

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Зузи́ева Х.Б., Ми́тина Л.А., Во́стров А.Н., Мухта́рулина С.В., Степа́нов С.О., Нови́кова Е.Г.
ПРИМЕНЕНИЕ ЭХОКОНТРАСТНЫХ ПРЕПАРАТОВ В УЛЬТРАЗВУКОВОЙ
ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал
 ФГБУ «Национальный медицинский центр радиологии» Минздрава России, 125284, г. Москва, Россия

Для корреспонденции: Зузи́ева Хеда Бадрудиновна, аспирант, мл. науч. сотрудник отделения ультразвуковой диагностики
 Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный
 медицинский центр радиологии» Минздрава России, 125284, г. Москва, Россия; e-mail: kheda.zuzieva@yandex.ru

Современные статистические данные демонстрируют неуклонный рост заболеваемости онкологической патологией женской репродуктивной системы. Это обуславливает необходимость совершенствования методов инструментальной диагностики с целью наиболее раннего выявления заболевания и точного определения степени его распространения. Среди новых методов ультразвуковой диагностики все большее распространение получает применение контрастного усиления. Хорошо изучены возможности данного метода в диагностике болезней печени и почек. В доступной зарубежной и отечественной литературе найдены единичные работы, посвящённые применению данного метода при диагностике рака эндометрия. Согласно результатам этих работ, имеет смысл продолжить изучение эффективности применения контрастно-усиленного ультразвукового исследования в диагностике рака эндометрия.

Ключевые слова: рак эндометрия; ультразвуковая диагностика рака эндометрия; контрастная сонография; Соновью.

Для цитирования: Зузи́ева Х.Б., Ми́тина Л.А., Во́стров А.Н., Мухта́рулина С.В., Степа́нов С.О., Нови́кова Е.Г. Применение эхоконтрастных препаратов в ультразвуковой диагностике рака эндометрия (обзор литературы). *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва.* 2020; 7(2): 80–83.
 DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-2-80-83>

Zuzieva Kh.B., Mitina L.A., Vostrov A.N., Mukhtarulina S.V., Stepanov S.O., Novikova E.G.

THE USE OF ECHOCONTRAST AGENTS IN ULTRASOUND DIAGNOSIS OF ENDOMETRIAL CANCER (LITERATURE REVIEW)

P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute — branch of the “National Medical Center of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 125284, Moscow, Russian Federation

Current statistics demonstrate a steady increase in the incidence of cancer of the female reproductive system. This makes it necessary to improve the methods of instrumental diagnostics in order to detect the disease as early as possible and accurately determine the extent of its spread. Among the new methods of ultrasound diagnostics, the use of contrast amplification is becoming more widespread. The possibilities of this method in the diagnosis of the liver and kidneys have been well studied. In the available foreign and domestic literature, isolated works have been found on the application of this method in the diagnosis of endometrial cancer. According to the results of these studies, it makes sense to continue studying the degree of effectiveness of contrast enhanced ultrasound in the diagnosis of endometrial cancer.

Keywords: endometrial cancer; ultrasound diagnosis of endometrial cancer; contrast sonography; Sonovue.

For citation: Zuzieva Kh.B., Mitina L.A., Vostrov A.N., Mukhtarulina S.V., Stepanov S.O., Novikova E.G. The use of echocontrast agents in ultrasound diagnosis of endometrial cancer (literature review). *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* 2020; 7 (2): 80–83. (in Russ.).
 DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-2-80-83>

For correspondence: Kheda B. Zuzieva, graduate student, junior researcher at the Department of Ultrasound, P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute — branch of “National Medical Center of Radiology”, 125284, Moscow, e-mail: kheda.zuzieva@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 02.03.2020
 Accepted 13.03.2020

Заболеваемость онкологической патологией имеет тенденцию к неуклонному росту во всём мире [1].

Ежегодно регистрируется 12 700 тыс. новых случаев рака, из них более 1 млн приходится на заболевания женской половой сферы. При этом около трети этих заболеваний составляет рак тела матки — в России ежегодно регистрируется более 19 800 случаев заболевания раком тела матки [2].

Согласно статистическим данным, в 2017 г. на долю рака эндометрия приходилось 7,1% от числа всех онко-

логических заболеваний в России, следовательно, рак эндометрия — вторая по степени распространённости злокачественная опухоль женской репродуктивной сферы после рака молочной железы (20,6% среди всех онкологических заболеваний) [3].

Наиболее простым и доступным методом визуализации образований в брюшной полости, забрюшинном пространстве и полости малого таза при диагностике рака эндометрия является ультразвуковая диагностика. Выполнение этого исследования позволяет оценить

распространённость опухолевого процесса в пределах малого таза, оценить состояние регионарных лимфатических узлов и возможное вовлечение в опухолевый процесс других органов малого таза [4].

В ультразвуковой диагностике патологии органов малого таза применяются трансабдоминальный и трансвагинальный доступы. Трансабдоминальный доступ выполняется первым этапом и позволяет получить информацию о топографо-анатомическом соотношении органов малого таза, поэтому должен быть включён в комплексную диагностику. При этом у пациентов, страдающих ожирением, трансабдоминальное исследование считается малоинформативным и более целесообразно выполнение трансвагинального исследования [5, 6].

Оценка степени инвазии в миометрий — одна из основных задач при раке эндометрия (РЭ), так как определение глубины инвазии опухоли является одним из основных факторов, определяющих тактику лечения и прогноз течения заболевания. К эхографическим признакам инвазивного характера роста опухоли относится нарушение целостности ореола вокруг слизистой полости матки, резкое истончение и исчезновение нормального изображения ткани миометрия, при этом чувствительность метода стандартного ультразвукового исследования в режиме «серой шкалы» и реального масштаба времени составляет около 79–100%, а специфичность — 89–100% [7, 8].

Ультразвуковая диагностика рака эндометрия совершенствуется с каждым годом благодаря появлению таких дополнительных методик, как цветное доплеровское картирование, доплерометрия, соноэластография, 3D-реконструкция, применение контрастных препаратов.

В рекомендациях Европейской ассоциации сообществ по ультразвуковой диагностике в медицине и биологии (EFSUMB) о внепечёночном применении контрастного усиления в ультразвуковой диагностике от 2017 г. указано, что на тот момент не было никаких проспективных исследований, подтверждающих ценность контрастно-усиленного ультразвукового исследования для оценки опухолей матки и доказанных клинических показаний для использования контрастно-усиленного ультразвукового исследования при диагностике со-

стояния эндометрия или миометрия. Однако польза данной методики не отрицается [9].

Нашими зарубежными коллегами проведён метаанализ по данной теме, опубликованный в 2018 г. [10]. В него вошли статьи, опубликованные до 31 января 2017 г., полученные из PubMed, EMBASE, Elsevier, Springer и Google scholar со следующими критериями включения:

- была оценена точность (чувствительность и специфичность) контрастно-усиленного ультразвукового исследования в диагностике рака эндометрия;
- был принят «золотой стандарт» для лечения и подтверждения рака эндометрия, включая хирургическое вмешательство, гистологическое подтверждение и соответствующее наблюдение (как включено в метаанализ);
- данные позволили построить таблицу положительных, ложноположительных, отрицательных и ложноотрицательных значений.

Из 93 соответствующих статей 7 исследований были окончательно отобраны в соответствии с критериями включения с размером выборки $n = 275$ (см. табл.).

Как указано в таблице, результаты 7 включённых исследований опубликованы в 2008–2015 гг. Среди этих исследований 2 были проспективными, а 5 — ретроспективными. Число пациенток варьировало в пределах 28–68. Во всех исследованиях использовались определённые типы контрастно-усиленного ультразвукового исследования, в том числе стандартное, с применением цветового доплеровского картирования и 2D- и 3D-методики. Во всех исследованиях использовали микропузырьковый контрастный агент Соновью. Во всех исследованиях рак эндометрия был гистологически подтверждён в дополнение к заключению контрастно-усиленного ультразвукового исследования.

Общая чувствительность контрастно-усиленного ультразвукового исследования в диагностике рака эндометрия составила 84% (95% доверительный интервал (ДИ) 0,78–0,88), в то время как общая специфичность — 90% (95% ДИ 0,86–0,92). Число ложноположительных результатов (+LR) составило 8,0 (95% ДИ 5,9–10,8), число ложноотрицательных (-LR) составило 0,18 (95% ДИ 0,13–0,25).

Исследования, включённые в метаанализ

Автор, год	Страна	Тип исследования	Средний возраст (годы)	Число пациенток (n)	Метод исследования	Контрастное вещество
Wang et al., 2012	КНР	Ретроспективное	56	37	Цвет. доплер. + КУУЗИ	Соновью
Zhou et al., 2015	КНР	Проспективное	50	68	2D- и 3D- + КУУЗИ	Соновью
Song et al., 2009	КНР	Проспективное	—	35	КУУЗИ	Соновью
Ding et al., 2013	КНР	Ретроспективное	55	40	Цвет. доплер. + КУУЗИ	Соновью
Liu et al., 2011	КНР	Ретроспективное	56	37	Цвет. доплер. + КУУЗИ	Соновью
Sun et al., 2008	КНР	Ретроспективное	55	30	Цвет. доплер. + КУУЗИ	Соновью
Zhang et al., 2011	КНР	Ретроспективное	—	28	Цвет. доплер. + КУУЗИ	Соновью

Примечание. КУУЗИ — контрастно-усиленное ультразвуковое исследование.

Метаанализ продемонстрировал, что контрастно-усиленное ультразвуковое исследование является ценным методом в диагностике рака эндометрия. Дополнительные клинические данные и исследования по-прежнему необходимы для подтверждения этих результатов и дальнейшего развития применения контрастно-усиленного ультразвукового исследования в диагностике рака эндометрия.

В одном из исследований, разобранных в другом метаанализе [11], выполнено обследование 35 пациенток с установленным диагнозом «рак эндометрия». Согласно полученным результатам, при визуальной оценке яркость энергетического доплеровского сигнала и количество распознаваемых сосудистых областей увеличивались в каждой опухоли после введения контрастного вещества. Основание опухоли, её положение и границы были показаны более чётко, чем при традиционном ультразвуковом исследовании. При использовании контрастного усиления у 27 (77,1%) женщин выявлены питающие сосуды опухоли (эта область контрастировалась раньше, чем нормальный миометрий). Контрастное вещество сначала поступало в питающие сосуды, а затем распространялось непосредственно в опухоль. У всех пациенток опухоль эндометрия полностью контрастировалась, за исключением некротических участков. У других 8 (22,9%) женщин сигналы были сначала визуализированы в центральной части опухоли. Усиление сигнала в опухолях больших размеров было более грубым, а в мелких опухолях — более чётким. У 26 (74,3%) женщин вымывание контраста из опухоли происходило раньше, чем из нормального миометрия. У 3 (8,6%) женщин после контрастного усиления были визуализированы опухолевые изменения, не выявленные ранее с помощью стандартного ультразвукового исследования в режиме «серой шкалы» и реального масштаба времени.

При оценке кривой времени-интенсивности у 21 (60%) из обследованных женщин она характеризовалась чётким временем поступления, быстрым пиком и уменьшением контрастирования при возвращении к основному уровню. При этом время поступления и пиковое время группы рака эндометрия, как правило, короче, чем в нормальном миометрии. У 19 (90,5%) из них опухоль начала контрастироваться раньше, чем миометрий (у 12 женщин) или одновременно с миометрием (у 7 женщин). Разница во времени контрастирования не показала статистической значимости между злокачественной опухолью и нормальным миометрием. Пиковая интенсивность, интенсивность контрастного усиления и скорость накопления контраста были значительно выше в злокачественной опухоли, чем в нормальном миометрии ($p = 0,001$). Интенсивность поступления не отличалась между злокачественной опухолью и нормальным миометрием. У всех 35 женщин гистологически установлена стадия 1 по FIGO. У 8 (23%) женщин из 35 опухоль ограничивалась слизистой оболочкой матки (стадия IA); у 19 (54%) вовлечено до $\frac{1}{2}$ толщины миометрия (стадия IB), и у 8 (23%) — более $\frac{1}{2}$ его толщины

(стадия IC). Стадия IC рака эндометрия диагностирована с помощью контрастной сонографии у 9 женщин. У 6 из них стадия была подтверждена, в то время как у 3 женщин результат оказался ложноположительным — стадия завышена. У 17 женщин рак эндометрия стадии IB диагностирован с помощью контрастного ультразвукового исследования, у 14 из них стадия была подтверждена, и у 3 — переоценена (гистологически оказалась стадия IA). Наконец, у 9 женщин не было диагностировано инвазии с помощью контрастной сонографии. В пределах этой группы гистологическое исследование выявило 5 женщин с миометриальной инвазией и 4 — без неё. Общая точность методики составила 68,6%.

Следует отметить, что анализ этих работ имеет ряд недостатков. Во-первых, из-за ограниченного числа включенных случаев и исследований по-прежнему требуются дополнительные доказательства. Кроме того, все исследования, отвечающие критериям включения в метаанализ, проведены в Китайской Народной Республике. Это может быть связано с тем, что применение контрастно-усиленной ультразвуковой диагностики было широко принято для диагностики рака эндометрия в КНР, но не так часто встречается в других странах. Наконец, исследования были ограничены языком, так как поиск литературы включал только английский и китайский языки.

При изучении отечественной литературы нам удалось найти единичные работы, посвящённые данной проблеме (Минько Б.А. и др., 2018). В ходе исследования выполнено комплексное обследование 28 пациенток с установленным диагнозом рака эндометрия в возрасте 43–81 года (средний возраст $58,0 \pm 3,6$ года). В менопаузальном периоде находились 23 (80,4%) пациентки, в репродуктивном периоде — 5 (19,5%) пациенток. Диагноз «рак эндометрия» был верифицирован при морфологическом исследовании.

В протокол ультразвукового исследования входила доплерометрия маточных сосудов, цветное доплеровское картирование (ЦДК) и энергетическое доплеровское картирование (ЭДК) с последующей трёхмерной реконструкцией изображений, соноэластография выделенных зон нормального миометрия и опухолевой ткани, а также исследование матки с контрастным усилением.

Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование выполнено у 20 пациенток. При внутривенном введении 2,5 мл микропузырькового контрастного вещества контрастирование органов малого таза наступало через 10–15 с и продолжалось до 30–45 с с усилением контрастирования. В режиме реального времени определялось начало поступления препарата, которое начиналось с периферии и в течение 10 с достигало максимальных значений в опухоли.

Венозная фаза начиналась с 30–45-й секунды, в течение которой усиление показывало плато, затем медленно снижалось. В паренхиматозную фазу определялось более интенсивное накопление контрастного вещества

Обзоры литературы

в опухоли, а в дальнейшем быстрое его вымывание, начиная с центральных отделов опухоли. Во всех случаях граница инвазии в миометрий отчётливо не определялась. При распространённых процессах в стадиях IB–II накопление опухолью контрастного вещества, как и отдельных зон неизменённого миометрия, определялось как неравномерное. Результаты контрастно-усиленного ультразвукового исследования позволили в двух случаях уточнить стадию заболевания с переводом стадии IA в стадию IB. Сопоставление результатов комплексного ультразвукового исследования с данными морфологических исследований показало их высокое совпадение в определении степени миометриальной инвазии по характеру и объёму поражения [12]. Эти авторы пришли к выводу о том, что внедрение в клиническую практику новых ультразвуковых технологий позволяет проводить диагностику и дифференциальную диагностику рака эндометрия с всесторонней оценкой основных характеристик патологического процесса. Каждая из использованных современных ультразвуковых методик, в том числе контрастная сонография, вносит свой вклад в оценку новообразования и окружающих тканей.

Таким образом, изучение доступных литературных данных показало, что применение ультразвукового исследования с контрастным усилением в гинекологии началось относительно недавно. Возможности применения контрастного усиления для определения степени инвазии миометрия и, соответственно, стадии рака эндометрия, пока остаются недостаточно изученными, а результаты такого изучения хотя и являются обнадеживающими, однако нередко противоречивы. Проанализированные нами материалы доказывают необходимость дальнейшего изучения данной методики.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузьменко М.Я., Карпова И.А. Эпидемиология, факторы риска и профилактика рака эндометрия. *Мед. наука и образование Урала*. 2006; 7 (1): 34.
2. Аксель Е.М., Виноградова Н.Н. Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных органов. *Онкогинекология*. 2018; 3 (27): 64-78.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. *Злокачественные новообразования в России в 2017 г.* М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2018.
4. Ассоциация онкологов России. *Рак тела матки: Клинические рекомендации*. Утверждены Минздравом РФ в 2018 г.
5. Чекалова М.А., Миронова Г.Т., Шолохов В.М., Карпов С.А. Возможности ультразвуковой диагностики в гинекологии. *Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии*. 1993; (4): 107-16.

6. Медведев М.В., Хохолин В.Л. Ультразвуковая диагностика рака эндометрия в менопаузе. *Ультразвук. диагн.* 1995; (3): 14-20.
7. Назарова И.С. Ультразвуковое сканирование в диагностике злокачественных опухолей матки и яичников. В кн.: *Ультразвуковая диагностика в онкологии*. Сборник материалов Первой Всесоюзной школы. М.: Высшая школа; 1988: 108-11.
8. Мягкова А.А. *Ультразвуковые критерии микроинвазивного рака эндометрия*. Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2006 г.
9. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced Ultrasound in Non-Hepatic Applications: Update 2017. *Ultraschall Med.* 2018; 39(2): e2-e44. Doi: 10.1055/a-0586-1107
10. Jing Geng, Jun Tang. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of endometrial carcinoma: A meta-analysis. *Exp. Ther. Med.* 2018; 16(6): 5310-4.
11. Song Y., Yang J., Liu Z., Shen K. Preoperative evaluation of endometrial carcinoma by contrast-enhanced ultrasonography. *BJOG*. 2009; 116: 294-9.
12. Минько Б.А., Гелбутовская С.М., Карлова Н.А., Бойцова М.Г., Зорин Я.П. Опыт использования современных методик ультразвукового исследования для диагностики рака эндометрия. *Врач-аспирант*. 2018; 90 (5): 38-51.

REFERENCES

1. Kuz'menko M.Ya., Karpova I.A. Epidemiology, risk factors, and prevention of endometrial cancer. *Meditsinskaya nauka i obrazovaniye Urala*. 2006; 7 (1): 34. (in Russian)
2. Aksel' E.M., Vinogradova N.N. Statistics of malignant neoplasms of female reproductive organs. *Onkoginekologiya*. 2018; 3 (27): 64-78. (in Russian)
3. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., eds. *Malignant neoplasms in Russia in 2017. [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 g.]*. Moscow: P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute; 2018. (in Russian)
4. Association of Oncologists of Russia. *Uterine body cancer: Clinical recommendations. [Rak tela матки: Klinicheskiye rekomendatsii]*. Approved by the Ministry of health of the Russian Federation in 2018. (in Russian)
5. Chekalova M.A., Mironova G.T., Sholokhov V.M., Karpov S.A. Possibilities of ultrasound diagnostics in gynecology. *Ul'trazvukovaya diagnostika v akusherstve, ginekologii i pediatrii*. 1993; (4): 107-16. (in Russian)
6. Medvedev M.V., Khokholin V.L. Ultrasound diagnostics of endometrial cancer in menopause. *Ul'trazvukovaya diagnostika*. 1995; (3): 14-20. (in Russian)
7. Nazarova I.S. Ultrasound scanning in the diagnosis of malignant tumors of the uterus and ovaries. In: *Ultrasound diagnostics in Oncology. Collection of materials of the First All-Union school. [Ul'trazvukovaya diagnostika v onkologii. Sbornik materialov Pervoy Vsesoyuznoy shkoly]*. Moscow: Vysshaya shkola; 1988: 108-11. (in Russian)
8. Myagkova A.A. *Ultrasound criteria for microinvasive endometrial cancer: Diss.* Moscow; 2006. (in Russian)
9. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced Ultrasound in Non-Hepatic Applications: Update 2017. *Ultraschall Med.* 2018; 39(2): e2-e44. Doi: 10.1055/a-0586-1107
10. Jing Geng, Jun Tang. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of endometrial carcinoma: A meta-analysis. *Exp. Ther. Med.* 2018; 16(6): 5310-4.
11. Song Y., Yang J., Liu Z., Shen K. Preoperative evaluation of endometrial carcinoma by contrast-enhanced ultrasonography. *BJOG*. 2009; 116: 294-9.
12. Min'ko B.A., Gelbutovskaya S.M., Karlova N.A., Boytsova M.G., Zorin Ya.P. Experience in using modern ultrasound techniques for the diagnosis of endometrial cancer. *Vrach-aspirant*. 2018; 90 (5): 38-51. (in Russian)

Поступила 02.03.2020

Принята к печати 13.03.2020

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Зузиева Хедда Бадрудиновна [Zuziyeva Kheda B.]; адрес: 125284, г. Москва, Россия; [address: 125284, Moscow, Russian Federation]; e-mail: kheda.zuziyeva@yandex.ru

Митина Лариса Анатольевна, д.м.н. [Larisa A. Mitina, MD, PhD], e-mail: lmitina@list.ru

Востров Александр Николаевич, к.м.н. [Aleksandr N. Vostrov, MD, PhD]; e-mail: alexander-an@inbox.ru

Мухтарулина Светлана Валерьевна, к.м.н. [Svetlana V. Mukhtarulina, MD, PhD]; e-mail: svmukhtarulina@yandex.ru

Степанов Станислав Олегович, д.м.н. [Stanislav O. Stepanov, MD, PhD]; e-mail: stanislav.o.stepanov@gmail.ru

Новикова Елена Григорьевна, д.м.н., профессор [Elena G. Novikova, MD, PhD, Professor]; e-mail: egnov@bk.ru