

14. Урманичева А.Ф. Современная химиотерапия рака яичников. *Практ онкол* 2002;3(4).
15. See H., Freedman R. et al. Retrospective review: re-treatment of patients with ovarian cancer with carboplatin after platinum resistance. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:209—16.
16. Crijns A., Boezen H. et al. Prognostic factors in ovarian cancer: current evidence and future prospects. *Eur J Cancer* 2005;1:127—45.
17. Steffensen K., Waldstrom M. et al. Prediction of response to chemotherapy by ERCC1 immunohistochemistry and ERCC1 polymorphism in ovarian cancer. *Proc ASCO* 2007. abstr 5568.
18. Burger R., Still M. et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer. *ASCO* 2005. abstr 5009.
19. Cannistra S., Matulonis U. et al. Bevacizumab in patients with advanced platinum-resistant ovarian cancer. *ASCO* 2006. abstr 5006.
20. Schultheis A.M., Garcia A.A., Yang D. et al. Phase II clinical trial of bevacizumab and low dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer. *ASCO* 2006. abstr 5017.
21. Campos S., Dizon D. et al. Safety of maintenance bevacizumab after first-line chemotherapy for advanced ovarian and mullerian cancers. *ASCO* 2007. abstr 5517.
22. Russell J., Schilder M.D., James M. et al. Novel therapies: Update on biologic targeted strategies for ovarian cancer. *Proc ASCO* 2005. p. 421—7.
23. Nimeiri H.S., Faoro L. et al. Molecular correlates (EGFR status) and plasma VEGFR levels associated with a phase II study of bevacizumab plus erlotinib for patients with recurrent ovarian cancer. *ASCO* 2007. abstr 5554.
24. Vasey P.A., Paul J., Rustin G. et al. Maintenance erlotinib following first-line treatment with docetaxel, carboplatin and erlotinib in pts with ovarian carcinoma. *ASCO* 2007. abstr 5560.
25. Pautier P., Joly F. et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for ovarian, tubal or peritoneal adenocarcinoma. *ASCO* 2007. abstr 5566.
26. Schilder R., Lokshon A. Phase II trial single-agent cetuximab in patients with persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal carcinoma with the potential for dose escalation to rash. *ASCO* 2007. abstr 5577.
27. McMeekin D., Krasner C. et al. Final results of a phase II study of weekly trabectedin in second/third line ovarian cancer. *ASCO* 2005. abstr 5011.
28. Bookman M., Darcy K. et al. Evaluation of monoclonal humanized anti-Her-2 antibody, trastuzumab in patients with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of Her-2. *J Clin Oncol* 2003;21:283—90.
29. Guastalla J.P., Allouache D. et al. Her-2 overexpression and amplification ovarian cancer. *ASCO* 2007. abstr 5559.
30. Makhija S., Glenn D. et al. Results from a phase II randomized, placebo-controlled, double-blind trial suggest improved PFS with the addition of pertuzumab to gemcitabine in patients with platinum-resistant ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *ASCO* 2007. abstr 5507.
31. Vergote I., Finkler N. et al. Canfosfamide versus liposomal doxorubicin or topotecan in the third-line treatment of platinum refractory or resistant ovarian cancer. *abstr. ASCO* 2008. abstr LBA 5528.
32. Rose P., Edwards R. et al. Canfosfamide plus carboplatin versus liposomal doxorubicin in the second-line treatment of platinum refractory or resistant ovarian cancer. *ASCO* 2008. abstr LBA 5529.
33. Townsley C., Hirte H., Welchs et al. Phase II of Sorafenib in combination with Gemcitabine in recurrent epithelial ovarian cancer. *ECCO* 2005;13;3(2). abstr 943.
34. Verma S., Alhayki M. et al. Phase II study of exemestane in refractory ovarian cancer. *ASCO* 2006. abstr 5028.
35. Krasner C., Debernardo R. et al. Phase II of anastrozole in combination with gefitinib in women with ovarian cancer. *ASCO* 2006. abstr 5063.
36. Del Campo J., Roszak A. et al. Phase II randomized open-label study of trabectedin given as two different dose schedules in women with platinum-sensitive recurrent ovarian carcinoma. *ASCO* 2005. abstr 5031.
37. Hensley M., Derosa F. et al. A phase I study of pemetrexed plus gemcitabine in elapsd ovarian cancer. *ASCO* 2006. abstr 5083.
38. Smit W., Sufliarsky J. et al. Phase I/II dose-escalation trial of patupilone every 3 weeks in patients with resistant/refractory ovarian cancer. *ECCO* 2005;13 3(2). abstr 909.
39. Gore M., Kaye S. et al. Phase I trial of patupilone plus carboplatin in patients with advanced ovarian cancer. *ASCO* 2006. abstr 5087.
40. Rustin G., Reed N. et al. Phase II trial of Epothilone sagopilone (ZK-EPO) in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *ASCO* 2007. abstr 5527.

МЕСТО ЭХОГРАФИИ В УТОЧНЕНИИ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ РАКА ЯИЧНИКОВ

М.Е. Синицина, М.А. Чекалова, В.В. Брюзгин, Е.Е. Махова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

PLACE OF ECHOGRAPHY IN SPECIFYING APPROACHES TO TREATING OVARIAN CANCER

M.Ye. Sinitsina, M.A. Chekalova, V.V. Bryuzgin, Ye. Ye. Makhova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The results of ultrasound study and surgical treatment in 248 patients aged 20 to 78 years who had ovarian epithelial malignancies were the subject of this investigation that has provided evidence that ultrasonic tomography is currently the leading imaging technique that allows specification of the ovarian cancer spread pattern and, depending on this, elaboration of adequate treatment policy.

Цель исследования. Изучение возможностей эхографии при определении степени распространенности опухолевого процесса и выявление условных ультразвуковых признаков нерезектабельности диссеминированной опухоли яичников, знание которых необходимо при выборе последовательности лечебных мероприятий у больных раком яичников.

Введение

Рак яичников (РЯ) до сих пор является основной причиной смерти от гинекологического рака. Несмотря на значительные усилия, прилагаемые клиницистами во всем мире, летальность больных РЯ на первом году после установления диагноза составляет около 35% [1]. Столь удручающие показатели обусловлены в первую очередь

бессимптомным и крайне агрессивным течением этого заболевания. В связи с этим основное большинство (60—80%) составляют пациенты с генерализованным процессом [2, 3]. Таким образом, ведущее значение для улучшения прогноза заболевания имеет адекватно подобранное лечение.

Лечение распространенного РЯ может быть комбинированным или комплексным. Ведущим, хотя и не самостоятельным методом является хирургический. Стандартно выполняется циторедуктивная операция, цель которой — удаление или максимальная резекция как самой первичной опухоли, так и всех видимых метастазов по париетальной и висцеральной брюшине [4—7]. Вместе с тем известно, что иногда подобная операция бывает невыполнима из-за технических трудностей. В данном случае на первом этапе лечения проводится химиотерапия (ХТ) и только на втором — операция [8, 9].

В большинстве случаев принципиально важной является информация о характере распространенности опухолевого процесса, поскольку от этого зависит выбор тактики лечения [10,11]. Подобную информацию на дооперационном этапе позволяет получить любой из методов визуализации, однако самым доступным является ультразвуковая томография (УЗТ) [12].

Материалы и методы

Материалом нашего исследования послужили результаты ультразвукового исследования (УЗИ) и оперативного лечения 248 женщин со злокачественными эпителиальными опухолями яичников в возрасте от 20 до 78 лет.

С учетом данных операции и гистологического исследования больные распределились по стадиям следующим образом: I — 30 (12,1%), II — 20 (8,1%), III — 134 (54%) и IV — 64 (25,8%) пациентки.

Оперативное лечение получили 6 (2,4%) больных, при этом у них определялись Ia и Ib стадии заболевания. 242 (97,6%) пациенткам проведено комбинированное лечение. На первом этапе оперативное вмешательство выполнено 176 (71%) больным. У 66 (26,6%) пациенток с диссеминированным опухолевым процессом лечение начато с неoadъювантной поли-ХТ.

УЗИ проводили по стандартной методике с применением трансабдоминального и трансвагинального датчиков с переменной частотой.

Результаты

Проведенное исследование убедительно подтвердило тот факт, что злокачественные эпителиальные опухоли яичников обладают высокой потенцией к метастазированию имплантационным, лимфогенным и гематогенным путями.

В большинстве (194, 78,2%) наблюдений при УЗТ нами выявлены метастазы по брюшине малого таза. Из них опухолевые имплантаты визуализировались в позадиматочном пространстве у 140 (72,1%)



Рис. 1. УЗТ солитарного метастаза РЯ по висцеральной брюшине в области малого таза



Рис. 2. УЗТ патологически измененного большого сальника

больных и в области пузырно-маточной складки — у 78 (40,2%). Несколько реже диссеминация распространялась по висцеральной брюшине сбоку от матки — в 74 (38,1%) наблюдениях (рис. 1). Поражение париетальной брюшины в проекции нижней трети латеральных каналов выявлено в 32 (16,5%) случаях. Метастазы по брюшине у 37% больных были единичными, в 63% случаев — множественными.

Метастатические изменения в большом сальнике (рис. 2) диагностированы нами у 170 (68,5%) больных. Патологически измененный большой сальник представлял собой гиперэхогенное солидное образование, расположенное непосредственно под передней брюшной стенкой с мелкобугристыми контурами. Иногда (28—11,3%) метастазы в большом сальнике визуализировались как множественные очаги округлой или неправильной формы с отражениями пониженной интенсивности размером от 1,0 до 5,3 см. В 142 (57,2%) случаях, когда отдельные очаги в структуре сальника не определялись, что обусловлено наличием множественных просовидных высыпаний, за размеры метастазов мы принимали его толщину, которая в наших исследованиях варьировала от 1,1 до 6,1 см. У 44 (17,7%) пациенток патологически измененный сальник определялся в эпи-, мезогастральной области — так называемый укороченный большой



Рис. 3. УЗТ сливной опухолевой диссеминации по висцеральной брюшине на фоне асцита

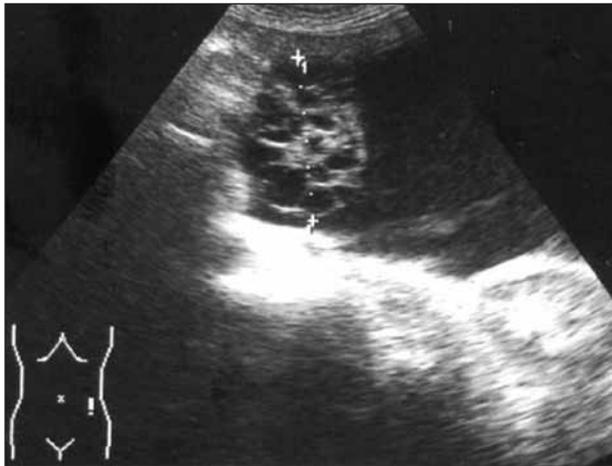


Рис. 4. УЗТ солитарного метастаза по париетальной брюшине за пределами таза

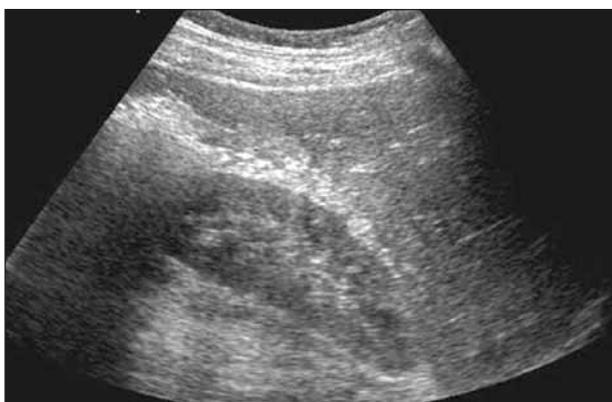


Рис. 5. УЗТ сливной опухолевой диссеминации по висцеральной поверхности печени в проекции VI–VII сегментов

сальник, а в 96 (38,7%) наблюдениях нижний полюс визуализировался в гипогастральной области — панцирный сальник. В 18 (7,3%) случаях нижний полюс большого сальника вовлекался в опухолевый конгломерат, исходящий из области малого таза и прикрывающий вход в малый таз. У 12 (4,8%) больных патологически измененный

большой сальник неподвижно прилежал к передней брюшной стенке, граница между ними отчетливо не определялась. При этом нами высказано предположение об инфильтрации мягких тканей передней брюшной стенки, что и подтвердило оперативное вмешательство. Опухолевые диссеминаты в малом сальнике с помощью эхографии определялись у 15 (6,0%) пациентов.

Опухолевое поражение различных отделов висцеральной и париетальной брюшины (рис. 3, 4) за пределами таза при эхографии выявлено у 72 (29%) и 44 (17,7%) больных соответственно. На ультразвуковых (УЗ-) томограммах метастазы РЯ по брюшине определялись в виде отдельных сосочков минимальным размером от 0,8 см в диаметре либо более крупных разрастаний в виде цветной капусты. Значительно реже встречались метастатические очаги кистозно-солидной структуры.

Метастазы по капсуле печени УЗ-методом выявлены в 58 (23,4%) наблюдениях (рис. 5). Чаще всего они определялись в проекции VI и VII сегментов по висцеральной поверхности печени либо по диафрагмальной поверхности в области VIII сегмента, значительно реже — по капсуле левой доли печени. В некоторых случаях (13—22,5%) при эхографии отмечались шероховатость и волнистость капсулы нижнего края печени. Подобные изменения, как оказалось, обусловлены наличием множественных мелких просовидных метастазов. Метастазы в печени были представлены преимущественно одиночными зонами округлой или неправильной формы, в структуре которых преобладали отражения пониженной интенсивности, часто по периферии визуализировался гипоехогенный ободок (рис. 6).

Метастатическое поражение регионарных (забрюшинных и паховых) лимфатических узлов (ЛУ) диагностировано нами у 60 (24,2%) больных. При этом метастазы в забрюшинных ЛУ выявлены у 50 (20,2%) пациенток. Из них в 28 наблюдениях патологически измененные ЛУ располагались паравертебрально, рядом с магистральными сосудами, чаще всего слева от брюшного отдела аорты на уровне L_{III-V} позвонков, у 14 больных визуализировались метастазы в подвздошных ЛУ (рис. 7). В 8 случаях выявлено сочетанное поражение парааортальных и подвздошных ЛУ. Метастазы в надключичных узлах определялись у 7 (2,8%) больных.

Следует отметить, что неизменные забрюшинные ЛУ, по нашим данным, как правило, не визуализируются. Эхографическими признаками опухолевого поражения следует считать увеличение размеров, изменение формы и структуры. Эхографическая картина метастатически измененного забрюшинного ЛУ характеризовалась солидной, преимущественно с отражениями пониженной интенсивности структурой. Форма узлов была округлой или овальной. При слиянии не-

скольких патологически измененных узлов визуализировались опухолевые конгломераты неправильной формы различных размеров.

У 16 (6,%) больных при УЗТ обнаружены метастазы в мягкие ткани передней брюшной стенки. При этом опухолевые изменения в мягких тканях выявлялись в виде образований неправильной формы, преимущественно солидной изо-, гипохогенной структуры (рис. 8).

Визуализацию описанных выше метастазов в брюшной полости и области малого таза в значительной степени облегчает наличие свободной жидкости. В нашем исследовании у 156 (62,9%) больных определялся асцит. Метастатическое поражение плевры, сопровождающееся накоплением жидкости в плевральных синусах, при УЗИ диагностировано в 40 (16,1%) случаях.

Полученные нами результаты продемонстрировали достаточно широкие возможности УЗТ при выявлении метастазов РЯ вне зависимости от пути распространения и локализации (см. таблицу). При этом наиболее высокие показатели чувствительности отмечены при выявлении метастазов по брюшине малого таза — 92% и в большом сальнике — 89%, в печени — 97,5%, в надключичных и паховых ЛУ (90 и 100%), в мягкие ткани передней брюшной стенки (100%). Отсюда очевидна необходимость использования эхографии для уточнения распространения злокачественных эпителиальных опухолей яичников на дооперационном этапе.

Вместе с тем следует отметить, что столь широкие возможности эхографии в дооперационном обследовании больных могут способствовать уточнению тактических подходов к лечению РЯ в каждом конкретном случае.

Проведенное исследование позволило нам разработать 5 условных УЗ-критериев нерезектабельности при диссеминированном РЯ.

1. Определение единого неподвижного опухолевого конгломерата в области малого таза, состоящего из матки, новообразований яичников преимущественно солидной структуры и сливной опухолевой диссеминации по брюшине малого таза. Контуры конгломерата неровные, нечеткие за счет вовлечения в процесс петель кишки.

2. Визуализация утолщения пузырно-маточной складки, обусловленной опухолевой инфильтрацией, и эхографических признаков врастания опухоли в заднюю стенку мочевого пузыря.

3. Выявление массивной сливной опухолевой инфильтрации по висцеральной и париетальной брюшине, метастатически измененного панцирного большого сальника, нижний полюс которого вовлечен в опухолевый конгломерат, исходящий из области малого таза и прикрывающий вход в таз. Возможно определение фиксации петель кишки к задней поверхности большого сальника.



Рис. 6. УЗТ метастаза в печень



Рис. 7. УЗТ метастаза в подвздошный ЛУ

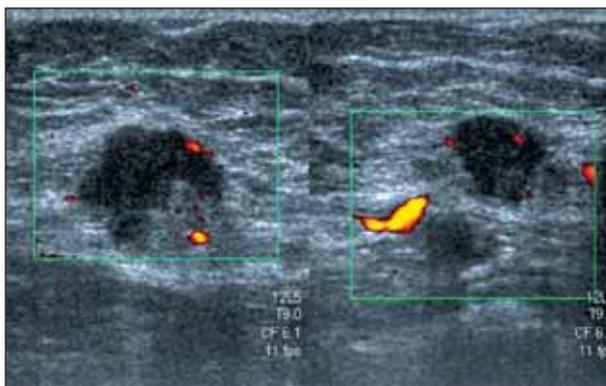


Рис. 8. УЗТ метастаза РЯ в мягкие ткани передней брюшной стенки

4. Визуализация опухолевоизмененного большого сальника, неподвижно прилежащего к передней брюшной стенке и не смещающегося при дыхательной экскурсии (врастание в переднюю брюшную стенку).

5. Обнаружение множественных метастазов в паренхиме печени.

На наш взгляд, использование подобной информации, полученной при эхографии, необходимо клиницистам для выработки адекватной последовательности лечебных мероприятий.

Показатели чувствительности в выявлении метастазов различных локализаций УЗ-методом

| Локализация метастазов | Чувствительность, % |
|---|---------------------|
| Паховые ЛУ | 100 |
| Мягкие ткани передней брюшной стенки в области пупочного кольца | 100 |
| Печень | 97,5 |
| Малый таз | 92,0 |
| Надключичные ЛУ | 90,0 |
| Большой сальник | 89,0 |
| Забрюшинные ЛУ | 80,6 |
| Капсула печени | 76,3 |
| Висцеральная брюшина за пределами таза | 70,5 |
| Малый сальник | 58,3 |
| Париетальная брюшина за пределами таза | 53,6 |

Обсуждение

До настоящего времени вопрос о выборе первого этапа лечения носит дискуссионный характер. Многочисленными исследованиями отечественных и зарубежных авторов доказано, что выполненная на первом этапе циторедуктивная операция позволяет установить распространенность опухолевого процесса, гистологическую структуру и степень дифференцировки опухоли, а возможность удаления опухолевых масс улучшает как непосредственные, так и отдаленные результаты у больных [13, 14].

Казалось бы, выгода от активной хирургической тактики очевидна, но зачастую бывает слож-

но оценить возможные технические трудности во время оперативного вмешательства, что приводит к неправильному выбору последовательности методов лечения.

В целях усовершенствования тактики ведения больных нами разработаны условные УЗ-критерии нерезектабельности диссеминированной опухоли яичников. Эти эхографические критерии позволяют усомниться в возможности оптимального оперативного вмешательства и указывают на необходимость изменения последовательности лечебных мероприятий. Правильная оценка клинической ситуации приводит к более раннему назначению неoadъювантной ХТ, которая в подобных случаях является альтернативной первичной циторедуктивной операцией и создает условия для выполнения хирургического вмешательства на втором этапе у ранее неоперабельных больных [15, 16].

Выводы

При планировании лечения злокачественных эпителиальных опухолей яичников в полной мере оправдано использование УЗТ как метода, который дает возможность на дооперационном этапе решать следующие задачи:

- первичная диагностика опухоли (измерение размеров, оценка структуры, взаимоотношения с окружающими органами и тканями);
- оценка распространения опухоли или предоперационное стадирование;
- выявление условных УЗ-критериев нерезектабельности опухоли яичников.

Таким образом, в настоящее время УЗТ является ведущим методом визуализации, позволяющим уточнить характер распространения РЯ и, соответственно, выработать адекватную тактику лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2002 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2004.
2. Новикова Е.Г., Ронина Е.А. Особенности эпидемиологии и современные методы диагностики злокачественных опухолей яичников. Методические рекомендации. М., 1999.
3. Вишневский А.С., Скрыбин О.Н. Опухоли яичников. Акушерство и гинекология. СПб., 2000. с. 1—11.
4. Жордания К.И. Некоторые аспекты хирургического лечения рака яичников. *Практ онкол* 2000;(4):19—24.
5. Крикунова Л.И., Сыченкова Н.И. Роль ЛТ в лечении больных злокачественными опухолями яичников. Материалы IV Ежегодной российской онкологической конференции. М., 2000. с. 101—3.
6. Eisenhauer E.A. Predictors of response to subsequent chemotherapy in platinum pretreated ovarian cancer. *Ann Oncol* 1997;8:963—8.
7. Winn R., Steger M., Nelson-Taylor T. et al. Docetaxel for patients with Ovarian Cancer Refractory to Paclitaxel an Update. *Proc ASCO* 1999;18:abstr 1429.
8. Блюменберг А.Г. Диссеминированные формы рака яичников (лечение и факторы прогноза). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2002.
9. Van der Burg M.E., van Lent M., Buysse M. et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *GCCG of EORTC. N Engl J Med* 1995;332:629.
10. Горбунова В.А. Современные возможности лекарственной терапии рака яичников. В сб.: *Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников*. М., 2001. с. 93—115.
11. Bristow R.E., Montz F.J., Lagasse L.D. et al. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999;72:278—87.
12. Чекалова М.А. Ультразвуковая диагностика рака яичников. В сб.: *Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников*. Под ред. В.А. Горбуновой. М., 2001. с. 47—57.
13. Орлова П.В. Современное стандартное лечение больных раком яичников. *Практ онкол* 2000;(4):42—3.
14. Chi D.S., Hoskin W.J. Ovarian cancer. *J. Rubin ed. USA, 2001. p. 241—65.*
15. Новикова Е.Г., Корнеева И.А. Неoadъювантная химиотерапия при злокачественных опухолях яичников: «за» и «против». *Совр онкол* 2003;5(1):11—7.
16. Стенина М.Б. Химиотерапия диссеминированного рака яичников. Материалы IV Ежегодной российской онкологической конференции. М., 2000. с. 95—7.