrast-enhanced MR imaging. *Radiology.* 1993; 2 (189): 381–8.
  44. He H., Bhosale P., Wei W., Ramalingam P., Iyer R. MRI is highly specific in determining primary cervical versus endometrial cancer when biopsy results are inconclusive. *Clin. Radiol.* 2013; 68 (11): 1107–13.
  45. Ellingsen C., Hompland T., Galappathi K., Mathiesen B., Rofstad E.K. DCE-MRI of the hypoxic fraction, radioresponsiveness, and metastatic propensity of cervical carcinoma xenografts. *Radiother. Oncol.* 2014; 110 (2): 335–41.
  46. Andersen E.K., Hole K.H., Lund K.V., Sundfor K., Kristensen G.B., Lyng H., Malinen E. Pharmacokinetic parameters derived from dynamic contrast enhanced MRI of cervical cancers predict chemoradiotherapy outcome. *Radiother. Oncol.* 2013; 107 (1): 117–22.
  47. Halle C., Andersen E., Lando M., Aarnes E.K., Hasvold G., Holden M. et al. Hypoxia-induced gene expression in chemoradioresistant cervical cancer revealed by dynamic contrast-enhanced MRI. *Cancer Res.* 2012; 72 (20): 5285–95.
  48. Hompland T., Ellingsen C., Rofstad E.K. Preclinical evaluation of Gd-DTPA and gadomelitol as contrast agents in DCE-MRI of cervical carcinoma interstitial fluid pressure. *BMC Cancer.* 2012; 12: 544.
  49. Kaur H., Silverman P.M., Iyer R.B., Verschraegen C.F., Eifel P.J., Charnsangavej C. Diagnosis, staging, and surveillance of cervical carcinoma. *Am. J. Roentgenol.* 2003; 180 (6): 1621–31.
  50. Kaur H., Choi H., You Y.N., Rauch G.M., Jensen C.T., Hou P. et al. MR imaging for preoperative evaluation of primary rectal cancer: practical considerations. *Radiographics.* 2012; 32 (2): 389–409.
  51. Rockall A.G., Sohaib S.A., Harisinghani M.G., Babar S.A., Singh N., Jeyarajah A.R. et al. Diagnostic performance of nanoparticle-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of lymph node metastases in patients with endometrial and cervical cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (12): 2813–21.
  52. Klerkx W.M., Veldhuis W.B., Spijkerboer A.M., van den Bosch M.A., Mali W.P., Heintz A.P. et al. The value of 3.0 Tesla diffusion-weighted MRI for pelvic nodal staging in patients with early stage cervical cancer. *Eur. J. Cancer.* 2012; 48 (18): 3414–21.
  53. Shostka K.G., Pavlenko A.N., Fokina A.V., Kashina N.O., Roman L.D. Early and long-term results after pelvic exenterations of locally advanced cervical cancer. *Voprosy onkologii.* 2014; 60 (3): 319–22 (in Russian).
  54. Padhani A.R., Liu G., Koh D.M., Chenevert T.L., Thoeny H.C., Takahara T. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia.* 2009; 11 (2): 102–25.
  55. Daar D.F., Bemardo M., Bernardo M.F., Choyke P.L., McKinney Y.M. et al. Prostate multiparameter MR imaging. *Radiol. Technol.* 2011; 6 (82): 563–8.

Поступила 03.06.2015

## Лучевая диагностика в Российской Федерации в 2014 г.

**И.Е. Тюрин**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики, главный внештатный специалист по лучевой и инструментальной диагностике Минздрава России

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения РФ,  
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 125993, Российская Федерация

## Radiology in the Russian Federation in 2014

**I.E. Tyurin**, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Radiation Diagnosis, Radiotherapy and Medical Physics, Chief Freelance Specialist in Radiotherapy and Diagnostic Tool the Ministry of Health of the RF

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of the RF,  
ul. Barrikadnaya, 2/1, Moscow, 125993, Russian Federation

Лучевая диагностика, или медицинская визуализация, представляет собой самостоятельное направление клинической медицины и включает отдельные технологии и виды медицинской деятельности, в частности традиционное рентгенологическое исследование, ультразвуковую диагностику, компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию, радионуклидные диагностику и рентгенохирургию (интервенционную радиологию). В современных условиях можно говорить о формировании определенных направлений лучевой диагностики, которые реализуются на разных этапах оказания онкологической помощи и требуют различных организационных, технологических и методологических подходов. К таким направлениям относятся:

- ранняя (доклиническая) диагностика новообразований, или скрининг онкологических заболеваний;

- диагностика (первичная и уточняющая) патологических изменений органов и тканей при использовании неинвазивных лучевых технологий;

- интервенционные радиологические процедуры, то есть малоинвазивные лечебные и диагностические мероприятия под

контролем различных лучевых технологий.

Согласно официальной статистике<sup>1</sup>, в 2014 г. в подведомственных медицинских организациях Российской Федерации работали 31 310 врачей в области лучевой диагностики, что составляет более 6% от общей численности врачебного персонала. Среди них 15 889 врачей-рентгенологов, 13 976 специалистов по ультразвуковой диагностике, 1445 врачей-радиологов и 1133 специалиста по рентгеноэндоваскулярным методам диагностики и лечения. Последние две цифры условны, поскольку относительно небольшая часть специалистов в области лучевой терапии (в прошлом врачей-радиологов), по рентгеноэндоваскулярным методам диагностики и лечения получили соответствующий сертификат специалиста. В кабинетах и отделениях лучевой диагностики работают 31 719 рентгенолаборантов.

В динамике за последние годы отмечается постепенное увеличение абсолютного числа физических лиц – работников, занятых в области лучевой диагностики (рис. 1). Так, с 2009 по 2014 г. число рентгенологов уве-

личилось на 16%, врачей ультразвуковой диагностики (УЗД) – на 27%, рентгенолаборантов – на 10%. На протяжении всех последних лет медленно снижается число врачей-радиологов, в среднем на 3–5% в год. При этом сохраняется значительный кадровый дефицит (табл. 1). Соотношение числа физических лиц и должностей на протяжении последних 5 лет оставалось почти неизменным и составило в 2010 и 2014 гг. 54,4 и 55,6% – для врачей-рентгенологов, 47,9 и 51,3% – для врачей ультразвуковой диагностики и 70,7 и 68,2% – для рентгенолаборантов соответственно. Эти данные свидетельствуют о том, что кадровый дефицит в области лучевой диагностики сохраняется на высоком уровне и не имеет тенденции к сокращению (рис. 2). Однако эта негативная закономерность сочетается с увеличением абсолютного количества приборов для лучевой диагностики и исследований, что позволяет говорить о постепенном усугублении кадрового дефицита. Особенно выраженным он является в больших городах, с населением до 50 тыс., и в сельской местности.

В 2014 г. выполнено более 318 млн лучевых исследований,

<sup>1</sup> Форма 30 «Сведения о медицинской организации» за 2014 г.

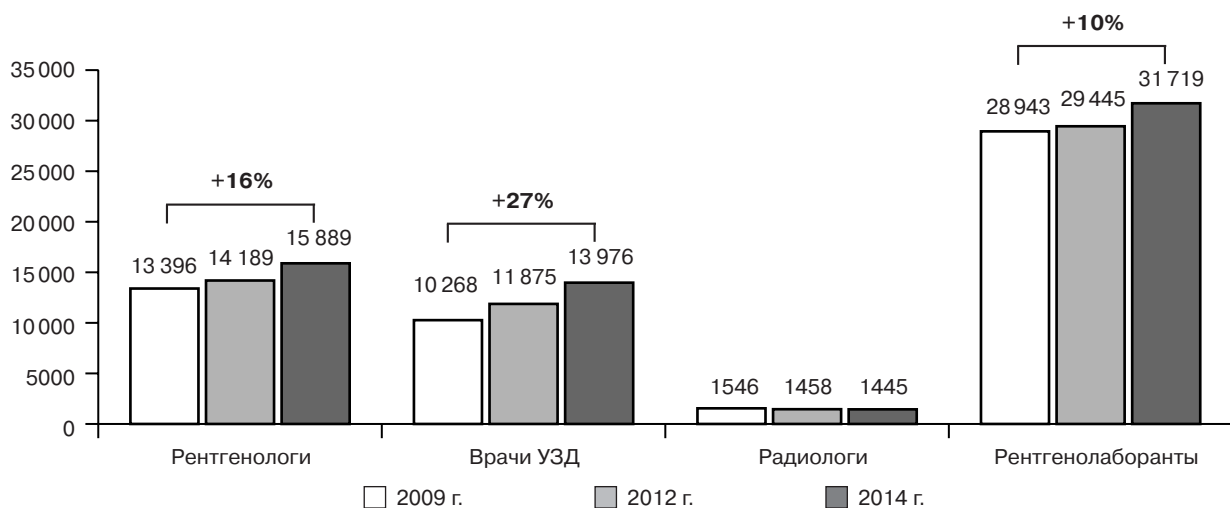


Рис. 1. Динамика кадрового состава в области лучевой диагностики (физические лица).

Таблица 1

Соотношение числа физических лиц и должностей специалистов в области лучевой диагностики

| Специалисты                                      | 2014 г.          |                               | 2010 г.          |                               |
|--------------------------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|
|                                                  | Должности        | Физические лица, <i>n</i> (%) | Должности        | Физические лица, <i>n</i> (%) |
| Рентгенологи                                     | 28 432           | 15 889 (55,6)                 | 24 862           | 13 571 (54,4)                 |
| Радиологи                                        | 2 368            | 1 445 (60,9)                  | 2 540            | 1 518 (59,7)                  |
| По рентгеноэндоваскулярной диагностике и лечению | 1 133            | 613 (54,1)                    |                  |                               |
| Ультразвуковой диагностики                       | 27 129           | 13 976 (51,3)                 | 22 115           | 10 698 (47,9)                 |
| <b>Врачи – всего</b>                             | <b>899 376</b>   | <b>542 543 (64,8)</b>         | <b>757 064</b>   | <b>463 149 (61,2)</b>         |
| Рентгенолаборанты                                | 46 503           | 31 719 (68,2)                 | 41 530           | 29 045 (70,7)                 |
| <b>Средний медицинский персонал – всего</b>      | <b>1 861 546</b> | <b>1 342 566 (72,2)</b>       | <b>1 590 738</b> | <b>1 143 389 (71,8)</b>       |

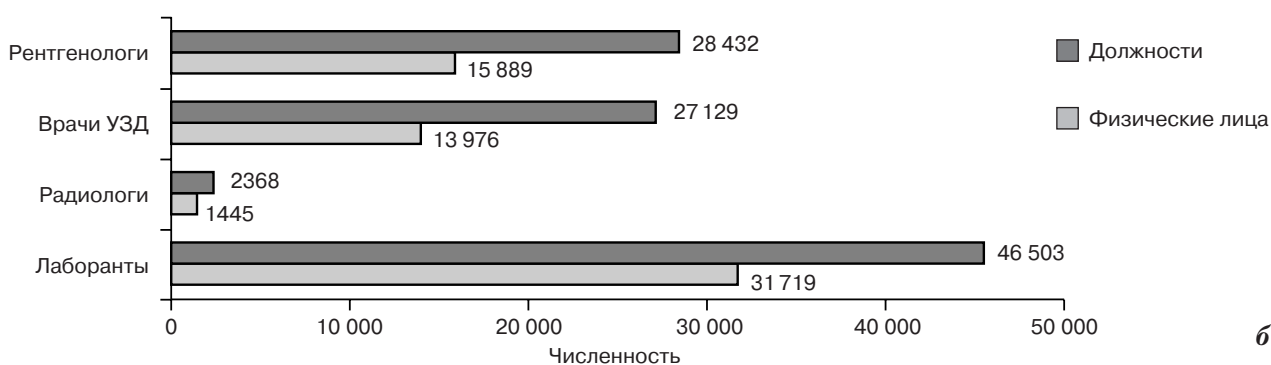
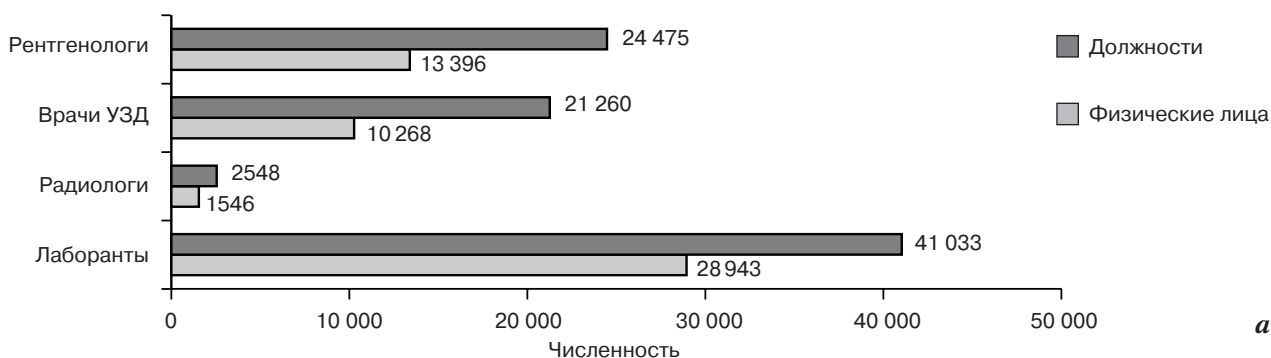


Рис. 2. Динамика числа физических лиц и должностей: а – 2009 г.; б – 2014 г.

что на 5% превышает показатель прошлого года (табл. 2). Наиболее интенсивно развивались рентгеновская маммография, ультразвуковые исследования (УЗИ) и компьютерная томография (КТ). Минимальные значения прироста демонстрировали традиционные рентгенологические исследования, флюорография (ФЛГ) и радионуклидные методы диагностики.

Как обычно, в структуре лучевых исследований преобладали диагностические и профилактические рентгенологические исследования (31 и 23% соответственно) и УЗИ (42%), часть из которых в настоящее время также являются профилактическими и проводятся в рамках программ диспансеризации населения (рис. 3). На долю томографических исследований, радионуклидной диагностики (РНД) и рентгенохирургических вмешательств приходится не более 5% от всего объема лучевых исследований. Эта структура закономерна не только для России, но и для большинства стран с развитой системой здравоохранения. Данная структура сохраняется на протяжении последних 20 лет, она отражает различные задачи современной технологии медицинской визуализации на разных этапах оказания медицинской помощи.

С некоторой долей условности диагностический процесс в клинической медицине может быть разделен на два основных этапа. Первый из них заключается в первичной диагностике заболеваний при обращении пациентов за медицинской помощью, а также диспансерное наблюдение за пациентами с длительно текущими хроническими заболеваниями. В структуре патологии здесь преобладают наиболее распространенные заболевания органов дыхания и кровообращения, дистрофические заболевания костно-мышечной системы, травмы, инфекционные и онкологические заболевания. Задачей диагностики на данном этапе явля-

Лучевые исследования в РФ в 2013 и 2014 гг., млн

| Вид лучевого исследования                                               | 2014 г. | 2013 г. |
|-------------------------------------------------------------------------|---------|---------|
| Рентгенодиагностическое                                                 | 97      | 96      |
| Рентгеновское профилактическое                                          | 80      | 77      |
| флюорография                                                            | 74      | 73      |
| маммография                                                             | 6,1     | 4,2     |
| Ультразвуковое                                                          | 131     | 125     |
| Компьютерная томография                                                 | 6,2     | 5,3     |
| Магнитно-резонансная томография                                         | 1,9     | 1,6     |
| Радионуклидное                                                          | 1,4     | 1,4     |
| Рентгеноэндоваскулярные и внесосудистые рентгенохирургические процедуры | 0,996   | 0,820   |
| Всего...                                                                | 318     | 304     |

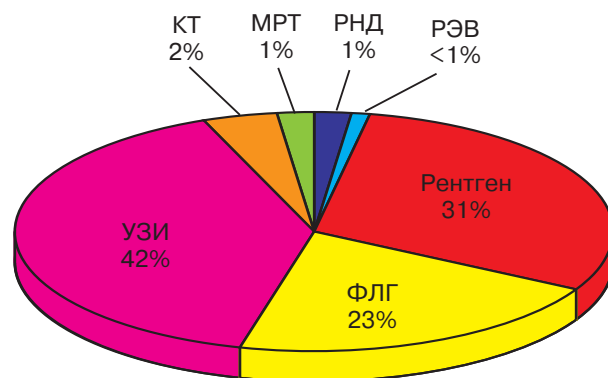


Рис. 3. Структура лучевых исследований по технологиям (2014 г.).

РЭВ – рентгеноэндоваскулярные методы диагностики и лечения.

ется разграничение нормы (варианта нормы) и патологии и возможно более точная характеристика выявленной патологии. В абсолютном большинстве случаев это удастся сделать с помощью обычной рентгенографии и УЗИ, причем более сложных диагностических процедур не требуется. Именно поэтому количество рентгеновских и ультразвуковых исследований исчисляется миллионами, а их доля в общей структуре лучевых исследований достигает 90%. В последние годы наметилась отчетливая тенденция шире использовать на этом этапе диагностики компьютерную томографию. Особенно большое значение она имеет в случаях неотложной диагностики. Этим объясняется появление томографов в центральных районных больницах, городских поликлиниках и больницах скорой помощи, а также установка таких аппаратов в приемных

покоях многопрофильных больниц.

У небольшой части пациентов, доля которых не превышает 10–15%, выявленные или предполагаемые изменения внутренних органов требуют уточняющей диагностики. Она осуществляется в специализированных лечебных учреждениях, таких как кардиологические, онкологические, противотуберкулезные и другие диспансеры или научно-исследовательские институты, или в специализированных отделениях многопрофильных стационаров (городских, областных, краевых и республиканских). Задача лучевого исследования в таких случаях состоит не столько в выявлении патологических изменений, сколько в предельно точной характеристике распространенности процесса, стадии его развития, степени выраженности функциональных нарушений и, конечно, определении возможно-

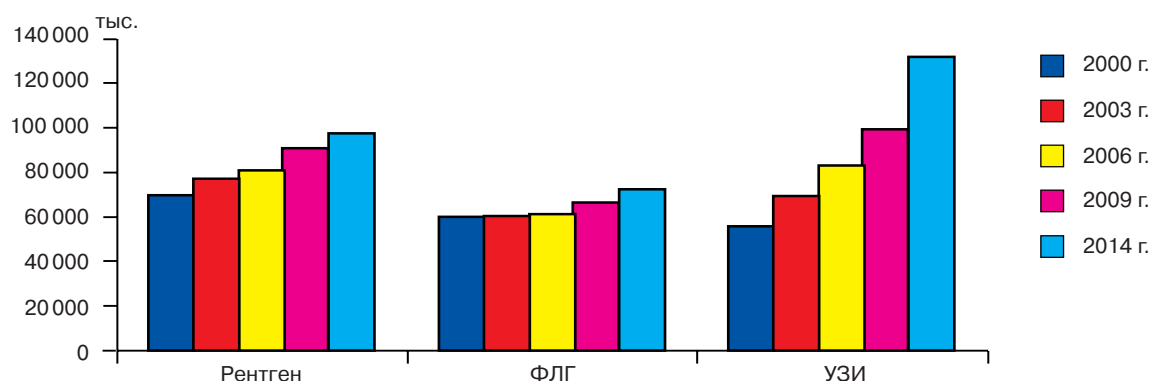


Рис. 4. Динамика лучевых исследований (рентген, ФЛГ, УЗИ) за 2000–2014 гг.

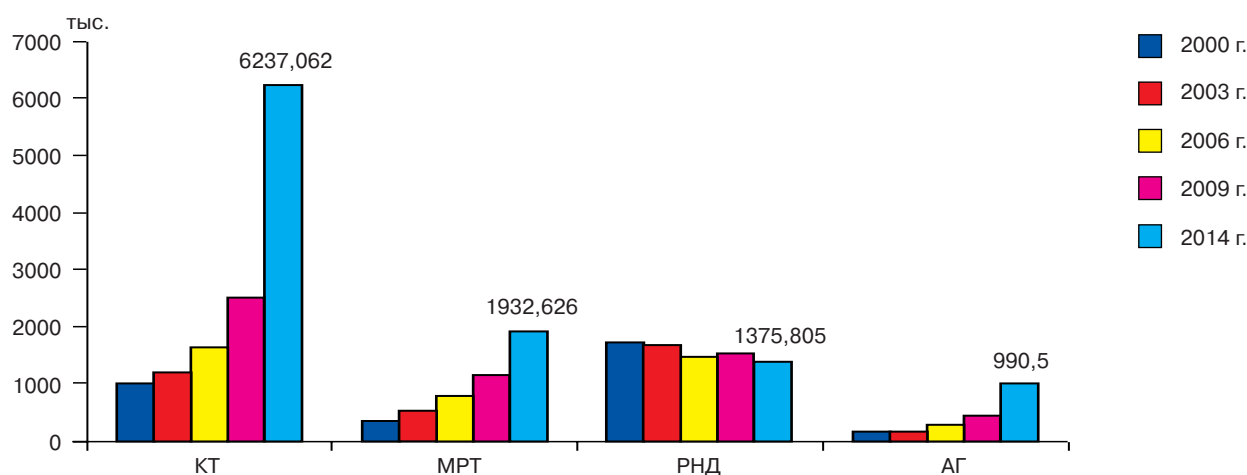


Рис. 5. Динамика лучевых исследований (КТ, МРТ, РНД, АГ) за 2000–2014 гг.

стей и вида лечения. На этом этапе доминируют наиболее сложные технологии лучевой диагностики, такие как КТ, МРТ, ангиография (АГ), РНД и ПЭТ. В структуре деятельности специализированных учреждений совокупная доля этих технологий может превышать 20%, однако в общей структуре лучевых исследований отдельного региона объем специальных исследований обычно не превышает 5–10%.

Другая важная закономерность заключается в росте абсолютного числа практически всех лучевых исследований (рис. 4, 5). Наиболее динамично развивается ультразвуковая диагностика, где количество исследований за последние 15 лет увеличилось в 2 раза, а также КТ и, в определенной степени, МРТ. При этом только в области радионуклидной диагностики отмечается снижение абсолютного числа проведенных исследований. Эта дина-

мика свидетельствует о том, что установка нового оборудования или внедрение новых технологий не приводят к механической замене старых технологий на новые. Наоборот, результатом такого процесса является реструктуризация исследований в отдельных технологиях и увеличение абсолютного числа исследований. Классическим примером в этом отношении может быть традиционная рентгенодиагностика, в которой в связи с активным внедрением современных томографических технологий и ультразвуковой диагностики существенно сократилось количество специальных исследований (рентгеноконтрастных, томографических, рентгеноскопических), но выросло абсолютное количество рентгенографий, в том числе цифровых рентгенографий легких и маммографий.

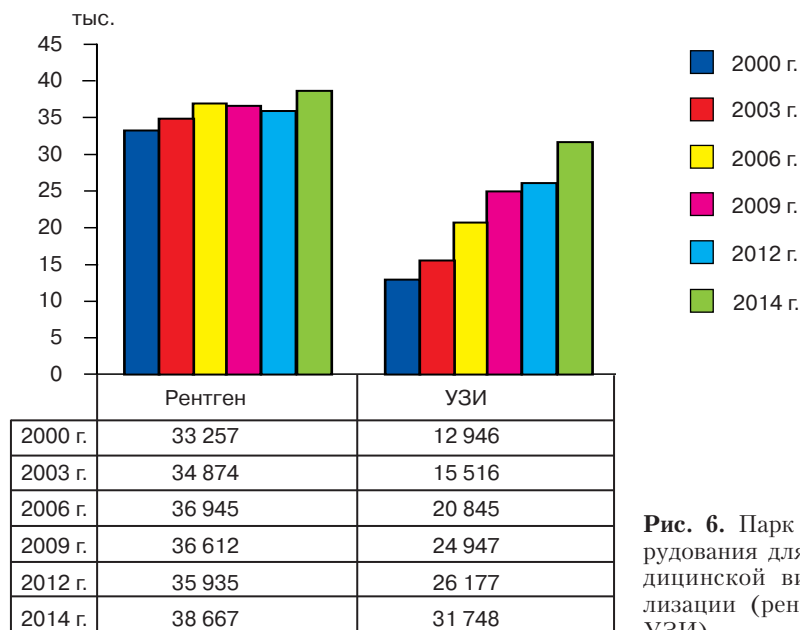
Сравнение с экономически развитыми странами показывает,

что в России проводится сопоставимое количество лучевых исследований на численность населения<sup>2</sup>. Однако структура этих исследований существенно различается. Доля современных томографических технологий (КТ, МРТ, ОФЭКТ, АГ) меньше в 2–3 раза, тогда как доля УЗИ почти в 2 раза больше. Так, в РФ среднее число КТ-исследований составляет 37 на 1000 населения, в странах Европейского Союза – 96 на 1000 населения, число МР-исследований – 11 и 46 соответственно. Это свидетельствует о длительной нехватке высокотехнологичного томографического оборудования и недостаточно эффективном его использовании там, где оно уже установлено. Как следствие, дефицит томографических исследований на этапе уточняющей

<sup>2</sup> <https://data.oecd.org/healtheqt.htm>

диагностики компенсируется рутинными рентгенологическими и УЗ-исследованиями. Сегодня этот разрыв начал постепенно сокращаться, однако главной проблемой становится нерациональное использование высокотехнологичного оборудования, невозможность полноценно использовать потенциальные возможности современных приборов в силу дефицита кадров, недостаточной подготовки персонала, отсутствия экономических и профессиональных стимулов для повышения профессионального уровня.

Позитивные тенденции отмечаются в последние годы в структуре парка диагностического оборудования для лучевой диагностики (рис. 6). Прежде всего это обусловлено реализацией национальных проектов в области здравоохранения и введением в эксплуатацию большого количества нового оборудования. Однако эти процессы имеют существенные различия в отдельных технологиях. Так, в традиционной рентгенодиагностике происходит постепенная замена устаревшего, аналогового оборудования на новое, как правило, цифровое. В результате общее количество аппаратов за 15 лет увеличилось только на 7%, но существенно возросло число циф-

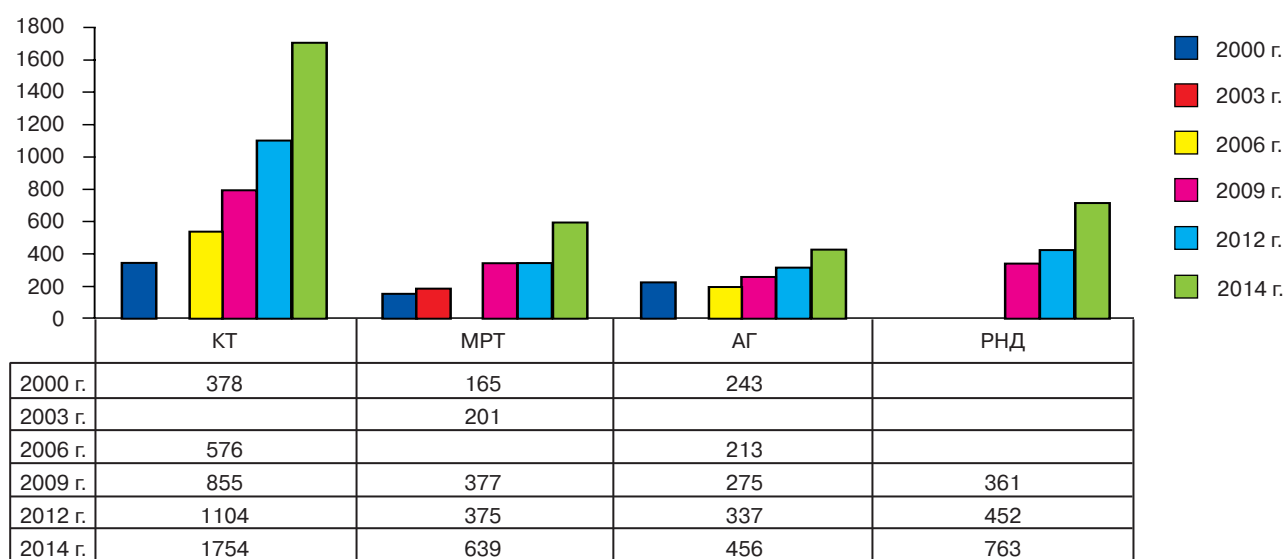


**Рис. 6.** Парк оборудования для медицинской визуализации (рентген, УЗИ).

ровых аппаратов: в целом по рентгенодиагностике оно составляет 15%, а в части рентгенографии органов грудной полости достигает 80%.

За тот же период общее число ультразвуковых аппаратов увеличилось в 2,5 раза и практически сравнялось с количеством рентгеновских приборов. Аналогичная тенденция характерна и для КТ и МРТ: количество приборов для КТ только за 2013–2014 гг. увеличилось на 60%, а для МРТ – почти в 2 раза (рис. 7). Аналогичная тенденция наблюдается и в радионуклид-

ной диагностике, где за тот же срок общее количество оборудования удвоилось. Однако пока это не привело к росту диагностических исследований в этой области медицинской визуализации. Несмотря на появление большого числа новых приборов, мы по-прежнему далеки от экономически развитых стран в части оснащенности медицинских организаций современным оборудованием. Так, в странах ЕС среднее число компьютерных томографов на 1 млн населения достигает 20, в России – 11, число МР-томографов – 10 и 4 соответственно.



**Рис. 7.** Парк оборудования для медицинской визуализации (КТ, МРТ, АГ, РНД).



Рис. 8. Парк компьютерных томографов в 2014 г. (1754 аппарата, в 2013 г. – 1619).

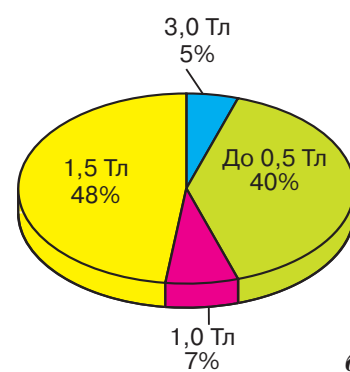
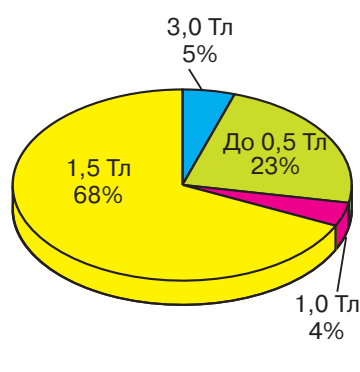


Рис. 9. Оснащенность МР-томографами с разной напряженностью магнитного поля: а – 2014 г. (639 аппаратов); б – 2011 г. (388 аппаратов).

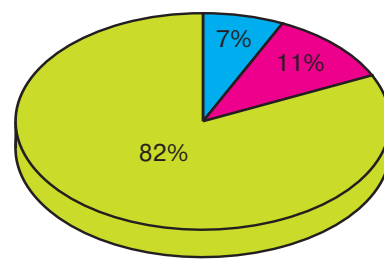
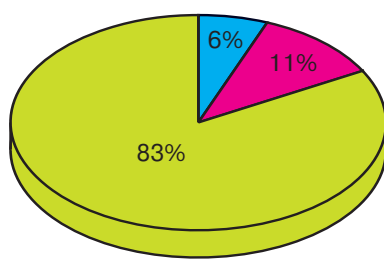
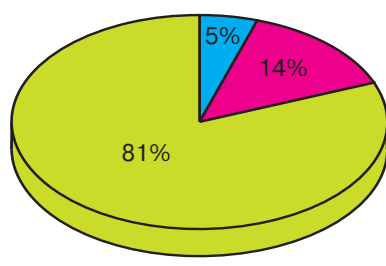


Рис. 10. Динамика КТ-исследований с контрастированием: а – 2014 г.; б – 2012 г.; в – 2011 г.

Поэтому процесс модернизации не может считаться законченным, особенно применительно к региональным медицинским организациям среднего уровня.

Существенно изменилась структура парка оборудования для лучевой диагностики. Так, среди общего числа компьютерных томографов (1754 ед.) 44% составляют 16-срезовые, 21% – 32–64-срезовые аппараты (рис. 8). На долю односрезовых и пошаговых аппаратов сегодня приходится только 19% оборудования, и это в 2 раза меньше, чем в 2011 г. Аналогичная ситуация складывается и в области ядерного магнитного резонанса, где приборы с напряженностью магнитного поля в 1,5 Тл составляют 68% всего оборудования (рис. 9).

Очевидно, что быстрый рост технической оснащенности лучевой диагностики создает не только потенциальные возможности и открывает новые перспективы в лечебно-диагностическом процессе. Введение в эксплуатацию нового оборудования, тем более

в таком беспрецедентном масштабе, выявило слабые звенья в организации системы здравоохранения. Это трудности введения в эксплуатацию новых приборов с ионизирующим излучением, связанные с бюрократическими барьерами, поспешная и не отвечающая технологическому уровню оборудования подготовка кадров, в результате чего на новых аппаратах не проводятся сложные диагностические исследования, или эти исследования искусственно концентрируются в региональных центрах, в то время как в муниципальных учреждениях оборудование фактически простаивает. Важнейшим фактором становится полное отсутствие материальной заинтересованности не только персонала, но и самой медицинской организации в проведении сложных, дорогостоящих лучевых исследований. Именно в этом заключается причина их отсутствия в большинстве муниципальных амбулаторно-поликлинических организаций.

Отражением этих негативных тенденций является недостаточный уровень высокотехнологичных томографических исследований. Так, в общей структуре КТ-исследований доля исследований сердца и сосудов не превышает 1,5%, причем половина из них проводится без внутривенного контрастирования. При этом все приборы, поставлявшиеся в медицинские организации в рамках программы по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями, оснащены современными программами сканирования и постпроцессорной обработки КТ-ангиографических изображений.

Только 19% всех КТ-исследований проводятся с использованием внутривенного контрастирования (рис. 10). Причем даже при исследованиях области живота и таза этот показатель не превышает 50%, что вообще ставит под сомнение целесообразность такого рода томографических исследований. Вместе с тем следует отметить, что впервые за последние 5 лет доля контраст-

ных исследований в компьютерной томографии увеличилась от 11 до 14%, что, конечно, является позитивным результатом.

Несмотря на абсолютное преобладание высокопольных приборов (1,5 Тл), в структуре МР-исследований (1,9 млн в 2014 г.) по-прежнему доминирует сканирование головного мозга (45%) и позвоночника (33%), а на все оставшиеся области приходится не более 20% (табл. 3). Доля контрастных исследований не превышает 12% и не имеет тенденции к увеличению за последние 5 лет.

Значительную долю всех лучевых исследований по-прежнему составляют профилактические рентгенологические исследования. В 2014 г. было проведено 72 млн исследований легких и 6,1 млн маммографий (рис. 11, 12). При этом отмечаются неуклонный рост числа маммографичес-

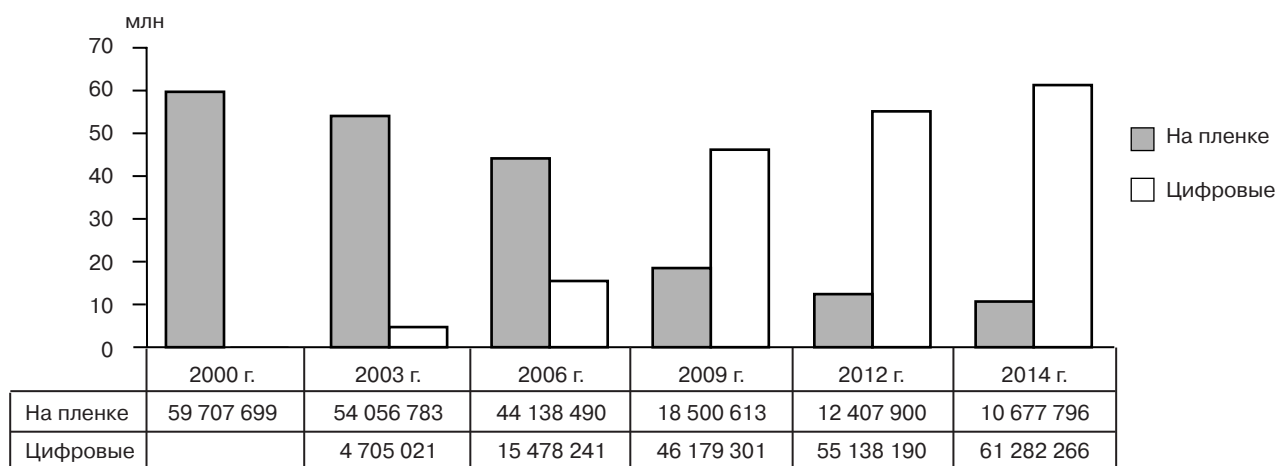
Таблица 3

**Структура МР-исследований в 2014 г.**

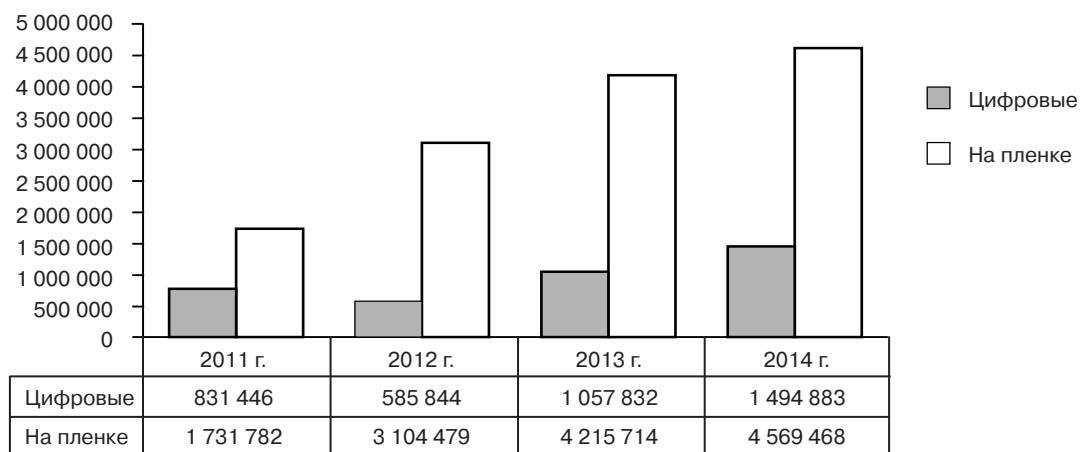
| Наименование исследования                           | Всего     | Из них с внутривенным контрастированием |
|-----------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------|
| МРТ – всего                                         | 1 932 626 | 229 252 (12%)                           |
| сердечно-сосудистой системы                         | 43 984    | 5 636                                   |
| легких и средостения                                | 1 571     | 381                                     |
| органов брюшной полости и забрюшинного пространства | 102 669   | 24 349                                  |
| органов малого таза                                 | 89 941    | 25 374                                  |
| молочной железы                                     | 7 542     | 1 986                                   |
| головного мозга                                     | 853 695   | 128 221 (15%)                           |
| позвочника и спинного мозга                         | 581 901   | 25 757                                  |
| области «голова-шея»                                | 55 348    | 7 535                                   |
| костей, суставов и мягких тканей                    | 151 615   | 5 289                                   |
| прочих органов и систем                             | 44 360    | 4 724                                   |
| Интервенционные вмешательства под МРТ-контролем     | 1 618     | 1 378                                   |

ких профилактических исследований и относительно стабильные показатели по рентгенографии легких. Важно, что бо-

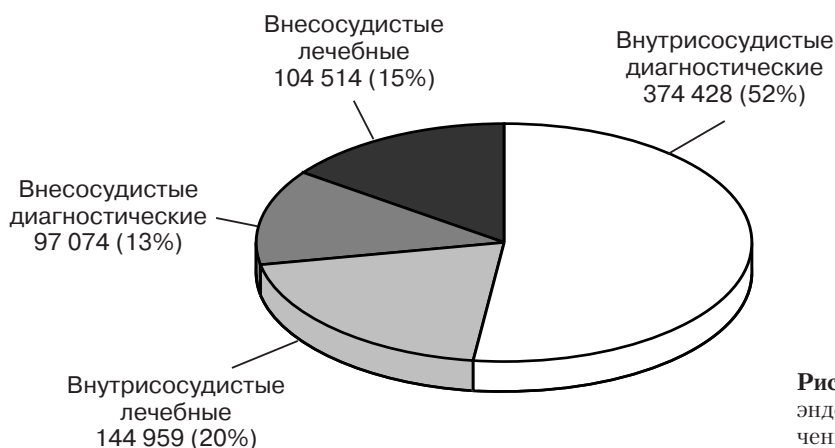
лее 80% всех профилактических рентгенографий легких проводятся сегодня на цифровых аппаратах, это позволяет повысить



**Рис. 11.** Профилактические исследования легких.



**Рис. 12.** Профилактические маммографии.



**Рис. 13.** Рентгенохирургические и рентгено-эндоваскулярные методы диагностики и лечения (2014 г.).

качество и информативность самих исследований, использовать преимущества централизованных архивов диагностических изображений и передачу их по телемедицинским сетям. Такой опыт уже накоплен в ряде регионов нашей страны.

Рентгенохирургические методы диагностики получают все большее распространение в практическом здравоохранении. В отчетном году провели почти 721 тыс. таких исследований (рис. 13). Из них более половины (374 тыс.) составляют рентгено-эндоваскулярные диагностические (ангиографические) исследования. Почти 33% составляют внесосудистые рентгенохирургические (интервенционные) процедуры, представляющие собой малоинвазивные хирургические вмешательства под лучевым наведением. В качестве метода визуализации здесь могут использоваться обычная рентгеноско-

пия, УЗИ, КТ и, в последние годы, МРТ.

Таким образом, лучевая диагностика представляет собой быстро развивающуюся отрасль медицины, в основе которой лежат современные наукоемкие технологии. Значительный объем информации о состоянии внутренних органов, получаемый при использовании современных диагностических технологий, позволяет предельно точно определить характер патологических изменений внутренних органов. Не менее важны уникальные возможности выявлять заболевания на доклиническом бессимптомном этапе их течения, а также эффективно лечить значительную их часть с помощью современных методов интервенционной радиологии. Разумное сочетание новых технологий и правильной организации диагностического процесса позволит в ближайшей перспективе существенно повы-

сить эффективность использования интеллектуального и технического потенциала.

Произошедшие за последние годы технологические изменения привели к ускоренному росту числа исследований и постепенному изменению их структуры. Вместе с тем сохраняются значительный кадровый дефицит, недостаточно эффективное использование высокотехнологичного оборудования, медленно растет количество сложных, дорогостоящих диагностических исследований. Для решения этих проблем необходимыми условиями являются изменение системы профессиональной подготовки врачей и лаборантов, совершенствование организации диагностических исследований и функционирования диагностических подразделений, а также внедрение современных стандартов проведения лучевых исследований.

# **ОТЧЕТ О ПРОВЕДЕНИИ КОНГРЕССА РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ РАДИОЛОГОВ 5–7 ноября 2015 г., МОСКВА**

В соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 161 от 31 марта 2015 г. в период с 5 по 7 ноября 2015 г. в Москве состоялся Конгресс Российской ассоциации радиологов (РАР). Президентом Конгресса был выбран профессор Валентин Евгеньевич Сеницын. Местом проведения Конгресса, как и в прошлом году, стал Конгресс-центр отеля «Radisson Slavyanskaya».

Конгресс традиционно прошел в преддверии Международного дня радиологии, который празднуется 8 ноября. В рамках церемонии торжественного открытия с приветственными речами к делегатам Конгресса выступили: руководитель Национального центра онкологии репродуктивных органов Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, президент Российской ассоциации радиологов профессор Рожкова Надежда Ивановна; руководитель Центра лучевой диагностики «Лечебно-реабилитационного центра» Минздрава России, президент Конгресса Российской ассоциации радиологов профессор Сеницын Валентин Евгеньевич; директор Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, член-корреспондент РАН Каприн Андрей Дмитриевич; руководитель отдела томографии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова академик РАН Терновой Сергей Константинович.

С приветственными обращениями к участникам Конгресса выступили его почетные гости: президент Общества радиологов Республики Казахстан, главный специалист по лучевой диагностике Министерства здравоохранения РК профессор Рахимжанова Раушан Ибжановна; президент Общества рентгенологов Республики Беларусь профессор Руцкая Елена Александровна; президент Общества радиологов Республики Армения, главный специалист по диагностической радиологии Министерства здравоохранения РА профессор Кочарян Арам Георгиевич.

В этом году Конгресс был посвящен одной из наиболее актуальных проблем отечественного здравоохранения – онкологии.

Как и в прошлые годы, нынешний форум стал площадкой для рассмотрения подготовленных нормативных документов – стандартов, клинических рекомендаций, протоколов обследования больных, образовательных программ, определяющих стратегию развития специальности.

В период проведения Конгресса состоялись 1 пленарное, 35 секционных, 3 тематических заседания, 7 школ, 12 мастер-классов, на которых было прочитано 349 докладов.

В рамках секционных заседаний были рассмотрены и многие другие актуальные вопросы современной лучевой диагностики, такие как диагностика болезней репродуктивных органов, сердца и сосудов, а также ядерной медицины, радиационной безопасности, лучевой диагностики в педиатрии, лучевой диагностики в нейрохирургии и болезнях ЦНС, применение передовых технологий визуализации. Также одним из приоритетных направлений являлась лучевая диагностика и терапия в онкологии.

Проведены сессии и школы для рентгенолаборантов, рентгенологов и кардиологов, школы и мастер-классы по маммологии, тематические семинары.

В ходе Конгресса прошел Международный учебный курс, организованный Международным обществом скелетной радиологии (ISS). В его рамках выступили с докладами и провели семинар представители ISS – профессора К. Bondorf (Австрия), С. Martinoli (Италия), L. Sconfienza (Италия).

Традиционно конгрессы РАР поддерживает Европейское общество радиологов (ESR). С самого начала деятельности ESR/Европейского конгресса радиологов (ECR) РАР представляет Россию в этом обществе и на его форумах. РАР внесла огромный вклад в успешное проведение ECR 2014, когда наша страна находилась в центре внимания всей европейской радиологии.

На Конгрессе РАР 2015 г. был организован стенд ESR с материалами на русском и английском языках, посвященными деятельности ESR, ESOR (Европейской школы радиологии) и предстоящему Конгрессу ECR 2016. Как и в 2014 г., нынешний Конгресс РАР посетил исполнительный директор ESR г-н Peter Baierl. Европейское общество радиологов предложило специальную скидку на регистрацию на ECR 2016 для всех участников Конгресса РАР, и многие ею воспользовались.

В рамках научной программы Конгресса состоялся конкурс молодых радиологов. По его результатам 3 молодых рентгенолога, которые, по мнению жюри, оказались победителями, – И.А. Баулин (Санкт-Петербург), А.С. Максимова (Томск), А.А. Федорова (Москва) – были награждены грантами на поездку на Венский конгресс радиологов (ECR) в 2016 г.

Помимо этого конкурса во время Конгресса впервые прошла Всероссийская студенческая олимпиада по лучевой диагностике (организаторы – д-р С. Ким и оргкомитет РАР). В олимпиаде приняли участие 8 команд из разных городов РФ (Москва, Волгоград, Иваново, Казань, Санкт-Петербург). Три команды прошли в финал: 2 команды из Москвы и 1 команда из Казани. Результаты финального конкурса: 1-е место – команда от НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, Москва (руководитель А.С. Тоноян), 2-е место – команда МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва (руководитель Ю.Н. Васильева), 3-е место – команда КГМУ, Казань (руководитель А.Ф. Юсупова). Оргкомитет конференции в лице профессора В.Е. Синицына и к. м. н. М.Л. Мазо наградили победителей (1-е место – 5 грантов на школы ESOR, 3-е место – книги по рентгенологии). Команда, занявшая 2-е место, была награждена специальным призом от медицинской школы ЕМС (EMS Medical School).

Много положительных отзывов собрала интересная интерактивная сессия «Угадай диагноз», блестяще подготовленная и проведенная к. м. н. Е.И. Мершиной и И.М. Архиповой (ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» МЗ РФ).

В период проведения Конгресса состоялось заседание Профильной комиссии по специальности «Лучевая диагностика» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на котором были рассмотрены вопросы организации лучевых исследований, телемедицины и телерадиологии, подведены итоги работы службы за 2014 г.

В работе Конгресса Российской ассоциации радиологов приняли участие более 1447 делегатов из 9 федеральных округов (Центральный, Южный, Уральский, Дальневосточный, Сибирский, Северо-Западный, Приволжский, Северо-Кавказский, Крымский) и 71 региона РФ (Москва и Московская область, Санкт-Петербург, Свердловская область, Мурманская область, Краснодарский край, Красноярский край, Пермский край, Амурская область, Хабаровский край, Новосибирская область, Омская область, Челябинская область, Забайкальский край, Республика Дагестан, Республика Татарстан и др.). Кроме того, были участники из 15 стран ближнего и дальнего зарубежья (Италия, Германия, Нидерланды, Австрия, Ливан, Эстония, Франция, Канада, Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Украина, Таджикистан, Узбекистан, Армения и др.).

Конгресс Российской ассоциации радиологов был включен в пилотный проект «Непрерывное медицинское профессиональное образование в Российской Федерации». Делегаты, принявшие участие в Конгрессе, были аккредитованы по программе и получили по 15 образовательных кредитов, которые учитываются при последующем подтверждении профессиональной квалификации.

В ходе Конгресса РАР 2015 г. впервые в истории российских конгрессов по лучевой диагностике была организована онлайн трансляция заседаний для зарегистрированных участников (которые предварительно получили письмо с инструкциями по подключению). Доступ к ней находился на портале Российской ассоциации радиологов.

В рамках форума состоялась выставка ведущих российских и иностранных производителей медицинского и диагностического оборудования, контрастных средств. Всего в работе Конгресса приняли участие 15 компаний: Джи Хелскеа, представительство BRACCO Group в России, ЗАО «Р-Фарм», ООО «Сименс», ЗАО «Научно-исследовательская производственная компания "Электрон"», Stormoff, ЗАО «Байер», ООО «Филипс», Гербе (официальный и эксклюзивный дистрибьютор в Российской Федерации ЗАО «НПО АСТА»), ЗАО «Ланцет», ООО «НТЦ Амплитуда», GENORAY. Co., Ltd, ООО «С.П. Гелпик», Медицинская школа ЕМС, ООО «Ноэлси», ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России. По окончании работы Конгресса участникам выставки были вручены памятные дипломы.

Все участники отметили интересную программу Конгресса, его живую и дружескую атмосферу, много интересных новинок в программе, удачное расположение места проведения, удобство залов, отличную работу конгресс-оператора (компания «Человек и его здоровье»).

Следующий Конгресс пройдет 6–8 ноября 2016 г. Он будет посвящен 100-летию образования Российского общества радиологов, наследницей которого является РАР. Президентом Конгресса избрана Н.И. Рожкова. В рамках Конгресса пройдут выборы Исполкома и президента РАР.

Спасибо всем участникам Конгресса РАР 2015! Следите за новостями и объявлениями, посвященными деятельности Общества и Конгресса.

### **Информационные сайты по теме**

<http://www.russian-radiology.ru>

<http://rusrad.blogspot.ru>

<http://congress-ph.ru>

*Президент Конгресса  
профессор В.Е. Силицын*

**Памяти профессора  
Игоря Петровича КОРОЛЮКА**

**In memory of Professor  
Igor' Petrovich KOROLYUK**

22 ноября 2015 г. после тяжелой, продолжительной болезни на 78-м году жизни скончался заслуженный деятель науки России, лауреат премии Правительства РФ, доктор медицинских наук, профессор Игорь Петрович Королук.

И.П. Королук родился 13 сентября 1937 г. в г. Куйбышеве. В 1961 г. окончил Куйбышевский медицинский институт. Затем прошел обучение в клинической ординатуре и аспирантуре под руководством известного рентгенолога, представителя ленинградской школы рентгенологии профессора Е.Л. Кевеша. В 1965 г. Игорь Петрович защитил кандидатскую диссертацию, а в 1972 г. – докторскую диссертацию на тему «Рентгенорадиологическое исследование почек при артериальной гипертензии».

В 1967–1969 гг. И.П. Королук преподавал рентгенологию на медицинском факультете Университета в Сантьяго-де-Куба. В дальнейшем прошел стажировку по рентгенологии и ядерной медицине в европейских научных медицинских центрах. В 1989 г. И.П. Королук работал в штаб-квартире ВОЗ в Женеве. Был участником многочисленных европейских научных конгрессов по радиологии и ядерной медицине.

С 1973 по 2008 г. Игорь Петрович заведовал кафедрой рентгенологии и радиологии (ныне лучевой диагностики и лучевой терапии) Куйбышевского (ныне Самарского) государственного медицинского института (ныне университета). В 1974 г. ему бы-



ло присвоено звание «Профессор» по специальности «Рентгенология и радиология».

За время заведования кафедрой профессор И.П. Королук превратил ее в одну из ведущих кафедр рентгенологии и радиологии в России. Здесь впервые в стране, еще в середине 1980-х годов, стали преподавать теорию принятия решений в медицине, известную ныне как доказательная медицина, создан курс медицинской информатики в рамках клинической кафедры.

Научная деятельность И.П. Королука охватывала широкий спектр лучевых методов исследования, радионуклидной визуа-

лизации и радиоиммунного анализа. На протяжении десятилетий Игорь Петрович был активным участником многочисленных союзных и российских форумов рентгенологов-радиологов. В 1992 г., в непростое для нашей страны время, он провел Российский конгресс рентгенологов и радиологов.

И.П. Королук активно работал в редакционных коллегиях ведущих профильных журналов – «Вестник рентгенологии и радиологии», «Визуализация в клинике», «Медицинская радиология и радиационная медицина», «Медицинская визуализация», «Радиология-практика».

Игорь Петрович Королюк – основоположник научно-педагогической школы рентенологов-радиологов. Под его руководством подготовлены 12 докторов и 35 кандидатов медицинских наук. Игорь Петрович входил в состав Научного совета по рентгенорадиологии при Президиуме РАМН, проблемной комиссии по ядерной медицине Минздрава РФ.

И.П. Королюк – автор 14 монографий, многочисленных методических пособий. Игорь Петрович является автором (совместно с профессором Л.Д. Линденбра-  
теном) учебника для студентов

медвузов «Медицинская радиология», который выдержал три издания (Москва: Медицина; 1993, 2000, 2012). Второе издание этого учебника в 2001 г. было удостоено премии Правительства РФ в области образования. Также И.П. Королюк – автор двух изданий учебника «Медицинская информатика». За активную научную деятельность профессору И.П. Королюку в 1993 г. было присвоено звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

В 2008 г. Игорь Петрович был удостоен правительственной награды – ордена Дружбы, в 2007 г. –

почетного знака им. Ю.Н. Соколова. В 2011 г. И.П. Королюк был избран почетным профессором Самарского государственного медицинского университета и почетным членом Санкт-Петербургского радиологического общества.

Вплоть до последнего года жизни Игорь Петрович дарил свой яркий педагогический и врачебный талант студентам и молодым рентгенологам.

Светлая память о выдающемся Человеке, Ученом, Педагоге и Враче – Игоре Петровиче Королюке навсегда сохранится в наших сердцах!