

А. Д. ЗУБОВ, К. Д. ШКАРБУН, Л. И. ШКАРБУН

УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ

Кафедра онкологии и радиологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, 83003, г. Донецк, пр. Ильича 1; тел. +380503268664. E-mail: Kshishtov1@yandex.ru

С целью выявления прогностических критериев эффективности лечения рака яичников на материале 59 больных проведено ретроспективное сопоставление результатов дооперационного ультразвукового исследования в В-режиме, режимах цветового, энергетического и спектрального доплеровского картирования в безрецидивной подгруппе и при развитии рецидива. Установлено, что негативными прогностическими критериями являются: объем опухоли более 100 см³, нечеткие, неровные контуры, центральный или смешанный кровоток с неоваскуляризацией по гипervasкулярному типу, высокие скоростные показатели артериального кровотока ($V_{ps} > 50$ см/с), низкие значения гемодинамических индексов ($RI < 0,40$, $PI < 0,90$). Высокоинформативным прогностически неблагоприятным признаком является развитие в опухоли доплерографически определяемых артериовенозных шунтов с признаками турбулентного или смешанного (артериального и венозного) кровотока.

Ключевые слова: рак яичников, ультразвуковое исследование, прогнозирование эффективности лечения.

A. D. ZUBOV, K. D. SHKARBUN, L. I. SHKARBUN

ULTRASOUND PROGNOSTIC CRITERIA OF THE EFFICIENCY OF OVARIAN CANCER TREATMENT

Department of oncology and radiology Donetsk national medical university named by M. Gorky, 83003, Donetsk, Ilyicha av. 1; tel. +380503268664. E-mail: Kshishtov1@yandex.ru

In order to identify prognostic criteria of the effectiveness of treatment of ovarian cancer on the material of 59 patients a retrospective comparison of results of preoperative ultrasound in the B-mode; colour, power and spectral Doppler mapping in relapse-free subgroup and at relapse was conducted. It was found that the negative prognostic criteria are: tumor volume more than 100 cm³, fuzzy rough outlines, central or mixed blood flow with neovascularization by hypervasular type, high-speed blood flow indicators ($V_{ps} > 50$ cm/s), low values of hemodynamic indices ($RI < 0.40$, $PI < 0.90$). The development of the doppler-defined arteriovenous shunts with signs of turbulent or mixed (arterial and venous) blood flow in tumors is a highly informative unfavorable prognostic sign.

Key words: ovarian cancer, ultrasonography, prognosis of efficiency of treatment.

Интерес к проблеме диагностики и лечения рака яичников (РЯ) объясняется его широкой распространенностью и неудовлетворительными результатами лечения. Ежегодно в мире регистрируют 165 тыс. новых случаев злокачественных новообразований яичников и 101 тыс. смертей от них, в России соответственно 11,7 и 7,3 тыс. [1], в Донецкой области ежегодно выявляется порядка 16 800 новых случаев РЯ, количество смертей – 261, или 11,0 на 100 000 населения. В России вероятность заболеть раком яичников для новорожденной девочки составляет 1,0%, а вероятность умереть от него – 0,6% [1].

Комплексное лечение РЯ включает (по показаниям) неоадьювантную химиотерапию (НАХТ), хирургическое лечение, адьювантную химиотерапию [7, 8]. Известно, что в процессе лечения РЯ может развиваться вторичная химиорезистентность, обусловленная селекцией устойчивых клонов опухолевых клеток. Одним из путей повышения эффективности терапии у больных РЯ является выбор тактики лечения с учетом оценки степени химиорезистентности опухоли [4, 8].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) широко используется для диагностики и стадирования РЯ, однако его возможности в динамическом

контроле лечения и прогнозировании рецидивирования до настоящего времени недостаточно изучены.

УЗИ в В-режиме в сочетании с цветовым (ЦДК) и энергетическим (ЭДК) доплеровским картированием предоставляет возможность оценки внутриопухолевых сосудов и характера кровотока в них [2, 5]. Известно, что васкуляризация злокачественных опухолей имеет ряд особенностей. Активный внутриопухолевый неоангиогенез определяется ангиогенными факторами опухолевых клеток [2, 3]. В итоге в злокачественных опухолях определяется дезорганизованное сосудистое дерево с наличием артериовенозных шунтов, характеризующееся высокими пиковыми скоростями и низкими индексами [2]. Также причиной нарушения гемодинамики может выступать развитие стеноза кровеносных сосудов из-за их сдавливания или прорастания опухоли в сосуды. В литературе имеются единичные сообщения о возможности использования такого показателя, как количество выявляемых доплерографически цветковых локусов в опухоли (в целом), как критерия эффективности НАХТ [6]. Однако данный показатель не учитывает размеров опухоли, что не позволяет применять его как универсальный критерий.

До настоящего времени указанные изменения не используются в качестве прогностических критериев рецидивирования РЯ. В то же время представляет практический интерес прогнозирование эффективности лечения РЯ и риска развития рецидива для дифференцированного выбора тактики ведения больных [7, 8].

Цель работы – выявление ультразвуковых прогностических критериев эффективности лечения РЯ на предоперационном этапе после завершения НАХТ.

Материалы и методы исследования

В исследование вошло 59 женщин возрастом от 24 до 74 полных лет, средний возраст $50,3 \pm 11,9$ года. Критерием включения в исследуемую группу было наличие РЯ в II–III стадии, установленного на основании комплексного обследования больных (клиническое, лабораторное, УЗИ, КТ, МРТ) и верифицированного морфологически, и прохождение неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) по показаниям. Из анализа исключены больные РЯ, которым НАХТ не проводилась либо в ходе НАХТ заболевание прогрессировало до IV клинической стадии.

Больным по показаниям проведено 2–20 курсов НАХТ, медиана 5. Комплексное УЗИ (трансбdomинальное, трансвагинальное, трансректальное) на сканерах «HDI 5000», «Aplio MX» проводили до начала лечения и после окончания НАХТ. В В-режиме определяли объем опухоли, оценивали ее эхографические характеристики (соотноше-

ние солидного и кистозного компонентов, границы, контуры), наличие признаков деструкции опухоли (некроз, фиброз, кальцификация), а также наличие асцита. В режимах ЦДК и ЭДК визуально оценивали характер васкуляризации опухоли по распределению цветковых локусов как центральный, периферический, смешанный. Количественно степень васкуляризации оценивали как количество цветковых локусов на 1 см^2 сечения опухоли в зоне максимальной васкуляризации. При этом за аваскулярный тип принимали отсутствие цветковых локусов, за гиповаскулярный – 1–2 локуса на 1 см^2 сечения опухоли, за гипervasкулярный – 3 и более локусов кровотока на 1 см^2 сечения опухоли. В режиме спектрального доплеровского картирования измеряли количественные гемодинамические показатели артериального кровотока, а именно: пиковую систолическую скорость (V_{ps}), конечную диастолическую скорость (V_{ed}), индекс резистентности (RI), пульсационный индекс (PI), а также линейную скорость венозного кровотока V_s .

Далее больным проведено оперативное лечение с последующей химиотерапией согласно действующим стандартам.

По результатам динамического 5-летнего наблюдения у 6 (10,2%) пациенток, получавших НАХТ, подвергнутых циторедуктивной операции и последующему лечению, были выявлены рецидивы РЯ.

59 пациенток (в т. ч. 3 с двусторонними опухолями, всего 62 опухоли) изучаемой группы были разделены на подгруппы в зависимости от отсутствия или наличия рецидива: соответственно безрецидивная подгруппа (53 больных, 55 опухолей) и рецидивная подгруппа (6 больных, 7 опухолей). В подгруппах проведен ретроспективный анализ УЗ-картины опухолей после последнего курса НАХТ перед оперативным лечением.

Полученные данные обработаны общепринятыми статистическими методами. Рассчитывали средние значения, ошибку среднего, медианы. Сравнение количественных показателей (при условии нормального распределения) производили по Т-критерию Стьюдента. Для сравнения удельного веса качественных показателей использовали критерий χ^2 .

Результаты исследования

Как показали проведенные исследования, до начала НАХТ отсутствовали статистически значимые различия между изучаемыми подгруппами, т. е. ультразвуковых данных недостаточно для достоверного прогнозирования. Полученные данные обобщены в таблице 1.

Как показал анализ полученных данных, объем опухолей до оперативного лечения в безрецидивной подгруппе был достоверно ниже, чем

**Частота ультразвуковых проявлений РЯ после НАХТ
у больных с последующим рецидивом заболевания и без такового
(по результатам 5-летнего наблюдения)**

Эхографический критерий	Рецидива нет, n=55		Рецидив есть, n=7	
	Абс.	%	Абс.	%
Объем до 50 см ³	9	16,4	–	–
50–100 см ³	18	32,7	1	14,3
более 100 см ³	28	50,9	6	85,7
Структура солидная	7	12,7	2	28,6
солидно-кистозная	31	56,4	4	57,1
кистозно-солидная	15	27,3	1	14,3
кистозная	2	3,6	–	–
Границы четкие*	26	47,3	1	14,3
нечеткие	29	52,7	6	85,7
Контур ровные	27	49,1	2	28,6
неровные	28	50,9	5	71,4
Признаков деструкции нет	17	30,9	6	85,7
есть**	38	69,1	1	14,3
Кровоток периферический**	30	54,5	–	–
центральный	11	20,0	4	57,1
смешанный	14	25,5	3	42,9
Тип васкуляризации				
а- или гиповаскулярный	21	38,2	2	28,6
гиперваскулярный	35	63,6	4	57,1
Асцит, нет	14	25,5	1	14,3
до 50 мл	11	20,0	3	42,9
50–100 мл	5	9,1	1	14,3
более 100 мл	25	45,5	2	28,6
Артериовенозные шунты есть**	1	1,8	7	100,0
нет	54	98,2	–	–

Примечание: различия между подгруппами достоверны * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$.

при наличии рецидива, и в среднем составил соответственно $178,3 \pm 92,1$ и $459,6 \pm 318,2$ (распределение не является нормальным), медианы соответственно 155 и 314 ($p < 0,001$).

Распределение по структуре опухоли в изучаемых подгруппах не имело значимых различий.

Среди рецидивировавших впоследствии опухолей преобладали раки с нечеткой границей, чего не наблюдали в безрецидивной подгруппе ($p < 0,05$) с неровными контурами. В рецидивной подгруппе достоверно ($p < 0,01$) реже наблюдали эхопризнаки фиброза, некроза, кальцификации. Ни в одном случае в этой подгруппе не выявляли периферического кровотока, определялся либо центральный (в 57,1%), либо смешанный (в 42,9%) кровоток.

Такое распределение статистически значимо ($p < 0,01$) отличается от безрецидивной группы, в которой преобладал (в 54,5% случаев) периферический тип кровотока. По остальным изученным эхографическим параметрам достоверных различий выявить не удалось.

Количественный анализ показал значимость доплерографических критериев при УЗИ, проводимом после НАХТ, в прогнозировании эффективности последующего лечения РЯ. В подгруппе с последующим рецидивом заболевания отмечена выраженная гиперваскулярность опухоли, проявляющаяся при исследовании в режимах ЭДК и ЦДК значительной плотностью цветковых локусов – $3,2 \pm 1,3$ на 1 см^2 в зоне максимальной васкуляризации. В безрецидивной группе преобладали случаи гиповаскуляризации, в 19 (34,5%) случаях опухоли были аваскулярны, чего не наблюдали в подгруппе с последующими рецидивами РЯ. Средняя плотность цветковых локусов в зоне максимальной васкуляризации составила $1,6 \pm 0,71 \text{ см}^2$, что достоверно ($p < 0,001$) меньше, чем в подгруппе с последующими рецидивами РЯ. Таким образом, гиперваскуляризация, определяемая после НАХТ до начала оперативного лечения, доплерографически проявляющаяся количеством цветковых локусов 3 и более на 1 см^2 , является неблагоприятным прогностическим признаком –

Параметры внутриопухолевого кровотока ($M \pm m$) после НАХТ у больных с последующим рецидивом заболевания и без такового (по результатам 5-летнего наблюдения)

Гемодинамический показатель	Рецидива нет, n=56	Рецидив есть, n=7
Vps, см/с**	33,7±8,4	49,3±11,8
Ved, см/с*	15,4±6,6	22,6±7,3
Vs, см/с	10,3±3,9	10,8±4,4
RI**	0,69±0,21	0,27±0,16
PI**	2,01±0,68	0,89±0,42

Примечание: различия между подгруппами достоверны * – при $p < 0,01$, ** – при $p < 0,001$.

предиктором развития рецидива в сроки 2–5 лет после окончания терапии РЯ.

Анализ количественных параметров внутриопухолевого кровотока также позволил выявить благоприятные и неблагоприятные в прогностическом аспекте признаки (табл. 2).

В безрецидивной подгруппе наблюдали тенденцию к снижению линейных артериальных скоростей и возрастанию индексов резистентности и пульсационного. Такие изменения свидетельствуют об угнетении внутриопухолевого кровотока

и являются, по нашему мнению, благоприятным в прогностическом отношении признаком. Убедительных закономерностей в изменении линейной венозной скорости не выявлено.

В подгруппе с последующим рецидивом РЯ установлено усиление артериального внутриопухолевого кровотока, свидетельствующее о резистентности опухоли к проведенной НАХТ.

В рецидивной подгруппе при исследовании в солидных участках опухолей, не имеющих признаков патологической васкуляризации, при

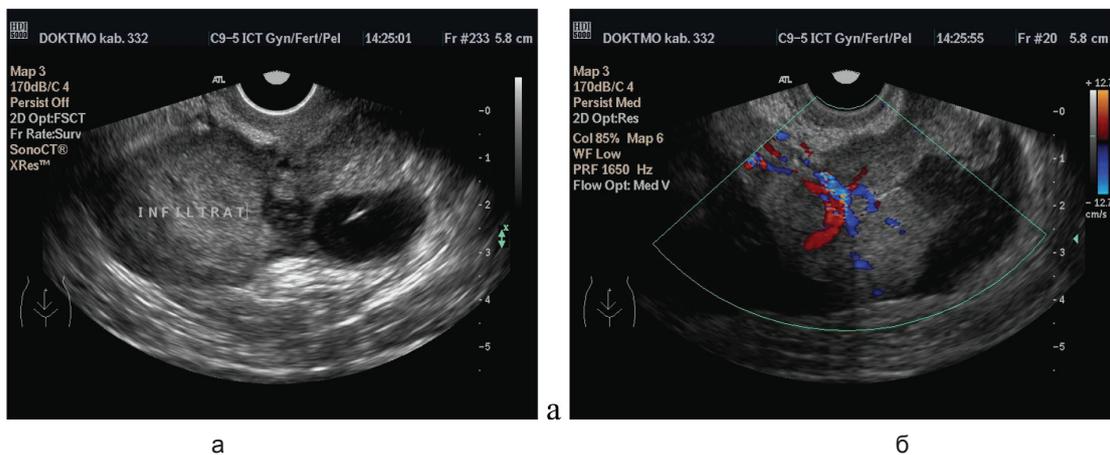


Рис. 1. Артериовенозное шунтирование: а – исследование в В-режиме, признаков патологической васкуляризации нет, б – исследование в режиме ЦДК, определяются признаки шунтирования

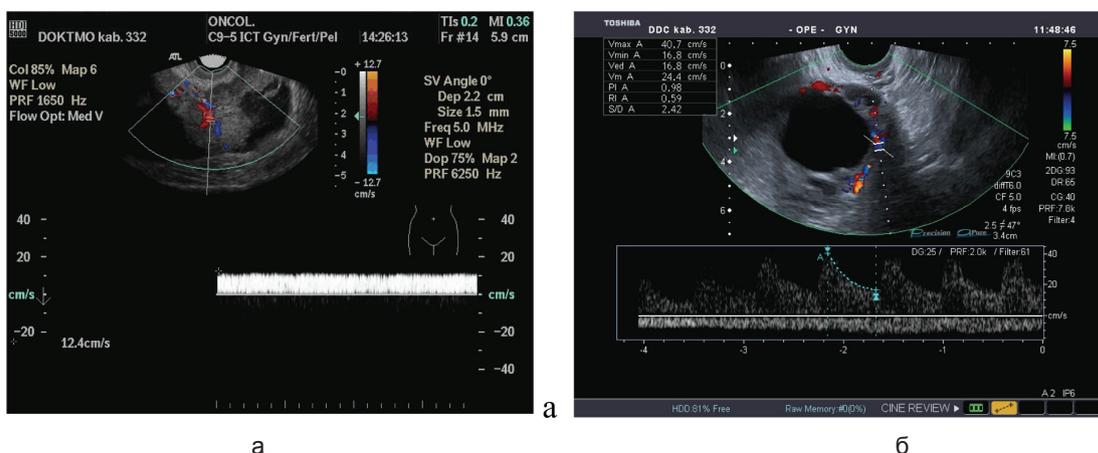


Рис. 2. Артериовенозное шунтирование: а – определяется турбулентный кровоток; б – наложение артериального и венозного спектров

исследовании в В-режиме (рис. 1 а), в режиме ЭДК или ЦДК наблюдали появление сливающихся трубчатых структур длиной 1–5 мм, диаметром 1–3 мм (рис. 1 б).

Данные структуры отличались малыми размерами, в связи с чем выявить соустье между сосудами артериальной и венозной систем не всегда удавалось. С целью дифференцировки шунта от наложения доплеровских сигналов от близко расположенных сосудов проводили исследование в режиме спектрального доплеровского картирования. При этом в зоне соприкосновения сосудов с разнонаправленным током крови регистрировали турбулентный поток (рис. 2а), либо определялся кровоток, спектральные характеристики которого имели признаки артериального и венозного потоков (рис. 2б).

Следует отметить, что в безрецидивной подгруппе артериовенозные шунты наблюдали только в одном случае.

Обсуждение

Как показали проведенные исследования, комплексное ультразвуковое обследование до начала НАХТ не предоставляет убедительных данных для достоверного прогнозирования эффективности последующего лечения. Однако реакция опухолей на НАХТ неоднозначна, и изучение ее особенностей в сопоставлении со среднесрочными результатами последующего лечения может быть положено в основу прогнозирования развития рецидива РЯ.

Полученные данные свидетельствуют о том, что на основании результатов ультразвукового исследования у больных РЯ после прохождения НАХТ возможно прогнозировать эффективность дальнейшего лечения (оперативного и адъювантной химиотерапии).

Выявленные прогностические признаки обусловлены процессами, протекающими в опухоли. Так, нечеткая граница опухоли, неровные контуры предположительно свидетельствуют о продолжающейся микроинвазии и прогностически неблагоприятны. Напротив, признаки деструкции опухолевой ткани, проявляющиеся в виде наличия участков некроза, замещения фиброзной тканью, появления кальцификатов, выступают как позитивные прогностические критерии.

Важнейшим фактором развития опухоли и реакции на проводимое лечение является ее кровоснабжение. Неблагоприятными (негативными) прогностическими признаками являются: центральный или смешанный кровоток с неоваскуляризацией по гиперваскулярному типу (плотность цветовых локусов 3 и более на 1 см² сечения опухоли в зоне максимальной васкуляризации). А. В. Цыб с соавт. [6] указывает, что количество цветовых локусов в опухоли варьирует в зависимости от эффективности НАХТ, но не рассматривает

данный признак как прогностический в отношении эффективности последующего лечения. В настоящем исследовании выявлено, что внутриопухолевый неангиогенез, особенно в центральных зонах, проявляющийся васкуляризацией по центральному типу с высокой плотностью цветовых локусов, свидетельствует о резистентности опухоли к проводимому лечению и может выступать как негативный прогностический критерий. Напротив, угнетение внутриопухолевого кровотока, снижение плотности цветовых локусов указывают на развитие ишемии как ответа опухоли на проведенную НАХТ и прогностически благоприятны.

Выявленные качественные изменения подтверждает количественный анализ гемодинамических характеристик. Известно, что в опухоли нарушается строение сосудистой сети, снижается эластичность сосудистой стенки, что ведет к изменению гемодинамических показателей [2]. Из доплерографических параметров прогностически неблагоприятными в отношении последующего лечения являются высокие показатели Vps (выше 50 см/с) и низкие значения гемодинамических индексов – RI ниже 0,40, PI ниже 0,90. Однако следует отметить, что указанные критерии не являются абсолютными и могут выявляться и в опухолях, впоследствии успешно поддавшихся лечению.

В ходе исследований был выявлен новый прогностический признак рецидивирования, не описанный в профильной литературе: развитие артериовенозных шунтов с признаками турбулентного или смешанного (артериального и венозного) кровотока.

В профильной литературе имеются единичные упоминания о том, что васкуляризация злокачественных опухолей характеризуется системой хаотичных артериальных и венозных сосудов со множественными шунтами и анастомозами между ними [2, 3]. Однако не найдено упоминаний о возможности использования данного признака в качестве прогностического критерия рецидивирования. По нашему мнению, артериовенозное шунтирование является следствием активного неангиогенеза и активизации кровоснабжения опухоли, что и обуславливает его значимость как негативного прогностического критерия в отношении эффективности последующего лечения РЯ. Однако для обоснования выявленных закономерностей с позиций доказательной медицины необходимы дальнейшие исследования.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. Ультразвуковое исследование, проводимое после окончания неoadъювантной химиотерапии, позволяет прогнозировать эффективность дальнейшего лечения рака яичников и риск рецидивирования.
2. Негативными прогностическими критериями на этапе после неoadъювантной химиотерапии пе-

ред хирургическим лечением являются: объем опухоли более 100 см³, нечеткие, неровные контуры, центральный или смешанный кровоток с неоваскуляризацией по гиперваскулярному типу (плотность цветовых локусов 3 и более на 1 см²), высокие скоростные показатели артериального кровотока (Vps выше 50 см/с), низкие значения гемодинамических индексов (RI ниже 0,40, PI ниже 0,90).

3. Высокоинформативным прогностически неблагоприятным признаком является развитие в опухоли артериовенозных шунтов с признаками турбулентного или смешанного (артериального и венозного) кровотока.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований женских половых органов // Онкогинекология. – 2012. – № 1. – С. 9–17.
2. Диомидова В. Н. Ультразвуковая ангиография и оценка опухолевой инвазии сосудов при раке желудка // Вестник Чувашского государственного педагогического университета им. И. Я. Яковлева. – 2007. – № 2. – С. 46–53.
3. Макаров О. В., Нариманова М. Р. Рак яичников: новое в вопросах этиопатогенеза и диагностики (обзор литературы) // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2014. – № 4. – С. 53–57.

4. Умарова Н. А., Юлдашева Н. Ш., Мамарасулова Д. З. Лекарственная резистентность у больных местнораспространенным раком яичников // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – № 2. Т. 1. – С. 216–219.

5. Ушакова Л. Ю. Ультразвуковое исследование сосудов // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2013. – № 4 (4). – С. 5–15.

6. Цыб А. Ф., Панкратова И. Б., Крикунова Л. И., Гришин Г. Н. Возможности ультразвукового исследования в оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии рака яичников на первом этапе комбинированного лечения // Медицинская визуализация. – 2012. – № 6. – С. 79–86.

7. Petrillo M., Zannoni G. F., Beltrame L., Martinelli E., DiFeo A., Paracchini L., Craparotta I., Mannarino L., Vizzielli G., Scambia G., D'Incalci M., Romualdi C., Marchini S. Identification of high-grade serous ovarian cancer miRNA species associated with survival and drug response in patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a retrospective longitudinal analysis using matched tumor biopsies // An. oncol. – 2016. – № 27 (4). – P. 625–634.

8. Barber E. L., Rutstein S., Miller W. C., Gehrig P. A. A preoperative personalized risk assessment calculator for elderly ovarian cancer patients undergoing primary cytoreductive surgery // Gynecol. oncol. – 2015. – № 139 (3). – P. 401–406.

Поступила 18.04.2016

О. А. ПАВЛОВСКАЯ¹, Л. В. ШУЛЬЖЕНКО²

ХАРАКТЕРИСТИКА ТУЧНЫХ КЛЕТОК ДЕСНЫ И БОЛЬШИХ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ ЧЕЛОВЕКА В РАЗЛИЧНЫХ ФАЗАХ ОДИННАДЦАТИЛЕТНЕГО СОЛНЕЧНОГО ЦИКЛА

¹Кафедра детской стоматологии, ортодонтии и челюстно-лицевой хирургии;

²кафедра пульмонологии ФПК и ППС

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России,

Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел. 8 (861) 2680902. E-mail: pavolga66@yandex.ru

Изучение патологии десен и больших слюнных желез зачастую включает изучение тучных клеток, которые, как известно, принадлежат к группе клеточных факторов врожденного иммунитета. Данное исследование посвящено изучению у человека цитохимической характеристики тучных клеток, расположенных в деснах и в больших слюнных железах, в различных фазах 23-го солнечного цикла. Материал получен от мужчин, погибших в момент дорожно-транспортного происшествия. Результаты исследования позволяют прийти к заключению, что в характеристике тучных клеток, локализованных в деснах и в больших слюнных железах, присутствует сезонный компонент, а в характеристике тучных клеток, локализованных в деснах и в околоушных железах, кроме сезонного компонента выявлен хронобиологический компонент, обусловленный влиянием фазы максимума солнечного цикла.

Ключевые слова: тучные клетки, солнечный цикл.

О. А. PAVLOVSKAYA¹, L. V. SHULZHENKO²

CHARACTERISTICS OF THE GINGIVAL AND LARGE SALIVARY GLANDS MAST CELLS OF THE HUMAN BEING DURING DEPLOYMENT OF THE 11-YEAR SOLAR CYCLE