|  |  |
| --- | --- |
| **Nuclear Medicine**[European Radiology](http://link.springer.com/journal/330)August 2015, Volume 25, [Issue 8,](http://link.springer.com/journal/330/25/8/page/1) pp 2222-2230 | **Ядерная Медицина**[Европейская](http://link.springer.com/journal/330) РадиологияАвгуст 2015, Том 25, [Издание 8,](http://link.springer.com/journal/330/25/8/page/1) стр. 2222-2230 |
| PET/MRI and PET/CТ in advanced gynaecological tumours: initial experience and comparison | ПЭТ/МРТ и ПЭТ/КТ при гинекологических опухолях на поздних стадиях: первичные результаты и сравнение. |
| Marcelo A. Queiroz, Rahel A. Kubik-Huch, Nik Hauser, Bianka Freiwald-Chilla, Gustav von Schulthess, Johannes M. Froehlich, Patrick Veit-Haibach | Марсело A. Куейрос, Ракель A. Кубик-Хуч, Ник Хаузер, Бьянка Фрайвальд-Хилла, Густав фон Шультхесс, Йоханнес M. Фройлих, Патрик Вайт-Хайбах |
| **Abstract***Purpose* To compare the diagnostic accuracy of PET/MRI and PET/CT for staging and re-staging advanced gynaecological cancer patients as well as identify the potential benefits of each method in such a population.*Material and methods* Twenty-six patients with suspicious or proven advanced gynaecological cancer (12 ovarian, seven cervical, one vulvar and four endometrial tumours, one uterine metastasis, and one primary peritoneal cancer) underwent whole-body imaging with a sequential trimodality PET/CT/MR system. Images were analysed regarding primary tumour detection and delineation, loco-regional lymph node staging, and abdominal/extra-abdominal distant metastasis detection (last only by PET/CT).*Results* Eighteen (69.2 %) patients underwent PET/MRI for primary staging and eight patients (30.8 %) for re-staging their gynaecological malignancies. For primary tumour delineation, PET/MRI accuracy was statistically superior to PET/CT (p < 0.001). Among the different types of cancer, PET/MRI presented better tumour delineation mainly for cervical (6/7) and endometrial (2/3) cancers. PET/MRI for local evaluation as well as PET/CT for extra-abdominal metastases had therapeutic consequences in three and one patients, respectively. PET/CT detected 12 extra-abdominal distant metastases in 26 patients.*Conclusion* PET/MRI is superior to PET/CT for primary tumour delineation. No differences were found in detection of regional lymph node involvement and abdominal metastases detection.*Key points**• PET/MRI is superior to PET/CT for primary tumour delineation**• PET/CT represents a reliable tool to detect extra-abdominal distant metastasis**• PET/MRI might be the preferred imaging modality for staging cervical and endometrial tumours**• Whole-body staging for detection and evaluation of extra-abdominal metastases is mandatory.*KeywordsPET/CT PET/MRI Advanced gynaecological tumours Staging Re-staging | **Общие положения***Цель:*сравнить диагностическую точность ПЭТ/МРТ и ПЭТ/КТ при определении и подтверждении стадии прогрессирующего гинекологического рака у пациентов, а также возможные преимущества каждого из методов на данной выборке.*Материал и методы:* У 26 пациентов с прогрессирующим гинекологическим раком или подозрением на него (12 с раком яичников, 7 с раком шейки матки, 1 с вагинальным, 4 с раком тела матки, 1 рак матки, 1 с первичным раком брюшины) было проведено исследование всего тела методами ПЭТ/КТ/МРТ последовательно. Изображение были проанализированы с целью определения границ первичной опухоли, определения стадии местных лимфатических узлов, для определения абдоминальных и экстраабдоминальных отдаленных метастаз (последнее только при помощи ПЭТ/КТ).*Результаты* Для 18 пациентов (69,2%) было проведено исследование методом ПЭТ/МРТ для первичной диагностики и для 8 пациентов (30,8%) – повторное определение стадии опухоли. Была обнаружена статистическая значимость превосходства точности метода ПЭТ/МРТ над методом ПЭТ/КТ при определении границ первично диагностируемой опухоли (p < 0.001). В случае определения границ различных видов опухолей, ПЭТ/МРТ оказался более чувствительным при обнаружении опухоли шейки матки (6/7) и рака тела матки (2/3). Использование ПЭТ/МРТ для локальной оценки метастаз и ПЭТ/КТ для оценки забрюшинных метастаз привело к изменению метода лечения у трех и одного пациента соответственно. У 26 пациентов методом ПЭТ/КТ были обнаружены экстраабдоминальные отдаленные метастазы.*Вывод* ПЭТ/МРТ более эффективен, чем ПЭТ/КТ при первичном определении границ опухоли. Не было выявлено различий при обнаружении региональных лимфатических узлов и обнаружении абдоминальных метастаз.*Основные положения**Метод ПЭТ/МРТ более эффективен чем ПЭТ/КТ для обнаружения границ первичной опухоли**• ПЭТ/КТ является надежным способом обнаружения экстраабдоминальных отдаленных метастаз**•ПЭТ/МРТ является предпочтительным методом визуализации при определения стадии опухоли шейки матки и эндометриальных опухолей**• Обязательно сканирование всего тела для выявления и оценки забрюшинных метастаз*Ключевые терминыПЭТ/КТ ПЭТ/МРТ Распространённые гинекологические опухоли Определение стадии Контроль |
| **Introduction**The diagnostic assessment of advanced pelvic gynaecological tumours, i.e. uterine malignancies and ovarian carcinoma, may require a multi-modality approach, including anatomical and molecular imaging methods [1–4]. A concise diagnosis has impact on therapeutic decision and, therefore, on the patient’s prognosis [5, 6]. MRI alone with different protocols and techniques has been already proposed for diagnostic work-up and locoregional staging of pathologies of the female genital organs, e.g. adnexal tumours or staging and re-staging of endometrial and cervical cancers [7–10].Additionally, many studies have established the role of 18Ffluorodeoxy-D-glucose (FDG) positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) for different gynaecological cancers, either for staging and monitoring treatment response [11–13]. MRI, due to its higher soft tissue contrast, was proven superior for characterization of adnexal masses and loco-regional tumour staging, e.g. the identification of parametrial invasion in cervical cancer or the depth of myometrial invasion of endometrial carcinoma [7–10]. However, there is still a controversial discussion concerning advantages of MRI compared to CT and PET/CT for detection of suspicious lymph nodes [2, 14]. Furthermore, whole-body staging is important, especially in advanced gynaecological cancer, in which incidence of extrapelvic disease at time of diagnosis is high [15]. PET/MRI currently emerges as a hybrid imaging modality that combines the functional ability of PET with the morphological high soft-tissue contrast provided by MRI. It is expected to be a promising tool for different oncological indications, such as head and neck cancers [16], liver metastases [17], and soft-tissue sarcomas [18] as well as for gynaecological cancers [2].Thus, PET/MRI might provide complete information regarding TNM staging of gynaecological malignancies as a single, one-stop shop modality, which is not partly not possible using PET/CT (e.g. not enough for precise T-staging [19]) or MRI-only (whole-body protocol staging not yet established and ability to detect recurrence is inferior to PET/MRI [20, 21]).The aims of our study were to: 1) compare the diagnostic accuracy of PET/CT and PET/MRI concerning staging and restaging in advanced gynaecological cancer patients; 2) identify the potential benefits of each method for staging and restaging in such a patient population. | **Введение**Для диагностической оценки распространённых тазовых гинекологических опухолей, таких как злокачественные маточные опухоли, карцинома яичника, может потребоваться комбинированный подход, включая структирные методы и методы молекулярной визуализации [1-4]. Точность диагностики влияет на выбор метода лечения и, следовательно, на прогнозирование дальнейшего течения болезни [5, 6].Ранее уже было предложено использовать МРТ отдельно с различными программными возможностями и функциями для обследования пациентов и определения стадии местных патологий женских половых органов, напримет опухоли придатков или определение стадии или контроль брюшинных опухолей и рака шейки матки [7–10].Отметим также, что было проведено множество исследований по оценке роли позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) / компьютерной томографии (КТ) с использованием радиофарм препарата фтордезоксиглюкозы (ФДГ) при различных гинекологических раках для стадирования или контроля эффективности лечения [11–13]. МРТ, который позволяет более контрастно выделить мягкие ткани на снимке, был признан более эффективным для получения характеристик опухолей придатков и стадирования местных опухолей, например в случае определения параметриальной инвазии рака шейки матки или глубины инвазии миометрия при карциноме эндометрия [7–10]. Однако мнения относительно преимущества использования МРТ по сравнению с КТ и ПЭТ/КТ при подозрении на рак лимфатических узлов противоречивы [2, 14]. Кроме того, полное обследование с целью определения стадии очень важно, особенно при распространённых гинекологических опухолях, когда высоки риски обнаружения внетазовых заболеваний при диагностике[15]. ПЭТ/МРТ представляет собой гибрид методов визуализации, который включает функциональные возможности ПЭТ-исследования и высококонтрастный МРТ,позволяющий передать структуру мягких тканей. Это перспективный способ диагностики различных онкологических случаев, таких как рак головы и шей [16], метастазы в печени [17], карцинома мягких тканей [18], а также гинекологические опухоли [2].Таким образом, ПЭТ/МРТ как единый комплексный метод, позволяет получить полную информацию для определения стадии гинекологической онкологии по классификации TNM, что в полной мере невозможно при использовании только технологии ПЭТ/КТ (недостаточно для точного анализа на Т-стадии) или только МРТ (не определен протокол исследования всего тела, и возможность выявления рецидивов ниже, нежели при ПЭТ/МРТ [20, 21]).Цель данного исследования: 1) сравнить точность диагностики ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ при первичном и повторном определении стадии раковых гинекологических больных; 2) определить возможные преимущества каждого из методов при первичном определении стадии и контроле больных данным заболеванием. |
| **Materials and methods**Patient populationFrom September 2011 to February 2013, a total of 26 consecutive women (mean age 60 years, range 37 – 81 years) with suspected and/or proven advanced gynaecological malignancies (for endometrial cancers, FIGO stages IB or higher; for cervical cancer, FIGO stages IIB to IVB; for ovarian cancers, FIGO stages III and IV) were enrolled in this prospective study. Patients were all referred for a clinical PET/CT examination for primary staging or re-staging (imaging performed after treatment) and additionally underwent anMRI of the abdomen and pelvis within a trimodality setup as part of the study protocol. No further selection was applied for patient inclusion. Exclusion criteria were unwillingness to participate in the study, claustrophobia, MRI-incompatible medical devices (e.g. cardiac pacemakers, neurostimulators, cochlear implants, and insulin pumps), possible metallic fragments in the body, or renal insufficiency (i.e., glomerular filtration rate< 60 ml/min). The institutional review board approved this prospective study and signed informed consent was obtained from all patients prior to the examination. | **Материал и методы**Общая характеристика пациентовС сентября 2011 по февраль 2013 было отобрано для будущего исследования 26 женщин (средний возраст 60 лет, от 37 до 81 года) с распространенным раком или подозрением на него ( при эндометриальном раке стадия IB или выше по классификации FIGO, в случае рака шейки матки стадии от IIB до IVB по FIGO, при овариальном раке– III и IV по FIGO). Всем пациенткам назначили ПЭТ/КТ для первичного определения стадии или контроля (визуализация была проведена после лечения) и в дополнение в рамках протокола тримодального исследования им было назначено МРТ шейки матки и таза. Никаких дополнительных критериев при включении пациентов в исследование не использовалось. Критерием невключения являлось нежелание пациента принимать участие в исследовании, клаустрофобия, несовместимые с МРТ аппараты (например, кардиостимуляторы, нейростимуляторы, кохлеарные импланты и инсулиновые помпы), металлические фрагменты в теле пациента, почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин). Институциональный ревизионный совет по вопросам этики одобрил данное исследование, подписанное информированное согласие было получено ото всех пациентов перед началом исследования. |
| **PET/CT and MR imaging**Sequential PET/CT, ceCT, and ceMRI were performed on a trimodality PET/CT-MRI setup (full ring, time-of-flight Discovery PET/CT 690, 3 T Discovery MR 750w, both GE Healthcare, Waukesha, WI, USA). The dedicated MR- and CT-compatible shuttle transfer mechanism connecting the MR and PET/CT systems allowed for PET/CT imaging free of radiofrequency (RF) coil-induced artefacts and ascertained the placement of dedicated RF coils for MRI without repositioning of the patient [17, 22].The workflow of the PET/CT-MRI from the arrival of the patient until the end of the examination comprises: (1) Interview and consent; (2) FDG-injection (1 min); (3) Uptake time resting (25 min); (4) Uptake time performing MR (30-35 min); (5) Shuttle from MR to PET/CT (2 min); (6) PET/CT (15 min).Patients fasted for at least 4 h prior to injection of a standard dose of an average of 4.5 MBq per kg body weight, according to European Association of Nuclear Medicine recommendations [23]. After the initial uptake time, the patients step to the MRI and were then positioned on the shuttle table in the MR suite, and the MR acquisition covering the whole abdomen, and specifically the pelvis, was performed. The images were acquired by the use of a dedicated RF phase array GEM anterior arrays coil (40-Channel HD, GE Healthcare, Waukesha, WI, USA). Total MRI duration was approximately 30-35 min (scanning parameters are shown in Table 1). The intravenously (IV) injected amount of contrast media (Gadoterate, Dotarem®, Guerbet, France) was 0.2 ml/kg body weight with an injection at a rate of 1.5 ml/s.After completion of the MRI, coils were removed and the patients were transferred to the PET/CT, still being positioned on the shuttle board. After shuttle transfer to the adjacent PET/CT system, unenhanced low-dose CT and PET emission data were acquired from the mid-thigh to the vertex of the skull. Directly after the acquisition of the PET data, 70 ml IV contrast agent (Visipaque® 320, GE Healthcare, Switzerland) were injected at a rate of 3 ml/s. | **ПЭТ/КТ и МРТ**Были проведены последовательно ПЭТ/КТ, КТ с контрастированием и МРТ с контрастированием на тримодальном комплексе ПЭТ/КТ-МРТ ( полное обследование с использованием Discovery PET/CT 690, Discovery MR 750w 3Т производства ДжиИ Хэлскеа, Уокеша, штат Висконсин, США). Специальный совместимый с МРТ и КТ системами челночный механизм соединяющий обе системы позволяет проводить визуализацию методом ПЭТ/КТ без радиочастотных наводящихся катушками помех и устанавливать положение радиочастотных катушек при МРТ диагностики без перемещения пациента [17, 22].Процедура исследования, начиная от прихода пациента и заканчивая окончанием исследования, выглядит следующим образом: (1) сбор анамнеза и получение согласия; (2) инъекция ФДГ (1 мин); (3) период покоя на время усвоения (25 мин); (4) время на проведение МРТ (30-35 мин); (5) Перемещение от МРТ к ПЭТ/КТ (2 мин); (6) ПЭТ/КТ (15 мин).Последний прием пищи пациента – как минимум за 4 часа до инъекции стандартной дозы вещества, которая согласно рекомендациям Европейской Ассоциации Медицинской Радиологии составляет 4,5 МБк на каждый килограмм тела пациента [23]. После времени поглащения пациенты переходят к МРТ и располагаются на челночном столе в комнате с установленной МРТ-системой, проводится МРТ на брюшную и тазовую полости. Изображения были получены с помощью специальной РЧ фазированной передней катушки GEM (40-канальный HD, ДжиИ Хэлскеа, Уокеша, Висконсин, США). МРТ диагностика в целом продолжалась порядка 30-35 мин (параметры сканирования представлены в Таблице 1). Контрастное вещество (гадотерат, Дотарем ®, Гербе, Франция) вводилось внутривенно (IV) 0,2 мл/кг веса тела со скоростью 1,5 мл/сек.По окончанию проведения МРТ, катушки удалялись и пациента на челночном столе перемещали на ПЭТ/КТ. После перемещения к находящейся рядом ПЭТ/КТ системе, полная информаци о состоянии пациента начиная с середины бедра до макушки черепа была получена с помощью бесконтактных низкодозовых методов КТ и ПЭТ. После получения данных с ПЭТ системы, пациентам вводили контрастное вещество (Визипак® 320, ДжиИ Хэлскеа, Швейцария) со скоростью введения 3 мл/сек. |
| **Table 1** MR acquisition parameters |
| Parameter | T2w SSFSE | T1w LAVA | DWI EPI | Axial T2w Propeller | Sag T2w Propeller | ceT1w LAVA flex |
| Repetition time/Echo time (ms) | Min/ 80 | 3.8/Min Full | x/Min (70.1) | 9876/89 | 7898/96 | 3.8/Min Full |
| Echo train length | NA | NA | NA | 26 | 26 | 26 |
| Flip angle (ᴼ) | NA | 15 | NA | 142 | 142 | 15 |
| Inversion time (ms) | NA | NA | auto | NA | NA | NA |
| Slice thickness /Spacing (ms) | 5 (1) | 5.4 | 6 (1) | 4 (1.5) | 5 (1) | 5.4 |
| Receiver bandwidth (kHz) | 125 | 142.86 | NA | 62.5 | 83.3 | 142.86 |
| Field of view (cm) | 40 | 40 | 44 | 30 | 24 | 40 |
| Matrix | 352x224 | 256x224 | 100x180 | 288x288 | 320x320 | 256x224 |
| NEX | NA | 1 | NA | 3 | 2.5 | 1 |
| b-value (s/mm) | NA | NA | 800 | NA | NA | NA |
| Number of directions | NA | NA | 3 | NA | NA | NA |
| Anatomical coverage | Upper abdomen | Pelvis | Pelvis | Pelvis | Pelvis | Pelvis |
| Note: T1w LAVA, T1-weighted spoiled gradient echo pulse sequence; T2w SSFSE, Single-Shot T2-weightedffast spin echo sequence; ceT1w LAVA flex, 2-pointed Dixon based 3D contrast enhanced T1-weighted gradient echo sequence; DWI, Diffusion weighted imaging sequence; NEX, number of excitations; NA not applicable |
| **Таблица 1** Параметры, полученные при МРТ диагностике |
| Параметр | T2w SSFSE | T1w LAVA | DWI EPI | Axial T2w Propeller | Sag T2w Propeller | ceT1w LAVA flex |
| Период повторения последовательности/время появления эхо сигнала(мс) | мин/ 80 | 3,8/мин полный | x/Мин (70,1) | 9876/89 | 7898/96 | 3,8/Мин полный |
| Длина эхо-трейна | н/п | н/п | н/п | 26 | 26 | 26 |
| Угол отклонения (град) | н/п | 15 | н/п | 142 | 142 | 15 |
| Время инверсии(мс)  | н/п | н/п | авто | н/п | н/п | н/п |
| Толщина среза / шаг (мм) | 5 (1) | 5,4 | 6 (1) | 4 (1,5) | 5 (1) | 5,4 |
| Ширина частотной полосы пропускания (кГц) | 125 | 142,86 | н/п | 62,5 | 83,3 | 142,86 |
| Область сканирования (см) | 40 | 40 | 44 | 30 | 24 | 40 |
| Матрица | 352x224 | 256x224 | 100x180 | 288x288 | 320x320 | 256x224 |
| Количество возбуждений | н/п | 1 | н/п | 3 | 2,5 | 1 |
| Фактор диффузии b | н/п | н/п | 800 | н/п | н/п | н/п |
| Количество направлений | н/п | н/п | 3 | н/п | н/п | н/п |
| Анатомический охват | Верхний отдел брюшной полости | таз | таз | таз | таз | таз |
| Примечание: T1w LAVA, Т1-взвешенные улучшенные градиентные эхо-импульсные последовательности; T2w SSFSE, Т2 ВИ последовательности с единственным возбуждающим импульсом и полу-Фурье восстановлением; ceT1w LAVA flex, Т1 взвешенная градиентная эхо-импульсная последовательность с контрастированием, основанная на двухточечном методе Диксона; DWI, Диффузно-взвешенная изображение; NEX, количество возбуждений; Н/П, не применимо |
| Image processingThe acquired PET, ceCT, and ceMRI images were transmitted to a dedicated review workstation (AdvantageWorkstation,Version 4.5, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA), which enables review of the PET, ceCT, and ceMRI images side by side or in fused/overlay mode (cePET/CT; cePET/MRI). Because of the calibrated trimodality system, non-rigid software-based image registration was not necessary. A previously conducted study validated the image registration accuracy with less than 4 mm lateral misalignment between CT, PET, and MRI datasets, similar to the intrinsic error assessed with phantom measurements [24]. | Обработка изображенияПолученные методом ПЭТ, контрастного КТ и контрастного МРТ изображения передавались на установленную рабочую станцию. (рабочая станция Advantage Workstation, версия 4.5, ДжиИ Хэлскеа, Милуоки, Висконсин, США), которая позволяет просматривать изображения одновременно рядом друг с другом (ПЭТ, контрастные КТ и МРТ) или накладывать одно на другое (контрастные ПЭТ/КТ и контрастные ПЭТ/МРТ). Поскольку тримодальная система откалибрована, сопоставление изображений друг с другом возможно без дополнительной трансформации сопоставляемого изображения. Предыдущие исследования показали, что смещение осей кругов данных, полученных КТ, ПЭТ и МРТ не более 4 мм, что не превышает основную погрешность измерений на фантоме [24].. |
| Image analysisThe analyses were performed in different steps. A board-certified radiologist/nuclear medicine physician and a radiologist with substantial PET/CT experience, both with expertise in gynaecological imaging (P.V.H. overall 11 years experience, M.Q. overall 6 years experience), performed the evaluation of fused PET/CT and PET/MRI in consensus. Fused PET/CT and PET/MRI were evaluated again 6 weeks later by two senior radiologists with expert experience in gynaecological imaging and PET/CT (R.K.H. > 20 years experience and B.F.C. > 10 years experience).When substantial differences in detection were noticed, a consensus was reached between all readers.Reading was executed in different steps. First, the detection step was assessed concerning the presence of the following findings: (a) primary tumour; (b) loco-regional lymph nodes; (c) abdominal metastases; (d) distant extra-abdominal metastases; (e) recurrence. Detection of extra-abdominal metastasis was only assessed by PET/CT. PET/MRI was performed exclusively for abdomen and pelvis. No comparison between these two methods (PET/CT vs. PET/MRI) has been done regarding this issue (extra-abdominal metastasis). Then, the delineation step was evaluated regarding the relation of the tumour with the following surrounding structures: (a) parametria; (b) vagina; (c) myometrium; (d) bladder; (e) rectum; (f) abdominal wall; and (g) vessels. The evaluation of the surrounding structures was based on the type of primary cancer. On a per-patient base, a comparison between PET/CT and PET/MRI on both steps (detection and delineation) was then assessed, scored by (1) PET/CT>PET/MRI, (2) PET/CT= PET/MRI, and (3) PET/CT<PET/MRI. This assessment was performed considering only loco-regional situation (T- and N-staging) and presence of abdominal metastasis. The influence in treatment was also assessed according to the extraabdominal distant metastases detected by PET/CT. Lastly, the patients scored by (3) PET/CT<PET/MRI were investigated whether the information provided by PET/MRI had impact on therapeutic decision.An additional comparison between PET/CT and PET/MRI was performed for the patients according to their histological subtype of primary gynaecological cancer (cervical vs. endometrial vs. ovarian vs. others) and according to their treatment status (staging vs. restaging).Detection of suspicious malignant lesions was based on a combination of morphological and functional criteria. The morphological assessment was defined for (1) primary/recurrent tumour: a mass-forming lesion with consecutive contrast enhancement and/or necrotic areas; (2) lymph nodes with at least one of the following criteria: larger than 1.0 cm in the short axis, necrotic centre, round-shaped, cluster formation, irregular boundary of the capsule and extracapsular spread, high signal on DWI, and low signal on ADC map; (3) abdominal metastasis: lesions with high signal on T2-weighted (but less than liquid signal) and contrast enhancement; thickening and/or stranding of peritoneum fat with/without contrast enhancement; irregular nodules or thickening with contrast enhancement in the spleen, pancreas, adrenal or intestine; (4) distant extra-abdominal metastasis. The functional criterion was based on PET-positivity [maximum standardized uptake value (SUVmax) significantly higher than the background liver activity]. If discordant findings were found, the combination of the most relevant findings (morphological and/or functional) was taken into account (e.g. an enlarged and irregular lymph node was considered malignant even if there was no FDG uptake).The standard of reference comprised histopathology of the detected lesions after surgery or biopsy and clinical follow-up including all clinical examinations, laboratory reports, and follow-up imaging. There is histological confirmation for 24/26 primary/recurrent tumours, 11/26 loco-regional lymph nodes, 12/26 abdominal metastases, and 5/26 distant extraabdominal metastases. Thus, at least one lesion was histologically confirmed in all patients. The remaining lesions were assessed by FDG-uptake, morphological appearance, and contrast media uptake. | Анализ изображения.Анализ проводился в несколько этапов. Оценка сопоставленного изображения ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ проводилась совместно квалифицированным радиологом/специалистом в области радиоизотопной медицины и радиологом с большим опытом в ПЭТ/КТ, экспертом в области гинекологии (П.В.Х. более 11 лет экспертизы, М.К. более 6 лет экспертизы). Повторная оценка сопоставленных ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ изображения была проведена через 6 недель двумя старшими радиологами с опытов в области .гинекологической визуализации и ПЭТ/КТ (Р.К.Х. > 20 лет экспертизы, Б.Ф.Х. > 10 лет экспертизы). В случае существенных отличий в диагностике, решение принималось врачами совместно.Считывание изображения проходило в несколько этапов. В начале, на этапе выявления изображение исследовалось на наличие: а) первичной опухоли, б) местных лимфатических узлов, в) абдоминальных метастаз, г) отдаленных внебрюшных метастаз, д) повторных образований. Обнаружение внебрюшных метастаз проводилось только методом ПЭТ/КТ. ПЭТ/МРТ проводилось исключительно для абдоминальных и брюшных опухолей. Сравнение между ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ в отношении этого вида (внебрюшной опухоли) не проводилось. На втором этапе проводилась оценка границ образования относительно окружающих его структур: а) околоматочное пространство, б) влагалище, в) миометрий, г)мочевой пузырь, д) прямая кишка, е) брюшная стенка, ж) сосуды. Оценка окружающих структур проводилась с учетом вида первичной опухоли. Затем сравнивали результаты ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ на каждом этапе (обнаружение и определение границ) для каждого пациента в отдельности и распределяли в одну из групп (1) ПЭТ/КТ > ПЭТ/МРТ, (2) ПЭТ/КТ = ПЭТ/МРТ, и (3) ПЭТ/КТ < ПЭТ/МРТ. Эта оценка проводилать только с учетом местных опухолей (Т- и N- стадии) и наличие абдоминальных метастаз. Влияние лечения также оценивалось по экстраабдоминальным отдаленным метастазам, обнаруженным при помощи ПЭТ/КТ. В конце, пациенты, попавшие в группу (3) ПЭТ/КТ <ПЭТ/МРТ были обследованы на предмет того, имела ли информация, полученная при помощи ПЭТ/МРТ, влияние на выбор метода лечения.Дополнительно было проведено сравнение показателей ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ пациентов с учетом гистологического подтипа первичного гинекологического рака(рак шейки матки с раком тела матки или раком яичников и с другими) и в соответствии с его лечением (определение стадии или контроль).Обнаружение очагов с подозрением на малигнизацию основывалось на морфологическом и функциональном критериях. Морфологическая оценка была проведена для (1)первичных и повторных образований: обширные поражения с последовательным увеличением контрастности и/или областями некроза; (2) лимфатические узлы с одним из следующих критериев: более 1,0 см в диаметре по наименьшей оси, очаг некроза, круглой формы, образование очагов высокой плотности, нетипичное образование границ капсулы и внекапсульное распространение, высокий сигнал ДВИ, низкий сигнал на ИКД карте; (3) абдоминальные метастазы: очаги с высоким сигналом на Т1ВИ (но меньше, чем сигнал от жидкости) и увеличение контраста, утолщение и/или деформация перитонеального жира с/без увеличением контраста; нетипичные узлы или утолщения с увеличение контраста в селезенке, поджелудочной железе, надпочечниках или стенках кишечника; (4) отдаленные экстра абдоминальные метастазы.Функциональный критерий основывался на положительных данных ПЭТ [максимальный стандартизированный уровень захвата (SUV max) значительно выше фоновой активности печени]. В случае обнаружения противоречий, учитывалась комбинация наиболее значимых результатов (например, увеличенный и атипичный лимфатический узел считался злокачественным, даже если отсутствовало накопление ФДГ).Контрольными считались показатели гистопатологии обнаруженного очага после операции или биопсии и клинические наблюдения врача, включая все осмотры, результаты анализов и повторные снимки. В наличии 24 из 26 первичных и повторных образований, 11 из 26 местных лимфоузлов, 12 из 26 абдоминальных метастаз и 5 из 26 удаленные экстра абдоминальные метастазы. Таким образом, по крайней мере одно образование было гистологически подтверждено у всех пациентов. Другие образования оценивались с точки зрения накопления ФДГ, морфологических признаков и накопления контрастного вещества.  |
| Statistical analysisAll statistical tests were performed using SPSS Statistics Version 21 (IBM, Armonk, NY, USA). p-values<0.05 were considered statistically significant. McNemar test was used to evaluate differences in the accuracy of PET/CT and PET/MRI. Wilcoxon signed rank test was applied to analyse the difference between PET/CT and PET/MRI for primary tumour delineation. Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate the differences in tumour delineation using the categories described in the methods section (PET/CT>PET/MRI, PET/CT= PET/MRI, and PET/CT<PET/MRI) among the diverse types of cancers and among staging and re-staging patients. | Статистический анализВсе результаты исследования оценивались с помощью компьютерной программы для статистической обработки данных SPSS Statistics версия 21 (IBM, Армонк, Нью Йорк, США). Статистически значимым считалось значение уровня значимости p-values<0,05. Критерий Мак-Немара использовался для проверки достоверности различия ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ. Критерий знаковых рангов Вилкоксона использовался для проверки достоверности различий ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ для определения границ первичных опухолей. Критерий Колмогорова-Смирнова использовался для проверки согласия разбитых на классы данных об обнаружении границ разных типов опухолей для первичных и повторных пациентов. Более подробно про классы описано в разделе Методы (ПЭТ/КТ > ПЭТ/МРТ, ПЭТ/КТ = ПЭТ/МРТ, и ПЭТ/КТ < ПЭТ/МРТ). |
| **Results**Eighteen (69.2 %) patients underwent PET/CT-MRI for primary staging and eight (30.8 %) for re-staging of advanced gynaecological malignancies. The most prevalent primary tumour origin was ovary (46.2 %) and followed by cervix (26.9 %). Mean follow-up time was 361 days (range 106 – 778 days). The patient with the shortest follow-up died after that period. Overall, three patients died during follow-up. Patients’ tumours and characteristics are summarized in Table 2. | **Результаты**Восемнадцать (69,2%) пациентов прошли ПЭТ/КТ-МРТ при первичном определении стадии гинекологической онкологии и восемь (30,8 %) при повторном. В большинстве случаев первостепенно опухоль возникает в яичниках (46,2 %), на втором месте – шейка матки (26,9 %). Средняя продолжительность наблюдения составляла 361 день (диапазон от 106 до 778 дней). Кратковременность периода наблюдения связана со смертью пациента. В сумме, трое пациентов умерли за все время наблюдения. Характеристики опухолей пациентов представлены в Таблице 2. |
| **Table 2** Patient and Tumour Characteristics | **Таблица 2.** Характеристики пациентов и опухолей |
| Number of patients | 26 | Количество пациентов | 26 |
| **Age in years, mean (range)** | 60 (37-81) | **Возраст в годах, среднее (диапазон)** | 60 (37-81) |
| **Uptake time (min)** | 73±14 | **Время процедуры (мин)** | 73±14 |
| **FDG injected dose (MBq)** | 304±39 | **Доза ФДГ (МБк)** | 304±39 |
| **Indication, number (%)** |  | **Количество, число (%)** |  |
| staging | 18 (69.2) | первично | 18 (69,2) |
| Re-staging | 8 (30.8) | повторно | 8 (30,8) |
| **Primary site, number (%)** |  | **Основная локация. Число(%)** |  |
| Ovary (including tube) | 12 (46.2) | Яичник (включая трубку) | 12 (46.2) |
| Cervix | 7 (26.9) | Шейка матки | 7 (26,9) |
| Endometrium | 4 (15.4) | Эндометрий | 4 (15,4) |
| Uterine Metastasis | 1 (3.8) | Мочевой пузырь | 1 (3,8) |
| Peritoneal Cancer | 1 (3.8) | Перитонеальный рак | 1 (3,8) |
| Vulva | 1 (3.8) | Вульва | 1 (3,8) |
| **Treatment, number (%)** |  | **Метод лечения, число (%)** |  |
| - Surgery | 16 (57.7) | - операция | 16 (57,7) |
| Surgery only (or curettage) | 8 (30.8) | Только операция (или кюретаж) | 8 (30,8) |
| With additional chemotherapy | 7 (26.9) | Вместе с химиотерапией | 7 (26,9) |
| - No surgery | 8 (30.8) | - безоперационно | 8 (30,8) |
| RChT\* | 3 (11.5) | RChT\* | 3 (11,5) |
| ChT\* | 4 (15.4) | ChT\* | 4 (15,4) |
| RT\* | 1 (3.8) | RT\* | 1 (3,8) |
| - No treatment | 1 (3.8) | - без какого-либо вмешательва | 1 (3,8) |
| - Dead before treatment | 1 (3.8) | - смерть до лечения | 1 (3,8) |
| \*RChT, rediochemotherapy; ChT, chemotherapy; RT, radiotherapyBold data signifies the differences in number between surger, non-surgical patients and two other patients. | **\*** RChT, радиохимиотерапия; ChT, химиотерапия; RT, радиотерапияДанные выделены жирным шрифтом, чтобы подчеркнуть различие в цифрах между хирургическими, нехирургическими и двумя другими пациентами |
| Regarding detection of malignancies related to gynaecological cancers, there was no statistical significant difference between PET/CT and PET/MRI. Overall patient-based diagnostic accuracy for PET/CT and PET/MRI in the evaluation of primary tumour, loco-regional lymph nodes, and abdominal metastasis detection in gynaecological tumours are shown in Table 3. | При обнаружении гинекологических злокачественных опухолей статистически значимого различия между ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ не было получено. Показатели диагностической точности оценки первичной опухоли пациентов, местных лимфоузлов и абдоминальных метастаз гинекологической опухоли представлены в Таблице 3.  |
| **Table 3** Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and accuracy of PET/CT and PET/MRI |
|  | Primary tumor detection | Regional lymph node metastasis | Abdominal metastasis |
|  | PET/CT | PET/MRI | PET/CT | PET/MRI | PET/CT | PET/MRI |
| Sensitivity | 100.0% | 100.0% | 72.7% | 72.7% | 100% | 100% |
| Specificity | 66.7% | 66.7% | 100.0% | 91.7% | 100% | 100% |
| PPV | 95.8% | 95.8% | 100.0% | 88.9% | 100% | 100% |
| NPV | 100.0% | 100.0% | 80.0% | 78.6% | 100% | 100% |
| Accuracy | 96.2% | 96.2% | 87.0% | 82.6% | 100% | 100% |
| p-value | P>0.05 |  | p>0.05 |  | p>0.05 |  |
| **Таблица 3** Чувствительность, специфичность, положительная прогностическая значимость (ППЗ), негативная прогностическая значимость (НПЗ) и точность ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ |
|  | Первичное выявление опухоли | Региональные метастазы лимфоузлов | Брюшинные метастазы |
|  | ПЭТ/КТ | ПЭТ/МРТ | ПЭТ/КТ | ПЭТ/МРТ | ПЭТ/КТ | ПЭТ/МРТ |
| Чувствительность | 100.0% | 100.0% | 72.7% | 72.7% | 100% | 100% |
| Специфичность | 66.7% | 66.7% | 100.0% | 91.7% | 100% | 100% |
| ППЗ | 95.8% | 95.8% | 100.0% | 88.9% | 100% | 100% |
| НПЗ | 100.0% | 100.0% | 80.0% | 78.6% | 100% | 100% |
| Точность | 96.2% | 96.2% | 87.0% | 82.6% | 100% | 100% |
| p-значение | P>0.05 |  | p>0.05 |  | p>0.05 |  |
| PET/CT and PET/MRI both accurately detected 24 primary/recurrent tumours, 11 loco-regional metastatic lymph nodes, and 14 abdominal metastases (Table 4). Whole-body PET/CT detected accurately five patients (5/26) with distant metastasis confirmed by histology, determining change in therapy one patient (1/26). The PET/ MRI detected no distant extra-abdominal metastases (see also Materials and methods). | ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ обнаружили одинаково точно 24 первичные/повторные опухоли, 11 местных метастаз лимфоузлов и 14 абдоминальных метастаз (Таблица 4). ПЭТ/КТ в режиме исследования всего тела точно обнаружило пять пациентов (5 из 26) с удаленными метастазами, что было подтверждено гистологическими данными, что привело к изменению метода лечения у одного пациента (1 из 26). С помощью ПЭТ/МРТ не было обнаружено отдаленных абдоминальных метастаз (см. Материалы и методы). |
| **Table 4** Detection of regional lymph node, abdominal, and distant extra-abdominal metastases by PET/CT and PET/MRI |
| Detection | Positive on standard or reference | PET/CT | PET/MRI | Changes in treatment |
| Primary/Recurrent tumor | 24 | 24 | 24 | 0 |
| Regional lymph nodes metastases | 11 | 11 | 11 | 0 |
| Abdominal metastases (peritoneal, liver, colon, and adrenal) | 14 | 14 | 14 | 0 |
| Distant extra-abdominal metastases (lung, mediastinum, bone, supraclavicular, and axillar LNx) | 5 | 5 | N/A | 1 (due to PET/CT) |
| **Таблица 4** Выявление региональных лимфатических узлов, метастаз брюшной полости и отдаленных забрюшинных метастаз с помощью ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ |
| Выявление | Количество человек | ПЭТ/КТ | ПЭТ/МРТ | Изменение лечения |
| Первичная опухоль/ контроль | 24 | 24 | 24 | 0 |
| Метастазы региональных лимфоузлов | 11 | 11 | 11 | 0 |
| Метастазы брюшной полости (перитонеальные, печени, толстой кишки, надпочечников) | 14 | 14 | 14 | 0 |
| Отдаленные внебрюшинные метастазы (легкие, средостение, кость, надключичный, and пазухи лимфаузлов) | 5 | 5 | н/п | 1 (благодаря ПЭТ/КТ) |
| Concerning delineation of the primary/recurrent tumour, there was invasion of surrounding structures detected in 12 patients (12/26). The parametria (4) and vagina (3) were the most prevalent structures compromised by the tumours (Figs. 1, 2, 3).PET/MRI was superior compared to PET/CT in 14 cases (58.3 %) and equal in 10 cases (41.7 %) with statistical significant difference (p<0.001). These findings defined changes in therapy in three patients (thus, overall change in management in four patients when combining both procedure). Among the different types of detected gynaecological cancer (24/26), PET/MRI was better than PET/CT for tumour delineation mainly for cervical (6/7) and endometrial tumours (2/3), defining changes in therapy in three out of seven patients with cervical cancer. For ovarian cancers, PET/MRI was equal to PET/CT in six and better in five out of 11 patients, without determining any changes in treatment. (See Table 5.)Concerning staging and re-staging patients with detected gynaecological malignancies (24/26), PET/MRI was better than PET/CT for tumour delineation in 12 out of 17 staging patients, defining changes in therapy in three of them, mainly regarding alteration on treatment modality or intention (e.g. from curative to palliative or surgery instead chemotherapy due to cervical cancer upstage found in PET/MR, but not in PET/CT). For re-staging patients, PET/MRI was better than PET/CT only in two patients and did not determine any changes in therapy. (See Table 6.)The cases that PET/MRI was superior to PET/CT regarding tumour delineation are listed in Table 7. | Инвазия окружающих структур была обнаружена у 12 пациентов (12 из 26) при определении границ первичной/повторной опухоли параметрия (4) и влагалище (3) в большей степени подвержены риску появления опухоли (Рис. 1,2,3).ПЭТ/МРТ преобладало над ПЭТ/КТ в 14 случаях (58,3 %) и совпадало в 10 случаях (41,7%), различия статистически значимы (р<0,001). Полученные результаты привели к изменению лечения у трех пациентов (в сумме у четырех пациентов при сравнении обеих процедур). При определении границ обнаруженных гинекологических опухолей различного типа (24/26), ПЭТ/МРТ дала лучший результат, чем ПЭТ/КТ в основном в случае опухоли шейки матки (6/7) и эндометриальных опухоли (2/3). Для трех из семи пациентов с опухолью шейки матки было решено изменить курс лечения. В случае опухоли яичников, в шести случаях ПЭТ/МРТ и ПЭТ/КТ показали одинаковые результаты, и в пяти случаях из 11 лучше ПЭТ/МРТ. Изменения лечения не последовало (см. Таблицу 5).При первичном и повторном определении стадии у пациентов с обнаруженными гинекологическими злокачественными образованиями (24/26), при определении границ опухоли ПЭТ/МРТ показал лучшие результаты в 12 из 17 случаях, чем ПЭТ/КТ. У трех из них изменился либо сам метод лечения, либо цель лечения (например, с терапевтического на паллиативное лечение или хирургическое вмешательство вместо химиотерапии, в результате обнаружения прогрессирующей опухоли шейки матки на ПЭТ/МРТ, но отсутствующей на ПЭТ/КТ). При контроле стадии только у двух пациентов показатели ПЭТ/МРТ были лучше ПЭТ/КТ, смена лечения не понадобилась (см. Таблицу 6).Случаи, в которых показатели ПЭТ/МРТ были лучше ПЭТ/КТ, перечислены в Таблице 7. |
| **Table 5** Differences in tumour delineation among different types of gynaecological cancer |
| Tumour types | Number of patients positive on standard of reference | PET/CT> PET/MRI  | PET/CT= PET/MRI | PET/MRI> PET/CT | Changes in treatment due to PET/MRI |
| All tumors | 24 | 0 | 12 | 14 | 3 |
| Ovarian Cancer | 11 | 0 | 7 | 5 | 0 |
| Cervical Cancer | 7 | 0 | 1 | 6 | 3 |
| Endometrium Cancer | 3 | 0 | 1 | 2 | 0 |
| Others | 3 | 0 | 2 | 1 | 0 |
| **Таблица 5** Отличия при определении границ гинекологических опухолей различного типа |
| Тип опухоли | Количество пациентов | ПЭТ/КТ> ПЭТ/МРТ  | ПЭТ/КТ= ПЭТ/МРТ | ПЭТ/МРТ> ПЭТ/КТ | Изменение лечения благодаря ПЭТ/МРТ |
| Все опухоли | 24 | 0 | 12 | 14 | 3 |
| Рак яичников | 11 | 0 | 7 | 5 | 0 |
| Рак шейки матки | 7 | 0 | 1 | 6 | 3 |
| Рак эндометрия | 3 | 0 | 1 | 2 | 0 |
| Другие | 3 | 0 | 2 | 1 | 0 |
| **Table 6** Differences in tumour delineation between staging and restaging patients |
| Staging/Re-staging | Number pf patients | PET/CT> PET/MRI | PET/CT = PET/MRI | PET/MRI > PET/CT | Changes in treatment due to PET/MRI |
| All tumours | 24 | 0 | 12 | 14 | 3 |
| Staging | 17 | 0 | 6 | 12 | 3 |
| Re-staging | 7 | 0 | 6 | 2 | 0 |
| **Таблица 6** Различия в определении границ опухоли при первичном и контрольном осмотре пациентов |
| Первично/ контроль | Количество пациентов | ПЭТ/КТ> ПЭТ/МРТ  | ПЭТ/КТ= ПЭТ/МРТ | ПЭТ/МРТ> ПЭТ/КТ | Изменение лечения благодаря ПЭТ/МРТ |
| Все опухоли | 24 | 0 | 12 | 14 | 3 |
| Первично | 17 | 0 | 6 | 12 | 3 |
| Контроль | 7 | 0 | 6 | 2 | 0 |
| **Table 7** Superiority of PET/MRI over PET/CT in tumour delineation | **Таблица 7** Преимущества ПЭТ/МРТ над ПЭТ/КТ при определении границ опухоли |
| PET/MRI > PET/CT | n = 14 patients | ПЭТ/МРТ> ПЭТ/КТ | n = 14 пациентов |
| Parametrial/upper third of vagina invasion | 6 | Параметриальная/ инвазия верхней трети влагалища | 6 |
| Relation to surrounding structures (vessels, bladder, rectum, abdominal wall)  | 4 | Относительно окружающих структур (сосудов, мочевого пузыря, прямая кишка, стенка брюшной полости) | 4 |
| Myometrial invasion | 3 | Миометриальная инвазия | 3 |
| Tumour characterisation | 1 | Характеризация опухоли | 1 |

|  |  |
| --- | --- |
| **Fig. 1** 38 year old woman with cervical squamuous cell carcinoma. *Left column:* Sagital MIP. *Upper row:* non-contrast enhanced CT and PET/CT in sagittal planes. Lower row: T2w propeller and PET/MRI in sagittal planes. Note the superior delineation of the tumour (star) and its relation with surrounding structures in MRI and PET/MRI. It is possible to identify the infiltration of the upper third of the vagina (arrowhead), which was later confirmed by histology. PET/MRI upstaged the tumour. | **Рисунок 1** Женщина, 38 лет, ороговевающий рак шейки матки. *Левая колонка:* Сагиттальный MIP. *Верхний ряд:* неконтрастные улучшенные КТ и ПЭТ/КТ в сагиттальной плоскости. Нижний ряд: T2ВИ, программа Propeller и ПЭТ/МРТ в сагиттальных плоскостях. Обратите внимание, более четкие очертания границ опухоли (отмечена звездочкой) и окружающих структур на МРТ и ПЭТ/МРТ снимках. Различима инфильтрация верхней трети влагалища (обозначено стрелкой-указателем), в последствие подтвердившаяся гистологическими данными увеличенная опухоль. |



|  |  |
| --- | --- |
| **Fig. 2** 60 year old woman with poorly differentiated endometrial carcinoma. *Left column*: Coronal MIP. *Upper row:* CT and PET/CT in axial plane. *Lower row:* T2w propeller and PET/MRI in axial planes. Note the superior delineation of the tumour and its relation with surrounding structures in axial T2w. On MRI and PET/MRI it is possible to see the infiltration of the left tube (asterisk) and ipsilateral broad ligament (arrowhead). Note also peritoneal carcinomatosis (solid arrow) better delineated on MRI and PET/MRI. Coronal MIP shows diffuse peritoneal carcinomatosis, mediastinal and left cervical distant lymph nodes metastasis. | **Рисунок 2** Женщина, 60 лет, слабо различимая онкология брюшной полости. *Левая колонка:* Фронтальный MIP. *Верхний ряд:* Аксиальная плоскость КТ и ПЭТ/КТ. *Нижний ряд:* аксиальные проекции T2ВИ, программа Propeller и ПЭТ/МРТ. Обратите внимание, более четкие очертания границ опухоли и окружающих структур на аксиальных плоскостях Т2ВИ. На МРТ и ПЭТ/МРТ снимках различима инфильтрация маточной трубы (обозначено звездочкой) и ипсилатеральный распространенный лигамент (стрелка-указатель). Кроме того, на МРТ и ПЭТ/МРТ более отчетливо выделяются множественные брюшинные раковые опухоли (стрелка в бок). На фронтальном MIP видны распространенные брюшинные карциномы, медиастинальные метастазы и метастазы лимфатических узлов шейки матки с левой стороны. |



|  |  |
| --- | --- |
| **Fig. 3** 46 year old woman with serous papillary adenocarcinoma of the ovaries. *Left column:* Coronal MIP. *Upper row:* CT and PET/CT in axial planes. *Lower row:* T2w propeller and PET/MRI in axial planes. On PET/MRI, note the superior delineation of the tumor in both ovaries (solid arrows) and the improved anatomical correlation of the peritoneal carcinomatosis (arrowhead). | **Рисунок 3.** Женщина, 46 лет, серозная папиллярная аденокарцинома яичников. *Левая колонка:* Фронтальный MIP. *Верхний ряд:* Аксиальная плоскость КТ и ПЭТ/КТ. *Нижний ряд:* аксиальные проекции T2ВИ, программа Propeller и ПЭТ/МРТ. На снимках ПЭТ/МРТ обратите внимание на улучшенное изображение границ опухоли для обоих яичников (стрелки в бок) и улучшенную анатомическую корреляцию брюшинного бластоматоза (стрелки-указатели) |

