

Ультразвуковая диагностика метастазов в подвздошных лимфатических узлах при раке шейки матки

Е. В. Барина, М. А. Чекалова, Е. К. Дворова
ФГБНУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина», Москва

Контакты: Екатерина Владимировна Барина barinova.ekaterina.73@mail.ru

Группой амбулаторной ультразвуковой диагностики научно-консультативного отделения ФГБНУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» изучены результаты обследования 93 пациенток с верифицированным диагнозом рак шейки матки (РШМ). Для уточнения распространенности опухолевого процесса комплексное ультразвуковое обследование было выполнено всем пациенткам с верифицированным РШМ при первичном обращении. Полученные нами данные были статистически обработаны. По нашим данным, ультразвуковая томография является высокоинформативным методом диагностики метастазов в забрюшинных лимфатических узлах (ЛУ), позволяет определить форму, размеры, структуру, локализацию и количество метастатически измененных ЛУ. В 24,7 % наблюдений при РШМ выявлены подвздошные ЛУ с реактивными изменениями. В 4,3 % наблюдений при наличии микрометастазов РШМ ультразвуковых признаков метастатического поражения подвздошных ЛУ не выявлено. Достоверно доказано, что с увеличением размеров опухоли возрастает количество метастатически измененных регионарных ЛУ. Определены пороговые значения параметров опухоли шейки матки, при которых с достаточной высокой чувствительностью и специфичностью можно предположить наличие или отсутствие метастазов в подвздошных ЛУ. Достоверно доказано, что риск метастатического поражения ЛУ в 4,1 раза выше при одновременном превышении двух и более пороговых значений параметров опухоли шейки матки.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, рак шейки матки, подвздошные лимфатические узлы, метастазы, предоперационная диагностика, распространенность опухолевого процесса

Ultrasound diagnosis of iliac lymph node metastases in cancer of the cervix uteri

Ye. V. Barinova, M. A. Chekalova, Ye. K. Dvorova
N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow

The Outpatient Ultrasound Diagnosis Group, Research Consulting Department, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, studied the results of an examination in 93 patients with the verified diagnosis of cancer of the cervix uteri (CCU). To specify the extent of a tumor process, a comprehensive ultrasound examination was made in all the patients with verified CCU during their first visit. Our findings were statistically processed. According to our findings, ultrasound computed tomography is a highly informative method to diagnose retroperitoneal lymph node (LN) metastases, which defines the shape, sizes, structure, location, and number of metastatic LNs. Iliac LNs with reactive changes were detected in 24.7 % of CCU cases. No ultrasound signs of iliac LN metastatic involvement were found in 4.3 % of cases in the presence of CCU micrometastases. The number of metastatic regional LNs was validly proven to increase with larger tumor sizes. The threshold values of cervical tumors were determined, which may presume the presence or absence of iliac LN metastases to have a rather high sensitivity and specificity. The risk of LN metastatic involvement was validly proven to be 4.1-fold higher with greater two or more threshold values of a cervical tumor.

Key words: ultrasound diagnosis, cancer of the cervix uteri, iliac lymph nodes, metastases, preoperative diagnosis, extent of a tumor process

Рак шейки матки (РШМ) является одной из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей женской репродуктивной системы. В России РШМ занимает 5-е место (5,1–5,3 %) в структуре заболеваемости женщин злокачественными опухолями и 2-е место в структуре заболеваемости злокачественными опухолями гениталий [1]. Отмечается прирост заболеваемости РШМ в России (с 11,6–12,4 % на 10 тыс. женского населения в 1989 г. до 14,3–15,3 % на 10 тыс. в 2010 г.). Более 6,2 тыс. больных ежегодно умирают от РШМ в России (4,6 % среди всех злокачественных опухолей у женщин). Средний возраст умерших составляет 58 лет [2]. У женщин в возрасте от 15 до 40 лет РШМ занимает 1-е место (18,6 %) в структуре заболе-

ваемости и смертности среди всех злокачественных новообразований [3].

В настоящее время разработаны методы скрининга РШМ, но несмотря на это в 39,5 % случаев заболевание выявляется в III–IV стадии. В 20,8 % случаев больные погибают в течение первого года жизни с момента выявления РШМ, что свидетельствует о несвоевременной диагностике и неэффективном лечении. По данным Международной федерации акушеров-гинекологов, не менее 25 % молодых женщин умирают от прогрессирования заболевания в первый же год после установления диагноза РШМ [1, 4, 5].

Около половины заболевших РШМ погибают от прогрессирования заболевания. По данным Я. В. Бох-

мана (2002), у больных РШМ с рецидивами и метастазами прогноз течения заболевания крайне неблагоприятный [6]. Всего 10–15 % таких больных доживают до 1 года после факта установления метастазирования или рецидивирования опухоли. Лечение больных с отдаленными метастазами малоэффективно [7].

РШМ метастазирует как лимфогенно, так и гематогенно. При инвазивном росте РШМ наиболее часто встречается лимфогенное метастазирование, которое можно разделить на несколько последовательных этапов. На первом этапе поражаются параметральные, парацервикальные, наружные, внутренние подвздошные и запирающие лимфатические узлы (ЛУ), на втором этапе – общие подвздошные и крестцовые, на третьем – поясничные, на четвертом – ЛУ средостения и шеи, при поражении ЛУ таза встречаются ретроградные метастазы в паховых ЛУ [1–3].

Ведущим механизмом, который запускает процесс лимфогенного метастазирования при РШМ, является глубина инвазии опухоли. При глубине инвазии до 1 мм лимфогенные метастазы не встречаются. При IA1 стадии (глубина инвазии до 3 мм) частота метастазирования в регионарные ЛУ составляет 0–0,5 %, при IA2 стадии (глубина инвазии 3–5 мм) – 2,8–4,8 %; при увеличении местного распространения опухоли возрастает частота появления опухолевых эмболов в лимфатических сосудах, в связи с чем повышается риск лимфогенных метастазов. Так, при IB стадии метастазы в подвздошных ЛУ встречаются в 13,6–15,9 %, при IIA стадии – в 17,8–24,5 %, при IIIB стадии – в 25,8–31,5 %, при III стадии – в 38,0–44,8 %, при IV стадии – в 55,0–65 %. Безусловно, частота лимфогенного метастазирования зависит от размера первичной опухоли. При размере опухоли до 1 см лимфогенные метастазы встречаются у 18 %, 2–3 см – у 22,1 %, 4–5 см – у 35,5 %, более 6 см – у 50 % больных РШМ [1].

Выживаемость больных РШМ с метастазами находится в зависимости от стадии и глубины инвазии опухоли. Так, 5-летняя выживаемость при I стадии составляет 86 %, при II – 48 %, при III – 22 %, при IV стадии имеется только 2-летняя выживаемость, которая достигает 11 % ($p < 0,05$). При глубине инвазии опухоли до 1 см со II стадией РШМ 5-летняя выживаемость составляет 65,5 %, а при глубине инвазии 1 см и более – 41,2 %, с III стадией 26,2 и 22,4 % соответственно [8].

Таким образом, определение метастазов в регионарных ЛУ является одной из основных задач первичной диагностики РШМ, что является прогностически важным фактором в течение заболевания и при выборе дальнейшей тактики лечения. Одним из основных методов диагностики метастазов РШМ в регионарных ЛУ является ультразвуковая томография (УЗТ). В настоящее время существуют немногочисленные публикации, которые выделяют семиотические признаки,

а также достаточно полно характеризуют показатели информативности опухолевого, а также неопухолевого поражения подвздошных ЛУ при РШМ.

Материалы и методы

Группой амбулаторной ультразвуковой диагностики научно-консультативного отделения РОНЦ им. Н.Н. Блохина изучены результаты обследования 93 пациенток с верифицированным диагнозом РШМ. Средний возраст больных составил $49 \pm 1,5$ года, причем большая часть женщин (89 (95,7 %)) находилась в репродуктивном периоде.

Наиболее характерными клиническими симптомами РШМ являются контактные кровянистые выделения, а также обильные водянистые бели из половых путей, на них предъявляли жалобы подавляющее большинство женщин (95 (94,0 %)).

Достаточно часто (52 (51,5 %) случая) эти симптомы сочетались с такими жалобами, как боли внизу живота и в поясничной области, слабость. Встречались и другие жалобы: нарушение мочеиспускания, метеоризм (8 (7,9 %) случаев).

По стадиям больные РШМ распределились следующим образом: в 5 (5,4 %) наблюдениях диагностирована IA стадия, в 16 (17,2 %) – IB1 стадия, в 16 (17,2 %) – IB2 стадия, в 10 (10,8 %) – IIB стадия. У большинства больных (35 (37,6 %)) была диагностирована IIIB стадия, IVA стадию определяли у 3 (3,2 %), IVB – у 8 (8,6 %) пациенток.

Обследованные нами пациентки получили различные варианты лечения в зависимости от стадии заболевания. Только хирургическое лечение проведено 31 (33,3 %) больной.

Сочетанную лучевую терапию и полихимиотерапию получали 13 (14 %) пациенток, лучевую терапию – 34 (36,6 %), из них 21 – сочетанную лучевую терапию и 13 – дистанционную лучевую терапию.

В 15 (16,1 %) наблюдениях лечение было комплексным (полихимиотерапия, расширенная экстирпация матки с придатками и сочетанная лучевая терапия).

По нашим данным, преобладающий гистологический вариант РШМ – плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки – 85 (91,4 %) случаев. Из них плоскоклеточный ороговевающий рак диагностирован у 52 (61,2 %) больных, плоскоклеточный неороговевающий рак – у 32 (37,6 %), плоскоклеточный светлоклеточный рак – у 1 (1,2 %) пациентки. Реже выявлялась аденокарцинома – у 8 (8,6 %) больных, из них у 4 (50 %) – эндоцервикального типа, у 2 (25 %) – эндометриодная, у 1 (12,5 %) – светлоклеточная метастатическая аденокарцинома, 1 (12,5 %) – слизистая аденокарцинома эндоцервикального типа.

Чаще всего встречался низкодифференцированный плоскоклеточный рак – 59 (63,4 %) случаев, умеренно дифференцированный плоскоклеточный рак

зафиксирован у 16 (17,2 %) пациенток, умеренно и низкодифференцированный плоскоклеточный рак — у 10 (10,6 %) больных. В значительно меньшем числе наблюдений встречалась умеренно дифференцированная аденокарцинома эндоцервикального типа — 4 (4,3 %) пациентки, высокодифференцированная аденокарцинома — 2 (2,2 %) и аденокарцинома различной степени дифференцировки — 2 (2,2 %).

Для уточнения распространенности опухолевого процесса комплексное ультразвуковое обследование было выполнено всем пациенткам с верифицированным РШМ при первичном обращении. Комплексное ультразвуковое обследование включало серошкальную эхографию внутренних гениталий, цветное доплеровское картирование и энергетическую доплерографию, а также исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Диагностика осуществлялась с использованием трансабдоминального (конвексный датчик 3,5–4,0 МГц) и трансвагинального (датчик 6,5–8,0 МГц) доступов на ультразвуковых аппаратах экспертного класса Toshiba Aplio, Aloka, Logiq 9.

Полученные нами данные были статистически обработаны. Применялись методы описательной статистики, непараметрические тесты (распределение объема опухоли достоверно отличалось от распределения Гаусса, в связи с чем в качестве центральной характеристики была использована только медиана, в качестве меры разброса — квартили). Ширина, толщина, протяженность опухоли были проанализированы параметрическими критериями, в качестве центральной характеристики применялось среднее (M), в качестве меры разброса — стандартное отклонение (σ), для выявления различий — дисперсионный анализ. Для определения пороговых значений применялись 2 метода: определение референсного интервала в группах и построение ROC-кривых.

Результаты

Из 93 больных у 42 (45,2 %) диагностированы метастазы в регионарных ЛУ. В 38 (40,9 %) наблюдениях метастатическое поражение подвздошных ЛУ установлено при ультразвуковом исследовании. Морфологическое подтверждение диагноза получено в 14 (15,1 %) наблюдениях. В 24 (25,8 %) случаях наличие метастазов в подвздошных ЛУ подтверждено другими методами исследования (магнитно-резонансной томографией (МРТ), рентгеновской компьютерной томографией (РКТ)). В 4 (4,3 %) наблюдениях (ложноотрицательные результаты) при ретроспективном анализе причин данных ошибочных заключений установлено, что у этих больных при гистологическом исследовании операционного материала в 1 или 2 ЛУ были выявлены микрометастазы, которые не визуализировались при дооперационной УЗТ. Таким образом,

Таблица 1. Сопоставление данных ультразвукового исследования с результатами гистологического исследования, МРТ, РКТ при диагностике метастазов РШМ в подвздошных ЛУ

Результаты	Количество больных, n (%)
Истинноположительные	38 (40,9)
Истинноотрицательные	40 (43,0)
Ложноположительные	11 (11,8)
Ложноотрицательные	4 (4,3)
<i>Всего</i>	<i>93 (100)</i>

в 38 (40,9 %) наблюдениях получены истинноположительные результаты (табл. 1).

У 51 (54,8 %) больной при ультразвуковом исследовании метастазы в подвздошных ЛУ не выявлены. Из них в 28 (30,1 %) случаях ЛУ не визуализировались и не определялись другими методами диагностики, у 12 (12,9 %) пациенток диагностирована гиперплазия ЛУ, таким образом, у 40 (43 %) больных получены истинноотрицательные результаты.

Сомнительные результаты (ложноположительные) выявлены в 11 (11,8 %) случаях. Эту группу составили те пациентки, у которых кзади от наружных подвздошных сосудов визуализировались плоские ЛУ с максимальными размерами до 1,5 × 0,8 см. При этом по данным ультразвукового исследования было сложно дать однозначное заключение о наличии или отсутствии метастазов, однако при патоморфологическом исследовании диагностировали гиперплазию ЛУ. Ошибочные заключения в данном случае объясняются тем, что неизменные забрюшинные ЛУ при эхографии, как правило, не визуализируются. Поэтому визуализация даже неизменной экоструктуры ЛУ в забрюшинном пространстве у больных РШМ всегда вызывает подозрение на метастатическое поражение.

Показатели информативности ультразвукового метода составили: чувствительность — 90,4 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 7,7–97,3), специфичность — 95,2 % (95 % ДИ 63,2–89,7), точность — 83,9 % (95 % ДИ 74,8–90,7). Прогностичность положительного результата составила 77,6 % (95 % ДИ 63,4–88,2), отрицательного результата — 90,9 % (95 % ДИ 76,3–97,2).

Нами изучены семиотические признаки, характеризующие изменения в подвздошных ЛУ при РШМ. При этом проанализированы следующие параметры: форма, размеры, структура, локализация ЛУ.

Размеры выявленных нами ЛУ были от 0,4 × 0,3 × 0,5 см до больших конгломератов 6,7 × 4,7 × 7,1 см.

Неизменные поверхностные ЛУ, доступные ультразвуковой визуализации, имеют плоскую форму, ровные, четкие контуры, характеризуются типичной

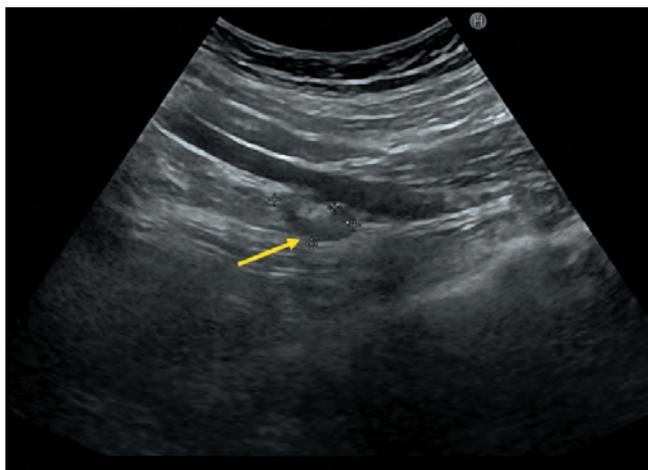


Рис. 1. УЗТ больной С. с диагнозом РШМ, выполненная в продольной плоскости трансабдоминальным доступом. Стрелкой выделен гиперплазированный ЛУ, расположенный кзади от наружных подвздошных сосудов

дифференциацией слоев: выделяются ворота ЛУ, корковый и мозговой слой, контуры капсулы ЛУ ровные и четкие; соотношение поперечного и продольного размеров составляет 1:2. Аналогичная ультразвуковая картина характерна и для гиперплазии ЛУ. По нашим данным, подобные изменения выявлены у 23 (24,7 %) больных. Иными словами, при РШМ возможна визуализация подвздошных ЛУ с реактивными изменениями (рис. 1).

При метастатическом поражении ЛУ приобретают округлую или овальную форму, визуализируются как отдельные или сливающиеся в конгломераты неправильной формы.

Во всех 38 (100 %) случаях метастатически измененные ЛУ были гипоехогенной структуры (рис. 2). В 7 (18,4 %) наблюдениях выявлены опухолевые ЛУ небольших размеров (диаметр от 0,5 до 1,0 см), для которых характерны округлая форма и отражения понижен-

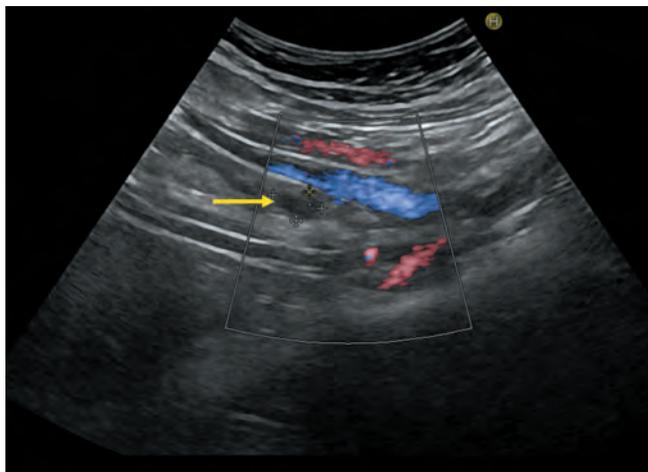


Рис. 2. УЗТ больной А. с диагнозом РШМ, выполненная в продольной плоскости трансабдоминальным доступом. Стрелкой выделен метастатически измененный ЛУ

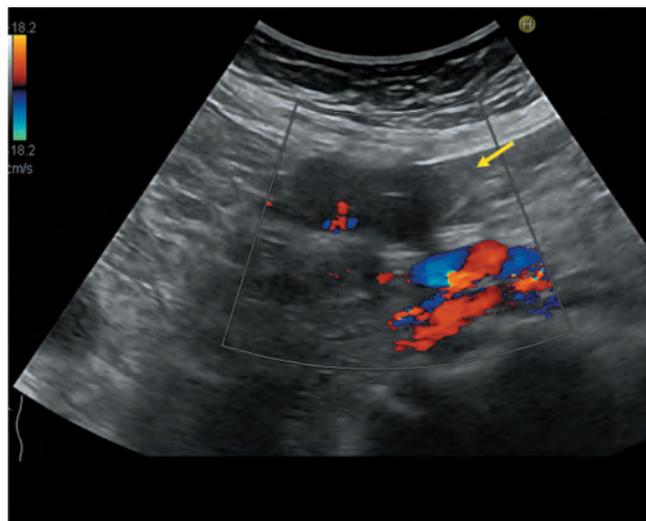


Рис. 3. УЗТ больной Х. с диагнозом РШМ, выполненная в продольной плоскости трансабдоминальным доступом. Стрелкой выделен конгломерат метастатически измененных подвздошных ЛУ

ной интенсивности. В 16 (42,1 %) случаях размеры ЛУ составили от 1,1 × 0,9 см до 3,8 × 2,7 см, преобладали округлая или овальная форма и отражения пониженной интенсивности. У 19 (50,0 %) больных выявлены размеры ЛУ более 3,9 × 2,8 см, ЛУ сливаются в пакеты и конгломераты, которым присущи неправильная форма и неоднородность эхоструктуры (рис. 3).

Наиболее часто встречались патологически измененные ЛУ кзади от наружных подвздошных сосудов – 19 (50,0 %) случаев (рис. 4), у 6 (15,8 %) больных – кпереди и рядом с общими подвздошными сосудами (рис. 5), у 4 (10,5 %) – по ходу как наружных, так и внутренних подвздошных сосудов, у 2 (5,3 %) – по ходу внутренних подвздошных сосудов.

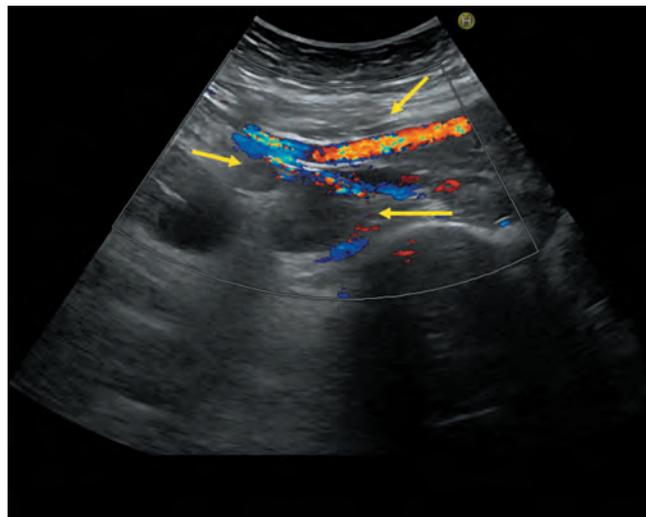


Рис. 4. УЗТ больной Ф. с диагнозом РШМ, выполненная в продольной плоскости трансабдоминальным доступом. Стрелкой выделены метастатически измененные ЛУ, расположенные кзади от наружных подвздошных сосудов



Рис. 5. УЗТ больной М. с диагнозом РШМ, выполненная в продольной плоскости трансабдоминальным доступом. Стрелкой выделены метастатически измененные ЛУ, расположенные кпереди от бифуркации общих подвздошных сосудов

Нами проанализирована зависимость частоты выявления метастазов в забрюшинных ЛУ от ширины, протяженности, толщины и объема опухоли шейки

матки, а также определены средние размеры параметров опухоли в группах с наличием и отсутствием метастазов (табл. 2–5).

Таким образом, достоверно доказано, что при ширине опухоли менее 2 см метастазы в подвздошных ЛУ не выявлялись. При ширине опухоли менее 4,0 см преобладали больные с отсутствием метастазов, частота составила 27,5 %, в то время как при ширине опухоли шейки матки более 7 см частота выявления больных без метастазов в подвздошных ЛУ была от 0 до 3,9 %.

По нашим данным, выявлены высокозначимые различия размеров опухоли (ширины, протяженности, толщины и объема) между группой больных с наличием метастазов и группой пациентов с отсутствием метастазов в подвздошных ЛУ ($p < 0,0001$) (см. табл. 2–5). Достоверно доказано, что с увеличением размеров опухоли, определенных ультразвуковым методом, возрастает вероятность определения метастазов в забрюшинных ЛУ (рис. 6–10).

Нами определены пороговые значения размеров опухоли шейки матки, при которых возможно с наибольшей долей вероятности судить о наличии

Таблица 2. Сравнительная оценка ширины опухоли шейки матки в группах больных при наличии и отсутствии метастазов в подвздошных ЛУ

Наличие метастазов в ЛУ	Статистические показатели				
	количество больных	$M \pm \sigma$	медиана, квартили (см)	пределы (см)	p
Есть метастазы	42	$5,3 \pm 1,7$	5,5 (4,1–6,4)	2,2–9,5	$< 0,0001$
Нет метастазов	51	$3,4 \pm 1,6$	3,6 (2,7–4,9)	1,0–7,7	

Таблица 3. Сравнительная оценка протяженности опухоли шейки матки в группах больных при наличии и отсутствии метастазов в подвздошных ЛУ

Наличие метастазов в ЛУ	Статистические показатели				
	количество больных	$M \pm \sigma$	медиана, квартили (см)	пределы (см)	p
Есть метастазы	42	$5,4 \pm 1,5$	5,3 (4,4–6,5)	2,1–8,8	$< 0,0001$
Нет метастазов	51	$3,4 \pm 1,6$	3,6 (2,7–4,8)	0,6–6,9	

Таблица 4. Сравнительная оценка толщины опухоли шейки матки в группах больных при наличии и отсутствии метастазов в подвздошных ЛУ

Наличие метастазов в ЛУ	Статистические показатели				
	количество больных	$M \pm \sigma$	медиана, квартили (см)	пределы (см)	p
Есть метастазы	42	$4,0 \pm 1,7$	4,0 (0,9–7,0)	0,9–7,0	$< 0,0001$
Нет метастазов	51	$2,7 \pm 1,4$	2,5 (0,5–6,1)	0,5–6,1	

Таблица 5. Сравнительная оценка объема опухоли шейки матки в группах больных при наличии и отсутствии метастазов в подвздошных ЛУ

Наличие метастазов в ЛУ	Объем опухоли шейки матки (см ³), статистические показатели				
	количество больных	M ± σ	медиана, квартили	пределы	p
Есть метастазы	42	70,0 ± 56,8	59,1 (29,0–5,6)	2,1–250,8	< 0,0001
Нет метастазов	51	34,8 ± 41,6	16,4 (6,6–41,5)	0,3–161,4	



Рис. 6. Сравнительная оценка ширины опухоли шейки матки в группах больных при наличии и отсутствии метастазов в подвздошных ЛУ



Рис. 9. Сравнительная оценка объема опухоли шейки матки в группах больных при наличии и отсутствии метастазов в подвздошных ЛУ

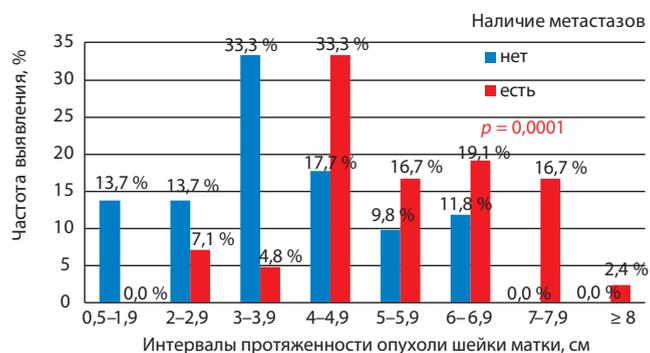


Рис. 7. Сравнительная оценка протяженности опухоли шейки матки в группах больных при наличии и отсутствии метастазов в подвздошных ЛУ

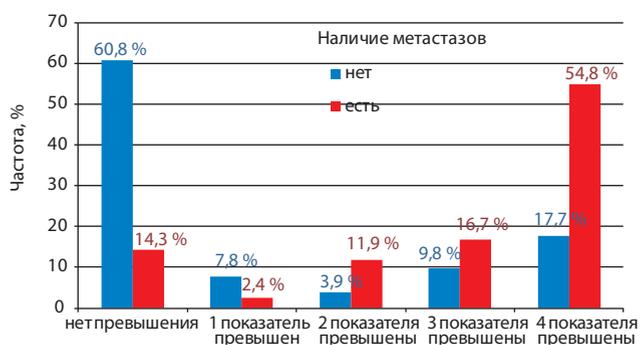


Рис. 10. Сравнительная оценка параметров опухоли шейки матки (ширина, протяженность, толщина, объем) в группах больных при наличии и отсутствии метастазов в подвздошных ЛУ



Рис. 8. Сравнительная оценка толщины опухоли шейки матки в группах больных при наличии и отсутствии метастазов в подвздошных ЛУ

или отсутствии метастазов. Как было сказано выше, применяли 2 метода статистического анализа для решения этого вопроса. По рассчитанным верхним

границам 95 % ДИ размеров опухоли шейки матки в группе больных без метастазов с высокой вероятностью (95 %) можно предположить наличие метастазов РШМ в подвздошных ЛУ, если протяженность > 6,5 см, а объем > 111,0 см³. В результате оценки информативности пороговых значений протяженности и объема, полученных первым способом, удалось определить, что в 21,4 % (чувствительность) будут визуализироваться метастазы в ЛУ, причем вероятность отсутствия метастазов при этих условиях будет крайне мала (специфичность 96,1 %) (рис. 11–14).

В связи с низкой чувствительностью этих пороговых значений для диагностики метастазов РШМ в подвздошных ЛУ применяли также метод построения ROC-кривых.

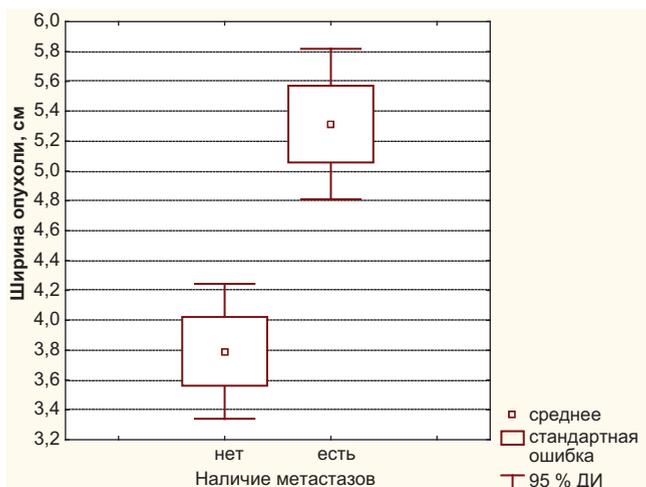


Рис. 11. Сравнительная оценка ширины опухоли шейки матки в группах больных при наличии и отсутствии метастазов в подвздошных ЛУ

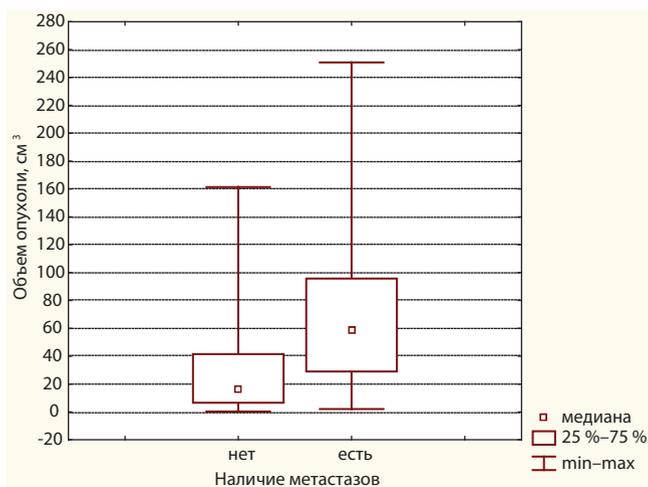


Рис. 14. Сравнительная оценка объема опухоли шейки матки в группах больных при наличии и отсутствии метастазов в подвздошных ЛУ

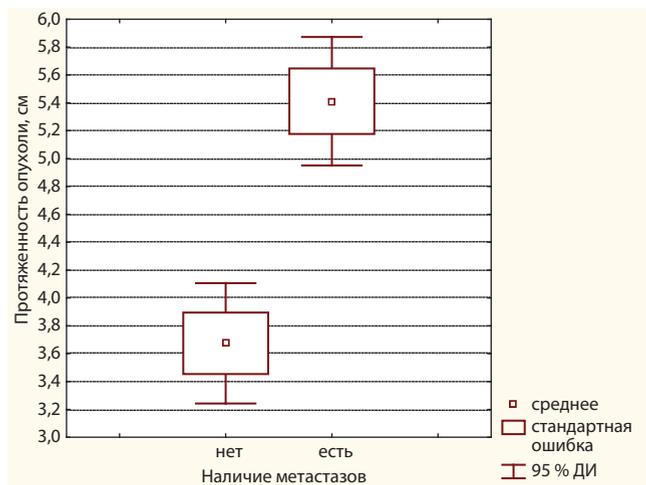


Рис. 12. Сравнительная оценка протяженности опухоли шейки матки в группах больных при наличии и отсутствии метастазов в подвздошных ЛУ

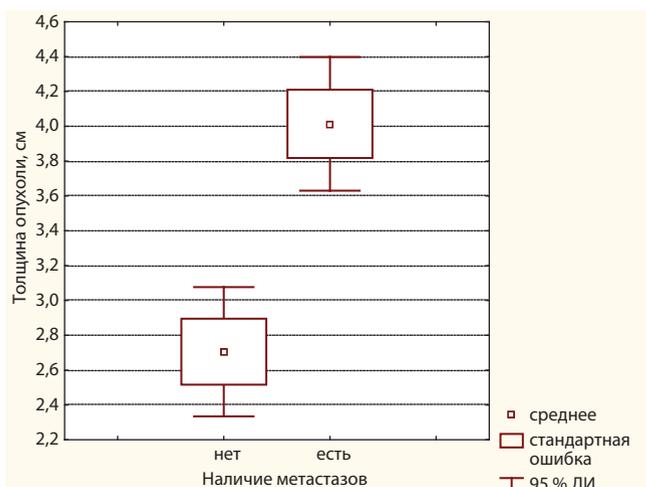


Рис. 13. Сравнительная оценка толщины опухоли шейки матки в группах больных при наличии и отсутствии метастазов в подвздошных ЛУ

Таблица 6. Пороговые значения параметров опухоли

Показатель	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
Ширина	> 4,2 см	71,4 %	66,7 %
Протяженность	> 4,4 см	71,4 %	72,6 %
Толщина	> 3,0 см	74,5 %	78,6 %
Объем	> 25 см ³	83,3 %	66 %

Нами определены пороговые значения ультразвуковых размеров опухоли шейки матки, при которых возрастает вероятность метастазов в подвздошных ЛУ (табл. 6). Отметим, что одновременно все ультразвуковые параметры опухоли менее пороговых значений выявлены только в 6 (14,3 %) из 42 наблюдений с наличием метастазов в ЛУ и в 31 (60,8 %) из 51 наблюдения без метастазов. Частота одновременного превышения пороговых значений всех 4 показателей составила 23 (54,8 %) случая в группе с метастазами и 9 (17,7 %) наблюдений в группе без метастазов, однако у этих больных нельзя полностью исключить наличие микрометастазов. Частота одновременного превышения 2 или 3 пороговых значений составила 7 (13,7 %) из 51 случая в группе без метастазов против 12 (28,6 %) из 42 случаев в группе с метастазами. Напротив, частота отсутствия превышения всех 4 маркеров либо только 1 параметра составляла в группах без метастазов и с таковыми 35 (68,6 %) из 51 наблюдения и 7 (16,7 %) из 42 наблюдений соответственно ($p = 0,0005$). Таким образом, риск метастатического поражения ЛУ достоверно выше в 4,1 раза при одновременном превышении 2 и более пороговых значений параметров опухоли.

По нижней границе 95 % ДИ размеров опухоли в группе больных РШМ с метастазами в ЛУ определе-

Таблица 7. Зависимость между шириной опухоли и количеством метастазов в подвздошных ЛУ

Количество метастазов	Количество больных	Статистические показатели ширины опухоли (см)			
		$M \pm \sigma$	медиана, квантили	пределы	<i>p</i>
0	51	3,7 ± 1,6	3,6 (2,7–4,9)	1,0–7,7	0–5 < 0,01; 1–5 < 0,05
1	5	3,4 ± 1,2	3,0 (2,8–3,0)	2,8–5,6	
2	2	3,9 ± 0,3	3,9 (3,7–4,1)	3,7–4,1	
3	8	4,7 ± 1,1	5,1 (4,3–5,5)	2,5–5,7	
4	9	5,9 ± 1,3	6,3 (5,1–6,6)	3,6–7,6	
≥ 5	18	5,8 ± 1,8	6,2 (4,5–6,7)	2,2–9,5	
Всего	93	4,5 ± 1,8	4,3 (3,2–5,8)	2,2–9,5	

Таблица 8. Зависимость между протяженностью опухоли и количеством метастазов в подвздошных ЛУ

Количество метастазов	Количество больных	Статистические показатели протяженности опухоли (см)			
		$M \pm \sigma$	медиана, квантили	пределы	<i>p</i>
0	51	3,7 ± 1,6	3,6 (2,7–4,8)	0,6–6,9	0–5 < 0,003; 0–3 = 0,04
1	5	4,4 ± 1,5	4,4 (4,3–4,5)	2,6–6,4	
2	2	4,7 ± 0,1	4,7 (4,6–4,8)	4,6–4,8	
3	8	4,9 ± 0,9	5,1 (4,9–5,4)	2,9–5,6	
4	9	5,3 ± 1,5	6,3 (4,1–7,3)	3,8–7,8	
≥ 5	18	5,6 ± 1,8	6,1 (3,2–5,6)	2,1–8,8	
Всего	93	4,5 ± 1,8	4,4 (3,2–5,6)	0,6–8,8	

ны пороговые значения параметров первичной опухоли, позволяющие с высокой вероятностью (специфичность 95 %) исключить наличие метастазов: ширина < 2,8 см, протяженность < 2,9 см, толщина < 2,4 см, объем < 6,5 см³. Количество больных РШМ без метастазов с шириной опухоли < 2,8 см составило 31,4 %, с протяженностью < 2,9 см – 27,5 %, с толщиной < 2,4 см – 41,2 % и с объемом < 6,5 см³ – 24 %. Таким образом, при выявлении пациенток с минимальным риском метастазов в ЛУ по размерам опухоли, оцениваемым по ультразвуковому исследованию, наиболее ценным параметром оказывается толщина опухоли (21 из 51 наблюдения), тогда как другие размеры привносят дополнительно от 1 до 5 наблюдений, и поэтому эти условия позволяют надежно отделить каждую вторую (26 (50,9 %) из 51) пациентку без метастазов.

Одной из поставленных перед нами задач являлось выявление зависимости между размерами опухоли шейки матки (ширина, протяженность, толщина и объем опухоли) и количеством определяемых патологически измененных ЛУ. Больные были распределены на 6 групп: 0-я группа – 51 (54,8 %) пациентка – метастазы не определялись, 1-я группа – 5 (5,4 %) – выявлен 1 ЛУ,

2-я группа – 2 (2,2 %) – определялось 2 ЛУ, 3-я группа – 8 (8,6 %) – визуализировалось 3 ЛУ, 4-я группа – 9 (9,6 %) – 4 ЛУ и 5-я группа – 18 (19,4 %) – более 5 ЛУ и конгломераты ЛУ.

Регрессионный анализ показал, что из рассмотренных параметров опухоли количество метастазов наибольшим образом отражает именно протяженность опухоли ($\beta = 0,5$; $p < 0,05$).

Средние значения размеров опухоли в группе больных РШМ с отсутствием метастазов по сравнению с пациентками с 5 и более метастазами увеличились в 1,5 раза: протяженность опухоли – с 3,7 до 5,6 см; ширина – с 3,8 до 5,8 см; толщина – с 2,7 до 4,2 см. (табл. 7–9, рис. 15–17). Объем опухоли в этих группах увеличивался по медиане в 4,3 раза – с 14,9 до 63,5 см³ соответственно (см. табл. 9, рис. 18). Таким образом, показано, что с увеличением размеров опухоли шейки матки достоверно возрастает количество метастатически измененных ЛУ ($p = 0,005$).

Корреляционная зависимость между размерами опухоли и количеством метастазов в подвздошных ЛУ была достоверной: для ширины опухоли – $r = 0,5$; $p < 0,05$; для протяженности опухоли – $r = 0,5$; $p < 0,05$;

Таблица 9. Зависимость между толщиной опухоли и количеством метастазов в подздошных ЛУ

Количество метастазов	Количество больных	Статистические показатели толщины опухоли (см)			
		$M \pm \sigma$	медиана, кватили	пределы	<i>p</i>
0	51	2,7 ± 1,4	2,5 (1,7–3,0)	0,5–6,1	0–5 < 0,001
1	5	3,2 ± 1,2	2,8 (2,5–4,0)	2,0–4,9	
2	2	4,0 ± 0,8	4,0 (3,2–4,7)	3,2–4,7	
3	8	3,6 ± 0,8	3,9 (2,9–4,2)	2,5–4,6	
4	9	4,4 ± 1,3	4,3 (3,6–4,7)	2,7–7,0	
≥ 5	18	4,2 ± 1,4	4,3 (3,2–4,9)	0,9–6,5	
Всего	93	3,3 ± 1,5	3,0 (2,4–4,3)	0,5–7,0	

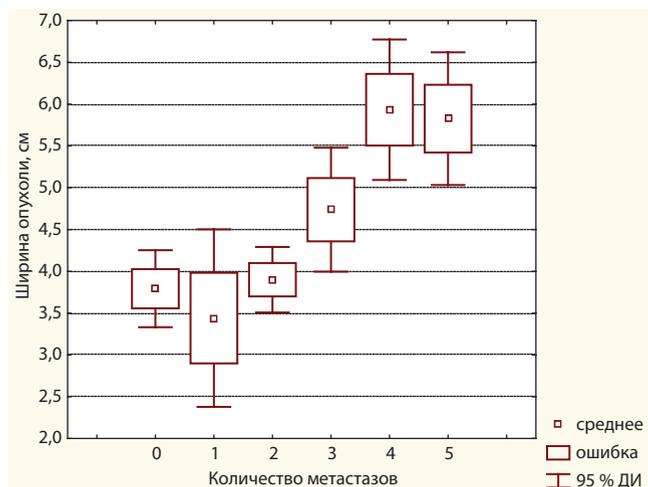


Рис. 15. Зависимость между шириной опухоли и количеством метастазов в подздошных ЛУ

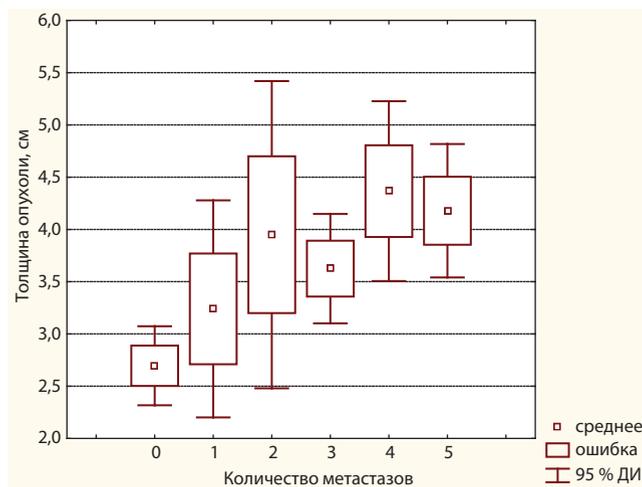


Рис. 17. Зависимость между толщиной опухоли и количеством метастазов в подздошных ЛУ

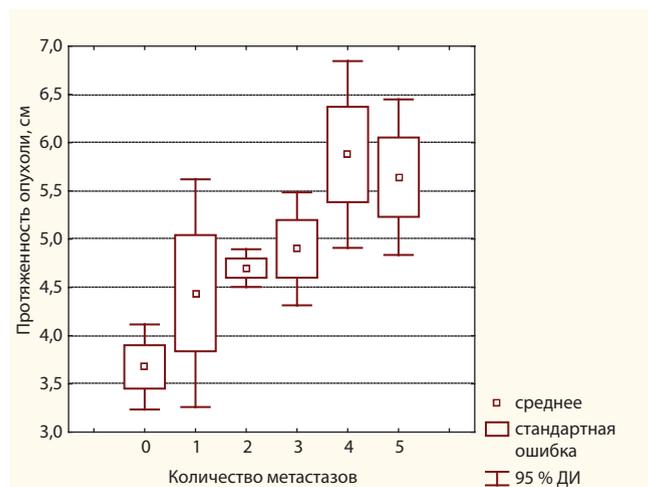


Рис. 16. Зависимость между протяженностью опухоли и количеством метастазов в подздошных ЛУ

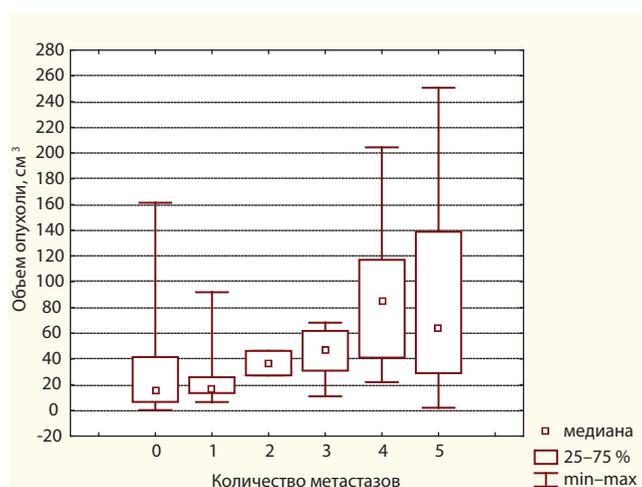


Рис. 18. Зависимость между объемом опухоли и количеством метастазов в подздошных ЛУ

Таблица 10. Зависимость между объемом опухоли и количеством метастазов в подвздошных ЛУ

Количество метастазов	Количество больных	Статистические показатели объема опухоли (см ³)		
		медиана, квартили	пределы	<i>p</i>
0	51	14,9 (6,6–41,5)	0,3–161	0–5 < 0,002
1	5	17,3 (13,5–25,8)	6,5–91,9	
2	2	36,8 (27,2–46,3)	27,2–46,3	
3	8	46,9 (30,8–61,8)	11,0–68,2	
4	9	85,3 (41–117)	22,0–205	
≥ 5	18	63,5 (29–139)	2,1–251	
<i>Всего</i>	<i>93</i>	<i>30,9 (12–85,3)</i>	<i>0,3–251</i>	

для толщины опухоли – $r = 0,46$; $p < 0,05$; и наименьшей для объема опухоли – $r = 0,41$; $p < 0,05$.

Обсуждение

По данным различных авторов, 5-летняя выживаемость больных РШМ IB1 стадии без метастазов в регионарных ЛУ при хирургическом, лучевом и комбинированном лечении одинакова и составляет от 85 до 95 %. Определяющим фактором прогноза у операбельных больных РШМ IB–IIA стадий является метастатическое поражение регионарных ЛУ. Пятилетняя выживаемость снижается на 50 % при поражении ЛУ таза и не превышает 25 % при метастазах в поясничные ЛУ. При двусторонних множественных метастазах риск регионарного рецидива РШМ в 2 раза выше, чем у больных с 1–3 метастазами, локализованными в ЛУ таза с одной стороны [1, 9–11]. Размер опухоли, как и метастазы в ЛУ, является важным прогностическим фактором для оперированных больных РШМ IB–IIV стадий. По данным Y. Matsuura et al. [12], 5-летняя выживаемость при объеме опухоли не более 3,0 см³ составила 96 %, при объеме опухоли более 3,0 см³ – 63 %, а большой размер опухоли (> 4,0 см) коррелирует с более частыми метастазами в ЛУ и значительным снижением выживаемости. Таким образом, учитывая вышеизложенное, очевидна необходимость своевременного выявления метастазов в забрюшинных ЛУ для правильного планирования лечения РШМ.

По нашим данным, ультразвуковое исследование обладает высокой диагностической информативностью: чувствительность – 90,4 % (95 % ДИ 7,7–97,3), специфичность – 95,2 % (95 % ДИ 63,2–89,7), точность – 83,9 % (95 % ДИ 74,8–90,7). Прогностичность положительного результата составила 77,6 % (95 % ДИ 63,4–88,2), отрицательного результата – 90,9 % (95 % ДИ 76,3–97,2).

УЗТ позволяет определить локализацию, размеры, количество патологически измененных забрюшинных

ЛУ, что важно для планирования лечения. По нашим данным, наименьший размер метастатически измененных ЛУ составил 0,5 см в диаметре, при этом характеризовался округлой формой, отражениями пониженной интенсивности (подтверждено результатами морфологического исследования). Некоторые авторы [13] считают, что увеличение диаметра ЛУ, определяемого при ультразвуковом исследовании, более 1,0 см является основным критерием, который предполагает наличие метастазов. В нашем исследовании у 12 (23,5 %) больных выявлены ЛУ диаметром до 1,5 см с признаками гиперплазии (подтверждено гистологически). В связи с этим возможно предположить, что размеры выявленных подвздошных ЛУ не являются четким критерием метастазирования. Необходимо также обращать внимание на их форму и структуру.

По литературным данным, такие диагностические тесты, как МРТ, РКТ, позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография, являются эффективными при определении метастазов в забрюшинных ЛУ при РШМ. Так, чувствительность и специфичность МРТ для выявления метастазов в ЛУ таза при РШМ, по данным H.J. Choi et al. [14], составляют в среднем 52 и 87 % соответственно, по данным W. Park et al. [15] – 49 и 93 % соответственно. Причем одним из основных критериев метастатического поражения тазовых ЛУ является увеличение размеров > 1,0 см по короткой оси [13, 14]. A.G. Rockall et al. [16] используют дополнительный критерий для округлых ЛУ диаметром > 0,8 см. С.А. Хоружик и соавт. [17] показывают относительно низкую чувствительность метода без использования контрастных веществ – 44,4 %, по их данным, средний размер метастатически измененных ЛУ таза составляет 2,2 см, а неизмененных ЛУ – 0,8 см. При диаметре < 1,0 см разница в размерах ЛУ с обеих сторон не является надежным критерием. Достаточно низкая чувствительность объясняется тем, что используемый критерий

размера не является специфичным; нередко встречаются микрометастазы, при которых размер ЛУ остается нормальным, кроме того, увеличение ЛУ может носить реактивный характер. Использование контрастных веществ, избирательно накапливающихся в нормальных, но не в метастатически измененных ЛУ, позволяет улучшить показатели диагностической информативности до 100 и 94 % [16].

Выводы

1. По нашим данным, УЗТ является высокоинформативным методом диагностики в определении метастазов в забрюшинных ЛУ: чувствительность составляет 90,4 % (95 % ДИ 7,7–97,3), специфичность – 95,2 % (95 % ДИ 63,2–89,7), точность – 83,9 % (95 % ДИ 74,8–90,7). Прогностичность положительного результата составила 77,6 % (95 % ДИ 63,4–88,2), отрицательного результата – 90,9 % (95 % ДИ 76,3–97,2).

2. В 24,7 % наблюдений при РШМ выявлены подвздошные ЛУ с реактивными изменениями.

3. В 4,3 % наблюдений при наличии микрометастазов РШМ ультразвуковых признаков метастатического поражения подвздошных ЛУ не выявлено.

4. Достоверно доказано, что с увеличением размеров опухоли возрастает количество метастатически измененных регионарных ЛУ. Корреляционная зависимость между размерами опухоли и количеством метастазов в подвздошных ЛУ была достоверной.

5. Определены пороговые значения параметров опухоли шейки матки, при которых с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью можно предположить наличие метастазов в подвздошных ЛУ.

6. Достоверно доказано, что риск метастатического поражения ЛУ в 4,1 раза выше при одновременном превышении 2 и более пороговых значений параметров опухоли шейки матки.

7. Определены пороговые значения параметров первичной опухоли шейки матки, позволяющие с высокой вероятностью исключить наличие метастазов в регионарных ЛУ, причем толщина явилась наиболее значимым из всех размеров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лекции по онкогинекологии. Под ред. М.И. Давыдова, В.В. Кузнецова, В.М. Нечушкиной. М.: МЕДпресс-информ, 2009. С. 199–225.
2. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы. Онкогинекология 2012;1:18–23.
3. Наука практическому врачу. Лекции по онкогинекологии. Под ред. В.В. Кузнецова, В.А. Хайленко. М.: ООО «ЛЮКС ПРИНТ», 2009. С. 33–6.
4. Важнин А.В., Жаров А.В., Шимоткин И.Г. Актуальные вопросы клинической онкологии. М.: ООО Фирма «СТРОМ», 2010. С. 6–33.
5. Морхов К.Ю., Кузнецов В.В., Лебедев А.И. и др. Современные подходы к лечению рака шейки матки. Онкогинекология 2005;1:16–20.
6. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2002. С. 195–229.
7. Гончарук И.В., Воробьева Л.И., Неспрядько С.В., Пузырная И.Н. Ретроспективный анализ больных с рецидивами и метастазами рака шейки матки. Сборник материалов VII Съезда онкологов России. М., 2009. Т. 2.
8. Калабанова Е.А. Особенности клинического течения и прогноза метастазов рака шейки матки. Дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2011.
9. Inoue T., Morita K. The prognostic significance of number of positive nodes in cervical carcinoma stages IB, IIA and IIB. Cancer 1990;65(9):1923–7.
10. Nogushi H., Shiozawa I., Sakai Y. et al. Pelvic lymph node metastasi of uterine cervical cancer. Gynecol Oncol 1987;27(2):150–8.
11. Kodama J., Seki N., Ojima Y. et al. Prognostic factors in node-positive patients with stage IB–IIB cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. J Gynaecol Obstet 2006;93(2):130–5.
12. Matsuura Y., Kawagoe T., Toki N. et al. Long-standing complications after treatment for cancer of the uterine cervix—clinical significance of medical examination at 5 years after treatment. Int J Gynecol Cancer 2006;16(1):294–7.
13. Дигай Л.К., Шаназаров Н.А. Васьковская О.В., Асабаева Р.И. Сравнительный анализ методов УЗИ и МРТ исследования в первичной диагностике рака шейки матки. Совр пробл науки и обр 2013;1.
14. Choi H.J., Roh J.W., Seo S.S. et al. Comparison of the accuracy of magnetic resonance imaging and positron emission tomography computed tomography in the presurgical detection of lymph node metastases in patients with uterine cervical carcinoma: a prospective study. Cancer 2006;106(4):914–22.
15. Park W., Park Y.J., Huh S.J. et al. The usefulness of MRI and PET imaging for the detection of parametrial involvement and lymph node metastasis in patients with cervical cancer. Jpn J Clin Oncol 2005;35(5):260–4.
16. Rockall A.G., Sohaib S.A., Harisinghani M.G. et al. Diagnostic performance of nanoparticle-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of lymph node metastases in patients with endometrial and cervical cancer. J Clin Oncol 2005;23(12):2813–21.
17. Хоружик С.А., Косенко И.А., Матылевич О.П. и др. Возможности магнитно-резонансной томографии в стадировании рака шейки матки и оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии. Онкологический журнал 2010;4(1):54–60.