Г. Т. Синюкова, В. Н. Шолохов, Т. Ю. Данзанова

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ТОМОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

В работе определены возможности ультразвуковой томографии в сочетании с допплерографией в оценке эффективности лекарственного лечения рака молочной железы путем анализа ультразвуковых признаков, характерных для опухолей молочной железы и метастатически измененных регионарных лимфатических узлов, с целью дифференциальной диагностики с гиперплазированными узлами и выработки критериев для оценки эффективности лечения. Выявлено, что совместное применение стандартного ультразвукового исследования и допплерографии позволяет определять эффективность лечения с чувствительностью 91% и точностью – 81%.

Ключевые слова: рак молочной железы, ультразвуковая диагностика.

The paper analyzes advantages of ultrasonic tomography in combination with Doppler ultrasonography in assessment of breast cancer response to chemotherapy by analysis of ultrasonic signs characteristic of breast tumors and regional lymph node metastases to differentiate these lesions from nodal hyperplasia and to define criteria for assessment of response. Combination of routine ultrasound and Doppler ultrasonography can assess response to treatment at a 91% sensitivity and a 81% accuracy.

Key words: breast cancer, ultrasound diagnosis.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди всех злокачественных новообразований и является одной из ведущих причин смертности у женщин [1; 7]. Показатели смертности не снижаются из-за поздней диагностики и, как следствие, низкой эффективности лечения [23]. В трети случаев РМЖ диагностируют в III и IV стадиях, когда прогноз крайне неблагоприятен [4; 8]. Именно поэтому усилия диагностических служб нацелены на выявление его доклинических форм [5; 9].

Ультразвуковое исследование (УЗИ), ставшее в последнее время рутинным, при РМЖ является неинвазивным, неионизирующим, менее дорогостоящим и достаточно информативным методом диагностики. Описанные преимущества дают возможность проведения многократных осмотров, осуществления динамического контроля при комбинированном лечении для оценки его эффективности. Чувствительность УЗИ в выявлении РМЖ составляет 94–95%, достигая 100% в диагностике скиррозных форм и рецидивов. Однако известны ограничения традиционного ультразвукового метода в дифференциальной диагностике опухолей молочной железы [3; 24].

В последние годы для исследования молочной железы применяют новые ультразвуковые методики с использованием эффекта Допплера – цветовое допплеровское картирование и спектральный анализ кровотока, позволяющие одновременно получать изображение интересующего объекта и его сосудистой сети [2; 14; 22]. Высокую степень васкуляризации опухоли, выявляемой этими методами при ряде заболеваний молочной железы, исследователи ассоциируют с агрессивным течением болезни и высокой частотой метастазирования, что важно для определения тактики лечения [13; 12; 19; 21].

По-прежнему лечение больных РМЖ является сложной проблемой. Для лечения используют хирургический, лучевой, химиотерапевтический методы. Большой группой рандомизированных исследований доказана целесообразность использования адъювантной химио- и гормонотерапии РМЖ, интенсивно разрабатываются методы неоадъювантной химиотерапии [6; 10]. В связи с этим остается актуальной оценка изменений в опухоли как ответной реакции на схему первичного лечения.

Использование спектральной и цветной допплерографии открывает новые возможности не только в диагностике РМЖ, но и в усовершенствовании оценки эффективности проводимой терапии. В литературе имеются отдельные публикации по ультразвуковой ангиографии и ее применению в оценке эффективности лечения РМЖ с противоречивыми результатами, что требует дальнейших научных изысканий в этой области. В этой связи все вышеизложенное свидетель-

© Синюкова Г. Т., Шолохов В. Н., Данзанова Т. Ю., 2004
УДК 618.19-006.4-085.28:616-073.756.8

ствует об актуальности совершенствования методик УЗИ с применением допплерографии в диагностике заболеваний молочной железы. Разработка критериев оценки эффективности лекарственного лечения РМЖ представляется чрезвычайно важным разделом диагностики.

Цель нашей работы – определение возможностей ультразвуковой томографии в сочетании с допплерографией в оценке эффективности лекарственного лечения РМЖ.

Материалы исследования

Проанализированы результаты исследования 121 пациентки, которые с 1999 по 2001 г. проходили лечение по поводу РМЖ. Возраст больных – от 27 до 76 лет, чаще – 51–60 лет (35% наблюдений). Гораздо реже заболевание отмечено у пациенток в возрасте до 40 лет – 12 (10%) и после 70 лет – 7 (6%), что согласуется с данными литературы. У всех больных диагноз морфологически подтвержден. Гистологическая характеристика установлена по результатам пункционной биопсии, трепанобиопсии и данным морфологического исследования. Подавляющее большинство опухолей имело строение инфильтрирующего протокового рака – 70 (59%). Инфильтрирующий дольковый рак встречался в 33 (27%) случаях. В 7 (6%) наблюдениях инфильтрирующий дольковый рак сочетался с протоковым (смешанная форма).

Динамическое ультразвуковое исследование в процессе лекарственного лечения – как в качестве неоадъювантной химиотерапии, так и в качестве самостоятельного метода лечения – проводили 51 пациентке. В дальнейшем 37 пациенткам выполнено хирургическое лечение с исследованием операционного материала и определением степени лечебного патоморфоза. Больным проведено от 2 до 7 ультразвуковых исследований (всего 374 исследования).

УЗИ проводили на аппарате «Sonoline Elegra» («Siemens») с использованием линейных датчиков с частотой 5 и 7,5 МГц, с применением секторного и линейного форматов. Ультразвуковую томографию проводили в такой последовательности:

1) исследование молочных желез и патологического образования в В-режиме;

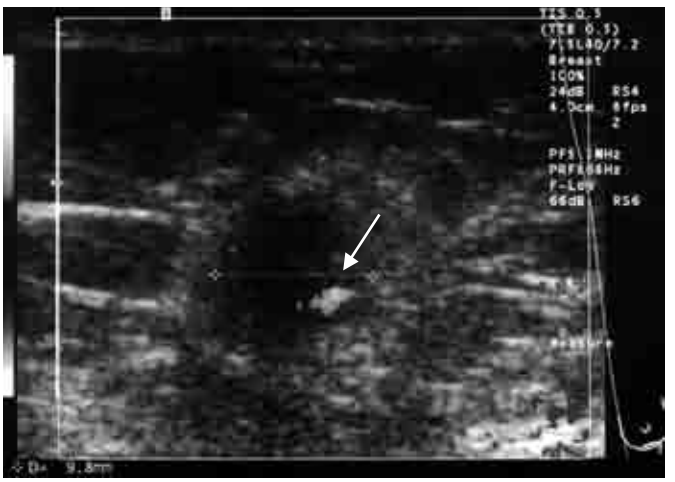

Рисунок 1. Ультразвуковая томограмма опухоли молочной железы размером до 1 см с единичным сосудом в структуре (режим энергетического картирования).
Стрелкой показан сосуд в структуре опухоли.

Рисунок 2. Ультразвуковая томограмма опухоли молочной железы размером более 5 см с множеством сосудов в структуре (режим энергетического картирования).

2) энергетическая допплерография опухолевого образования молочной железы;

3) спектральная допплерография внутриопухолевых сосудов;

4) исследование надключичных, подключичных, подмышечных, парастернальных областей с обеих сторон в В-режиме;

5) энергетическая допплерография лимфатических узлов;

6) спектральная допплерография в сосудах лимфатических узлов.

Результаты исследования

При анализе ультразвуковых томограмм в В-режиме были определены признаки злокачественных новообразований и прослежена их зависимость от размеров опухоли. Признаками злокачественности опухолей молочной железы являются: нечеткие контуры (75%), неровные границы (88%), пониженная интенсивность отражения ультразвуковых волн (94%), неоднородная структура (85%), дистальное усиление за опухолевым узлом (61%).

Для наиболее полной характеристики кровотока в опухоли был выбран режим энергетической допплерографии, так как он позволяет отображать интенсивность кровотока сосудов малого диаметра и с малыми скоростями потока, а также не зависит от угла сканирования [16; 17; 20; 25; 27]. Сосуды неизмененной молочной железы имеют вид единичных линейных анэхогенных образований с направлением от периферии к ареоле [11; 15]. Ряд авторов считают, что в опухолевых образованиях небольших размеров (до 1–2 см) васкуляризация не определяется [18; 26].

У всех больных была применена методика энергетической допплерографии. Из 121 наблюдения у 5 (4%) пациенток кровоток в опухоли не прослеживался, причем в двух случаях размер опухолевого узла не достигал 1,0 см, в одном наблюдении равнялся 1,2 см и еще в двух измерениях – от 2,1 до 5,0 см. Кровоток в опухоли визуализировался у 117 (96%) больных. С увеличением размера опухолевого узла количество определяемых сосудов возрастает. При опухолях до 1,0 см

преобладает 1 сосуд в структуре (67%), от 1,1 до 2,0 см визуализируется 2–4 сосуда (65%), в образованиях более 5,0 см – 5 сосудов и больше (71% наблюдений) (рис. 1, 2). Большое количество сосудов не было характерным в образованиях до 1,0 см, и наоборот – при размере опухоли более 5,0 см всего в одном случае определялся единственный сосуд.

Заключительным этапом комплексной ультразвуковой диагностики было проведение спектральной допплерографии. Более высокие показатели максимальной систолической и минимальной диастолической скоростей отмечены в группе с наибольшими размерами новообразований (рис. 3). Для определения параметров кровотока, включающих измерение линейной скорости кровотока – максимальной систолической (МСС), минимальной диастолической (МДС), а также расчет индексов периферического сосудистого сопротивления (ИР), пульсационного индекса (ПИ) и систоло-диастолического соотношения скоростей (СДС) – использовался режим спектральной допплерографии. Показатели гемодинамики в опухолевых сосудах находятся в прямой зависимости от объема образования: при его увеличении повышаются значения спектральных характеристик. Более высокие показатели МСС и МДС отмечены в группе с наибольшими размерами новообразований, составляя при размерах опухоли более 5,0 см 52,85 и 12,2 см/с по сравнению с аналогичными показателями при размерах до 1,0 см – 25,15 и 6,45 см/с соответственно. Значения СДС и ПИ в сосудах образований от 2,1 до 5,0 см были выше по сравнению с другими группами – 6,84 и 1,99 соответственно, но происходил рост данных показателей с увеличением объема опухоли. ИР был менее зависим от размеров опухоли: в образованиях 1,1–2,0 см и 2,1–5,0 см отмечались одинаково высокие значения – 0,78. При этом минимальные значения ИР определялись в опухолевых узлах менее 1,0 см.

Понятие местнораспространенного РМЖ включает в себя помимо прямого вовлечения окружающих тканей метастазирование в регионарные лимфатические узлы. Метастазы в лимфатических узлах обнаружены у 72 (59%) женщин. Чаще всего в процесс была вовлечена подмышечная область – 59%, что объясняется преимущественным расположением

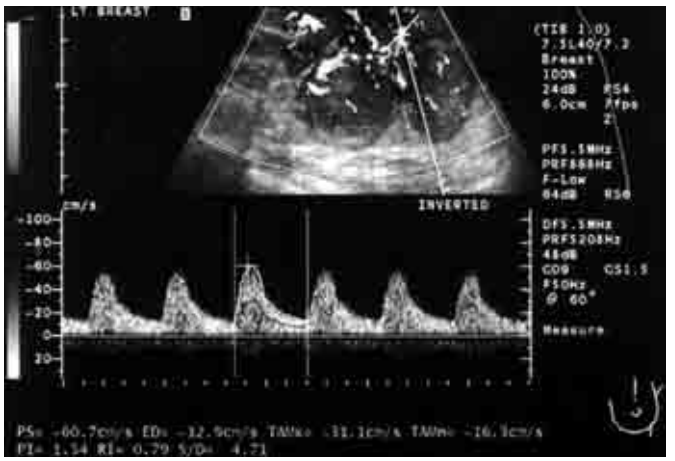

Рисунок 3. Ультразвуковая томограмма опухоли молочной железы.

Спектрограмма внутриопухолевого кровотока с высокими значениями показателей МСС и МДС.

опухоли в верхнем наружном квадранте. На втором месте по встречаемости поражения находятся подключичные лимфатические узлы – 32%, а надключичные метастазы наблюдались у 14% пациенток.

С увеличением размеров злокачественных новообразований молочной железы возрастала частота поражения лимфатических узлов во всех областях метастазирования ($p < 0,05$). При небольших размерах опухоли данных за ее распространение не было получено: до 1,0 см – в 60%, от 1,1 до 2,0 см – в 71% случаев, тогда как при размерах новообразований молочной железы больше 5,0 см зоны метастазирования не были вовлечены в процесс всего в 14% наблюдений. Отдаленные метастазы в надключичные лимфатические узлы в группе больных с размерами опухоли более 5,0 см встречались в 3 раза чаще, чем при новообразованиях от 1,1 до 5,0 см.

При увеличении количества визуализированных сосудов в первичной опухоли повышается распространение опухолевого процесса ($p < 0,05$). Новообразование с одним сосудом метастазировало в 48% случаев, а с наличием более пяти сосудов – в 82% наблюдений. Также было выявлено, что при визуализации более 5 сосудов в опухоли в среднем в 2 раза увеличивается количество случаев метастазирования в подмышечную, подключичную, надключичную области: 82, 53, 26% – по сравнению с аналогичными показателями при наличии единственного сосуда в структуре 48, 24, 10% соответственно.

Нами изучены ультразвуковые признаки, характерные для метастатически измененных лимфатических узлов с целью дифференциальной диагностики с гиперплазированными узлами и выработки критериев для оценки эффективности лечения. При метастазах неоднородная структура описана в тех лимфатических узлах, в которых дифференцировался корковый слой. Изменение коркового слоя проявлялось его неравномерным утолщением или выбуханием контура на отдельном участке. Во всех случаях отмечена пониженная интенсивность коркового слоя при неоднородной структуре (51%) либо всего лимфатического узла – при однородной структуре (49%). Округлая и неправильная формы встречались в 79% наблюдений, что следует считать характерным признаком метастатического изменения. У 21% больных определялась продолговатая форма, что не является характерным признаком для метастазов. Четкие контуры наблюдались в 86% случаев, а частота встречаемости ровных и неровных границ составила 54 и 46% соответственно. В режиме цветового допплеровского картирования кровоток в метастатически измененных лимфатических узлах визуализировался в 93% наблюдений. При этом выявлялись извитые, разнокалиберные, хаотично расположенные сосуды. Средние показатели спектральной допплерографии представлены следующими значениями: МСС – 42,8±2,5 см/с, МДС – 10,5±0,8 см/с, СДС – 5,4±0,4, ПИ – 1,6±0,06, ИР – 0,75±0,01. Данные показатели сопоставимы с аналогичными значениями гемодинамики в опухолевых узлах молочной железы: МСС – 41,64±1,7 см/с, МДС – 9,22±0,7 см/с, СДС – 5,8±0,96, ПИ – 1,54±0,11, ИР – 0,75±0,02.

При определении диагностических показателей чувствительность ультразвуковой томографии в сочетании с допплe-

Рисунок 4. Ультразвуковая томограмма опухоли молочной железы до лечения, неоднородная структура, с большим количеством извитых сосудов (режим энергетического картирования).

Рисунок 5. Ультразвуковая томограмма опухоли молочной железы после химиотерапии (режим энергетического картирования).

Отмечается уменьшение размеров и васкуляризации опухоли.

рографией в выявлении метастазов в лимфатические узлы составила 91%, точность – 72%, специфичность – 57%.

Для изучения возможностей ультразвукового метода при контроле над результатами лекарственного лечения мы провели анализ изменений ультразвуковых признаков опухоли во время лечения у 51 пациентки. Из них 37 больным было произведено морфологическое исследование удаленного препарата с определением степени лечебного патоморфоза.

Критериями эффективности лечения РМЖ по данным ультразвуковой томографии в В-режиме являются: изменение размеров и интенсивности отражений от структуры опухоли, выраженность дорсального эффекта. При положительном эффекте наблюдалось уменьшение размеров (43%), а повышение интенсивности отражений ультразвуковых волн от опухоли (61%) и ослабление дорсального эффекта (47%) возникали вследствие развития фиброзных изменений как проявление лечебного патоморфоза. Контуры, границы и структура опухолевого образования молочной железы не могут быть достоверными критериями оценки эффективности, так как они практически не изменялись в ходе лечения у большинства пациенток – 86, 90 и 92% соответственно. Таким образом, используя только эти признаки, нельзя достоверно судить об эффективности терапии.

Для выработки ультразвуковых критериев эффективности лечения были оценены не только динамика состояния опухолевого узла в В-режиме, но и изменение васкуляризации и гемодинамических показателей внутриопухолевых сосудов. Уменьшение васкуляризации отмечалось в 47% наблюдений, изменений кровотока не наблюдалось в 29%; произошло усиление параметров кровотока, сопровождающееся увеличением количества сосудов, в 10% случаев. Отсутствие визуализации сосудов констатировано у 14% пациенток. Данные ультразвуковых томограмм были сопоставимы с клиническими признаками лечебного эффекта. Сопоставление показало, что изменение характера васкуля-

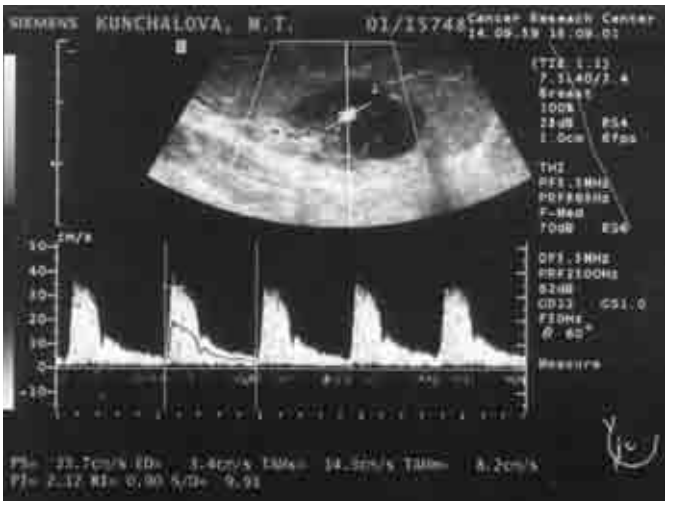

Рисунок 6. Ультразвуковая томограмма опухоли молочной железы до лечения (импульсный режим).

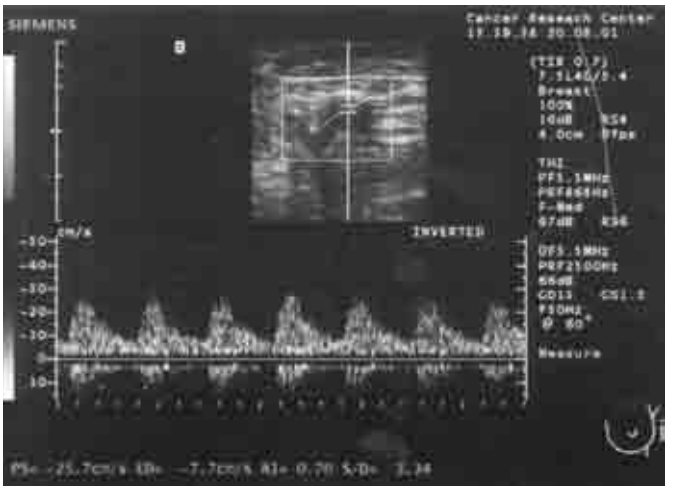

Рисунок 7. Ультразвуковая томограмма опухоли молочной железы после химиотерапии (импульсный режим).

Отмечается уменьшение спектральных характеристик.

ризации может служить надежным критерием эффективности лечения (рис. 4, 5). Спектральные характеристики кровотока коррелировали со степенью лечебного патоморфоза: чем выше был лечебный эффект, тем ниже значения всех спектральных параметров вне зависимости от морфологического варианта опухоли (рис. 6, 7).

Нами также проведено динамическое наблюдение за изменениями ультразвуковых признаков метастазов в лимфатических узлах в процессе лечения. Размеры лимфатических узлов уменьшились в 48% случаев, остались без изменения в 46%, увеличились в 6% случаев. Границы метастазов до лечения были ровными в большинстве случаев и в дальнейшем не изменялись в 94% наблюдений. Контуры лимфатических узлов в процессе лечения становились нечеткими и размытыми в 54% случаев, поэтому можно рассматривать данный признак в качестве критерия эффективности лечения в отличие от его неинформативности при оценке первичной опухоли.

Повышение интенсивности отражения отмечалось у 60% пациенток, что сопоставимо с аналогичными изменениями в злокачественном новообразовании (61%). Таким образом, к ультразвуковым критериям эффективности лечения метастатически измененных лимфатических узлов в В-режиме относятся: изменение размеров, контуров, интенсивности отражений от структуры метастазов. При использовании допплерографических режимов уменьшение васкуляризации метастазов наблюдалось в 63% случаев, также отмечалось снижение и всех спектральных показателей кровотока, что коррелировало с данными, полученными при анализе изменений аналогичных параметров в опухоли.

Наиболее высокие результаты были получены при использовании В-режима и энергетической допплерографии. Таким образом, совместное применение этих методик позволит определять эффективность лечения с чувствительностью 91% и точностью 81%. Завершая изложение результатов наших исследований, следует отметить высокую информативность ультразвуковой томографии и допплерографии не только в уточнении степени местного распространения опухолевого процесса, но и в оценке эффективности лекарственного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аксель Е. М., Трапезников Н. Н.* Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. – М., 2001. – С. 94.
2. *Вуфт Л. О.* Характеристика новообразований молочной железы методом УЗИ по Допплеру // Тез. докл. конф. Лучевая диагностика и лучевое лечение в медицине. – М., 1991. – С. 133.
3. *Зондерланд Г. М.* Ультразвуковое исследование молочной железы // Маммология. – 1995. – № 1. – С. 12-21.
4. *Летягин В. П., Лактионов К. П., Высоцкая И. В.* Рак молочной железы. – М., 1996.
5. *Островцов Л. Д., Демидов В. Н.* Клиника и ранняя диагностика рака молочной железы. В кн.: Ранняя диагностика онкологических заболеваний. – М., 1994. – С. 111–112.
6. *Переводчикова Н. И.* Новое в терапии рака молочной железы. – М., 1998. – С. 6–8, 57–66.
7. *Пинхасевич Е. Г., Синицын В. А., Бурдина Л. М. и др.* Основные проблемы развития маммологии // Маммология. – 1995. – № 1. – С. 4–11.
8. *Портной Л. М.* Лечение местнораспространенного рака молочной железы. Новое в терапии рака молочной железы. – М., 1998. – С. 36–42.
9. *Сандриков В. А., Фисенко Е. П.* Оценка скорости кровотока в сосудах молочной железы при ее опухолевых поражениях // Вестн. Росс. Акад. мед. наук. – 1998. – № 6. – С. 49–52.
10. *Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В., Иванов В. Г. и др.* Новое в терапии рака молочной железы: неоадъювантная гормонотерапия // Современная онкология. – 2001. – Т. 3, № 1. – С. 23–25.
11. *Трофимова Е. Ю.* Ультразвуковая диагностика рака молочной железы // Росс. онкол. журн. – 1997. – № 6. – С. 26–29.
12. *Фисенко Е. П., Ратникова Н. П., Шереметьева Г. Ф. и др.* Причины гипердиагностики рака молочной железы по данным ультразвуковой допплерографии // Тез. докл. 3 съезда Российской Ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине, Москва, 25–28 окт. 1999 г. – С. 143.
13. *Харченко В. П., Рожкова Н. И., Зубовский Г. А. и др.* Особенности кровоснабжения молочной железы при различных заболеваниях по данным цветной допплерографии // Вестн. рентгенол. и радиол. – 1993. – № 3. – С. 58–61.
14. *Adler D. D., Carson P. L., Rubin J. M. et al.* Doppler ultrasound color flow imaging in the study of breast cancer: Preliminary findings // Ultrasound Med. Biol. – 1990. – Vol. 16. – P. 553–-559.
15. *Carson P. L., Moskalik A. P., Govil A. et al.* The 3D and 2D color flow display of breast masses // Ultrasound Med. Biol. – 1997. – Vol. 23, N 6. – P. 837–849.
16. *Folkman J., Pozza F., Bevilacqua P. et al.* Tumor Angiogenesis: A New Significant and Independent Prognostic Indicator in Early-Stage Breast Carcinoma // J. of the National Cancer Institute. – 1992. – Vol. 84, N 24. – P. 1875–1887.
17. *Gallo E., Galante E., Martelli G. et al.* Doppler flowmetry and the diagnosis of breast lumps // Tumori. – 1991. – Vol. 77, N 6. – P. 468–471.
18. *Hayashi N., Miyamoto Y., Nakata N. et al.* Breast masses: color Doppler, power Doppler, and spectral analysis findings // J. Clin. Ultrasound. – 1998. – Vol. 26, N 5. – P. 231–238.
19. *Holcombe C., Pugh N., Lyons K. et al.* Blood flow in breast cancer and fibroadenoma estimated by colour Doppler ultrasonography // Br. J. Surg. – 1995. – Vol. 82, N 6. – P. 787–788.
20. *Kimberly A. K., Linda C., Thomas G. F.* Color Doppler flow as an indicator of nodal metastasis in solid breast masses // J. Ultrasound Med. – 1996. – Vol. 15. – P. 835–841.
21. *Lee S. K., Lee T., Lee K. R. et al.* Evaluation of breast tumors with color Doppler imaging: a comparison with image-directed Doppler ultrasound // J. Clin. Ultrasound. – 1995. – Vol. 23, N 6. – P. 367–373.
22. *Possover M., Morawski A., Muller E. et al.* New perspectives in color ultrasound in breast diagnosis // Geburtshilfe Frauenheilkd. – 1994. - Vol. 54, № 8. – P. 432–436.
23. *Rickard M. T.* The role of mammography and ultrasound in the early diagnosis of breast cancer // International breast ultrasaund seminar. Vienna. – 1997. – P. 69–74.
24. *Sahin-Akyar G., Sumer H.* Color Doppler ultrasound and spectral analysis of tumor vessels in the differential diagnosis of solid breast masses // Invest. Radiol. – 1996. – Vol. 31, N 2. – P. 72–79.
25. *Sohn C., Beldermann F., Frey H. et al.* Diagnosis of blood flow in breast tumors with increased blood pressure. New possibility in tumor field diagnosis // Radiologe. – 1997. – Vol. 37, N 8. – P. 643–650.
26. *Tonutti M., Bertolotto M., Cressa C. et al.* Role of the Doppler technique in the differential diagnosis of solid breast nodules //European congress of Radiology. – 1997. – P. 115.
27. *Tranquart F., Samardzija V., Body G.* Color Doppler ultrasonography of local recurrent breast cancer // J. Radiol. – 1996. – Vol. 77, N 3. – P. 171–175.

Поступила 30.05.03