

На правах рукописи

КРЯЖЕВА ВАРВАРА СЕРГЕЕВНА

**КОМПЛЕКСНАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА РЕЦИДИВОВ И
МЕТАСТАЗОВ РАКА ШЕЙКИ И ТЕЛА МАТКИ**

14.01.12 – онкология

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва — 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Стилиди Иван Сократович).

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Чекалова Марина Альбертовна
Кузнецов Виктор Васильевич

Официальные оппоненты:

Гус Александр Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением ультразвуковой и функциональной диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Чулкова Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «18» апреля 2019 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....» 201_ года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Рак шейки матки (РШМ) и рак тела матки (РТМ) являются наиболее распространенными злокачественными новообразованиями среди опухолей женских половых органов. В России в структуре онкологической заболеваемости женского населения РШМ занимает пятое место (5,3%), РТМ – третье место (7,7%). За последние 10 лет отмечается тенденция к увеличению заболеваемости раком шейки и тела матки, особенно среди женщин репродуктивного возраста (Аксель Е.М., 2015, Каприн А.Д., 2017).

Несмотря на применение скрининговых программ при РШМ, современных методов диагностики и лечения, достаточно большой процент (около 40%) составляют распространенные формы РШМ, при которых 5-ти летняя выживаемость составляет не более 15,0 %.

Частота рецидивирования РШМ после хирургического лечения составляет от 22 % до 30%, наиболее часто рецидивы РШМ возникают в первые два года после окончания лечения (20,3%) (Кузнецов В.В. 2005, Han Y et al., 2017).

РТМ чаще выявляется на ранних стадиях заболевания, прогноз данного заболевания более благополучный, чем при РШМ, однако, частота возникновения рецидивов и прогрессирования данных заболеваний остается весьма высокой, при I стадии заболевания составляет 15,9 %, а при II стадии – 30,1% (Нечушкина В.М., 2014).

На сегодняшний день в онкогинекологии применяются различные методы визуальной диагностики для выявления опухолевых образований и для оценки эффективности проведенного лечения.

Ряд авторов рекомендуют в качестве оптимального метода диагностики рецидивов РШМ и РТМ магнитно-резонансную томографию (МРТ) (Рубцова Н.А., Сеницын В.Е., 2013). Однако, использование МРТ, особенно в динамическом наблюдении, имеет существенный недостаток – это высокая стоимость исследования, что не всегда позволяет применять данный метод диагностики, так часто, как это необходимо при контрольном обследовании

онкологических пациентов.

УЗИ надежно зарекомендовало себя при диагностике РШМ и РТМ, характеризуется высокой диагностической информативностью, доступностью, позволяет определить параметры, форму, контуры образования, васкуляризацию и оценить степень распространения опухолевого процесса (Буланов М.Н.,2004, Зыкин Б.И.,2002).

Вместе с тем, на сегодняшний день в специальной литературе отсутствуют четкие ультразвуковые семиотические признаки, характеризующие рецидивы и метастазы РШМ и РТМ после хирургического или лучевого лечения, что является необходимым для выбора правильной тактики ведения данной категории больных. Более того, не изучены возможности такой современной технологии, как эластография в данной проблеме.

Актуальность данной работы обусловлена необходимостью изучения диагностических возможностей мультипараметрического ультразвукового исследования в диагностике рецидивов и метастазов РШМ и РТМ, а также в оценке эффективности проведенной сочетанной лучевой и химиолучевой терапии, с целью выработки алгоритма обследования данной категории больных. По литературным данным подобного исследования в России не проводилось.

Цель исследования

Улучшение ранней диагностики рецидивов и метастазов РШМ и РТМ после хирургического и лучевого лечения и оценка эффективности сочетанной лучевой и химиолучевой терапии РШМ путем оптимизации стандартных и современных ультразвуковых технологий.

Задачи исследования

1.Разработать ультразвуковые семиотические признаки рецидивов у больных раком шейки и тела матки после хирургического лечения, сочетанной лучевой терапии и химиолучевой терапии.

2.Определить информативность УЗИ в диагностике локальных рецидивов и зон регионарного метастазирования рака шейки и тела матки.

3. Оценить значение эластографии для дифференциальной диагностики послеоперационных изменений и рецидивов рака шейки и тела матки.

4. Определить информативность эластографии в диагностике локальных рецидивов рака шейки и тела матки после хирургического лечения.

5. Изучить возможности УЗИ в оценке эффективности лечения и выявить ультразвуковые критерии полного лечебного эффекта рака шейки матки после сочетанной лучевой и химиолучевой терапии.

Методы и методология исследования

Для изучения возможностей ультразвуковых технологий в диагностике рецидивов и метастазов РШМ и РТМ проведено про- и ретроспективное исследование с выделением следующих групп больных:

1. Наблюдения после хирургического, комбинированного или комплексного лечения (n=102):

1а. Рецидивы и метастазы РШМ и РТМ – 61(59,8%).

1б. Ремиссия РШМ и РТМ не менее 6 месяцев – 41(40,1%).

2. Наблюдения после лучевой и химиолучевой терапии (n=100):

2а. Рецидивы и метастазы РШМ и РТМ – 40 (40,9%).

2б. Пациентки, достигшие полного лечебного эффекта после проведенной терапии и находящиеся в ремиссии более 6 месяцев – 60 (59,1%).

Методом исследования явилась ультразвуковая томография с использованием методик трансабдоминального и трансвагинального исследования, цветового доплеровского картирования, эластографии и пункционной аспирационной биопсией.

Исследование проводили в сроки 1 раз в 3 месяца в течение первого года и 1 раз в 4 – 6 месяцев в последующем наблюдении после лечения у больных в ремиссии. Перед началом лечения и после окончания каждого этапа лечения у больных с рецидивами заболевания.

Все вычисления проведены на персональном компьютере с помощью математических пакетов «STATISTICA 10» и «SPSS» в отделе информационных

технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Научная новизна

Впервые на большом клиническом материале разработана и систематизирована ультразвуковая семиотика рецидивов и метастазов РШМ и РТМ после хирургического лечения, сочетанной лучевой и химиолучевой терапии. Определены возможности современных ультразвуковых технологий в диагностике рецидивов и метастазов РШМ и РТМ

Изучена и определена диагностическая информативность мультипараметрического УЗИ в диагностике прогрессирования РШМ и РТМ. Выявлены ультразвуковые критерии полного лечебного эффекта РШМ после сочетанной лучевой и химиолучевой терапии.

Теоретическая и практическая значимость

Анализ полученных данных позволил оптимизировать алгоритм комплексного УЗИ с целью ранней диагностики рецидивов и метастазов РШМ и РТМ.

Практическому здравоохранению предложены ультразвуковые критерии для выявления рецидивов и метастазов РШМ и РТМ, которые могут быть использованы в условиях как амбулаторного, так и стационарного обследования больных. Разработаны алгоритм и схема расширенного ультразвукового исследования, способствующие раннему выявлению рецидивов и метастазов РШМ и РТМ после хирургического и лучевого лечения.

Доказанные возможности эхографии в диагностике прогрессирования РШМ и РТМ позволяют сократить потребности в других методах обследования (МРТ, компьютерная томография (КТ), обеспечивая решение поставленных задач с максимальной эффективностью и минимальными затратами.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – онкология, п. 3 «Разработка и совершенствование программ скрининга и ранней диагностики» и 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, п. 1 «Лучевая диагностика: диагностика патологических состояний различных

органов и систем человека путем формирования и изучения изображений в различных физических полях (электромагнитных, корпускулярных, ультразвуковых и др.)»

Положения, выносимые на защиту

1. Разработаны ультразвуковые семиотические признаки рецидивов РШМ и РТМ после хирургического или лучевого лечения.
2. Определена информативность УЗИ в диагностике локальных рецидивов и зон регионарного метастазирования РШМ и РТМ.
3. Оценены значение и информативность эластографии в дифференциальной диагностике рецидивов РШМ и РТМ с послеоперационными изменениями.
4. Выявлены ультразвуковые критерии полного лечебного эффекта у больных с диагнозом РШМ после сочетанной лучевой и химиолучевой терапии.

Внедрение и апробация полученных результатов

Результаты проведенного исследования используются в практической работе группы амбулаторной ультразвуковой диагностики научно-консультативного отделения НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России.

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на I Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (Москва, 2018).

Апробация диссертационной работы состоялась 28 сентября 2018 года на совместной конференции отделений НИИ клинической онкологии и НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 5 в рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК при Минобрнауки России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена по традиционному плану на 147 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов и списка литературы, который включает 59 отечественных и 56 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 64 рисунками и 38 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика клинических наблюдений

Для реализации поставленных задач нами изучены и обработаны результаты обследования 202 больных, получивших лечение в «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» в период с 2010 по 2017 гг. РШМ диагностирован у 152 (75,2%), РТМ – 49 (24,2%) больных и первично-множественный рак (РШМ+РТМ) у одной больной. Проведен ретро- и проспективный анализ клинического материала с выделением следующих групп больных (Рисунок 1).

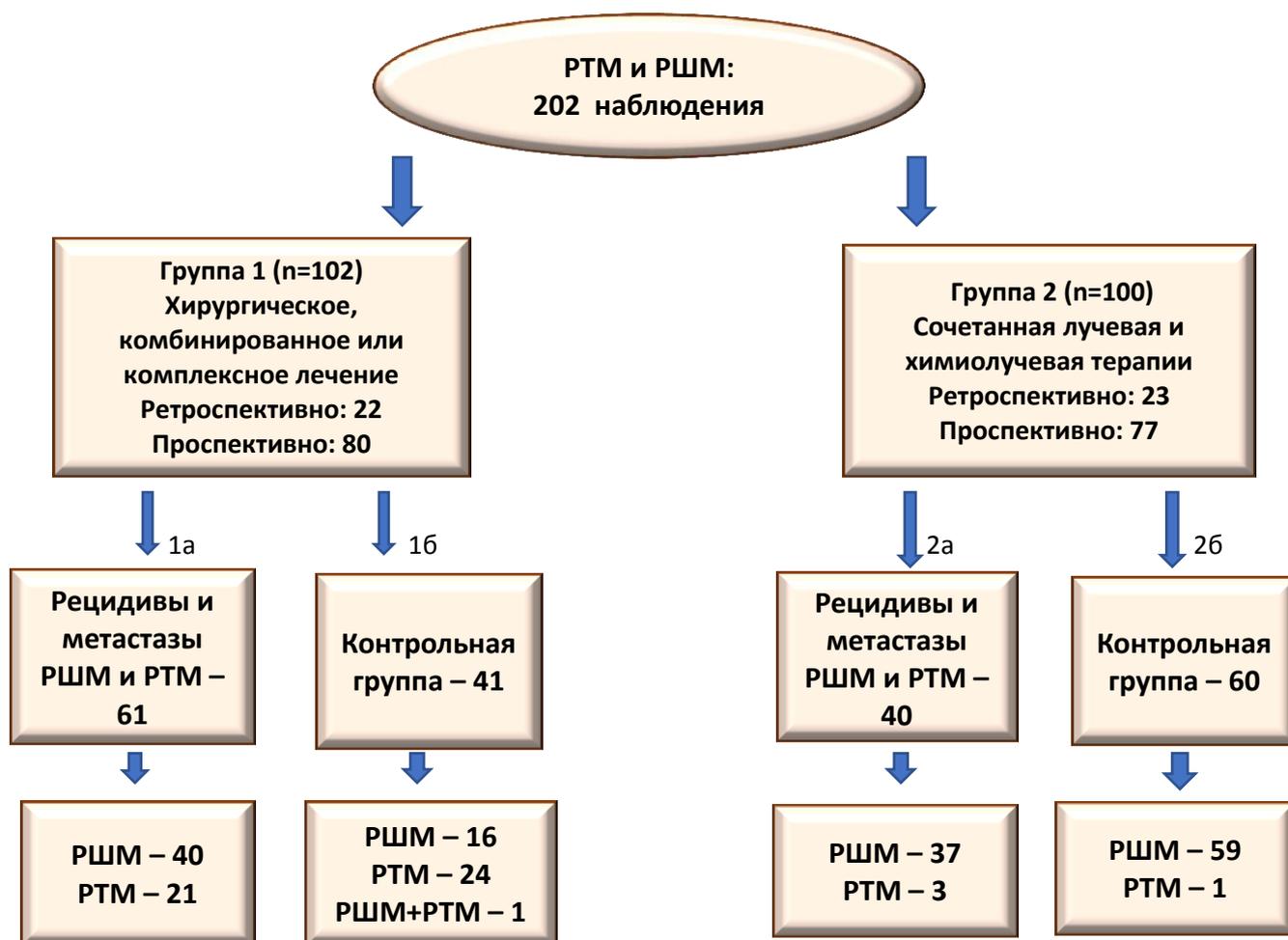


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Возраст пациенток в обеих группах с диагнозом РШМ варьировал от 31 года до 68 лет, средний возраст составил $48,9 \pm 4,5$ лет. С диагнозом РТМ – от 30 лет до 77 лет, средний возраст больных составил $57,8 \pm 3,2$ года.

У пациенток с диагнозом РШМ (n=153) в обеих группах при морфологическом исследовании наиболее часто диагностирован плоскоклеточный неороговевающий рак, при РТМ (n=49) – эндометриодная аденокарцинома (Рисунок 2).



Рисунок 2 - Распределение по гистологическому варианту РШМ и РТМ в обеих группах больных (n=202).

Пациентки с диагнозом РШМ и РТМ распределены по стадиям согласно международным классификациям TNM (2009 г.) и FIGO (2012 г.).

В 1 группе у пациенток с диагнозом РШМ и РТМ наиболее часто установлена стадия T1b1 (IB1) стадия, во 2 группе преобладали наблюдения с диагнозом РШМ T3b(IIIb) стадии.

Медиана развития рецидивов РШМ в 1 группе больных составила 36,5 месяцев, при РТМ – 31,4 месяца. Минимальный срок выявленных рецидивов и метастазов РШМ и РТМ в 9 (14,7%) наблюдениях составил 6 - 8 месяцев.

Во 2 группе больных с диагнозом РШМ после лучевой терапии рецидивы и метастазы заболевания наиболее часто диагностированы в периоде от 6 до 12 месяцев (n=28 (68,2%)).

Используемые методики ультразвукового исследования

УЗИ проводили на аппаратах фирмы Siemens S2000, Toshiba Aplio, Hitachi Ascendus, Hitachi Arietta V70 с программным обеспечением для проведения эластографии, измерения коэффициента жесткости и скорости сдвиговой волны, режима контрастного усиления.

Комплексная ультразвуковая диагностика включала исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза и регионарных лимфатических узлов согласно разработанному алгоритму в определенные сроки: до начала лечения, через один месяц, через три, шесть месяцев после лечения, через один, полтора, два и три и более лет после лечения.

Трансабдоминальное, полипроекционное сканирование в стандартном В-режиме при исследовании органов брюшной полости и забрюшинного пространства давало возможность оценить состояние внутренних органов, париетальной и висцеральной брюшины, большого сальника, внутрибрюшинных и забрюшинных лимфатических узлов, их топографическое соотношение, выявить наличие метастазов и степень распространения заболевания при первичном обследовании, оценить эффективность проведенной терапии при динамическом наблюдении.

Исследование органов малого таза проводили поэтапно:

1) Трансабдоминально полипроекционно с наполненным мочевым пузырем с целью оценки анатомо-топографического соотношения органов малого таза или культы влагалища и прикультевой области, прилежащей клетчатки таза, прямой кишки и лимфатических узлов малого таза

2) Трансвагинально после опорожнения мочевого пузыря полипроекционно с целью уточнения информации, полученной при трансабдоминальном сканировании, при этом уточняли форму, контуры, эхо-структуру, размеры опухоли, проводили доплерометрию.

Исследование периферических лимфатических узлов (шейно-надключичных, паховых) производили полипроекционно, анализируя эхо-

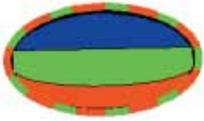
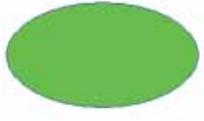
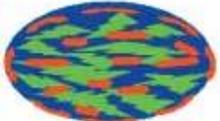
структуру, форму, контуры, анатомические слои, размеры и степень васкуляризации.

В дополнение к стандартному серошкальному обследованию применяли цветное доплеровское картирование с целью оценки характера васкуляризации и показателей сосудистого сопротивления. Расчет указанных показателей кровотока проводился автоматически, благодаря программному обеспечению ультразвуковой системы. Измерения проводили пять раз и затем вычисляли среднее значение полученных результатов.

У 135 (66,8%) пациентки УЗИ дополнено эластографией, в I группе исследование проведено 68 (48,2%) пациенткам, во II группе 67 (54,8%) больным.

Качественную оценку результатов эластографии проводили по классификации, состоящей из V эластотипов, адаптированной для гинекологической патологии, представленной в таблице 1 (Белозерова И.С., 2016, Чуркина С.О., 2011).

Таблица 1 – Типы эластограмм, адаптированных для гинекологической патологии.

Тип	Эластограмма (цвет)	Характеристика
Тип 1		Трёхцветная эластограмма характерна для жидкостных структур с серозным и геморрагическим содержимым (кисты)
Тип 2		Однородное зеленое картирование характерно для доброкачественных образований, имевших ту же с способность деформации, что и неизменные окружающие ткани
Тип 3		Третий тип эластограммы представлен сложной мозаичной картиной с множественными участками различной плотности. Формировался в результате сложного строения образования
Тип 4		К четвертому типу эластограммы относятся плотные структуры (синего цвета) с единичными эластичными включениями зеленого цвета.
Тип 5		К пятому типу эластограммы относятся стабильно плотные структуры, картирующиеся устойчивым синим цветом.

Количественную оценку проводили путем измерения коэффициента жесткости и скорости сдвиговой волны. Для произведения расчета коэффициента жесткости на рабочей сенсорной панели ультразвукового аппарата выбиралась соответствующая опция. Вручную устанавливали зону А в патологическом очаге с максимальным ее охватом или нормальной ткани, затем на том же уровне устанавливали зону «В» в референтной ткани. Соотношение этих показателей диагностический прибор рассчитывал автоматически.

Скорость сдвиговой волны применялась с целью оценки количественных показателей жесткости опухоли с использованием линейного датчика. Оценивали скорость прохождения сдвиговой волны в ткани с определением упругости ткани, измеряемой в м/сек. При измерении скорости сдвиговой волны для вычисления среднего значения проведены не менее 10 измерений в зоне интереса.

В 19 (9,4%) наблюдениях с целью дифференциальной диагностики выявленных при стандартном УЗИ образований в печени проведено исследование в режиме контрастного усиления с использованием препарата «Соновью».

Оценку ответа опухоли на лучевое и химиолучевое лечение проводили по критериям эффективности терапии солидных опухолей по шкале RECIST 1.1. (от англ. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), пересмотренную и дополненную в 2009 году (Persin V., 2009).

- полная ремиссия (CR) – исчезновение всех очагов на срок не менее 4 недель при отсутствии появления новых.

- частичный ответ (PR) – уменьшение очагов на 30% и более (положительная динамика) не менее 4 недель при условии отсутствии признаков появления новых метастазов.

- стабилизация – не определяется уменьшения очагов или увеличения, которое можно оценить, как прогрессирование.

- прогрессирование – увеличение на 20% старых очагов или появление новых.

Данные ультразвукового исследования сопоставлены с данными клинического обследования, включающего гинекологический осмотр, (бимануальный осмотр, оценку шейки матки в зеркалах со взятием цитологических мазков с экзо- и эндоцервикса, цитологическим исследованием мазков с культи влагалища, пальпацию паховых лимфатических узлов), результатами пункционной биопсии, МРТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эхографическая семиотика рецидивов и метастазов рака шейки и тела матки после хирургического, комбинированного и комплексного лечения

Сопоставлены результаты комплексного УЗИ в двух группах: 61 (59,8%) пациентка с рецидивами РШМ и РТМ и 41 (40,1%) пациентка, находящиеся в ремиссии более 6 месяцев. В большинстве наблюдений - 59 (96,7%) применение ультразвуковой томографии позволило диагностировать рецидивы и метастазы РШМ и РТМ, однако в 2-х (3,3 %) наблюдениях при локальных рецидивах визуализировали неизмененную стенку культи влагалища, без патологических образований и гиперваскуляризации, в то время как по данным цитологического исследования мазков из прикультевой области и стенок влагалища были получены злокачественные клетки.

Рецидивы и метастазы РШМ и РТМ после хирургического лечения распределены по локализациям в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение пациенток группы 1а после хирургического лечения в зависимости от локализации рецидивов и метастазов рака шейки и тела матки

Локализация рецидивов и метастазов	Абс.	%	Отдаленные метастазы	Абс.	%
Локальные рецидивы	26	42,6	Печень	6	9,8
Локорегионарные рецидивы	12	19,6	Большой сальник	4	6,5

Продолжение таблицы 2

Регионарные метастазы	21	34,4	Шейно-надключичные л/узлы	2	3,3
–	–	–	Паховые л/узлы	6	9,8
Всего:	59	100	Всего:	18	29,5

Изучение семиотических признаков локальных рецидивов РШМ и РТМ у оперированных больных позволило выявить ряд особенностей. Для локальных рецидивов статистически значимыми являются: неравномерно утолщенная стенка культы влагалища более 4,9 мм ($p=0,003$), наличие визуализируемого объемного образования в куполе культы влагалища ($p=0,004$).

В большинстве 31 (81,5%) наблюдений при локальных рецидивах РШМ и РТМ визуализировали солидное образование, в 7(6,8%) больных определяли образование смешанной кистозно-солидной структуры. В большом числе наблюдений 30 (96,7%) анализируемые нами образования характеризовались гипоехогенной структурой.

В 31(81,6%) наблюдении контуры образования были неровные, нечеткие, в 4-х (10,5%) – бугристые и в 3-х (7,8%) – лучистые, что статистически значимо подтверждало рецидив заболевания.

Использование цветового доплеровского картирования выявило гиперваскуляризацию в определяемом образовании. В преобладающем 38 (94,7%) числе наблюдений васкуляризация была диффузного характера, в 2-х (5,3%) патологический кровоток визуализировался по периферии рецидивной опухоли. При оценке показателей кровотока нами отмечено достоверное повышение максимальной систолической скорости до 28 см/сек в большинстве наблюдений – 33 (86,8%).

При эластографии у большинства 29(76,3%) пациенток с локальными рецидивами отмечалось равномерное, однородное синее окрашивание, что соответствовало V эластотипу. При этом контуры образования выглядели

четкими и полностью визуализировались. В 3-х (7,9%) наблюдениях получен ложноотрицательный результат.

При оценке количественных характеристик среднее значение коэффициента жесткости в опухоли составило $4,6 \pm 0,41$.

Сравнение ультразвукового изображения локальных рецидивов и послеоперационных изменений в контрольной группе показало статистически значимые различия. Визуализируемые при УЗИ объемные структуры всегда изменяли толщину стенки культи влагалища – как при локальном рецидиве, так и при послеоперационных изменениях.

Вместе с тем, в отличие от рецидивов, послеоперационные изменения статистически значимо ($p=0,02$) имели гиперэхогенную – 7(17,0%), изоэхогенную – 3 (8,3%) и анэхогенную – 1 (1,4%) структуру и в большинстве наблюдений ровные, четкие контуры.

Если при локальных рецидивах определяли гипervasкуляризацию диффузного или периферического характера, то в послеоперационных изменениях признаки васкуляризации отсутствовали. При этом в локальных рецидивах статистически значимо отмечали повышение максимальной систолической скорости в 2 раза по сравнению с показателями в сосудах неизменной стенки влагалища, где ее значение составило 12 см/сек.

Применение эластографии выявило также статистически значимые отличия: для объемных послеоперационных изменений характерно равномерное, однородное картирование преимущественно зеленым цветом, что соответствует II эластотипу, в то время как локальным рецидивам соответствует V эластотип. Выявлено повышение коэффициента жесткости в группе с локальными рецидивами в 4 раза в сравнении с послеоперационными изменениями, где он варьировал в диапазоне 0,9 – 1,2.

Таким образом, основными ультразвуковыми признаками локальных рецидивов РШМ и РТМ после хирургического лечения являются:

- неравномерное утолщение стенки культи влагалища более $4,9 \pm 0,45$ мм – 38 (64,4%) ($p=0,003$);

- визуализация объемного образования в куполе культи влагалища - 38(64,4%) (p=0,004);

- солидная, гипоехогенная структура – 31(81,5%) (p=0,003);

- неровные, бугристые контуры – 38 (64,4%) (p=0,003);

-патологическая гиперваскуляризация диффузного или периферического характера – 38(64,4%) (p=0,002);

- повышение максимальной систолической скорости более 13 см/сек для локальных рецидивов РШМ и более 9 см/сек для РТМ (p=0,007).

- V эластотип (p <0,05) в локальной опухоли;

- пороговое значение коэффициента жесткости составило более 1,3.

- среднее значение коэффициента жесткости в локальных рецидивах РШМ и РТМ - $4,6 \pm 0,41$ (p>0,05).

Проведенное нами исследование убедительно доказывает, что трансвагинальное ультразвуковое исследование с использованием доплерометрии и эластографии является высокоинформативным методом диагностики локальных рецидивов РШМ и РТМ после хирургического, (комбинированного или комплексного) лечения (таблица 3).

Таблица 3 – Информативность ультразвукового исследования с применением доплерографии и эластографии при диагностике локальных рецидивов РШМ и РТМ (%).

Информативность	УЗИ + ЦДК	Эластография
Точность	87,4	85,3
Специфичность	73,1	92,1
Чувствительность	96,7	76,6
Прогностическая ценность отрицательного результата	81,1	83,3
Прогностическая ценность положительного результата	74,2	71,8

Эхографическая семиотика рецидивов и метастазов рака шейки и тела матки после сочетанной лучевой и химиолучевой терапии и оценка эффективности проведенного лечения

Наибольшее количество наблюдений 2 группы составили пациентки с диагнозом РШМ – 96 (96,7%). В этой группе наиболее часто (45,7%) после проведенной лучевой терапии диагностированы метастазы в забрюшинных лимфатических узлах (регионарные и локорегионарные метастазы) (таблица 4).

Таблица 4 – Распределение пациенток в зависимости от локализации рецидивов и метастазов с диагнозом рак шейки и тела матки (n=40).

Локализация	Наблюдения	
	Абс.	%
Локальные рецидивы	10	25,3
Локорегионарные рецидивы	2	2,5
Регионарные метастазы	15	37,5
Метастазы в паховых л/у	2	7,7
Метастазы н/3 стенки влагалища	2	5,2
Метастазы в печени	5	12,5
Метастазы в шейно-надключичных л/у	2	5,2
Регионарные метастазы и метастазы в паховые л/у	1	2,5
Регионарные метастазы и метастазы в шейно-надключичных л/у	1	2,5
Всего	40	100

Для оценки эффективности проводимого лечения РШМ в 2 группе проанализированы в динамике следующие ультразвуковые параметры: толщина, ширина, протяженность и объем шейки матки, форма и контуры стромального кольца, дифференцировка цервикального канала, характер васкуляризации и показатели сосудистого сопротивления. При повторных исследованиях в режиме эластографии оценивали изменение цветового картирования и цифровых показателей жесткости структуры шейки матки в сравнении с неизменным миометрием. Также изучены зоны регионарного и отдаленного метастазирования.

В группе больных, у которых лечение было эффективно (n=60 (60,1%), статистически значимо отмечена нормализация ультразвукового изображения шейки матки с последовательным уменьшением толщины, ширины, протяженности и объема шейки матки.

Таблица 5 – Распределение пациенток с диагнозом рак шейки матки в группе 2б в зависимости от достигнутого лечебного эффекта при динамическом наблюдении (n=60).

Лечебный ответ	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	Год и более
Полная ремиссия	14(23,2%)	50 (83,3%)	57(95%)	60(100%)
Частичный Ответ	41(68,3%)	8 (13,2%)	3 (5%)	0
Стабилизация	5 (8,3%)	2(3,3%)	0	0

Через 1 месяц после окончания лечения в преобладающем числе 41 (68,3%) наблюдений достигнут частичный эффект, в 5 (8,3%) – стабилизация и в 14(23,2%) ремиссия. Через 3-6 месяцев полная ремиссия достигнута в 57 (95,0%) наблюдениях и частичный ответ в 3 (5,0%). При этом статистически значимое уменьшение толщины шейки матки отмечено через 1 год после терапии и среднее значение составило $1,6 \pm 0,07$ см, протяженности – $1,8 \pm 0,11$ см, ширины $1,8 \pm 0,06$ см, объема $5,2 \pm 3,40$ см³. Данные биометрические показатели свидетельствовали о восстановлении анатомической формы шейки матки и расценивалось как полный лечебный эффект, что было подтверждено клиническим обследованием.

Вместе с тем, во всех наблюдениях с локальными рецидивами отмечено увеличение толщины шейки матки от $2,7 \pm 0,37$ см (Рисунок 3), протяженности от $3,9 \pm 1,06$ см (Рисунок 4).



Рисунок 3 – Динамика толщины шейки матки в группе больных 2а и 2б с диагнозом рак шейки матки до начала лечения и после проведенной лучевой терапии



Рисунок 4 – Динамика протяженности шейки матки в группах больных 2а и 2б с диагнозом рак шейки матки до начала лечения и после проведенной терапии.

Применение цветового доплеровского картирования и измерение показателей сосудистого сопротивления в оценке эффективности проведенного лечения позволило выявить следующие особенности: если до начала лечения у всех пациенток регистрировалась гиперваскуляризация и повышение максимальной систолической скорости максимально до 22,7 см/сек, то через 3-6 месяцев от окончания лечения отмечали статистически значимое снижение васкуляризации (единичные локусы), а через один год в большинстве 51 (92,5%) наблюдений шейка матки была аваскулярна, в 9 (7,5%) наблюдениях определялись единичные сосудистые локусы в строме шейки матки. Аналогичная

тенденция отмечена и при измерении максимальной систолической скорости, на сроке 6 месяцев от окончания лечения она почти в 2 раза меньше, чем исходный показатель, а стабилизация данного показателя достигнута через 1 год после лечения и составляет $10,5 \pm 0,56$ см/сек.

Для группы пациенток с прогрессированием заболевания статистически значимо наличие гиперваскуляризации диффузного или локального характера в строме шейки матки. Вместе с тем при анализе показателей сосудистого сопротивления у этой категории больных достоверно отмечено повышение максимальной систолической скорости максимально до $23,8 \pm 4,95$ см/сек.

Использование эластографии с получением цветового картирования и цифровых значений позволили получить статистически значимые результаты (таблица 6).

Таблица 6 – Результаты эластографии в группах больных 2а и 2б с диагнозом рак шейки матки до начала лечения и после проведенной лучевой терапии.

Время	2а группа					2б группа				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
до лечения	–	–	–	–	100%	–	–	–	–	100%
1 месяц	–	–	–	–	–	–	–	–	–	100%
3 месяца	–	–	–	–	–	–	–	–	13,5%	86,5%
6 месяцев	–	–	–	12,5%	87,5%	–	–	–	41,1%	58,9%
1 год	–	–	–	8,5%	91,5%	–	38,8%	–	55,7%	5,2%
1,5 года	–	–	–	10,4%	89,6%	–	39,2%	5,5%	51,9%	3,4%
2 года	–	–	–	–	–	–	40,7%	–	59,3%	–
3 года	–	–	–	–	–	–	41,2%	–	58,8%	–

Если при первичном обследовании во всех наблюдениях опухоль характеризовал V эластотип, что соответствовало высокой жесткости опухоли шейки матки, то в процессе лечения количество пациенток с V эластотипом

снижалось с исходных 100% до 58,9% ($p=0,029$) к 6 месяцам от окончания лечения, а к 1 году от окончания лечения в группе 2б преобладали IV эластотип (55,7%) и II эластотип (38,8%). При этом следует отметить, что важным критерием эффективности проведенного лечения явилось равномерное картирование шейки и тела матки вне зависимости от варианта эластотипа.

Напротив, в группе с рецидивами заболевания через 6-12 месяцев после завершения лечения в структуре шейки матки преобладал V эластотип (87,5%).

Анализ динамики количественных показателей эластографии выявил следующую закономерность: в группе с эффективным лечением отмечали снижение коэффициента жесткости в сравнении с исходным значением в 2 раза через 3 месяца и в 4 раза через 12 месяцев до $1,0 \pm 0,07$, и далее его стабилизацию в случае отсутствия рецидивов заболевания (таблица 7). В то время как при констатации рецидивов РШМ коэффициент жесткости составлял $5,9 \pm 0,76$.

Таблица 7 – Значение коэффициента жесткости при различных локализациях.

Локализация измерения	Медиана	Минимальное значение	Максимальное значение	Ошибка
Миометрий	1,2	0,7	1,5	$\pm 0,32$
Неизменная Шейка матки	1,1	0,6	1,7	$\pm 0,21$
Опухоль шейки матки	5,9	3,05	9,8	$\pm 0,76$
Прилежащая клетчатка	2,7	1,5	3,1	$\pm 0,87$

Важно отметить, что роль УЗИ не ограничивается своевременной диагностикой локальных рецидивов заболевания. С высокой точностью метод позволяет одновременно оценить зоны регионарного метастазирования.

Для РШМ и РТМ метастазирование в тазовые и поясничные лимфатические узлы является одним из важных прогностических факторов. Своевременное выявление и лечение метастазов в регионарных лимфатических узлах позволяет улучшить прогноз у данной категории больных.

Регионарные метастазы манифестировали себя увеличением размеров забрюшинных лимфатических узлов, округлой формой, с нарушением деления на анатомические слои, гипоехогенной структурой. Определялись в виде единичных образований, множественных или конгломератов.

Регионарные метастазы в группе после хирургического лечения и после лучевой терапии диагностированы всего в 51 (25,6%) наблюдениях, из них в 29 (56,8%) наблюдениях выявлено поражение поясничных лимфатических узлов. Наиболее часто метастатически измененные лимфатические узлы располагались в аортокавальном промежутке - 14(48,3%) и слева от брюшного отдела аорты - 10 (34,5%). В 22 (43,2%) наблюдениях визуализировали поражение тазовых лимфатических узлов, из которых наиболее часто диагностированы метастазы кзади от наружных подвздошных сосудов -10 (45,4%) и в области бифуркации общих подвздошных сосудов - 8 (36,3%).

Ультразвуковой метод показал высокую диагностическую информативность в диагностике регионарных метастазов при РШМ и РТМ после хирургического и лучевого лечения (таблица 8).

Таблица 8 - Диагностическая эффективность ультразвукового метода при диагностике регионарных метастазов (%).

Информативность	УЗИ
Точность	97,3
Специфичность	89,2
Чувствительность	97,3
Прогностическая ценность отрицательного результата	79,4
Прогностическая ценность положительного результата	87,5

В 31 (15,4%) наблюдениях в обеих группах проявления заболевания диагностировано прогрессирование заболевания на основании метастатического поражения печени, шейно-надключичных, паховых лимфатических узлах и метастазов в нижней трети стенки влагалища на сроке от 6 до 18 месяцев после окончания лечения.

При анализе возможностей эластографии в диагностике метастатически измененных периферических лимфатических узлов установлено, что для

метастатического поражения поверхностно расположенных лимфатических узлов в большинстве наблюдений – 12 (92,1%) характерен V эластотип.

При измерении скорости сдвиговой волны (ССВ) среднее в метастатически измененных лимфатических узлах составило $2,9 \pm 0,24$ м/сек, в то время как в неизменном лимфатическом узле ССВ равна скорости в прилежащей клетчатке – 1,2 – 1,3 м/сек (таблица 9).

Таким образом, качественная и количественная эластография по нашим данным является существенным дополнением к стандартному серошкальному УЗИ при раннем выявлении метастатического поражения периферических лимфатических узлов при РШМ и РТМ.

Таблица 9 – Значение скорости сдвиговой волны в метастатически измененных, гиперплазированных лимфатических узлах и прилежащей клетчатке.

Скорость сдвиговой волны (м/сек)	Медиана (м/сек)	Минимальное Значение (м/сек)	Максимальное Значение (м/сек)	Ошибка
Метастазы в л/узлы	2,9	2,8	3,1	$\pm 0,24$
Прилежащая клетчатка	1,2	0,9	1,5	$\pm 0,05$
Гиперплазированные л/узлы	1,3	0,8	1,6	$\pm 0,12$

Проведение контрастно усиленного ультразвукового исследования в 19 (9,4%) наблюдениях позволило уточнить распространенность РШМ и РТМ и провести дифференциальную диагностику между метастатическим поражением и доброкачественной патологией печени. По нашим данным, использование контрастно усиленного УЗИ перспективно для дальнейшего изучения в диагностике прогрессирования РШМ и РТМ.

Таким образом, мультипараметрическое УЗИ является высокоинформативным методом ранней диагностики рецидивов РШМ и РТМ после хирургического лечения.

Использование стандартного УЗИ в сочетании с эластографией при мониторинге эффективности проведенной сочетанной лучевой терапии и химиолучевой терапии вполне оправдано, поскольку позволяет своевременного

выявить признаки прогрессирования заболевания или констатировать полный лечебный эффект.

По данным проведенного исследования разработана схема расширенного ультразвукового исследования пациенток с диагнозом РШМ в процессе динамического наблюдения после завершения сочетанной лучевой и химиолучевой терапии (Рисунок 5).

Схема расширенного объема уз-обследования пациенток после завершения ЛТ и ХЛТ.

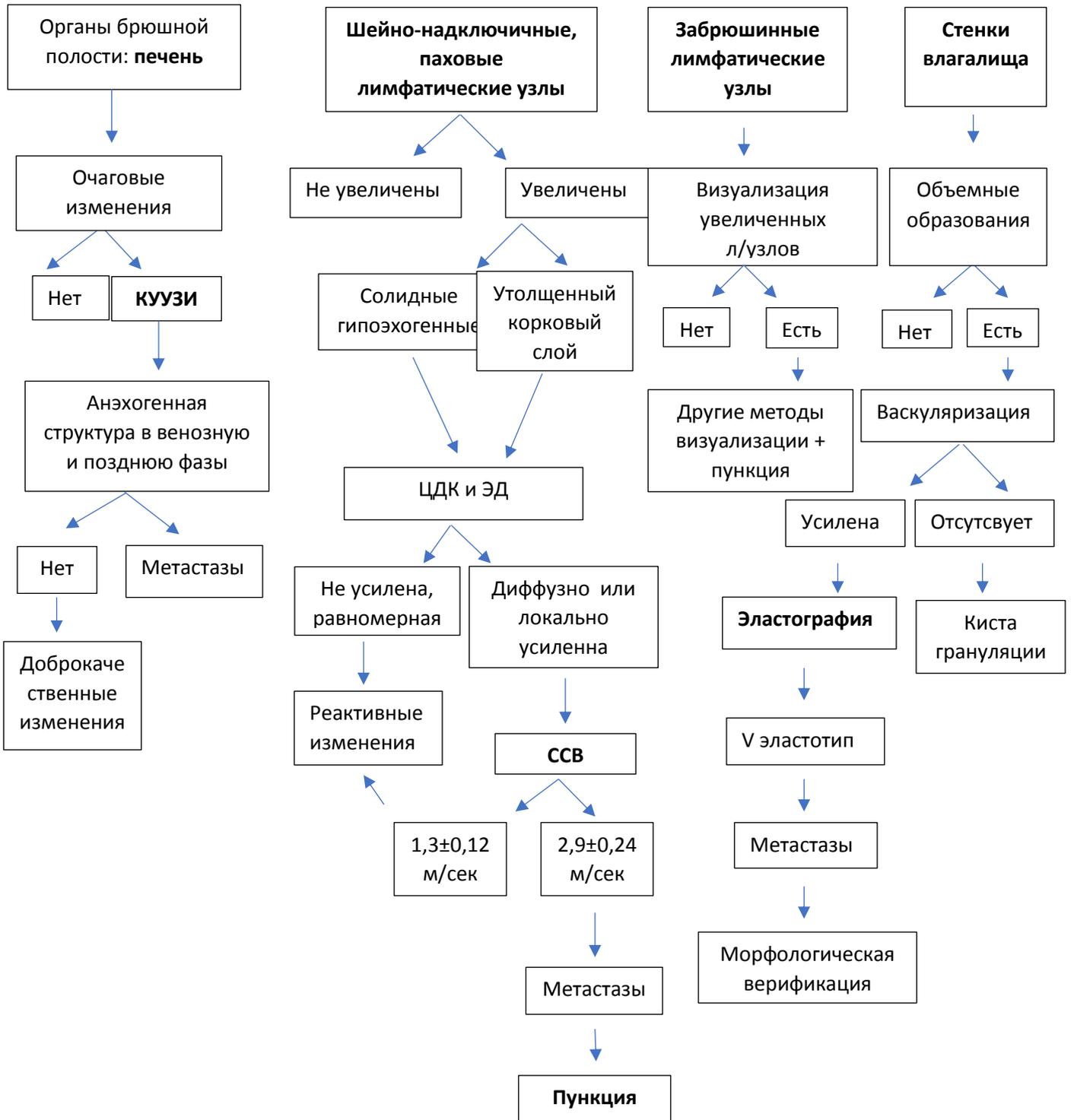


Рисунок 5 - Схема расширенного ультразвукового обследования пациенток с диагнозом рак шейки матки после завершения сочетанной лучевой и химиолучевой терапии.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что локальные рецидивы РШМ и РТМ после хирургического лечения имеют идентичные ультразвуковые признаки, при этом статистически значимыми являются: толщина стенки культи влагалища более $4,9 \pm 0,03$ мм ($p=0,003$), визуализация гипоэхогенного солидного образования в прикультевой области ($p=0,003$), усиленная васкуляризация ($p=0,002$), повышение максимальной систолической скорости ($p=0,004$), V эластотип ($p < 0,05$), коэффициент жесткости более $1,3 \pm 0,43$ [95%ДИ 81,2%-94,5%]. Локальные рецидивы РШМ после сочетанной лучевой и химиолучевой терапии статистически значимо диагностированы при толщине шейки матки более $2,7 \pm 0,03$ см, протяженности более $3,9 \pm 0,12$ см, объеме более $41,06 \pm 2,34$ см³, максимальной систолической скорости – $23,8 \pm 4,95$ см/сек ($p < 0,05$), коэффициенте жесткости – $5,6 \pm 0,76$ ($p < 0,05$).

2. При диагностике локальных рецидивов РШМ и РТМ после хирургического лечения точность, специфичность, чувствительность трансвагинальной эхографии с доплерометрией при диагностике локальных рецидивов РШМ и РТМ составили 87,4%, 96,7% и 73,1% соответственно. Прогностическая ценность положительного результата 81,1%, прогностическая ценность отрицательного результата 74,2%. Показатели диагностической эффективности УЗИ при диагностике регионарных метастазов РШМ и РТМ составили: чувствительность 97,3%, специфичность 89,2%, точность 97,3%, прогностическая ценность отрицательного результата 79,4%, прогностическая ценность положительного результата – 87,5%

3. Не выявлено преимуществ качественной эластографии в сравнении со стандартным УЗИ в диагностике локальных рецидивов РШМ и РТМ у оперированных больных: чувствительность – 92,1% [95%ДИ=80,8%-99,3%], специфичность 76,6% [95%ДИ=75,2%-95,6%], прогностическая ценность положительного результата – 83,3% [95%ДИ=79,8%-92,1%], прогностическая ценность отрицательного результата – 71,8% [95%ДИ=65,7%-78,6%].

4. Наиболее значимыми ультразвуковыми признаками, позволяющими дифференцировать локальные рецидивы РШМ/РТМ и послеоперационные изменения, являются: локальные гиперэхогенные включения в стенке культи влагалища ($p=0,003$), отсутствие локальной гиперваскуляризации ($p=0,002$), II эластотип и коэффициент жесткости $0,9\pm 0,05$ ($p < 0,05$)

5. Ультразвуковыми критериями полного лечебного эффекта после завершения лучевого и химиолучевого лечения РШМ через 12 месяцев статистически значимо являются: толщина шейки $2,1\pm 0,08$ см; протяженности $1,8\pm 0,04$ см объем шейки $10,7\pm 4,7$ см³; визуализация неизменной анатомической структуры ($p < 0,05$), нормализация показателей сосудистого сопротивления в маточных сосудах: снижение максимальной систолической скорости до $10,9\pm 0,97$ ($p < 0,05$), структура изо-гиперэхогенная ($p < 0,05$), IV и II эластотипы ($p < 0,05$), коэффициент жесткости $1,1\pm 0,5$ ($p < 0,05$).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Кряжева, В.С.** Комплексная ультразвуковая диагностика рецидивов рака шейки матки после хирургического, комбинированного и комплексного лечения / **В.С. Кряжева**, М.А. Чекалова, В.В. Кузнецов // Онкогинекология - 2018. - №1. - С.58 – 65.

2. **Кряжева, В.С.** Современные методики оценки эффективности лучевой терапии при раке шейки матки / **В.С. Кряжева**, М.А. Чекалова, В.В. Кузнецов // Российский биотерапевтический журнал - 2018. - №1.-С.47-53

3. Чекалова, М.А. Опыт ультразвукового исследования с контрастным усилением при диагностике рака шейки матки / М.А.Чекалова, З.Р-Б. Мусаева, **В.С. Кряжева**, В.В. Кузнецов, А.Г. Маргарян //Сибирский онкологический журнал. – 2017. - Том 16. - №3. – С.57- 64.

4. **Кряжева, В.С.** Опыт контрастно-усиленного ультразвукового исследования при диагностике метастатического поражения печени при раке шейки матки / **В.С. Кряжева**, М.А. Чекалова, В.В. Кузнецов, З.Р-Б. Мусаева З.Р-Б.// Опухоли женской репродуктивной системы. – 2017. - Том 13. - №4. – С. 44-49.

5. Чекалова, М.А. Возможности ультразвукового метода при диагностике новообразований яичников у больных раком тела матки / М.А.Чекалова, М.А. Шабанов, И.В. Торосян, **В.С. Кряжева** // Опухоли репродуктивной женской системы. -2016-Том 12. - №4. – С.63-66.