

Оценка результатов неоадъювантной химиотерапии местно-распространенного рака шейки матки IIБ–IIIБ стадий при комплексной ультразвуковой диагностике

Л.А. Ашрафян, О.И. Алешикова, Н.А. Бабаева, И.Б. Антонова,
С.В. Ивашина, С.Л. Вашакмадзе, А.А. Мягкова, Т.А. Моцкобили
ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России;
Россия, 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Ольга Ивановна Алешикова olga.aleshikova@gmail.com

Введение. Современная комплексная ультразвуковая диагностика с применением новых методов визуализации позволяет с большой точностью оценить различные параметры опухоли при проведении неоадъювантной химиотерапии (НХТ) местно-распространенного рака шейки матки (РШМ) IIБ–IIIБ стадий. Данная оценка является крайне важной и необходимой для определения дальнейшей тактики лечения.

Материалы и методы. Обследованы 199 пациенток с диагнозом РШМ IIБ–IIIБ стадий, из них, по данным Международной федерации акушеров-гинекологов – FIGO, со IIБ стадией (T2bN0M0) – 60, с IIIА (T3aN0M0) – 4 и с IIIБ (T2bN1M0, T3aN1M0, T3bN0–1M0) – 135 пациенток, которым на первом этапе лечения была проведена НХТ. До начала лечения и после каждого курса НХТ проводилось комплексное ультразвуковое исследование. Оценен лекарственный патоморфоз в опухоли у пациенток, которым проведено хирургическое лечение.

Результаты. Определены критерии оценки эффективности НХТ при местно-распространенном РШМ, основанные на методах современной ультразвуковой сонографии, включающих в себя В-режим, методы ультразвукового доплера (энергетический, спектральный, трехмерный), а также на результатах лекарственного патоморфоза.

Заключение. Критерии оценки эффективности НХТ при РШМ должны быть основаны на методах современной комплексной ультразвуковой сонографии.

Ключевые слова: комплексная ультразвуковая диагностика, сонография, доплер, местно-распространенный рак шейки матки, неоадъювантная химиотерапия, диагностика, лечение

DOI: 10.17 650/1994-4098-2015-11-2-76-81

Complex ultrasound diagnostic assessment of the results of neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer (Stages IIБ–IIIБ)

L.A. Ashrafyan, O.I. Aleshikova, N.A. Babaeva, I.B. Antonova, S.V. Ivashina, S.L. Vashakmadze, A.A. Myagkova, T.A. Motzkobili
Russian X-ray Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow, 117997, Russia

Background. Current complex ultrasound diagnosis using novel imaging techniques can assess, to a high accuracy, different tumor parameters during neoadjuvant chemotherapy (NCT) for locally advanced cervical cancer (CC) (Stages IIБ–IIIБ). This assessment is very important and necessary to define further treatment policy.

Materials and methods. A total of 199 patients diagnosed with Stages IIБ–IIIБ CC, including 60 patients with Stage IIБ (T2bN0M0), 4 with Stage IIIА (T3aN0M0), and 135 with Stage IIIБ (T2bN1M0, T3aN1M0, T3bN0–1M0) (according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification), who received NCT at Stage 1 of treatment, were examined. Complex ultrasound study was conducted before treatment initiation and after each NCT cycle. The therapeutic pathomorphism of a tumor was evaluated in surgically treated patients.

Results. The criteria have been determined for evaluating the efficiency of NCT for locally advanced CC, which are based on current ultrasonographic techniques including B-mode, Doppler ultrasound (power, spectral, three-dimensional ones), as well as on the results of therapeutic pathomorphism.

Conclusion. The criteria for evaluating the efficiency of NCT for CC should be based on current complex ultrasonographic techniques.

Key words: complex ultrasound diagnosis, sonography, Doppler, locally advanced cervical cancer, neoadjuvant chemotherapy, diagnosis, treatment

Введение

Рак шейки матки (РШМ) является одним из наиболее часто встречающихся онкогинекологических заболеваний, составляя 5,3 % в структуре всех злокачественных новообразований среди женщин в России. В 2013 г. в России выявлен 15051 новый случай данной патологии, что составило 13,9 на 100 тыс. женского населения [1].

Несмотря на то что РШМ относится к опухолям визуальной локализации и в 31,1 % наблюдений заболевание выявляется при профилактических осмотрах, удельный вес больных с III–IV стадиями весьма высок — 37,7 % [1]. Лечение же пациентов с запущенными стадиями до настоящего времени является одной из сложнейших задач при весьма скромных результатах 5-летнего излечения (по данным Международной федерации акушеров-гинекологов — FIGO): III стадия — 31,0 %, IV стадия — 7,8 %. Поэтому усовершенствование существующих и разработка новых вариантов лечения запущенных стадий РШМ является актуальной проблемой современной онкологии [2–5].

В ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» около 20 лет ведутся целенаправленные исследования, касающиеся эффективности неоадьювантной химиотерапии при местно-распространенных вариантах РШМ. В этой связи особую значимость приобретает объективность оценки эффективности неоадьювантного лечения. Немаловажен и фактор доступности, простоты, экономической целесообразности и безопасности предлагаемой методики. С учетом этих критериев именно комплексная ультразвуковая диагностика наиболее полно отвечает поставленным задачам, обладая рядом важных технологий, позволяющих максимально объективно визуализировать опухолевый очаг шейки матки, его структуру, конфигурацию, характеристики и особенности кровотока [2–4, 6–8]. Кроме того, именно сонография в настоящее время стала широко используемым доступным диагностическим методом, многократно воспроизводимым и безопасным, что очень важно при необходимости динамического мониторинга в течение короткого времени.

С клинической точки зрения при местно-распространенном РШМ большое значение имеет характер его внутриорганный кровоснабжения, степень которого возможно оценить с применением перспективных ультразвуковых методик, в частности ультразвуковой доплерографии, включающей в себя цветное доплеровское картирование (ЦДК) и энергетическое доплеровское картирование (ЭДК) с последующей трехмерной реконструкцией изображения. При этом в отличие от двухмерной доплеровской сонографии данный метод оценивает васкуляризацию всей опухоли [8, 9]. Трехмерная сонография с доплерографией может служить для оценки эффективности химио-

лучения РШМ, исключая необходимость использования после каждого курса неоадьювантной химиотерапии (НХТ) [10].

ЦДК обладает повышенными чувствительностью и разрешением при визуализации кровотока, характеризуется наличием локусов васкуляризации, оценивая их расположение, интенсивностью сигнала и детализацией тканевого сосудистого русла. В дополнение к данному методу ЭДК используется для обнаружения кровотока и характеристики сосудистого рисунка в шейке матки, позволяя получать угол-независимые изображения сосудистых структур, т. е. независимые от доплеровского угла, направления и скорости кровотока. Режим трехмерной ангиографии используется для получения пространственной картины внутриопухолевого сосудистого рисунка, которая создается с помощью трехмерной реконструкции множества полученных срезов в режиме ЦДК или ЭДК.

Еще одним важным параметром является спектральная доплерометрия, применяющаяся для оценки характера и скорости кровотока в сосудах, анализирующая выявленные очаги с помощью импульсного доплеровского режима. Эти сведения имеют несомненную фактическую и прогностическую ценность при оценке клинической ситуации, динамическом мониторинге и решении вопроса о тактике лечения, в том числе определении показаний к операции при местно-распространенном РШМ.

Целью нашего исследования явилось определение эффективности НХТ при местно-распространенном РШМ IIB–IIIB стадий с помощью современной комплексной ультразвуковой диагностики.

Материалы и методы

В исследование включены 199 пациенток в возрасте от 16 до 74 лет (средний возраст 45 лет), со IIB–IIIB (FIGO) стадиями РШМ. Исследование проводилось в РНЦРР в период с 1998 по 2014 г. Распределение больных по стадиям было следующим (по данным FIGO): IIB стадия (T2bN0M0) — 60 пациенток, IIIA (T3aN0M0) — 4, IIIB (T2bN1M0, T3aN1M0, T3bN0M0) — 135 (табл. 1).

У 173 (86,9 %) больных диагностирован плоскоклеточный рак, у 20 (10,1 %) — аденокарцинома и у 6 (3,0 %) — железисто-плоскоклеточный рак.

Всем пациенткам на 1-м этапе комплексного лечения проводилась НХТ в следующем режиме: 1-й день — таксаны (паклитаксел) в дозировке 135 мг/м² внутривенно капельно или доцетаксел 75 мг/м²; 2-й день — цисплатин 75 мг/м² или карбоплатин AUC 5 внутривенно капельно.

На 2-м этапе лечения 164 (82,4 %) женщинам проведено хирургическое лечение в объеме радикальной гистерэктомии III типа (модификация Вертгейма–Мейгса), в послеоперационном периоде — сочетанная лучевая терапия.

Таблица 1. Распределение больных РШМ по стадиям

Стадия (FIGO)	Стадия (TNM)	Число больных (n = 199)
IIВ	T2bN0M0	60
IIIA	T3aN0M0	4
IIIV	T2bN1M0 T3aN1M0 T3bN0–1M0	135

В связи с неэффективностью 1-го этапа лечения и отсутствием условий для проведения операции 35 (17,6 %) пациенткам на 2-м этапе проведена сочетанная лучевая терапия до индивидуально запланированных доз.

В целях оценки эффективности противоопухолевой терапии проводилась комплексная ультразвуковая диагностика до лечения и мониторинг через 21 день после 2 курсов НХТ. Оценен лекарственный патоморфоз (ЛП) в опухоли у пациенток, которым на 2-м этапе проведено хирургическое лечение.

Комплексное ультразвуковое исследование выполнялось на цифровых ультразвуковых аппаратах Voluson 800 Pro и Esaote MyLab 70 трансвагинальным конвексным датчиком с частотой 8 МГц и возможностью сбора информации в автоматическом режиме.

Алгоритм обследования заключался в выполнении эхографии в В-режиме, 3D-реконструкции в режиме серой шкалы. Для оценки характера и интенсивности васкуляризации опухолевого очага использовались метод ультразвуковой доплерографии, трехмерная реконструкция в ангиорежиме, изображение которых было получено в режиме ЭДК. Также с помощью 3D-ангиографии проводилась оценка гемодинамических показателей внутриопухолевого кровотока и кровотока в маточных артериях.

Результаты

В результате комплексного ультразвукового обследования больных местно-распространенным РШМ были получены следующие данные.

Первичный объем шейки матки при IIВ стадии составил $75,0 \pm 5,3 \text{ см}^3$, при IIIА–IIIV стадии – $89,8 \pm 5,7 \text{ см}^3$. По данным ультразвукового мониторинга после 1 курса НХТ в группе пациенток со IIВ стадией РШМ объем шейки матки в среднем снизился на 45,2 % и составил $41,1 \pm 5,8 \text{ см}^3$, после 2 курсов суммарно на 50 % – до $37,5 \pm 7,8 \text{ см}^3$. При IIIА–IIIV стадии после 1 курса НХТ отмечено снижение объема шейки матки на 36,7 % – до $56,8 \pm 5,1 \text{ см}^3$, после 2 курсов суммарно на 75,1 % – до $22,4 \pm 5,1 \text{ см}^3$. Динамика уменьшения объема шейки матки на фоне НХТ представлена в табл. 2.

Из представленных данных видно, что наибольшее снижение объема шейки матки происходит после первого курса НХТ.

Таблица 2. Динамика снижения объема опухоли на фоне НХТ при РШМ IIВ–IIIV стадий

Стадия (FIGO)	Объем шейки матки до лечения (см^3)	Объем шейки матки после 1 курса НХТ (см^3)	Объем шейки матки после 2 курсов НХТ (см^3)
IIВ	$75,0 \pm 5,3$	$41,1 \pm 5,8$	$37,5 \pm 7,8$
IIIА–IIIV	$89,8 \pm 5,7$	$56,8 \pm 5,1$	$22,4 \pm 5,1$

В целом после 2 курсов НХТ удается уменьшить объем первичной опухоли более чем на 50 %, что свидетельствует о достаточно высокой чувствительности опухоли к данному виду терапии. Полный регресс опухоли, так же как и прогрессирование заболевания, после 2 курсов НХТ не зафиксирован ни в одном наблюдении. Динамика изменения объема шейки матки на фоне НХТ представлена на рис. 1.

У всех пациенток оценен характер кровотока в динамике по данным ЭДК. Внутриопухолевый кровоток визуализировался в 100 % случаев и характеризовался наличием большого количества хаотично расположенных с различной степенью интенсивности окраски цветовых локусов как в центре, так и по периферии опухоли (синдром «пылающего костра»).

При РШМ II стадии ($n = 60$) после 1-го курса НХТ в 43 (71,7 %) наблюдениях отмечено уменьшение количества цветовых локусов, а также изменение характера кровотока – достоверное снижение его скоростей и увеличение индексов резистентности (ИР) в локусах. После 2-го курса НХТ в 56 (54 %) наблюдениях была отмечена положительная динамика. Динамика внутриопухолевого кровотока при РШМ представлена на рис. 2.

В группе пациенток с III стадией заболевания ($n = 139$) после 1-го курса НХТ в 59 (42,4 %) случаях зарегистрировано уменьшение количества цветовых локусов и трансформация характера кровотока в виде увеличения ИР и уменьшения скорости кровотока; после 2-го курса НХТ лишь у 28 % пациенток наблюдалась дальнейшая положительная динамика.

При анализе трехмерных ангиограмм, полученных с помощью реконструкции множества срезов в режиме ЭДК до начала проведения НХТ, был выявлен дезорганизованный тип кровотока в 100 % случаев, имеющий следующие характерные особенности: неравномерность распределения сосудов внутри опухоли, хаотичность, разнонаправленность и прерывистость их хода, разнокалиберность просвета и слияние сосудов в «опухолевые озера» (рис. 3а). На фоне проведения НХТ отмечалось уменьшение васкуляризации опухоли шейки матки, количества цветовых локусов (рис. 3б, в).

При оценке гемодинамических показателей кровотока в сосудах матки с помощью спектральной доплерографии (табл. 3) отмечено достоверное снижение

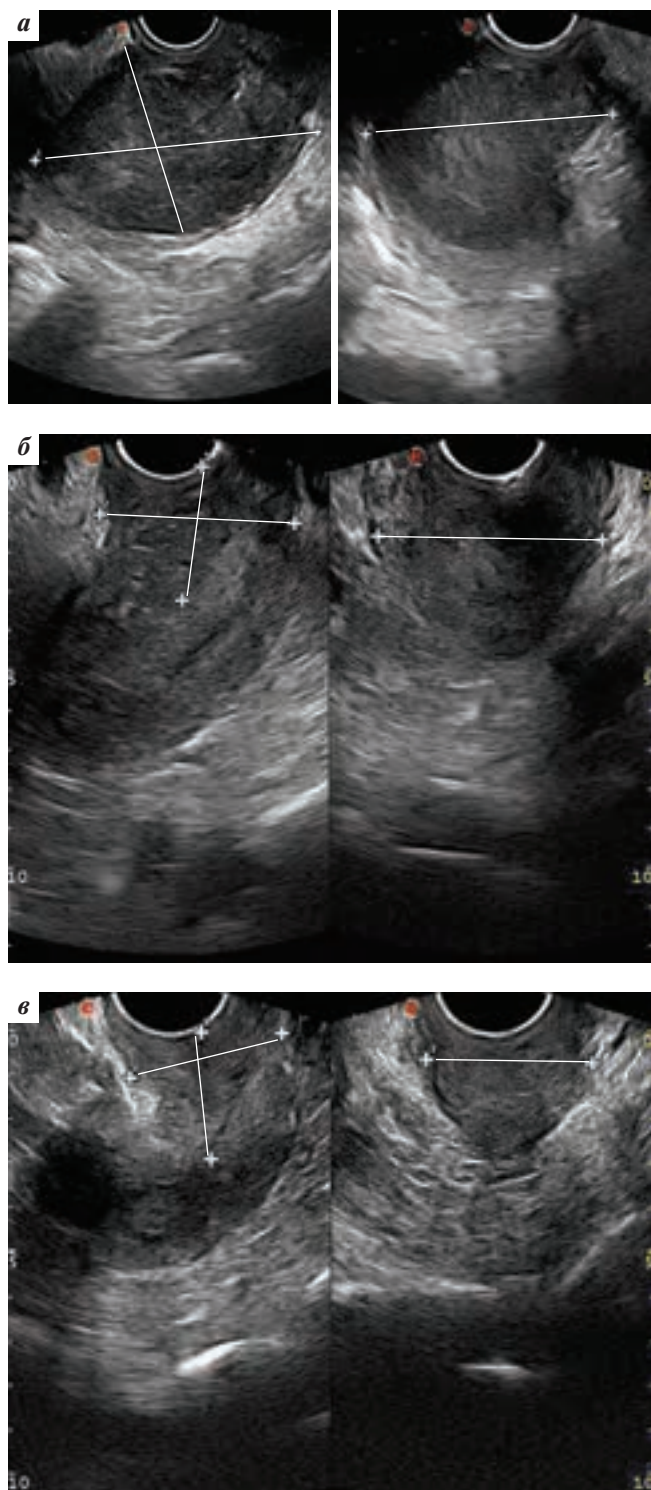


Рис. 1. Пациентка С., 54 года. РШМ ПИВ стадии (T3bN0M0). Динамика изменения объема шейки матки на фоне НХТ (В-режим): а – до НХТ (V1 – 8,5 см, V2 – 7,9 см, V3 – 8,7 см, объем – 303,7 см³); б – после 1 курса НХТ (V1 – 4,8 см, V2 – 3,2 см, V3 – 5,6 см, объем – 44,7 см³); в – после 2 курсов НХТ (V1 – 2,8 см, V2 – 3,6 см, V3 – 3,8 см, объем – 19,9 см³)

ние максимальной систолической скорости (МСС) в восходящей и нисходящей маточных артериях после 1 курса и после 2 курсов НХТ ($p < 0,05$). В шейке мат-

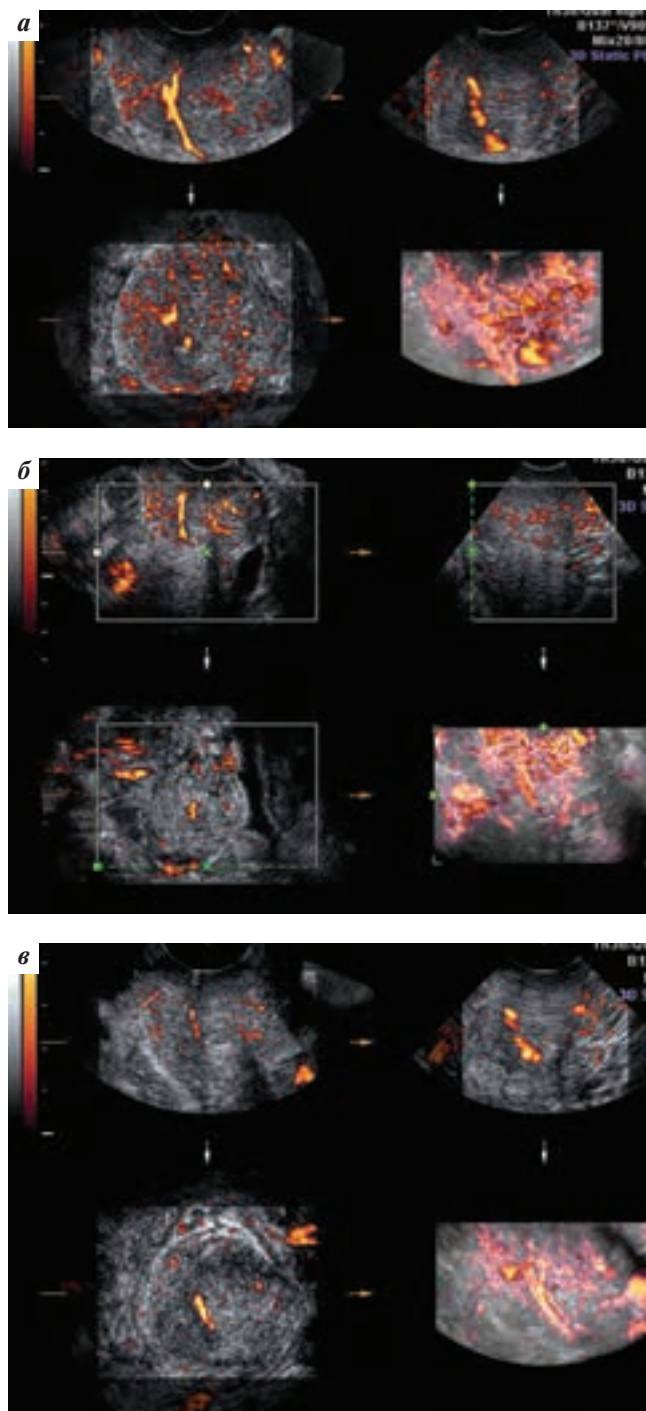


Рис. 2. Пациентка П., 46 лет. РШМ ПИВ стадии (T2bN0M0). Динамика внутриопухолевого кровотока по данным ЭДК: а – до НХТ; б – после 1 курса НХТ; в – после 2 курсов НХТ

ки достоверно снижение МСС после 1 курса НХТ ($p < 0,05$). Достоверно увеличение ИР в восходящей маточной артерии и в шейке матки после 1 курса и после 2 курсов ($p < 0,05$).

На фоне лекарственной терапии происходит снижение МСС в маточных артериях и повышение ИР, в шейке матки наибольшие изменения скоростных

Таблица 3. Скоростные показатели у больных с местно-распространенным РШМ на фоне НХТ

Локализация	До начала лечения		После 1 курса НХТ		После 2 курсов НХТ	
	МСС (см/с)	ИР	МСС (см/с)	ИР	МСС (см/с)	ИР
Восходящая маточная артерия	$50,0 \pm 2,2$	$0,82 \pm 0,01$	$48,6 \pm 3,1$	$0,83 \pm 0,02$	$43,9 \pm 2,5$	$0,87 \pm 0,03$
Нисходящая маточная артерия	$47,5 \pm 2,5$	$0,79 \pm 0,01$	$43,3 \pm 2,2$	$0,76 \pm 0,01$	$40,4 \pm 1,6$	$0,80 \pm 0,02$
Шейка матки	$16,7 \pm 1,0$	$0,56 \pm 0,02$	$12,1 \pm 0,7$	$0,63 \pm 0,03$	$15,5 \pm 0,8$	$0,64 \pm 0,02$

показателей происходят после 1-го курса НХТ, что говорит об эффективности химиотерапии.

В целом, характеризуя кровоток при местно-распространенном РШМ, следует отметить, что во всех

случаях скорость кровотока была высокой. Этот факт свидетельствует о том, что при данной стадии заболевания во всех наблюдениях успевает сформироваться патологический вариант кровотока со множественными артериовенозными шунтами.

Следовательно, определение гемодинамических показателей кровотока в ходе сонографии является достоверным и результативным критерием оценки эффективности НХТ при РШМ и должно учитываться при включении в схемы комплексного лечения хирургического компонента.

ЛП в удаленной опухоли оценен у 164 (82,4 %) женщин с диагнозом РШМ, которым на 2-м этапе проведено хирургическое лечение. ЛП разной степени выраженности установлен в 138 (84,2 %) случаях: III–IV степени – у 100 (61 %) женщин, I–II степени – у 38 (23,2 %). У 26 (15,8 %) пациенток ЛП отсутствовал.

Для клинической оценки эффективности лекарственной терапии и выявления факторов, определяющих чувствительность опухоли к химиотерапии, нами выделены 3 группы пациенток в зависимости от степени выраженности ЛП:

- 1) 100 (61 %) пациенток, у которых после 2 курсов НХТ ЛП в опухоли соответствует III–IV степени;
- 2) 38 (23,2 %) больных с ЛП I–II степени;
- 3) 26 (15,8 %) женщин, у которых ЛП в опухоли отсутствует.

В группе пациенток с отсутствием ЛП в 50 % наблюдений диагностированы опухоли с низкой дифференцировкой.

В группе пациенток с выраженным ЛП (III–IV степени) процент снижения объема шейки матки составил после 1 курса НХТ 46,2 %, после 2 курсов – 56,3 %. В группе больных с отсутствием ЛП процент снижения объема шейки матки после 1 курса составил 31,4 %, после 2 курсов – 33,2 %. Процент снижения достоверно различался ($p < 0,01$).

При проведении морфоультразвуковых параллелей выявлена прямая корреляционная зависимость между степенью ЛП и процентом уменьшения объема опухоли, снижением интенсивности васкуляризации и скоростных показателей кровотока. Это позволяет оценивать результаты НХТ местно-распространенного РШМ с помощью современных методов комплексной ультразвуковой диагностики.

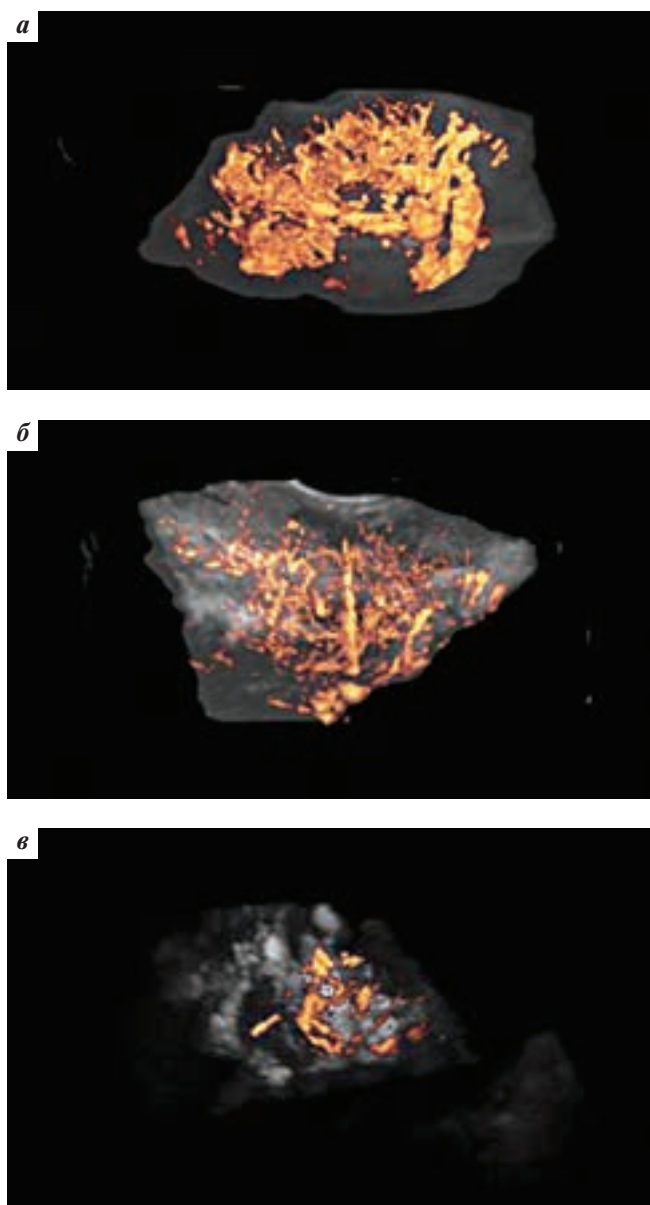


Рис. 3. Пациентка М., 57 лет. РШМ IIIb стадии (T3bN0M0). 3D-ангиография при местно-распространенном РШМ: а – до НХТ; б – после 1 курса НХТ; в – после 2 курсов НХТ

Заключение

Современная сонография позволяет объективно информировать об эффективности неoadъювантного лекарственного лечения местно-распространенного РШМ ПВ–ПВ стадий. При этом основные ультразвуковые критерии формируются как в оценке динамики объема первичной опухоли, так и в функциональных показателях кровотока. Снижение объема шейки матки по данным трехмерной сонографии более чем на 46 % после 1 курса и более чем на 50 % после 2 курсов говорит о высокой чувствительности опухоли к НХТ, что дает возможность

динамично решать вопросы варианта комплексного лечения. Также одним из достоверных критериев эффективности НХТ, установленной при спектральной доплерометрии, является снижение МСС в маточных артериях и повышение ИР в восходящей ветви маточной артерии и опухолевых сосудах. Таким образом, критерии оценки эффективности НХТ при РШМ должны быть основаны на методах современной ультразвуковой сонографии, включая традиционный В-режим, трехмерную эхографию, ЭДК, спектральную доплерографию, трехмерную ультразвуковую ангиографию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2014. [Davydov M.I., Axel E.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2012. Moscow: N.N. Blokhin RCRC, RAMS, 2014. (In Russ.)].
2. Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Ивашина С.В. и др. Современные ультразвуковые методы в оценке эффективности неoadъювантной полихимиотерапии у больных раком шейки матки и раком яичников. Вестник РНЦПР Минздрава России 2012;12. [Ashrafyan L.A., Antonova I.B., Ivashina S.V. et al. State-of-art ultrasonic methods in assessment of efficiency of neoadjuvant chemotherapy of patients with cervical cancer and ovarian cancer. Vestnik RNCRR, Ministry of Health of Russia 2012;12. (In Russ.)].
3. Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Ивашина С.В. и др. Молекулярно-биологические и ультразвуковые методы в оценке эффективности лекарственной терапии у больных раком шейки матки и раком яичников. Опухоли женской репродуктивной системы 2012;(3–4):120–5. [Ashrafyan L.A., Antonova I.B., Ivashina S.V. et al. Molecular biological and ultrasonic methods in assessment of efficiency of drug therapy of patients with cervical cancer and ovarian cancer. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2012;(3–4):120–5. (In Russ.)].
4. Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Басова О.И. и др. Возможные пути реорганизации первичной медико-санитарной помощи в гинекологии в аспекте эффективной ранней диагностики рака репродуктивных органов. Опухоли женской репродуктивной системы 2008;(4):57–63. [Ashrafyan L.A., Antonova I.B., Basova O.I. et al. Possible ways of reorganization of primary medical and sanitary aid in gynecology in the aspect of effective early diagnostics of cancer of reproductive organs. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2008;(4):57–63. (In Russ.)].
5. Максимов С.Я., Каргополова М.В., Белов И.В. и др. Роль лапароскопии в диагностике и лечении больных местнораспространенным раком шейки матки. Вопросы онкологии 2012;(2):222–6. [Maximov S.Ya., Kargopolova M.V., Belov I.V. et al. Role of laparoscopy in diagnostics and treatment of patients with regional cervical cancer. Voprosy onkologii = Oncology Issues 2012;(2):222–6. (In Russ.)].
6. Weinberger V., Dvořák M., Haaková L. et al. Ultrasonic staging cervical cancer – a proposal for the standard procedure. Ceska Gynekol 2014;79(6):447–55.
7. Брежнева Л.Э., Воргова Д.Н., Важенин А.В., Привалова Е.С. Объем шейки матки и доплерометрические показатели кровотока у больных раком шейки матки при многокомпонентном лечении. Материалы VII Всероссийского научного форума «Радиология-2006». М., 2006. С. 8. [Brezhneva L.E., Vorgova D.N., Vazhenin A.V., Privalova E.S. Cervix volume and doppler indicators of blood flow of patients with cervical cancer with multicomponent treatment. Materials of the VII All-Russian scientific forum “Radiology-2006”. Moscow, 2006. P. 8. (In Russ.)].
8. Andreotti R.F., Fleischer A.C. Practical applications of 3D sonography in gynecologic imaging. Radiol Clin North Am 2014; 52(6):1201–13.
9. Панфилов С.А., Фомичев О.М., Тарасов М.В., Магомедов Р.А. Диагностические возможности трехмерного ультразвукографического исследования. Визуализация в клинике 2000;(16):5–24. [Panfilov S.A., Fomichev O.M., Tarasov M.V., Magomedov R.A. Diagnostic possibilities of three-dimensional ultrasonographic examination. Vizualizatsiya v klinike = Imaging in Clinic 2000;(16):5–24. (In Russ.)].
10. Yaman C., Fridrik M. Three-dimensional ultrasound to assess the response to treatment in gynecological malignancies. Gynecol Oncol 2005;97(2):665–8.