**Новые возможности лучевой визуализации в диагностике местнораспространенного рака шейки матки**

Рак шейки матки (РШМ) является второй по распространенности онкологической патологией у женщин после рака молочной железы, при этом показатели смертности занимают третье место после рака молочной железы и рака легкого. Прогресс развития лучевых методов диагностики способствует более адекватной оценке местной и отдаленной распространенности рака шейки матки. Использование контраста в эхографии признано революционным в лучевой диагностике, обладает рядом преимуществ перед КТ: отсутствие лучевой нагрузки, нефротоксичности, получение информации в режиме реального времени, относительно низкая стоимость и простота в применении. В настоящее время в мире используется контрастный препарат Соновью для ультразвукового исследования очаговых поражений печени, почек, поджелудочной железы, при закрытой травме живота, полиорганном поражении, при новообразованиях молочной железы, при раке предстательной железы и др. Однако роль ультразвукового метода с контрастным усилением в гинекологии не определена. Одним из наиболее прогрессивных методов диагностики местнораспространенного рака шейки матки является магнитно-резонансная томография, которая используется главным образом для определения местной распространенности процесса. В то же время применение функциональных методик МРТ до сих пор не включено в стандарты. Однако исследователями доказано, что РШМ показывает значительно более низкие значения диффузии (DWI), чем нормальная ткань шейки, облегчая обнаружение опухоли и определение степени ее распространенности. DWI также используется для дифференциальной диагностики между изменениями после биопсии и остаточной опухолью и способствует выявлению лимфатических узлов небольших размеров. Совмещенная методика позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография объединяет метаболические изображения ПЭТ с анатомическими изображениями КТ и более точна, чем только одна КТ с высоким разрешением, особенно в определении вовлечения регионарных лимфатических узлов и отдаленных органов. Современными исследованиями установлено, что применение 18-фтордезоксиглюкозы (18-ФДГ) с ПЭТ/КТ позволяет более надежно определить стадию заболевания (особенно позднюю) и, как следствие, его прогноз, оценить эффективность лечения, планировать лучевую терапию, а также выявить прогрессирование заболевания. У пациенток с запущенными стадиями РШМ (IIB–IV стадии) именно результаты 18-ФДГ-ПЭТ/КТ в большинстве случаев способны повлиять на тактику лечения, в первую очередь благодаря высокой чувствительности (75–100 %) и специфичности (87–100 %) в диагностике метастатического поражения лимфоузлов.

В мире рак шейки матки (РШМ) является второй по распространенности онкологической патологией у женщин после рака молочной железы, при этом показатели смертности занимают третье место после рака молочной железы и рака легкого. В России до 50 % случаев заболеваемости встречается у женщин репродуктивного возраста – моложе 35 лет. Рак шейки матки III–IV стадии диагностируется в 34,6 %, что является недопустимо высоким в диагностике новообразований визуальных локализаций, при этом смертность от РШМ остается высокой – приблизительно 150 000 случаев за год во всем мире, летальность в течение года с момента установления диагноза в 2016 г. составила 14,6 %. Определение стадии опухолевого процесса при РШМ имеет особую важность для выбора оптимальной тактики лечения. При этом в первую очередь учитываются размер опухоли, состояние лимфатических узлов и вовлечение параметрия. Помимо традиционных методов диагностики (гинекологический осмотр, цитологическое исследование) используются методы лучевой диагностики, позволяющие оценить истинную распространенность процесса, наличие изменений в лимфоузлах. Роль УЗИ в диагностике местнораспространенного рака шейки матки Наиболее доступным и широко используемым методом диагностики является ультразвуковое исследование (УЗИ), выполняющееся на аппаратах экспертного класса. Несмотря на большую информативность ультразвукового исследования, при определении стадии рака шейки матки сохраняется высокий уровень диагностических ошибок. При УЗИ у больных местнораспространенным РШМ возможно определить размеры и объем опухоли, ее форму и эхоструктуру. При эхографии рак шейки матки визуализируется в виде солидного очага с преимущественно гипоэхогенной структурой по сравнению с окружающей цервикальной стромой.

В редких случаях он имеет изоэхогенную или гиперэхогенную интенсивность. В ряде случаев могут наблюдаться локальные скопления гиперэхогенных включений или структурные изменения шейки в виде диффузного поражения, границы шейки матки четко не определяются, изображение цервикального канала отсутствует. По данным E. Epstein et al., изоэхогенную интенсивность сигнала чаще всего имеют аденокарциномы, в то время как плоскоклеточный рак представлен чаще всего очагами с гипоэхогенной интенсивностью. После измерения трех взаимно перпендикулярных диаметров опухоли стромальная инфильтрация может быть оценена как менее или равная двум третям шеечной стромы, более чем двум третям цервикальной стромы или может занимать всю цервикальную строму. По данным разных авторов, позиционируя эндовагинальный датчик на своды влагалища, можно оценить инфильтрацию стенок влагалища опухолью в 93 % случаев. При наличии рака шейки матки, инфильтрирующего всю толщину стромы шейки матки, оценивается состояние передних, задних и боковых отделов параметрия, состояние задней стенки мочевого пузыря, пузырно-влагалищной перегородки и тканей, находящихся латерально от пузырно-влагалищной перегородки. Область заднего параметрия включает в себя прямую кишку, прямокишечно-влагалищную перегородку и крестцово-маточные связки. Латеральному пара‑ метрию соответствуют ткани, расположенные по бокам шейки матки. Инфильтрация параметрия визуализируется как появление неравномерно гипоинтенсивного сигнала в парацервикальной клетчатке. Изучение особенностей ангиогенеза опухоли способствует пониманию патогенетических механизмов и разработке противоопухолевой стратегии. Особенности внутриопухолевого кровоснабжения, степень которого возможно оценить с применением цветового и энергетиче‑ ского допплеровского картирования в сочетании с трехмерной реконструкцией изображений, имеют большое значение при местнораспространенном раке шейки матки.

Отчетливая визуализация мелких сосудов шейки матки возможна при использовании энергетического допплеровского картирования.

Применение трехмерной реконструкции в режиме энергетического допплеровского картирования позволяет получать более насыщенную сосудами картину, визуализировать всю сосудистую систему шейки матки и выявлять зоны патологического роста. По данным литературы, рак шейки матки в зависимости от гистологического строения опухоли может характеризоваться как гипер-, так и гиповаскуляризацией. При любом виде опухолевого поражения происходит новообразование патологических сосудов с измененной интимой. Чем выше степень злокачественности и чем быстрее рост опухоли, тем более выражена патологическая сосудистая сеть в ее ткани. Вместе с тем изменения, происходящие в самой опухоли под влиянием консервативных лечебных воздействий, проявляются изменением ангиоархитектоники опухоли как по качественным, так и по количественным параметрам. Эхография позволяет определить локализацию, размеры, количество патологически измененных забрюшинных лимфоузлов (ЛУ), что важно для стадирования и определения тактики лечения. Наименьший размер метастатически измененных ЛУ составляет 0,5 см в диаметре, при этом лимфоузлы характеризуются округлой формой, отражениями пониженной интенсивности. Некоторые авторы считают, что увеличение диаметра ЛУ, определяемого при ультразвуковом исследовании, более 1,0 см является основным критерием, который предполагает наличие метастазов. В то же время у некоторых пациенток выявляются ЛУ диаметром до 1,5 см с признаками гиперплазии, что впоследствии подтверждается. В связи с этим возможно предположить, что размеры выявленных подвздошных ЛУ не являются четким критерием метастазирования. Необходимо также обращать внимание на их форму и структуру. Накоплено значительное количество клинических данных отечественных и зарубежных исследователей, свидетельствующих о том, что ультразвуковая диагностика заняла одно из ведущих мест в современной онкологии.

Ультразвуковая томография с внедрением внутриполостной эхографии обладает высокой информативностью, простотой проведения и возможностью многократного повторения, использование современных допплеровских методик нашло широкое применение в уточняющей диагностике опухолей шейки матки, а также в диагностике рецидивов РШМ. Новые возможности УЗИ с применением контрастирования в диагностике местнораспространенного рака шейки матки Несмотря на повсеместное применение ультразвука в диагностике местнораспространенного РШМ, сохраняется потребность в разработке более четких критериев визуализации границ параметральной инвазии, распространения процесса на окружающие органы и стенки таза, метастазов в забрюшинные лимфатические узлы. В связи с этим появились новые технологии, к которым относится контрастно-усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ). В 2004 г. появились рекомендации Европейской федерации ассоциаций по ультразвуку в медицине и биологии (EFSUMB) по использованию контра‑ ста в эхографии, они касались в основном исследований печени. Этот метод признан революционным в лучевой диагностике, приобрел популярность и при обследовании других органов, что получило отражение в следующем издании Клинических рекомендаций EFSUMB в 2008 г.

Метод обладает рядом преимуществ перед КТ, к ним относятся: отсутствие лучевой нагрузки, нефротоксичности, получение информации в режиме реального вре‑ мени, относительно низкая стоимость. В настоящее время в мире используется контрастный препарат Соновью для УЗИ очаговых поражений печени, почек, поджелудочной железы, при закрытой травме живота, полиорганном пора‑ жении, при новообразованиях молочной железы, при раке предстательной железы и др. Однако роль ультразвукового метода с контрастным усилением в гинекологии не определена.

В литературе описаны единичные исследования, результаты которых противоречивы. В рекомендациях EFSUMB 2011 г. указано, что к настоящему времени про‑ ведено мало исследований, подтверждающих эффективность данного метода при диагностике рака тела матки (РТМ), в связи с чем не разработаны клинические показания для его проведения. Ряд авторов отмечают, что КУУЗИ не превосходит данные традиционной эхографии в В-режиме при исследовании больных с гиперплазией эндометрия, внутриматочными полипами и РТМ, а также при оценке глубины инвазии в миометрий. Об использовании КУУЗИ при РШМ имеются единичные публикации. А.С. Testa et al. сообщают о гомогенном распределении контрастного препарата в структуре опухоли и стромы шейки матки, в связи с чем не отметили преимущество КУУЗИ перед исследованием в В-режиме при РШМ. В нашей стране также проводятся исследования при раке шейки матки с применением КУУЗИ. Чекаловой с соавт. в 2017 г. было проведено исследование, при котором в качестве контрастного препарата применяли Соновью – препарат второго поколения для ультразвуковых исследований, который представляет собой суспензию микропуырьков (диаметром 2,5 мкм), окруженных упругой мембраной фосфолипидов.

Микропузырьки препарата наполнены инертным газом с низким уровнем растворимости в воде (гексафторид серы), который при попадании в кровь остается внутри микропузырьков. Мембраны микропузырьков Соновью служат границей раздела фаз, обладают высоким уровнем сопротивления давлению. Это приводит к сильному обратному рассеиванию ультразвукового сигнала, выражающемуся высокой эхогенностью микропузырьков. При использовании традиционной технологии УЗИ удается достичь 1000-кратного усиления. В результате высокочастотного ультразвукового воздействия происходит разрушение микропузырьков с потерей эхогенности контрастного вещества в течение нескольких секунд. Микропузырьки перемещаются в организме посредством кровотока, их пузырьки, сходные с размерами эритроцитов, позволяют им свободно проникать в капилляры, однако препятствуют их выходу из сосудистого русла и в межклеточное пространство, что отличает их от рентгеноконтрастных препаратов. Однако, не‑ смотря на большую информативность КУУЗИ, в связи с небольшим количеством исследований, при диагностике РШМ сохраняется высокий уровень диагностических ошибок. Роль МРТ в диагностике местнораспространенного рака шейки матки Одним из наиболее современных методов диагностики местнораспространенного рака шейки матки является МРТ, которая используется в основ‑ ном для определения местной распространенности процесса. При МРТ рак шейки матки визуализиру‑ ется как зона умеренно гиперинтенсивного сигнала на Т2-взвешенных (Т2-ВИ) изображениях, четко визуализируется граница между нормальной гипоинтенсивной цервикальной стромой и опухолью. Однако микроинвазивную или поверхностную (in situ) опухоль трудно обнаружить; небольшие (3 мм исключает параметральное вовлечение с чрезвычайно высокой диагностической специфич‑ ностью (96–99 %) и точностью (94–100 %). При полной потере гипоинтенсивного ободка шей‑ ки матки без параметральной инфильтрации может возникнуть сложность определения раннего во‑ влечения параметральной клетчатки, что приводит к снижению точности выявления параметральной инфильтрации в этой группе пациентов. Ложноположительные результаты могут возникать при перитуморальном отеке после биопсии или при воспалительных изменениях. Наличие микроскопической опухоли (этого, микрометастазы легко пропустить. Повысить чувствительность МРТ при распознавании метастазов лимфоузлов могут такие критерии, как округлая форма, неоднородная интенсивность сигнала. По данным разных исследователей, высокие значения точности МРТ при распознавании мета‑ статических лимфатических узлов (около 90 %) необходимо критически оценивать с учетом низкой изначальной вероятности появления узловых мета‑ стазов; действительно, значения чувствительности в одних и тех же исследованиях различаются от 40 до 60 %, тогда как специфичность приближается к 95 % .

Применение функциональных методик МРТ в диагностике местнораспространенного рака шейки матки Применение диффузионно-взвешенных протоколов (DWI) МРТ не является рутинной частью МРТ в диагностике рака шейки матки. Их роль ограничивается обнаружением мелких опухолей, сомнительных находок на T2-изображениях или используется для послеоперационной оценки. Некоторые медицинские центры включают DWI МРТ в специализированные протоколы для стадирования рака шейки матки и для выявления степени вовлечения цервикального канала с целью более точного определения границ опухоли. Рак шейки матки показывает значительно бо‑ лее низкие значения DWI, чем нормальная ткань шейки, облегчая обнаружение опухоли и определение степени ее распространенности. Методика DWI также используется для дифференциальной диагностики между изменениями после биопсии и остаточной опухолью; однако кровоизлияние может также проявляться в ограниченной диффузии и, следовательно, быть ответственным за ложноположительные результаты. Применение DWI способствует выявлению небольших лимфатических узлов, однако до сих пор она не помогает различать нормальные и злокачественные узлы. Комбинация изображений DWI и T2 более точна, чем только T2-изображения при выявле‑ нии параметральной инфильтрации или рецидива опухоли . Роль ПЭТ-КТ в диагностике местнораспространенного рака шейки матки Благодаря способности опухолей шейки матки активно поглощать глюкозу позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с 18-фтордезоксиглюкозой (18-ФДГ) в последние годы все шире применяется в диагностике РШМ. Исключение составляют аденокарциномы шейки матки, характеризующиеся низким уровнем накопления 18-ФДГ. Установлено, что среднее SUVmax было значительно выше для низкодифференцированных, чем для высокодиф‑ ференцированных опухолей, и выше для плоско‑клеточной опухоли, чем для аденокарцином. Однако из-за плохого пространственного разрешения ПЭТ-КТ имеет ограниченное значение при оценке стадии опухоли, кроме того, метод не дает информации о наличии параметральной инфильтрации или о вовлечении соседних органов. Первый опыт ПЭТ у больных РШМ был осуществлен в конце 1990-х гг. ХХ в. и продемонстрировал многообещающие результаты для выявления первичных опухолей шейки матки и их рецидивов, а также метастазов в лимфатические узлы, однако экскреция ФДГ мочевыделительной системой в некоторых случаях являлась ограничивающим фактором для интерпретации изображений. По мнению ряда авторов, внедрение совмещенных технологий ПЭТ-КТ способствовало увеличению роли ПЭТ при диагностике рака шейки матки. Они указывают, что основным преимуществом ПЭТ-КТ является способность обеспечивать отображение метаболизма и анатомической информации путем совмещения изображений. Совмещенные изображения облегчают определение локализации накопления 18-ФДГ и дифференцирование физиологического и патологического поглощения ФДГ в области брюшной полости и таза. В настоящее время для клинической практики стали доступны объединенные ПЭТ-МРТ сканеры, что послужило основой для начала клинических исследований по оценке диагностической эффективности ПЭТМРТ. Совмещенная методика ПЭТ/КТ объединяет метаболические изображения ПЭТ с анатомическими изображениями КТ и является более точной, чем одна только КТ с высоким разрешением, особенно в определении вовлечения регионарных лимфатических узлов и отдаленных органов. Интенсивность поглощения ФДГ в первичной опухоли может иметь прогностическую значимость, так как высокое поглощение предсказывает лимфогенное метастазирование и исход заболевания. Важна роль ПЭТ-КТ ФДГ при оценке метастазов лимфатических узлов и в планировании лечения, так как она является более точной, чем КТ и МРТ при оценке экстрагенитального распространения опухоли. При оценке вовлечения лимфоузлов могут быть ложноотрицательные результаты, при малых размерах лимфоузлов (5 мм) и микрометастазах. Частота ложноотрицательных результаты ПЭТ или ПЭТ-КТ при метастатическом поражении парааортальных лимфатических узлов достигает 12 %. Ложноположительные результаты исследования объясняются поглощением ФДГ в лимфоузлах с наличием воспалительных изменений или неверной интерпретацией физиологической активности кишечника или мочевыводящих путей . Сообщается о значительно меньшей выжи‑ ваемости женщин с ПЭТ-положительными лимфатическими узлами, чем женщин с наличием ПЭТ-отрицательных лимфатических узлов. У женщин с положительными ФДГ ПЭТ-КТ лимфоузлами по SUVmax можно прогнозировать ответ на лечение, риск развития рецидива опухоли и общую выживаемость.

Таким образом, 18-ФДГ-ПЭТ/КТ позволяет более надежно определить стадию заболевания (особенно позднюю) и, как следствие, его прогноз, оценить эффективность лечения, планировать лучевую терапию, а также выявить прогрессирование заболевания. У пациенток с запущенными стадиями РШМ (IIB–IV стадии) именно результаты 18-ФДГ-ПЭТ/КТ в большинстве случаев способны повлиять на тактику лечения, в первую очередь, благодаря высокой чувствительности (75–100 %) и специфичности (87–100 %) в диагностике метастатического поражения лимфоузлов. В то же время, по данным разных авторов, диа‑ гностическая ценность метода у больных РШМ I–IIA стадии неоднозначна: чувствительность в диагностике поражения лимфоузлов, например, имеет слишком большой диапазон и составляет от 25 до 73 % .

Таким образом, применение УЗИ ограничено трудностями при визуализации опухоли от при‑ лежащих тканей, зависит от навыков оператора и субъективизма при интерпретации изображения. Американские исследователи не считает УЗИ оптимальным методом для оценки распространенности рака шейки матки. Они применяют шкалу от 1 до 9 баллов для оценки целесообразности различных методов визуализации у больных РШМ, присваивая балл от 2, при трансвагинальном УЗИ, до 8 баллов для МРТ таза без контраста и с контрастом, и 8 баллов при применении ФДГ ПЭТ-КТ для исследования всего тела. Однако ультразвуковое исследование остается широкодоступным, быстрым, неинвазивным и дешевым методом, который должен быть использован для первичной диагностики РШМ. МРТ является предпочтительным методом визуализации для местнораспространенного рака шейки матки, и его применение обеспечивает получение дополнительных клинико-прогностических данных. Отмечается, что имеются существенные различия между данными МРТ и компьютерной томографии при первичной диагностике, однако МРТ-анализ является более точным методом, чем компьютерная томография в визуализации опухоли, оценке ее размера и обнаружении вовлечения параметриев. Наибольшие усилия в диагностической визуализации рака шейки матки в настоящее время направлены на исследования сосудистых и метаболических показателей, которые могут коррелиро‑вать с прогнозом. Новые параметры визуализации могут оказать помощь в предсказании ответа опухоли на неоадъювантную химиолучевую терапию. По данным зарубежных авторов, диффузионно-взвешенные изображения МРТ и специфические значения ADC (Apparent Diffusion Coefficient) пока не показали эффективности при прогнозе ответа опухоли на лечение, тогда как ранняя оценка изменения значений ADC во время лечения может иметь определенное значение для прогноза опухолевого ответа. Интересные результаты получены при использовании МРТ с применением динамического контрастного усиления, которые позволяют проводить оценку микроваскулярной структуры и перфузии для прогнозирования реакции на лечение и исход заболевания.