

Возможности контрастно-усиленной ультразвуковой томографии в диагностике метастатических поражений печени у больных раком шейки матки

В.С. Кряжева, М.А. Чекалова, З.Р.-Б. Мусаева, В.В. Кузнецов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Варвара Сергеевна Кряжева salvaje2005@yandex.ru

Цель исследования — изучение возможностей контрастно-усиленного ультразвукового исследования (КУУЗИ) в диагностике метастатического поражения печени у больных раком шейки матки.

Материалы и методы. Проанализированы результаты 4 клинических наблюдений, из которых в 3 случаях по данным КУУЗИ диагностировано метастатическое поражение печени, в 1 случае — нодулярная гиперплазия.

Результаты и выводы. Несмотря на небольшое число наблюдений, сделан вывод о том, что применение КУУЗИ позволяет расширить возможности ультразвукового метода исследования при дифференциальной диагностике очаговых изменений в печени.

Ключевые слова: рак шейки матки, ультразвуковое исследование, контрастно-усиленное ультразвуковое исследование, контрастное усиление, метастазы, печень

DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-4-44-49

The ability of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of liver metastases in cervical cancer

V.S. Kryazheva, M.A. Chekalova, Z.R.-B. Musaeva, V.V. Kuznetsov

N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia;
23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objective: to explore the possibilities of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the diagnosis of liver metastases in patients with a diagnosis of cervical cancer.

Materials and methods. We analyzed the results of 4 clinical cases, of which 3 cases according CEUS diagnosed with liver metastases, in 1 case — nodular hyperplasia.

Results and conclusions. Despite the small number of observations, we have concluded that the use of CEUS allows to expand possibilities of the ultrasound method in the differential diagnosis of focal changes in the liver.

Key words: cancer cervix, ultrasonography, contrast-enhanced ultrasound, contrast enhancement, metastasis, liver

Введение

Терапия при прогрессировании злокачественных опухолей является одной из актуальных проблем современной онкологии. Особенности рецидивирования и метастазирования злокачественных новообразований определяют клиническое течение заболевания, его прогноз и тактику лечения данной категории больных. Эффективность лечения в значительной степени зависит от своевременности и качества диагностики.

При прогрессировании рака шейки матки (РШМ) различают несколько путей распространения опухоли в зависимости от типа ее роста. При экзофитных формах РШМ чаще диагностируют метастазы во влагалище, при эндофитной и смешанной формах — в теле матки или культе влагалища после оперативного лечения, что характеризует местное распространение опухоли. Регионарное распространение характеризуется метастазированием в забрюшинные (тазовые и пояс-

ничные) лимфатические узлы, что является неблагоприятным прогностическим фактором. Гематогенные метастазы при РШМ диагностируют достаточно редко, локализуются они в легких, печени и костях [1].

После хирургического лечения примерно 25 % рецидивов возникают в куполе культи влагалища или прикультевой области. После лучевой терапии рецидивы в области тела, шейки матки и верхней трети влагалища выявляют в 27 % случаев, в нижней трети влагалища — в 6 %, а отдаленные метастазы — в 16 % случаев [1].

По данным P. Zola и соавт. (2007), в мультицентровом ретроспективном исследовании у 79 из 327 пациенток с рецидивом РШМ обнаружены отдаленные метастазы, при этом у 41 (51,9 %) пациентки метастазы локализовались в печени [2].

В исследование N. Bacalbasa и соавт. (2016), оценивающее эффективность резекции печени по поводу

метастатического поражения при РШМ, были включены 15 пациенток, у 2 из которых диагностированы синхронные метастазы, т. е. те, которые возникли в течение 6 мес от начала лечения опухоли. В 13 случаях диагностированы метастазы, которые возникли после 6 мес от начала лечения и обнаружены в процессе динамического наблюдения. Медиана общей выживаемости для всей когорты составила 18 мес с момента резекции печени [3].

В работе, включающей 65 пациенток, получивших комплексное и сочетанное лучевое лечение по поводу РШМ I–III стадий, метастазы в печень диагностированы у 2 (3 %) пациенток. При этом авторы отмечают, что появление рецидива основного заболевания не всегда имеет клиническую картину, и указывают на важность комплексного динамического обследования больных после лечения [4].

В настоящее время в онкогинекологии для динамического контроля за пациентками после проведенного специализированного лечения по поводу РШМ используются различные методы визуальной диагностики: ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография, магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография. Каждый из этих методов лучевой диагностики имеет свои преимущества и недостатки [5].

УЗИ занимает одно из ведущих мест в современной онкогинекологии благодаря таким достоинствам, как неинвазивность, безвредность метода, возможность многократных исследований, доступность и относительно невысокая цена исследования.

В последнее время в ультразвуковой (УЗ) диагностике появляется все больше новых, дополнительных методик, направленных на повышение качества и информативности изображения. Одной из таких методик является контрастно-усиленное УЗИ (КУУЗИ). Суть данной технологии заключается в использовании контрастного препарата, представляющего собой суспензию микропузырьков диаметром 2,5 мкм, наполненных инертным газом с низким уровнем растворимости в воде и окруженных упругой мембраной из фосфолипидов, благодаря чему обеспечивается их высокая стабильность в кровотоке [6].

Первоначально данные по использованию КУУЗИ были опубликованы в Европейском журнале ультразвуковой диагностики (European Journal of Ultrasound) в 2004 г. и посвящались только исследованию печени [7]. Впоследствии КУУЗИ было представлено в других важных рекомендациях по диагностике очаговых образований в печени, включая рекомендации Американской ассоциации по изучению поражений печени и Японского общества гепатологов [8].

Как было сказано ранее, к сожалению, не всегда возможно визуализировать признаки метастатического поражения печени в серошкальном режиме,

особенно при отсутствии клинических проявлений и жалоб со стороны пациента, и в этом случае применение контрастного усиления (КУ) позволяет своевременно выявить даже небольшие метастазы, что в дальнейшем влияет на тактику ведения пациента.

При проведении КУУЗИ метастазы в печени имеют определенную картину, которая зависит от особенностей кровоснабжения очага и продолжительности исследования. Выделяют 3 фазы исследования: артериальную, портальную и позднюю. Артериальная фаза предоставляет информацию о степени и характере накопления контрастного препарата в исследуемом образовании и начинается в среднем с 20-й секунды после введения препарата и длится до 30–45-й секунды. Портальная и поздняя фазы характеризуют особенности вымывания контрастного препарата; портальная фаза длится с 30–45-й до 120-й секунды, поздняя фаза — со 120-й секунды до полного исчезновения пузырьков (4–6-я минута) [9].

Метастазы в печени характеризуются активным вымыванием контрастного препарата в портальную и позднюю фазы, таким образом, в большинстве наблюдений они выглядят как черные (анаэхогенные) очаги на фоне равномерно повышенной эхогенности печени [9].

Материалы и методы

В нашем исследовании проанализированы результаты КУУЗИ 4 пациенток с диагнозом РШМ, получивших обследование и лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) в период с 2015 по 2017 г. При этом 1 пациентка первично обратилась в научно-консультативное отделение после лечения РШМ с метастазами в забрюшинных лимфатических узлах по месту жительства, у 3 пациенток установлено прогрессирование заболевания через 2 года после лечения, проведенного в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Комплексное лечение проведено 1 пациентке, 3 пациентки получили сочетанную лучевую терапию и химиотерапию. У 3 пациенток установлена IVb стадия, у 1 — IIa стадия заболевания. Морфологически в 1 случае — железисто-плоскоклеточный рак, в 2 — плоскоклеточный рак, в 1 случае — плоскоклеточный рак, светлоклеточный вариант.

Пациенткам проведено УЗИ печени в серошкальном режиме и режиме КУ на аппарате Siemens Acuson S2000 (Siemens, Германия). В качестве контрастного препарата использован SonoVue (Bracco Suisse, Швейцария) — препарат II поколения для УЗИ. Мембраны микропузырьков, из которых он состоит, служат границей раздела фаз и обладают высоким уровнем сопротивления давлению, что приводит к сильному обратному рассеиванию УЗ-сигнала, выражающемуся

в высокой эхогенности микропузырьков. Режим КУ позволяет поддерживать колебания микропузырьков и визуализировать их в паренхиматозной ткани в реальном времени. Аппарат УЗИ способен обнаружить эхо-сигнал от микропузырьков и отличить его от линейного сигнала тканей, что позволяет эффективно разделять сигнал от контрастного вещества и сигнал от тканей и формировать отдельное изображение контрастного вещества в сочетании с анатомическим изображением ткани [6].

При УЗИ в серошкальном режиме оценивали структуру паренхимы печени, наличие дополнительных очагов, их расположение, эхогенность и размеры. Далее через внутривенный катетер вводили контрастный препарат и оценивали в режиме КУ характер накопления и вымывания микропузырьков во всех 3 фазах в паренхиме печени и очагах, которые визуализировали в серошкальном режиме.

Данные, полученные при КУУЗИ, были сопоставлены с данными МРТ, которая была проведена всем 4 пациенткам, и в 3 случаях они совпали.

Результаты

У 1-й пациентки очаговые образования в печени выявлены при проведении МРТ по месту жительства и подтверждены в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина при пересмотре дисков, однако при УЗИ в серошкальном режиме их выявить не удалось, что побудило нас провести этой пациентке КУУЗИ. У 2-й пациентки во II сегменте печени визуализировалось образование диаметром 1,5 см, при этом его структуру следовало дифференцировать между метастазом, кавернозной гемангиомой и нодулярной гиперплазией. У 3-й пациентки в III–IV сегментах печени выявили несколько метастазов, сливающихся в конгломерат размером 3,8 × 4,0 см, в V сегменте — единичный метастаз диаметром 1 см (УЗИ от 22 декабря 2016 г., проведенное перед химиотерапией); при повторном УЗИ после 2 курсов химиотерапии (7 февраля 2017 г.) отмечена положительная динамика с уменьшением протяженности образования в III–IV сегментах до 3 см и толщины до 2 см, остальные очаги не визуализировали. У 4-й пациентки в V, VI и VIII сегментах обнаружены гипоехогенные очаги диаметром от 0,8 до 1,6 см, УЗ-структура которых не позволяла однозначно судить об их природе. Для уточнения диагноза всем пациенткам проведено КУУЗИ.

У 1-й пациентки в течение всей артериальной фазы в паренхиме печени очаговые образования не определялись, к концу артериальной фазы на 40-й секунде в IV–VI сегментах стали определяться гипоехогенные очаги диаметром от 0,6 до 2,5 см (рис. 1), которые к концу портальной фазы стали анэхогенными и сохраняли данную структуру на протяжении всей поздней фазы (рис. 2, 3). Других очаговых образований в паренхиме печени не обнаружено. Следует отметить,

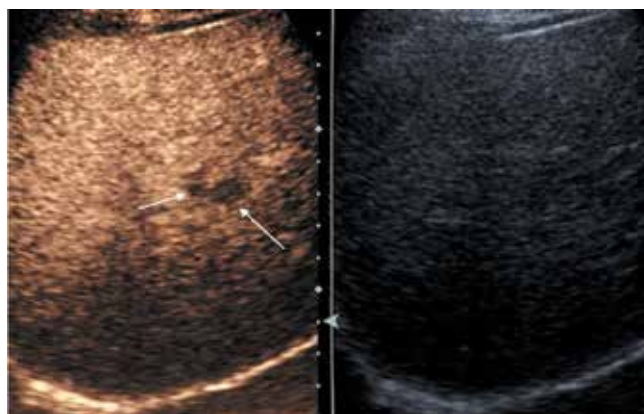


Рис. 1. Ультразвуковая томограмма печени при контрастно-усиленном ультразвуковом исследовании: на 100-й секунде (поздняя фаза) в IV сегменте определяется гипоехогенный очаг (указан стрелками)

Fig. 1. Ultrasonic tomography of the liver obtained using contrast-enhanced ultrasound imaging: after 100 seconds (late phase) a hypoechogenic focus (indicated by arrows) is visualized in the IV segment



Рис. 2. Ультразвуковая томограмма печени при контрастно-усиленном ультразвуковом исследовании: на 167-й секунде (поздняя фаза) в IV сегменте подкапсульно определяется метастаз гипоехогенной структуры (указан стрелкой)

Fig. 2. Ultrasonic tomography of the liver obtained using contrast-enhanced ultrasound imaging: after 167 seconds (late phase) a subcapsular metastasis with hypoechogenic structure (indicated by arrow) is visualized in the IV segment

что С.Ф. Dietrich и соавт. [10] на примере 125 пациентов с метастазами в печени из различных локализаций (желудочно-кишечный тракт, поджелудочная железа и др.) доказали, что в портальную и позднюю фазы метастазы в печени визуализируются в виде гипоехогенных и анэхогенных очагов на фоне изоэхогенной паренхимы, что является достоверным признаком метастатического поражения печени. Эти особенности выведения контрастного препарата при метастатическом поражении печени отмечены и обоснованы и рядом других авторов, что позволило нам вынести аналогичное заключение.

Второй пациентке КУУЗИ печени проведено только в позднюю фазу на 100-й секунде, поскольку

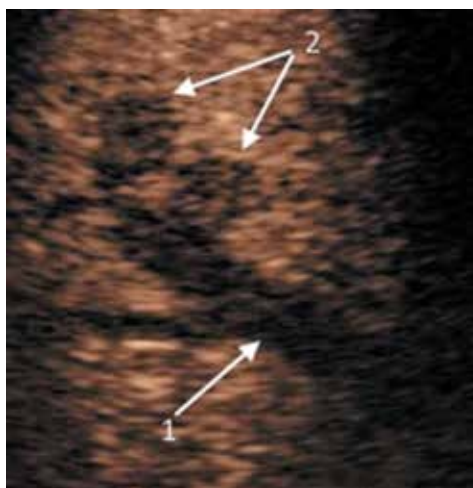


Рис. 3. Ультразвуковая томограмма печени при контрастно-усиленном ультразвуковом исследовании: правая печеночная вена (1); на 288-й секунде (поздняя фаза) в VIII сегменте определяются гипохогенные очаги (2)

Fig. 3. Ultrasonic tomography of the liver obtained using contrast-enhanced ultrasound imaging: right hepatic vein (1); after 288 seconds (late phase) hypoechogenic foci are visualized in the VIII segment (2)



Рис. 4. Ультразвуковая томограмма печени при контрастно-усиленном ультразвуковом исследовании: на 6-й минуте (поздняя фаза) во II сегменте определяется анэхогенный очаг (указан стрелкой)

Fig. 4. Ultrasonic tomography of the liver obtained using contrast-enhanced ultrasound imaging: after 6 minutes (late phase) an anechogenic foci (indicated by arrow) is visualized in the II segment

в артериальную фазу мы изучали изображение опухоли шейки матки и метастазов в забрюшинных лимфатических узлах. При этом до 6-й минуты во II сегменте печени определялся анэхогенный очаг с ровным контуром (рис. 4). Подчеркнем, что к настоящему времени рядом авторов определены достаточно четкие критерии дифференциальной диагностики между метастазами, гемангиомами и нодулярной гиперплазией печени при проведении КУУЗИ [10–13]. По данным Y. Dong и соавт. [13], полученным на примере 45 пациентов, гемангиомы при КУУЗИ в артериальную фазу характеризуются периферическим накоплением микропузырьков в центростремительном направлении и визуализацией гиперэхогенного очага в позднюю

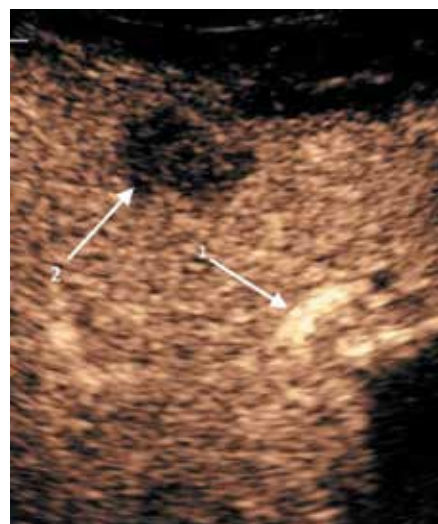


Рис. 5. Ультразвуковая томограмма печени при контрастно-усиленном ультразвуковом исследовании: микропузырьки в сосудах печени (1); на 102-й секунде (начало поздней фазы) в IV сегменте определяются метастазы гипохогенной структуры (2)

Fig. 5. Ultrasonic tomography of the liver obtained using contrast-enhanced ultrasound imaging: microbubbles in the vessels of the liver (1); after 102 seconds (beginning of the late phase) metastases with hypoechogenic structure are visualized in the IV segment (2)

фазу в 98 % случаев. Таким образом, вышеизложенные данные позволили нам в этом наблюдении сузить дифференциальный ряд в пользу метастатического поражения печени.

У 3-й пациентки в артериальную фазу на 15-й секунде констатировано появление пузырьков в структуре паренхимы печени, при этом определяемое в серошкальном режиме образование визуализировалось в виде изоэхогенного очага. Ближе к портальной фазе, на 50-й секунде этот очаг стал гипохогенным и к поздней фазе (на 120-й секунде) — полностью анэхогенным (рис. 5). Как и у 1-й пациентки, именно характер выведения контрастного препарата в венозную и позднюю фазы позволил предположить метастатическое поражение печени и выявить даже мелкие очаги.

У 4-й пациентки при использовании КУ УЗ-картина отличалась от предыдущих наблюдений: на протяжении всей артериальной фазы визуализировались гиперэхогенные образования (рис. 6а), которые в портальную фазу (с 40-й секунды) стали изоэхогенными и сохраняли данную структуру на протяжении всей поздней фазы (рис. 6б). По мнению F. Piscaglia и соавт. [11], которые изучили возможности КУУЗИ на примере 72 пациентов с диагнозом «фокальная нодулярная гиперплазия», характерными особенностями всех типов очаговой гиперплазии являются сильная гиперперфузия в артериальную фазу и визуализация изоэхогенного или гиперэхогенного очага в портальную и позднюю фазы. Явление вымывания контрастного препарата они наблюдали только при разрушении

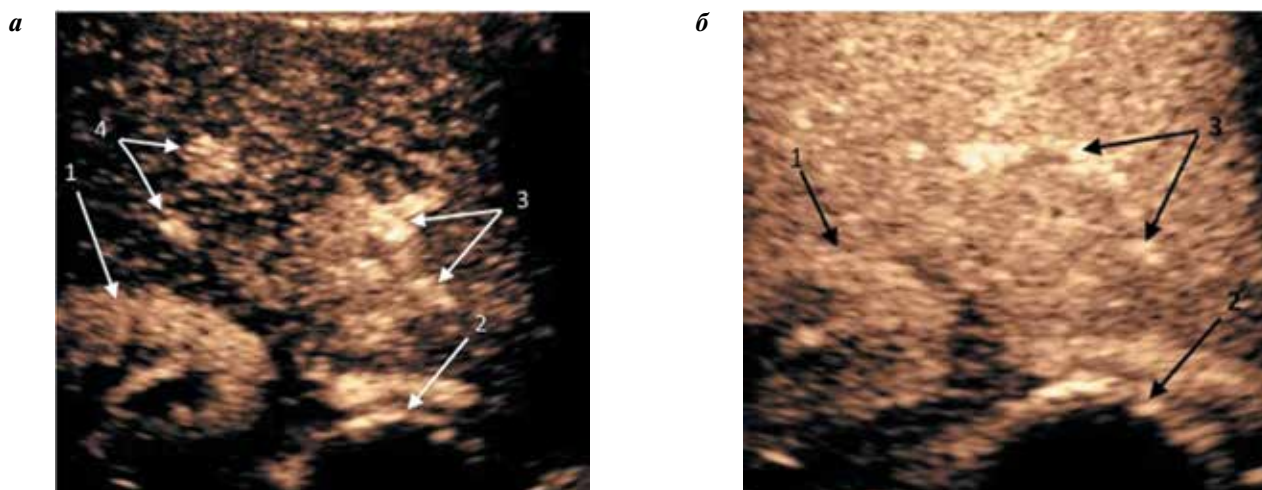


Рис. 6. Ультразвуковая томограмма печени при контрастно-усиленном ультразвуковом исследовании: а — на 13-й секунде (артериальная фаза): 1 — почка, 2 — нижняя полая вена, 3 — внутрипеченочные сосуды, 4 — гиперэхогенные очаги; б — на 64-й секунде (портальная фаза): 1 — почка, 2 — нижняя полая вена, 3 — внутрипеченочные сосуды, гиперэхогенные очаги визуализировать не удается

Fig. 6. Ultrasonic tomography of the liver obtained using contrast-enhanced ultrasound imaging: a — after 13 seconds (arterial phase): 1 — kidney, 2 — inferior vena cava, 3 — intrahepatic vessels, 4 — hyperechoic foci; b — after 64 seconds (portal phase): 1 — kidney, 2 — inferior vena cava, 3 — intrahepatic vessels, no hyperechoic foci are visualized

пузырьков или вследствие дегенеративных изменений в больших образованиях, особенно у пациентов старше 35 лет [14]. Подобные особенности накопления и выведения контрастного препарата позволили нам сделать заключение об очаговой гиперплазии печени.

Выводы

Использование новых технологий для улучшения качества ранней диагностики прогрессирования

заболевания, безусловно, оправдано, поскольку уточнение распространенности опухолевого процесса позволяет выбрать адекватную тактику лечения и тем самым повысить показатели выживаемости. Проанализированные нами случаи убедительно доказывают, что применение КУУЗИ позволяет расширить возможности и повысить информативность метода УЗИ при диагностике метастазов РШМ в печени.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клиническая онкогинекология. Под ред. В.П. Козаченко. М.: Бином, 2016. С. 137–139. [Clinical gynecologic oncology. Ed. by V.P. Kozachenko. Moscow: Binom, 2016. Pp. 137–139. (In Russ.)].
2. Zola P., Fusco L., Mazzola S. et al. Could follow-up different modalities play a role in asymptomatic cervical cancer relapses diagnosis? An Italian multicenter retrospective analysis. *Gynecol Oncol* 2007;107(1 Suppl):S150–4. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.07.028.
3. Bacalbasa N., Balescu I., Dima S., Popescu I. Hepatic resection for liver metastases from cervical cancer is safe and may have survival benefit. *Anticancer Res* 2016;36(6):3023–7. PMID: 27272821.
4. Калабанова Е.А., Неродо Г.А., Гуськова Е.А., Розенко Л.Я. К вопросу о метастазировании и рецидивировании при раке шейки матки. *Сибирский онкологический журнал* 2009;1:87–8. [Kalabanova E.A., Nerodo G.A., Gussova E.A., Rozenko L.Ya. Metastasis and recurrence in cervical cancer. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2009;1:87–8. (In Russ.)].
5. Рубцова Н.А., Новикова Е.Г., Синицын В.Е. Роль диффузно-взвешенной магнитно-резонансной томографии в диагностике рецидивных опухолей матки. *Радиология — практика* 2012;4:42. [Rubtsova N.A., Novikova E.G., Sinitsyn V.E. The role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of recurrent tumors of the uterus. *Radiologiya — praktika = Radiology — practice* 2012;4:42. (In Russ.)].
6. Greus C. Technology overview: SonoVue (Bracco, Milan). *Eur Radiol* 2004;(14 Suppl 8):420–30. PMID: 15700328.
7. Albrecht T., Blomley M., Bolondi L. et al. Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. January 2004. *Ultraschall Med* 2004;25(4):249–56. DOI: 10.1055/s-2004-813245.
8. Bernatik T., Seitz K., Blank W. et al. Unclear focal liver lesions in contrast-enhanced ultrasonography — lessons to be learned from the DEGUM multicenter study for the characterization

- of liver tumors. *Ultraschall Med* 2010;31(6):577–81.
DOI: 10.1055/s-0029-1245649.
9. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the liver – update 2012. Available at: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-0032-1325499#N67296>.
10. Dietrich C.F., Kratzer W., Strobe D. et al. Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI. *World J Gastroenterol* 2006;12 (11):1699–705. PMID: 16586537.
11. Piscaglia F., Venturi A., Mancini M. et al. Diagnostic features of real-time contrast-enhanced ultrasound in focal nodular hyperplasia of the liver. *Ultraschall Med* 2010;31(3):276–82. PMID: 19941252. DOI: 10.1055/s-0028-1109852.
12. Yen Y.H., Wang J.H., Lu S.N. et al. Contrast-enhanced ultrasonographic spoke-wheel sign in hepatic focal nodular hyperplasia. *Eur J Radiol* 2006;60(3): 439–44. PMID: 16916591. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2006.06.007>.
13. Dong Y., Wang W.P., Cantisani V. et al. Contrast-enhanced ultrasound of histologically proven hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *World J Gastroenterol* 2016;22(19):4741–9. PMID: 27217705. DOI: 10.3748/wjg.v22.i19.4741.
14. Weskott H.P. Contrast sonography. 2nd edn. Bremen: Uni-Med, 2014. Pp. 20–23.