

Г. В. Лаврик
Національний інститут раку, Київ

УЛЬТРАЗВУКОВА СЕМІОТИКА МЕТАСТАЗІВ У ПЕЧІНКУ ПУХЛИН РІЗНИХ ЛОКАЛІЗАЦІЙ. ДІАГНОСТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ МЕТОДУ. ПОЛІМОРФІЗМ ЗОБРАЖЕНЬ (Аналітичний огляд літератури та результати власних досліджень)

У статті подано аналітичний огляд літератури про застосування методу ультразвукової діагностики при метастатичному ураженні печінки при злоякісних пухлинах різних локалізацій. Наведено результати багатьох досліджень з аналізом можливості методу УЗД і поєднання різних його методик (режим сірої шкали, доплерографія, еластографія, інтраопераційне ультразвукове дослідження) та в комплексі з іншими променевими методами. Детально висвітлена семіотика зображень метастазів пухлин різних локалізацій, проведена лінія необхідної диференційної діагностики. Автором наглядно представлено демонстративний матеріал зображень метастатичних осередків у печінці злоякісних пухлин різних локалізацій за результатами власних досліджень

Ключові слова: метастази в печінку, злоякісні пухлини, ультразвукове дослідження.

Проблема метастазування злоякісних пухлин є пріоритетною в сучасній онкології. За локалізацією метастатичного раку печінка серед органів посідає перше місце, і є органом-мішенню для метастазування більшості злоякісних пухлин [1, 2].

Загальна кількість хворих з метастазами (МТС) в печінку складає третину хворих із злоякісними пухлинами різних локалізацій та в десятки разів перевищує їх із первинним раком печінки. Точних статистичних даних про частоту ураження печінки при злоякісних пухлинах немає, але можливий орієнтовний розрахунок, виходячи з рівня захворюваності злоякісними новоутвореннями та даних про частоту ураження печінки [3, 4].

У публікаціях про частоту метастатичного ураження печінки, автори відзначають, що при раку травного каналу МТС в печінку виявляють у 80% хворих: приблизно у 15–25% – на етапі первинної діагностики, а у 25–30% – при подальшому перебігу захворювання [5–7].

Синхронні метастази в печінку виявляються майже у 30% хворих на рак товстої кишки. Серед пацієнтів, які були потенційно радикально оперовані і не мають місцевого рецидиву, під час динамічного спостереження виявляються метастатичні МТС в печінку, які й визначають тривалість життя хворих при поширеному процесі [8, 9].

Метастазування первинного раку всередині печінки діагностується у 80% випадків. Надзвичайна схильність печінки до поширення в

ній МТС пояснюється виключно особливостями кровопостачання органа. Пухлинні клітини, потрапляючи в просвіт судини, утворюють внутрішньосудинні тромби. Через печінкові вени групи клітин дають множинні віддалені МТС. Первинна пухлина печінки може мати незначні розміри, а МТС можуть перевищувати її в кілька разів [10–12].

Рак легень – найбільш поширена в світовій популяції група злоякісних новоутворень, яка займає провідне місце в структурі онкологічної захворюваності. Відомості про частоту та локалізацію віддалених МТС при поширеному раку легень ґрунтуються на даних аутопсії. Зокрема, МТС в печінку виявляються у 30–40% хворих при первинному процесі в легенях [13].

Незважаючи на стійке зниження захворюваності на рак шлунка (РШ), для багатьох країн, включаючи й Україну, ця патологія залишається однією з найбільш складних медичних та соціально-економічних проблем [14, 15]. Аналіз показників смертності в економічно розвинених країнах показав, що на долю РШ припадає майже 50% пухлин травного каналу. За даними ВООЗ, у світі щорічно діагностують близько 900 тисяч нових випадків РШ, у 60–90% – III–IV стадії захворювання, при цьому питома вага IV стадії не має тенденції до зниження і складає половину усіх виявлених випадків [16]. Метастатичне ураження печінки діагностують у 15,3% пацієнтів [17, 18].

Статистика останніх років свідчить про зрос-

тання захворюваності та смертності від раку підшлункової залози (РПЗ) [19]. В індустріально розвинених країнах РПЗ посідає 4–5 місце серед причин смертності та зберігає стійку тенденцію до зростання захворюваності. При поширених формах РПЗ МТС в печінці виявляють у 70% пацієнтів [20].

Особливою групою злоякісних пухлин є нейроендокринні пухлини (НЕП) шлунково-кишкового тракту, хоча вони складають близько 2% усіх пухлин цієї локалізації. Реальні показники захворюваності далекі від дійсності, оскільки при дослідженнях аутопсійного матеріалу карциноїди черевної порожнини діагностують з частотою 8,4 на 100 000 осіб [21]. Типова форма карциноїдного синдрому зустрічається в 95% випадків і найчастіше маніфестує при МТС у печінку [22].

У структурі вторинних пухлин печінки на долю МТС НЕП припадає 10%, наявність яких суттєво погіршує прогноз. Так, за даними опублікованих досліджень, 5-річна виживаність хворих НЕП за наявності МТС в печінці не перевищує 40% [23, 24].

Значний відсоток (до 75%) МТС раку жовчного міхура (РЖМ) в паренхіму печінки пояснюється анатомічною особливістю розташування, із поширенням на IV, V сегменти, та виявляється на секції у 58–90% пацієнтів. Переважає пряме проростання пухлини із стінки ЖМ в паренхіму квадратної частки печінки, що не є протипоказанням до виконання радикальної резекції прилеглих сегментів печінки. Метастазування може поширюватись по ходу позапечінкових жовчних проток та окремими осередками в паренхімі при дисемінованому процесі [25, 26].

Метастатичне ураження печінки виявляється у 30–57% хворих на рак грудної залози (РГЗ), та є одним із найбільш несприятливих прогностичних факторів перебігу злоякісного процесу. За даними аутопсій, частота МТС в печінку у померлих від РГЗ складає 62,5% [27, 28].

МТС раку нирки в печінку діагностуються в 17% випадків. Нирковоклітинний рак належить до гіперваскулярних пухлин: 95% МТС у печінці є гіперваскулярними і тільки в 5% – гіповаскулярними [29].

Частота екстранодальних уражень при злоякісних лімфомах (печінка, селезінка, підшлункова залоза, нирки, наднирники варіює в широких межах: від 4,1 до 48%). Поширення процесу в паренхімі печінки частіше буває у вигляді інфільтрації – в межах 16–22%. Гемобластози, а саме НХЛ, є найбільш поширеною причиною для злоякісної інфільтрації печінки. Основними проявами є збільшення розмірів печінки, неоднорідність, зернистість паренхіми та зниження ехогенності/щільності до 40–45 Н (при нормі 55–60 Н, за оцінкою СКТ). Осередки визначаються в половини пацієнтів у вигляді одиночних

чи множинних гіпоехогенних (гіпоінтенсивних) різного діаметра, частіше з нечіткими контурами [30].

Окрім літературні посилання свідчать про МТС в печінку пухлин сечового міхура, яєчників, передміхурової залози [31, 32].

На сьогодні в більшості клінік світу застосовується комбіноване лікування пацієнтів із МТС в печінку шляхом поєднання резекції печінки, різних схем поліхіміотерапії (ПХТ) та методів локальної деструкції: введення етанолу, радіочастотна деструкція, кріодеструкція, мікрохвильова коагуляція, лазерна термодеструкція, електрохімічний лізис та ін., що сприяє подовженню тривалості та поліпшенню якості життя пацієнтів [33, 34].

Успіхи ПХТ, впровадження в практику нових препаратів, включаючи і препарати спрямованої дії, сприяють збільшенню відсотка пацієнтів, котрим може бути виконана операція на печінці [35–37].

Пізнє виявлення МТС у печінці зумовлене бідною і неспецифічною симптоматикою та безсимптомним перебігом злоякісного процесу. Правильний діагноз МТС ураження печінки на ранніх стадіях захворювання встановлюється не більш ніж у 25% хворих [38].

Сучасна діагностика МТС у печінку базується на даних анамнезу, клінічних, лабораторних та інструментальних методів досліджень [39, 40].

Анамнез не дає переконливих специфічних результатів для діагностики МТС ураження печінки. Клінічні прояви залежать від залучення до процесу магістральних судин, жовчовивідних шляхів та функціонального стану печінки. Розміри осередків та їх кількість мають другорядне значення. Солідні МТС невеликих розмірів не дають суб'єктивних відчуттів.

Діагноз МТС ураження печінки повністю базується на методах візуалізації, насамперед для прийняття рішення відносно подальшої тактики лікування. Особливо це стосується категорії пацієнтів, котрим можна виконати хірургічну операцію на печінці, чи провести ПХТ та оцінити результати лікування [41, 42].

Для покращення результатів лікування такої категорії пацієнтів доцільне застосування комплексного підходу до вибору сучасних променевих методів діагностики та застосування нових для встановлення й уточнення поширення МТС процесу в печінці, у якості променевого супроводу на етапах хірургічного лікування – раціональне диференційоване використання інтраопераційної візуалізації для підвищення радикальності операцій, навігації при рентгенохірургічних маніпуляціях, візуального динамічного спостереження при ПХТ та подальшого активного променевого моніторингу після завершення лікування [43].

Сучасною стратегією методів візуалізації при

підозрі на наявність МТС печінки є якомога рання та точна його діагностика [44].

Ультразвукове дослідження (УЗД) традиційно розглядається як скринінговий метод, чи метод першої ланки дослідження у виявленні новоутворень печінки. Простота проведення дослідження, відсутність променевого навантаження на пацієнта та висока інформативність методу забезпечують його беззаперечний пріоритет при виборі першого діагностичного кроку. Стандартне УЗД в режимі реального часу дозволяє уточнити локалізацію патологічного осередку в печінці, оцінити розміри, ехогенність та структуру, однак не у всіх випадках можливо визначити його нозологічну приналежність [45].

Велика кількість проведених досліджень на значному клінічному матеріалі підтверджує, що УЗД є одним з найбільш точних візуальних методів для виявлення вогнищевих новоутворень печінки. За даними Glover C. [46], чутливість методу у виявленні МТС становить від 50 до 76%.

В той же час, незважаючи на високу розподільну здатність методу, через особливості формування зображення авторами відмічена недостатня інформативність при виявленні МТС розміром до 1 см, коли можлива вірогідність діагностичної помилки до 20%. Але удосконалення діагностичної апаратури та клінічний досвід дозволяють наблизитися до 100% правильного трактування результатів дослідження при виявленні новоутворення печінки малого розміру за умови ехогенної структури [47].

Наразі в ультразвуковій діагностиці широко застосовуються методики, що дозволяють більш детально вирішити поставлені завдання. Це методики тканинної гармоніки, доплерографії, fusion технології (суміщені 3D-технології УЗД+СКТ чи УЗД+МРТ), застосування УЗ-контрастних препаратів та навігації ультразвуку під час виконання операції (ІОУЗД). В останні 2–3 роки почала інтенсивно застосовуватись УЗ-технологія відображення механічних властивостей тканин: еластографія в режимі ручної компресії, акустична імпульсно-хвильова еластографія — ARFI (Acoustic radiation force impulse) і акустична імпульсно-хвильова еластометрія – SWV (Shear wave velocity) [48, 49].

МТС ураження печінки має низку загальних неспецифічних ультразвукових ознак, характерних для будь-яких новоутворень печінки: поява новоутворення в печінці, зміна її структури, судинного рисунка в залежності від періоду виникнення МТС, їх кількості та розмірів.

У більшості спостережень МТС печінки є множинними, але у випадках відносно раннього виявлення має місце і наявність поодиноких осередків [50].

Класичним прикладом МТС є наявність у печінці новоутворення вузлового типу, чітко окресленого, з гіпоехогенною центральною час-

тиною, гіперехогенною периферичною зоною. Зі збільшенням розмірів, метастатичні осередки здавлюють прилеглу печінкову паренхіму, що є причиною атрофічних змін в гепатоцитах, проліферації пухлини в здорову тканину печінки, з послідовним формуванням зони росту пухлини по периферії, так званий обідок «halo» (при УЗД). Зона пониженої ехогенності (зона некрозу) в центральній частині осередку свідчить про ішемічні зміни внаслідок швидкого збільшення розмірів МТС та недостатнього кровопостачання пухлинної тканини [51–53].

Гепатомегалія при МТС ураженні печінки спостерігається у 57% випадків. МТС можуть змінювати форму печінки, її поверхня може стати горбистою внаслідок підкапсульного розміщення новоутворень. Остання ознака є неспецифічною, оскільки горбистість контурів спостерігається також при фіброзно-кістозній дегенерації та при дифузних інфільтративних процесах у печінці [54].

Є окремі посилення про те, що УЗ-прояви МТС у печінку залежать від типу та локалізації первинної пухлини (рак грудної залози, лімфома, рак шлунка та ін.) [55].

В окремих спостереженнях встановлено зв'язок між розмірами первинної пухлини підшлункової залози та розмірами МТС у печінку: при розмірах аденокарциноми від 2–3 см, МТС в печінці спостерігали лише у 5%; при пухлинах від 3–4 см – у 10%; при пухлинах, розміри якої перевищували 5 см, – у 23% пацієнтів [56].

Загальноновизнаним є твердження, що МТС при УЗ-дослідженні поділяються за ехо-ознаками на: гіперехогенні, гіпоехогенні, ізоехогенні чи змішаної ехогенності, з гіпер- чи гіпоехогенним центром, неоднорідні за рахунок переважаючого компонента в структурі (рідинного, солідного чи їх поєднання (кістозно-солідні). Цей поділ базується на морфологічному субстраті первинної пухлини. Хоча є застереження, що така залежність відносна [57].

У більшості досліджень МТС є гіпоехогенними по відношенню до паренхіми печінки [58].

Гіперехогенні МТС спостерігають при НЕП кишківника, підшлункової залози [59].

Кістозного типу МТС частіше із слизопродукуючих пухлин товстого кишківника, підшлункової залози (кістаденокарцинома), коли рідинний вміст в осередку є результатом росту пухлини. Наявність кальцинатів у структурі МТС проявляється гіперехогенністю останніх, а при вираженій кальцифікації – симптомом дистальної акустичної тіні [60].

Є переконання, що найбільш інформативну семіотику можна отримати при розподілі МТС у печінку за ехогенністю: гіпоехогенні, гіперехогенні та ізоехогенні [61]. Інші спостереження та висновки демонструють, що МТС в печінку відрізняються досить вираженим поліморфізмом зображень

та значними динамічними змінами ехографічної картини протягом періоду лікування [62].

Гіперехогенні МТС візуалізуються як солідні об'ємні новоутворення підвищеної ехогенності однорідної рідше, неоднорідної структури, з чіткими контурами, за винятком випадків загального підвищення ехогенності паренхіми печінки. В таких ситуаціях виникає необхідність проведення диференційної діагностики поміж доброякісними (гемангіомами печінки, локальними варіантами жирової інфільтрації, вузловою гіперплазією, локальним фіброзом) та злоякісними (гепатоцелюлярним чи холангіоцелюлярним раком печінки) новоутвореннями [63].

За результатами досліджень Gruenberger Th. et al. [64] доведена залежність між ультразвуковою ехогенністю МТС у печінку при колоректальному раку (КРР) та виживаністю в післяопераційний період. За отриманими результатами автори стверджують, що гіперехогенні МТС дають кращі прогностичні показники виживання, ніж гіпоехогенні.

Гіпоехогенні МТС візуалізуються як новоутворення зниженої ехогенності відносно паренхіми печінки, із досить однорідною внутрішньою структурою та чіткою зоною відмежування від паренхіми, але гіпоехогенного обідка навколо такі новоутворення не мають. Наявність таких осередків у паренхімі печінки не викликає особливих утруднень для їх інтерпретації. Тільки випадки наявності множинних дрібних осередків, котрі мають тенденцію до злиття в єдиний пухлинний конгломерат (неможливість кількісної оцінки осередків розміром до 1 см), можуть імітувати в паренхімі ознаки жирового гепатозу чи цирозу [65].

При наявності гіперехогенних поодиноких осередків, середніх та великих розмірів диференційний діагноз слід проводити із вогнищевою гіперплазією печінки на фоні жирового гепатозу [66].

Ізоехогенні МТС мають ехогенність практично таку саму, як і паренхіма печінки, а гіпоехогенний обідок та дорзальні ефекти ослаблення відображення ультразвуку за метастатичним осередком не є характерним симптомом. Може мати місце вибухання капсули печінки при субкапсулярному розташуванні чи деформація анатомічного ходу судин. Визначення необхідно провести між вузловою гіперплазією, неорганізованими гематомами, ГЦК та ХЦК [67–69].

Анехогенні МТС схожі на кісти, зустрічаються рідко, однорідної структури, округлої форми, іноді з гіперехогенним обідком. Але є низка відмінних ознак від кістозних форм: нерівні, нечіткі контури, відсутність капсули, неоднорідність внутрішньої структури, відсутність ефекту дистального псевдопідсилення ультразвуку, збільшення розмірів та кількості при динамічному спостереженні у відносно короткі проміжки

часу. До диференційного ряду відноситься досить великий перелік новоутворень доброякісного (прості, одиночні чи множинні кісти печінки складної будови, кавернозні гемангіоми та ехінококові кісти), злоякісного (ділянки некрозу в структурі первинної злоякісної пухлини) характеру, травматичні та запальні процеси печінки та їх організація (гематоми, абсцеси, біломи чи сероми печінки, нагноєні кісти) [70].

Неоднорідність внутрішньої структури осередку, із включеннями різної акустичної структури, характерне для МТС змішаної ехогенності. Гіпоехогенний обідок по контуру виявляється не у всіх випадках. Його чіткість залежить від ехогенності самого осередку та ехогенності печінки. МТС такого типу слід диференціювати від дифузного ураження самої печінки (хронічний гепатит, цироз чи фіброз печінки, жирова інфільтрація), доброякісних новоутворень (кавернозна гемангіома, вузлова гіперплазія, аденома, організація гематоми), первинних злоякісних пухлин (гепатома, холангіокарцинома), специфічних уражень печінки (туберкулома, саркоїдоз) [71].

Метастази типу «мішень» мають гіпо- чи анехогенний центр та (умовно) середньої підвищеної ехогенності периферичну зону. Диференційна діагностика таких осередків не утруднена. Є посилення, що такі МТС специфічні для раку товстої кишки [72, 73].

Метастази складної будови мають варіанти різної ехогенності та структури, і превалюючий компонент часто непросто визначити. Відмінністю таких осередків є поява окремих зон неправильної форми і різко відмінної ехогенності. Анехогенні зони можуть утворюватися внаслідок некрозу на фоні порушень трофіки в осередку. У структурі анехогенної зони виявляються гіперехогенні включення, частіше кальцината, що дають ефект акустичної тіні [74]. До диференційно-діагностичного ряду відносяться захворювання печінки з дифузними змінами в структурі паренхіми, доброякісні новоутворення (вузлова гіперплазія, аденома, кавернозна гемангіома, кісти, у тому числі ехінококової природи), різні прояви запальних та травматичних процесів у печінці (абсцеси, гематоми, біломи, сероми), а також злоякісні пухлини (гепатома, рак печінки із зоною некрозу).

Аналіз переважної більшості досліджень МТС у печінці показує, що найбільш значимою ультразвуковою ознакою злоякісного осередка є наявність гіпоехогенного обідка, який діагностується в 97–100% спостережень і тільки при злоякісному ураженні [75].

Оцінка паренхіми печінки при виявленні новоутворень базується в більшості досліджень на застосуванні режиму сірої шкали, а кольорове картування, спектральний аналіз та ехоконтрастування лише сприяють уточненню результату.

Методики доплерографії печінки

Застосування методик кольорового доплерівського картування, спектрального аналізу кровотоку розширюють можливості УЗД завдяки якісній оцінці ангіоархітекtonіки самої пухлини та судинної системи печінки в цілому, підвищує чутливість та специфічність методу до 80–95% відповідно при диференційній діагностиці поміж доброякісними та злоякісними новоутвореннями [76].

Виявлення наявності кровотоку в патологічному вогнищі дозволяє диференціювати об'ємний утвір, оскільки утворення патологічної судинної сітки в новоутворенні можливе тільки при неопластичних процесах [77].

Судинний рисунок печінки при поодиноких МТС мало порушується, а при масивному ураженні відбуваються виражені анатомічні зміни через компресію та дислокацію гілок печінкових судин. У більшості випадків виявляється локальне хаотичне збагачення паренхіми гіперваскулярними пухлинними вузлами [78].

Картування потоку крові на основі енергії відображеного доплерівського сигналу дозволяє виявити судини в структурі пухлини та оцінити ангіоархітекtonіку самої пухлини і перинодулярної зони, що має значення для диференційної діагностики. По характеру васкуляризації, типу судин та швидкісних кривих кровотоку можна висловитися стосовно характеру пухлинного процесу – доброякісного чи злоякісного [79, 80].

Більшість авторів відмічають відсутність специфічних доплерівських ознак МТС печінки. Ступінь васкуляризації МТС залежить від їх розмірів та не залежить від первинної локалізації пухлини. Результати досліджень Ernst H. et al. [81] і Hosten N. et al. [82] показують, що кровоток всередині МТС відсутній або має загальні спектральні характеристики.

Інші спостереження базуються на твердженні, що кровопостачання МТС здійснюється від печінкової артерії (ПА), тому осередки завжди є гіперваскулярними, а вираженість гіперваскуляризації залежить від кількості та розміру осередків. При дослідженні кровотоку в ПА швидкісні характеристики в останній мають суттєві зміни, їх вираженість залежить від активності перебігу процесу в печінці [83].

Результати доплерографії Leen E et al. демонструють зміни індексу перфузії (DPI), в бік його підвищення при МТС [84]. Навпаки, порталний кровоток значно знижений відносно показників у пацієнтів без патології печінки. Загальний кровоток у печінці знижений в групі пацієнтів із МТС [85, 86].

При застосуванні УЗ-контрастування показники артеріального кровотоку та DPI в пацієнтів із МТС в печінку значно перевищували норму – в осередках відмічалось швидке накопичення

контрасту в артеріальну фазу та швидке вимивання протягом порталної фази [87].

Результати доплерографічного моніторингу після проведення операцій з приводу пухлини в товстій кишці демонструють нормальні показники DPI у пацієнтів без синхронних МТС та доводять, що немає залежності поміж пухлиною в товстій кишці та зміною кровотоку в печінці. Навпаки, підвищення показників кровотоку в ПА та DPI можуть бути предикторами формування МТС у печінці [88].

Застосування ехо-контрастних агентів при новоутвореннях печінки

Прогрес в технічних досягненнях ультразвукового обладнання та відкриття ехо-контрастних агентів дозволив змінити діагностичну роль УЗД. Метою застосування УЗ-контрастування при новоутвореннях печінки було визначення найбільш загальних закономірностей семіотики, забезпечення покращення їх контрастності в режимі реального часу, а також доцільності в диференційній діагностиці поміж злоякісними та доброякісними новоутвореннями. Дана методика була запроваджена після клінічних досліджень, проведених Європейською федерацією по застосуванню ультразвуку в медицині та біології (EFSUMB), і згідно з її рекомендаціями при виявленні новоутворень у печінці слід застосовувати УЗ-контрастування [89].

Ехо-контрастні препарати, що застосовуються в УЗД, в своїй основі є структурою із газових пухирців, стабілізованих оболонкою. Їх застосування спричиняє підсилення ехогенності паренхіми печінки в проміжку тривалістю 40–240 с, що дозволяє реєструвати зміни судинного рисунка печінки [90–92].

На сьогодні є результати оцінки гемодинамічних характеристик МТС різних гістологічних видів пухлин печінки в різні фази контрастування. При первинних пухлинах після введення препарату реєструється повільно зростаюче підсилення відображення від судинних структур. Для МТС ураження з помірно вираженим кровотоком по контуру характерне швидке підсилення сигналу в артеріальну фазу та помірне його зниження. Чутливість та специфічність як ознаки наявності живлячої артерії після контрастного підсилення становлять 89–95% відповідно, а підвищене, подовжене в часі, контрастування пухлини є високоспецифічною ознакою (100%), чутливість якої склала 67% [93, 94].

Результати досліджень Bernatik T. et al. [95] з порівняння методик УЗ-контрастування та СКТ із контрастуванням для виявлення МТС у печінці показують, що було виявлено 97% новоутворень при УЗД, від тих, що були виявлені на СКТ.

При застосуванні ехо-контрастування МТС мають різне підсилення залежно від васкуляри-

зації первинної пухлини, але незалежно від того, наскільки підвищилась ехогенність в артеріальну фазу. В МТС послідовно відбувається швидко та повне вимивання ехо-контрасту зі структури осередку, і в порталній фазі осередок стає різко гіпоехогенним. За різницею ехогенності в різні фази сканування оцінюють осередок та його васкуляризацію [96, 97].

В більшості (>85%) МТС осередків артеріальне підсилення, інтенсивніше по периферії, дифундує чи мозаїчне. Спочатку стовщення чи розширення обідка, а потім раннє та повне вимивання контрасту, характерне для МТС. Але коли гіперваскулярні МТС показують повне підсилення паренхіми, тоді необхідна диференційна діагностика з ГЦК [98].

При порівнянні ехо-контрастного дослідження з іншими методами візуалізації є твердження про високу діагностичну ефективність методу, який не поступається СКТ чи МРТ. Є й інші результати порівняння методів між собою, за якими СКТ та МРТ переважають можливості ехо-контрастного УЗД [99].

Результати досліджень показують, що УЗ-контрастні агенти покращують візуалізацію та уточнюють характеристику осередків у печінці. УЗД корелює із СКТ та МРТ, особливо під час артеріальної фази (чутливість УЗД з контрастуванням порівняно з СКТ у виявленні осередків – 74,2% та позитивне прогностичне значення – 44,2%; чутливість звичайного УЗД порівняно з контрастним підсиленням у виявленні осередків – 34,5% та позитивне прогностичне значення – 100% [100, 101].

На фоні жирової інфільтрації та цирозу печінки ехо-контрастування дозволяє покращити візуалізацію новоутворень, якщо дані дослідження не є переконливими. При контрастуванні точність, чутливість та специфічність склали 91, 91,7 та 90,9% відповідно, показники не залежали від розмірів новоутворень [102, 103].

Простежено кореляцію між ступенем васкуляризації внутрішньоорганного МТС відсіву в печінці первинного раку печінки при застосуванні ехо-контрастування і темпом росту пухлини: гіперсудинні, ізоваскулярні та гіповаскулярні вузлові новоутворення удвічі збільшувались у розмірі протягом періоду моніторингу за 79, 98 та 782 дні відповідно [104].

Застосування інтраопераційного ультразвуку

Інтраопераційне ультразвукове дослідження (ІОУЗД) – найбільш затребуваний супровідний метод на сучасному етапі розвитку хірургічної гепатології.

Основними завданнями ІОУЗД є: уточнення кількості та локалізації новоутворень у паренхімі печінки; виявлення додаткових новоутворень, котрі не були діагностовані на доопераційному

етапі; інтерпретація інтраопераційних знахідок за відсутності доопераційних даних та фізикальної ревізії; визначення країв пухлинного процесу для подальшого радикального видалення; визначення стану судинної та жовчовидільної системи печінки та залучення у пухлинний процес; безпосередня загальна оцінка можливостей виконання радикальної, паліативної операції чи відмова від них; забезпечення УЗ-моніторингу під час виконання різних хірургічних маніпуляцій [105, 106].

Метод було вперше застосовано в 1979 році, але, незважаючи на потенційні переваги, впровадження відбувалось досить повільно, досягнувши широкого використання тільки через 15–20 років [107]. Наразі застосовується як метод навігації при плануванні обсягу операції (сегментектомії, лобектомії чи трансплантації) на печінці. Осередки, які додатково виявлено при ІОУЗД, перш за все, глибоко розміщені в паренхімі печінки або в тих сегментах, у яких утруднена візуалізація (S I, VIII), або осередки надто малих розмірів, що їх неможливо було виявити до операції чи під час фізикального обстеження [108–110].

При порівнянні результатів ІОУЗД з доопераційним дослідженням встановлено, що чутливість доопераційного УЗД 41–68%, контрастної СКТ – 60–75%, МРТ – 80–85%, ПЕТ-КТ – 82–92% [111, 112].

За підтримки ІОУЗД можливе виконання економних резекцій печінки у випадках залучення печінкових вен на рівні вустя із НПВ, уникаючи більш обширної гепатектомії чи судинної реконструкції. Хірургічна тактика визначається за результатами ІОУЗД, а саме – встановленням меж поміж пухлиною і печінковими венами та наявністю додаткових (аберантних) вен [113].

Результати досліджень Donadon M. et al. [114] демонструють чутливість ІОУЗД в діагностиці новоутворень діаметром до 2 см – 92%, а доопераційного УЗД – 54%. Більш високі показники діагностичної інформативності в визначенні пухлинних тромбозів та поширеності процесу на жовчні протоки – 94 та 83% відповідно, що перевищує результати доопераційного УЗД на 20–30%.

У деяких дослідженнях продемонстровано, що ІОУЗД сприяло оптимізації тактики лікування у 18–50% пацієнтів, яким виконувались резекції печінки. У випадках, коли ІОУЗД не змінило обсягу операції, але привело до корекції в стадіюванні злоякісного процесу і, в подальшому, до перегляду лікування у 11% пацієнтів [115].

Еластографія паренхіми та новоутворень печінки

В останні декілька років відмічено зростання інтересу до оцінки еластичних властивостей тканин за допомогою ультразвуку [116]. Аналіз де-

формації тканин при компресії можна виконати під час проведення УЗД, а дана методика отримала назву компресійна чи якісна еластографія [117]. Це технологія покращеної візуалізації неоднорідності м'яких тканин за допомогою УЗ-хвилі та незначної механічної компресії. Механізм її полягає у вимірюванні та зображенні зміщення звукової частоти при локальному русі тканини, спричиненої зовнішнім фактором, тобто вимірюється різниця частот до деформації та після. Оскільки різні біологічні тканини мають різний коефіцієнт пружності, то і відображення УЗ-хвилі є різним. У кольоровому представленні ділянки з високою амплітудою звукової хвилі відображаються одним кольором, звукові хвилі з більш низькою амплітудою – іншим. Зміни візуалізуються на екрані ультразвукового сканера в режимі реального часу [118].

На відміну від традиційного ультразвукового В-режиму, де візуалізація анатомічних структур основана на акустичному імпедансі, технологія еластографії визначає відносні фізичні властивості (твердість/гнучкість). У цьому сенсі, технологія візуалізації Virtual Touch Tissue Imaging більше нагадує пальпацію, ніж традиційне УЗД. Крім того, є можливість кількісно виміряти швидкість поширення поперечної хвилі в зоні інтересу, і чим жорсткіша тканина, тим вища швидкість [119].

Результати досліджень паренхіматозних органів людини показують, що є висока кореляція між еластографією та ступенем фіброзу печінки [120]. Точна оцінка ступеня фіброзу печінки важлива для визначення тактики лікування та спостереження, ступінь фіброзу печінки також є прогностичним фактором розвитку раку печінки [121].

У літературі з'явилися публікації, котрі демонструють застосування імпульсно-хвильової еластографії для характеристики новоутворень печінки [122]. В мета-аналізах, за результатами восьми незалежних досліджень 590 осередків у печінці, чутливість і специфічність імпульсно-хвильової еластографії для ідентифікації злоякісних новоутворень печінки досягла 86 і 89 % відповідно. Автори стверджують, що застосуванням даної методики можна уникнути інвазивних біопсій. При доповненні еластографії УЗ-контрастуванням у діагностиці МТС, чутливість і специфічність були 92,9 і 89,7% [123–126].

Є посилання про застосування еластографії для визначення диференціації теплових дефектів паренхіми печінки після радіочастотної абляції, з порівнянням розмірів зони абляції в режимі реального часу та попередньо проведеного контрастного УЗД. Визначено статистично значущі кореляції щодо вимірювань розмірів зони ураження паренхіми. Результати досліджень підтверджують, що еластографія потенційно може бути використана для рутинної оцінки зони теплового дефекту [127].

У рекомендаціях EFSUMB [128] імпульсно-хвильова еластографія може застосовуватися для оцінки фіброзу печінки, але на часі її застосування і для діагностики злоякісних новоутворень печінки.

Результати власних досліджень

Власні результати ґрунтуються на проведенні діагностичних досліджень у 345 пацієнтів із МТС в печінку. Дослідження проведено в режимі сірої шкали, при якому осередки оцінювали за вищевказаними параметрами: кількість, локалізація, розмір, ехогенність, ехоструктура, контури, край пухлини, наявність дистального псевдопідсилення ультразвуку, наявність гіпоехогенного обідка «halo», кальцинатів, послаблення чи підсилення ультразвуку за осередком, показники доплерометричних досліджень.

У переважній більшості досліджень МТС були гіпоехогенні – порівняно з паренхімою печінки, мали різну форму, рівні та нерівні, чіткі й нечіткі контури, різну ехогенність та ехоструктуру. Поряд із гіпо-, гіпер-, ізоехогенними осередками зі зміненою паренхімою печінки було виявлено неоднорідні за структурою осередки з наявністю «halo», як результат компресії паренхіми печінки МТС. В структурі осередків великих розмірів визначались множинні кальцинати, у центральній зоні превальювали ознаки некрозу в вигляді сформованих рідинних включень. Дані результатів досліджень наведено в таблиці 1.

При аналізі отриманих даних у пацієнтів із МТС в печінку оцінювали розмір – від 0,5 до 20 см в діаметрі, серед них дрібні – до 1–2 см, середні – до 5 см та великі (більше 5–10 см) та кількість осередків. МТС оцінювали як поодинокі, за наявності в печінці не більше 3 осередків, та множинні, з урахуванням локалізації в одній/обох долях. В таблиці 2 наведено результати про розмір та кількість виявлених МТС методами УЗД, СКТ та інтраопераційного фізикального обстеження печінки (у пацієнтів, які були оперовані).

Результати власних проведених досліджень демонструють, що гемодинамічні зміни всередині МТС залежали, перш за все, від розміру останніх. Так, в МТС, розміри яких не перевищували 1 см, при кольоровому картуванні кровотоку не спостерігали. При локалізації осередку в безпосередній близькості до судини, чи при великих розмірах останнього, виявлені деформації типового ходу судини внаслідок його компресії. Оцінюючи стан кровотоку всередині МТС та в перифокальній зоні, виявлено, що в майже 66% хворих із розмірами осередків ≥ 3 см відмічалася гіперваскуляризація периферичної зони МТС.

Для визначення гемодинамічних порушень у печінці були виміряні параметри кровотоку у ПА та у ворітній вені (ВВ), що характеризують артеріальне та венозне русло печінки (табл. 3).

Таблиця 1

Варіанти ультразвукової семіотики МТС у печінку

Варіанти ультразвукової семіотики МТС у печінку		Частота ознак, n (%)*
Ехогенність осередків	Основні ультразвукові симптоми	
Переважаю гіпоехогенна	Правильної округлої форми, гомогенної структури, з «halo».	243 (70,4)
	З наявністю псевдокапсули, ехогенними включеннями, крайовим послабленням ультразвукового сигналу (кістоподібні).	27 (7,8)
	З наявністю ізоехогенного пристінкового солідного компоненту (кістозно-солідні)	23 (6,6)
Переважаю гіперехогенна з дистальним підсиленням ультразвуку	З чіткими контурами, неоднорідної структури, з «halo».	77 (22,3)
	З чіткими контурами, неоднорідної структури, з «halo», з наявністю кальцинатів.	31 (8,9)
	Правильної округлої форми, з гіперехогенним контуром, з анехогенною центральною зоною (зона некрозу) – симптом «мішені»	68 (19,7)
Переважаю ізоехогенна	Негомогенної структури, з дистальним підсиленням ультразвуку, з «halo», з латеральними тінями.	13 (3,7)
	Негомогенної структури, з дистальним підсиленням ультразвуку, з «halo», латеральними тінями, з кальцинатами	13 (3,7)
Змішаної ехогенності	З нерівними контурами, хаотичним співвідношенням зон різної ехогенності, з «halo».	36 (10,4)
	З нерівними контурами, хаотичним співвідношенням зон різної ехогенності, з «halo» та кальцинатами	29 (8,4)
Складної акустичної структури	Множинні осередки невизначеної структури, що зливаються в один пухлинний вузол, складно виявити судини та жовчні протоки – при розповсюдженому процесі в печінці	37 (10,7)

Примітка: * Дані не сумуються, оскільки в більшості досліджень одночасно виявлялись МТС різної ехогенності та ехоструктури

Аналіз результатів параметрів доплерометричних досліджень у ПА в пацієнтів із МТС в печінку показав статистично значимі зміни кровотоку в артеріальному руслі порівняно з показниками норми. При оцінці кровотоку в ПА та у ВВ виявлено суттєві гемодинамічно значимі відмінності при МТС порівняно з дослідженнями, проведеними у пацієнтів без патології печінки.

Відмічено збільшення співвідношення артеріального печінкового кровотоку до загального печінкового кровотоку при МТС в печінці, що підтверджує теорію, що основний механізм зміни перфузії печінки є зменшення притоку портальної крові та збільшення артеріального кровотоку (артеріалізація печінкового кровотоку).

Результати проведених власних досліджень підтверджують наведені спостереження. У всіх випадках відмічено підвищення об'ємної швидкості кровотоку у ПА, що вказує на гіперваскуляризацію МТС. При збільшенні розмірів та кількості осередків об'ємний кровоток по воріт-

ній вені (ВВ) знижувався, а по ПА збільшувався, що розцінювали як портально-артеріальна інверсія.

Заключення

Таким чином, велика кількість публікацій, присвячена застосуванню методу ультразвукового дослідження МТС злоякісних пухлин різних локалізацій, свідчить, що немає єдиного діагностичного методу дослідження. Разом з тим, ультразвуковому методу дійсно заслужено протягом багатьох років приділяється велика увага та відводиться почесне місце в діагностичному алгоритмі. Багата семіотика, застосування нових УЗ-методик підвищують відсоток чутливості та специфічності, що робить метод інформативним та більш затребуваним і значущим. Стратегія поєднання ультразвукових методик в єдиний комплекс досліджень із методами СКТ та МРТ тільки додає значимості методу УЗД у виявленні та оцінці патології печінки.

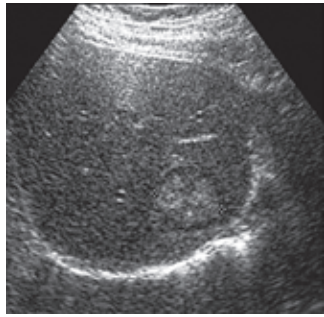


Рис. 1. Ехограма печінки. МТС раку шлунка з чіткими контурами, неоднорідної структури, з гіпоехогенним обідком «halo»

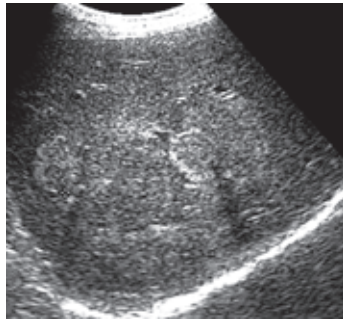


Рис. 2. Ехограма печінки. МТС раку легень невеликих розмірів, множинні, з чіткими нерівним гіперехогенним контуром та дрібними кальцинатами, що дають ехо-тінь

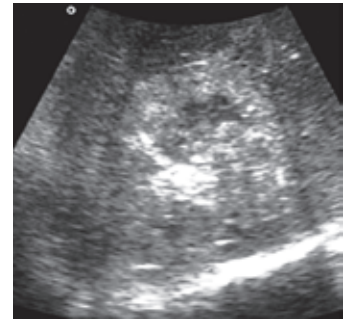


Рис. 3. Ехограма печінки. Гіперехогенний МТС колоректального раку неоднорідної структури, без чітких контурів із зоною некрозу та кальцинатами по контуру

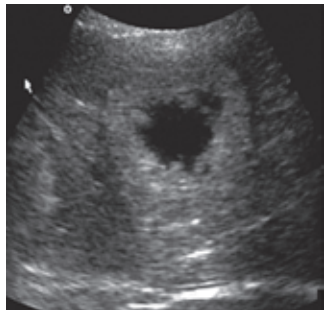


Рис. 4. Ехограма печінки. Гіперехогенний МТС колоректального раку, осередок правильної округлої форми з анехогенною центральною зоною (некроз).

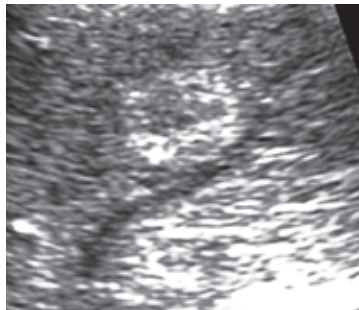


Рис. 5. Ехограма печінки. Гіперехогенний МТС РПЗ правильної округлої форми з гіпоехогенною центральною зоною в центрі обідок не визначається, деформує печінкову вену

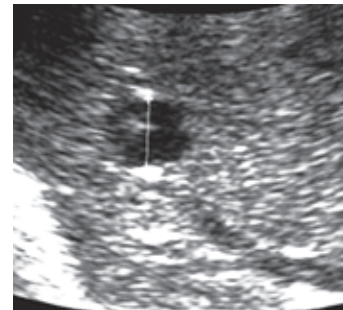


Рис. 6. Ехограма печінки. Гіпоехогенний осередок правильної округлої форми з рідинним вмістом



Рис. 7. Ехограма печінки. Гіпоехогенний МТС кістаденокарциноми підшлункової залози правильної округлої форми з рідинним вмістом та гіперехогенними включеннями



Рис. 8. Ехограма печінки. Множинні ізоехогенні осередки, що зливаються поміж собою з обідком «halo»

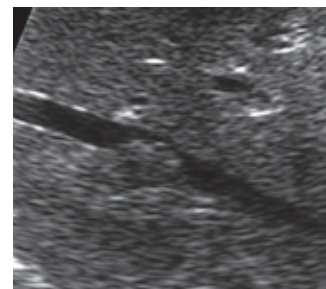


Рис. 9. Ехограма печінки. Гіпоехогенний осередок правильної округлої форми, інвазія осередку в печінкову вену

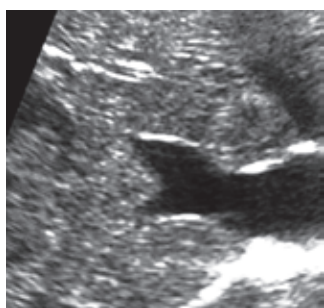


Рис. 10. Ехограма печінки. Гіперехогенний осередок правильної округлої форми, компримує просвіт ПВ на рівні вустя

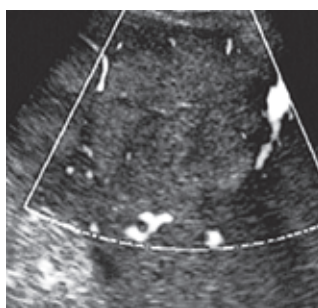


Рис. 11. Ехограма печінки. ЕДК. Судинні локуси по контуру осередку

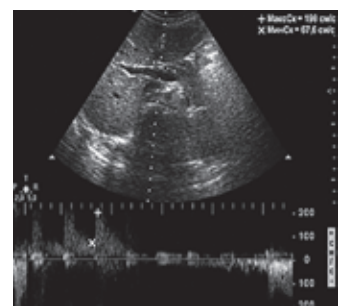


Рис. 12. Ехограма печінки. Підвищення швидкості кровотоку в ПА як предикт формування МТС у печінці

Таблиця 2

**Результати про розміри та кількість виявлених МТС у печінці
за даними УЗД у порівнянні з даними СКТ**

Параметр	Метод	СКТ	УЗД	Інтраопераційне обстеження печінки
		(n=345)*		(n=107)*
		n, %		n, %
Розмір (см)				
	до 2,0	65 (18,8)	59 (17,1)	14 (13,1)
	до 5,0	158 (45,7)	158 (45,7)	12 (46,1)
	≥5	27 (7,8)	27 (7,8)	16 (14,9)
	≥10	89 (25,7)	89 (25,7)	11 (10,2)
Кількість				
	Поодинокі	92 (26,6)	86 (24,9)	28 (26,1)
	Множинні в одній долі	241 (69,8)	224 (64,9)	94 (87,8)
	Множинні білобарні осередки	104 (30,1)	98 (28,4)	13 (12,1)

Примітка: *Дані не сумуються, оскільки в більшості досліджень одночасно у пацієнтів виявлялись МТС різних розмірів та кількості

Таблиця 3

Показники кровотоку в основних судинах печінки у пацієнтів із МТС порівняно з нормою

Параметр	Норма	МТС
Діаметр ПА, см	0,31±0,04	0,45±0,06
Vmax ПА, см/с	56,2±9,3	105,3±21,9
Vmin ПА, см/с	20,3±15,4	38,8±6,4
Vmean ПА, см/с	35,5±12,8	78,8±5,6
Vvol ПА, мл/хв	154,3±31,1	225,6±94,3
Ri ПА	0,67±0,09	0,54±0,03
Діаметр ВВ, см	1,2±0,12	1,4±0,07
Vmean ВВ	17,5±2,2	20,0±1,9
Vvol ВВ, мл/хв	824,4±185,4	1038,3±133,8

Список літератури

- Paley M. R., Ros P. R. (1998) Hepatic metastases. Radiol. Clin. North. Am., 36 (2): 349–363.
- Weiss L., Grundmann E., Torhorst J., et al. (1986) Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. J. Pathol., 150 (3): 195–203.
- Barugel M. E., Vargas C., Krygier W. G. (2012) Metastatic colorectal cancer. Recent advances in its clinical management. Expert. Rev. Anticancer. Ther., 9: 1829–1847.
- Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. (2006) Cancer statistics. Cancer J. Clin., 56 (2): 106–130.
- Verslype C., Libbrecht L. (2007) The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. The diagnostic and therapeutic approach for primary solid liver tumours in adults. Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol., 21 (6): 983–96.
- Garcia M. et al. // American Cancer Society. – 2007. – www.cancer.org. – Accessed March, 2008.
- Kinkel K., Lu Y., Both M., Warren RS. et al. (2002) Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. / Thoeni RF. Radiology; 224: 748–756.
- Кит О. И. (2013) Проблема колоректального рака в начале XXI века: достижения и перспективы. РЖГГК. 23 (3): 65–71.
- Barugel M. E., Vargas C., Krygier W. G. (2012) Metastatic colorectal cancer. Recent advances in its clinical management. Expert. Rev. Anticancer. Ther. 9: 1829–1847.
- Saar B., Kellner-Welldon F. (2008) Radiological diagnosis of hepatocellular carcinoma. Liver Int.; 28 (2): 189–199.
- Balecki E S., Di Bisceglie A M. (2005) Diagnosis of hepatocellular carcinoma. YPB (Oxford). 7, 26–34.
- Гранов А. Н., Тютин Л. А., Розенгауз Е. В. и др. (2008) Современные возможности лучевой диагностики рака печени. Вопр. онкологии. 4: 410–416.
- Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований. Рак легкого. (2012) Минск, 159–173.
- Рак в Україні, Бюлетень Національного канцерреєстру України. – К., 2015. – № 15. – 106 с.
- Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. (2011) Global cancer statistics CA: A Cancer J. for Clinicians.; 61: 69–90.
- Давыдов М. И., Тер-Ованесов М. Д., Маховский В. В. (2008) Состояние проблемы и пути оптимизации

- тактики хирургического лечения больных раком желудка старшей возрастной группы. Хирургия.10: 73–77.
17. Marek V., Zahorec R., Palaj J., et al. (2016) Gastric cancer with liver metastasis. Bratisl. Lek. Listy.;117(1):59–61.
 18. Nakazawa K., Tanaka R., Kametani N. et al. (2015) Multidisciplinary Therapy for Advanced Gastric Cancer with Liver and Brain Metastases. Gan To Kagaku Ryoho. Nov;42(12):2009–11. Japanese
 19. Sutherland T., Galvin A., Little A. (2011) CT characterisation of pancreatic neoplasm: tumour mimics. Insights Imaging. 2:389–397.
 20. Van Cutsem E., Vervenne WL., Bennaoui J., et al. (2009) Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. J. Clin. Oncol., 27:2231–2237.
 21. Klimstra D. S. (2010) The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. Pancreas. 39:707–712.
 22. McDermott E. W., Guduric B., Brennan M. F. (1994) Prognostic variables in patients with gastrointestinal carcinoid tumours. Br. J. Surg., 81:1007–09.
 23. Veenendaal L. M., Borel Rinkes I. H., Lips C. J. et al. (2006) Liver metastases of neuroendocrine tumours; early reduction of tumour load to improve life expectancy. World J. Surg. Oncol., 26: 4–35.
 24. Frilling A., Sotiropoulos G. C., Li J. et al. (2010). Multimodal management of neuroendocrine liver metastases. HPB;12 (6): 361–79.
 25. Furlan A., Ferris J. V., Hosseinzadeh K., et al. (2008) Gallbladder carcinoma update: Multimodality imaging evaluation, staging, and treatment options. Am. J. Roentgenol. 191 (5): 1440–1447.

Повний перелік джерел 1–128 знаходиться в редакції і може бути наданий за відповідним запитом.

Стаття надійшла до редакції 10.02.2016

Г. В. Лаврик

Национальный институт рака, Киев

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ СЕМИОТИКА МЕТАСТАЗОВ В ПЕЧЕНЬ ОПУХОЛЕЙ РАЗНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ. ДИГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДА. ПОЛИМОРФИЗМ ИЗОБРАЖЕНИЙ (Аналитический обзор литературы и результаты собственных исследований)

В статье подан аналитический обзор литературы по использованию ультразвукового исследования при метастатическом поражении печени при злокачественных опухолях различных локализаций. Приведены результаты многих исследований с анализом о возможностях метода УЗИ, используя различные его методики (режим серой шкалы, доплерографию, эластографию, интраоперационное ультразвуковое исследование) и в комплексе с другими лучевыми методами. Детально представлены данные семиотики изображений метастазов опухолей разных локализаций и проведена линия дифференциальной диагностики. Автором продемонстрирован материал изображений метастазов печени при злокачественных опухолях различных локализаций по результатам собственных исследований.

Ключевые слова: метастазы в печень, злокачественные опухоли, ультразвуковое исследование.

G. V. Lavryk

National Cancer Institute, Kiev

ULTRASOUND SEMIOTICS OF LIVER METASTASIS FROM VARIOUS LOCALIZATIONS. DIAGNOSTIC POSSIBILITIES OF THE METHOD. IMAGING POLYMORPHISM (Systematic literature review and our results)

A systematic literature review on using the ultrasound method for diagnosis of liver metastasis originating from other primary malignant process. The results of multiple studies are summarized, regarding the possibilities of the ultrasound method including the application of its various modalities (grey scale mode, Doppler ultrasound, elastography, intraoperative ultrasound examination) and in conjunction with other radiologic methods. The data of metastasis imaging is analyzed in detail, in addition to providing the algorithm in differential between various neoplasms of the liver. The author presented own data to demonstrate particular features of the liver metastasis imaging in malignant neoplasms depending on various primary localization.

Keywords: liver metastases, malignant process, ultrasound diagnostics.