

Обзор

Современные ультразвуковые технологии при мониторинге эффективности химиотерапии рака шейки матки

З.Р.-Б. Мусаева^{✉1,2}, М.А. Чекалова¹, А.А. Мещеряков¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУ «Республиканский онкологический диспансер», Грозный, Россия

✉zalina_9373.doctor@mail.ru

Аннотация

Рак шейки матки (РШМ) остается одной из важнейших социальных и медицинских проблем во всем мире в связи с ростом заболеваемости и смертности. Усовершенствование существующих и разработка новых вариантов диагностики и лечения распространенных стадий РШМ являются актуальной задачей современной онкологии. В соответствии со стандартами терапии при распространенном РШМ применяют лекарственную, лучевую терапию и оперативное лечение в различных модификациях. Неоадъювантная химиотерапия позволяет уменьшить объем опухоли, что способствует достижению оптимальной ее резектабельности, повышает абластичность операции. Кроме того, она дает возможность за счет подавления микрометастазирования улучшить выживаемость. Точная оценка эффективности лечения является одним из важных факторов успешного лечения. Комплексная ультразвуковая диагностика остается самым доступным и распространенным методом визуализации, обладая рядом важных технологий, позволяющих максимально объективно визуализировать опухолевый очаг шейки матки, распространенность, особенности кровотока и получить своевременную информацию о регрессе опухоли. В связи с внедрением новых технологий сегодня наблюдается значительное расширение возможностей ультразвуковой диагностики в онкологии в целом. Наиболее перспективными из них считаются ультразвуковая эластография и контрастно-усиленное ультразвуковое исследование. Данный обзор посвящен возможностям методик в оценке эффективности неоадъювантной химиотерапии.

Ключевые слова: рак шейки матки, распространенный рак шейки матки, неоадъювантная химиотерапия, химиолучевая терапия, ультразвуковая диагностика, контрастно-усиленное ультразвуковое исследование, эластография.

Для цитирования: Мусаева З.Р.-Б., Чекалова М.А., Мещеряков А.А. Современные ультразвуковые технологии при мониторинге эффективности химиотерапии рака шейки матки. Современная Онкология. 2019; 21 (3): 56–61. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190658

Review

Modern ultrasound technologies in monitoring the effectiveness of chemotherapy for cervical cancer

Zalina R.-B. Musaeva^{✉1,2}, Marina A. Chekalova¹, Andrei A. Mesheryakov¹

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Republican Oncology Center, Grozny, Russia

✉zalina_9373.doctor@mail.ru

Abstract

Cervical cancer remains one of the most important social and medical problems worldwide due to the increase in morbidity and mortality. Improvement of existing and development of new options for diagnosis and treatment of common stages of cervical cancer is an urgent problem of modern Oncology. In accordance with the standards of treatment for advanced cervical cancer, drug, radiation therapy and surgical treatment in various modifications are used. Neoadjuvant chemotherapy can reduce the volume of tumors, which helps to achieve optimal resectability of the tumors, increases the ablasticity of the operation. In addition, it improves survival. An accurate assessment of the effectiveness of treatment is one of the important factors in the overall treatment. Complex ultrasound diagnostics is the most affordable and common imaging method, possessing a number of important technologies, allowing you to get the most objectively visualized tumors, uterus, prevalence, blood flow features and to receive timely information about tumor regression. In connection with the introduction of new technologies, a significant expansion of the capabilities of ultrasound diagnostics in oncology as a whole is observed today. The most promising of them are ultrasound elastography and contrast-enhanced ultrasound. The review is devoted to the possibilities of these methods in assessing the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy.

Key words: cervical cancer, advanced cervical cancer, neoadjuvant chemotherapy, chemoradiotherapy, ultrasound diagnosis, contrast-enhanced ultrasound, elastography.

For citation: Musaeva Z.R.-B., Chekalova M.A., Mesheryakov A.A. Modern ultrasound technologies in monitoring the effectiveness of chemotherapy for cervical cancer. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (3): 56–61. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190658

Введение

Несмотря на ощутимые успехи внедренных профилактических мероприятий, современных методов диагностики и лечения, рак шейки матки (РШМ) на сегодняшний день остается одной из важнейших медицинских и социальных проблем во всем мире. Ежегодно в мире регистрируется более 500 тыс. новых больных и более 250 тыс. смертей. РШМ в России занимает 5-е место в структуре общей заболеваемости женщин (5,3% из всех злокачественных новообразований) [1]. Абсолютное число пациенток с впервые установленным диагнозом РШМ к 2017 г. в сравнении с 2007 г. увеличилось от 13,4 тыс. до 17,5 тыс. «Грубый» показатель заболеваемости на 100 тыс. населения в 2007 г. составил 17,6 человека, в 2017 г. – 22,3 человека, с 2007 по 2017 г. прирост составил 25,81% [2].

По данным Е.М. Аксель и соавт., в 2016 г. в возрастной группе 15–39 лет заболеваемость была максимальной (21,0%) по сравнению с другими возрастными группами. При этом в возрасте 30–39 лет РШМ стал основной причиной гибели женщин от злокачественных новообразований [1, 3].

Вместе с тем увеличивается показатель запущенности заболевания. Согласно данным А.Д. Каприна и соавт. удельный вес больных с опухолевым процессом от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом РШМ I–II стадии в России в 2018 г. составил 66,0%, III–IV стадии – 32,6% [3, 4]. В 2018 г. летальность на первом году с момента установления диагноза – 13,8% [4]. Пятилетняя выживаемость пациенток РШМ I стадии составляет 76–97,5%, II – 48–75%, III – 17–27%, IV – 9–12% [5].

Совершенствование существующих и разработка новых вариантов диагностики и лечения распространенных стадий РШМ является актуальной проблемой современной онкологии [6].

Неоадьювантная химиотерапия в лечении РШМ

В соответствии со стандартами лечения распространенного РШМ используют оперативное лечение и лучевую терапию (ЛТ) в различных модификациях [7]. С начала 1970-х годов все большее значение в комплексном лечении приобретает химиотерапия [8, 9]. Согласно практическим рекомендациям 2018 г. при IB2–IIA2 стадиях одним из вариантов лечения является неоадьювантная химиотерапия (НАХТ) с последующей операцией или химиолучевой терапией (ХЛТ) [7].

НАХТ позволяет уменьшить объем опухоли, что способствует достижению ее оптимальной резектабельности, повышает абластичность операции. Кроме того, она дает возможность за счет подавления микрометастазирования улучшить выживаемость [10].

Проведенные исследования в 1994 г. показали, что цитостатики усиливают лучевое повреждение опухолевых клеток за счет нарушения механизма репарации ДНК, синхронизации вступления опухолевых клеток в фазы клеточного цикла, которые наиболее чувствительны к лучевому воздействию. Также отмечено, что цитостатики уменьшают количество опухолевых клеток, находящихся в фазе покоя, и способствуют девитализации резистентных к лучевому воздействию клеток. Уменьшение объема опухоли за счет предшествующей ХТ может привести к росту эффективности ЛТ и способствовать повышению возможности хирургического удаления опухоли со значительным снижением риска интраоперационной диссеминации опухолевыми клетками [7, 11].

Роль серошкального ультразвукового исследования в оценке НАХТ

В последние годы в литературе все больше исследований, посвященных раннему выявлению и прогнозированию терапевтического ответа на химиотерапию при РШМ, что необходимо для своевременной коррекции лечения. Комплексная ультразвуковая диагностика (УЗД) является самым доступным и безопасным методом визуализации при первичной диагностике, обладая рядом важных технологий, позволяющих максимально объективно визуализировать опухолевый очаг шейки матки (ШМ), его структуру, конфигурацию, распространенность, особенности кровотока и

получить своевременную информацию также и о регрессе опухоли. Эти данные имеют ценность при оценке клинической ситуации и динамическом наблюдении для решения вопроса о тактике дальнейшего лечения [6, 12, 13].

Согласно данным Д.Н. Ворговой (2009 г.) в исследовании, включающем 173 пациентки с РШМ в процессе сочетанной ЛТ, ХЛТ и ХЛТ с локальной гипертермией при комплексном ультразвуковом мониторинге, оценивалась эффективность лечения. Критериями прогрессирования РШМ, свидетельствующими о неэффективности проводимого лечения, являлись: увеличение объема ШМ, появление гипоехогенных очагов, нечетких, неровных или буристых контуров ШМ, увеличение степени васкуляризации, систолической, диастолической и средней скорости кровотока в сосудах, уменьшение индекса резистивности и пульсационного индекса в сосудах ШМ [14].

Л.А. Ашрафян и соавт. (2015 г.) при обследовании 199 пациенток с диагнозом РШМ (IIB стадия (T2bN0M0) – 60 пациенток, IIIA (T3aN0M0) – 4, IIIB (T2bN1M0, T3aN1M0, T3bN01M0) – 135) в процессе НАХТ при комплексной УЗД уже после первого курса ХТ отметили уменьшение объема опухоли на 40%, после второго – более чем на 50%, что свидетельствовало о достаточно высокой чувствительности опухоли к данному виду терапии. Полный регресс опухоли, так же как и прогрессирование заболевания, после 2 курсов НАХТ не зафиксировали ни в одном наблюдении. У всех пациенток оценили характер кровотока в динамике по данным энергетического доплеровского картирования. Внутривенноопуховидный кровоток визуализировался в 100% случаев и характеризовался наличием большого количества хаотично расположенных с различной степенью интенсивности окраски цветовых локусов как в центре, так и по периферии опухоли (синдром «пылающего костра»). В процессе НАХТ практически у всех пациенток зарегистрировали уменьшение количества цветовых локусов и трансформацию характера кровотока в виде увеличения индекса резистивности и уменьшения скорости кровотока. При спектральной доплерографии отметили достоверное снижение максимальной систолической скорости в восходящей и нисходящей маточных артериях [6].

Современные технологии УЗД в оценке эффективности НАХТ

В связи с внедрением новых технологий сегодня наблюдается значительное расширение возможностей УЗД в онкологии в целом. Наиболее перспективными из них являются ультразвуковая эластография (ЭГ) и контрастно-усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ).

Несмотря на большое внимание исследователей, возможности ЭГ в диагностике РШМ изучены недостаточно. Эта методика позволяет в значительной степени объективизировать и детализировать данные о плотности и эластичности тканей. В основе ЭГ лежит различие эластичных характеристик новообразований и неизмененных тканей. При этом отсутствие эластичности и повышенная жесткость новообразования рассматриваются как показатели его злокачественности [15]. Согласно предложенной В.Е. Гажоновой и соавт. классификации соноэластографии в гинекологии к 1-му типу отнесены трехцветное картирование при простых кистах различных локализаций; ко 2-му – все эластичные структуры, картирующиеся преимущественно зеленым цветом; к 3-му – структуры, в которых в равной степени встречались и плотные, и эластичные участки, картирующиеся синим и зеленым цветами; к 4-му – структуры высокой плотности или жесткие – синего цвета [16].

О. Вакау и соавт. (2015 г.) использовали ЭГ для первичной диагностики РШМ. Исследование включало 87 пациенток с патологией ШМ (66 из них со злокачественными образованиями) и 30 – без патологии (контрольная группа). При неизмененной ШМ преобладали эластичные типы эластограмм, в то время как злокачественные опухоли характеризовались жесткими типами эластограмм. По результатам исследования данная методика повышает информативность метода в определении глубины инвазии опухоли, степени распространения на стенку влагалища и тело матки [15].

R. Lu и соавт. в 2014 г. провели исследование 84 пациенток (40 – с доброкачественными заболеваниями и 44 – злокачественными) с целью оценки роли трансвагинальной ЭГ (ТВЭГ) в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований ШМ. Они оценивали показатель эластичности и коэффициент жесткости (КЖ). Исследование показало, что чувствительность, специфичность, точность показателя эластичности составили 81,8, 85,0, 83,3, 85,7 и 81,0% соответственно, в то время как данные показатели КЖ были равны 90,9, 90,0, 90,5, 90,9 и 90,0% соответственно. Значения КЖ злокачественных поражений были намного выше (диапазон 4,85–8,91), чем при доброкачественных поражениях (диапазон 0,62–4,50). Исследователи отмечали, что показатель эластичности дает субъективную оценку, в то время как КЖ является количественным показателем. Ложноположительные заключения авторы объясняли случаями с шеечными лейомиомами с кальцинатами, при которых показатели КЖ были высокими. Ложноотрицательные ошибочные заключения обусловлены, по их мнению, гемморрагическим некрозом и кистозными включениями. В описанных случаях ТВЭГ является неинформативной для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований ШМ [17].

L. Sun и соавт. (2012 г.) при исследовании 110 пациенток установили, что ТВЭГ – информативный метод в оценке глубины инвазии при первичной диагностике РШМ. КЖ злокачественных опухолей был значительно выше, чем при доброкачественной патологии ($8,19 \pm 5,66$ против $2,81 \pm 2,24$; $p < 0,01$) [18].

X. Ma и соавт. (2017 г.) также отмечают эффективность ТВЭГ в оценке параметральной инвазии РШМ. Проведен сравнительный анализ между ЭГ и магнитно-резонансной томографией (МРТ) данных 52 пациенток в оценке параметральной инвазии РШМ. МРТ и ТВЭГ имели чувствительность 72,73%; уровень специфичности – 82,14% для МРТ и 78,57% для ТВЭГ, диагностическая точность – 79,49 и 76,92% соответственно. Данный анализ не выявил статистически значимых различий между диагностической эффективностью МРТ и ТЭГ при оценке параметральной инвазии [19].

Интересные данные получены S. Mabuchi и соавт. (2015 г.) при обследовании 14 пациенток. Они сделали вывод о том, что ТВЭГ позволяет адекватно оценить эффективность ХЛТ и ЛТ, что дает возможность своевременно адаптировать лечение у больных РШМ. При первичном обследовании КЖ опухоли ШМ (среднее значение 3,8) был значительно выше, чем в неизменной ткани ШМ (среднее значение 1,1; $p < 0,01$). В ходе лечения КЖ в проекции опухоли снизился до нормальных показателей стромы ШМ. Авторы отметили, что снижению КЖ предшествовало уменьшение объема опухоли [20].

В.С. Кряжева и соавт. (2018 г.) использовали соноэластографию в оценке эффективности ЛТ у 96 пациенток с диагнозом РШМ. Они установили, что характерным признаком эффективного лечения является наличие IV эластотипа с равномерным картированием стромы ШМ и миометрия. Согласно их данным значения КЖ в неизменной ШМ и миометрии не различались и варьировали в диапазоне от 0,7 до 1,7, но при наличии опухоли в ШМ КЖ становился выше в 4–5 раз, и среднее его значение составляло $5,9 \pm 0,8$. Однако уже через 3 мес после лечения КЖ снижался до $3,6 \pm 0,3$, а через 6 мес – до $2,0 \pm 0,3$. Постепенное снижение в течение 1 года после лечения было до $1,0 \pm 0,1$ [21].

Y. Xu и соавт. (2017 г.) оценили роль ТВЭГ при мониторинге эффективности ХЛТ у 47 пациентов с диагнозом РШМ. Исследование проводили до лечения, в процессе и после, результаты сравнивали с данными МРТ. До лечения КЖ был равен 3,92–4,14, у пациентов с полным и частичным регрессом опухоли отмечено его значительное снижение вплоть до нормальных значений для стромы ШМ [22].

Количественные и качественные показатели ЭГ могут служить надежным маркером эффективности терапии РШМ. Показатели КЖ у специалистов разнятся, однако его постепенное снижение может свидетельствовать о положительной динамике лечения. Таким образом, из литературных источников следует, что ТВЭГ является пока малоизученным, но серьезным дополнением к стандартным методикам при

мониторинге эффективности лечения РШМ и по информативности не уступает МРТ.

Другая дополнительная ультразвуковая технология, которая заслуживает внимания и изучения, – КУУЗИ, оно завоевало признание среди специалистов и получило одобрение для клинического применения более чем в 50 странах мира. Данный метод является инновационным в России. Интенсивное научное развитие и практическое применение началось только с 2014 г., когда был зарегистрирован первый эхоконтрастный препарат Соновью (Sonovue).

Соновью является инертным веществом и не имеет фармакологического действия, его физический эффект заключается во взаимодействии микропузырьков с ультразвуковыми волнами, что приводит к появлению эхосигнала (контрастное усиление). При использовании традиционной технологии УЗИ удастся достичь 1000-кратного усиления. Ультразвуковой аппарат позволяет обнаружить особый эхосигнал от микропузырьков и отличить его от линейного сигнала тканей. Микропузырьки перемещаются в организме посредством кровотока. Выведение происходит через легкие, полное выведение осуществляется с выдыхаемым воздухом через 15 мин после введения. Большая плотность микрососудов в ткани приводит к высокой интенсивности контрастного усиления. Динамика притока и оттока контрастного вещества (wash-in и wash-out) позволяет оценить микрососудистый кровоток в паренхиме органов. Новообразования в различных органах характеризуются спецификой неопластического и изменениями микрососудистого русла, а вместе с ними меняются и характеристики wash-in и wash-out. Оценка этих параметров является основой для дифференцирования выявляемых новообразований [23–25].

Помимо субъективной оценки существуют количественные показатели, характеризующие кровоток, они могут быть использованы для регистрации динамики со стороны патологических процессов в сравнении с неизменными тканями. К таким показателям относятся: пиковая интенсивность (peak intensity, PI), площадь под кривой (area under the curve, AUC), площадь под кривой поступления препарата (area under the wash-in, AUWI), площадь под кривой вымывания препарата (area under the wash-out, AUWO), время пиковой интенсивности (time to peak intensity, TPI), наклон кривой, отражающей выведение препарата (slope of the wash-in, SWI), время транзита контраста (mean transit time, MTT) и максимальная интенсивность (IMAX), время нарастания (RT), время до пика (TTP) и среднее время прохождения (MTT). С учетом особенностей ультразвукового оборудования разных производителей определяют те или иные количественные характеристики контрастного усиления [23].

Европейская федерация сообществ по ультразвуку в медицине и биологии (EFSUMB) выпускает Рекомендации по использованию контраста в эхографии с 2004 г. при исследовании печени, которые основаны на всестороннем обзоре литературы, в том числе и на результатах потенциальных клинических исследований. Они предназначены для создания на международной основе стандартных протоколов по применению и назначению КУУЗИ при исследованиях печени. Появляются новые публикации, касающиеся применения КУУЗИ при очаговых поражениях печени, почек, поджелудочной железы, закрытых травм живота, новообразований молочной железы, щитовидной железы и т.д. [26–35]. По мнению исследователей, эта методика не уступает в информативности компьютерной томографии и МРТ при оценке очаговых поражений печени, более того, обладает рядом преимуществ: отсутствие лучевой нагрузки, нефротоксичности, получение информации в режиме реального времени, относительно низкая стоимость и простота в применении [26, 27].

Роль ультразвукового метода с контрастным усилением в онкогинекологии к настоящему времени четко не определена, этот вопрос исследователи продолжают активно изучать. Если к 2011 г. не было четких данных в рекомендациях EFSUMB, свидетельствующих о его эффективности для данных локализаций, то за последние 8 лет появилось большое количество новых публикаций, основанных на большом клиническом материале, которые свидетельствуют о

целесообразности применения этой дополнительной методики в различных областях онкогинекологии [36–39].

A. Testa и соавт. (2005 г.) и Lieng M. и соавт. (2008 г.) отмечают, что КУУЗИ не превосходит данные традиционной эхографии в В-режиме при исследовании больных с внутриматочными полипами, гиперплазией и раком эндометрия, в том числе и в оценке глубины инвазии опухоли в миометрий [36, 37]. P. Shi и соавт. (2009 г.), Y. Liu и соавт. (2016 г.) также доказали высокую информативность КУУЗИ в диагностике опухолей тела матки, в частности в дифференциальной диагностике [38, 39].

Согласно исследованиям последних лет и проведенному метаанализу 2015 г. КУУЗИ может стать эффективной вспомогательной методикой в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований яичников, обобщенная чувствительность, специфичность и диагностическая точность составили 89, 91 и 91,7% соответственно [40–42].

За последние 5 лет наблюдается стремительное развитие КУУЗИ в диагностике РШМ. L. Lixia и соавт. (2016 г.) считают, что КУУЗИ эффективно повышает диагностическую чувствительность и специфичность в предоперационной и поэтапной диагностике, в частности выявлении РШМ на ранних стадиях. Авторы провели исследование с целью сравнения серошкального УЗИ и КУУЗИ у 126 пациенток с РШМ с оценкой размеров опухоли и степени ее распространенности, в то время как при III и IV стадиях РШМ между КУУЗИ и обычным УЗИ существенной разницы не отмечено ($p > 0,05$). Частота выявления РШМ I (85,18%) и II (92,98%) стадии, а также общий уровень обнаружения (93,65%) при КУУЗИ ($p < 0,05$) значительно превосходили показатели I (0,00%) и II стадии (36,84%) и общий уровень обнаружения (50,00%) при нативном УЗИ, в то время как при III и IV стадиях РШМ между КУУЗИ и обычным УЗИ существенной разницы не было ($p > 0,05$) [43].

W. Zheng и соавт. (2016 г.) провели исследование 60 гистологически подтвержденных случаев РШМ с целью оценки особенностей ангиогенеза опухоли. В результате КУУЗИ у всех опухолей наблюдались быстрое контрастное усиление в артериальную фазу и снижение эхогенности во время венозной фазы по мере вымывания контрастного вещества в сравнении с неизменным миометрием. Опухоли имели более высокую IMAx и более короткое время пиковой интенсивности ($p < 0,001$), чем в контрольных областях, визуализация самой структуры РШМ значительно улучшилась. Авторы показали, что количественные показатели, полученные при КУУЗИ, могут дать дополнительную характеристику кровоснабжения опухоли, зафиксировать изменения в ней в процессе терапии, тем самым предоставить прогностическую информацию в выборе тактики лечения и своевременной оценке его эффективности [44].

K. Pálsdóttir и соавт. в 2018 г. [45] при обследовании 49 пациенток с РШМ и 21 здоровой женщины (контрольная группа) проводили количественную и качественную оценку результатов КУУЗИ и пришли к выводу, что КУУЗИ улучшает качество исследования и позволяет визуализировать опухоли на ранних стадиях.

При обследовании 108 пациенток с диагнозом РШМ W. Zheng и соавт. (2018 г.) показали, что результаты КУУЗИ сопоставимы с данными МРТ для определения размеров опухоли, оценки локальной инвазии, распространения на тело матки, влагалище, параметрии и соседние органы [46].

Ряд исследований посвящены значению КУУЗИ в оценке эффективности химиотерапии. C. Peng и соавт. (2016 г.) обследовали 38 пациенток РШМ со стадиями IB2 или IIA до и после одного курса НАХТ. В результате они установили, что количественный анализ КУУЗИ может выявить изменения в перфузии опухоли после НАХТ, более того, они предполагают, что изменения количественных показателей перфузии опухоли предшествуют изменениям размера на ранних этапах НАХТ. IMAx может стать ценным прогностическим показателем эффективности лечения [47].

X. Zhang и соавт. (2013 г.), выполняя КУУЗИ до и через 2 нед после ХТ 42 пациенткам РШМ, пришли к выводу, что характер перфузии РШМ, оцененный количественными

показателями КУУЗИ, отражает терапевтический эффект, в связи с чем данный метод можно использовать для оценки эффективности ХТ. Авторами приводится высокая достоверность полученных результатов ($p > 0,05$) [48].

В 2017 г. EFSUMB опубликованы новые рекомендации КУУЗИ для непеченочных локализаций, где показано, что методика дает некоторую дополнительную информацию в диагностике рака эндометрия и дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей яичников. Однако эффективность метода в диагностике опухолей матки и яичников не доказана, в связи с чем показаний для его использования нет [49].

Заключение

Активное использование комплексной УЗД с применением инновационных технологий может позволить расширить диагностические возможности метода в оценке эффективности ХТ при РШМ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Аксель Е.М., Виноградова Н.Н. Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных органов. Онкогинекология. 2018; 3: 64–78.
[Aksel' E.M., Vinogradova N.N. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy zhen'skikh reproduktivnykh organov. Onkoginekologiya. 2018; 3: 64–78 (in Russian).]
2. Каприн АД, Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
[Kaprin AD, Starinskii V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow: MNI OI im. P.A.Gertsena – filial FGBU "NMI Ts radiologii" Minzdrava Rossii, 2018 (in Russian).]
3. Сушинская Т.В., Жордания К.И., Паляниди Ю.Г. Аналитические аспекты онкологических заболеваний женского населения России. Онкогинекология. 2015; 3: 40–3.
[Sushinskaya T.V., Zbordania K.I., Palanidi Yu.G. Analiticheskie aspekty onkologicheskikh zabolevaniy zhen'skogo naseleniya Rossii. Onkoginekologiya. 2015; 3: 40–3 (in Russian).]
4. Каприн АД, Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
[Kaprin AD, Starinskii V.V., Petrova G.V. The status of cancer care for the population of Russia in 2018. Moscow: MNI OI im. P.A.Gertsena – filial FGBU "NMI Ts radiologii" Minzdrava Rossii, 2019 (in Russian).]
5. Рерберг А.Г., Каприн АД, Костин А.А. и др. Неоадъювантная комбинированная химиотерапия местно-распространенного рака шейки матки. Онкология. Журнал им. П.А.Герцена. 2017; 6 (6): 32–7. <https://doi.org/10.17116/onkolog20176632-37>
[Rerberg A.G., Kaprin AD, Kostin AA et al. Neoadjuvantnaia kombinirovannaya khimioterapiia mestno-rasprostranennogo raka sheiki matki. Onkologiya. Zhurnal im. P.A.Gertsena. 2017; 6 (6): 32–7. <https://doi.org/10.17116/onkolog20176632-37> (in Russian).]
6. Ашрафян Л.А., Алешикова О.И., Бабаева Н.А. и др. Оценка результатов неоадъювантной химиотерапии местно-распространенного рака шейки матки II–III стадий при комплексной ультразвуковой диагностике. Опухоли женской репродуктивной системы. 2015; 2: 76–81.
[Ashrafyan LA, Aleshikova O.I., Babaeva NA et al. Otsenka rezul'tatov neoad'iuvantnoi khimioterapii mestno-rasprostranennogo raka sheiki matki II–III stadii pri kompleksnoi ul'trazvukovoi diagnostike. Opukholi zhen'skoi reproduktivnoi sistemy. 2015; 2: 76–81 (in Russian).]
7. Хохлова С.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2018; 8 (3s2): 178–89.
[Khokhlova S.V., Kolomiets L.A., Kravets O.A. et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu raka sheiki matki. Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO. 2018; 8 (3s2): 178–89 (in Russian).]
8. Rose PG. Locally advanced cervical carcinoma: the role of chemoradiation. Semin Oncol. 1994; 21: 47–53. PMID: 8310309.
9. Ермакова Н.А. Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки. Практическая онкология. 2002; 3 (3): 211–9.
[Ermaikova NA. The role of chemotherapy at various stages of cervical cancer treatment. Practical Oncology. 2002; 3 (3): 211–9 (in Russian).]
10. Zola P, Tripodi E, Zanfagnin V et al. Пер. ТАИвановой, под ред. Л.А.Коломиец, С.Г.Афанасьева. Лечение раннего рака шейки матки: выживаемость, осложнения и экономические аспекты. Сиб. онкологический журн. 2012; 3 (51): 14–21.
[Zola P, Tripodi E, Zanfagnin V et al. Per. TAIvanovoi, pod red. LAKolomiets, S.G.Afanasa'eva. Lechenie rannego raka sheiki matki: vyzhivaemost', oslozhneniia i ekonomicheskie aspekty. Sib. onkologicheskii zhurn. 2012; 3 (51): 14–21 (in Russian).]
11. Verschorageen C. Gematology/Oncology Clinics of North America 1999; 13 (1): 290–303.
12. Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Ивашина С.В. и др. Молекулярно-биологические и ультразвуковые методы в оценке эффективности лекарственной терапии у больных раком шейки матки и раком яичников. Опухоли женской репродуктивной системы. 2012; 3–4: 120–5.
[Ashrafyan L.A., Antonova I.B., Ivashina S.V. et al. Molecular biological and ultrasound methods in assessing the effectiveness of drug therapy in patients with cervical cancer and ovarian cancer. Tumors of the female reproductive system. 2012; 3–4: 120–5 (in Russian).]
13. Гусейнов К.Д. Оценка эффективности использования лекарственной терапии в комбинированном лечении больных раком шейки матки Ib2–III стадий. Дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2003; с. 116.
[Guseinov K.D. Otsenka effektivnosti ispol'zovaniia lekarstvennoi terapii v kombinirovannom lechenii bol'nykh rakom sheiki matki Ib2–III stadii. Dis. ... kand. med. nauk. SPb, 2003; s. 116 (in Russian).]
14. Воргова Д.Н. Возможности комплексного ультразвукового мониторинга в оптимизации лечения больных раком шейки матки. Дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2009.
[Vorgova D.N. Vozmozhnosti kompleksnogo ul'trazvukovogo monitoringa v optimizatsii lecheniia bol'nykh rakom sheiki matki. Dis. ... kand. med. nauk. Ufa, 2009 (in Russian).]
15. Bakay OA, Golovko TS Use of elastography for cervical cancer diagnostics. Experimental Oncology. 2015; 37: 139–45. PMID: 26112943.
16. Газзюнова В.Е., Чуркина С.О., Лукьянова Е.С. и др. Клиническое применение нового метода соноэластографии в гинекологии. Кремлевская медицина. Клин. вестн. 2008; 2: 18–23.
[Gazzonova V.E., Churkina S.O., Lukanova E.S. et al. Clinical application of the new method of sonoelastography in gynecology. Kremlin medicine. Clinical Herald. 2008; 2: 18–23 (in Russian).]
17. Lu R, Xiao Y, Liu M et al. Ultrasound elastography in the differential diagnosis of benign and malignant cervical lesions. J Ultrasound Med 2014; 33 (4): 667–71. DOI: 10.7863/ultra.33.4.667
18. Sun LT, Ning CP, Liu YJ et al. Is transvaginal elastography useful in pre-operative diagnosis of cervical cancer? Eur J Radiol 2012; 81 (8): 888–92. DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.04.025
19. Ma X, Li Q, Wang JL et al. Comparison of elastography based on transvaginal ultrasound and MRI in assessing parametrial invasion of cervical cancer. Clin Hemorheol Microcirc 2017; 66 (1): 27–35. DOI: 10.3233/CH-16235
20. Mabuchi S, Sasano T, Kuroda H et al. Real-time tissue sonoelastography for early response monitoring in cervical cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy: preliminary results. J Med Ultrason (2001) 2015; 42 (3): 379–85. DOI: 10.1007/s10396-015-0616-6. PMID: 26576790.
21. Кряжева В.С., Чекалова М.А. Применение эластографии в оценке эффективности лучевой терапии у больных раком шейки матки. Лучевая диагностика, лучевая терапия. 2018; 1 (4): 60.
[Kriazheva V.S., Chekalova MA. Primenenie elastografii v otsenke effektivnosti luchevoi terapii u bol'nykh rakom sheiki matki. Lucbevaia diagnostika, lucbevaia terapiia. 2018; 1 (4): 60 (in Russian).]

22. Xu Y, Zbu L, Liu B et al. Strain elastography imaging for early detection and prediction of tumor response to concurrent chemoradiation therapy in locally advanced cervical cancer: feasibility study. *BMC Cancer* 2017; 17: 427. DOI: 10.1186/s12885-017-3411-5
23. Давыдов А.И., Кузьмина Т.Е. Контрастно-усиленные ультразвуковые исследования в гинекологии. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2017; 16 (6): 50–8. DOI: 10.20953/1726-1678-2017-6-50-58 [Davydov A.I., Kuz'mina T.E. Kontrastno-usilennye ultrazvukovye issledovaniia v ginekologii. *Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2017; 16 (6): 50–8. DOI: 10.20953/1726-1678-2017-6-50-58 (in Russian).]
24. Correia JM, Burns PN, Lai X et al. Infusion versus bolus of an ultrasound contrast agent: in vivo doseresponse measurements of BRI. *Invest Radiol* 2000; 35 (1): 72–9.
25. Morel DR, Schwieger I, Hobn L et al. Human pharmacokinetics and safety evaluation of SonoVue, a new contrast agent for ultrasound imaging. *Invest Radiol* 2000; 35 (1): 80–5. PMID: 10639039 DOI: 10.1097/00004424-200001000-00009
26. Claudon M, Deitrich CF, Choi BI et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver – update 2012 AWFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultrasound Med Biol* 2013; 39: 187–210. PMID: 23129518. DOI: 10.1055/s-0032-1325499
27. Piscaglia F, Nolsoe C, Dietrich CF et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): Update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med* 2012 2012; 33 (1): 33–59. DOI: 10.1055/s-0031-1281676. PMID: 21874631
28. Leoni S, Piscaglia F, Golfieri R et al. The impact of vascular and non-vascular findings on the noninvasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma based on the EASL and AASLD criteria. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 599–609.
29. Dong Y, Wang WP, Cantisani V et al. Contrast-enhanced ultrasound of histologically proven hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *World J Gastroenterol* 2016; 22 (19): 4741–9.
30. Dietrich CF, Kratzer W, Strobel D et al. Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrabepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (11): 1699–705.
31. D'Onofrio M, Barbi E, Dietrich CF et al. Pancreatic multicenter ultrasound study (PAMUS). *Eur J Radiol* 2012; 81 (4): 630–8.
32. Dong X, Sheng Y, Xu L et al. Contrast-enhanced ultrasound for detection and diagnosis of renal clear cell carcinoma. *Chin Med J* 2009; 122 (10): 1179–83.
33. Sorrelli PG, Cosgrove DO, Svensson WE et al. Can contrast-enhanced sonography distinguish benign from malignant breast masses? *J Clin Ultrasound* 2010; 38: 177–81.
34. Котляров П.М., Сенча А.Н., Кашманова А.В. и др. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в диагностике очаговой патологии молочных желез у женщин и мужчин. *Мед. визуализация*. 2015; 2: 120–8. [Kotliarov P.M., Sencha A.N., Kashmanova A.V. et al. Ultrazvukovoe issledovanie s kontrastnym usileniem v diagnostike ochagovoi patologii molochnykh zhelez u zhenshin i muzhchin. *Med. vizualizatsiia*. 2015; 2: 120–8 (in Russian).]
35. Сенча А.Н., Могутов М.С., Патрунов Ю.Н. и др. Возможности ультразвукового исследования с контрастным усилением в диагностике рака щитовидной железы. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2015; 6: 10–26. [Sencha A.N., Mogutov M.S., Patrunov Yu.N. et al. Vozmozhnosti ultrazukovogo issledovaniia s kontrastnym usileniem v diagnostike raka shchitovidnoi zhelezy. *Ultrazvukovaia i funktsional'naia diagnostika*. 2015; 6: 10–26 (in Russian).]
36. Lieng M, Qvigstad E, Dahl GF et al. Flow differences between endometrial polyps and cancer: a prospective study using intravenous contrast-enhanced transvaginal color flow Doppler and three-dimensional power Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32 (7): 935–40. DOI: 10.1002/uog.6267. PMID: 19035544
37. Testa AC, Ferrandina G, Fruscella E et al. The use of contrasted transvaginal sonography in the diagnosis of gynecologic diseases: A preliminary study. *J Ultrasound Med* 2005; 24 (9): 1267–78. PMID: 16123187. DOI: 10.7863/jum.2005.24.9.1267
38. Shi PL, Song DY, Shi TM. Application of real-time gray scale contrast-enhanced ultrasonography in differentiation of benign and malignant diseases in uterine cavity. *Chinese J Med Imag Technol* 2009; 25: 150–2.
39. Liu Y, Xu Y, Cheng W, Liu X. Quantitative contrast-enhanced ultrasonography for the differential diagnosis of endometrial hyperplasia and endometrial neoplasms. *Oncol Letters* 2016; 12 (5): 3763–70. DOI: 10.3892/ol.2016.5206. PMID: 27895728
40. Fleischer AC, Lyschek A, Jones HW Jr et al. Contrast-enhanced transvaginal sonography of benign versus malignant ovarian masses: Preliminary findings. *J Ultrasound Med* 2008; 27 (7): 1011–8. PMID: 18577664. DOI: 10.7863/jum.2008.27.7.1011
41. Szymanski M, Socha MW, Kowalkowska ME et al. Differentiating between benign and malignant adnexal lesions with contrast-enhanced transvaginal ultrasonography. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 131 (2): 147–51. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.04.047
42. Wu Y, Peng H, Zhao X. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound for ovarian cancer: A meta-analysis. *Ultrasound Med Biol* 2015; 41 (4): 967–74. PMID: 25701533. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.11.018
43. Lixia L, Jianhui L, Aimin Z et al. Comparison of application value between CEUS and conventional ultrasound in preoperative and staging diagnosis of cervical cancer. *Biomed Res (India)* 2016; 27 (2): 553–6.
44. Zheng W, Xiong YH, Han J et al. Contrast-enhanced ultrasonography of cervical carcinoma: perfusion pattern and relationship with tumor angiogenesis. *Br J Radiol* 2016; 89 (1065): 436–45. DOI: 10.1259/bjr.20150887
45. Pálsdóttir K, Epstein E. A Pilot Study on Diagnostic Performance of Contrast-Enhanced Ultrasonography for Detection of Early Cervical Cancer. *Ultrasound Med Biol* 2018; 44 (8): 1664–71. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.04.018
46. Zheng W, Chen K, Peng C et al. Contrast-enhanced ultrasonography vs MRI for evaluation of local invasion by cervical cancer. *Br J Radiol* 2018; 91 (1091). DOI: 10.1259/bjr.20170858. PMID: 30028181
47. Peng C, Liu LZ, Zheng W et al. Can quantitative contrast-enhanced ultrasonography predict cervical tumor response to neoadjuvant chemotherapy? *Eur J Radiol* 2016; 85 (11): 2111–8. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.09.025. PMID: 27776666
48. Zhang XL, He XQ, Mao YJ et al. Contrast-enhanced ultrasound in assessing the effect of chemotherapy on cervical cancer. *Chin J Med Imag Technol* 2013; 29 (6): 998–1001. DOI: 10.1259/bjr.20150887. PMID: 27340932
49. Paul S, Sidhu V, Cantisani V et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: Update 2017 (Short Version). *Ultraschall Med* 2018; 39 (2): 154–80. DOI: 10.1055/s-0044-101254. PMID: 29510440

Информация об авторах / Information about the authors

Мусаева Залина Руслан-Бековна – аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», врач УЗД ГБУ РОД. E-mail: zalina_9373.doctor@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9210-5023>

Чекалова Марина Альбертовна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Мещеряков Андрей Альбертович – д-р мед. наук, зам. дир. по учебной работе, и.о. зав. отд-нием химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Zalina R.-B. Musaeva – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Republican Oncology Center. E-mail: zalina_9373.doctor@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9210-5023>

Marina A. Chekalova – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Andrei A. Mesheryakov – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2019