



*Д.А. Воронцов¹, П.В. Криворотко², Н.Д. Гладкова³,
 Т.Т. Табагуа², А.А. Советский⁴, Е.Л. Бедерина³, М.А. Сироткина³, А.Ю. Воронцов¹,
 С.В. Гамаюнов¹, В.Ю. Зайцев⁴, Е.В. Губарькова³*

Компрессионная оптическая когерентная эластография для оценки статуса лимфатических узлов при ранних стадиях рака молочной железы

¹ГБУЗ НО «НОКОД», г. Нижний Новгород
²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
³ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, г. Нижний Новгород
⁴ИПФ РАН, г. Нижний Новгород

*D.A. Vorontsov¹, P.V. Krivorotko², N.D. Gladkova³, T.T. Tabagua², A.A. Sovetsky⁴,
 E.L. Bederina³, M.A. Sirotkina³, A.Yu. Vorontsov¹, S.V. Gamayunov¹, V.Yu. Zaitsev⁴,
 E.V. Gubarkova³*

Compression Optical Coherence Elastography for Assessing Lymph Node Status in Early Breast Cancer

¹Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center, Nizhny Novgorod, the Russian Federation
²N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation
³Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, the Russian Federation
⁴Institute of Applied Physics of the RAS, Nizhny Novgorod, the Russian Federation

Введение. Оценка состояния лимфатических узлов является важным фактором для определения стадии заболевания и выбора оптимальной тактики лечения при раке молочной железы. В настоящее время остается потребность в применении новых высокоразрешающих методов визуализации, позволяющих интраоперационно оценивать статус лимфатических узлов, удаление которых будет достоверно определять степень распространения опухолевого процесса в регионарных лимфатических коллекторах без лимфаденэктомии. Таким методом может стать компрессионная оптическая когерентная эластография, способная оценивать упругие свойства биологических тканей, которые значительно изменяются при метастатическом поражении лимфатических узлов.

Цель. Изучить с помощью метода компрессионной оптической когерентной эластографии линейные (жесткость) и нелинейные упругие свойства лимфатических узлов при наличии или отсутствии в них метастазов рака молочной железы.

Материалы и методы. Всего было исследовано 27 послеоперационных сигнальных и аксиллярных лимфатических узлов у 24 пациентов с верифицированным раком молочной железы с клинической стадией T1-2N0M0. В исследовании использовался спектральный мультимодальный прибор для оптической когерентной томографии («БиоМедТех», г. Нижний Новгород), который обеспечивает выполнение компрессионной оптической когерентной эластографии с вычислением абсолютных значений жесткости (модуля Юнга в кПа) и параметра упругой нелинейности ткани. Верификацию полученных при оптической когерентной томографии данных проводили с помощью стандартного гистологического исследования и все лимфатические узлы были разделены на четыре группы: нормальные (неактив-

Introduction. Evaluating the status of lymph nodes (LNs) is a crucial factor in determining disease stage and selecting optimal treatment strategies for breast cancer (BC). Currently, there is a need for new high-resolution imaging methods that allow intraoperative assessment of LNs status. This assessment can reliably determine the extent of tumor spread in regional LNs without lymphadenectomy. One such method is compression optical coherence elastography (C-OCE), capable of assessing the elastic properties of biological tissues, which significantly change in metastatic LNs.

Aim. To investigate linear (stiffness) and nonlinear elastic properties of LNs using C-OCE with and without BC metastases.

Materials and methods. A total of 27 postoperative sentinel and axillary LNs from 24 patients with verified stage T1-2N0M0 BC were examined. A spectral multimodal optical coherence tomography (OCT) device was used in the study (BioMedTech LLC, Nizhny Novgorod). This device facilitated the execution of C-OCE, enabling the calculation of absolute stiffness values (Young's modulus, kPa) and the nonlinear elastic parameters of the tissue. Verification of OCT data was performed through standard histological analysis. LNs were classified into four groups: normal (inactive) (n = 6), reactive with follicular hyperplasia (n = 7), reactive with sinus histiocytosis (n = 8), and metastatic (n = 6).

ные) ($n = 6$), реактивные с фолликулярной гиперплазией ($n = 7$), реактивные с синусовым гистиоцитозом ($n = 8$) и метастатические ($n = 6$).

Результаты. В результате было установлено, что нормальные лимфатические узлы на изображениях компрессионной оптической когерентной эластографии характеризуются самыми низкими значениями жесткости в области коры с сохраненными лимфоидными фолликулами (< 200 кПа). Реактивные лимфатические узлы с фолликулярной гиперплазией демонстрируют умеренное повышение жесткости ($200\text{--}300$ кПа) в области коры и более выраженное увеличение жесткости ($400\text{--}600$ кПа) в областях синусового гистиоцитоза. Метастатические лимфатические узлы характеризуются самыми высокими значениями жесткости (> 600 кПа). Взаимодополняющая оценка линейных и нелинейных упругих параметров ткани позволило с высокой статистической значимостью ($p < 0,001$) дифференцировать все четыре основных состояния лимфатических узлов.

Выводы. Компрессионная оптическая когерентная эластография позволяет дифференцировать нормальные, реактивные и метастатические лимфатические узлы. Метод демонстрирует высокий потенциал для быстрой интраоперационной оценки статуса лимфатических узлов в реальном времени и сохранения непораженных лимфоузлов.

Ключевые слова: компрессионная оптическая когерентная эластография; жесткость (модуль Юнга); нелинейные упругие свойства; лимфатические узлы; рак молочной железы; метастазы

Для цитирования: Воронцов Д.А., Криворотко П.В., Гладкова Н.Д., Табагуа Т.Т., Советский А.А., Бедерина Е.Л., Сироткина М.А., Воронцов А.Ю., Гамаюнов С.В., Зайцев В.Ю., Губарькова Е.В. Компрессионная оптическая когерентная эластография для оценки статуса лимфатических узлов при ранних стадиях рака молочной железы. Вопросы онкологии. 2023;69(5):885–896. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-885-896

✉ Контакты: Губарькова Екатерина Владимировна, kgybarkova@mail.ru

Введение

В настоящее время, использование биопсии сигнального лимфатического узла (СЛУ) стало важным инструментом определения степени распространенности опухолевого процесса и выбора оптимальной тактики лечения у больных раком молочной железы (РМЖ) [1, 2]. Это привело к снижению необходимости проведения радикальной подмышечной лимфаденэктомии и, соответственно, уменьшению частоты сопутствующих осложнений (таких как лимфедема, нарушение чувствительности верхних конечностей, косметические дефекты). В настоящее время предоперационная инъекция коллоидным радиофармпрепаратом меченым $^{99\text{Tc}}$ вблизи места первичной опухоли является «золотым стандартом» для дальнейшего интраоперационного поиска СЛУ у больных РМЖ [3]. Однако использование радиофармпрепаратов имеет определенные недостатки, такие как побочные эффекты для пациентов и возможные ложноотрицательные результаты [4, 5]. Последние связаны с тем, что только часть радиофармпрепарата поглощается в истинных СЛУ, тогда как

Results. The study revealed that normal LNs in C-OCE images are characterized by the lowest stiffness values in the cortical area with preserved lymphoid follicles (< 200 kPa). Reactive LNs with follicular hyperplasia demonstrate moderate stiffness increase ($200\text{--}300$ kPa) in the cortex area and more pronounced stiffness elevation ($400\text{--}600$ kPa) in the areas of sinus histiocytosis. Metastatic LNs feature the highest stiffness values (> 600 kPa). Complementary evaluation of linear and nonlinear tissue elastic parameters allowed for a highly statistically significant differentiation ($p < 0.001$) of all four main LNs conditions.

Conclusions. C-OCE enables differentiation of normal, reactive, and metastatic LNs. The method demonstrates high potential for rapid real-time intraoperative assessment of LNs status and preservation of intact LNs.

Keywords: compression optical coherence elastography (C-OCE); stiffness (Young's modulus); nonlinear elastic properties; lymph nodes; breast cancer; metastasis

For citation: Vorontsov DA, Krivorotko PV, Gladkova ND, Tabagua TT, Sovetsky AA, Bederina EL, Sirotkina MA, Vorontsov AY, Gamayunov SV, Zaitsev VYu, Gubarkova EV. Compression optical coherence elastography for assessing lymph node status in early breast cancer. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(5):885–896. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-885-896

другая часть распространяется дальше и накапливается в следующей группе лимфатических узлов, которые являются узлами второго и более высокого порядков. Кроме того, было показано, что лишь 42 % СЛУ содержат метастазы [6], что указывает на то, что в остальных случаях удаляются лимфоузлы без опухолевых клеток. Следовательно, быстрая и надежная интраоперационная оценка СЛУ важна для определения статуса лимфатических узлов (т. е. наличия или отсутствия в них опухолевых клеток) в реальном времени.

Применимо использование нескольких интраоперационных методов диагностики, включая цитологическое исследование, анализ замороженных срезов и спектральную визуализацию для выявления метастазов в СЛУ при РМЖ. Все эти методы требуют хирургического иссечения лимфоузлов, что приводит к разрушению структурной целостности лимфатического узла и соответствующих лимфоидных структур. Были исследованы альтернативные оптические методы, позволяющие уменьшить количество удаленных лимфоузлов и свести к минимуму повреждение не пораженных метастазами узлов. Это методы

флуоресцентной визуализации [7, 8], спектроскопия упругого рассеяния [9] и оптическая когерентная томография (ОКТ) [10].

ОКТ, использующая излучение в ближнем инфракрасном диапазоне, является минимально инвазивным методом исследования приповерхностной внутренней структуры биологических тканей в реальном времени, без использования дополнительных красителей, без нарушения целостности тканей, визуализируя их структурные и функциональные особенности на глубину нескольких миллиметров, обеспечивает высокое пространственное разрешение порядка единиц микрометров [11]. Были предложены различные подходы к анализу ОКТ-сигнала, в т. ч. различные методы машинного обучения для автоматической классификации тканей молочной железы [12]. Дальнейшее увеличение возможностей ОКТ реализовано в различных функциональных расширениях этого метода. В частности, было предложено [13] применить к ОКТ эластографические принципы ультразвука. В последние десятилетия продемонстрировано, что визуализация различий в упругих свойствах между доброкачественными и злокачественными тканями значительно повышает информативность стандартного ультразвукового исследования (УЗИ) [14]. УЗИ-эластография стала одним из наиболее перспективных методов ранней диагностики РМЖ [15], а также для оценки метастатического поражения лимфатических узлов [16, 17].

Аналогичным образом, компрессионная оптическая когерентная эластография (К-ОКЭ) стала одной из основных тенденций в развитии ОКТ для интраоперационного поиска границ резекции РМЖ [18, 19]. Недавние исследования продемонстрировали потенциал К-ОКЭ для визуализации микроархитектуры лимфатических узлов на основе оценки локальных изменений в деформации ткани [20].

В данной статье мы впервые демонстрируем применение К-ОКЭ для оценки как линейных (жесткости), так и нелинейных упругих свойств непораженных и пораженных метастазами лимфатических узлов с целью определения их статуса у больных РМЖ. Это может предоставить хирургу-онкологу ценную интраоперационную информацию в режиме реального времени о степени распространения опухолевого процесса в регионарных лимфатических коллекторах без лимфаденэктомии.

Материалы и методы

Подготовка образцов и гистологическое исследование. Пациентки, включенные в это исследование, имели ранее гистологически подтвержденный РМЖ с клинической стадией cT1-2N0M0; IA-IIA, и им была запланирована радикальная органосохраняющая операция (ОСО) или ампута-

ция молочной железы с биопсией СЛУ. У всех больных интраоперационно была выполнена лимфосцинтиграфия после инъекции радиофармпрепарата (технеций-99m).

Методом ОКТ и К-ОКЭ было исследовано 27 удаленных лимфатических узлов у 24 пациентов в возрасте 54–73 лет. Все исследуемые лимфоузлы накопили радиофармпрепарат, что было доказано с использованием интраоперационного гамма-детектора RadPointer-Gamma. В каждом случае были проанализированы по 3–4 структурных ОКТ и К-ОКЭ изображений в зависимости от размера лимфатического узла. Всего было получено и проанализировано 80 К-ОКЭ и 80 структурных ОКТ изображений.

После проведения ОКТ исследования лимфатические узлы фиксировали в формалине и отправляли на стандартную гистопатологическую обработку с окраской гематоксилином и эозином. Гистологические образцы исследовали с помощью системы визуализации EVOS M7000 (Thermo Fisher Scientific Inc., Уолтем, Массачусетс, США) в проходящем свете. По результату гистологического исследования лимфатические узлы были разделены на четыре группы: нормальные (неактивные) ($n = 6$), реактивные с фолликулярной гиперплазией ($n = 7$), реактивные с синусовым гистиоцитозом ($n = 8$) и метастатические ($n = 6$).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Нижегородского онкологического диспансера (протокол № 12 от 23 декабря 2021 г., г. Нижний Новгород, Россия). Все пациенты, включенные в исследование, дали письменное информированное согласие.

Мультимодальный ОКТ прибор и получение К-ОКЭ-изображений. Исследование лимфатических узлов проведено на спектральном мультимодальном ОКТ приборе (ОКТ 1300-E, ООО «БиоМедТех», г. Нижний Новгород) с центральной длиной волны 1,31 мкм, разрешением по глубине ~ 15 мкм, поперечным разрешением ~ 20 мкм и глубиной сканирования ~ 1,7 мм (рис. 1 (а)). Прибор позволяет получать структурные и эластографические ОКТ-изображения в режиме реального времени размером $4,0 \times 4,0 \times 1,7$ мм за 26 сек. Прибор оснащён стерилизуемым торцевым ОКТ-зондом с внешним диаметром объектива 10 мм (рис. 1 (а)), который подводится к исследуемой поверхности ткани контактно. Из трехмерного набора данных одновременно в режиме реального времени получают два типа изображений (структурные ОКТ и К-ОКЭ изображения) с одного участка ткани.

Методом компрессионной фазово-чувствительной ОКЭ были изучены линейные и нелинейные упругие свойства лимфатических узлов на основе визуализации деформаций (рис. 1 (г)), создаваемых в ткани прижатием ОКТ-зонда и оценки градиента межкадровой вариации фазы ОКТ-сигнала между соседними В-сканами (рис. 1 (в)). Пространственное разрешение ОКЭ-изображений в 4 раза ниже, чем на структурных ОКТ-сканах, показывающих уровень обратного рассеяния, т. е. составляет ~ 30–50 мкм в обоих направлениях. Физические основы и детали получения К-ОКЭ-изображений подробно описаны в публикациях [21, 22]. Для количественной оценки абсолютных значений жесткости (модуля Юнга в кПа) при исследовании лимфатической ткани методом К-ОКЭ использовали тонкий полупрозрачный калибровочный силиконовый слой, обладающий линейно-упругими свойствами с предварительно откалиброванной жесткостью (~ 100 кПа в данном исследовании), который помещается на поверхность исследуемой ткани. При этом известно, что опухолевые ткани обладают выраженными нелинейными упругими свойствами, т. е. модуль Юнга ткани существенно зависит от приложенного давления/напряжения и деформации ткани [23, 24]. Поэтому, используя метод К-ОКЭ [23], мы использовали стандартизированное давление для количественной оценки жесткости

ткани ~ 4 кПа, а для оценки параметра нелинейности ткани ~ 0,5 кПа. Полученные изображения К-ОКЭ лимфатических узлов представлены в виде кодированных цветом карт жесткости (в диапазоне от нескольких единиц кПа до 1000 кПа), где более жесткие области (имеющие меньшую деформацию) показаны синим цветом, а более мягкие области (где деформация больше), показаны красным цветом (рис. 1 (д)). Диапазон значений жесткости для эластографических карт был подобран так, чтобы цвета наилучшим образом отображали разные типы ткани лимфатических узлов.

Анализ структурных ОКТ- и ОКЭ-изображений лимфатических узлов. Для дифференциации пораженных и непораженных метастазами лимфатических узлов использовалась как визуальная оценка структурных ОКТ-изображений, так и количественная оценка К-ОКЭ изображений. ОКТ-исследование проводилось через неповрежденную наружную капсулу лимфатического узла без нарушения структурной целостности образца ткани. Для каждого лимфоузла была получена серия К-ОКЭ изображений, ориентированных ортогонально длинной оси узла и расположенных на расстоянии 1 мм друг от друга. Затем после предварительной оценки качества, для каждого лимфатического узла были отобраны наиболее репрезентативные структурные ОКТ и К-ОКЭ-изображения без артефактов для детального анализа. Количество проанализированных изображений зависело от размера лимфоузла — чем больше узел, тем большее количество было получено для полной его оценки. Общее время ОКТ сканирования одного образца лимфатического узла размером 0,5–1 см составило 2–3 мин. в зависимости от количества снимаемых изображений. Структурные ОКТ-изображения оценивались на основе уровня и распределения ОКТ-сигнала в корковом и мозговом веществе, чтобы оценить возможность обнаружения границы между капсулой и корой узлов.

На К-ОКЭ изображениях были оценены средние и медианные значения жесткости (модуль Юнга E , кПа) и параметр нелинейности (β) в области коры для четырех основных типов узлов, отмеченных выше. Параметр нелинейности характеризует наклон зависимости жесткости от напряжения/давления и зависит от микроструктурных особенностей тканей [24]. Параметр нелинейности (β) является безразмерной величиной и подробно описан в работе [24]. Так для разных типов тканей модули Юнга могут совпадать, тогда как параметры нелинейности могут заметно отличаться, и наоборот. Максимальный контраст между компонентами ткани на К-ОКЭ-изображениях может достигаться для различных уровней давления, потому их значения следует оптимизировать для получения наиболее четкой дифференциальной диагностики типов/состояний тканей. Для количественной оценки упругих свойств лимфоузлов область интереса выбралась вручную в корковом слое с точным сопоставлением с данными гистологического исследования. Характерный размер области интереса составлял 300×1500 мкм для всех образцов лимфоузлов (рис. 2–5).

Статистический анализ. Для численной оценки результатов количественной обработки К-ОКЭ изображений использовались средние и медианные значения жесткости (E) и параметра нелинейности (β). Результаты были выражены как $Me [Q1; Q3]$, где Me — медиана анализируемого параметра, а $[Q1; Q3]$ — значения 25-го и 75-го процентилей соответственно. Поскольку это исследование включает сравнение нескольких групп, был выбран U -критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Расчеты проводились с использованием статистического программного обеспечения Prism 8.0.2 (GraphPad Software, Сан-Диего, Калифорния).

Результаты

Представлены репрезентативные структурные ОКТ и К-ОКЭ изображения для нормальных (рис. 2), реактивных (рис. 3 и 4) и метастатических (рис. 5) сигнальных и аксиллярных лимфатических узлов с соответствующими гистологическими изображениями. Все они демонстрируют значительно различающееся распределение значений жесткости (выражено в кПа). В более широком диапазоне приложенного напряжения/давления соответствующие усредненные нелинейные кривые зависимостей напряжение-деформация и жесткости от напряжения для этих типов лимфатических узлов показаны на рис. 6.

Нормальные (неактивные) лимфатические узлы на гистологическом изображении характеризуются тонкой фиброзной капсулой (граница между лимфоидной тканью и окружающей жировой тканью) с интактными трабекулами, разделяющими кортикальные фолликулы (рис. 2 (б)). Структурные ОКТ-изображения нормального лимфатического узла четко визуализируют границу фиброзной капсулы между жировой тканью и кортикальными фолликулами (рис. 2 (в)). Фиброзная капсула демонстрирует более высокий уровень обратного рассеяния по сравнению с корковым слоем, в то время как окружающая жировая ткань имеет низкий сигнал рассеивания с характерной «сотовой» структурой (рис. 2 (в)). Эти наблюдения согласуются с более ранними результатами применения ОКТ для оценки структуры лимфатического узла [10]. Соответствующее изображение К-ОКЭ (рис. 2 (г)) показывает в основном низкие значения жесткости в области коры с проникающими полосами повышенной жесткости. Показано, что жировая ткань имеет самые низкие значения жесткости ($E \sim 20$ – 100 кПа), фиброзная капсула и трабекулы, разделяющие фолликулы, выглядят довольно жесткими ($E \sim 600$ – 800 кПа), кортикальные фолликулы визуализируются как области овальной формы со средними промежуточными значениями жесткости ($E \sim 150$ – 200 кПа). Следует отметить, что К-ОКЭ изображения по сравнению со структурными ОКТ изображениями обеспечивают более высокий контраст морфологических структур лимфатического узла.

Реактивные лимфатические узлы гистологически характеризуются нарушением нормальной структуры (отсутствие четко видимых фолликулов и трабекул, см. рис. 3 (б) и 4 (б)). Вместо этого отчетливо видна реактивная фолликулярная гиперплазия (рис. 3 (б)), а также участки синусового гистиоцитоза в центральной области узла (рис. 4 (б)). Синусовый гистиоцитоз — широко распространенная неспецифическая реакция лимфоидной ткани, которая часто

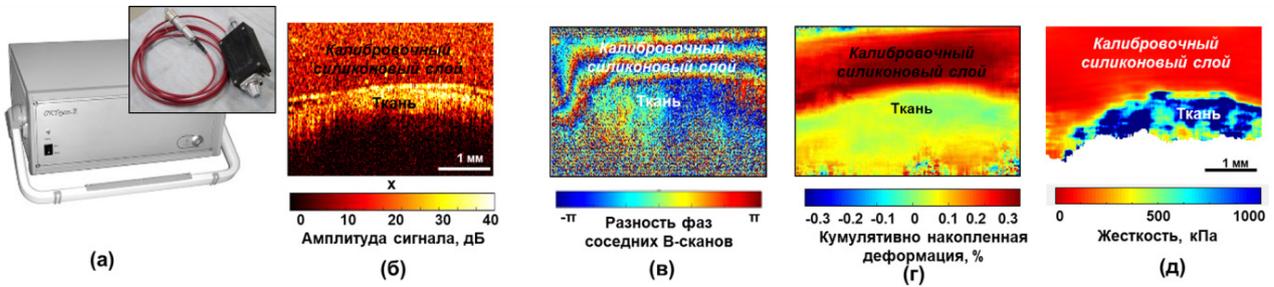


Рис. 1. Спектральный мультимодальный ОКТ прибор с получением структурных и эластографических ОКТ изображений. (а) — ОКТ-прибор с торцевым ОКТ-зондом; (б) — В-скан структурного ОКТ-изображения лимфатического узла с калибровочным слабо рассеивающим слоем силикона на поверхности; (в) — карта изменения разности фаз между соседними В-сканами; (г) — карта визуализации кумулятивно накопленной деформации ткани; (д) — К-ОКЭ-изображение лимфатического узла с мягким калибровочным слоем силикона на поверхности

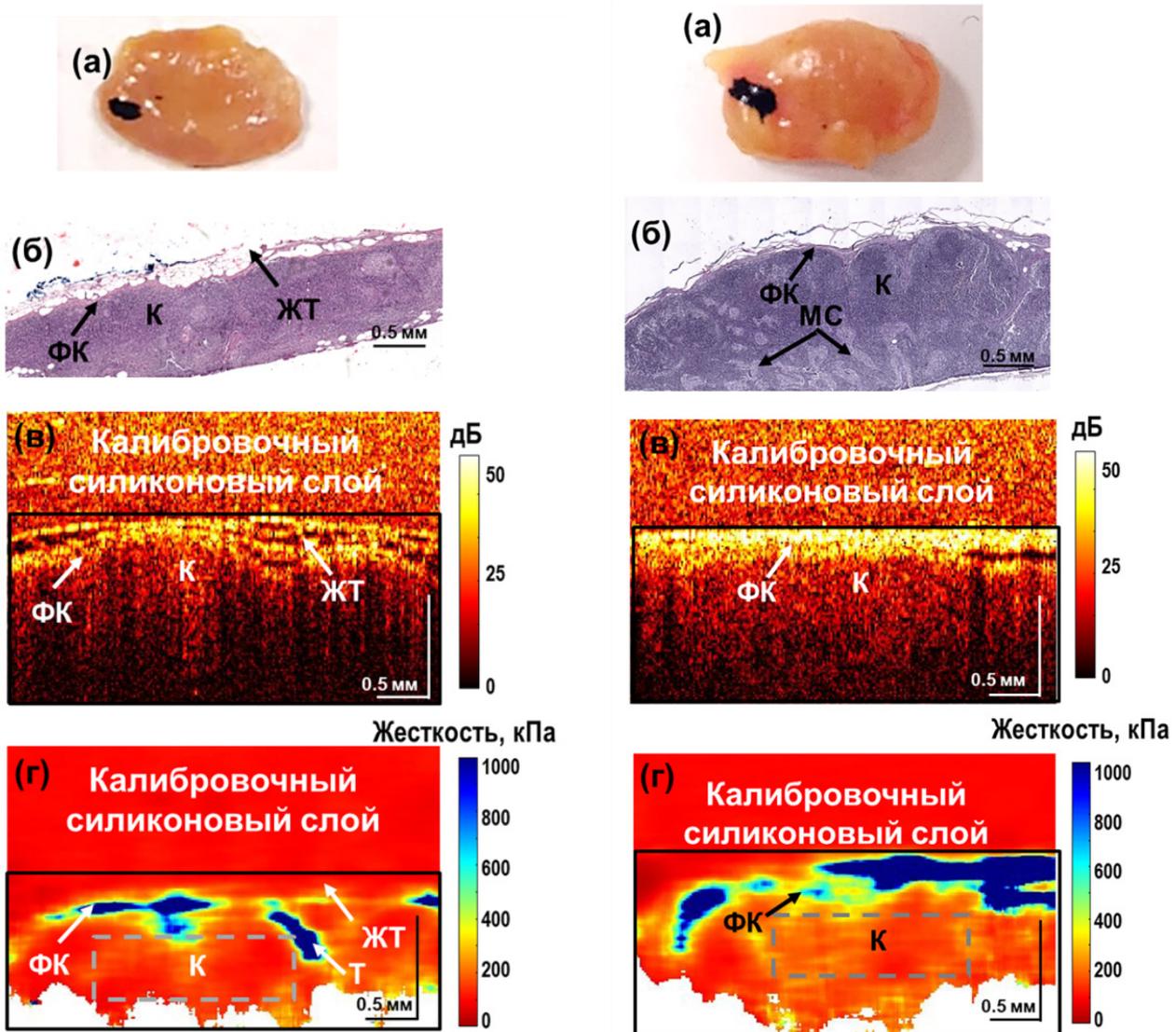


Рис. 2. Нормальный (неактивный) аксиллярный лимфатический узел, полученный от пациентки К., 61 год, рак левой молочной железы с T2N0M0G2 (II A), люминальный В-тип (HER-2-негативный). Выполнена ОСО на молочной железе с биопсией СЛУ. Цифровая фотография исеченного образца лимфатического узла (а); гистологическое изображение (б); структурное ОКТ (в) и К-ОКЭ (г) изображения. Сокращения: ЖТ — жировая ткань, ФК — фиброзная капсула, К — кортикальные фолликулы, Т — трабекулы. Черный прямоугольник (на в, г) обозначает область ткани лимфатического узла; серый пунктирный прямоугольник (г) обозначает область, в которой были количественно определены жесткость (модуль Юнга) и параметр нелинейности

Рис. 3. Реактивный аксиллярный лимфатический узел, полученный от пациентки А., 59 лет, рак левой молочной железы T1N0M0G1 (I ст), люминальный А-тип (HER-2-негативный). Выполнена ОСО с биопсией СЛУ слева. Цифровая фотография исеченного образца лимфатического узла (а); гистологическое изображение (б); структурное ОКТ (в) и К-ОКЭ (г) изображения. Сокращения: ФК — фиброзная капсула, К — кора. Черный прямоугольник (на в, г) обозначает область ткани лимфатического узла, серый пунктирный прямоугольник (г) обозначает область, в которой были количественно определены жесткость (модуль Юнга) и параметр нелинейности

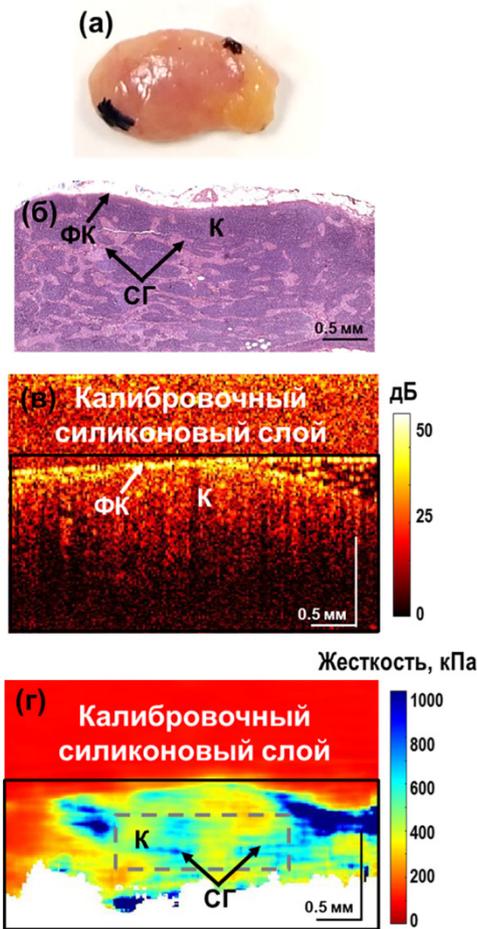


Рис. 4. Реактивный аксиллярный лимфатический узел, полученный от пациентки Д., 73 года, рак левой молочной железы с T2N0M0G2 (II A), люминальный В-тип (HER-2-негативный). Выполнена операция в объеме ОСО с биопсией СЛУ. Цифровая фотография исеченного образца лимфатического узла (а); гистологическое изображение (б); структурное ОКТ (в) и К-ОКЭ (г) изображения. Сокращения: К — кора, СГ — синусовый гистиоцитоз. Черный прямоугольник (на в, г) обозначает область ткани лимфатического узла, серый пунктирный прямоугольник (г) обозначает область, в которой были количественно определены жесткость (модуль Юнга) и параметр нелинейности

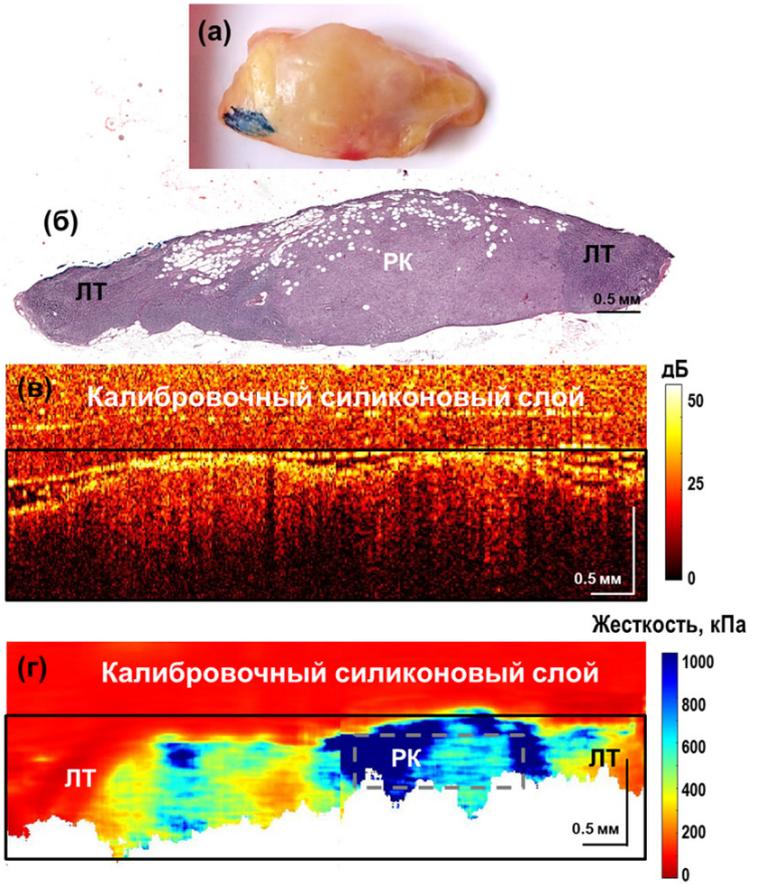


Рис. 5. Случай метастатического сигнального лимфатического узла. Пациентка Г., 50 лет, рак левой молочной железы сT2N0M0/pT2Nsn1aM0G2 (II B), люминальный В-тип (HER-2-негативный). Выполнена операция в объеме ампутации левой молочной железы с биопсией СЛУ слева. Цифровая фотография исеченного образца лимфатического узла (а); гистологическое изображение (б); структурное ОКТ (в) и К-ОКЭ (г) изображения. Изображения К-ОКЭ демонстрирует самые высокие значения жесткости для метастатических областей, полностью состоящих из опухолевых клеток. Сокращения: РК — раковые клетки, ЛТ — лимфатическая ткань. Черный прямоугольник (на в, г) обозначает область ткани лимфатического узла, серый пунктирный прямоугольник (г) обозначает область, в которой были количественно определены жесткость (модуль Юнга) и параметр нелинейности

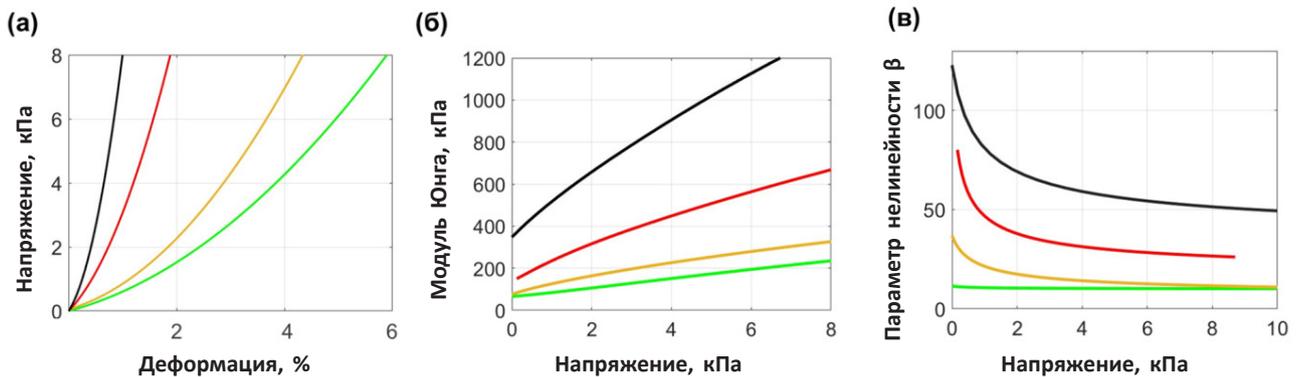


Рис. 6. Усредненные нелинейные кривые, характеризующие нелинейно-упругие свойства четырех типов лимфатических узлов, где (а) — зависимость напряжения от деформации, (б) — зависимость жесткости от давления и (в) — зависимость параметра нелинейности от давления для нормальных (зеленые линии), реактивных с фолликулярной гиперплазией (желтые линии), реактивных с синусовым гистиоцитозом (красные линии) и метастатических (черные линии) лимфатических узлов

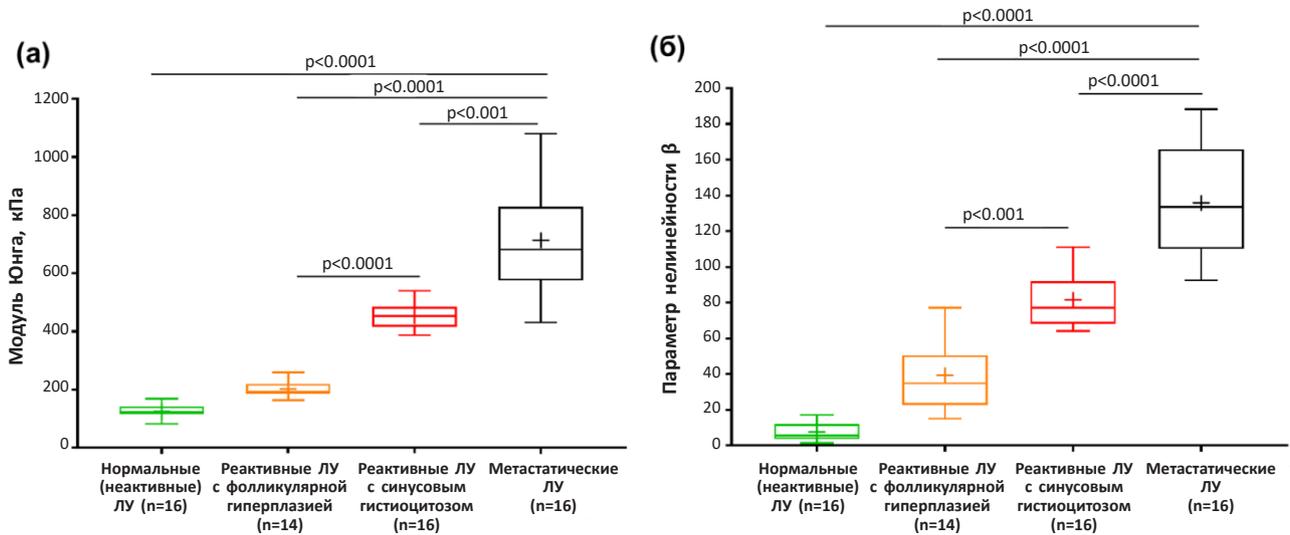


Рис. 7. Количественная оценка модуля Юнга, измеренного при напряжении 4 кПа (а), и параметра нелинейности, измеренного при напряжении ~ 0,5 кПа (б) для различных типов лимфатических узлов. На каждой диаграмме размаха центральная линия означает медианные значения, «+» — среднее значение анализируемого параметра. Границы диаграмм размаха обозначают нижний/верхний квартили (25-й и 75-й процентиля), усы — 95 % доверительные интервалы разброса данных. Отрезки указывают на статистически значимые различия между исследуемыми группами (U-критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони), p — количество анализируемых К-ОКЭ изображений

наблюдается в лимфоузле. Повышенная плотность клеток в корковом слое, когда лимфоузел становится реактивным, способствует повышенному рассеянию сигнала на структурных ОКТ изображениях. Повышенная интенсивность рассеяния коры становится сравнимой с интенсивностью рассеяния фиброзной капсулы, что ухудшает дифференциацию капсулы от коры на структурных ОКТ-изображениях (рис. 3 (в)). Характер рассеяния на структурных ОКТ-изображениях не показывает заметной разницы между реактивными лимфатическими узлами с фолликулярной гиперплазией (рис. 3 (в)) и лимфоузлами с наличием синусового гистиоцитоза (рис. 4 (в)). На изображениях К-ОКЭ реактивные лимфоузлы с фолликулярной гиперплазией (рис. 3 (г)) в отличие от нормальных демонстрируют более однородное распределение умеренно повышенных значений жесткости в области коркового слоя ($E \sim 180\text{--}250$ кПа). Изображения К-ОКЭ реактивного лимфоузла с синусовым гистиоцитозом (рис. 4 (г)) демонстрируют более высокие значения жесткости ($E \sim 450\text{--}800$ кПа) в области коры.

На рис. 5 показан репрезентативный случай метастатического лимфатического узла. Гистологическое изображение на рис. 5 (б) демонстрирует наличие метастаза (размером 3 мм) в центральной части лимфоузла, имеющего четкие границы с частично сохранившимися участками лимфатической ткани по краям узла. Аналогично реактивному лимфатическому узлу, на структурном ОКТ-изображении наблюдается повышенное обратное рассеяние в области скопления раковых клеток, демонстрирующее отсутствие

четких границ между фиброзной капсулой и корой (рис. 5 (в)). Соответствующее изображение К-ОКЭ (рис. 5 (г)) показывает высокие значения жесткости ($E > 600$ кПа) в центральной области лимфоузла, морфологически соответствующих участкам раковых клеток в корковом слое. Области меньшей жесткости на К-ОКЭ изображениях метастатических ЛУ можно отнести к частично сохранившимся фрагментам лимфатической ткани с меньшей жесткостью ($E < 400$ кПа).

В дополнение к К-ОКЭ изображениям распределения значений жесткости, показанным на рис. 2–5 при приложенном стандартизованном давлении около 4 кПа, на рис. 6 показаны примеры кривых, характеризующих нелинейно-упругие свойства ткани для четырех типов лимфатических узлов в более широком диапазоне давления/напряжения. Данные для этих кривых сначала усредняются по пространству в пределах прямоугольных зон, показанных на рис. 2–5 серыми пунктирными линиями. Затем усредненные по пространству данные (найденные для каждого образца), дополнительно усредняются по каждому набору образцов всех четырех типов лимфатических узлов. На рис. 6 (а) показано, что при умеренных деформациях 1–6 % кривые зависимости приложенного напряжения от деформации ткани отличаются от прямых линий, т. е. демонстрируют выраженную нелинейность ткани. Эти кривые значительно отличаются для различных типов лимфатических узлов, а их локальный наклон соответствует текущему модулю Юнга. Эти кривые могут быть аппроксимированы плавными зависимостями, а их производные, построенные как функции текущего

давления (напряжения), иллюстрируют сильную изменчивость текущего модуля Юнга. Как видно из рис. 6 (б), различия по величине модуля Юнга между обсуждаемыми типами лимфоузлов выше при больших напряжениях. Для сравнения значений модуля Юнга мы выбрали напряжение 4 кПа. Этот уровень напряжения биологически неразрушающий и обеспечивает лучший контраст между различными типами лимфоузлов, чем при напряжении < 4 кПа. Получаемые ОКЭ методом нелинейные кривые напряжение-деформация позволяют оценить и параметр нелинейности (β), дифференцируя кривые для модуля Юнга, показанные на рис. 6 (б). По зависимости параметра нелинейности от давления (рис. 6 (в)) видно, что контраст между изученными типами лимфатических узлов выше при меньшем давлении/напряжении ($\sim 0,5$ кПа).

В результате установлено, что нормальные и реактивные лимфатические узлы с фолликулярной гиперплазией (зеленые и желтые линии, рис. 6) демонстрируют значительно меньший модуль Юнга и параметр нелинейности по сравнению с метастатическими лимфоузлами (черные линии, рис. 6). Упругие свойства реактивных лимфоузлов с синусовым гистиоцитозом (красные линии, рис. 6) являются промежуточными между вышеупомянутыми двумя сильно отличающимися типами лимфатических узлов.

На рис. 7 показана общая тенденция изменения величины параметра жесткости (рис. 7 (а)) и параметра нелинейности (рис. 7 (б)) на основе количественной оценки К-ОКЭ-изображений для каждого исследованного состояния коркового слоя различных типов лимфатических узлов. Было установлено, что метастатические лимфоузлы характеризуются самыми высокими показателями жесткости — 682 [575; 828] кПа и статистически значимо отличаются ($p < 0,001$) от реактивных лимфоузлов с фолликулярной гиперплазией ($E = 192$ [185; 219] кПа); реактивных лимфоузлов с синусовым гистиоцитозом — 453 [417; 484] и нормальных лимфоузлов ($E = 122$ [115; 141] кПа). Параметр нелинейности также показал высокое статистически значимое отличие метастатических лимфатических узлов от всех остальных типов непораженных метастазами узлов. Метастатические лимфатические узлы характеризуются самыми высокими показателями параметра нелинейности — 133,5 [110,1; 165,8]; реактивные — промежуточными значениями параметра нелинейности с фолликулярной гиперплазией 34,8 [22,7; 50,6] и с синусовым гистиоцитозом — 77,1 [68,2; 92,1]. Нормальные (неактивные) лимфатические узлы характеризуются самыми низкими значениями параметра нелинейности — 5,7 [3,7; 12,0].

Таким образом, показано, что с точки зрения средней жесткости метастатические лимфоузлы существенно отличаются от нормальных и реактивных лимфоузлов с фолликулярной гиперплазией. При этом существует вероятность совпадения значений жесткости метастатических лимфоузлов с реактивными лимфоузлами с синусовым гистиоцитозом. Параметр нелинейности показал гораздо лучшее разделение между метастатическими и реактивными с синусовым гистиоцитозом лимфатическими узлами, хотя два типа реактивных лимфоузлов не так сильно отличаются с точки зрения параметра нелинейности. Взаимодополняющее использование как линейных, так и нелинейных упругих параметров позволяет точно дифференцировать все четыре основных состояния лимфатических узлов.

Обсуждение

В представленном исследовании мы демонстрируем способность К-ОКЭ, со стандартизированным давлением на исследуемые ткани, быстро и надежно дифференцировать четыре основных типа лимфатических узлов: нормальные (неактивные), реактивные с фолликулярной гиперплазией или с синусовым гистиоцитозом, а также метастатические лимфоузлы. В рассмотренной работе использованы лимфатические узлы, выделенные при биопсии СЛУ и лимфаденэктомии, чтобы сопоставить с данными гистологического анализа. Важно отметить, что использование значений жесткости (модуля Юнга) оказалось недостаточным для их надежной дифференциации. Комбинация с параметром упругой нелинейности позволила четко разграничить все четыре типа лимфатических узлов. Кроме того, методом К-ОКЭ на послеоперационных образцах были выявлены метастазы в региональных лимфатических узлах в ранее установленной клинической стадии без метастазов, что позволило уточнить стадию РМЖ. Было установлено, что К-ОКЭ по сравнению со структурной ОКТ, обладает более высоким потенциалом для интраоперационной оценки статуса сигнальных и аксиллярных лимфоузлов у больных РМЖ. В будущих исследованиях это может предоставить хирургу-онкологу ценную и точную информацию в режиме реального времени о наличии/отсутствии метастазов, что важно для снижения связанных с этим рисков и осложнений (таких как лимфедема) в результате чрезмерного хирургического удаления лимфоидных структур.

Преимущество К-ОКЭ заключается в сохранении целостности лимфатического узла по сравнению с гистологическим исследованием. Кроме того, К-ОКЭ обладает потенциалом для

выявления уникальных микроструктурных особенностей, наблюдаемых в капсуле и коре лимфоузла. Эти признаки соответствуют известным морфологическим изменениям в реактивных и метастатических СЛУ и доступны в пределах глубины визуализации при ОКТ. Фактическое интраоперационное К-ОКЭ-исследование может быть проведено при использовании игольчатых или эндоскопических ОКТ-зондов, которые применяются прижизненно в реальном времени для контрольного анализа лимфоузлов без необходимости биопсии [47].

В качестве альтернативных методов интраоперационного анализа СЛУ в более ранних исследованиях изучались возможности классической ОКТ с анализом интенсивности обратного рассеяния и оценки оптического коэффициента затухания [25]. Различия в уровне рассеяния позволяют достаточно четко дифференцировать фиброзную капсулу от коры в нормальных лимфоузлах, а также выявляют увеличение интенсивности сигнала рассеяния в коре реактивных и метастатических лимфатических узлов. Эти исследования продемонстрировали достаточно высокую чувствительность (92 %) и специфичность (83 %) при визуализации структурных ОКТ-изображений для дифференциальной диагностики пораженных и непораженных метастазами лимфоузлов. В предыдущих исследованиях были проведены первые пилотные исследования методом К-ОКЭ для визуализации микроархитектуры лимфатических узлов на основе оценки локальных изменений в деформации злокачественной и доброкачественной лимфоидных тканей [20]. Было установлено, что механический контраст, обеспечиваемый К-ОКЭ, дополняет оптический контраст, обеспечиваемый структурной ОКТ, и помогает дифференцировать злокачественную опухоль от неповрежденной лимфоидной ткани.

В данной работе мы использовали К-ОКЭ для оценки характерных значений жесткости и упругой нелинейности для нормальных (неактивных), реактивных и метастатических лимфатических узлов. Наше исследование показало, что по сравнению со структурными ОКТ изображениями, К-ОКЭ обеспечивает значительно более высокий контраст между различными типами структурных изменений в лимфоузлах, включая идентификацию таких структур, как трабекулы, области гиперплазии, медулярные синусы с гистиоцитозом и наличием клеток злокачественных опухолей. Все эти структуры хорошо соответствуют гистологическим изображениям.

Также важно подчеркнуть, что К-ОКЭ позволяет количественно определять упругие свойства ткани. Однако следует напомнить, что лимфоид-

ные ткани, как и многие другие, являются явно нелинейными, так что характерные диапазоны жесткости и параметров нелинейности существенно зависят от приложенного напряжения/давления. Без должного контроля приложенного напряжения расчетные значения могут непредсказуемо изменяться и приводить к ложноположительным и ложноотрицательным выводам. Примеры таких ложных эластографических результатов, вызванных недостаточно контролируемым напряжением, обсуждались для тканей РМЖ в предыдущих исследованиях [23, 24]. Мы оценили модуль Юнга лимфатических узлов для приложенного напряжения около 4 кПа, а для оценки параметра нелинейности использовано напряжение около 0,5 кПа, что является оптимальным.

Наши результаты показывают хорошее согласие с ранее полученными результатами по измерению жесткости в тканях РМЖ [19, 24]. Измерения жесткости ткани молочной железы для скоплений раковых клеток составили > 420 кПа, для лимфоцитарного инфильтрата — 290–420 кПа, а для жировой ткани — < 100 кПа. Кроме того, разрешение К-ОКЭ (~ 30–50 мкм) потенциально допускает возможность обнаружить небольшие скопления раковых клеток (микрометастазы — от 0,05 до 2 мм) в пределах СЛУ.

К ограничениям метода К-ОКЭ можно отнести возможные артефакты на изображениях при оценке упругих свойств неоднородных участков ткани, но они были менее значительными, чем артефакты на структурных ОКТ изображениях, из-за улучшенного контраста между различными структурами тканей лимфоузлов. Кроме того, эластографическая визуализация является сложной задачей для очень тонких тканевых структур, таких как фиброзная капсула и трабекулы лимфоузла. В некоторых случаях совместное сопоставление ОКТ и гистологических изображений затруднено из-за деформации тканей во время К-ОКЭ исследования, а также изменения объема ткани, после фиксации в формалине и стандартной гистологической обработки. Для преодоления ограничения по глубине визуализации в ткани могут быть использованы миниатюрные ОКТ-зонды, встроенные в иглы.

Представленные в данной работе результаты представляют собой базовый уровень использования метода К-ОКЭ для исследования лимфатических узлов и являются первой попыткой к его применению в клинических условиях. Безусловно, необходимы дополнительные *ex vivo* и *in vivo* исследования для дальнейшего внедрения К-ОКЭ в клиническую практику. На рис. 7 показано высокое статистически

значимое отличие ($p < 0,001$) всех четырех типов исследуемых лимфоузлов на основе проведенного ограниченного объема данных, однако требуются дальнейшие крупномасштабные исследования с большим числом пациентов для получения надежных оценок диагностической точности (чувствительности и специфичности). Кроме того, следующим этапом применения метода К-ОКЭ может стать реализация автоматической сегментации изображений К-ОКЭ на основе установленных диапазонов значений жесткости и параметра нелинейности для различных структурных (морфологических) компонентов пораженных и непораженных метастазами СЛУ аналогично автоматической сегментации опухолевой и неопухолевой ткани РМЖ [19]. В будущих исследованиях мы также планируем оценить метастатические лимфатические узлы при различных гистологических вариантах РМЖ. Особенно это важно при дольковом раке, учитывая его гистологические особенности, при котором лимфатический путь метастазирования часто не является основным.

Подводя итог, можно сказать, что К-ОКЭ обладает большим потенциалом для дальнейшего интраоперационного использования в дополнение к послеоперационному гистологическому анализу с оценкой СЛУ в режиме реального времени. Это позволит сохранить как непораженные метастазами лимфатические узлы, так и их лимфатические сосуды и, таким образом, снизить объем проведения лимфаденэктомии и связанные с этим риски и осложнения. Безусловно результаты нашего исследования являются весьма предварительными. Данная методика требует большого исследования на проспективном материале.

Выводы

В данном исследовании мы сообщили о первом применении К-ОКЭ для оценки как линейных, так и нелинейных упругих свойств сигнальных и аксиллярных лимфатических узлов с целью определения их статуса, что является важным фактором для выявления метастазов и уточнения стадии РМЖ. Показано, что визуализация методом К-ОКЭ позволяет лучше дифференцировать особенности морфологических структур лимфоузлов по сравнению с классической структурной ОКТ. Описанный метод К-ОКЭ, обладая пространственным разрешением порядка 30–50 мкм, способен количественно оценить жесткость и параметр упругой нелинейности ткани и выявлять как макро-, так и микрометастазы РМЖ. Учет двух упругих параметров К-ОКЭ (линейных и нелинейных) позволяет с высокой статистиче-

ской значимостью дифференцировать пораженные и непораженные метастазами лимфоузлы. Полученные результаты указывают на то, что К-ОКЭ обладает высоким потенциалом в качестве нового эффективного прижизненного метода интраоперационного определения статуса лимфатических узлов *in situ* и оценки степени распространения РМЖ в регионарных лимфатических коллекторах для сохранения непораженных лимфатических узлов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 18-75-10068.

Funding

The study was conducted with the support of the Russian Science Foundation, grant 18-75-10068.

Участие авторов:

Гладкова Н.Д., Воронцов А.Ю., Гамаюнов С.В. — создание концепции и дизайна исследования;

Воронцов Д.А., Губарькова Е.В., Советский А.А. — получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Бедерина Е.Л. — анализ гистологического материала;

Воронцов Д.А., Гладкова Н.Д., Зайцев В.Ю., Губарькова Е.В. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Криворотко П.В., Табагуа Т.Т., Сироткина М.А. — редактирование текста рукописи.

Authors' contributions

Gladkova N.D., Vorontsov A.Yu., Gamayunov S.V. — conception and design of the study;

Vorontsov D.A., Gubarkova E.V., Sovetsky A.A. — data acquisition and analysis;

Bederina E.L. — analysis of histological material;

Vorontsov D.A., Gladkova N.D., Zaytsev V.Yu., Gubarkova E.V. — manuscript text writing, review of publications on the article's topic;

Krivorotko P.V., Tabagua T.T., Sirotkina M.A. — manuscript text editing.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2017;35(5):561-564. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.0947>.
2. Криворотко П.В., Табагуа Т.Т., Комяхов А.В., и др. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раннем раке молочной железы: опыт НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. *Вопросы онкологии*. 2017;63(2):267-273 [Krivorotko P.V., Tabagua T.T., Komyakhov A.V., et al. Sentinel lymph node biopsy in early breast cancer: the experience of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. *Voprosy Onkologii*. 2017;63(2):267-273 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-4s1-4-8>.
3. Berrocal J, Saperstein L, Grube B, et al. Intraoperative injection of Technetium-99m sulfur colloid for sentinel lymph

- node biopsy in breast cancer patients: a single institution experience. *Surg Res Pract.* 2017;2017:5924802. <https://doi.org/10.1155/2017/5924802>.
4. Mazouni C, Koual M, De Leeuw F, et al. Prospective evaluation of the limitations of near-infrared imaging in detecting axillary sentinel lymph nodes in primary breast cancer. *Breast J.* 2018;24(6):1006-1009. <https://doi.org/10.1111/tbj.13123>.
 5. Криворотко П.В., Канаев С.В., Семиглазов В.Ф., и др. Методологические проблемы биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы. *Вопросы онкологии.* 2015;61(3):418-423 [Krivorotko PV, Kanaev SV, Semiglazov VF, et al. Methodological problems of sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *Voprosy Onkologii.* 2015;61(3):418-423 (In Russ.)].
 6. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: A metaanalysis. *Cancer.* 2006;106(1):4-16. <https://doi.org/10.1002/cncr.21568>.
 7. Meric-Bernstam F, Rasmussen JC, Krishnamurthy S, et al. Toward nodal staging of axillary lymph node basins through intradermal administration of fluorescent imaging agents. *Biomed Opt Express.* 2013;5(1):183-96. <https://doi.org/10.1364/BOE.5.000183>.
 8. Krivorotko P, Zhiltsov E, Tabagua T, et al. Immediate results of determining the sentinel lymph nodes in breast cancer patients using a combination of radioisotope and fluorescent methods. *Eur J Cancer.* 2018;92:s69-s70. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(18\)30433-7](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(18)30433-7)
 9. Zhu Y, Fearn T, Chicken DW, et al. Elastic scattering spectroscopy for early detection of breast cancer: partially supervised Bayesian image classification of scanned sentinel lymph nodes. *J Biomed Opt.* 2018;23(8):1-9. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.23.8.085004>.
 10. McLaughlin RA, Scolaro L, Robbins P, et al. Imaging of human lymph nodes using optical coherence tomography: potential for staging cancer. *Cancer Res.* 2010;70(7):2579-84. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-4062>.
 11. Leitgeb R, Placzek F, Rank E, et al. Enhanced medical diagnosis for dOCTors: a perspective of optical coherence tomography. *J Biomed Opt.* 2021;26(10):100601. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.26.10.100601>.
 12. Foo KY, Newman K, Fang Q, et al. Multi-class classification of breast tissue using optical coherence tomography and attenuation imaging combined via deep learning. *Biomed Opt Express.* 2022;13(6):3380-3400. <https://doi.org/10.1364/BOE.455110>.
 13. Schmitt J. OCT elastography: imaging microscopic deformation and strain of tissue. *Opt Express.* 1998;3(6):199-211. <https://doi.org/10.1364/oe.3.000199>.
 14. Sigrist RMS, Liao J, Kaffas AE, et al. Ultrasound elastography: review of techniques and clinical applications. *Theranostics.* 2017;7(5):1303-1329. <https://doi.org/10.7150/thno.18650>.
 15. Бусько Е.А., Мищенко А.В., Семиглазов В.В., Табагуа Т.Т. Эффективность УЗИ и соноэластографии в диагностике непальпируемых и пальпируемых образований молочной железы. *Вопросы онкологии.* 2013;3:375-381 [Busko EA, Mishchenko AV, Semiglazov VV, Tabagua TT. Efficacy of ultrasound and sonoelastography in diagnosis of non-palpable and palpable breast lesions. *Voprosy Onkologii.* 2013;59(3):375-381 (In Russ.)].
 16. Ковалева Е.В., Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т., и др. Мультипараметрическая ультразвуковая диагностика измененных лимфатических узлов при первично-множественных злокачественных опухолях, включающих рак молочной железы и лимфому. *Злокачественные опухоли* 2018;8(4):37-44 [Kovaleva EV, Danzanova TYu, Sinyukova GT, et al. Multiparametric ultrasound diagnosis of metastatic and lymphoproliferative changes in lymph nodes in primary-multiple malignant tumors, including breast cancer and lymphoma. *Malignant Tumours.* 2018;8(4):37-44 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-4-37-44>.
 17. Борсуков А.В., Морозова Т.Г., Ковалев А.В., и др. Тенденции развития компрессионной соноэластографии поверхностных органов и эндосонографии в рамках стандартизации методики. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.* 2015;2 [Borsukov AV, Morozova TG, Kovalev AV, et al. Trends in the development of compression sonoelastography superficial organs and endosonography in the field of the standardization methods. *Journal of New Medical Technologies. eJournal.* 2015;2 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.12737/10745>.
 18. Gong P, Chin SL, Allen WM, et al. Quantitative micro-elastography enables in vivo detection of residual cancer in the surgical cavity during breast-conserving surgery. *Cancer Res.* 2022;82(21):4093-4104. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-22-0578>.
 19. Gubarkova EV, Sovetsky AA, Zaitsev VY, et al. OCT-elastography-based optical biopsy for breast cancer delineation and express assessment of morphological/molecular subtypes. *Biomed Opt Express.* 2019;10(5):2244-2263. <https://doi.org/10.1364/BOE.10.002244>.
 20. McLaughlin RA, Latham B, Sampson DD, et al. Investigation of optical coherence micro-elastography as a method to visualize micro-architecture in human axillary lymph nodes. *BMC Cancer.* 2016;16(1):874. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2911-z>.
 21. Zaitsev VY, Matveyev AL, Matveev LA, et al. Strain and elasticity imaging in compression optical coherence elastography: The two-decade perspective and recent advances. *J Biophotonics.* 2021;14(2):e202000257. <https://doi.org/10.1002/jbio.202000257>.
 22. Matveyev AL, Matveev LA, Sovetsky AA, et al. Vector method for strain estimation in phase-sensitive optical coherence elastography. *Laser Phys. Lett.* 2018;15:065603. <https://doi.org/10.1088/1612-202X/aab5e9>.
 23. Sovetsky AA, Matveyev AL, Matveev LA, et al. Full-optical method of local stress standardization to exclude nonlinearity-related ambiguity of elasticity estimation in compressional optical coherence elastography. *Laser Phys. Lett.* 2020;17:065601. <https://doi.org/10.1088/1612-202X/ab8794>.
 24. Gubarkova EV, Sovetsky AA, Matveev LA, et al. Nonlinear elasticity assessment with optical coherence elastography for high-selectivity differentiation of breast cancer tissues. *Materials (Basel).* 2022;15(9):3308. <https://doi.org/10.3390/ma15093308>.
 25. Grieve K, Mouslim K, Assayag O, et al. Assessment of sentinel node biopsies with full-field optical coherence tomography. *Technol Cancer Res Treat.* 2016;15(2):266-74. <https://doi.org/10.1177/1533034615575817>.

Поступила в редакцию 04.05.2023

Прошла рецензирование 31.05.2023

Принята в печать 15.06.2023

Сведения об авторах

Воронцов Дмитрий Алексеевич / Vorontsov Dmitry Alekseevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6692-2081>.

Криворотко Петр Владимирович / Krivorotko Petr Vladimirovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>.

Гладкова Наталья Дорофеевна / Gladkova Natalia Dorofeevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8386-7157>.

Табагуа Тенгиз Тенгизович / Tabagua Tengiz Tengizovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1471-9473>.

Советский Александр Александрович / Sovetsky Aleksandr Alexandrovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5325-8334>.

Бедерина Евгения Львовна / Bederina Evgenia Lvovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5368-8396>.

Сироткина Марина Александровна / Sirotkina Marina Aleksandrovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4665-8292>.

Воронцов Алексей Юрьевич / Vorontsov Alexey Yurievich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3657-5274>.

Гамаюнов Сергей Викторович / Gamayunov Sergey Viktorovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0223-0753>.

Зайцев Владимир Юрьевич / Zaitsev Vladimir Yuryevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2122-2943>.

Губарькова Екатерина Владимировна / Gubarkova Ekaterina Vladimirovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5416-3241>, эл. почта: kgybarkova@mail.ru.



*К.В. Козубова¹, Е.А. Бусько^{1,2}, С.С. Багненко^{1,3}, Р.А. Кадырлеев¹, Е.В. Костромина^{1,3},
 А.Б. Гончарова², И.А. Буровик^{1,2}, Д.В. Оконежникова¹, Э.С. Любимская¹, Р.А. Постаногов³*

Сравнительный анализ эффективности ультразвукового исследования с контрастным усилением и компьютерной томографии в дифференциальной диагностике очагового поражения печени у пациентов с отягощённым онкологическим анамнезом

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²СПбГУ, Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург

*K.V. Kozubova¹, E.A. Busko^{1,2}, S.S. Bagnenko^{1,3}, R.A. Kadyrleev¹, E.V. Kostromina^{1,3},
 A.B. Goncharova², I.A. Burovick^{1,2}, D.V. Okonechnikova¹, E.S. Lyubimskaya¹, R.A. Postanogov³*

Comparative Analysis of Contrast-Enhanced Ultrasound and Computed Tomography in the Differential Diagnosis of Focal Liver Lesions in Patients with a History of Advanced Cancer

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²Saint Petersburg State University, St. Petersburg, the Russian Federation

³Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Цель. Проанализировать диагностическую эффективность мультипараметрического ультразвукового исследования с контрастным усилением в дифференциальной диагностике очаговых образований печени у онкопациентов и сравнить полученные данные с компьютерной томографией и гистологическим заключением.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ результатов исследований 123 пациентов с очаговыми изменениями печени, из них — 96 женщин (средний возраст $56,1 \pm 13,6$) и 27 мужчин (средний возраст $55,0 \pm 14,0$). Всем пациентам проводилось мультипараметрическое ультразвуковое исследование и компьютерная томография с контрастированием. При подозрении на злокачественный процесс выполнялась трепан-биопсия печени под ультразвуковым наведением. В случае выявления признаков, характерных для доброкачественных образований, пациент находился на динамическом контроле каждые 3 месяца в первый год наблюдения, отсутствие динамики через 6–12 месяцев свидетельствовало в пользу доброкачественного процесса. При увеличении размеров образования также выполнялась морфологическая верификация.

Результаты. Результаты для серошкального режима составили: чувствительность (Ч) — 58,1 %, специфичность (С) — 68,4 %, точность (Т) — 60,2 %, прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) — 87,8 %, прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) — 29,5 %. Эффективность контрастно-усиленного ультразвукового исследования (КУУЗИ) значительно превышала исследование в традиционном серошкальном режиме и составила: Ч — 90,5 %, С — 84,2 %, Т — 89,2 %, ПЦПР — 95,7 %, ПЦОР — 69,6 %. Для компьютерной томографии с контрастным усилением (КТ с КУ) результаты были сопоставимы с КУУЗИ и составили: Ч — 83,6 %, С — 78,9 %, Т — 82,6 %, ПЦПР — 93,8 %, ПЦОР — 55,6 %.

Aim. To analyze the diagnostic efficiency of multiparametric contrast-enhanced ultrasound in the differential diagnosis of focal liver lesions in cancer patients and compare the obtained data with CT and histological findings.

Materials and methods. A retrospective analysis of 123 patients with focal liver lesions was conducted, including 96 females (mean age 56.1 ± 13.6) and 27 males (mean age 55.0 ± 14.0). All patients underwent multiparametric ultrasound examination and contrast-enhanced CT. In cases of suspected malignancy, ultrasound-guided liver biopsy was performed. For patients showing characteristics of benign formations, dynamic monitoring was conducted every 3 months during the first year of observation. The absence of dynamics after 6–12 months indicated a benign process. Morphological verification was performed with an increase in lesion size.

Results. Results for the B-mode ultrasound were as follows: sensitivity (Se) — 58.1 %, specificity (Sp) — 68.4 %, accuracy (Acc) — 60.2 %, positive predictive value (PPV) — 87.8 %, negative predictive value (NPV) — 29.5 %. Contrast enhanced ultrasound examination (CEUS) demonstrated significantly higher efficiency compared to traditional grayscale imaging: Se — 90.5 %, Sp — 84.2 %, Acc — 89.2 %, PPV — 95.7 %, NPV — 69.6 %. For contrast-enhanced computed tomography (CECT), the results were comparable with CEUS and amounted to: Se — 83.6 %, Sp — 78.9 %, Acc — 82.6 %, PPV — 93.8 %, NPV — 55.6 %. The values obtained confirm the high informativeness of CEUS in assessing focal liver lesions, making it a method of choice in certain cases (due to

Полученные нами значения подтверждают высокую информативность КУУЗИ в оценке очагового поражения печени, в связи с чем в ряде случаев (отсутствие технической возможности проведения или наличие противопоказаний к КТ с КУ, а также полученные неоднозначные результаты по другим методикам) может выступить в качестве метода выбора.

Заключение. Мультимодальная диагностика превосходит единый метод визуализации по чувствительности скрининга и точности диагностики. КТ с КУ и КУУЗИ дополняют друг друга при дифференциальной диагностике очагов в печени неясного генеза. Использование КТ с КУ в сочетании с КУУЗИ показывает клиническую ценность для пациентов, что особенно важно у лиц с отягощённым онкологическим анамнезом.

Ключевые слова: печень; ультразвуковое исследование; контрастная томография; очаговое поражение печени; контрастно-усиленное ультразвуковое исследование; метастаз; онкология

Для цитирования: Козубова К.В., Бусько Е.А., Багненко С.С., Кадырлеев Р.А., Костромина Е.В., Гончарова А.Б., Буровик И.А., Оконецникова Д.В., Любимская Э.С., Постаногов Р.А. Сравнительный анализ эффективности ультразвукового исследования с контрастным усилением и компьютерной томографии в дифференциальной диагностике очагового поражения печени у пациентов с отягощённым онкологическим анамнезом. Вопросы онкологии. 2023;69(5):897–907. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-897-907

✉ Контакты: Козубова Ксения Вячеславовна, dr.kozubova@yandex.ru

Введение

С каждым годом онкозаболеваемость неуклонно растёт и, по данным популяционного ракового регистра за 2021 г., только в России зарегистрировано более 580 тыс. случаев впервые выявленных злокачественных новообразований, что на 4,4 % больше по сравнению с 2020 г. [1]. По данным В.М. Мерабишвили, с 2010 по 2018 гг. заболеваемость злокачественными новообразованиями в среднем по России возросла в грубых показателях на 16,81 %, в стандартизованных показателях (мировой стандарт) — на 6,80 % [2].

Оценка распространённости опухолевого процесса является наиболее важным фактором, влияющим на прогноз онкологического заболевания и дальнейшую тактику ведения пациента.

Благодаря своему уникальному анатомическому строению, печень является высокотропным органом для метастатического поражения в большинстве случаев десиминированного опухолевого поражения, в частности рака органов желудочно-кишечного тракта, карциномы молочной железы, предстательной железы, а также меланомы и нейроэндокринных опухолей [3]. Кроме того, метастатические очаги в печени встречаются гораздо чаще, чем первичные опухоли и иногда протекают бессимптомно. Даже обширное метастазирование может не изменять функцию печени. В настоящее время истинная распространённость вторичного поражения печени неизвестна, но от 30 % до 70 %

technical limitations or contraindications for CT with CE, as well as ambiguous results from other methods).

Conclusion. Multimodal diagnostics surpass single imaging method in terms of sensitivity and diagnostic accuracy. CECT and CEUS complement each other in the differential diagnosis of unclear origin liver lesions. The combined use of CECT and CEUS demonstrates clinical value, particularly significant for patients with a complex oncological history.

Keywords: liver; ultrasound; computed tomography; focal liver lesion; contrast-enhanced ultrasound; metastasis; oncology

For citation: Kozubova KV, Busko EA, Bagnenko SS, Kadyrleev RA, Kostromina EV, Goncharova AB, Burovick IA, Okonechnikova DV, Lyubimskaya ES, Postanogov RA. Comparative analysis of contrast-enhanced ultrasound and computed tomography in the differential diagnosis of focal liver lesions in patients with a history of advanced cancer. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(5):897–907. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-897-907

пациентов, умирающих от рака, имеют метастазы печени [4].

Если рассматривать нозологии, наиболее часто сопровождающиеся метастатическим поражением печени, то, по данным литературы, при колоректальном раке более 20 % больных имеют вторичные очаги в печени на момент обращения, а у 60 % пациентов они появляются в течение 3–5 лет [5, 6]. В 20 % наблюдений при раке молочной железы определяются отдалённые метастазы, 50 % находятся в гепатобилиарной зоне. При раке желудка на момент установления диагноза в 35–41 % случаев имеются отдалённые метастазы, из них — в 14–17 % в печени [7]. При злокачественных новообразованиях поджелудочной железы вторичные очаги в исследуемом органе выявляются в более 70 % случаев [8]. Большинство метастазов проявляются в виде множественных очагов с большим вариативным рядом по форме и структуре в зависимости от различий кровоснабжения, клеточной дифференцировки, а также наличия участков фиброза, кровоизлияний и некроза [3, 4].

Учитывая неблагоприятные прогнозы выживаемости у пациентов, имеющих отдалённые метастазы, правильный диагностический алгоритм в каждом конкретном случае имеет первостепенное значение, позволяя избежать неблагоприятных последствий отсроченного лечения [5, 9, 10].

Наиболее важными факторами при выборе метода визуализации является способность обеспечить быструю и точную диагностику [9, 11].

Ультразвуковое исследование в серошкальном режиме (УЗИ) в настоящее время широко распространено и активно применяется специалистами в рутинной практике для скрининга, однако возможности классической сонографии в области визуализации метастазов часто ограничена. По данным литературы, чувствительность В-режима варьирует в пределах 53–77 % [10, 12].

Постоянное совершенствование методов визуализации привели к открытию контрастных препаратов, применяемых в ультразвуковой диагностике. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ) впервые было апробировано в 2001 г. и в настоящее время активно внедряется в клиническую практику [5, 13]. Одним из наиболее часто используемых препаратов является микропузырьковое контрастное вещество (МКВ) второго поколения на основе гексафторида серы SonoVue (Bracco, Swiss). Этот препарат представляет собой суспензию микропузырьков диаметром 2,5 мкм, окруженных мембраной фосфолипидов и наполненных инертным газом. В отличие от препаратов для компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), контрастное вещество для ультразвукового исследования не проникает в межклеточное пространство, а остается в сосудистом русле и, таким образом, позволяет оценить перфузию органов с высоким разрешением в режиме реального времени [5, 12–15].

МКВ безопасны с точки зрения переносимости и крайне редко вызывают какие-либо побочные эффекты [13, 14]. В ходе клинических исследований данные препараты не оказывали нефро-, гепато- или кардиотоксических эффектов. Частота анафилактических реакций составляла 1/10 000 и была таким образом ниже, чем при применении контрастных веществ для КТ [12–15]. Несмотря на свои преимущества, использование КУУЗИ для визуализации очаговых образований печени имеет ряд ограничений. Трудность в диагностике могут вызывать очень маленькие очаги поражения, меньше 3–5 мм. Кроме того, образования в печени, расположенные в поддиафрагмальной части VIII сегмента, могут быть недоступны для сканирования. Глубина обзора при КУУЗИ ограничена, поэтому поражения у пациентов с метаболическим ожирением труднее визуализировать [15, 16, 17].

На данном этапе развития технологий в лучевой диагностике случайно выявленные образования в печени неопределенной нозологической принадлежности у онкопациентов создают трудности в определении тактики наблюдения или лечения как для клиницистов, так и для рентгенологов: требует ли каждое очаговое поражение

печени немедленного дальнейшего исследования с помощью дополнительных методов визуализации или биопсии для исключения злокачественности процесса? Стратегии диагностических алгоритмов пациентов являются предметом дискуссий с точки зрения принятия решения о том, какие из очагов можно просто контролировать с течением времени, а какие требуют инвазивных диагностических манипуляций [16, 18].

Цель исследования — проанализировать информативность мультипараметрического ультразвукового исследования с контрастным усилением в дифференциальной диагностике очаговых образований печени у пациентов с онкологическими заболеваниями путем сопоставления с данными компьютерной томографии и гистологическим заключением.

Материалы и методы

Исследование выполнялось на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2015 по 2019 гг. Проведён ретроспективный анализ результатов исследований 123 пациентов с различными очаговыми изменениями печени и наличием онкологического заболевания в анамнезе, из них — 96 женщин (средний возраст — $56,1 \pm 13,6$) и 27 мужчин (средний возраст — $55,0 \pm 14,0$). В табл. 1 представлено распределение пациентов по локализации онкологического заболевания.

Таблица 1. Распределение пациентов, включённых в исследование, по наличию онкологических заболеваний разных локализаций

Локализация	Количество больных абс./(%)
Кишечник (толстая кишка)	41 (33,3 %)
Органы малого таза (ж)	9 (7,3 %)
Молочная железа	34 (27,6 %)
Меланома	8 (6,5 %)
Мягкие ткани шеи	3 (2,4 %)
Желудок	9 (7,3 %)
Опухоли костей	3 (2,4 %)
Поджелудочная железа	4 (3,3 %)
Лёгкие	3 (2,4 %)
Мягкие ткани	4 (3,3 %)
Лимфопролиферативные заболевания	3 (2,4 %)
Яички	2 (1,6 %)

Всем пациентам из данной выборки было выполнено мультипараметрическое ультразвуковое исследование, а также компьютерная томография с контрастированием. Перед процедурами в обязательном порядке подписывался бланк информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство.

Ультразвуковое исследование выполнялось на сканерах Hitachi HI-VISION Ascendus, Hitachi HI-VISION Avius с использованием конвексного датчика с частотой сканирования

от 2 до 8 МГц с применением микропузырькового контрастного вещества (МКВ) второго поколения на основе гексафторида серы (SonoVue, Bracco Swiss). Для достижения оптимального контрастирования паренхимы печени дозировка МКВ составляла 2,4 мл. Контрастный препарат вводился в кубитальную вену через двухстороннюю венозную систему с последующим дополнением к инфузии 5 мл физиологического раствора натрия хлорида (NaCl 0,9 %).

Для корректной визуализации изменений при ультразвуковом исследовании использовался специальный режим получения изображения с низким механическим индексом.

Каждое исследование было записано и сохранено в формате видеопоследовательностей с высокой частотой кадров в формате jpeg и avi для повторной кадровой оценки накопления МКВ, а также при необходимости проведения экспертной оценки «second look» независимого врача-эксперта.

Оценка контрастирования зоны интереса осуществлялась в соответствии с утверждёнными мировыми рекомендациями, где выделяются следующие фазы контрастирования: артериальная фаза (10–20 сек. — 30–45 сек.), портальная фаза (30–45 сек. — 120 сек.), поздняя венозная фаза (больше 120 сек.) [13, 14].

Компьютерную томографию выполняли на мультидетекторных компьютерных томографах с толщиной среза 1,5 мм по стандартной методике. Болюсное контрастирование осуществляли йодсодержащими контрастными препаратами в стандартной дозировке 1,5 мл/кг [9, 11, 18].

Критерием включения в данное исследование было наличие визуализируемых очаговых изменений гепатобилиарной зоны по одному из методов лучевой диагностики. Критерием исключения являлись противопоказания к проведению данных исследований, возраст до 18 лет, тяжёлые сердечно-сосудистые и легочные заболевания в стадии декомпенсации, отсутствие данных одного из исследуемых методов визуализации при первичном исследовании или при динамическом наблюдении за пациентом, а также осмотров врачей-онкологов с упоминанием в анамнезе заболевания динамики изменений в печени в течение последующего 1 года. Также в данную выборку не вошли пациенты с гистологически подтверждённым циррозом печени.

При подозрении на злокачественный процесс ($n = 72$) выполнялась трепан-биопсия печени под ультразвуковым наведением с последующим гистологическим и, при необходимости, иммуногистохимическим исследованием. В случае выявления, по данным визуализации признаков, характерных для доброкачественных образований, пациент находился на динамическом контроле каждые 3 мес. в первый год наблюдения, отсутствие динамики через 6–12 мес. свидетельствовало в пользу доброкачественного процесса. При увеличении размеров образования также выполнялась морфологическая верификация.

Полученные данные были занесены в электронную базу данных, на основании которой получено свидетельство о регистрации электронного ресурса в ФГНУ «Институт научной и педагогической информации» Российской академии образования ОФЭРНИО [19, 20]. База данных обрабатывалась с использованием статистического программного пакета Jamovi [21]. Зависимость входящих в базу характеристик от природы очагового поражения проводилась с помощью статистических методов (для количественных переменных непараметрических тестов Манна – Уитни и критерия Сиджела – Тюки, для мультиномиальных переменных — теста Пирсона, для биномиальных переменных — теста Фишера). Эффективность методов диагностики оценивалась с помощью ROC-анализа.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол заседания № 17 от 28.10.2021).

Результаты

На основании выполненных лучевых исследований и проведения инвазивных манипуляций окончательный диагноз метастатического поражения печени был установлен в 60 случаях, а доброкачественные изменения выявлены у 63 пациентов. Распределение пациентов по наличию очагов печени различной природы на основании окончательного клинического диагноза представлено в табл. 2.

Таблица 2. Обобщённые данные по количеству пациентов, имеющих различные очаговые изменения в печени

Очаговое образование печени	Количество пациентов
Гемангиома	38
ФНГ	4
Аденома	2
Киста	9
Метастаз	60
Участок фокального стеатоза	9
Паразитарная киста	1

Оценка очагов по данным КТ с многофазным КУ. При анализе заключений КТ у 3 пациентов данных за очаговые изменения в печени получены не были (данные изменения визуализировались при выполнении КУУЗИ), у 69 пациентов очаги интерпретировались как метастатическое поражение и у 51 получены данные за доброкачественные очаги. Подробные данные представлены в табл. 3.

Таблица 3. Распределение пациентов по выявленным изменениям в печени по данным КТ с многофазным КУ

Диагноз по данным КТ	Количество пациентов абс. (%)
Оккультные очаги	3 (2,4 %)
Гемангиома	31 (25,0 %)
Участок жирового гепатоза	6 (4,9 %)
Фокально-нодулярная гиперплазия	3 (2,4 %)
Киста	10 (8,1 %)
Аденома	1 (0,8 %)
Метастаз	67 (54,5 %)

Типичные картины нативного КТ сканирования и характерные паттерны усиления наиболее часто встречающихся групп очагов, выявленные в ходе нашего исследования, представлены на рис. 1–4.

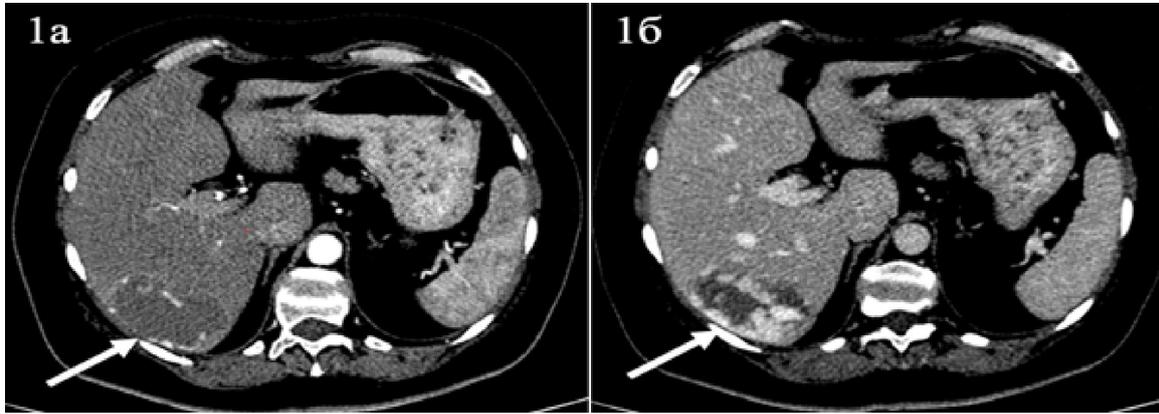


Рис. 1. Компьютерные томограммы (КТ). Гемангиома в правой доле печени (стрелка): а — артериальная фаза контрастирования, образование характеризуется лакунарным накоплением контрастного вещества от периферии к центру; б — портальная фаза, дальнейшее заполнение лакун контрастным веществом

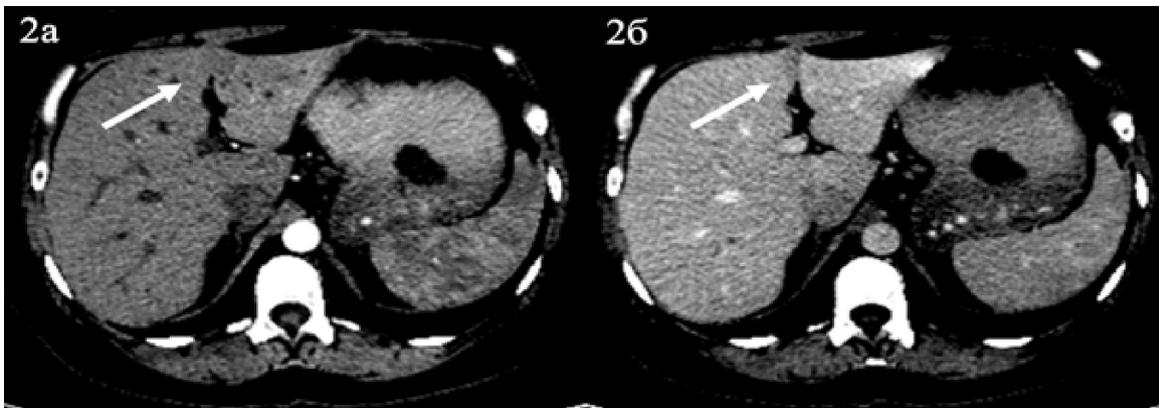


Рис. 2. КТ. Участок фокального стеатоза в S4b, рядом с серповидной связкой, указан стрелкой: а — артериальная фаза контрастирования, участок слабо гипointенсивен по сравнению с неизменной паренхимой печени; б — портальная фаза, умеренная гипointенсивность участка, по сравнению с остальной паренхимой печени, сохраняется

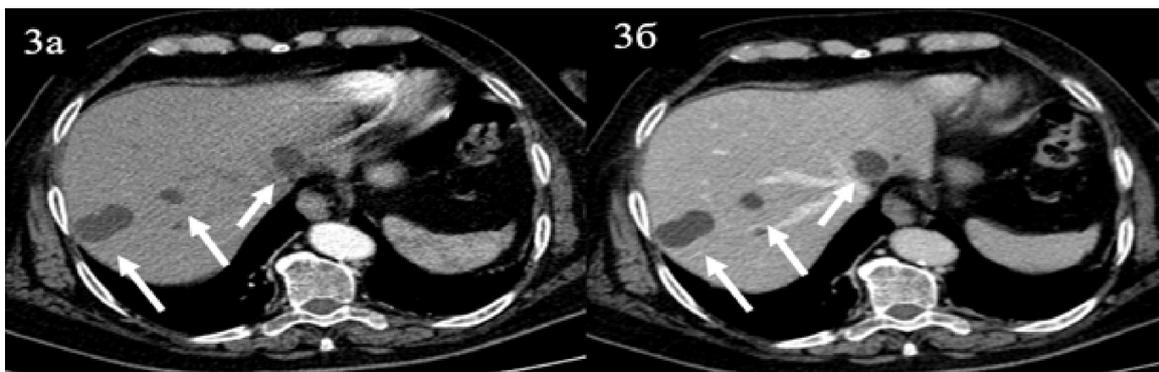


Рис. 3. КТ. Кисты печени (стрелки): а — артериальная фаза контрастирования, б — портальная фаза. Накопление контраста очаговыми образованиями не отмечается

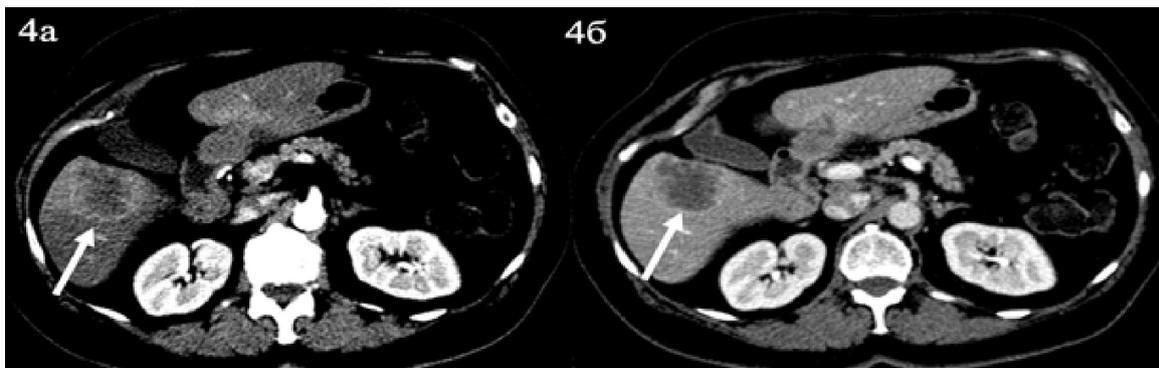


Рис. 4. КТ. Метастаз в правой доле печени (стрелки): а — артериальная фаза контрастирования, очаг неравномерно накапливает контрастный препарат по периферии в виде ободка; б — портальная фаза, образование неоднородно накапливает контрастное вещество преимущественно по периферии

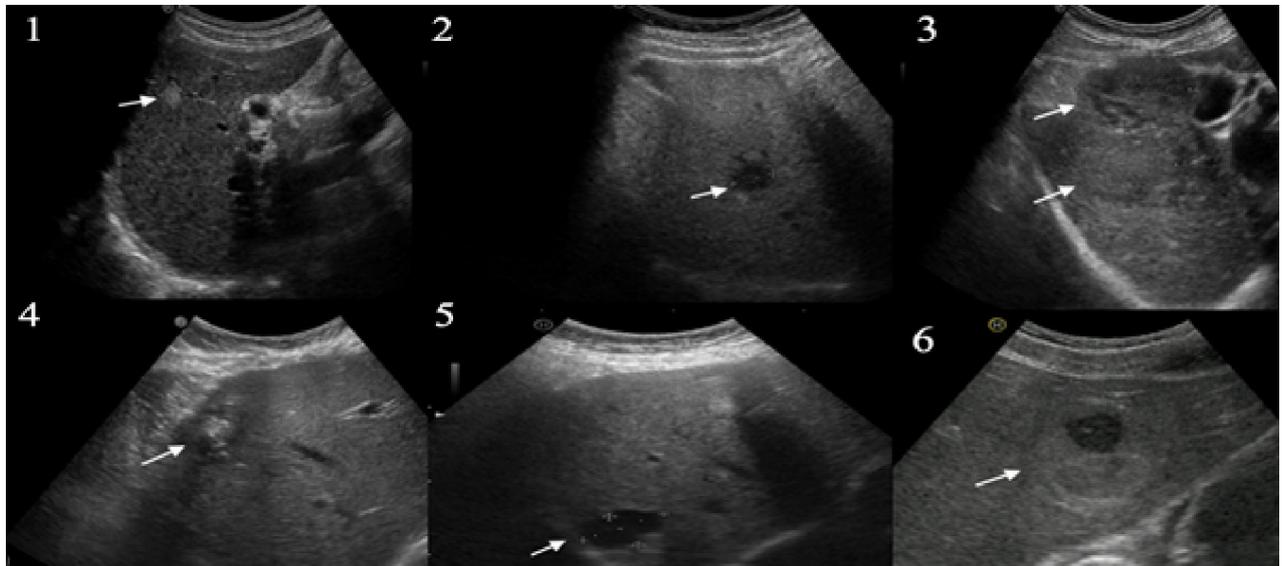


Рис. 5. УЗИ. Очаги в печени (стрелки) различной эхогенности: 1 — гиперэхогенный, 2 — гипозэхогенный, 3 — изоэхогенный, 4 — эхогенность по типу «мишени», 5 — анэхогенный, 6 — эхогенность по типу «бычьего глаза»

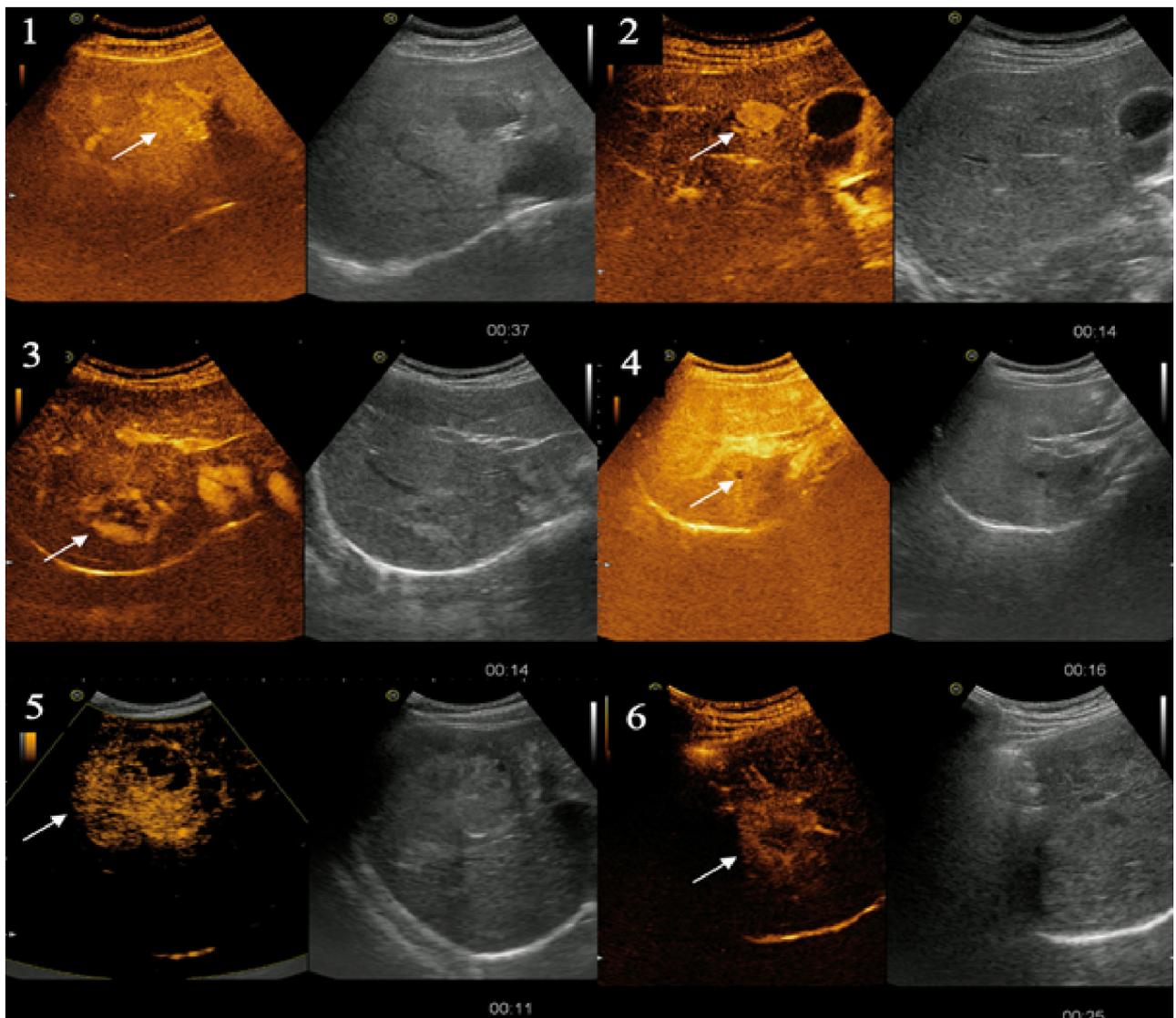


Рис. 6. УЗИ. Паттерны контрастирования очагов (стрелки) в артериальную фазу: 1 — изоконтрастирование, 2 — однородное гиперконтрастирование, 3 — глобулярное периферическое, 4 — аконтрастирование, 5 — неоднородное гиперконтрастирование, 6 — гиперконтрастный ареол по периферии

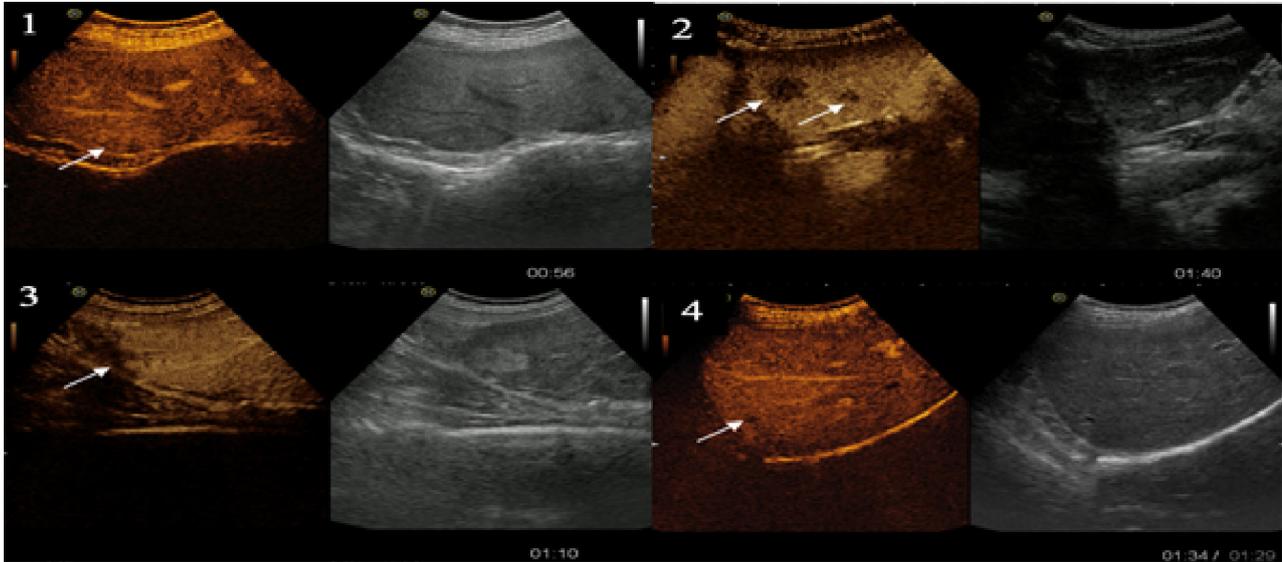


Рис. 7. УЗИ. Очаги в печени (стрелки). Наиболее часто встречающиеся варианты контрастирования очагов в портальную фазу: 1 — изококонтрастирование, 2 — гипоконтрастирование, 3 — глобулярное периферическое, 4 — аконтрастирование

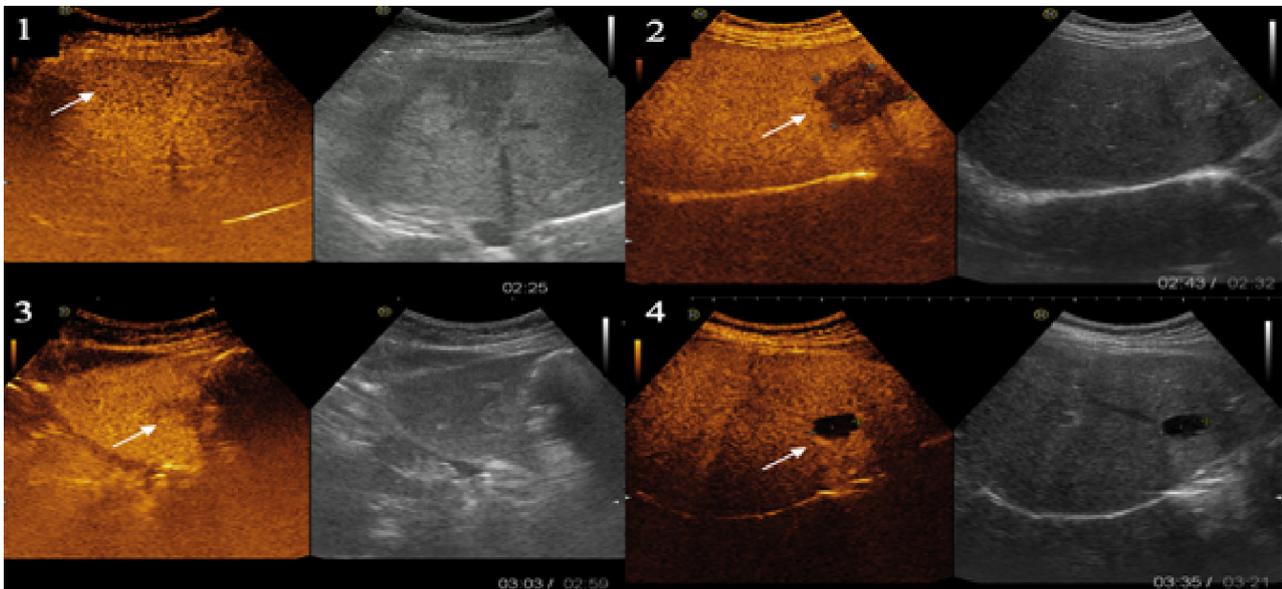


Рис. 8. УЗИ. Очаги в печени (стрелки). Наиболее часто встречающиеся паттерны контрастирования очагов в позднюю венозную фазу: 1 — изококонтрастирование, 2 — гипоконтрастирование, 3 — глобулярное периферическое, 4 — аконтрастирование

Оценка изменений при серошкальном УЗИ.
 В первую очередь, при сканировании в стандартных плоскостях оценивалось наличие визуализируемых изменений: у 105 исследуемых очаг визуализировался, у 18 при прицельном осмотре всех сегментов печени изменения не были выявлены (данные изменения визуализировались по КТ с КУ или при КУУЗИ). В табл. 5 представлено распределение пациентов по предварительному клиническому диагнозу, по данным серошкального В-режима.

При оценке формы очага наиболее часто встречалась неправильная ($n = 73$), реже — округлая ($n = 26$) и всего в 6 случаях форма интерпретировалась как овальная.

Таблица 4. Ранжирование пациентов по выявленной очаговой патологии печени в В-режиме

Очаг в печени данным нативного УЗИ	Количество пациентов абс. (%)
Окультированные очаги	18 (14,6 %)
Гемангиома	42 (34,1 %)
Участок жирового гепатоза	8 (6,5 %)
Фокально-нодулярная гиперплазия	2 (1,6 %)
Киста	9 (7,3 %)
Аденома	3 (2,4 %)
Метастаз	41 (33,3 %)

Контур варьировался при различной природе очага, нами были выделены основные подгруппы: чёткий, неровный (n = 50); нечёткий, неровный (n = 32); чёткий, ровный (n = 17) и нечеткий бугристый (n = 6).

По эхогенности было выделено 6 подгрупп (рис. 1): гиперэхогенная (n = 31), гипоэхогенная (n = 23), изоэхогенная (n = 27), гиперэхогенный + гипоэхогенный ободок («мишень») (n = 13), анэхогенная (n = 7), изоэхогенный + анэхогенный центр («бычий глаз») (n = 4). По внутренней структуре было получено следующее распределение: в 57 случаях — однородная и в 48 — неоднородная.

Оценка очагов при КУУЗИ. При использовании данной методики у 116 пациентов очаги были интерпретированы, в 7 случаях при использовании контрастного усиления во всех фазах контрастирования очаги не визуализировались (в данных случаях очаги определялись по КТ). При выполнении КУУЗИ в соответствии

с мировыми рекомендациями по использованию МКВ оценивали характер накопления контраста в очаге во все фазы контрастирования паренхимы печени. В зависимости от временного интервала после введения МКВ у очагов различной природы наблюдались отличительные паттерны контрастирования. Данные представлены в приведённой ниже табл. 6.

На рис. 6–8 наглядно продемонстрированы наиболее часто встречающиеся в данном исследовании характерные особенности накопления МКВ очагами печени в различные фазы контрастирования.

При оценке паттернов контрастирования при КУУЗИ был выставлен предварительный клинический диагноз, который требовал правильной интерпретации данных на онкологическом консилиуме для определения дальнейшей тактики ведения каждого пациента. Все заключения на основании данных КУУЗИ были распределены по группам, результаты представлены в табл. 6.

Таблица 5. Паттерны контрастирования очагов в различные фазы

Паттерн контрастирования	Количество очагов в различные фазы		
	Артериальная фаза	Портальная фаза	Поздняя венозная фаза
Изоконтрастирование	14	39	41
Гипоконтрастирование	0	56	55
Однородное гиперконтрастирование	14	0	0
Глобулярное периферическое	17	0	0
Лакунарное центростремительное	0	10	7
Гиперконтрастирование по типу «колесо со спицами»	3	0	0
Неконтрастируемый центральный рубец	0	3	4
Отсутствие контрастирования	7	8	9
Неоднородное гиперконтрастирование	29	0	0
Периферическое контрастирование	33	0	0

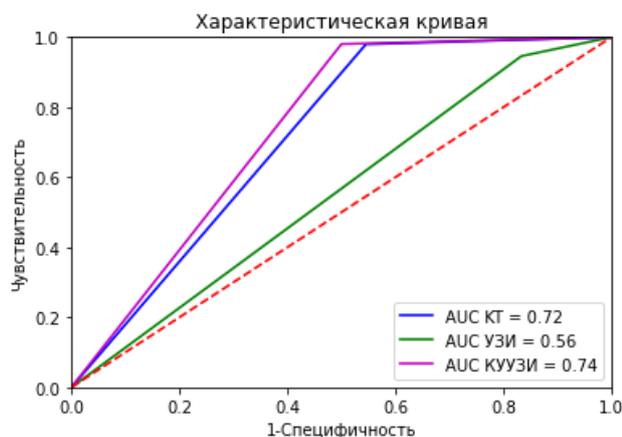


Рис. 9. ROC-анализ диагностической эффективности методики серошкального УЗИ, КТ с КУ и КУУЗИ в дифференциальной диагностике очаговых образований печени

Таблица 6. Распределение пациентов по предварительному клиническому диагнозу при выполнении КУУЗИ

Заключение по КУУЗИ	Количество пациентов абс.(%)
Окультные очаги	7 (5,7 %)
Гемангиома	37 (30,1 %)
Участок жирового гепатоза	8 (6,5 %)
Фокально-нодулярная гиперплазия	5 (4,1 %)
Киста	6 (4,9 %)
Аденома	3 (2,4 %)
Метастаз	57 (46,3 %)

Таблица 7. Сравнение данных, полученных в ходе мультимодальной визуализации, с окончательным клиническим диагнозом

Категория	В-режим	КУУЗИ	КТ	Окончательный клинический диагноз
Доброкачественные изменения	82	66	54	63
Метастаз	41	57	69	60

В табл. 7 представлены результаты сравнительного анализа полученных данных УЗИ в серошкальном режиме, КУУЗИ и КТ в соответствии с заключительным клиническим диагнозом. Окончательный диагноз выставлялся врачом-онкологом, при подозрении на злокачественный очаг выполнялась трепан-биопсия с гистологическим исследованием. При определении доброкачественных признаков очага в соответствии с рекомендациями Европейского сообщества по ультразвуковой диагностике в медицине и биологии (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology — EFSUMB) и европейской ассоциации по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver — EASL) проводилось динамическое наблюдение в краткие временные промежутки (1 раз в 3 мес.) с последующим увеличением временного интервала диагностических процедур при отсутствии динамики (1 раз в 6 мес.).

Нами была оценена диагностическая эффективность различных методик в дифференциальной диагностике очаговых образований печени. Результаты для серошкального режима составили: чувствительность (Ч) — 58,1 %, специфичность (С) — 68,4 %, точность (Т) — 60,2 %, прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) — 87,8 %, прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) — 29,5 %. Эффективность КУУЗИ значительно превышала исследование в традиционном серошкальном режиме и составила: Ч — 90,5 %, С — 84,2 %, Т — 89,2 %, ПЦПР — 95,7 %, ПЦОР — 69,6 %. Для КТ результаты были сопоставимы с КУУЗИ и составили: Ч — 83,6 %, С — 78,9 %, Т — 82,6 %, ПЦПР — 93,8 %, ПЦОР — 55,6 %.

На основании полученных данных проведён ROC-анализ (рис. 9), по результатам которого была получена объективная оценка качества метода путём измерения значения площади под каждой кривой: AUC КТ = 0,72, AUC КУУЗИ = 0,74 (соответствует очень хорошему качеству метода); AUC УЗИ (В-режим) = 0,56 (неудовлетворительное качество метода).

Обсуждение

Полученные собственные результаты свидетельствуют об относительно невысокой эффек-

тивности традиционного УЗИ в серошкальном режиме в дифференциальной диагностике очаговых изменений печени и подтверждают высказывание о том, что УЗИ в В-режиме должно применяться, прежде всего, для первичной диагностики в рамках скрининга у пациентов без отягощённого онкологического анамнеза, либо использоваться в совокупности с другими лучевыми методами диагностики.

Напротив, КУУЗИ показало высокую диагностическую точность, коррелирующую с КТ с КУ в дифференциальной диагностике как злокачественных новообразований, так и доброкачественных очагов. В нашем исследовании высокие данные диагностической эффективности КУУЗИ, сопоставимые с КТ с КУ доказывают, что мультипараметрическое ультразвуковое исследование может являться альтернативой при наличии противопоказаний к КТ, а также выступать в качестве уточняющей методики при неоднозначной картине по иным методам визуализации, рассматриваемым в данной статье. Данные, полученные в научной работе, коррелируют с одним из самых крупных многоцентровых исследований, проведённым в Германии, включавшим 1 349 пациентов с очаговыми поражениями печени [22].

Если говорить об ограничениях методики, то Jia-lian Liu в своей публикации подчеркнул, что КУУЗИ не должно выступать в качестве единственного метода при планировании оперативного вмешательства на печени, поскольку в зону сканирования одномоментно не может попасть весь орган целиком, а потому оценить паттерны контрастирования в нескольких зонах интереса (при наличии множественных очагов) в ходе одного исследования не представляется возможным. Кроме того, точность КТ с КУ в дифференциальной диагностике очаговых образований печени в данном исследовании составила 78,6 %, а при сочетании методик — 91,4 % ($p = 0,03$) [23].

КУУЗИ — это малоинвазивный метод исследования, без лучевой нагрузки и противопоказаний. Наше исследование продемонстрировало его высокую диагностическую эффективность, сопоставимую с КТ (AUC = 0,74 при КУУЗИ, против 0,72 при КТ), поэтому в ряде случаев (отсутствие технической возможности проведения, наличие противопоказаний, а также

неоднозначные результаты по данным других модальностей) применение его в качестве метода выбора может быть оправдано.

Заключение

Мультимодальная диагностика превосходит по чувствительности скрининга и точности диагностики отдельные методы визуализации. КТ с КУ и КУУЗИ эффективно дополняют друг друга, в т. ч. при дифференциальной диагностике очагов в печени неясного генеза. Сочетание рассмотренных методик демонстрирует наибольшую клиническую ценность у пациентов с отягощённым онкологически анамнезом.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онко-логической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022;239 [Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. The state of oncological care for the population of Russia in 2021. Ed. by AD Kaprina, VV Starinsky, AO Shakhzadova. M.: MSROI P.A. Gertsen, FSBI «NMRC of Radiology» MH of Russia. 2022;239 (In Russ.)].
- Мерабишвили В.М. Эпидемиология и выживаемость больных со злокачественными новообразованиями в России. Формулы Фармации. 2021;3(1S):32-35 [Merabishvili VM. Epidemiology and survival rates of patients with malignant tumors in the Russian Federation. Pharmacy Formulas. 2021;3(1S):32-35 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/phf71766>.
- Clark AM, Ma B, Taylor DL, et al. Liver metastases: Microenvironments and ex-vivo models. Experimental biology and medicine. 2016;241(15):1639-52. <https://doi.org/10.1177/1535370216658144>.
- Freitas PS, Janicas C, Veiga J, et al. Imaging evaluation of the liver in oncology patients: A comparison of techniques. World Journal of Hepatology. 2021;13(12):1936-55. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i12.1936>.
- Бусько Е.А., Козубова К.В., Багненко, С.С. и др. Сравнительный анализ эффективности КТ и контрастно-усиленного УЗИ в диагностике метастазов колоректального рака в печени. Анналы хирургической гепатологии. 2022;27(1):22-32 [Busko EA, Kozubova KV, Bagenko SS, et al. Comparative assessment of diagnostic value of computed tomography and contrast-enhanced ultrasound in colorectal cancer liver metastases diagnosis. Annals of HPB surgery. 2022;27(1):22-32 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-1-22-32>.
- Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist J, et al. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. Scientific reports. 2016;6:29765. <https://doi.org/10.1038/srep29765>.
- Джуряев Ф.М., Гуторов С.Л., Борисова Е.И. и др. Хирургия и метастазы рака желудка в печени. Медицинский алфавит. 2020;(29):21-24 [Dzhuraev FM, Gutorov SL, Borisova EI, et al. Surgery and metastases of stomach cancer in liver. Medical alphabet. 2020;(29):21-24 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-29-21-24>.
- Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. New England Journal of Medicine. 2014;371(22):2140-1. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1412266>.
- Буровик И.А., Локшина А.А., Кулева С.А. Оптимизация методики мультиспиральной компьютерной томографии при динамическом наблюдении онкологических больных. Медицинская визуализация. 2015;(2):129-134 [Burovik IA, Lokshina AA, Kulyeva SA. Multislice computed tomography optimization for monitoring patients with oncology. Medical Visualization. 2015;(2):129-134 (In Russ.)].
- Багненко С.С., Ефимцев А.Ю., Железняк И.С., и др. Практическая ультразвуковая диагностика: Руководство для врачей в 5 томах. Том 1. М.: ГЭОТАР-Мед. 2016;240 [Bagenko SS, Efimtsev AYU, Zheleznyak IS, et al. Practical ultrasound diagnostics: A guide for physicians. In 5 volumes. Vol 1. Moscow:GEOTAR-Media. 216;240 (In Russ.)].
- Акиев Р.М., Атаев А.Г., Багненко С.С., и др. Лучевая диагностика: учебник Санкт-Петербург. ГЭОТАР-Медиа. 2015. илл.:496 [Akiev RM, Ataev AG, Bagenko SS, et al. Radiation diagnostics: text-book. St. Petersburg:GEOTAR-Media. 2015;(ill.):496 (In Russ.)].
- Vernuccio F, Cannella R, Bartolotta TV, et al. Advances in liver US, CT, and MRI: moving toward the future. European radiology experimental. 2021;7(5):52. <https://doi.org/10.1186/s41747-021-00250-0>.
- Борсуков А.В. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование печени: эволюция оценок мировых экспертов с 2012 по 2020 гг. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021;4(1):20-30 [Borsukov AV. Contrast-enhanced ultrasound of the liver: Evolution of the world experts opinions from 2012 to 2020. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2021;4(1):20-30 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2021-4-1-20-30>.
- Dietrich CF, Nolsøe CP, Barr RG, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver –Update 2020-WFUMB in cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM and FLAUS. Ultraschall. Med. 2020;41(5):562-85. <https://doi.org/10.1055/a-1177-0530>.
- Dietrich CF, Averkiou M, Nielsen MB, et al. How to perform Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS). Ultrasound International Open. 2018;4(1):E2-E15. <https://doi.org/10.1055/s-0043-123931>.
- Durot I, Wilson SR, Willmann JK. Contrast-enhanced ultrasound of malignant liver lesions. Abdominal Radiology (NY). 2018;43(4):819-847. <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1360-8>.
- Кадырлеев Р.А., Багненко С.С., Бусько Е.А., и др. Мультипараметрическое ультразвуковое исследование с контрастным усилением солидных образований почки в сопоставлении с методом компьютерной томографии. Лучевая диагностика и терапия. 2022;12(4):74-82 [Kadyrlyev RA, Bagenko SS, Busko EA, et al. Contrast enhanced multiparametric ultrasound of solid kidney lesions in comparison with the computed tomography. Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2022;12(4):74-82 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2021-12-4-74-82>.

18. Буровик И.А., Мищенко А.В., Кулева С.А., и др. Характеристики контрастного усиления при различных методах мультиспиральной компьютерной томографии. Вопросы онкологии. 2016;62(3):460-464 [Burovik IA, Mishchenko AV, Kulyeva SA, et al. Features of contrast enhancement in different methods of multislice computed tomography. *Voprosy Onkologii*. 2016;62(3):460-464 (In Russ.)].
19. Бусько Е.А., Козубова К.В., Курганская И.Х. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением, компьютерная томография и магнитнорезонансная томография в дифференциальной диагностике очагового поражения печени. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022622041 от 15.08.2022 [Busko EA, Kozubova KV, Kurganskaya IKh. Contrast-enhanced ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of focal liver lesions. Certificate of state registration of the database №. 2022622041 dated 15.08.2022 (In Russ.)].
20. Бусько Е.А., Гончарова А.Б., Бучина Д.А., и др. Использование статистического метода псевдорандомизации в сравнительной оценке диагностической эффективности методов медицинской визуализации на примере магнитнорезонансной томографии и контрастно-усиленного ультразвукового исследования. Опухоли женской репродуктивной системы. 2021;17(3):37-43 [Busko EA, Goncharova AB, Buchina DA, et al. Comparative assessment of the diagnostic efficiency of medical imaging methods, as exemplified by magnetic resonance imaging and contrast-enhanced ultrasound examination, based on propensity score matching. *Tumors of Female Reproductive System*. 2021;17(3):37-43 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2021-7-3-37-43>.
21. The jamovi project [Internet]. jamovi. (Version 2.3) [Computer Software]; 2022 [cited 2022]. Available from: <https://www.jamovi.org>.
22. Seitz K, Strobel D, Bernatik T, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions - prospective comparison in clinical practice: CEUS vs. CT (DEGUM multicenter trial). Parts of this manuscript were presented at the Ultrasound Dreiländertreffen 2008, Davos. *Ultraschall in der Medizin*. 2009;30(4):383-9. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1109673>.
23. Huang M, Zhao Q, Chen F, et al. Atypical appearance of hepatic hemangiomas with contrast-enhanced ultrasound. *Oncotarget*. 2018;9(16):12662-12670. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24185>.
24. Liu JL, Bao D, Xu ZL, et al. Clinical value of contrast-enhanced computed tomography (CECT) combined with contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for characterization and diagnosis of small nodular lesions in liver. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2021;37(7):1843-1848. <https://doi.org/10.12669/pjms.37.7.4306>.

Поступила в редакцию 04.04.2023

Прошла рецензирование 15.05.2023

Принята в печать 15.06.2023

Сведения об авторах

Козубова Ксения Вячеславовна / Kozubova Kseniia Viacheslavovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9611-0439>, SPIN-код: 4834-3728, эл. почта: dr.kozubova@yandex.ru.

Бусько Екатерина Александровна / Busko Ekaterina Aleksandrovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0940-6491>, SPIN-код: 7323-1083.

Багненко Сергей Сергеевич / Bagnenko Sergei Sergeevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-6293>, SPIN-код: 4389-9374.

Кадырлеев Роман Андреевич / Kadyrleev Roman Andreevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6576-1087>, SPIN-код: 7360-4884.

Костромина Екатерина Викторовна / Kostromina Ekaterina Viktorovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4245-687X>, SPIN-код: 4865-8479.

Гончарова Анастасия Борисовна / Goncharova Anastasiia Borisovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7980-1657>, SPIN-код: 7469-7779.

Буровик Илья Александрович / Burovik Iliia Aleksandrovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4714-1228>, SPIN-код: 1923-6457.

Оконечникова Дарья Викторовна / Okonechnikova Daria Viktorovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9364-9332>, SPIN-код: 2804-7854.

Любимская Эльвира Сергеевна / Liubimskaiia Elvira Sergeevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2038-3964>, SPIN-код: 9755-2866.

Постаногов Роман Анатольевич / Postanogov Roman Anatolevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0523-9411>, SPIN-код: 8686-1597.