

Допплерометрия маточных и внутриопухолевых сосудов для клинической оценки эффективности химиолучевого лечения рака шейки матки

О. В. Астафьева*,¹, Т. Е. Горбушина^{1,2}

¹ ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет»
Минздрава России

² ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края

The Doppler Study of Uterine Artery and Intratumoral Vessels for Clinical Assessment of Effectiveness of Chemoradiotherapy of Invasive Cervical Cancer

O. V. Astafeva¹, T. E. Gorbushina^{1,2}

¹ Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of Russia

² Krasnodar Oncology Center, Ministry of Healthcare of Krasnodar Territory

Реферат

В статье проведен анализ результатов комплексной ультразвуковой диагностики (УЗД) с применением цветового, энергетического доплеровского картирования (ЦДК, ЭДК) и импульсно-волновой доплерометрии 52 больных раком шейки матки (РШМ) II–III стадий перед курсом химиолучевой терапии (ХЛТ) и после. При УЗ-мониторинге отмечалось достоверное уменьшение объемов тела и шейки матки, изменение структуры и повышение эхогенности опухоли после лечения у всех пациенток. Изменения доплерометрических показателей маточных артерий до ХЛТ и после были незначимы. При исследовании внутриопухолевого кровотока у 39 (75 %) женщин наблюдалось достоверное изменение показателей доплерометрии. Максимальная систолическая скорость (МСС) в эндоцервикальных сосудах снижалась с $13,97 \pm 10,15$ до $10,56 \pm 8,68$ см/с ($p < 0,05$). Индекс резистентности (ИР) внутриопухолевого кровотока увеличивался с $0,36 \pm 0,26$ до $0,48 \pm 0,31$ ($p < 0,05$). Положительные результаты УЗД совпадали с данными КТ и SCC. У 13 (25 %) женщин после ХЛТ при ЦДК сохранялся патологический низкорезистентный кровоток. Уровень ИР оставался низким (от 0,2 до 0,45). Средние значения МСС снижались на уровне тенденции с $14,7 \pm 10,14$ до $12,43 \pm 11,6$ см/с ($p = 0,05$). В этой группе больных по данным КТ отмечалась положительная динамика или стабилизация. При наблюдении в течение 6 мес в 1-й группе у всех пациенток сохранялся локальный положительный эффект, но выявлено 4 случая отдаленного метастазирования. Во 2-й группе после курса ХЛТ

* Астафьева Ольга Викторовна, доктор медицинских наук, доцент кафедры лучевой диагностики ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России.
Адрес: 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4.
Тел.: 8 (918) 285-88-36. Электронная почта: olga-astafeva2@rambler.ru

Astafeva Olga Victorovna, M. D. Med., Associate Professor at the Department of Radiology, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation.
Address: 4, Sedina st., Krasnodar, 350063, Russia.
Phone number: 8 (918) 285-88-36. E-mail: olga-astafeva2@rambler.ru;

констатирован продолженный рост опухоли in loco и/или в параметральном пространстве. Таким образом, для оценки эффективности ХЛТ рака шейки матки целесообразно в диагностический алгоритм включить комплексное ультразвуковое исследование органов малого таза с использованием триплексного сканирования.

Ключевые слова: рак шейки матки, цветное доплеровское картирование, импульсно-волновая доплерометрия, химиолучевая терапия.

Abstract

The article presents a comparative outcome analysis of complex Ultrasonic Diagnosis (USD), Computed Tomography (CT), SCC-marker data in 52 patients with advanced-stage of invasive cervical cancer before and after chemoradiotherapy (CRT). All patients have undergone transvaginal USD using Color and Power Doppler (CD, PD), pulsed-wave Doppler. Ultrasound monitoring has shown a significant decrease in the volume of uterus and cervix as well as changes in the structure and echogenicity of the tumor after treatment in all patients. The examination of intratumoral blood flow in 39 (75 %) women after a course of CRT has shown reduced peak systolic velocity from $13,97 \pm 10,15$ to $10,56 \pm 8,68$ cm/s ($p < 0,05$). Resistance index (RI) in the 1st group increased from $0,36 \pm 0,26$ to $0,48 \pm 0,31$ ($p < 0,05$). Positive results of USD coincide with the findings of CT and SCC. After a course of CRT in 13 patients' endocervical blood flow remained abnormal: level RI remained low (from 0,2 to 0,45). After a course of CRT performance peak systolic velocity decreased significantly from $14,7 \pm 10,14$ to $12,43 \pm 11,6$ cm/s ($p = 0,05$). In the 2nd group according to CT, 10 patients identified positive dynamics of the tumor, 3 patients identified stabilization. When observed within 6 months all patients of the 1st group have shown local disease – free survival. In the 2nd group the continued tumor growth has been revealed. Conclusion: For evaluating of the effectiveness of chemoradiotherapy for invasive cervical cancer, the diagnostic algorithm must include Ultrasound with Doppler modes.

Key words: Cervical Cancer, Ultrasound, Color and Power Doppler, Chemoradiotherapy.

Актуальность

В 2012 г. в России зарегистрировано более 15 000 впервые выявленных больных раком шейки матки и отмечено, что в период с 2007 по 2012 г. прирост абсолютного числа заболевших составил 12,2 %, при этом самая высокая смертность сохраняется среди женщин до 40 лет [2]. Необходимо искать новые подходы к лечению и диагностическому алгоритму ведения этих пациенток. Для оценки распространенности и динамики опухолевого процесса широко применяют ультразвуковую диагностику (УЗД) как наиболее доступный и безопасный метод с большими диагностическими возможностями [3, 5]. Отсутствие систематизированных данных по качественным и количественным показателям маточного и внутритропулевого кровотока

до, в процессе и после ХЛТ рака шейки матки послужило основанием для выполнения данного исследования.

Цель: определить информативные критерии доплерометрии в комплексной эхографии для оценки эффективности проводимого лечения у больных раком шейки матки в сравнении с результатами КТ и клинического обследования.

Материалы и методы

В исследование были включены 52 женщины в возрасте от 30 до 72 лет (средний возраст $46 \pm 16,3$ года), которые проходили лечение в радиологическом отделении по поводу местнораспространенного рака шейки матки (РШМ) II или III стадии.

В исследуемой группе пациенток выявлены 8 (15 %) человек с экзофитными, 13 (25 %) — с эндофитными, 27 (52 %) со смешанными и 4 (8 %) с инфильтративно-язвенными формами злокачественного поражения шейки матки.

Опухолевый процесс носил местнораспространенный характер с изолированным или сочетанным распространением на влагалище, тело матки и преимущественно на параметрий, что определяло IIА-В и IIIВ стадии болезни по FIGO (рис. 1).

Во всех случаях рак шейки матки был верифицирован гистологически и представлен эпителиальной карциномой разной степени дифференцировки: у 48 (92 %) женщин выявлен плоскоклеточный рак, у 4 (8 %) пациенток диагностирована аденокарцинома.

Все пациентки прошли курс химиолучевой терапии (ХЛТ) по стандартной

методике с подведением радикальных суммарных очаговых доз к первичному очагу и зонам регионарного лимфооттока на фоне радиомодифицирующих курсов монокимиотерапии платиносодержащими препаратами.

Согласно стандарту предлучевой подготовки, принятому в клинике, всем пациенткам перед лечением был определен уровень онкомаркера SCC, выполнена КТ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства на рентгеновском компьютерном томографе Toshiba Aquilion 16, проведена УЗ-диагностика на УЗ-сканерах Toshiba APLIO 500 и Medison Sono-Ace 8000. Трансабдоминальным доступом проводилось обследование органов малого таза, включая мочевой пузырь, дистальные отделы кишечника, определялись размеры и структурные изменения тела и шейки матки, яичников, ис-

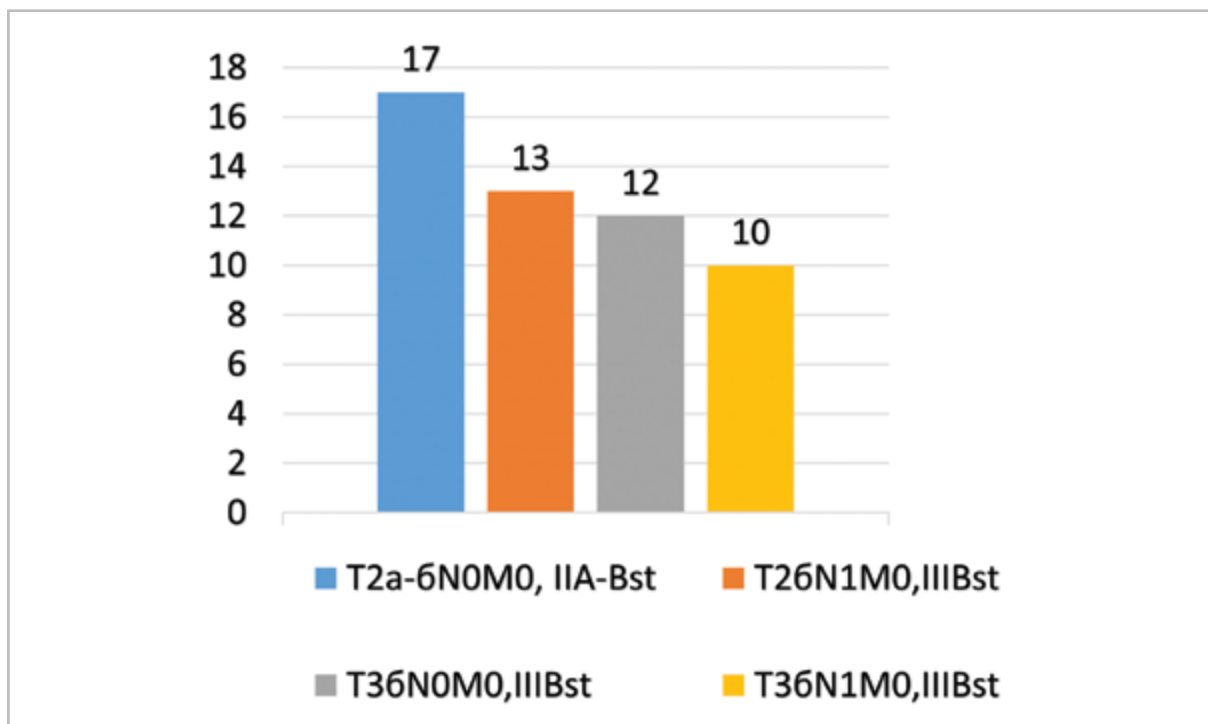


Рис. 1. Количество пациенток в группах, распределенных по стадиям согласно классификациям TNM и FIGO

ключалась патология маточных труб и подвздошных лимфоузлов. На втором этапе проводилось исследование малого таза с помощью внутрисполостного датчика. При трансвагинальном исследовании органов малого таза в В-режиме производилось измерение объемов опухоли, шейки матки, тела матки, с оценкой М-эхо и структуры эндометрия, объем и структура яичников, изменения параметральной клетчатки и подвздошных лимфоузлов. Дополнительно в комплекс диагностики включались исследования с помощью цветового (ЦДК) и энергетического (ЭДК) доплеровского картирования, проводилась качественная и количественная оценка гемодинамических параметров кровотока сосудов шейки матки и внутри опухоли. При ЦДК и ЭДК оценивалось количество локусов кровотока (цветовых пикселей) и их интенсивность. При спектральной

доплерографии изучались такие показатели кровотока нисходящих ветвей маточных артерий и эндоцервикальных сосудов, как максимальная систолическая скорость (МСС), индекс резистентности (ИР) и пульсационный индекс (ПИ). Для оценки эффективности лечения комплексная ультразвуковая диагностика повторно проводилась перед подключением брахитерапии и по окончании курса химиолучевой терапии. Данные эхографии сравнивали с результатами клинического осмотра, КТ и онкомаркера SCC в динамике.

Результаты исследования

При УЗ-мониторинге отмечалось достоверно значимое уменьшение объемов тела и шейки матки (табл. 1), изменение структуры и повышение эхогенности опухоли в процессе лечения у всех пациенток.

Таблица 1

Изменение объемов тела матки и шейки матки у пациенток на фоне ХЛТ

Объемы	До лечения	После лечения	p-level
Средний объем тела матки, см ³	86 ± 66 (min 20,8 – max 212)	47,4 ± 39 (min 15,4 – max 151)	p = 0,006
Средний объем шейки матки, см ³	50,72 ± 40 (min 10 – max 156)	11,2 ± 9 (min 3,4 – max 30)	p = 0,0002

Контур и границы трансформированной шейки матки становились более правильными и четкими только у 20 (38,56 %) женщин из 52 (рис. 2, а, б). Сохранение неправильной формы с размытыми контурами могло быть обусловлено сохранением опухолевой инфильтрации или реактивным отеком с развитием фиброза измененных тканей в зоне значительной инфильтрации в послелучевом периоде (рис. 3, а, б).

При анализе доплерометрических показателей цервикальных ветвей маточных артерий до лечения и после изменения МСС и ИР были незначимы по критерию Вилкоксона при уровне значимости 0,05.

Исследование внутриопухолевого кровотока при динамическом наблюдении оказалось высокоэффективным. В процессе эхографического мониторинга в режимах ЦДК и ЭДК отмечалось

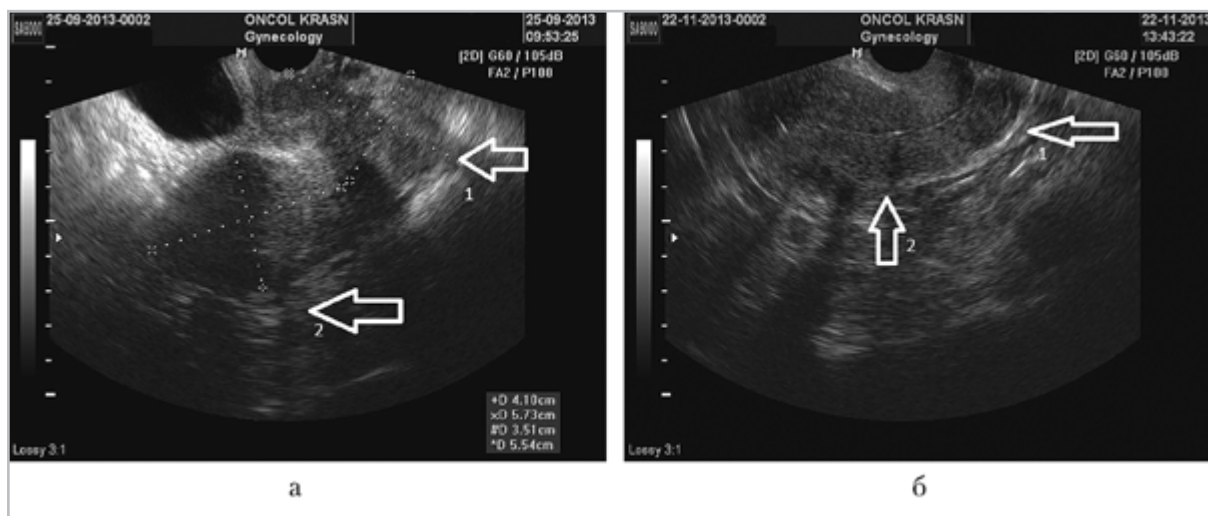


Рис. 2. Эхограмма в В-режиме. Опухолевая трансформация шейки матки до лечения (а). Сформированная цилиндрическая форма шейки матки после лечения (б). Шейка матки (стрелка 1), тело матки (стрелка 2)

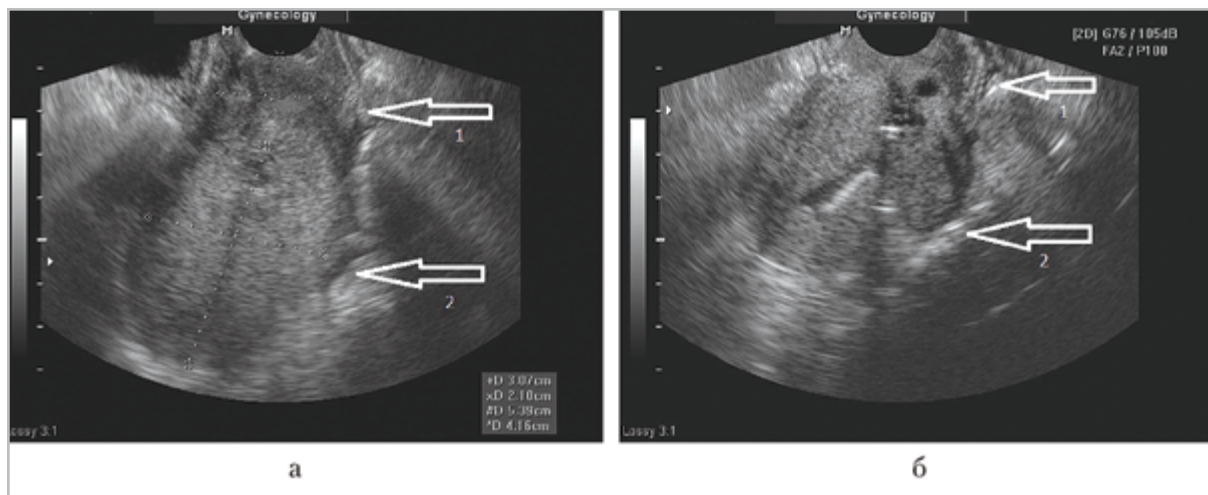


Рис. 3. Эхограмма в В-режиме. До ХЛТ определяется значительное распространение опухоли шейки матки на параметрий, истмический отдел и нижнюю треть тела матки (а). После ХЛТ сохраняется деформация контура и нечеткость границ шейки и тела матки (б). Шейка матки (стрелка 1), тело матки (стрелка 2)

уменьшение количества цветовых локусов на единицу площади (см^2) или объема (см^3) в зоне ранее определяемой опухолевой трансформации у пациенток со всеми формами заболевания. Степень уменьшения васкуляризации была косвенным признаком положительного ответа на реализуемый курс химиолучевого лечения.

Нужно отметить, что режим ЭДК обладал большей чувствительностью к наличию патологического кровотока по сравнению с цветовым доплеровским картированием (рис. 4). Сравнительный анализ васкуляризации до лечения и после проводился при одинаковой настройке скоростных режимов ЦДК (см. рис. 4, 5).

Существенное уменьшение количества цветковых локусов, соответствующих внутриопухолевым сосудам, до полного их исчезновения в ответ на ХЛТ выявлено у 39 (75 %) пациенток. Значимо изменялись у них и показатели доплерометрии (табл. 2).

Примечательно, что в этой группе больных отмечалась положительная динамика на КТ-сканах и значительное снижение показателей онкомаркера SCC на момент окончания лечения.

У 13 (25 %) женщин после реализованного курса ХЛТ при комплексном УЗИ сохранялись локусы патологического низкорезистентного кровотока. Уровень индекса резистентности оставался низким (от 0,2 до 0,45). Средние значения МСС снижались на уровне тенденции с $14,7 \pm 10,14$ до $12,43 \pm 11,6$ см/с ($p = 0,05$). При сравнительной оценке данных КТ в этой группе пациентов у 10 (77 %) человек объем опухолевого процесса уменьшился на фоне лечения,

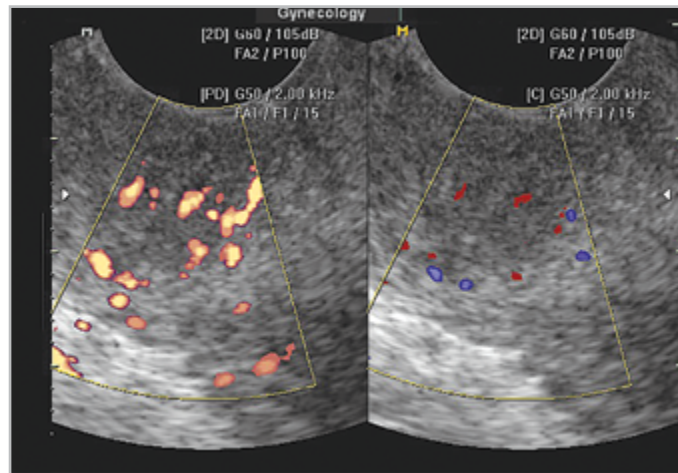


Рис. 4. Эхограмма шейки матки в режиме ЭДК и ЦДК: зона гиперваскуляризации в области опухолевой трансформации до химиолучевой терапии

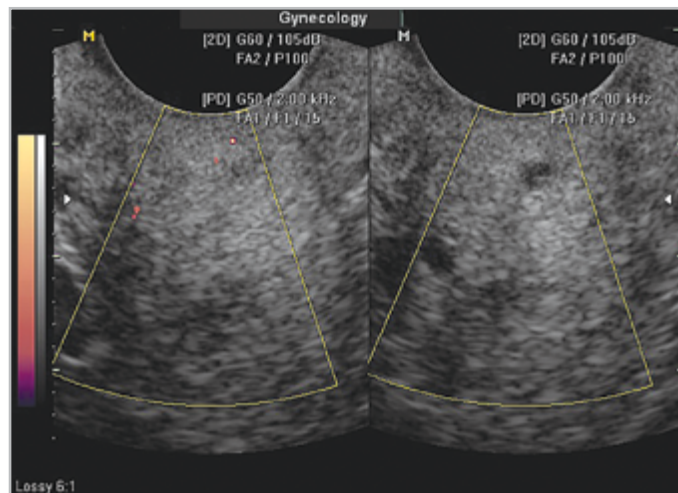


Рис. 5. Эхограмма шейки матки в режиме ЭДК и ЦДК: отсутствие цветковых локусов после химиолучевой терапии

**Показатели доплерометрии эндоцервикального кровотока на фоне ХЛТ
у пациенток с положительной динамикой рака шейки матки**

Показатели доплерометрии внутриопухолевого кровотока	До лечения	После лечения	p-level
МСС, см/с	13,97 ± 10,15 (min 4,7 – max 27,2)	10,56 ± 8,68 (min 5,16 – max 26,6)	p = 0
ИР	0,36 ± 0,16 (min 0,16 – max 0,58)	0,58 ± 0,31 (min 0,27 – max 0,89)	p = 0,001
ПИ	0,52 ± 0,34 (min 0,15 – max 2)	0,6 ± 0,31 (min 0,2 – max 0,9)	p = 0,03
СДО	1,64 ± 0,3 (min 1,4 – max 1,94)	2,3 ± 0,82 (min 2 – max 5,4)	p = 0,007

что расценивалось как положительная динамика, у 3 (23 %) констатирована стабилизация. Изменения онкомаркера SCC при этом были неоднозначными: уменьшение до нормальных величин отмечалось у 7 (53,8 %), у 5 (38,5 %) женщин показатели оставались выше нормы, уменьшаясь по сравнению с первоначальными данными, у 1 пациентки отмечался рост онкомаркера (в конце курса ХЛТ у нее впервые было выявлено метастатическое поражение костей).

При наблюдении в течение 6 мес в группе пациенток с положительной динамикой по данным КТ и УЗД из 39 выявлено 4 случая отдаленного метастазирования при сохраненном локальном положительном эффекте. В группе женщин с патологическим эндоцервикальным кровотоком при наличии положительной динамики клинически, по уровню SCC и на КТ-сканах после курса ХЛТ в первые 3–6 мес констатирован продолженный рост опухоли in loco и/или в параметральном пространстве.

Таким образом, положительная динамика на фоне лечения, определяемая у

больных раком шейки матки, клинически, лабораторно и при помощи КТ не всегда совпадает с данными комплексного УЗИ. Этот факт будет определяющим в дальнейших исследованиях.

Обсуждение

Оценка динамики опухолевого процесса на фоне лечения лежит в основе определения тактики ведения пациента. Многократное применение КТ связано с увеличением лучевой нагрузки на больного за короткий период времени. Кроме того, при низких возможностях дифференциальной диагностики КТ оценка внутриорганный дифференцировки тканей является неудовлетворительной. Для определения рецидивов злокачественных процессов органов малого таза с признанным успехом используется МРТ [6]. Однако при МР-исследовании оценка тканей в период лучевого лечения затруднена вследствие развития реактивного отека и фиброза и сопряжена с высокой вероятностью ложных результатов [4]. Особого внимания заслуживает комплексный эхографический конт-

роль динамики опухолевого процесса. В основе исследования внутриопухолевой гемодинамики лежит представление о том, что неоангиогенез является определяющим фактором роста и распространения злокачественного процесса [1, 7, 8]. Так как лечебное воздействие на опухолевую ткань приводит не только к разрушению раковых клеток, но и к подавлению неоангиогенеза, то исследование качественных и количественных характеристик гемодинамики внутриопухолевого кровотока в процессе и по окончании лучевой терапии дает представление об эффективности проводимых лечебных мероприятий [3, 5, 7].

Выводы

1. Для адекватной оценки эффективности ХЛТ местнораспространенного рака шейки матки целесообразно в диагностический алгоритм включить комплексное УЗИ органов малого таза с использованием режимов ЦДК, ЭДК и импульсно-волновой доплерометрии.
2. Получена достоверная разница ($p < 0,001$) изменений показателей индекса резистентности при импульсно-волновой доплерометрии внутриопухолевого кровотока до и после ХЛТ.
3. Полученные при динамическом контроле результаты УЗД необходимо сопоставлять с данными КТ и уровнем SCC.

Список литературы

1. Буланов М. Н. Ультразвуковая гинекология: Курс лекций: В 2 ч. Ч. 2. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Изд. дом «Видар-М», 2012. С. 84–87.
2. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований

в России и странах СНГ в 2012 г. М., 2014. С. 46.

3. Заболевания шейки матки: Руководство / Под ред. Ш. Х. Ганцева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 160 с.
4. Кудреватых Е. В., Тер-Арутюнянц С. А., Мершина Е. А., Сеницын В. Е. Магнитно-резонансная томография в диагностике и оценке результатов комбинированного и химиолучевого лечения рака шейки матки // Кубан. науч. мед. вестник. 2010. № 6. С. 65–70.
5. Максимова Н. А., Бойко К. П. Сонографическая оценка эффективности химиолучевого лечения рака шейки матки // Вопросы онкологии: Матер. VIII Всерос. съезда онкологов. СПб., 2013. № 3. С. 745.
6. Рубцова Н. А., Новикова Е. Г., Сеницын В. Е. Роль диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии в диагностике рецидивных опухолей матки // Радиология — практика. 2012. № 4. С. 41–54.
7. Alcazar J. L., Castillo G., Martinez-Monge R., Jurado M. Three-dimensional Static Ultrasound and 3D Power Doppler in Gynecologic Pelvic Tumors // Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. April – June. 2013. P. 187–199.
8. Ribatti D. History of Research on Tumor Angiogenesis / Ed. by Dordrecht. Springer Netherlands. 2009. P. 136.

References

1. Bulanov M. N. Ultrasonic gynecology: course of lectures: In two parts. P. 2. Moscow: «Vidar-M» publishing house, 2012. P. 84–87 (in Russian).
2. Davydov M. I., Axel E. M. Statistics of malignant new growths in Russia and CIS countries in 2012. ronc.ru. Moscow, 2014. P. 46 (in Russian).

3. Diseases of the cervix: a textbook. Sh. Kh. Gantsev (ed.). Moscow: GEOTAR-Media, 2014. P. 160 (in Russian).
4. *Kudrevatykh E. V., Ter-Arutyunyants S. A., Merzhina E. A., Sinitsyn V. E.* Magnetic and resonant tomography in diagnostics and an assessment of results of the combined and chemoradiotherapy of a cervix cancer of a uterus cancer. The Kuban scientific medical messenger. 2010. No. 6. P. 65–70 (in Russian).
5. *Maksimova N. A., Boyko K. P.* The Ultrasound assessment of efficiency of chemoradiotherapy of a cervix cancer and of a uterus cancer. Problems in Oncology: Materials VIII of the All-Russian Congress of Oncologists. St. Petersburg, 2013. No. 3. P. 745 (in Russian).
6. *Rubtsova N. A., Novikova E. G., Sinitsyn V. E.* Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine cancer relapsed. Radiologiya — praktika. 2012. No. 4. P. 41–54 (in Russian).
7. *Alcazar J. L., Castillo G., Martinez-Monge R., Jurado M.* Three-dimensional Static Ultrasound and 3D Power Doppler in Gynecologic Pelvic Tumors. Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. April – June. 2013. P. 187–199.
8. *Ribatti D.* History of Research on Tumor Angiogenesis. Edited by Dordrecht. Springer Netherlands, 2009. P. 136.

Сведения об авторах

Астафьева Ольга Викторовна, доктор медицинских наук, доцент кафедры лучевой диагностики ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России.

Адрес: 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4.

Тел.: 8 (918) 285-88-36. Электронная почта: olga-astafeva2@rambler.ru

Astafieva Olga Victorovna, M. D. Med., Associate Professor of Department of Radiology, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of Russia.

Address: 4, Sedina st., Krasnodar, 350063, Russia.

Phone number: 8 (918) 285-88-36. E-mail: olga-astafeva2@rambler.ru

Горбушина Татьяна Евгеньевна, заочный аспирант кафедры лучевой диагностики ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, врач-радиолог 2-го радиологического отделения ГБУЗ КОД № 1 Минздрава Краснодарского края.

Адрес: 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4.

Тел.: 8 (918) 386-83-00. Электронная почта: tgorbushina@yandex.ru

Gorbushina Tatyana Evgen'evna, Graduate Student of Department of Radiology, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of Russia; Radiologist of Radiology Department of the Krasnodar Oncology Center, Ministry of Healthcare of the Krasnodar Territory.

Address: 4, Sedina st., Krasnodar, 350063, Russia.

Phone number: +7 (918) 386-83-00. E-mail: tgorbushina@yandex.ru

Финансирование исследования и конфликт интересов.

Исследование не финансировалось какими-либо источниками. Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.