

Молекулярно-биологические и ультразвуковые методы в оценке эффективности лекарственной терапии у больных раком шейки матки и раком яичников

Л.А. Ашрафян, И.Б. Антонова, С.В. Ивашина, Н.А. Бабаева, А.А. Мягкова, О.И. Алешикова, А.В. Люстик
ФГБУ РНЦРР Минздрава России, Москва

Контакты: Наталья Александровна Бабаева natbabaeva@yandex.ru

Нами изучены возможности комплекса современных ультразвуковых технологий при динамическом мониторинге для оценки эффективности лекарственной терапии. Проанализированы данные комплексного клинико-ультразвукового и морфологического обследования 86 больных, составивших 2 группы пациенток – 58 женщин с местно-распространенным раком шейки матки (IIb–IIIb стадий) и 28 больных раком яичников (IIa–IV стадий).

При проведении морфо-ультразвуковых параллелей выявлена прямая корреляционная зависимость между степенью лекарственного патоморфоза и объемом опухолевого очага, снижением интенсивности васкуляризации и скоростных показателей кровотока.

Ключевые слова: рак яичников, рак шейки матки, ультразвуковая диагностика, химиотерапия

Molecular biological and ultrasonic methods in the evaluation of the effectiveness of drug therapy in patients with cervical cancer and ovarian cancer

L.A. Ashrafyan, I.B. Antonova, S.V. Ivashina, N.A. Babaeva, A.A. Myagkova, O.I. Aleshikova, A.V. Lyustik
Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia, Moscow

We explored the complex of modern ultrasound technology for dynamic monitoring to assess the effectiveness of drug therapy. This paper analyzes the data of complex clinical, ultrasound and pathological study of 86 patients, was 2 groups of patients – 58 women with locally advanced cervical cancer (IIb–IIIb stages) and 28 patients with ovarian cancer (IIa–IV stages).

During the morphological and ultrasonic parallels found a direct correlation between the degree of drug and the amount pathomorphism tumor focus, a reduction of vascularization and blood flow velocity.

Key words: ovarian cancer, cervical cancer, ultrasound diagnosis, chemotherapy

Введение

Рак органов женской репродуктивной системы оказывает существенное негативное влияние на состояние здоровья и качество жизни женского населения России. Заболеваемость злокачественными новообразованиями половой сферы остается на достаточно высоком уровне и сопряжена со стабильно высоким уровнем запущенности и смертности [1–3]. Выявление при первичном обращении опухолевого процесса III–IV стадии при раке шейки матки (РШМ) за последнее десятилетие не изменилось и составило ~ 40 %. До настоящего времени не удается изменить в лучшую сторону и ситуацию, связанную с эффективной ранней диагностикой рака яичников (РЯ), что приводит к необходимости проведения на первом этапе неoadъювантного лечения. Лекарственная терапия на основе препаратов платины и таксанов широко используется при лечении РЯ [4] и признана одной из наиболее действенных в составе комплексной терапии местно-распространенного (IIb–IIIb стадий) РШМ [5–8]. Целью неoadъювантной (предоперационной, индукционной) полихимиотерапии (НПХТ) является достижение оптимальной резек-

табельности опухоли, повышение абластичности операции, что в конечном итоге приводит к увеличению общей и безрецидивной выживаемости больных. Оценка эффективности НПХТ приобретает крайне важное значение и в современной диагностической практике происходит с использованием новых возможностей, достижений молекулярной биологии и дополнительных технических параметров эхографии. Использование специальных программ для автоматического обмера объемов объектов неправильной формы, регистрация параметров кровотока, визуализация ангиоархитектоники исследуемой ткани существенно расширяют возможности ультразвуковой (УЗ) диагностики и являются качественно новым этапом развития данной методики.

По данным ряда авторов, комплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) с применением энергетического, доплеровского картирования с последующей трехмерной реконструкцией изображения является высокоинформативным методом, позволяющим получить объективную информацию о динамике регресса опухоли и изменении характера кровоснабжения [9, 10]. Эти сведения имеют несомненную фактическую и про-

гностическую ценность при оценке клинической ситуации, динамическом мониторинге и решении вопроса о тактике лечения при местно-распространенных опухолевых процессах гениталий, в том числе при РШМ и РЯ [11]. Однако остается ряд важных проблем, требующих более углубленного изучения и уточнения. Не отработаны четкие критерии эффективности противоопухолевой терапии, коррелирующие с объективными молекулярно-биологическими и патоморфологическими показателями.

Целью нашего исследования явилось изучение возможностей комплекса современных УЗ-технологий при динамическом мониторинге для объективной оценки эффективности проводимой лекарственной терапии.

Материалы и методы

Для решения поставленной цели были проанализированы данные комплексного клинко-ультразвукового и морфологического обследования больных ($n = 86$), составивших 2 группы: женщины с местно-распространенным РШМ (IIb–IIIb стадии; $n = 58$), и с РЯ (IIa–IV стадии; $n = 28$). Исследования проводились в РНЦРР Росмедтехнологий в период с 2006 по 2008 г. В группе больных РШМ средний возраст составил 51,2 года.

Гистологические варианты: плоскоклеточный рак – 86,2% ($n = 50$); аденокарцинома – 10,3% ($n = 6$); железисто-плоскоклеточный рак – 3,5% ($n = 2$). В группе больных РЯ средний возраст составил 57,5 года.

Гистологические варианты: серозная аденокарцинома – 75% ($n = 21$); муцинозная – 18% ($n = 5$); эндометриодная – 2% ($n = 2$).

Выявлен РШМ – IIb T2bN0M0 ($n = 18$; 31%); IIIa T3aN0M0 ($n = 2$; 3,5%); IIIb ст. ($n = 38$; 65,5%); T2bN1M0 ($n = 18$; 31%), T3aN1M0 ($n = 2$; 3,5%),

T3bN0M0 ($n = 10$; 17,2%) и T3bN1M0 ($n = 8$; 13,8%) (табл. 1).

В группе больных РЯ – IIIc ст. ($n = 17$; 60,7%), IV ст. ($n = 5$; 17,9%), IIIa ($n = 1$; 3,6%), IIb ст. ($n = 1$; 3,6%), IIc ст. ($n = 3$; 10,6%), Ic ($n = 1$; 3,6%) (табл. 2).

Всем пациенткам в исследуемых группах на первом этапе комплексного лечения проводилась НПХТ по схеме «таксаны + платина» (ТР). Морфологическая верификация диагноза произведена в 100% случаев. Хирургическое лечение было проведено 90% больным РШМ ($n = 52$) и 89% ($n = 25$) больным РЯ.

УЗИ выполнялись на цифровом аппарате Voluson 800 Pro с трансвагинальным конвексным датчиком с частотой 8 МГц и возможностью сбора информации в автоматическом режиме.

Во всех случаях в процессе УЗ-мониторинга оценивались линейные размеры и объем контрольных очагов до начала специального лечения и после каждого курса НПХТ. Для оценки характера и интенсивности васкуляризации опухолевого очага использовались методики УЗ-ангиографии с трехмерной реконструкцией сосудов, изображение которых было получено в режиме энергетического доплеровского картирования. Так же проводилась динамическая оценка гемодинамических показателей внутриопухолевого кровотока и кровотока в маточных и яичниковых артериях, до начала лечения и через 3 нед после каждого курса НПХТ.

Кроме того, УЗИ-диагностика дополнялась оценкой показателей онкомаркеров на каждом этапе специального лечения: серологического опухолевого маркера SCC у больных РШМ и СА-125 в группе больных РЯ.

У всех пациенток, подвергшихся на 2-м этапе хирургическому лечению, исследовалась степень терапевтического лекарственного патоморфоза (ЛП) при иммуногистохимическом анализе послеоперационного материала (опухоли).

Таблица 1. Распределение по стадиям заболевания больных РШМ

IIb стадия T2bN0M0	IIIa стадия T3aN0M0	IIIb стадия				Всего
		T2bN1M0	T3aN1M0	T3bN0M0	T3bN1M0	
18	2	18	2	10	8	$n = 58$
31 %	3,5 %	31 %	3,5 %	17,2 %	13,8 %	100 %

Таблица 2. Распределение по стадиям заболевания больных РЯ

Ic	Ic	IIb	IIIa	IIIc	IV	Всего
1	3	1	1	17	5	$n = 28$
3,6 %	10,6 %	3,6 %	3,6 %	60,7 %	17,9 %	100 %

Результаты и обсуждение

В результате комплексного УЗ-обследования больных РШМ были получены следующие данные. Первичный объем опухоли шейки матки при IIb стадии составил 49 см^3 , при III стадии — 67 см^3 . По данным УЗ-мониторинга, после 1-го курса НПХТ в группе пациенток с IIb стадией РШМ объем шейки матки в среднем снизился на 30,2% и составил $35,8 \text{ см}^3$, после 2-го курса — на $19,2 \pm 3,8\%$ и составил $31,8 \text{ см}^3$.

В группе пациенток с IIIa–b стадией после 1-го курса объем шейки матки уменьшился на 38,9% ($39,3 \pm 4,1 \text{ см}^3$), после 2-го курса НПХТ — на 19,2% (до $29,1 \pm 3,7 \text{ см}^3$) (табл. 3).

Из представленных данных видно, что наибольшее снижение объема шейки матки происходило после 1-го курса ПХТ и достигало 30,2–38,9%. После 2-го курса уменьшение объема было не столь значительным (19,2–19,5%).

В целом после 2 курсов ПХТ удается уменьшить объем первичной опухоли на 41% (II ст.) и на 52% (I ст.), что свидетельствует о достаточно высокой чувствительности опухоли к данному виду терапии. Полный регресс опухоли, а также прогрессирование заболевания после 2-х курсов НПХТ не отмечены ни в одном случае.

При анализе данных, полученных при УЗИ в группе больных РЯ, установлено: первичный объем опухоли составил $402 \pm 20 \text{ см}^3$, после 1-го курса объем опухоли уменьшился на 40,05%, составив 241 см^3 , а после 2-го курса — на 66,4% (81 см^3) (табл. 4).

В целом после 2-х курсов НПХТ объем первичной опухоли уменьшился на 79%. Динамика изменения объема яичников до и после 2 курсов ПХТ представлена на рис. 1.

Только у 14% пациенток ($n = 4$) выявлена отрицательная динамика в виде увеличения объема опухоли яичников, у 10,7% пациенток ($n = 3$) объемы опухолевых очагов не изменились.

Таблица 3. Динамика снижения объема опухоли на фоне НПХТ при РШМ

Стадия РМШ	Процент снижения объема опухоли		
	После 1-го курса НПХТ	После 2-го курса НПХТ	После 2-х курсов НПХТ
IIb	30,2	19,5	41,7
IIIa–b	38,9	19,2	52,5

Таблица 4. Динамика снижения объема опухоли на фоне НПХТ при РЯ

Процент снижения объема опухоли		
После 1-го курса НПХТ	После 2-го курса НПХТ	В целом после 2-х курсов НПХТ
40,05	66	79

У больных РШМ ($n = 34$) и РЯ ($n = 28$) был оценен характер кровотока по данным экспериментально-диагностического комплекса. Получены следующие данные: при II ст. РШМ после 1-го курса ПХТ в 14 (70%) наблюдениях отмечено уменьшение количества цветовых локусов и изменение характера кровотока — достоверное снижение скоростей кровотока и увеличение индексов резистентности в локусах.

После 2-го курса НПХТ в 10 (50%) случаях была отмечена положительная динамика. Динамика внутриопухолевого кровотока при РШМ представлена на рис. 2.

В группе пациенток с III стадией заболевания ($n = 14$) после 1-го курса НПХТ в 6 (42%) случаях зарегистрировано уменьшение количества цветовых локусов и трансформация характера кровотока в виде увеличения индекса резистентности и уменьшения скорости кровотока; после 2-го курса НПХТ лишь

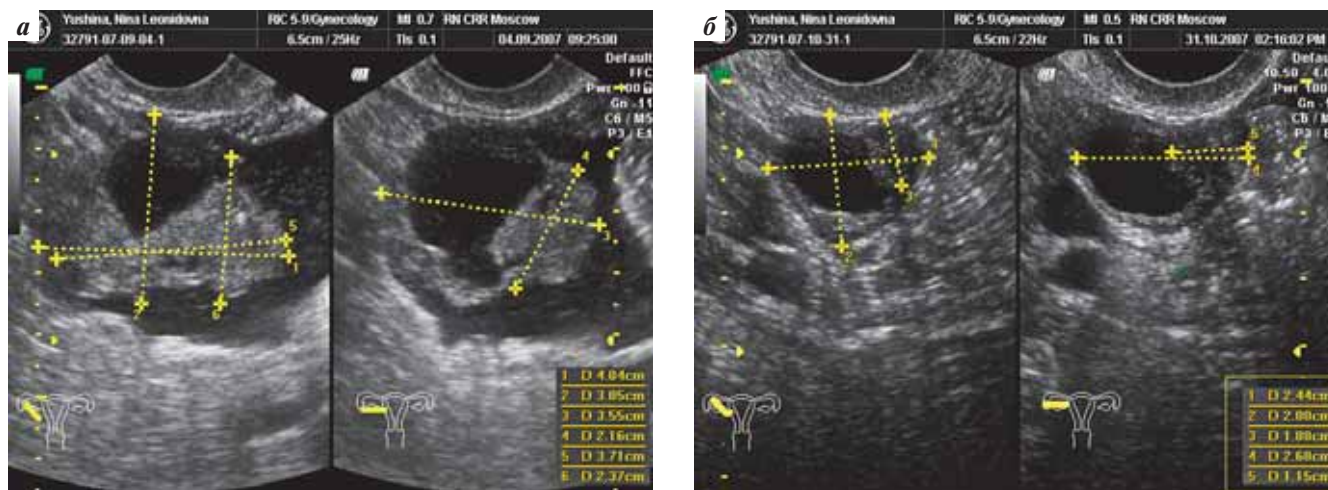


Рис. 1. Изменения объема яичников: а — до лечения; б — после лечения

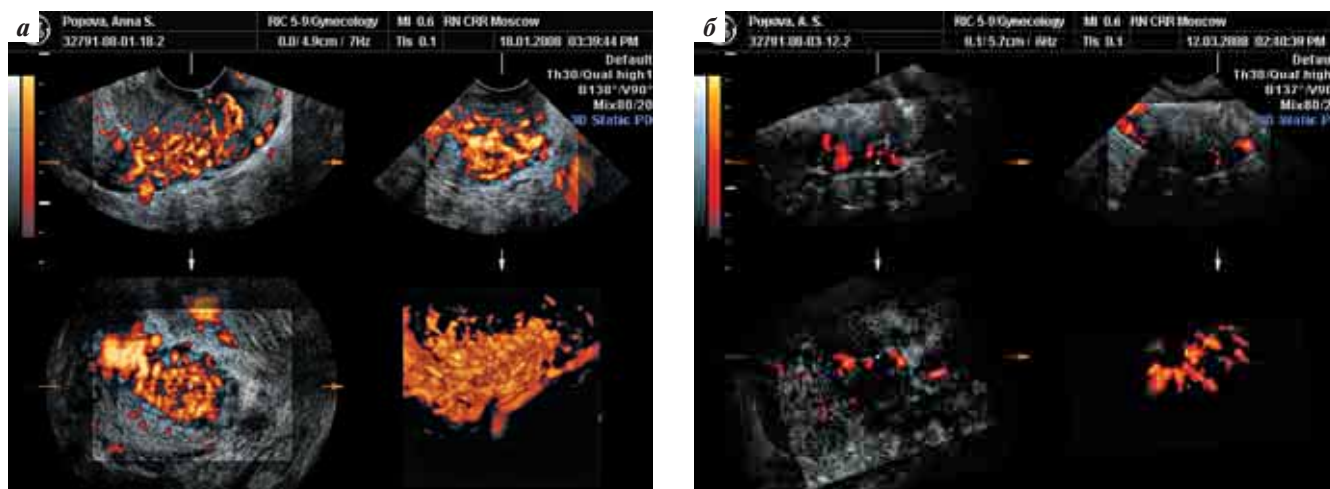


Рис. 2. Внутритропухлевый кровоток при РШМ: а – до лечения; б – после лечения

у 4 (28%) пациенток наблюдалась дальнейшая положительная динамика.

При использовании режима энергетического доплеровского картирования у больных РЯ было выявлено существенное снижение количества внутритропухлевых сосудов, повышение индексов резистентности и снижение скорости кровотока в 43% (12 наблюдений) уже после 1-го курса НПХТ.

После 2-го курса НПХТ выраженная положительная динамика отмечена в 67,8% случаев ($n = 19$). У 14% ($n = 4$) пациенток наблюдалась отрицательная динамика после 1-го курса ПХТ и у 2 (7%) – после 2-го курса.

Таким образом, после 2 курсов ПХТ у 42,8% ($n = 12$) пациенток было достоверное повышение индекса резистентности и снижение максимальной систолической скорости на 40% и 37% соответственно (изменение показателей опухолевого кровотока);

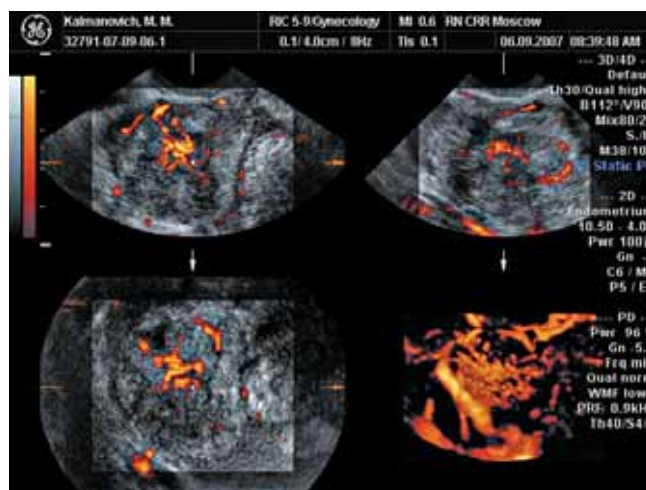


Рис. 3. Динамика внутритропухлевого кровотока при РЯ 2 курсов ПХТ: а – до лечения; б – после лечения

Таблица 5. Кинетические показатели внутритропухлевого кровотока на фоне ПХТ в группе больных РШМ

Скоростные показатели внутритропухлевого кровотока	До лечения	После лечения
RI (индекс резистентности)	$0,48 \pm 0,12$	$0,76 \pm 0,07$
PS (скорость кровотока) см/с	$12,6 \pm 1,5$	$8,3 \pm 1,7$

Таблица 6. Кинетические показатели внутритропухлевого кровотока на фоне ПХТ в группе больных РЯ

Скоростные показатели внутритропухлевого кровотока	До лечения	После лечения
RI (индекс резистентности)	$0,5 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,09$
PS (скорость кровотока) см/с	$14,4 \pm 1,1$	$8,9 \pm 1,4$

у 25% пациенток ($n = 7$) недостоверная положительная динамика; у 14% ($n = 4$) показатели не изменились; у 7% ($n = 2$) отмечалась отрицательная динамика.

Динамика внутритропухлевого кровотока при РЯ до и после 2 курсов ПХТ представлена на рис. 3.

При оценке скоростных показателей кровотока в сосудах матки у больных РШМ отмечено снижение максимальной систолической скорости (МСС) и увеличение индекса резистентности в восходящей и нисходящей маточных артериях после 2-х курсов НПХТ ($p < 0,05$). В сосудах шейки матки снижение МСС отмечено лишь после 1-го курса НПХТ. Достоверным является увеличение индекса резистентности в восходящей маточной артерии и в сосудах шейки матки после 2 курсов НПХТ (табл. 5).

У больных РЯ также наблюдалось снижение скорости кровотока, увеличение индексов резистентности отмечалось в яичниковых артериях и маточных артериях после 2-го курса НПХТ (табл. 6).

Первичный уровень онкомаркера у больных с плоскоклеточным вариантом РШМ при II стадии был повышен в 62,5 % наблюдений, при III стадии — в 93,7 % наблюдений. При аденокарциноме шейки матки ($n = 8$) уровень онкомаркера был в пределах нормы.

Уровень онкомаркера СА-125 оценивался у всех пациенток РЯ. Первичный показатель онкомаркера СА-125 был повышен у всех пациенток и составил $531 \pm 14,6$ Ед/мл: после 1-го курса он составил $213 \pm 11,9$ Ед/мл, после 2-го курса — $117 \pm 9,2$ Ед/мл. После 2 курсов нормализация онкомаркера СА-125 выявлена у 32 % пациенток ($n = 9$), отрицательная динамика выявлена у 25 % ($n = 7$).

ЛП оценен у 89,7 % больных РШМ ($n = 52$), которым на 2-м этапе проведено хирургическое лечение. ЛП разной степени выраженности отмечен у 76,9 % пациенток ($n = 40$). ЛП в лимфатических узлах определялся у 84,6 % ($n = 22$).

Для клинической оценки эффективности и определения факторов, определяющих чувствительность опухоли к химиотерапии нами выделены 3 подгруппы пациенток после 2 курсов: 1) ЛП III–IV ст. — 30,8 % пациенток ($n = 16$); 2) ЛП I–II ст. — 46,1 % пациенток ($n = 24$); 3) ЛП отсутствовал у 23,1 % ($n = 12$).

Сопоставив выраженность ЛП, степень дифференцировки опухоли и динамику уменьшения объема шейки матки (% уменьшения), нами выявлена следующая зависимость. В подгруппе пациенток с отсутствием ЛП в 50 % наблюдений диагностированы опухоли с низкой дифференцировкой. В подгруппе пациенток с выраженным ЛП (III–IV ст.) процент снижения объема шейки матки составил после 1-го курса ПХТ 46,2 %, после 2 курсов ПХТ — 56,3 %. В подгруппе больных с отсутствием ЛП процент снижения объема шейки матки после 1-го курса — 31,4 % и после 2 курсов — 33,2 %. Процент снижения достоверно различался ($p < 0,01$). Эти данные позволяют обозначить демаркационную линию (30–33 %), позволяющую прогнозировать эффективность НПХТ. Нормализация онкомаркера в 75 % наблюдений свидетельствует об эффективности НПХТ.

Нами был оценен ЛП у больных РЯ ($n = 25$): ЛП III–IV ст. выявлен у 40 % пациенток ($n = 10$); ЛП I–II ст. выявлен у 36 % пациенток ($n = 9$); отсутствовал — у 24 % ($n = 6$).

При оценке группы пациенток с выраженным ЛП нами было получены следующие данные: снижение объема опухоли яичников после 2 курсов у пациенток этой группы составило от 75 до 82 %, определялось достоверное снижение скорости кровотока и увеличение индексов резистентности в процессе проведения НПХТ и снижение или нормализация онкомаркера СА-125.

Прямой зависимости от морфологической структуры опухоли нами получено не было. В группе пациенток с отсутствием ЛП объемы опухоли яичников не изменились в 3 случаях: в 2 — отрицательная динамика, у 1 пациентки уменьшение объема составило ≤ 25 %. Показатели скорости кровотока и индекса резистентности не изменились у 4 пациенток, а у 2 выявлена отрицательная динамика, характеризующаяся увеличением скорости кровотока и снижением индекса резистентности в локусах.

Как известно, способность индуцировать и поддерживать ангиогенез является важнейшим этапом развития опухоли, вне зависимости от ее гистологической структуры. Изучение механизмов этого процесса формирует патогенетически обоснованный подход к выбору лекарственной, в том числе антиангиогенной терапии. Подобная методология поможет преодолеть такие отрицательные факторы, как низкая проницаемость опухолевой ткани для химиопрепаратов, а также возникновение лекарственной резистентности. Диагностика и последующий мониторинг состояния опухоли с учетом особенностей сосудистой сети и изменений показателей кровотока несомненно дают возможность выработать наиболее адекватное и полное представление об эффективности ПХТ на всех этапах лечения.

Выводы

При проведении морфо-УЗ-параллелей выявлена прямая корреляционная зависимость между степенью ЛП и объемом опухолевого очага, снижением интенсивности васкуляризации и скоростных показателей кровотока, что позволяет использовать современные УЗ-технологии, как метод объективной оценки при динамическом мониторинге в процессе комплексного лечения.

Критериями, определяющими высокую чувствительность РЯ и РШМ к ПХТ являются:

1) уменьшение объема опухоли шейки матки после 1-го курса НПХТ ≥ 46 % и после 2 курсов НПХТ > 50 %, при РЯ ≥ 75 % после 2 курсов НПХТ;

2) снижение МСС и индекса резистентности в маточных, яичниковых, внутриопухолевых сосудах и артериях шейки матки после 2 курсов ПХТ.

Таким образом, критериями оценки эффективности НПХТ при РШМ и РЯ должны быть методы современной УЗ-сонографии, включая традиционный В-режим, трехмерную эхографию, цветное, энергетическое доплеровское картирование, спектральную доплерографию, трехмерную УЗ-ангиографию и исследование онкомаркеров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. М., 2002. С. 281.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2007 г. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2008. 184 с.
3. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 г. (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. С. 260.
4. Тюлядин С.А. Лечение больных распространенным раком яичников. Материалы Ежегодной Российской онкологической конференции. М., 2001. С. 18–20.
5. Benedetti-Panici P., Greggy S., Colombo A. et al. Neoadjuvant Chemotherapy and Radical Surgery Versus Exclusive Radiotherapy in Locally Advanced Squamous Cell Cervical Cancer: Results From the Italian Multicenter Randomized Study. *J Clin Oncol* 2002; 20:179–88.
6. Benedetti-Panici P.L., Zullo M.A. Muzii L. et al. The role of neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in the treatment of locally advanced cervical cancer. *Eur J Gynecol Oncol* 2003;24(6):467–70.
7. Stewart L.A., Tierney J.F. Neoadjuvant chemotherapy and surgery versus standard radiotherapy for locally advanced cervix cancer: a meta-analysis using individual patient data from randomized controlled trials. Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 38th Annual Meeting; 2002. Orlando. Florida. Abstract 825.
8. Vasey P. On behalf of the Scottish Gynaecological Cancer Trials Group. Survival and longer-term toxicity results of the SCOTROC study: docetaxel-carboplatin (DC) vs. paclitaxel-carboplatin (PC) in epithelial ovarian cancer (EOC). Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 38th Annual Meeting. 2002. Orlando. Florida. Abstract 804.
9. Гусейнов К.Д. Оценка эффективности использования лекарственной терапии в комбинированном лечении больных раком шейки матки Ib2–III стадий. Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2003. С. 116.
10. Минько Б.А., Михайлова Е.А., Ушакова Г.А. и др. Значение ультразвукового исследования в оценке эффективности химиолучевого лечения рака шейки матки. Невский радиологический форум, 2005. С. 11–2.
11. Greco P., Cormio G., Vimercati A. et al. Transvaginal color Doppler ultrasound for monitoring the response to neoadjuvant chemotherapy in advanced cervical cancer 1997;76:169–72.