

Ультразвуковая оценка эффективности неоадъювантной химиотерапии рака яичников на первом этапе комбинированного лечения

Панкратова И.Б., Паршин В.С., Крикунова Л.И.

ФГБУ МРНЦ Минздравсоцразвития России, Обнинск

Больным с верифицированным эпителиальным раком яичников III стадии заболевания выполняли ультразвуковую оценку опухоли в В-режиме и на основе цветного доплеровского картирования на ультразвуковом аппарате Logiq S-6. В исследуемую группу вошли 32 пациентки с морфологическими формами рака яичников (серозный, муцинозный, эндометриоидный) и степенью дифференцировки опухоли от G1 до G3-4. Всем пациенткам было выполнено комбинированное лечение ХТ+О+ХТ. Неоадъювантную химиотерапию проводили на первом этапе с интервалом 21 день, ультразвуковой мониторинг эхографического состояния опухоли яичников осуществляли до лечения и после каждого курса химиотерапии.

Ключевые слова: рак яичников, ультразвуковой мониторинг, цветное доплеровское картирование, неоадъювантная химиотерапия.

Развитие ультразвуковой аппаратуры с использованием новых диагностических возможностей значительно повысило качественный анализ и визуализацию рака яичников [1]. Ультразвуковая диагностика позволяет весьма точно определять размеры, структуру, кровоснабжение первичной опухоли [4]. Известны большие успехи в химиотерапевтическом лечении эпителиального рака яичников [2]. В оценке эффективности химиотерапии рака яичников важную роль составляют методы визуализации – КТ, МРТ, УЗД. Роль ультразвукового метода в оценке эффективности химиотерапии изучена недостаточно [3]. Цель нашей работы – оценить по данным ультразвукового метода состояние опухоли яичников в процессе проведения 3-х курсов неоадъювантной химиотерапии.

Материалы и методы

Основу исследования составил ретроспективный анализ клинических наблюдений за 32 пациентками с морфологически верифицированным эпителиальным раком яичников III стадии.

Клинический диагноз и стадия заболевания были установлены на основании данных комплексного обследования больных, подробного сбора анамнеза, общеклинических, диагностических методов исследования и на основании данных гистологического анализа операционного материала.

Серозный рак наблюдали у 16 (50 %), муцинозный – у 13 (40,6 %), эндометриоидный – у 3 (9,4 %) пациенток. По степени дифференцировки опухоли были получены следующие данные: G1 (высокая степень) – выявлена у 5 (15,6 %), G2 (средняя степень) – у 11 (34,5 %), G3-4 (низкая степень) – у 16 (50 %) пациенток.

После установления диагноза проводили три курса неоадъювантной химиотерапии с интервалом в 21 день, вторым этапом выполняли операцию, после которой на 10-й день начинали

Панкратова И.Б.* – врач; Паршин В.С. – зав. отделением, д.м.н., профессор; Крикунова Л.И. – зав. отделением, д.м.н., профессор. ФГБУ МРНЦ Минздравсоцразвития России.

*Контакты: 249036, Обнинск Калужской обл., ул. Королёва, 4. Тел.: (48439) 9-30-37; e-mail: inna.pankratova@mail.ru.

проводить три курса адъювантной терапии. Возраст пациенток, включенных в исследование, варьировал в диапазоне от 25 до 75 лет.

Ультразвуковые исследования выполняли до начала лечения, затем через 21 день после окончания первого курса химиотерапии, далее – через 42 и 63 дня от начала лечения, то есть, после окончания 2 и 3 курсов предоперационной химиотерапии. При ультразвуковом исследовании проводили динамическую оценку состояния опухоли яичника в В-режиме и в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК). В В-режиме оценивали наличие/отсутствие капсулы образования и особенности краевой зоны – форму опухоли, границы, контуры. В режиме ЦДК изучали васкуляризацию опухоли до и в процессе выполненного лечения. Васкуляризацию опухоли оценивали по количеству сосудистых локусов кровотока в капсуле, перегородках, пристеночном тканевом компоненте опухоли. Различали аваскулярный, гиповаскулярный и гипervasкулярный типы кровоснабжения опухоли. За аваскулярный тип принимали отсутствие цветных локусов. За гиповаскулярный тип было принято количество цветных локусов меньше 5.

На основе полученных ультразвуковых критериев оценивали регрессию опухоли в процессе выполнения неoadъювантной химиотерапии.

Результаты и обсуждение

Ультразвуковая характеристика рака яичника до лечения

Опухоль визуализировалась в 100 % случаев, из них у 24 (75 %) пациенток имелась капсула, у 8 (25 %) опухоль была не инкапсулированной или частично инкапсулированной (табл. 1).

В связи с тем, что наличие или отсутствие капсулы рака яичников затрагивает особенности ее краевой зоны, были оценены три ультразвуковых признака: форма опухоли (правильная, неправильная), её границы (ровные, неровные), контуры (четкие, нечеткие).

Границы и контуры не являются строго постоянными критериями, а динамично меняются в зависимости от наличия или отсутствия капсулы.

Таблица 1

Особенности краевой зоны рака яичников до начала химиотерапии (n=32)

Ультразвуковые признаки	Капсула первичной опухоли					
	инкапсулированная		частично инкапсулированная		неинкапсулированная	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Форма						
правильная	20	62,5	4	12,5	–	–
неправильная	4	12,5	1	3,1	3	9,4
Границы						
ровные	19	59,4	1	3,1	–	–
неровные	5	15,6	4	12,5	3	9,4
Контуры						
четкие	24	75	–	–	–	–
нечеткие	–	–	5	15,6	3	9,4
Всего	24	-	5	-	3	-

Как следует из таблицы 1, среди опухолей с четко визуализирующейся капсулой правильная форма наблюдалась у 20 (62,5 %) пациенток, неправильная – у 4 (12,5 %); ровные границы опухоли отмечали у 19 (59,4 %) женщин и неровные – у 5 (15,6 %). Во всех 24 случаях инкапсулированной опухоли визуализировались четкие наружные контуры.

У частично инкапсулированных опухолей правильная форма сохранялась в 4 (12,5 %) случаях, и в 1 (3,1 %) случае она была неправильной. Границы преобладали неровные – 4 (12,5 %). Нечеткие контуры отмечались у всех 5 (15,6 %) пациенток.

При неинкапсулированных образованиях яичников во всех случаях наблюдали неправильную форму, контуры опухоли – неровные и нечеткие.

Васкуляризация опухоли

Результаты изучения кровоснабжения рака яичников с учетом гистологической формы опухоли представлено в таблице 2.

Как следует из таблицы 2, до лечения гиперваскулярный кровоток фиксировался в серозных опухолях у 13 (81,2 %) пациенток, в муцинозных – у 8 (61,5 %) и в эндометриоидных – у 2 (66,7 %) пациенток.

Гиповаскулярный тип кровотока до лечения выявлен у 3 (18,8 %) пациенток при серозной форме, у 4 (30,8 %) пациенток при муцинозной форме и у 1 (33,3 %) пациентки при эндометриоидной форме опухоли.

Таблица 2

Особенности изменения степени васкуляризации опухоли яичников в процессе 3-х курсов неоадъювантной ХТ в зависимости от гистологической формы

Степень васкуляризации	До лечения		На фоне лечения (1 мес.)		На фоне лечения (2 мес.)		На фоне лечения (3 мес.)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Серозный рак яичников (N=16)								
Гиперваскулярно	13	81,2	13	81,2	9	56,2	5	31,2
Гиповаскулярно	3	18,8	1	6,2	2	12,5	4	25
Аваскулярно	–	–	2	12,5	5	31,2	7	43,8
Муцинозный рак яичников (N=13)								
Гиперваскулярно	8	61,5	3	23,1	3	23,1	2	15,4
Гиповаскулярно	4	30,8	6	46,1	5	38,5	6	46,1
Аваскулярно	1	7,7	4	30,8	5	38,5	5	38,5
Эндометриоидный рак яичников (N=3)								
Гиперваскулярно	2	66,7	2	66,7	1	33,3	–	–
Гиповаскулярно	1	33,3	1	33,3	2	66,7	1	33,3
Аваскулярно	–	–	–	–	–	–	2	66,7

Аваскулярный тип кровоснабжения до лечения был выявлен только в одном случае муцинозного гистотипа, когда опухоль была больших размеров, и ее можно было визуализировать выше пупочной области. Среди серозных и эндометриоидных опухолей аваскулярный тип кровоснабжения выявлен не был.

Таким образом, до лечения наиболее типичным являлся **гиперваскулярный кровоток**, в большей степени характерный для серозного рака.

Ультразвуковая характеристика рака яичника на фоне лечения

Кровоснабжение опухоли

Результаты изучения кровоснабжения рака яичников в зависимости от гистологической формы опухоли представлены в таблице 3.

На фоне проведенного лечения, после трех курсов неoadъювантной химиотерапии, кровоснабжение опухоли качественно менялось в сторону снижения числа гиперваскулярных опухолей.

При серозном раке гиперваскулярная опухоль фиксировалась до лечения в 81,2 % случаев, после лечения – в 31,2 %; при муцинозной форме до лечения гиперваскулярная опухоль отмечалась в 61,5 % случаев, после лечения – в 15,4 %; при эндометриоидном раке до лечения гиперваскулярная опухоль фиксировалась в 66,7 % случаев, после лечения таких больных в данной группе не выявлено.

Таблица 3

Особенности изменения степени васкуляризации опухоли яичников в процессе 3-х курсов неoadъювантной химиотерапии в зависимости от гистологической формы (n=32)

Степень васкуляризации	До лечения		На фоне лечения (1 мес.)		На фоне лечения (2 мес.)		На фоне лечения (3 мес.)		Достоверность различий р
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Серозный рак (n=16)									
Гиперваскулярный	13	81,3	13	81,3	9	56,3	5	31,3	≤ 0,01
Гиповаскулярный	3	18,8	1	6,3	2	12,5	4	25,0	
Аваскулярный	–	–	2	12,5	5	31,3	7	43,8	
Муцинозный рак (n=13)									
Гиперваскулярный	8	61,5	3	23	3	23	2	15,4	≤ 0,01
Гиповаскулярный	4	30,8	6	46,1	5	38,5	6	46,1	
Аваскулярный	1	7,7	4	30,8	5	38,5	5	38,5	
Эндометриоидный рак (n=3)									
Гиперваскулярный	2	66,7	2	66,7	1	33,3	–	–	
Гиповаскулярный	1	33,3	1	33,3	2	66,7	1	33,3	
Аваскулярный	–	–	–	–	–	–	2	66,7	

У серозного и муцинозного гистотипов опухоли достигнуто статистически достоверное по критерию Стьюдента снижение кровотока, что косвенно подтверждает влияние химиопрепаратов на васкуляризацию опухоли.

На фоне проведенного лечения мы отмечали также увеличение количества аваскулярных опухолей при всех трех гистологических формах. Так, до лечения при серозном и эндометриоидном раке пациентов с таким типом кровоснабжения не было выявлено, при муцинозном раке аваскулярная опухоль была выявлена у 1 (7,7 %) пациентки. После проведенного лечения при серозном раке данный показатель увеличился до 43,8 %, при муцинозном – до 38,5 %, при эндометриоидном – до 66,7 %. Поэтому мы считаем, что появление в процессе лечения опухолей с таким типом кровоснабжения позволяет нам утверждать, что количества регрессирующих опухолей увеличивается.

В процессе динамического наблюдения отмечалась тенденция снижения зон усиленной васкуляризации на протяжении всего курса лечения, что привело к формированию группы больных с гиповаскулярным кровотоком к концу лечения. Так, при серозном раке до лечения незначительный кровоток определялся у 18,8 %, к концу лечения увеличился до 25 %, при муцинозном раке до лечения – 30,8 %, после лечения – 46,8 %, при эндометриоидном раке гиповаскулярная опухоль фиксировалась только до лечения. Поэтому мы считаем, что появление опухолей с гиповаскулярным кровотоком является эхографической характеристикой при частичной регрессии опухолевого процесса.

В заключение необходимо отметить, что независимо от гистологической формы рака опухоли до лечения всегда визуализируются с усиленной гиперваскуляризацией. По нашему мнению, наличие неоваскулярных зон опухоли, определяемых при ультразвуковой эхографии, является важным признаком, который в дальнейшем при динамическом мониторинговании на фоне проведенного лечения позволяет судить о чувствительности опухоли к химиотерапевтическому лечению.

Результаты изучения кровоснабжения рака яичников с учетом степени дифференцировки опухоли представлены в таблице 4.

Таблица 4

Особенности изменения степени васкуляризации опухоли яичников в процессе трех курсов неoadъювантной химиотерапии в зависимости от степени дифференцировки опухоли (n=32)

Степень васкуляризации	До лечения		На фоне лечения (1 мес.)		На фоне лечения (2 мес.)		На фоне лечения (3 мес.)		Достоверность различий р
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Высокодифференцированный рак G1 (n=5)									
Гиперваскулярный	5	100	4	80	2	40	–	–	
Гиповаскулярный	–	–	1	20	3	60	2	40	
Аваскулярный	–	–	–	–	–	–	3	60	
Среднедифференцированный рак G2 (n=11)									
Гиперваскулярный	9	81,8	7	63,6	4	36,4	2	18,2	<0,01
Гиповаскулярный	1	9,1	3	27,3	5	45,4	7	63,2	<0,01
Аваскулярный	1	9,1	1	9,1	2	18,2	2	18,2	
Низкодифференцированный рак G3-4 (n=16)									
Гиперваскулярный	13	81,2	13	81,2	13	81,2	8	50	<0,05
Гиповаскулярный	3	18,8	3	18,8	3	18,8	7	43,8	
Аваскулярный	–	–	–	–	–	–	1	6,2	

Как видно из таблицы 4, до лечения при сравнении групп пациенток с различной степенью дифференцировки отмечалась усиленная васкуляризация опухоли яичника в основном по гиперваскулярному типу.

При изучении эхографических признаков васкуляризации опухоли на фоне лечения мы увидели тенденцию выраженного снижения кровотока в группе пациенток с G1 (высокая степень дифференцировки), в то время как до лечения гиперваскуляризация наблюдалась в 100 % случаев. После третьего курса химиотерапии качественные изменения кровоснабжения опухоли регистрировались в появлении группы с аваскулярным типом кровотока до 60 %, и гипова-

скулярным кровотоком у 40 % пациенток. Полученные результаты исследования могут свидетельствовать о чувствительности данной группы пациенток к неoadьювантной химиотерапии.

При опухолях G2 (среднедифференцированный рак) усиленный кровоток до лечения фиксировался у 63,6 % пациенток, после лечения – у 18,2 %. К концу химиотерапевтического лечения увеличилось число опухолей с гиповаскулярным типом кровоснабжения до 63,6 %. Переход с гиперваскулярного в гиповаскулярный тип кровоснабжения опухоли на фоне проведенного лечения является статистически достоверным (табл. 4), что может служить возможным показателем восприимчивости данной опухоли к проводимому лечению.

У пациенток с опухолями G3-4 (низкой степенью дифференцировки) до лечения гиперваскуляризация определялась у 81,2 %, после лечения – у 50 %. При эхографическом наблюдении отмечалось увеличение числа пациентов с гиповаскулярным типом кровоснабжения опухоли: так, до лечения данный тип был зарегистрирован у 18,8 %, после лечения – у 43,8 %. К концу лечения в данной группе было зарегистрировано 6,2 % пациентов с аваскулярным кровотоком в опухоли.

Наши исследования дают основание предположить, что чем ниже степень дифференцировки опухоли, тем менее опухоль чувствительна к химиотерапии и при ультразвуковом мониторинге дольше и в большей степени остается гипер- или гиповаскулярной.

Регрессия опухоли

При ультразвуковой оценке регрессии опухоли в процессе лечения в первую очередь в В-режиме обращали внимание на изменения эхографической структуры опухоли: изменения контуров, границ и формы. При частичной регрессии опухоль уменьшалась на 25-30 %, контуры оставались неровные, эхографическая структура не претерпевала существенных изменений. При эхографической стабилизации опухолевого образования сохраняло все предыдущие показатели, что проявлялось в стабильных размерах опухоли, контуры границы оставались без изменений, и эхографическая структура не менялась. При TV и ТА-исследовании прогрессирование опухолевого процесса проявлялось в виде увеличения линейных размеров опухоли более чем на 25-50 %; существенно менялась эхографическая структура за счет появления новых камер с жидкостным компонентом. Контуры и границы оценить было трудно из-за больших размеров опухоли, которая иногда выходила за границы малого таза в брюшную полость, где насплоившиеся петли кишечника заслоняли наружные границы опухоли.

Результаты изучения регрессии опухоли в процессе проведенного лечения с учетом гистологической формы опухоли представлены в таблице 5.

На фоне проведенной химиотерапии полной регрессии опухоли мы не отмечали.

В основном при терапевтическом лечении мы фиксировали изменения в виде частичной регрессии опухоли при серозном раке у 62,5 % пациенток, при муцинозном – у 76,9 %, при эндометриоидном раке частичная регрессия наблюдалась после второго курса ХТ у 33,3 % пациенток.

Таблица 5

**Эхографическая оценка регрессии опухоли яичника
в зависимости от гистологической формы**

Степень васкуляризации	На фоне лечения (1 мес.)		На фоне лечения (2 мес.)		На фоне лечения (3 мес.)		Достоверность различий р
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Серозный рак (n=16)							
Полная регрессия	-	-	-	-	-	-	
Частичная регрессия	4	25	6	37,5	10	62,5	< 0,05
Стабилизация	12	75	9	56,2	6	37,5	< 0,05
Прогрессирование	-	-	1	6,2	-	-	
Муцинозный рак (n=13)							
Полная регрессия	-	-	-	-	-	-	
Частичная регрессия	5	38,5	7	53,8	10	76,9	< 0,05
Стабилизация	8	61,5	5	38,5	3	23,1	< 0,05
Прогрессирование	-	-	1	7,7	-	-	
Эндометриоидный рак (n=3)							
Полная регрессия	-	-	-	-	-	-	
Частичная регрессия	1	33,3	1	33,3	-	-	
Стабилизация	2	66,7	1	33,3	3	100	
Прогрессирование	-	-	1	33,3	-	-	

Стабилизация процесса после окончания неoadъювантной химиотерапии фиксировалась во всех гистологических группах: так, при серозном раке в 37,5 % случаев, при муцинозном – в 23,1 % и при эндометриоидном раке в 100 % случаев отмечали стабилизацию, то есть, опухоль не претерпевала никаких эхографических изменений ни в В-режиме, ни в режиме ЦДК.

При серозной и муцинозной формах рака яичника отмечено статистически достоверное (по критерию Стьюдента) увеличение количества пациенток с частичной регрессией опухоли и стабилизацией опухолевого процесса.

Прогрессирование процесса наблюдалось в середине лечения при серозном раке в 6,2 % случаев, при муцинозном – в 7,7 %, при эндометриоидном – в 33,3 % случаев.

Результаты изучения регрессии опухоли в зависимости от степени дифференцировки, на фоне трех курсов неoadъювантной химиотерапии, представлены в таблице 6.

Таблица 6

**Эхографическая оценка неoadъювантной химиотерапии в зависимости от степени
дифференцировки опухоли**

Степень васкуляризации	На фоне лечения (1 мес.)		На фоне лечения (2 мес.)		На фоне лечения (3 мес.)		Достоверность различий р
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Высокодифференцированный рак G1 (n=5)							
Полная регрессия	-	-	-	-	-	-	
Частичная регрессия	2	40	2	40	3	60	
Стабилизация	3	60	2	40	2	40	
Прогрессирование	-	-	1	20	-	-	
Среднедифференцированный рак G2 (n=11)							
Полная регрессия	-	-	-	-	-	-	
Частичная регрессия	4	36,4	6	54,5	8	72,7	
Стабилизация	6	54,5	5	45,4	3	27,3	
Прогрессирование	1	9,1	-	-	-	-	

Продолжение таблицы 6

Степень васкуляризации	На фоне лечения (1 мес.)		На фоне лечения (2 мес.)		На фоне лечения (3 мес.)		Достоверность различий р
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Низкодифференцированный рак G3-4 (n=16)							
Полная регрессия	-	-	-	-	-	-	
Частичная регрессия	7	43,8	9	56,2	9	56,2	
Стабилизация	6	37,5	6	37,5	7	43,8	
Прогрессирование	3	18,8	1	6,2	-	-	

Как видно в таблицы 6, чем ниже степень дифференцировки, тем медленнее опухоль поддается специальному лечению.

Полной регрессии не отмечалось ни в одной группе.

При G1 к концу лечения регрессия опухоли наблюдалась у 60 % пациенток, а стабилизация процесса – у 40 %, прогрессирование в данной группе не фиксировали.

При степени дифференцировки G2 также отмечался хороший терапевтический эффект в виде частичной регрессии опухоли – до 72,7 % случаев, стабилизация фиксировалась у 27,3 % женщин.

У больных с низкой степенью дифференцировки опухоли к концу третьего курса частичная регрессия наблюдалась у 56,2 % пациенток, а стабилизация процесса – в 43,8 % случаев.

При исследовании в В-режиме было отмечено, что эхографическая структура опухоли практически не изменялась: контуры оставались нечеткие, неровные; внутренняя структура изменялась за счет уменьшения жидкостного компонента, в то время как пристеночный тканевой компонент оставался без динамических изменений.

Выводы

1. Рак яичников III стадии получает УЗ-отражение в 100 % случаев и характеризуется наличием объемного образования в проекции придатков неоднородной структуры с усиленной васкуляризацией при ЦДК в капсуле опухоли или пристеночном тканевом компоненте.

2. В процессе трех курсов химиотерапии на первом этапе комбинированного лечения достоверно изменяется васкуляризация опухоли при всех гистологических формах рака яичников с различной степенью дифференцировки.

3. Ответной реакцией опухоли на проведение химиотерапии являлась частичная регрессия опухоли или стабилизация процесса. Полной регрессии и прогрессирования основного заболевания нами не установлено.

Литература

1. **Александрова Н.В., Гус А.И., Марченко Л.А., Бутарева Л.Б.** Эхография и доплерометрия для оценки эффективности лечения женщин с преждевременной недостаточностью яичников // Sonoase (клинический журнал компании medison. 2007. № 16. С. 7-16.
2. **Буланов М.Н., Зыкин Б.И., Новикова Т.И.** Допплерография в диагностике рака яичников, показатели внутриопухолевого кровотока в зависимости от локализации внутриопухолевых сосудов // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. 2001. № 3. С. 173-180.
3. **Роузвиз С.К.** Гинекология. Справочник практического врача. М: «МЕДпресс-информ», 2004. 520 с.
4. **Федорова Е.В., Липман А.Д.** Применение цветного доплеровского картирования и доплерометрии в гинекологии. М: Издательский дом Видар-М, 2002. 104 с.

Ultrasound evaluation of ovarian cancer response to neoadjuvant chemotherapy at the first stage of combined treatment

Pankratova I.B., Parshin V.S., Krikunova L.I.

Medical Radiological Research Center of the Russian Ministry of Health and Social Development, Obninsk

Tumor volume and vascularity were assessed at B-mode ultrasound and color Doppler mapping with the use of Logiq S6. Thirty two patients with diagnosed epithelial ovarian cancer of the stage III, morphological types of the tumor as serous, mucinous, endometrial and tumor grades from G1 to G3-4 were examined. All of them underwent combined treatment: chemotherapy + surgery + chemotherapy. Administration of neoadjuvant chemotherapy was made with the time interval 21 days, ovarian tumor was monitored by ultrasound before the treatment and after every chemotherapy administration.

Key words: *ovarian cancer, ultrasound monitoring, color Doppler mapping, neoadjuvant chemotherapy.*