

УДК 618.11-006.6-085.277.3-07

© А. В. Прокопюк, М. В. Князева, Т. Д. Павлова, 2012.

## К ВОПРОСУ О КРИТЕРИЯХ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ III-IV СТАДИЙ

**А. В. Прокопюк, М. В. Князева, Т. Д. Павлова**

*Харьковский областной клинический онкологический центр (главный врач – профессор Ю. А. Винник), Общественная организация «Новое мышление в медицине» (президент – профессор Т. Д. Павлова), Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина (ректор – профессор В. С. Бакиров), г. Харьков.*

### ON THE CRITERIA FOR EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF OVARIAN CANCER STAGE III-IV

**A. V. Prokopyuk, M. V. Knyazyeva, T. D. Pavlova**

#### SUMMARY

The article is dedicated to raising of the treatment efficiency for ovarian cancer (OC) III-IV stages by finding of optimal number of NPChT-courses for every patient and developing criteria for evaluating of the NPChT efficiency. It's based on clinical examination, ultrasonic and morphological characteristics. It is found that the decrease in size of tumor conglomerate to 60,0-20,0%, of metastatic tumors in the recto-vaginal septum up to 70,0-20,0%, the disappearance of ascites and pleural fluid (in compare with its initial value) demonstrate NPChT efficiency in dynamics (after 1-2, 3-4, 5-6 courses of NPChT). Morphological investigations confirmed it. US-characteristics can be used in diagnostic complex of criteria for OC III-IV stages treatment efficiency evaluation.

### ДО ПИТАННЯ ПРО КРИТЕРІЇ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ РАКУ ЯЄЧНИКІВ III-IV СТАДІЙ

**О. А. Прокопюк, М. В. Князева, Т. Д. Павлова**

#### РЕЗЮМЕ

Роботу присвячено проблемі підвищення ефективності лікування раку яєчників III-IV стадій за допомогою пошуку оптимальної кількості курсів неoad'ювантної поліхіміотерапії (НПХТ) для кожної хворої шляхом розробки ультразвукових (УЗ) критеріїв оцінки ефективності НПХТ на підставі вивчення клінічних, ультразвукових та морфологічних характеристик. Було знайдено, що зменшення розміру пухлинного конгломерату до 60,0-20,0%, метастатичної пухлини в ректо-піхвову перегородку до 70,0-20,0%, зникнення асцитичної та плевральної рідини відносно вихідного рівня демонструє ефективність НПХТ у динаміці її проведення (після 1-2, 3-4, 5-6 курсів НПХТ). Це підтверджується результатами морфологічних досліджень післяопераційного матеріалу. УЗ-критерії можуть використовуватися у комплексі діагностичних критеріїв оцінки ефективності НПХТ (в умовах відсутності матеріалу для гістологічного дослідження).

**Ключевые слова:** рак яичников, неoadъювантная полихимиотерапия, количественные ультразвуковые критерии оценки эффективности лечения.

Рак яичников (РЯ) является одним из наиболее «коварных» гормонально-зависимых заболеваний репродуктивной системы, характеризующимся поздним выявлением, неудовлетворительными результатами лечения, высокой смертностью [1, 2, 4, 7]. Поскольку 70,0-80,0% больных РЯ поступают в специализированные онкологические учреждения для первичного лечения с III-IV стадиями заболевания, а у трети этих пациентов имеет место местнораспространенный опухолевый процесс, применение хирургического метода на первом его этапе становится проблематичным [2, 7]. Состояние больных при этом в большинстве случаев отягощается наличием отдаленных метастазов, а также асцита и/или плеврита. Лечение таких больных начинают с проведения неoadъювантной полихимиотерапии (НПХТ) (1-6 курсов), что приводит клинически к уменьшению опухолевого конгломерата, снижению объема или

исчезновению жидкости в брюшной и плевральной полостях, торможению роста или исчезновению метастазов различной локализации [5, 7]. При этом индивидуализация лечения является одним из актуальнейших подходов к повышению его эффективности, что применительно к НПХТ в настоящее время сводится к индивидуальному подбору оптимального количества курсов НПХТ. Препятствием к решению этой задачи до недавнего времени было отсутствие четких количественных критериев оценки эффективности НПХТ (в условиях отсутствия гистологического материала), поиск которых, по данным литературы, было бы целесообразно провести в области ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), молекулярно-биологических и биохимических исследований [3, 6, 7]. Целью настоящего исследования было – определить

возможность использования УЗИ-характеристик у больных РЯ III-IV ст. в динамике проведения неoadъювантной полихимиотерапии (1-6 курсов) в качестве количественных критериев оценки ее эффективности.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 146 больных с РЯ III-IV стадий. Из числа обследованных I (основную) группу составляли 82 больные, которым на первом этапе комбинированного лечения проводилась НПХТ (1-6 курсов), на втором – операция с последующей полихимиотерапией (НПХТ+ОП). II (контрольную) группу составили 44 больные, которым на первом этапе комбинированного лечения была проведена операция, а в послеоперационном периоде проведено до 6 курсов полихимиотерапии (ОП+ПХТ). III группа – 20 больных с РЯ III-IV стадий, которым назначена только ПХТ (6 курсов) в связи с наличием противопоказаний для оперативного вмешательства (группа – контрольная к данным по выживаемости). Из числа злокачественных эпителиальных опухолей яичников обследованных больных преобладали серозные аденокарциномы, составляя 60,3%. УЗИ органов малого таза и брюшной полости проводили на аппарате «Алока» модели SSD 1100, 500 (Япония), трансабдоминальным и трансвагинальным датчиками в реальном масштабе времени с подвижным А-Сканом, дисплеем на серой шкале, при частоте сканирования 3,5 МГц. Использовали следующую схему описания: локализация, размеры, длина, ширина, передне-задний размер; внутренняя эхоструктура и звукопроводимость. Оценивали размеры опухоли и метастазов различной локализации, метастатические изменения сальника, наличие или отсутствие асцитической жидкости до начала лечения и в динамике проведения НПХТ (после 1-2, 3-4, 5-6 курсов). Морфологические исследования проводили универсальными общепринятыми методами. Срезы толщиной 5-6 мкм, полученные после фиксации в 10% формалине, целлоидиновой и парафиновой проводки, окрашивали гематоксилином и эозином. Верификацию злокачественных опухолей яичников проводили по Международной гистологической классификации опухолей ВОЗ (2002). Для характеристики эффективности лечения больных оценивали: частоту возникновения ремиссии, длительность безрецидивного периода и выживаемость через 1-3 года. Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием программ STATGRAPHICS Plus 5,0; SPSS for Windows Release 10.0.5, пакета программ Excel 2003. Ис-

пользовали критерии Стьюдента, Фишера, корреляционный анализ. Статистически значимым принимали условие  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обобщение результатов УЗИ при РЯ III-IV стадий в динамике проведения НПХТ (после 1-6 курсов) позволило дополнить ряд сформировавшихся ранее клинических признаков эффективности НПХТ у больных с распространенными формами РЯ количественными характеристиками (размеры опухоли и метастазов различной локализации, опухолевая инфильтрация заднего дугласова кармана, метастатические изменения сальника, наличие или отсутствие асцитической жидкости) и установить характер изменений ультразвуковой картины злокачественной опухоли под действием НПХТ. Структура опухоли до лечения была отмечена как опухолевый конгломерат неправильной формы, неоднородной структуры (кистозно-солидная структура – 31 больная (30,4%), преимущественно солидная структура – 45 больных (44,1%), с нечеткими бугристыми контурами, размерами от 180x130x100 до 90x60x40 мм (рис. 1). Если опухоль развивалась в неувеличенных яичниках (26 больных – 25,5%), в их структуре определялись нечетко выраженные признаки: «пятнистые» участки с отражениями пониженной интенсивности. Ультразвуковое изображение при этом соответствовало солидному образованию. Иногда отмечались холмистые очертания яичника с отражениями повышенной интенсивности в виде бляшек по его поверхности. В ряде случаев отмечалось наличие множественных перегородок и эхо-включений, неоднородных по эхо-структуре, расположенных беспорядочно, неравномерность структуры опухолевого образования, чередование жидкостного компонента с плотными включениями в виде сосочковых разрастаний по внутренней и внешней поверхности капсулы, «размытость» контуров опухоли (рис. 1). В 86,3% случаев оказывалась свободная асцитическая жидкость в брюшной полости. С увеличением количества курсов НПХТ от 1-2 до 3-4 и 5-6 размеры конгломерата уменьшались на 10,0-15,0%, 20,0-30,0% до значений менее 50,0% от первоначальных соответственно (рис. 2, 3). Структура опухоли становилась более гетерогенной за счет участков повышенной эхогенности, контур – более четкий и бугристый. Если до лечения обнаруживалась асцитическая жидкость (1-10л), то под действием НПХТ асцитическая жидкость, как и метастатический плеврит, не выявлялась практически у всех больных после 1-2 курсов.



Рис. 1. Опухоль яичника до лечения.



Рис. 2. Опухоль яичника после 1-2 курсов НПХТ.

Метастаз в ректо-вагинальной перегородке уменьшался в среднем от 65х45 мм после 1-2 курсов, до 45х40 мм – после 3-4 курсов и до 20 мм и менее в диаметре – после 5-6 курсов. Толщина сальника по мере увеличения количества курсов НПХТ от 1-2 до 5-6 уменьшалась на 1-3 см.

Подкапсульные метастазы в печени определялись как округлой формы образования от 0,5 до 5,0 см в диаметре, неоднородной структуры. Под действием НПХТ размеры образования уменьшались,

очертания опухоли могли полностью исчезать (рис. 4-6). Была отмечена следующая динамика: после 1-2 курсов метастазы в среднем уменьшались на 10,0-20,0%, в структуре образования появлялись зоны с высокой эхогенностью; после 3-4 курсов, размеры образования уменьшались на 40,0-60,0%, а после 5-6 курсов часто исчезали. Подкапсульные метастазы в печени после 5-6 курсов НПХТ у части больных уменьшались в 1,7-2,5 раза, а у ряда больных – исчезали.



Рис. 3. Опухоль яичника после 3-4 курсов НПХТ.



Рис. 4. Метастаз в печени до лечения.



Рис. 5. Метастаз в печени после 1-2 курсов НПХТ.



Рис. 6. Метастаз в печени после 5-6 курсов НПХТ.

Таким образом, эхография позволяет оценивать эффективность лечения в динамике. Значительное уменьшение эхографических признаков исследуемых параметров опухолевого процесса в результате лечения дают возможность сделать заключение о выраженной положительной динамике, незначительное уменьшение указывает на умеренные изменения.

УЗИ позволяет правильно оценить эффективность химиотерапии, что дает возможность планировать (индивидуализировать) лечение у этого тяжелого контингента больных, что подтверждается данными, полученными при ревизии органов малого таза и брюшной полости во время операции (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, практически у всех больных в исследуемой группе после НПХТ во время операции был отмечен положительный эффект. Так, обсеменение париетальной и висцеральной брюшины реже встречается после 3-4 и еще реже после 5-6 курсов по сравнению с больными после 1-2 курсов НПХТ ( $p < 0,05$ ). Инфильтрация брюшины мочевого пузыря и заднего Дугласова кармана встречается достоверно реже ( $p < 0,05$ ) после 5-6 курсов НПХТ в сравнении с больными прооперированными после 1-2 и 3-4 курсов НПХТ. Асцитическая жидкость не определялась уже после 1-2 курсов НПХТ.

Таблица 1

**Характеристика распространения опухолевого процесса у больных раком яичников III-IV стадий (НПХТ+ОП) в процессе проведения НПХТ**

Показатели распространения опухолевого процесса	Группы больных					
	1-2 курса НПХТ (n=34)		3-4 курса НПХТ (n=28)		5-6 курсов НПХТ (n=20)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Обсеменение париетальной и висцеральной брюшины	15	44,1	9	32,1	1	5,0*, **
Спаечный процесс	13	38,2	11	39,2	7	35,0*
Обсеменение брюшины заднего Дугласова кармана	22	64,7	14	50	6	30,0*
Инфильтрация брюшины мочевого пузыря	16	47,0	7	25,0	2	10,0*
Асцит	1	2,9	0	0	0	0
Всего больных	34	100,0	28	100,0	20	100,0

Примечание: \* – достоверная разница между группами, получающими 1-2 и 3-4 курса НПХТ ( $p < 0,05$ ); \*\* – достоверная разница между группами, получающими 3-4 и 5-6 курсов НПХТ ( $p < 0,05$ ).

Морфологические изменения, выявленные при анализе ткани опухоли больных РЯ III-IV стадий после проведенной операции, которой предшествовала НПХТ (1-2, 3-4, 5-6 курсов), подтвердили выводы, полученные при обобщении УЗИ-характеристик. Было показано, что наиболее чувствительными к проведению различного количества курсов НПХТ из всех исследованных нами типов опухолей (серозная, муцинозная, эндометриоидная) следует считать серозные эпителиальные опухоли с низкой и частично умеренной их дифференцировкой. Степень выраженности терапевтического эффекта на этот гистотип опухоли возрастает с увеличением количества курсов НПХТ. Это подтверждается появлением расширенных очагов некроза в опухоли с наличием в них ядерного детрита, а также апоптоза опухолевых клеток в различных стадиях их гибели. Появление между погибающими фрагментами опухоли круглоклеточной инфильтрации также следует расценивать как положительный терапевтический эффект. Уста-

новлено отграничение опухолевого роста именно в его ложе, а также уменьшение объема метастазов в сальник и в отдельных случаях их отграничение в виде появления нежных волокнистых структур. Апоптоз усиливался под воздействием на опухоль химиотерапевтических препаратов. По мере увеличения количества курсов НПХТ в опухоли появлялись типичные апоптотические структуры в виде «тутовой ягоды» с пустыми ядрами, которые имели только кариолемму.

При лечении муцинозных опухолей яичников четкой зависимости терапевтического эффекта от количества курсов НПХТ не обнаружено. Кроме того, 1-2 курса оказали большее повреждающее действие на опухоль, чем 3-4 курса. Практически не чувствительными к химиотерапевтическому лечению оказались высокодифференцированные и частично умеренно-дифференцированные эндометриоидные карциномы, что, вероятно, обусловлено особенностями гистогенеза и степени катаплазии в этих опухолях.

Оценка результатов эффективности лечения больных РЯ III-IV стадий в зависимости от количества проведенных курсов НПХТ показала, что частота возникновения ремиссии в контрольной группе больных без оперативного вмешательства составляла всего 20,0% от исходного (4 случая из 20). После 1-2, 3-4 и 5-6 курсов НПХТ с последующей операцией частота возникновения ремиссии была достоверно выше и составляла 70,6% (24 случая из 32), 71,4% (20 случаев из 28), 65,0% (13 из 20) соответственно ( $p < 0,05$ ). В группе больных с операцией на первом этапе частота возникновения ремиссии составила 72,7% (32 случая из 44), что достоверно не отличалось от результатов в группах по 1-2, 3-4, 5-6 курсов НПХТ. Продолжительность безрецидивного периода в контрольной группе больных без оперативного вмешательства составляла  $6,20 \pm 0,14$ , то есть достоверно ниже ( $p < 0,001$ ), чем в группах больных, которым на первом этапе лечения проводилась НПХТ (1-2, 3-4, 5-6). Результаты продолжительности безрецидивного периода у последних достоверно не отличались от таковых в группе больных с оперативным вмешательством на первом этапе лечения. Установлено, что выживаемость больных через 1 год в контрольной группе без оперативного вмешательства составляла 20,0% и была достоверно ниже, чем в группах больных после НПХТ. Результаты выживаемости у последних достоверно не отличались от таковых в группе больных с операцией на первом этапе лечения. Установлено, что выживаемость больных через 2 года в контрольной группе без операции была нулевой, а в группах больных после 1-2, 3-4, 5-6 курсов НПХТ была выше и составляла 44,1%, 46,4%, 35,0% соответственно и достоверно не отличалась от результатов в группе с операцией на первом этапе. 3-летняя выживаемость в группе больных с разным количеством курсов НПХТ (1-2, 3-4, 5-6) составляла 29,4%, 28,6%, 20,0% соответственно и достоверно не отличалась от результатов в группе с операцией на первом этапе.

Таким образом, во всех представленных показателях эффективности лечения больных РЯ III-IV стадий с применением разного количества курсов (1-2, 3-4, 5-6) НПХТ в сочетании с предложенными количественными критериями оценки эффективно-

сти лечения достоверно повышались от уровня показателей в группе без оперативного вмешательства до уровня показателей эффективности лечения при варианте ОП+НПХТ.

#### ВЫВОДЫ

Таким образом, ультразвуковая картина отражает изменения клинической картины, а предложенные ультразвуковые характеристики опухолевого процесса у больных РЯ распространенных форм в динамике наблюдения за действием различного количества курсов НПХТ можно рассматривать как дополнительный количественный критерий для принятия решения о дальнейшей программе лечения, о возможности проведения циторедуктивной операции конкретной больной на данном этапе лечения.

Отмеченные количественные ультразвуковые характеристики целесообразно включить в диагностический комплекс оценки эффективности НПХТ у больных РЯ III-IV стадий.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии / Я. В. Бохман. – СПб. : Фолиант, 2002. – 540 с.
2. Винокуров В. Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных / В. Л. Винокуров. – СПб. : ФОЛИАНТ, 2004. – 336 с.
3. Волков А. Е. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии / А. Е. Волков. – М. : Феникс, 2009. – 477 с.
4. Воробйова Л. І. Проект стандартного хірургічного протоколу у хворих на пухлини яєчника / Л. І. Воробйова, В. С. Свінцицький // Здоровье женщины. – 2008. – № 3 (36), 27-28 листопада, м. Черкаси. – С. 53–55.
5. Вплив хіміотерапевтичного лікування на ангіогенез раку яєчників / М. І. Ломницька, Н. А. Володько, Б. І. Соломко [та ін.] // Здоровье женщины. – 2005. – № 2, Ч. 2. – С. 55–57.
6. Онкология / И. Б. Щепотин, В. Л. Ганул, И. О. Клименко [и др.]. – К. : Книга плюс, 2008. – 568 с.
7. Павлова Т. Д. Онкогинекология : учебное пособие для врачей онкогинекологов и акушеров-гинекологов / Павлова Т. Д., Князева М. В., Прокопюк А. В. – Харьков : Каравелла, 2006. – 364 с.