

## **СОВРЕМЕННЫЕ ЛУЧЕВЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ (СОНОГРАФИЯ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ) В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ IIB–IIIB СТАДИЙ**

**Л.А. Ашрафян, И.Б. Антонова, О.И. Алешикова, С.В. Ивашина,  
А.В. Люстик, Д.Б. Алимардонов**

*ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии Федерального агентства по  
высокотехнологичной медицинской помощи», г. Москва*

Проведен анализ непосредственной эффективности неoadъювантной химиотерапии у 58 больных раком шейки матки IIB–IIIB стадии с помощью ультразвукографии и магнитно-резонансной томографии. Использовалась следующая комбинация цитостатиков: паклитаксел или + cisплатин или карбоплатин. В результате лечения после 1-го курса химиотерапии удалось добиться регрессии опухоли в 34,5 % наблюдений, стабилизации процесса – в 65,5 %, после 2-х курсов – в 48,3 % и 51,7 % соответственно. Уменьшение объема шейки матки после двух курсов более чем на 40–50 % свидетельствует о чувствительности опухоли к химиотерапии. Снижение объема шейки матки < 30 % – о малой эффективности НХТ ( $p < 0,05$ ). После 2 курсов НХТ при спектральной доплерометрии отмечается снижение максимальной систолической скорости в маточных артериях и повышение индекса резистентности в восходящей маточной артерии и в сосудах шейки матки ( $p < 0,05$ ). Магнитно-резонансная томография позволяет с высокой точностью оценить динамику изменений опухоли и эффективность неoadъювантной химиотерапии.

Ключевые слова: рак шейки матки, неoadъювантная химиотерапия, ультразвукография, магнитно-резонансная томография.

**IMAGING TECHNIQUES (SONOGRAPHY, MAGNETIC-RESONANCE IMAGING) IN ASSESSMENT OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY EFFICACY OF STAGE IIB-IIIB LOCALLY ADVANCED UTERINE CERVICAL CANCER**

*L. A. Ashrafyan, I. B. Antonova, O. I. Aleshikova, S. V. Ivashina, A. V. Lyustic, D. B. Alimardonov  
Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of Federal Agency for High-Technology Medical Care, Moscow*

The immediate efficacy of neoadjuvant chemotherapy was assessed for 58 patients with stage IIB-IIIB uterine cervical cancer using ultrasonography and magnetic resonance imaging. The patients were administered with the following combination of cytostatic drugs: paclitaxel or paclitaxel plus cisplatin or carboplatin. After completion of the first course of chemotherapy, tumor regression was achieved in 34.5 % of cases and stable disease was observed in 65.5 % of cases. After two courses of chemotherapy, 48.3 % of patients had achieved tumor regression and 51.7 % of patients had stable disease. Reduction in the uterine cervical mass by 40–50 % after two treatment courses indicated the tumor response to chemotherapy. Reduction in the tumor mass by less than 30 % was assessed as a low efficacy of chemotherapy ( $p < 0.05$ ). Spectral dopplerometry showed decrease in maximum systolic rate in uterine arteries and increase in the resistance index in ascending uterine artery and in uterine cervical vessels ( $p < 0.05$ ). Magnetic-resonance imaging allowed the accurate assessment of tumor changes and efficacy of neoadjuvant chemotherapy.

Key words: uterine cervical cancer, neoadjuvant chemotherapy, ultrasonography, magnetic-resonance imaging.

В настоящее время рак шейки матки (РШМ) в большинстве стран мира продолжает оставаться наиболее частой злокачественной опухолью женских половых органов. В структуре общей заболеваемости злокачественными новообразованиями в 2006 г. рак шейки матки составил 6,4 %. Распространенность на 100 000 населения в 2006 г. составила 109,5 [7].

В настоящее время, несмотря на внедренные скрининговые программ и проведе-

ние профилактических мероприятий, не удается существенно снизить количество случаев позднего выявления заболевания. Рак шейки матки в III–IV стадиях диагностируется в 38,9 % (III стадия – 28,8 %, IV – 10,1 %), что является недопустимо высоким в диагностике новообразований визуальных локализаций. Летальность в течение года с момента установления диагноза в 2006 г. составила 19,3 % [7].

Крайне неблагоприятная тенденция с высокой частотой запущенных стадий прослеживается в возрастной группе 25–49 лет, где РШМ занимает 2-е место (после рака молочной железы), составляя 11,8 % [4–6]. Традиционно лучевая терапия является основным методом лечения РШМ при местно-распространенном процессе (IIb–IIIb). При этом 5-летняя выживаемость при IIb стадии составляет 63,1 %, при IIIa – 44,5 %, при IIIb – 31,5 % [1–3]. Совершенствование методики лучевой терапии тем не менее не позволяет в полной мере надеяться на значительное улучшение результатов лечения у данной категории больных.

С 80-х годов прошлого столетия неoadъювантная химиотерапия (НХТ) при местно-распространенном РШМ находит все более широкое применение в современной медицинской практике. Появление новых схем лекарственной терапии позволяет добиться существенного положительного эффекта при лечении ранее считавшихся химиорезистентными злокачественных новообразований [8–12]. Таким образом, химиотерапия приобретает все большее значение на всех этапах лечебного процесса, в том числе и в качестве неoadъювантной терапии. В этой связи особую роль играет адекватная и точная оценка эффективности НХТ для определения дальнейшей тактики и показаний для выполнения радикального хирургического вмешательства.

Цель исследования. Разработка оптимальных диагностических критериев оценки эффективности НХТ на основании современных методов сонографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ).

### Материал и методы

В работе проведено комплексное обследование 58 пациенток с местно-распространенным раком шейки матки (IIb–IIIb стадии), наблюдавшихся в ФГУ «РНЦРР Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» в 2003–06 гг. Средний возраст больных составлял  $48,5 \pm 1,9$  года. Распределение по стадиям: рак шейки матки IIb стадии ( $T_{2b}N_0M_0$ ) диагностирован у 18 (31,0 %) пациенток; IIIa ( $T_{3a}N_0M_0$ ) – у 2 (3,5 %); IIIb – у 38 (65,5 %) женщин. По системе TNM IIIb стадия распределилась

следующим образом:  $T_{2b}N_1M_0$  – у 18 (31,0 %) пациенток,  $T_{3a}N_1M_0$  – у 2 (3,5 %),  $T_{3b}N_1M_0$  – у 8 (13,8 %),  $T_{3b}N_0M_0$  – у 10 (17,2 %) больных. Плоскоклеточный ороговевающий и неороговевающий рак диагностирован у 50 пациенток (86,2 %), из них у 4 – низкодифференцированный рак из мелких клеток (6,9 %); железисто-плоскоклеточный рак выявлен у 2 (3,5 %), аденокарцинома – у 6 (10,3 %) больных.

Всем пациенткам на I этапе комплексного лечения проведено 2 курса неoadъювантной химиотерапии в режиме: 1-й день – таксаны (паклитаксел) в дозе  $135 \text{ мг/м}^2$  или доцетаксел в дозе  $75 \text{ мг/м}^2$ . На фоне стандартной схемы премедикации, во 2 день – цисплатин  $75 \text{ мг/м}^2$  или карбоплатин AUC 5, внутривенно капельно на фоне антиэметиков.

В последующем 52 пациенткам (89,7 %) проведено хирургическое лечение в объеме расширенной гистерэктомии III типа (модификация Вертгейма-Мейгса), в послеоперационном периоде всем больным проведена сочетанная лучевая терапия (СЛТ). В связи с неэффективностью 1-го этапа лечения и отсутствием условий для хирургического этапа лечения в последующем 6 пациенткам (10,3 %) проведена СЛТ до индивидуально запланированных доз.

До начала лечения и через 3 нед после каждого курса химиотерапии пациенткам проводилось комплексное ультразвуковое исследование. До начала химиотерапии и через 3 нед после окончания 2 курсов НХТ – магнитно-резонансная томография (МРТ). Ультразвуковое исследование проводилось на ультразвуковом сканере «Voluson-730» фирмы Kretztechnik. Магнитно-резонансную томографию органов малого таза проводили на магнитно-резонансном томографе Open Proview 0,5T с применением контрастного препарата (магневист 20–40 мл, в/в).

### Результаты и обсуждение

#### Ультразвуковое исследование в В-режиме.

Оценка результатов лечения, при УЗИ в В-режиме, выявила следующие закономерности: первичные размеры шейки матки колебались от  $10,3$  до  $149,4 \text{ см}^3$ , в среднем  $61,9 \pm 4,4 \text{ см}^3$ . В 55,2 % наблюдений первичный объем шейки матки (ОШМ) был более  $50 \text{ см}^3$ , в 31,0 % – более  $80 \text{ см}^3$ , в 13,8 % – менее  $50 \text{ см}^3$ . Первичный

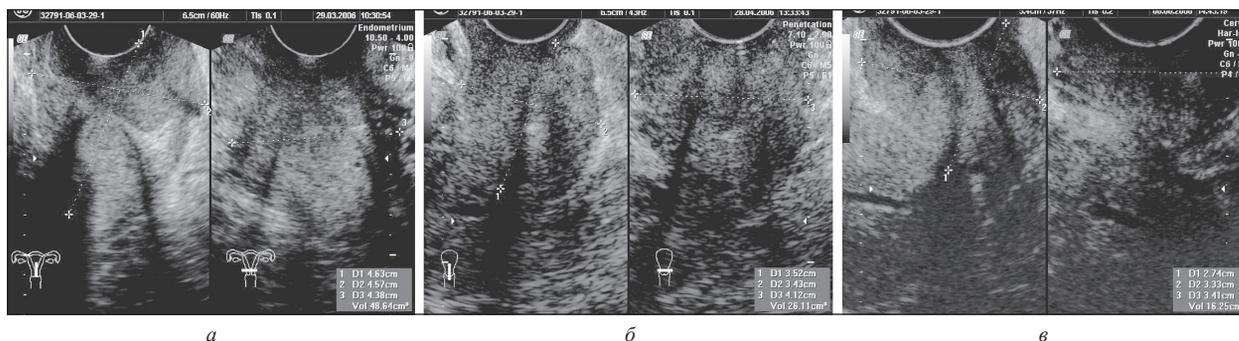


Рис. 1. Эхограмма. Рак шейки матки IIb стадии:  
 а – до начала неoadъювантной химиотерапии; б – после 1-го курса неoadъювантной химиотерапии;  
 в – после 2 курсов неoadъювантной химиотерапии

объем опухоли по классификации (FIGO) при IIb стадии составлял  $49,6 \pm 5,9 \text{ см}^3$  (от 19,9 до  $104,8 \text{ см}^3$ ), при IIIa-b –  $67,5 \pm 5,7 \text{ см}^3$  (от 10,3 до  $149,4 \text{ см}^3$ ).

При IIb стадии (FIGO) после первого курса НХТ в среднем отмечено снижение объема шейки матки на  $30,2 \pm 4,9 \%$ , после второго курса – на  $19,5 \pm 5,2 \%$ , суммарно после двух курсов – на  $41,7 \pm 7,1\%$  (рис. 1). При IIIb стадии после первого курса НХТ в среднем отмечено снижение объема шейки матки на  $38,9 \pm 3,8 \%$ , после второго курса – на  $19,2 \pm 3,8 \%$ , суммарно после двух курсов – на  $52,5 \pm 3,7 \%$  (табл. 1).

Объем шейки матки в зависимости от первичного опухолевого очага по классификации TNM составлял: при  $T_{2b}N_{0-1}$  –  $62,5 \pm 5,9 \text{ см}^3$ , при  $T_{3a-b}N_{0-1}$  –  $61,1 \pm 6,8 \text{ см}^3$ . В процессе химиотерапии отмечалась следующая динамика изменения объема шейки матки (табл. 2): при опухолевом очаге  $T_{2b}$  уровень снижения после 1-го курса составлял  $32,8 \pm 3,4 \%$ , после 2-го курса –  $19,8 \pm 3,8 \%$ , суммарно –  $45,6 \pm 4,6 \%$ . При опухолевом очаге  $T_{3a-b}$  –  $41,8 \pm 5,9\%$ ,  $18,5 \pm 4,9 \%$  и  $53,0 \pm 5,4 \%$  соответственно (табл. 2).

Учитывая полученные результаты, частичной регрессии опухоли после 1-го курса НХТ в общей группе ( $n=58$ ) удалось добиться у 20 (34,5 %) пациенток, стабилизации – у 38 (65,5%), после 2 курсов – у 28 (48,3 %) и 30 (51,7 %) больных соответственно. Полной регрессии опухоли, а так же прогрессирования заболевания после 2 курсов НХТ не было отмечено ни в одном наблюдении. При II стадии ( $n=18$ ) после 1-го курса неoadъювантной химиотерапии частичная регрессия установлена у

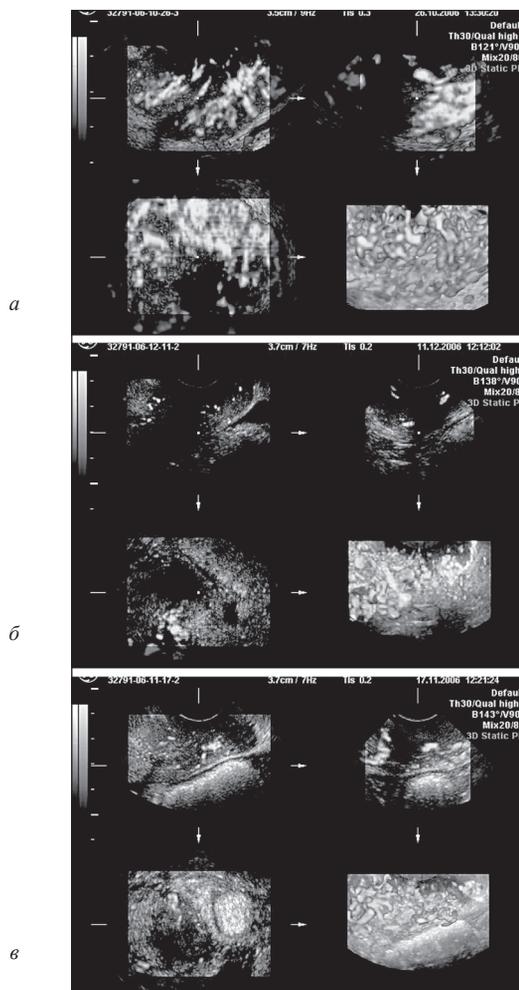


Рис. 2. Эхограмма. Режим ЭДК. Рак шейки матки IIIb ( $T_{3b}N_{0}M_{0}$ ):  
 а – до лечения; б – после 1-го курса неoadъювантной химиотерапии; в – после 2 курсов неoadъювантной химиотерапии

Таблица 1

**Динамика изменения объема шейки матки на фоне неoadъювантной химиотерапии  
в зависимости от стадии заболевания (FIGO).**

Стадия процесса	Уменьшение ОШМ после 1-го курса		Уменьшение ОШМ после 2-го курса		Уменьшение ОШМ после 2 курсов	
	см <sup>3</sup>	%	см <sup>3</sup>	%	см <sup>3</sup>	%
Иb	49,6	30,2 ± 4,9 %	34,8	19,5 ± 5,2 %	31,5	41,7 ± 7,1%
IIa-b	67,5	38,9 ± 3,8 %	39,5	19,2 ± 3,8 %	29,1	52,5 ± 3,7 %

Таблица 2

**Динамика изменения объема шейки матки на фоне неoadъювантной химиотерапии  
в зависимости первичного опухолевого очага (TNM)**

Стадия процесса	Уменьшение ОШМ после 1-го курса		Уменьшение ОШМ после 2-го курса		Уменьшение ОШМ после 2 курсов	
	см <sup>3</sup>	%	см <sup>3</sup>	%	см <sup>3</sup>	%
T <sub>2b</sub>	62,5	32,8 ± 3,4 %	41,3	19,8 ± 3,8 %	32,7	45,6 ± 4,6%
T <sub>3a-b</sub>	61,1	41,8 ± 5,9 %	32,2	18,5 ± 4,9 %	26,2	53,0 ± 5,4 %

4 (22,2 %) больных, стабилизация опухолевого процесса – у 14 (77,8 %), после 2 курсов – у 10 (55,6 %) и 8 (44,4 %) соответственно. При III стадии (n=40) после 1-го курса частичная регрессия диагностирована у 16 (40,0 %) пациенток, стабилизация – у 24 (60,0 %), после 2 курсов – у 18 (45,0 %) и 22 (55,0 %) соответственно.

**Ультразвуковое исследование в режиме цветового и энергетического доплеровского картирования.** Для изучения характера и степени васкуляризации использовались режимы цветового и энергетического доплеровского картирования (ЦДК, ЭДК). Маточные сосуды и их ветви визуализировались в 100 % наблюдений, располагались в типичных анатомических зонах. Внутриопухолевый кровоток визуализировался во всех наблюдениях и характеризовался наличием большого количества хаотично расположенных, с различной интенсивностью окраски, цветных локусов как в центре, так и по периферии опухоли (синдром «пылающего костра»). При этом определялся гиперваскулярный тип кровотока. При анализе трехмерных ангиограмм до НХТ у всех пациенток был выявлен дезорганизованный тип кровотока, имеющий следующие характерные особенности: неравномерность распределения сосудов внутри опухоли, хаотичность, разнонаправленность и прерывистость хода, разнокалиберность просвета и сливание сосудов в «опухолевые

озерца». Характер кровотока по данным ЭДК был оценен у 34 пациенток.

При опухолевом очаге T<sub>2</sub> (n=20) после 1-го курса НХТ у 14 больных отмечено уменьшение количества цветных локусов, изменения характера кровотока. После 2-го курса у 10 из них – дальнейшее нарастание изменений, расцененных как ложительные. У 6 больных ультразвуковая картина после 1-го курса без динамики, после второго курса – у 4 из них отмечено уменьшение количества цветных локусов в шейке матки.

При опухолевом очаге T<sub>3</sub> (n=14) после 1-го курса НХТ у 6 больных отмечено уменьшение количества цветных локусов, изменения характера кровотока, после 2-го курса – у 4 из них с дальнейшей положительной динамикой. У 8 пациенток после 1-го курса НХТ состояние без динамики, после 2 курсов у 4 из них отмечались ложительные изменения (рис. 2).

**Ультразвуковое исследование с помощью спектральной доплерографии.** Изучение гемодинамических показателей опухолевого кровотока (максимальная систолическая скорость (МСС), индекс резистентности сосудов (IR)) проводилось с помощью спектральной доплерографии (СД) (табл. 3).

Отмечено снижение максимальной систолической скорости (МСС) в восходящей и нисходящей маточных артериях после 2 курсов

### Гемодинамические показатели у больных с местно-распространенным раком шейки матки на фоне проведения неoadъювантной химиотерапии

Локализация сосудов	Скоростные показатели	До начала лечения	После 1-го курса НХТ	После 2 курсов НХТ
Восходящая маточная артерия	MCC (см/с)	50,0 ± 2,2	48,6 ± 3,1	43,9 ± 2,5*
	IR	0,82 ± 0,01	0,83 ± 0,02	0,87 ± 0,03*
Нисходящая маточная артерия	MCC (см/с)	47,5 ± 2,5	43,3 ± 2,2	40,4 ± 1,6*
	IR	0,79 ± 0,01	0,76 ± 0,01	0,80 ± 0,02
Шейка матки	MCC (см/с)	16,7 ± 1,0	12,1 ± 0,7*	15,5 ± 0,8
	IR	0,56 ± 0,02	0,63 ± 0,03	0,64 ± 0,02*

Примечание: \* – различия статистически значимы по сравнению с исходными показателями ( $p < 0,05$ ).

НХТ ( $p < 0,05$ ). В сосудах шейки матки снижение MCC отмечено лишь после первого курса НХТ ( $p < 0,05$ ) (рис. 3). Достоверным является увеличение индекса резистентности (IR) в восходящей маточной артерии и в сосудах шейки матки после 2 курсов НХТ ( $p < 0,05$ ). Изменения IR, отмеченные в нисходящей маточной артерии, недостоверны ( $p < 0,06$ ). Таким образом, оценка гемодинамических показателей кровотока в ходе сонографии является достоверным и эффективным критерием оценки эффективности НХТ рака шейки матки.

**Лучевые методы исследования** играют большую роль в диагностике и стадировании инвазивного рака шейки матки, динамики опухолевого процесса при проведении специального лечения, а также в выявлении рецидивов. В нашем исследовании магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза проведена 34 пациенткам (58,6%), из них в динамике, после 2 курсов неoadъювантной химиотерапии – 22 (37,9%) больным.

Исходно у всех пациенток шейка матки имела неправильную форму, с нечеткими неровными контурами, с неоднородно повышенным МР сигналом за счет опухолевой инфильтрации шейки матки, с нарушением кольца цервикальной стромы. На фоне проводимой НХТ у 12 (54,5%) из 22 пациенток отмечена выраженная положительная динамика в виде уменьшения объема шейки матки (рис. 4). По данным УЗИ это соответствовало уменьшению объема шейки матки в среднем на 71,9%. Лекарственный патоморфоз (ЛП) II–III степени в этой группе был установлен у 6 больных, II степени – у 2 и отсутствовал – у 4. У 4 пациенток (18,2%)

установлена незначительная положительная динамика, по данным УЗИ это соответствовало уменьшению объема шейки матки в среднем на 41,7%. У 2 больных ЛП отсутствовал, у 2 – соответствовал II степени. У 6 (27,3%) больных по данным МРТ отсутствовали какие-либо признаки эффективности НХТ. Из них хирургическое лечение проведено 4 пациенткам, ЛП

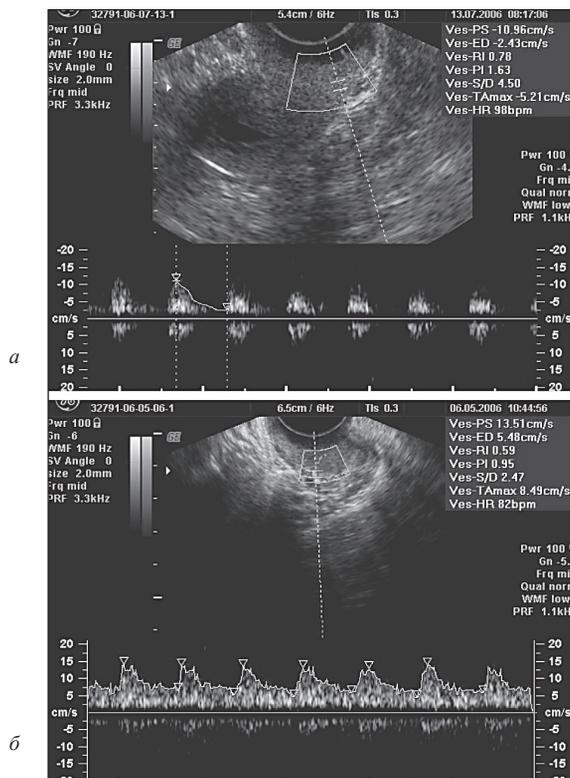


Рис. 3. Эхограмма. Триплексный режим.

Рак шейки матки IIb ( $T_{2b}N_0M_0$ ) стадии:

а – до лечения; б – после 2 курсов неoadъювантной химиотерапии

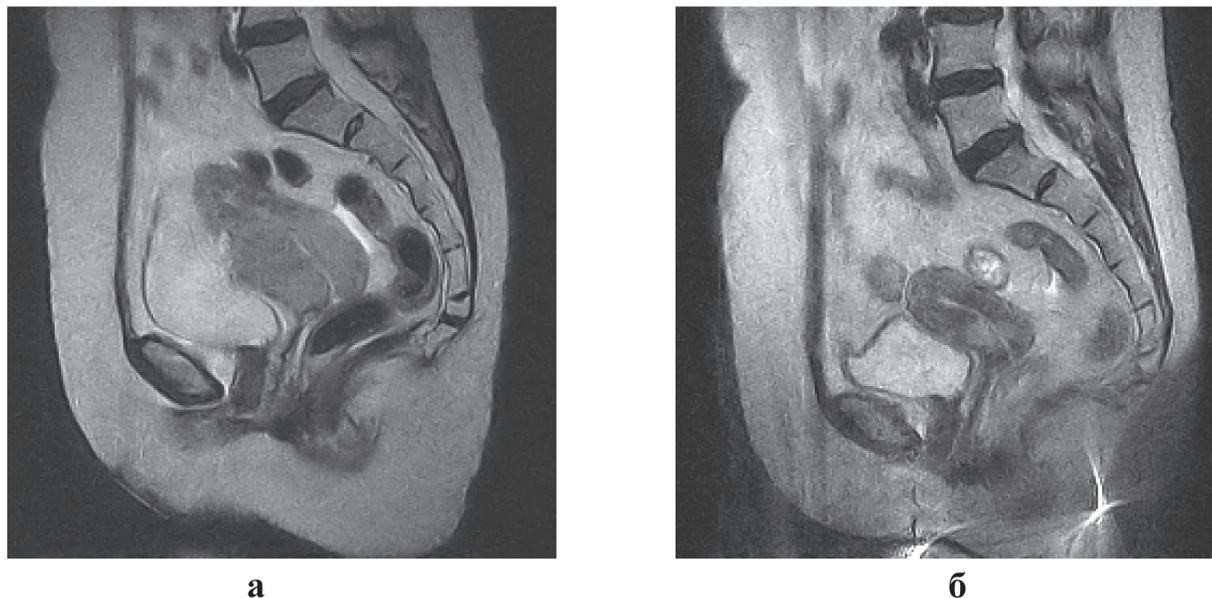


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография. Рак шейки матки с распространением на нижнюю треть тела матки. Сагиттальный срез в T2 ВИ: а – до начала лечения; б – после 2 курсов ПХТ

был II степени. Таким образом, МРТ является достаточно информативным методом оценки эффективности НХТ местно-распространенного рака шейки матки.

Кроме того, МРТ проведена 18 пациенткам с метастазами в регионарные лимфоузлы, из них в динамике МРТ-контроль выполнен у 10 женщин. В 11,1 % наблюдений (2 пациентки) не удалось установить метастатический характер поражения, при этом размеры лимфатических узлов не превышали 1 см. У 16 (88,9 %) больных констатировано наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, размерами от 0,8 до 4,5 см. На фоне НХТ у 4 отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров лимфоузлов. У 6 больных размеры лимфоузлов без динамики, у 2 из них в метастатических лимфоузлах отмечен ЛП II–III степени. Полученные данные статистически не достоверны в связи с небольшим количеством наблюдений, однако прослеживается динамика изменения объема шейки матки.

Инфильтрация параметральной клетчатки по данным МРТ установлена у всех пациенток. Как свидетельствуют наши исследования, изменения в процессе проведения НХТ параметральной клетчатки – задача более трудная, и в

рамках данной работы мы не можем однозначно определить нашу позицию. В этом направлении требуются дальнейшие исследования.

Таким образом, следует констатировать, что сонография и магнитно-резонансная томография являются необходимыми составляющими в комплексе мероприятий динамической оценки эффективности НХТ, позволяющими определить изменение объема опухоли, параметров кровотока и состояния окружающих тканей (параметральной клетчатки, лимфатических узлов).

### Выводы

Неoadьювантная химиотерапия рака шейки матки у больных с IIb–IIIb стадиями заболевания позволила после 1-го курса добиться регрессии опухоли в 34,5 % наблюдений, стабилизации процесса – в 65,5 %, после 2 курсов – в 48,3 % и 51,7 % соответственно.

Снижение объема шейки матки после двух курсов более чем на 40–50 % свидетельствует о чувствительности опухоли к химиотерапии. Снижение объема шейки матки < 30 % – о малой эффективности НХТ ( $p < 0,05$ ).

После 2 курсов НХТ при спектральной доплерометрии отмечается снижение макси-

мальной систолической скорости в маточных артериях и повышение индекса резистентности в восходящей маточной артерии и в сосудах шейки матки ( $p < 0,05$ ).

Магнитно-резонансная томография позволяет с высокой точностью оценить динамику изменений опухоли и эффективность неoadъювантной химиотерапии.

### Литература

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989. 463 с.
2. Вишневская Е.Е. Рак шейки матки. Минск, 1987. 236 с.
3. Жаринов Г.М. Лучевая терапия больных раком шейки матки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Л., 1993. 20 с.
4. Коротких Н.В. Сочетанная лучевая терапия распространенных форм рака шейки матки в условиях химической полирадиомодификации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 20 с.
5. Петрова Г.В. Показатели онкологической помощи больным раком шейки матки в России // Российский онкологический журнал. 2003. № 5. С. 36–38.
6. Ременник Л.В., Новикова Е.Г., Мокина В.Д. и др. Злокачественные новообразования женских половых органов в России // Российский онкологический журнал. 1997. № 6. С. 4–8.
7. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2006 году. М., 2007. 178 с.
8. Benedetti-Panic 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. Vol. 20. P. 179–188.
9. Benedetti-Panici P., Landoni F., Greggi S. et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy (NACT) followed by radical surgery (RS) vs exclusive radiotherapy (RT) in locally advanced squamous cell cervical cancer (LASCOC). An Italian multicenter study // Int. J. Gynecol. Cancer. 1997. Vol. 7. P. 18.
10. Duenas-Gonzalez A., Lopez-Graniel C., Gonzalez-Enciso A. et al. A phase II study of multimodality treatment for locally advanced cervical cancer: neoadjuvant carboplatin and paclitaxel followed by radical hysterectomy and adjuvant cisplatin chemoradiation // Ann. Oncol. 2003. Vol. 14, № 8. P. 1278–1284.
11. Sardi J., Sananas C., Giaroli A. Neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage IIb: A randomized controlled trial // Int. J. Gynecol. Cancer. 1998. Vol. 8. P. 441–450.
12. Zanetta G., Lissoni A., Pellegrino A. et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, ifosfamide and paclitaxel for locally advanced squamous-cell cervical cancer // Ann. Oncol. 1998. Vol. 9, № 9. P. 977–980.

Поступила 25.06.08