

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ КАРТИНА ИНВАЗИВНОГО ПУЗЫРНОГО ЗАНОСА

*Ю.С. Мартусова – врач группы амбулаторной ультразвуковой диагностики
 М.А. Чекалова – в.н.с., д.м.н., проф., руководитель группы амбулаторной ультразвуковой диагностики
 Л.А. Мещерякова – д.м.н., с.н.с. отделения гинекологии
 Б.О. Толокнов – в.н.с. научно-консультативного отделения, д.м.н., проф.
 Е.Е. Махова – к.м.н., с.н.с. научно-консультативного отделения
 М.А. Шабанов – в.н.с., д.м.н., профессор патологоанатомического отделения

ФГБУ «Российский Онкологический
 Научный Центр им.Н.Н.Блохина» РАМН
 115478 Россия, г. Москва Каширское шоссе, 24

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

- трансвагинальная ультразвуковая диагностика
- трофобластическая опухоль
- инвазивный пузырный занос
- доплерография

РЕЗЮМЕ:

Целью исследования явилось изучение особенностей ультразвуковой картины инвазивного пузырного заноса (ИПЗ).

Материалы и методы: проанализировано 15 морфологически верифицированных случаев данной формы трофобластических опухолей. Трансвагинальное ультразвуковое исследование проводилось в В-режиме, с использованием методики цветовой доплеровской картирования и энергетической доплерографии.

Результаты: выделено 2 варианта ультразвукового изображения опухолевого узла при ИПЗ: ячеистый и солидно-кистозный. Отмечена зависимость структуры опухоли от характера васкуляризации.

Вывод: определение субмукозной либо субсерозной локализации узла и сосудистых лакун внутри него позволяет своевременно выявить угрозу развития массивного кровотечения.

ULTRASOUND IMAGE OF THE HYDATIDIFORM MOLE

*Martusova Ju.S. – MD
 Chekalova M.A. – MD, PhD, professor
 Meshcheryakova L.A. – MD, PhD
 Toloknov B.O. – MD, PhD, professor
 Makhova Ye.Ye. – MD, PhD
 Shabanov M.A. – MD, PhD, professor

FSBI «N.N. Blokhin RCRC» RAMS, Moscow
 Federal State Budget Institution «N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center» under the Russian Academy of Medical Sciences
 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, Russia, 115478

KEY-WORDS:

- transvaginal ultrasound
- trophoblastic tumor
- hydatidiform mole
- Doppler examination

ABSTRACT:

Aim: was to investigate characteristics of ultrasound image of hydatidiform mole (HM).

Materials and methods: analyzed 15 cases of this type of gestational trophoblastic tumor, which was confirmed morphologically. Transvaginal ultrasound examination was carried out in the B-mode, using the technique of color and power Doppler.

Results: it was marked out 2 ultrasound types of the tumor node in case of HM: cellular and solid-cystic. We have seen that the structure depends on the nature of the tumor vasculature.

Conclusion: determination of nodes localization and vascular lacunae in it allows to identify the danger of massive bleeding.

Введение

На сегодняшний день, несмотря на большой опыт диагностики и лечения трофобластической болезни (ТБ), накопленный более чем за 30 лет в ведущих онкологических центрах мира, в том числе в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н.Блохина, данная нозология остается одной из наименее изученных среди опухолей внутренних гениталий.

Особый интерес и значительные трудности представляет собой дифференциальная диагностика различных морфологических вариантов трофобластических опухолей (ТО) матки: инвазивный пузырный занос, хориокарцинома, опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная трофобластическая опухоль.

Инвазивный пузырный занос (ИПЗ) является одной из форм трофо-

бластической болезни. В соответствии с последней гистологической классификацией опухолей тела матки (ВОЗ от 2003 г.) [1], инвазивный (деструктирующий) пузырный занос относят к пограничным опухолям. Типичная морфологическая картина включает в себя отчетные кавернозные ворсины в сочетании с гиперплазией и дегенеративными процессами трофобласта, локализующегося внутри миометрия и маточных вен [2,3].

Многие зарубежные авторы подчеркивают, что обладая выраженной способностью к инвазии в миометрий и деструкции его, инвазивный пузырный занос может протекать более агрессивно, нежели истинно злокачественная опухоль трофобласта – хориокарцинома [4, 5]. По утверждению Michael T. Mazur, Robert J. Kurman, Jeffrey L. Stern

*Адрес для корреспонденции (Correspondence to): Мартусова Юлия Сергеевна (Martusova Yu.S.), e-mail: jmartusova@gmail.com

окончательный диагноз ИПЗ можно установить только после гистерэктомии [6,7].

Однако ТО встречается преимущественно у молодых пациенток в активном репродуктивном периоде жизни, и поскольку она высокочувствительна к химиотерапии, то хирургическое лечение показано только небольшой части пациентов [8, 9, 10]. Поэтому в большинстве наблюдений клиницисты руководствуются результатами гистологического исследования, полученного при диагностическом выскабливании полости матки. Эти данные порой неоднозначны или малоинформативны, нередко свидетельствуют лишь о наличии полного или частичного пузырного заноса, либо только поверхностных некротизированных фрагментов опухоли.

Все эти факторы в совокупности с редкостью данной нозологии приводят к тому, что при планировании лечения у онкологов имеется крайне скудная информация о морфологическом варианте трофобластической неоплазии. Вместе с тем гистологическая форма патологии имеет важное прогностическое значение [8,11].

В настоящее время в мировой медицинской литературе нами не найдено четких клинических и ультразвуковых критериев диагностики ИПЗ, в связи с чем представляется актуальным изучение возможностей эхографии в диагностике данной патологии.

Материалы и методы

В настоящее исследование были включены 15 пациенток, проходивших в период с 2002 по 2012 гг. обследование и лечение в РОНЦ им Н.Н.Блохина РАМН с диагнозом трофобластическая болезнь.

Возраст пациенток варьировал от 20 до 48 лет, причем наибольший процент (73%) из них составили женщины в возрасте репродуктивного периода – от 20 до 40 лет.

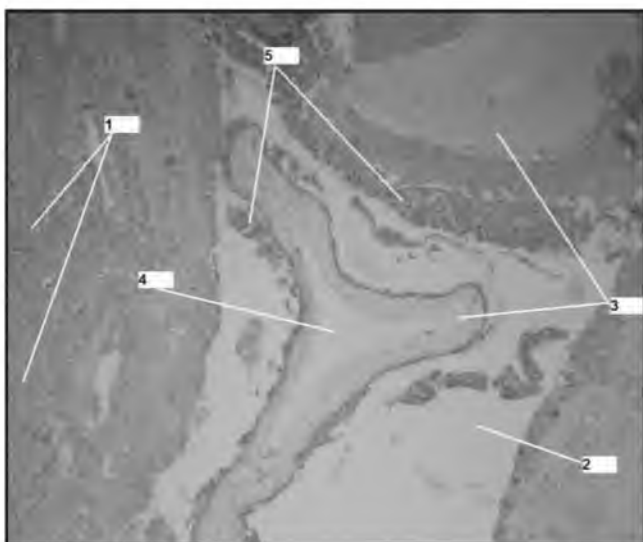


Рис. 1. Инвазивный пузырный занос. Микрофотография, окраска гематоксилином и эозином $\times 80$. Вращание в миометрий (1) и в сосуды (2) гидротически измененных ворс хориона (3) с формированием в них кист (4) и диффузной пролиферацией трофобластического эпителия (5) на поверхности ворсин с нарушением полярности его расположения.

У 3 (20%) женщин трофобластическая опухоль матки выявлена после мед. аборта, у 6 (40%) – после неразвивающейся беременности. В 4 (27%) случаях заболеванию предшествовал пузырный занос, у 1 пациентки – самопроизвольный выкидыш. В одном из случаев отсутствовали сведения о предшествующей беременности, поскольку больная (48 лет) обратилась за мед. помощью по поводу кровянистых выделений из половых путей в течение месяца, и при первом обращении по месту жительства у нее была заподозрена саркома матки.

Среди клинических проявлений у больных преобладали кровянистые выделения из половых путей (73%), 5 (33%) пациенток жаловались на боли внизу живота, 1 – на тошноту. У одной из женщин не было никаких жалоб, кроме отсутствия менструации в течение 4 месяцев.

Временной интервал от прерывания беременности до выявления опухоли составил от 1 мес. до 5 мес., причем в большинстве своем (73%) он не превысил 3 мес.

Во всех анализируемых случаях уровень хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в сыворотке крови был повышен, причем у 40% он был свыше 10 тыс. мЕд/мл, в 13% случаев – от 1000 до 10000 мЕд/мл, в таком же количестве наблюдений – более 100 тыс. мЕд/мл, в 27% – в пределах 1000 мЕд/мл и только в 1 случае составил 42,8 мЕд/мл (у пациентки после надвлагалищной ампутации матки (НАМ) и химиотерапевтического лечения по месту жительства).

Морфологическая верификация диагноза «инвазивный пузырный занос» получена у всех больных после оперативного вмешательства (рис. 1). Четырем пациенткам хирургическое лечение было проведено до обращения в РОНЦ; в этих случаях диагноз был подтвержден при пересмотре гистологических препаратов. В остальных 11 случаях выполнена экстирпация матки или гистеротомия в РОНЦ по экстренным показаниям (развившееся профузное маточное или внутрибрюшное кровотечение) либо в плановом порядке, в связи с резистентностью опухоли к химиотерапии.

В 5 случаях при обследовании были обнаружены метастазы в легких, в одном – метастатический узел по брюшине малого таза. Ультразвуковое исследование проводилось по стандартной методике в В-режиме, в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) и энергетической доплерографии (ЭД) на аппаратах Logiq 9, Toshiba Aplio с использованием конвексных и микроконвексных (эндовагинальных) многочастотных датчиков. В ходе исследования уточняли размеры, структуру опухолевого узла, его локализацию по отношению к стенкам матки и ее оболочкам, характер кровоснабжения опухоли. Оценивали состояние маточных и параметральных сосудов, яичников, толщина и структура эндометрия.

Результаты исследования

В большинстве наблюдений – 10 (67%) было диагностировано увеличение размеров матки. Визуализировали тонкий (около 0,3–0,4 см) эндометрий, вне фаз менструального цикла. Маточные сосуды во всех случаях, за исключением одного, были диффузно расширены, у 2 пациенток наблюдали значительное гроздевидное расширение параметральных сосудов, не позволяющее исключить вовлечение их в опухолевый процесс.

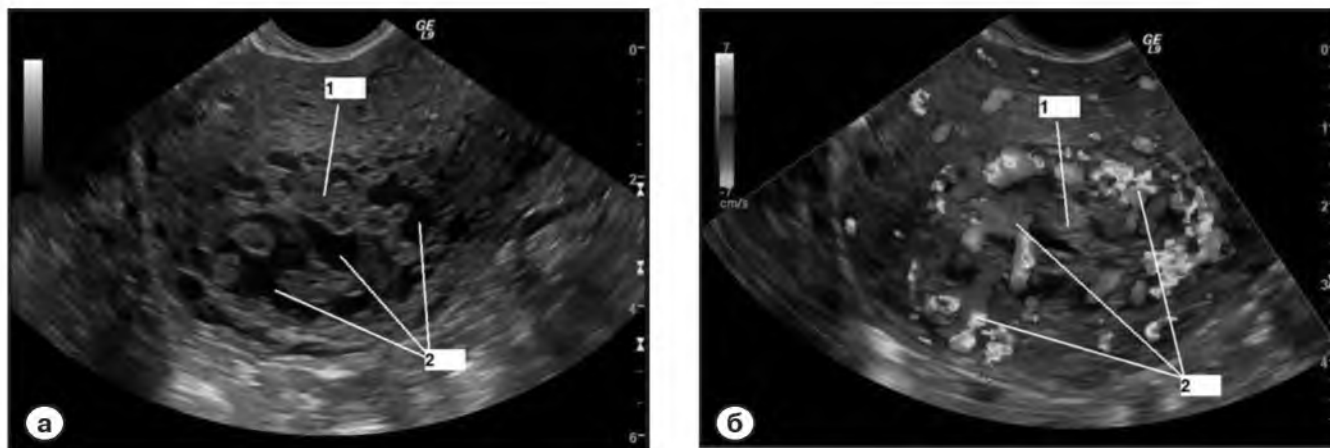


Рис. 2. Ультразвуковая томограмма матки, выполненная в продольной плоскости. Узловое образование ячеистой структуры (1) с зонами артерио-венозного шунтирования (2).
 а – в В-режиме;
 б – в режиме ЦДК.

При исследовании яичников в 2 случаях (13%) определяли множественные тонкостенные кисты диаметром от 2 до 3,6 см, у остальных больных яичники либо имели обычную, неизмененную структуру, либо в них визуализировались единичные кисты небольших размеров (до 3–3,5 см).

В 11(73%) случаях при УЗИ выявлены узловые образования в теле матки, у трех пациенток визуализировали опухоль в куполе культи влагалища (состояние после экстирпации матки), у одной – образования, прилежащие к купоте шейки матки (состояние после НАМ). У 8 (53%) пациенток размеры узла составляли > 5 см, у 3 (20%) – до 3 см, у 4-х (27%) – от 3 до 5 см.

Узловое образование располагалось как в области дна – у 2(13%) женщин или ребра матки, так и в передней, задней стенках (13 и 27% соответственно). У двух пациенток опухоль распространялась в параметрий, а в одном случае при этом визуализировали новообразование в яичнике. У одной больной опухоль занимала нижний маточный сегмент, инфильтрируя шейку матки и параметрий.

При локализации опухоли в купоте шейки матки и влагалища только в 2 (13%) наблюдениях было диагностировано 2 узловых образования, во всех остальных случаях определяли единичный узел.

Образования небольших размеров локализовались преимущественно интерстициально, в основном в непосредственной близости к полости матки. При размерах > 5 см определяли распространение опухоли на все оболочки стенки матки, при этом, как правило, визуализировали деформацию полости матки.

По ультразвуковой структуре все узловые образования в нашем исследовании можно разделить на 2 варианта: ячеистые – в 5(33%) случаях и солидно-кистозные (с единичными или множественными кистозными полостями) – у 10(67%) пациенток. Ни в одном из наблюдений солидная структура образования не встречалась.

Нами отмечена зависимость структуры опухоли от характера васкуляризации. Узлы, имеющие ячеистый вид, (рис. 2 а,б) представляли собой скопление патологически измененных сосудов с образованием артерио-венозных шунтов. Солодно-кистозные образования (рис.3 а), в структуре которых определялись кистозные или анэхогенные включения неправильной формы (единичные или множественные), был диагностирован смешанный тип васкуляризации с

периферическим и внутриузловым кровотоком. В таких узлах визуализировали полости различной формы (рис. 3 б,в) размерами от 0,3–3 см в диаметре. При этом только небольшая часть из них была аваскулярна, большинство других представляли собой лакуны, образовавшиеся в результате артерио-венозного шунтирования (рис. 4 а,б).

Клиническое наблюдение

Больная К., 30 лет. После искусственного прерывания нормально развивающейся беременности менструальный цикл не восстановился, беспокоили постоянные кровянистые выделения. При обследовании у гинеколога по месту жительства была заподозрена трофобластическая болезнь. Направлена в РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. Уровень ХГ в крови – 247 мМЕ/мл. При УЗИ малого таза (рис.5 а,б): тело матки увеличено до 7×5,6×6,8 см. Отмечается диффузное расширение внутриматочных ветвей сосудов в передней стенке матки. В области средней и нижней третьей тела матки по передней стенке определяется узловое образование смешанной структуры размерами 6×3,5×5 см, с выраженной периферической васкуляризацией, множественными кистозными полостями диаметром от 0,4 до 3 см, в большинстве которых при ЦДК регистрируется кровоток. Эндометрий +0,2 см, вне фаз менструального цикла. Полость матки незначительно расширена, со сгустками. Яичники – без особенностей. Заключение: подозрение на трофобластическую опухоль матки.

Пациентке рекомендована химиотерапия по схеме метотрексат + лейковорин. На фоне лечения уровень ХГ нормализовался, узел в матке – без существенной динамики. Кровянистые выделения из половых путей не прекратились, перешли в кровотечение. Больной была произведена эмболизация маточных артерий. Однако при УЗИ сохранялись субмукозные и субсерозные лакуны в структуре узлового образования. Учитывая сохраняющуюся угрозу внутрибрюшного кровотечения и наличие у больной двоих детей, решено было произвести экстирпацию матки. При плановом гистологическом исследовании: опухолевый узел представлен ворсинками хориона с некробиотическими и некротическими изменениями, явлениями диффузного отека, солидными пластами полиморфного

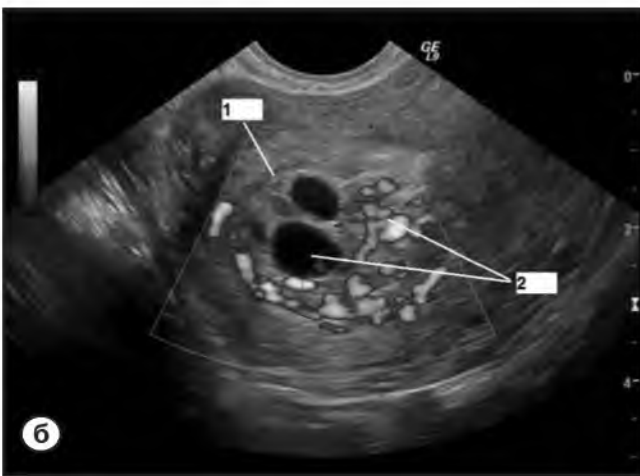
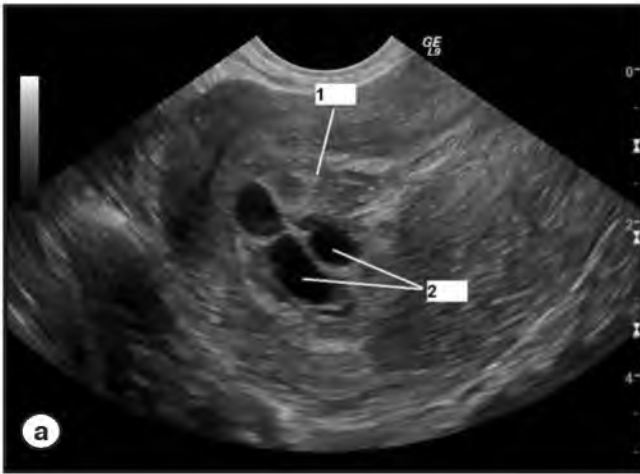


Рис. 3. Ультразвуковая томограмма матки, выполненная в продольной плоскости. Сolidно-кистозные узлы (1) с образованием лакун (2).
а - в В-режиме;
б, в - в режиме ЭД.

трофобластического эпителия в межворсинчатых пространствах. Образование разрушает миометрий до субсерозного слоя. Заключение: опухолевый узел имеет строение инвазивного пузырного заноса с признаками лечебного патоморфоза. (рис. 5 в, г)

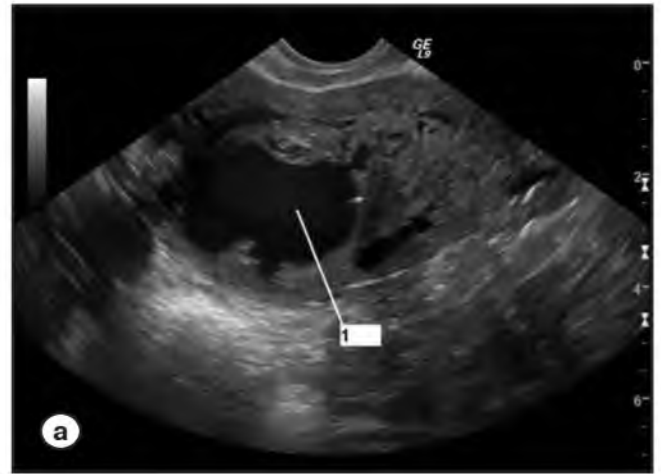


Рис. 4. УЗ-томограмма матки, выполненная в продольной плоскости. Лакуна больших размеров (1) в опухолевом узле и расширенные, патологически измененные сосуды миометрия.
а - в В-режиме;
б - в режиме ЦДК.

Обсуждение

Инвазивный пузырный занос характеризуется интенсивной пролиферацией хориального эпителия, его анаплазией, отеком стромы ворсин. Опухоль способна быстро и глубоко прорастать в миометрий, нередко вплоть до серозной оболочки, в параметрии и прилежащие ткани, врастает в венозные сосуды [3]. Вовлечение в процесс маточных и параметральных вен может приводить к тяжелому осложнению – массивному внутрибрюшному кровотечению [12]. Элементы хориона, проникая в стенку матки, окружают сосуды, целостность которых при этом нарушается, и образуются кровяные лакуны, откуда не только отдельные клетки, но и обрывки перерожденных ворсин могут поступать в кровяное русло. Поэтому при пузырном заносе может иметь место не только инвазивный рост, но и метастазы [13].

Метастазы могут возникать практически в любых органах, но в первую очередь – в легких. Второе место по частоте занимают метастазы во влагалище [14].

A. Kurjak, F.A. Chervenak, Zhou Q и соавт. [15,16] описывают соно-

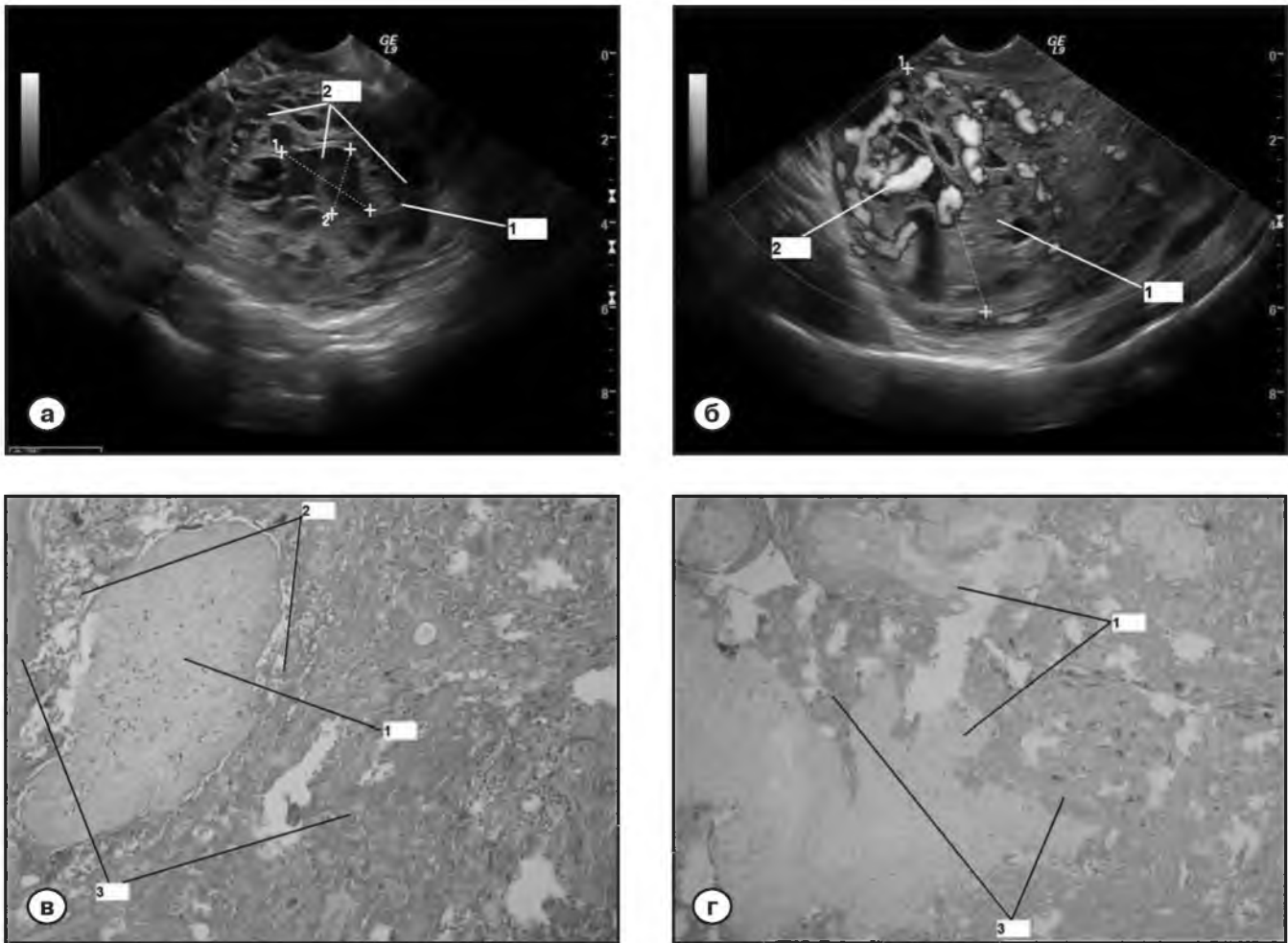


Рис. 5. УЗ-томограмма больной К. Диагноз - инвазивный пузырный занос.
 а - трансагинальное УЗИ в В-режиме;
 б - трансагинальное УЗИ в режиме ЭД. Сolidно-кистозное опухолевое образование (1) в передней стенке матки со смешанным типом васкуляризации и множественными лакунами (2);
 в, г - микрофотография, окраска гематоксилином и эозином $\times 120$. Дегенеративно-измененные ворсины хориона (1), окруженные фибриноидом и клетками промежуточного трофобласта (2) (часть из них с признаками лечебного патоморфоза) глубоко внедряются в миометрий (3) между мышечными волокнами.

графическую картину инвазивного пузырного заноса как экзогенное образование неоднородной структуры в стенке матки, содержащее кистозные полости различной формы и размеров (лакуны). Узел может как исходить из полости матки, так и визуализироваться непосредственно в миометрии, без видимой связи с полостью.

М.А. Чекалова [17] показала, что для ИПЗ наиболее типична кистозно-солидная структура узла, в то же время эта опухоль может быть представлена скоплением патологически измененных сосудов, с образованием артерио-венозных шунтов. Как следует из наших данных, большинство лакун, определяемых в структуре узла при ИПЗ, имеет сосудистое происхождение, на что указывает регистрация в них кровотока при ЦДК и ЭД. Причем в случае субсерозного расположения этих полостей нередко имеется угроза разрыва матки с развитием внутрибрюшного, а при субмукозной их локализации – профузного маточного кровотечения. Сплошные узловатые образования ни в наших наблюдениях, ни в других источниках при данной форме трофобластической опухоли не описываются.

Наши данные не противоречат имеющимся в мировой медицинской практике сведениям, но вместе с тем, благодаря накопленному в РОНЦ им. Н.Н.Блохина опыту, значительно расширяют представления о столь редко выявляемом заболевании.

Выводы

1. На основании проведенного исследования выделено 2 варианта ультразвукового изображения опухолевого узла при ИПЗ: солидно-кистозный и ячеистый.
2. При ультразвукографии с использованием ЦДК и ЭД в структуре опухоли определяются множественные патологически измененные сосуды, четко визуализируются лакуны. В прилежащих отделах миометрия также выявляются зоны повышенной васкуляризации.
3. Ультразвуковое исследование позволяет определить локализацию узла по отношению к оболочкам матки, инвазию опухоли в параметральные сосуды и своевременно выявить угрозу развития внутрибрюшного кровотечения.

Список литературы

1. Genest D.R., Berkowitz R.S., Fisher R.A. et al. Gestational trophoblastic disease. WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Femal Genital Organs / Eds. F.A.Tavassolli, P.Devilee. Lyon: IARC, 2003; 250–254.
2. John R. Lurain, Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *American Journal of Obstet. & Gynecol.*, 2010; 203(6): 531–539.
3. Green C.L., Angtuaco TL, Shah HR, Parmley TH. Gestational trophoblastic disease: a spectrum of radiologic diagnosis. *Radiographics*. 1996; 16(6):1371–84.
4. Kim Seung Hyup. *Radiology Illustrated: Gynecologic Imaging 2nd ed.* Springer-Verlag, New-York, 2012; 354.
5. Wagner B.J., Woodward P.J., Dickey G.E. Gestational trophoblastic disease: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics*. 1996; 16: 131–148.
6. Mazur Michael T., Kurman Robert J. *Diagnosis of Endometrial Biopsies and Curettings: A Practical Approach.*, 2nd ed.. Springer. 2005; 67–99.
7. Stern Jeffrey L. Trophoblastic Disease. Women's Cancer information center, Web site www.cancer.org от 26/9/2012.
8. Мещерякова Л.А. Стандартное лечение трофобластической болезни. *Практическая онкология*, 2008; 9(3): 160–170.
9. Мещерякова Л.А. Злокачественные трофобластические опухоли:

современная диагностика, лечение и прогноз: Дис...д-ра мед. наук. М.,2005.

10. Цип Н.П., Воробьева Л.В. Хирургический метод в лечении трофобластических опухолей. *Практическая онкология*. 2008; 9 (3): 17–185.
11. Tasci Y., Dilbaz S., Secilmis O. et al. Routine histopathologic analysis of product of conception following first trimester spontaneous miscarriages. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2005; 31(6): 579–582.
12. Callen Peter W., Saunders W.B. *Ultrasonography in obstetrics and gynecology*, 1994; 621.
13. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология. Киев: Заповг, 2003; 244.
14. Mazur Michael T., Kurman Robert J. *Diagnosis of Endometrial Biopsies and Curettings: A Practical Approach.*, 2nd ed.. Springer, 2005; 67–99.
15. Zhou Q., Lei XY, Xie Q., Cardoza J.D. Sonographic and Doppler imaging in the diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease: a 12-year experience. *J. Ultrasound Med.* 2005; 24(1):15–24.
16. Kurjak A., Chervenak A. Fran. Donald School Textbook of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 3rd Edition. Jaypee Brothers Medical Publishers, 2011; 158.
17. Чекалова М.А. Ультразвуковая диагностика злокачественных опухолей тела матки: Дис...д-ра мед. наук. М., 2,1998.

References

1. Genest D.R., Berkowitz R.S., Fisher R.A. et al. Gestational trophoblastic disease . WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the the Breast and Femal Genital Organs / Eds. F.A.Tavassolli, P.Devilee. Lyon: IARC, 2003; 250–254.
2. John R. Lurain, Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *American Journal of Obstet. & Gynecol.*, 2010; 203(6): 531–539.
3. Green C.L., Angtuaco TL, Shah HR, Parmley TH. Gestational trophoblastic disease: a spectrum of radiologic diagnosis. *Radiographics*. 1996; 16(6):1371–84.
4. Kim Seung Hyup. *Radiology Illustrated: Gynecologic Imaging 2nd ed.* Springer-Verlag, New-York, 2012; 354.
5. Wagner B.J., Woodward P.J., Dickey G.E. Gestational trophoblastic disease: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics*. 1996; 16: 131–148.
6. Mazur Michael T., Kurman Robert J. *Diagnosis of Endometrial Biopsies and Curettings: A Practical Approach.*, 2nd ed.. Springer. 2005; 67–99.
7. Stern Jeffrey L. Trophoblastic Disease. Women's Cancer information center, Web site www.cancer.org от 26/9/2012.
8. Meshherjakova L.A. Standartnoe lechenie trofoblasticheskoy bolezni [Standart treatment of trophoblastic disease] *Prakticheskaja onkologija*. 2008; 9(3): 160–170 [In Russ].
9. Meshherjakova L.A. Zlokachestvennye trofoblasticheskie opuholi: sovremennaja diagnostika, lechenie i prognoz [Malignant trophoblastic tumors: modern

diagnostics, treatment and prognosis] Dis...d-ra med. nauk. M.,2005 [In Russ].

10. Cip N.P., Vorob'eva L.V. Hirurgicheskij metod v lechenii trofoblasticheskikh opuholej [Surgical method in treatment of trophoblastic tumors]. *Prakticheskaja onkologija*. 2008; 9 (3): 179–185 [In Russ].
11. Tasci Y., Dilbaz S., Secilmis O. et al. Routine histopathologic analysis of product of conception following first trimester spontaneous miscarriages. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2005; 31(6) : 579–582.
12. Callen Peter W., Saunders W.B. *Ultrasonography in obstetrics and gynecology*, 1994; 621.
13. Tatarчук Т.Ф., Sol'skij Ja.P. Jendokrinnaja ginekologija [Endocrinological gynecology]. Kiev: Zapovgg, 2003; 244 [In Russ].
14. Mazur Michael T., Kurman Robert J. *Diagnosis of Endometrial Biopsies and Curettings: A Practical Approach.*, 2nd ed.. Springer, 2005; 67–99.
15. Zhou Q., Lei XY, Xie Q., Cardoza J.D. Sonographic and Doppler imaging in the diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease: a 12-year experience. *J. Ultrasound Med.* 2005; 24(1):15–24.
16. Kurjak A., Chervenak A. Fran. Donald School Textbook of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 3rd Edition. Jaypee Brothers Medical Publishers, 2011; 158.
17. Chekalova M.A. Ul'trazvukovaja diagnostika zlokachestvennyh opuholej tela matki [Ultrasound diagnostics of malignant uterus tumor]: Dis... d-ra med. nauk. M., 2,1998 [In Russ].