

# УЗИ ПЕЧЕНИ С КОНТРАСТОМ ПРИ МЕТАСТАЗАХ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНЬ

Митина Л.А., Гуц О.В., Степанов С.О., Сидоров Д.В., Петров Л.О., Ратушная В.В., Корниецкая А.Л., Соловьев Я.А., Ложкин М.В.

МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, г. Москва

(директор – академик РАН, профессор А.Д.Каприн)

*В настоящее время агрессивный хирургический подход в сочетании с современными схемами химиотерапии позволяют расширить показания для хирургического вмешательства у больных метастатическим колоректальным раком, т. к. только радикальная резекция печени обеспечивает наилучшие отдалённые результаты по выживаемости. Исследования с контрастным усилением имеют первостепенное значение для выявления пациентов с резектабельными и потенциально резектабельными метастазами. В нашем исследовании оценивались качественные и количественные параметры насыщения контрастом очагов в печени. Данная статья обобщает результаты проведенных УЗ исследований печени с контрастом у 104 пациентов с метастатическим колоректальным раком перед планирующимся лечением, а также в качестве динамического контроля эффективности проводимой химиотерапии или после выполненной радиочастотной абляции.*

**[Ключевые слова: УЗИ печени с контрастом, метастатический колоректальный рак, УЗ контраст, метастазы в печени]**

## CONTRAST-ENHANCED ULTRASOUND IMAGING OF COLORECTAL LIVER METASTASES

Mitina L.A., Stepanov S.O., Sidorov D.V., Guts O.V., Petrov L.O., Ratushnaya V.V., Kornetskaya A.L., Solovyev Y.A., Lozhkin M.V.

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch Of The National Medical Research Radiological Centre Of The Ministry Of Health Of Russian Federation, Moscow, Russia

*At present, aggressive surgical approach in combination with perioperative chemotherapy allows to extend indications for surgical intervention in patients with metastatic colorectal cancer, since only a radical liver resection provides better long-term survival. Contrast enhancement imaging techniques are important before considering treatment options to identify patients with resectable and potentially resectable liver metastases. Our study evaluated the qualitative and quantitative parameters of the dynamic enhancement pattern of liver metastases. This review will be analyzed the results of liver contrast-enhanced ultrasound studies in 104 patients with secondary colorectal liver metastases before primary tumor resection, as well as the monitoring of systemic chemotherapy and post-ablation follow-up to assess treatment response.*

**[Key words: liver contrast-enhanced ultrasound, metastatic colorectal cancer, ultrasound contrast agent, liver metastasis]**

**Адрес для переписки: Митина Лариса Анатольевна, МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2-й Боткинский проезд, д. 3, Москва, 125284, тел.: (495) 945-88-09, e-mail: lmitina@list.ru**

## ВВЕДЕНИЕ

Наличие метастатического поражения печени при раке толстой кишки меняет стадию заболевания и тактику лечения пациента. Для исключения очагового поражения печени общепринятым является применение КТ и МРТ с контрастными препаратами. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ) печени в серошкальном изображении В-режима не всегда позволяет визуализировать все очаги в печени, особенно малых размеров и изоэхогенной структуры. Последние 10 лет в зарубежной литературе появилось большое число сообщений о высокоэффективном применении УЗИ с контрастом для выявления опухолевых заболеваний различной локализации. По мнению большинства исследователей, этот метод не уступает в точности

КТ и МРТ с усилением [8,12]. Ультразвуковые контрасты принципиально отличаются от контрастных веществ, используемых в других отраслях лучевой диагностики. Основной принцип формирования контрастного УЗ изображения основан на разности ультразвукового импеданса частиц контрастного вещества и среды, где этот контраст находится. Возникающее при этом усиление обратного рассеивания сигнала, изменение степени затухания УЗ сигнала или изменение частоты отраженного УЗ сигнала являются причиной феномена «контрастирования». Наибольшая разность в акустическом импедансе возникает на границах ткань-воздух, что и обусловило использование газосодержащих жидкостей в качестве УЗ контрастов. В зарубежной литературе имеются многочисленные публикации о применении контрастов перво-

го (Levovist) и второго (SonoVue) поколений [9-11]. В настоящее время зарегистрированным и разрешенным к применению в РФ контрастным препаратом для УЗ исследования является препарат Соновью.

Для оптимизации диагностического процесса при планировании лечения пациентов с метастазами колоректального рака (КРР) в печени УЗИ с контрастированием преследует две основные цели. С одной стороны, крайне важным является выявление всех очагов в паренхиме печени и их топическое описание. С другой стороны, ультразвуковое исследование позволяет оценить резектабельность процесса, в том числе, взаимосвязь метастатических очагов со структурами ворот печени и интрапаренхиматозными сосудистыми магистральями (Глиссоновы пучки и собственные печеночные вены). Решение обеих описанных задач зачастую усложняется состоянием самой паренхимы печени, особенно принимая во внимание тот факт, что лечение большинства больных метастазами колоректального рака на современном этапе связано с проведением многокурсовой системной химиотерапии [1,6].

В этой связи, резекционные вмешательства на печени в обязательном порядке включают выполнение интраоперационное УЗИ (ИОУЗИ) с целью поиска не выявленных ранее очагов и оценки сосудистой анатомии [2,4].

Соновью применяют в случаях, когда результаты серошкального ультразвукового исследования печени неоднозначно определяют количество и/или предположить морфологическую структуру очаговых образований. В абдоминальной онкологии УЗ печени с контрастом при метастазах колоректального рака применяется в качестве:

- уточняющей дифференциальной диагностики характера впервые выявленных очаговых образований в печени;
- уточнения количества, размеров и сегментной локализации метастатических очагов в печени у пациентов при планировании резекции печени;
- мониторинга с целью своевременного выявления продолженного роста метастатических очагов в печени после выполненной радиочастотной абляции;
- оценки эффекта проводимой химиотерапии у больных с очаговым поражением печени [7].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить и оценить эффективность УЗ исследования печени с контрастом у больных с метастазами

КРР в печень в онкологической практике.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделении ультразвуковой диагностики МНИОИ им. П.П.Герцена нами были обследованы 142 пациента с метастатическим КРР печени. С учетом поставленных диагностических задач все пациенты с метастазами колоректального рака в печень после стандартного УЗИ брюшной полости условно были разделены на 4 группы. Пациентам из первых трех групп дополнительно было проведено УЗ исследование печени с контрастом для уточняющей диагностики. Четвертая группа пациентов с метастазами в печени не требовала применения дополнительных УЗ методик с контрастированием. Вторичная природа очаговых изменений в печени во всех случаях была подтверждена морфологически.

По данным отечественной и зарубежной литературы, оценка ответа на лечение выполняется в соответствии с международными критериями шкалы RECIST 1.0, 1.1 [3,5], где эффект оценивают, опираясь на результаты КТ, МРТ и ПЭТ\КТ. Принимая во внимание, что срезы в КТ и МРТ получают в аксиальном изображении, размер очагов оценивается математически с помощью компьютера с наиболее высокой точностью. Измерения одного и того же очага повторимы на срезах при последующих исследованиях. Шкала позволяет оценивать в динамике только один (наибольший) размер измеримых очагов в органах (не менее 10 мм), в нашем случае, в печени, и неизмеримые очаги (проявления асцита, плеврита и т. д.). Далее сравниваются общие суммы длин очагов до начала лечения и после проведенного лечения. На основании изменений полученных измерений проводится оценка эффективности лечения (полный или частичный ответ, стабилизация, прогрессирование). Учитывая, что при УЗИ невозможно однозначно гарантировать одинаковость срезов очагов при получении изображения до и после лечения, для оценки эффекта терапии по данным УЗИ шкала RECIST использоваться не может. Для оценки полученных результатов с помощью метода УЗИ нами использовались термины «условно положительная» динамика, «без существенной» динамики, «условно отрицательная» динамика на фоне терапии.

1 группу составили 88 пациентов с единичными (не более трех очагов) или множественными (более трех очагов) метастатическими монолобарными очагами в печени. Данная группа пациентов представляла наибольший интерес в плане возможностей выполнения резекции печени, т. к. после стан-

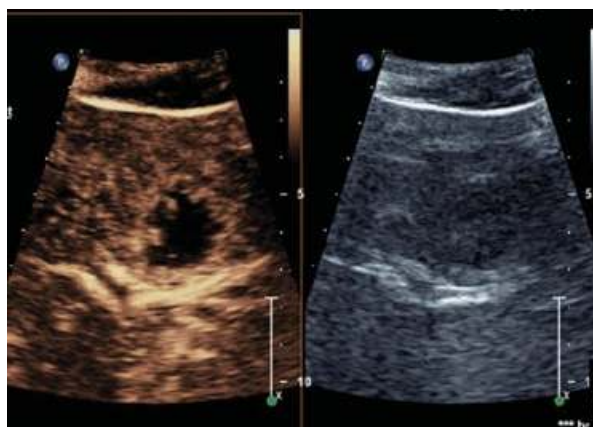
дартного комплекса обследования очаги в печени оценивались как резектабельные.

Во 2 группу больных вошли 4 пациента с метастазами в печени, которым ранее была выполнена радиочастотная абляция. У этой группы пациентов имелись ограничения для выполнения СКТ с усилением, поэтому для динамического наблюдения были рекомендованы альтернативные методы лучевой диагностики.

В 3 группу были включены 12 пациентов с потенциально резектабельными метастазами КРР в печени, которым проводилась периоперационная ПХТ с включением цитостатиков и таргетных препаратов. Пациенты получали схемы полихимиотерапии, соответствующие мировым стандартам.

4 группа больных состояла из 38 пациентов с диагностированными множественными билобарными очагами в печени, которые были расценены хирургами как нерезектабельные (т. к. очаги печени имели признаки сосудистой инвазии «анатомически значимых структур», опухолевый тромб в системе воротной вены, недостаточный объем остающейся опухолево-неизменной паренхимы или имелась массивная местная распространенность первичной опухоли) и возможная дополнительная информация по очагам в печени не могла повлиять на тактику лечения данной группы пациентов.

Исследование проводилось на ультразвуковой диагностической системе EPIQ датчиками частотой 5 и 9 МГц. Для контрастного усиления нами применялся серы гексафторид (Соновью), лиофилизат для приготовления суспензии для инъекции. Каждому пациенту для полноценного исследова-



**Рисунок 1.** Метастаз колоректального рака в печени. В серошкальном изображении визуализируется как гипоэхогенный участок с нечеткими неровными контурами. После введения контраста в венозную фазу выглядит гипотенсивным. Контраст вымывается, сохраняется четкая демаркация по контуру очага

ния требовалось ввести не менее двух болюсных инъекций контраста Соновью. Первая инъекция была необходима для оценки ранее найденных в печени очагов при сканировании в В-режиме. Вторая – применялась для обзорной и более детальной визуализации всей паренхимы печени и прицельного поиска «оккультных» дополнительных очагов (и определения их долевой и посегментной локализации).

Перед непосредственным введением контрастного препарата печень осматривалась в В-режиме и производилась запись исследования. Ультразвуковой датчик устанавливался в правое подреберье или в межреберное пространство таким образом, чтобы на экране отображалась зона интереса. Контраст в объеме 2,4 мл вводился внутривенно болюсно в заранее катетеризированную кубитальную вену. Сразу после введения препарата обязательно проводилась запись исследования до полного его прекращения (после 120-150 с).

Протокол исследования содержал всю информацию, получаемую в режиме серой шкалы и в режиме контрастирования.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных данных, основываясь на профилях накопления контрастного вещества в очагах, нами была выделена эхографическая семиотика, характерная для типичных метастазов КРР в печени [7].

До контрастирования очаги в большинстве случаев имели округлую (при размерах менее 35 мм в Д) или неправильную форму (при размерах более 35 мм в Д). Эхоструктура очагов в серой шкале была вариабельная (гипо-, изо-, гиперэхогенная).

Метастазы с 5-10с после введения контраста демонстрировали быстрое, интенсивное и равномерное его накопление по типу «вспышки» в артериальную фазу. В портальную фазу контраст вымывался, но при этом сохранялась четкая демаркация по контуру очага, что, вероятно, связано со слабо выраженным венозным компонентом сосудистой сети очага. В отсроченную фазу метастатический очаг выглядел бесконтрастным (гиподенсным) «дефектом» на фоне слабо контрастированной окружающей паренхимы печени, с сохранением демаркации по контуру (Рис. 1).

Наши наблюдения интенсивного накопления контраста в очаге в артериальную фазу соответствовали знаниям об особенностях строения опухолевой ткани, в т. ч., доминирование в них артериального компонента, патологическом неангиогенезе сосудов и наличие многочисленных хартерио-венозных

Таблица 1. Распределение больных по группам в зависимости от результатов выполненного ультразвукового исследования в режимах «серой» шкалы и контрастного усиления

|                 | Число пациентов (n) с очаговыми изменениями или продолженным ростом очагов в печени |                      |  |                      |
|-----------------|---|----------------------|--|----------------------|
|                 | В-режим   |                      | Контрастирование                           |                      |
|                 | Монолобарные изменения  | Билобарные изменения | Монолобарные изменения                     | Билобарные изменения |
| 1 группа (n=88) | 37  | 51                   | 35   | 53                   |
| 2 группа (n=4)  | –<br>без признаков рецидива   |                      | 2  |                      |
| 3 группа (n=12) | «условно положительная» динамика<br>у 9\12  |                      | «условно положительная» динамика<br>у 4\12 |                      |
| 4 группа (n=38) | 38  |                      | Не выполнялось                             |                      |

шунтов.

Оценка результатов проведенного диагностического УЗ комплекса исследования с контрастированием представлена в таблице 1.

**В 1 группе** из 88 пациентов с резектабельными метастазами в печени у 41 пациента определялись единичные очаги, у 12 – солитарные, у 35 – множественные. У большинства пациентов (51 из 88) очаговые изменения имели билобарную локализацию. После выполнения УЗИ печени с контрастом у 12 из 88 пациентов (в 13% случаев) были выявлены дополнительные очаги. У 2 из 37 пациентов с монолобарным поражением были обнаружены дополнительные очаги в другой доле печени. У 6 из 28 пациентов с множественными билобарными очагами была выявлена дополнительная информация: у 4 из 28 пациентов – дополнительные очаги в печени, у 2 из 28 – изменение размеров (по сравнению с В-режимом). Результаты выполненного УЗИ печени с контрастом повлияли на тактику лечения у 6 из 88 пациентов (расширение объема резекции, двухэтапная резекция, сочетание резекции и РЧА).

**Во 2 группе** у 2 из 4 пациентов в течение 6 мес. после радиочастотной абляции проведенное УЗ исследование с контрастом позволило зарегистрировать накопление контраста в очагах, подвергнутых абляции (Рис. 2). После морфологического подтверждения продолженного роста в очагах этим пациентам была выполнена повторная абляция.

Пациентам **3 группы** проводилось обзорное УЗИ брюшной полости между курсами, обычно в середине лечения. После завершающего курса полихимиотерапии проводилось плановое обзорное комплексное УЗ исследование брюшной полости, дополненное УЗ исследованием печени с контрастом, для оценки эффекта проводимой терапии. В зависимости от полученных результатов исследований пациенты 3 группы распределялись на **2 подгруппы**: пациенты с «условно положительной» динамикой и пациенты «без существенной динамики» по очагам в печени. При контрольном исследовании у 9 из 12 пациентов подгруппы

с «условно положительной» динамикой в режиме «серой» шкалы отмечалось изменение структуры метастатических очагов в печени (вплоть до слабо- и изоэхогенной) в сравнении с эхографической картиной очагов до начала лечения, у 2 из 9 пациентов – уменьшение размеров очагов.

В режиме контрастного исследования у 2 из 9 пациентов данной подгруппы (с изменившейся структурой очагов в В-режиме) при УЗ-исследовании печени очаги в печени не накапливали контраст ни в одну из фаз контрастирования. Эти пациенты были переведены хирургами в 1 группу пациентов с резектабельными метастазами в печени (в последствии им была выполнена расширенная резекция печени). У остальных 7 из 9 пациентов подгруппы сохранялось накопление контраста в очагах, однако, в количественных измерениях определялось снижение скорости накопления контраста, в ряде случаев перераспределение его накопления из артериальной в отсроченную фазу. У 2 из 7 пациентов с сохранением контрастирования в очагах определялось отсутствие накопления контраста по периферии очага, т. е. в режиме кон-

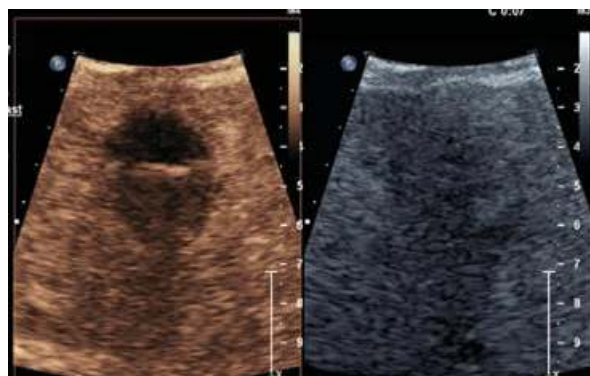


Рисунок 2. Метастаз колоректального рака через месяц после проведенной абляции. На 7 минуте (артериальная фаза) после введения контраста дистальная половина метастаза умеренно накапливает контраст, что свидетельствует о недостаточно качественной проведенной абляции очага

трастного усиления регистрировалось уменьшение размеров очага по сравнению с размерами очага в протоке исследования в режиме «серой» шкалы. Таким образом, у 4 из 12 пациентов изменения в контрастном режиме можно было формально расценивать как «условно положительную» динамику. У 3 из 12 пациентов в подгруппе «без существенной» или с «условно отрицательной» динамикой в режиме «серой» шкалы не было зарегистрировано изменений экоструктуры очагов, размеры очагов несколько увеличились или существенно не изменились в сравнении с данными до начала исследования. При контрастном исследовании печени – насыщение очагов контрастом сохранялось, существенного снижения скорости накопления контраста в очагах не наблюдалось.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

УЗИ печени с контрастом, как метод уточняющей диагностики, показало высокую эффективность в визуализации оккультных очагов в печени у больных метастатическим колоректальным раком по сравнению с режимом «серой» шкалы. Возможность измерения скорости накопления УЗ контраста в очагах позволяет оценивать эффект и динамику лечения у больных, получающих консервативную терапию. Насыщение контрастом поставочных участков паренхимы является морфологически подтвержденным эхографическим признаком продолженного роста в очагах печени.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Болотина, Л.В. Роль периоперационной лекарственной терапии в комбинированном лечении генерализованного колоректального рака с изолированным поражением печени или легких. / Болотина Л.В., Пайчадзе А.А., Корниецкая А.Л. и соавт. // Онкологическая колопроктология. – 2013. – № 3. – с. 38-43.
2. Гуц, О.В. Методологические аспекты инвазивного и неинвазивного ультразвукового исследования печени у больных с метастазами колоректального рака при планировании хирургического лечения: Дис...канд. мед. наук. – М., 2012. – 126 с.
3. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO)/ Редакторы русского перевода: проф. С.А.Тюляндин, к.м.н. Д.А.Носов; проф. Н.И.Переводчикова. – М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, 2010. – 436 с.
4. Орлова, Л.П. Диагностические возможности ультразвуковых методов исследования в колопроктологии. / Л.П.Орлова // Колопроктология. – 2006. – № 1 (15). – с. 3-10.
5. Рак ободочной кишки: практические рекомендации (учебное пособие). / под ред.: В.П.Петрова, Р.В.Орловой, В.А.Кашенко. – 2-ое издание. – СПб.: X-PRINT, 2014. – 39 с.
6. Сидоров, Д.В. Первый опыт двухэтапной резекции печени по типу «insitusplit» у пациентки с билобарными метастазами колоректального рака на фоне периоперационной полихимиотерапии. / Д.В.Сидоров, Л.В.Болотина, М.В.Ложкин и соавт. // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – № 3. – с. 107-112.
7. Степанов, С.О. Ультразвуковая диагностика очаговых образований в печени с использованием контрастного препарата Соновью. / С.О.Степанов, Л.А.Митина, В.И.Казакевич и соавт. // Медицинская технология. – М., 2015. – ил. – 16 с.
8. Cantisani, V. Liver metastases: Contrast-enhanced ultrasound compared with computed tomography and magnetic resonance. / V.Cantisani, H.Grazhdani, C.Fioravanti et al. // World J. Gastroenterol. – 2014 Aug 7; 20 (29): 9998-10007.
9. Claudon, M. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) – Update 2008. / M.Claudon, D.Cosgrove, T.Albrecht et al. // Ultraschall in Med. – 2008; 29: 28-44.
10. Greis, C. Technological review: contrast enhanced ultrasonography. / C.Greis // Contrast enhancedultrasound modality: the new diagnostic imaging tool. Springer Press ISBN 978-88-470-0781-9. – 2008, p. 1-5.
11. Greis, C. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions in clinical practice (DEGUM Multicenter Trial): CEUS vs. MRI – a Prospective Comparison in 269 Patients. / C.Greis // Ultraschall in Med. – 2010; 31 (5): 492-9.
12. Westwood, M. Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue® (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterisation of focal liver lesions and detection of liver metastases: a systematic review and cost-effectiveness analysis. / M.Westwood, M.Joore, J.Grutters et al. // Health Technol Assess. – 2013 Apr; 17 (16): 1-243.