

*На правах рукописи*

**ВАШАКМАДЗЕ СОФИКО ЛЕВАНОВНА**

**ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ  
ДИАГНОСТИКИ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТА НЕОАДЪЮВАНТНОЙ  
ХИМИОТЕРАПИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЁННОГО РАКА  
ШЕЙКИ МАТКИ**

**14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание учёной степени**

**кандидата медицинских наук**

**Москва – 2016**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – член-корреспондент РАН, профессор Солодкий В.А.)

**Научный руководитель:**

член-корреспондент РАН, профессор **Ашрафян Левон Андреевич**

**Официальные оппоненты:**

– доктор медицинских наук **Нечушкина Валентина Михайловна**, НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, отделения гинекологии, старший научный сотрудник

– доктор медицинских наук, профессор **Гажонова Вероника Евгеньевна**, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, профессор кафедры

**Ведущее учреждение:** Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России)

Защита диссертации состоится « 28 » ноября 2016 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д.208.081.01 при ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86.

Автореферат разослан « \_\_\_ » октября 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор мед. наук, профессор

Цаллагова Земфира Сергеевна

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы**

В истории онкологии, пожалуй, не найти аналогичных примеров как рак шейки матки, где сконцентрированы одновременно и выдающиеся успехи (скрининг, доказанный этиологический фактор, патогенетическая профилактика – вакцинация, отработанные варианты хирургического лечения и лучевой терапии и пр.) и стабильно сохраняющийся высокий уровень запущенных стадий (до 50%) и одногодичная летальность – 17,8%. Ситуация усугубляется в последнее десятилетие и выраженной тенденцией омоложения больных (К.Ю.Морхов, 2009; А.В.Важенин, 2010; В.И.Чиссов, 2012; В.М.Мерабишвили, 2012; М.И.Давыдов, 2014). Причём, в группе молодых больных (до 30 лет) частота запущенных стадий достигает 70%. Таким образом, проблема местнораспространённого рака шейки матки является одной из самых актуальных, тем более что стандарты современной терапии этой стадии процесса даже в лучших клиниках мира не превышают 40-50% 5-летнего излечения (L.Minig, 2014; American Cancer Society, 2015; A.Jemal, 2015). Поиски путей улучшения этой ситуации в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации с конца 90-х годов сформировали концепцию неoadъювантной химиотерапии с последующим выполнением радикального хирургического вмешательства (О.И. Алёшикова, 2007; Л.А. Ашрафян, 2008, 2009, 2015). Это направление исследований привело к необходимости объективной оценки неoadъювантной терапии, что и явилось предметом настоящей диссертационной работы.

### **Цель исследования**

Разработка эффективных ультразвуковых критериев оценки неoadъювантной химиотерапии местнораспространённого рака шейки матки.

### **Задачи исследования**

1. Определить ультразвуковые параметры (объём опухоли, ангиоархитектонику опухоли, скоростные показатели кровотока в маточных артериях и сосудах опухоли шейки матки) мРШМ Пь-Шь стадий (FIGO).

2. Установить ультразвуковые признаки эффективности после 1 и 2 курсов неоадьювантной химиотерапии.
3. Определить ультразвуковые критерии, указывающие на невозможность выполнения радикального хирургического вмешательства после неоадьювантной химиотерапии.
4. Установить корреляционную связь между уровнем онкомаркера SCC и данными сонографии в ходе неоадьювантной химиотерапии.
5. Представить корреляционный анализ эффективности современной сонографии и МРТ с учётом лекарственного патоморфоза при оценке неоадьювантной химиотерапии.

### **Научная новизна исследования**

Впервые с помощью комплекса современной ультразвуковой диагностики с включением 3D режима, разработаны критерии эффекта неоадьювантной полихимиотерапии (1 и 2 курсов) при местнораспространённом раке шейки матки IIb-IIIb стадий (FIGO). Впервые разработаны «решающие правила» эффективного неоадьювантного лечения местнораспространённого рака шейки матки, определяющие возможность последующего радикального хирургического вмешательства. Впервые проведен корреляционный анализ информативности современного УЗИ с объёмом шейки матки, скоростными показателями кровотока, результатами МРТ и патоморфологическими данными в оценке эффекта неоадьювантной химиотерапии при местнораспространённом раке шейки матки IIb-IIIb стадий (FIGO).

### **Практическая значимость**

Разработанный алгоритм ультразвукового мониторинга больных раком шейки матки IIb-IIIb стадий (FIGO), которым проводится неоадьювантная химиотерапия, улучшит качество оценки эффекта первого этапа лечения, а также сократит время исследования и уменьшит финансовые затраты.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Ультразвуковые критерии эффекта неоадьювантной терапии при местнораспространённом раке шейки матки складываются из сравнительной характеристики объёма опухоли, максимальной систолической скорости и

индекса резистентности кровотока в магистральных и опухолевых сосудах в сопоставлении с лекарственным патоморфозом.

2. Ангиоархитектоника при местнораспространённом процессе преимущественно имеет три варианта (равномерная васкуляризация по всему объёму опухоли; ассиметрично-локальная васкуляризация; диффузная слабая васкуляризация). При эффективности неoadъювантной терапии сосудистый компонент опухоли подвергается редукции, что является одним из важных дополнительных критериев.

3. Современная сонография является самостоятельным и высокоэффективным диагностическим методом объективной оценки эффекта неoadъювантной химиотерапии рака шейки матки IIb-IIIb стадий (FIGO).

#### **Внедрение результатов исследования**

Разработанные алгоритмы ультразвукового мониторинга больных во время проведения неoadъювантной химиотерапии, при которых можно судить об эффективности лечения и прогнозировать использование хирургического компонента, применяются в процессе лечения пациенток с местнораспространённым раком шейки матки IIb-IIIb стадий (FIGO) в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

#### **Апробация диссертационной работы**

Основные положения диссертации доложены на 19-м Европейском конгрессе онкогинекологов (ESGO19) 27.10.2015г., на совместной научно-практической конференции ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации 02.06.2015г.

Апробация работы состоялась на совместном заседании научно-клинической конференции и совета по апробациям кандидатских диссертаций ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации 18.01.2016г.

#### **Публикации по материалам диссертации**

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 2 статьи - в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 1 патент на изобретение, 5 тезисов на

различных отечественных и международных научно-практических конференциях.

### **Объём и структура диссертации**

Диссертация изложена на 114 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 208 источников, из них 97 отечественных и 111 зарубежных. Работа иллюстрирована 14 таблицами, 31 рисунком.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В основу диссертационной работы вошли 126 больных местнораспространённым раком шейки матки IIb-IIIb стадии (FIGO) (IIb стадия – 60 больных; IIIb стадия – 66 больных) проходивших обследование и лечение в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 2003 по 2014 гг. У всех 126 пациенток по морфологической структуре был выявлен плоскоклеточный рак. Возраст больных был от 26 до 75 лет, медиана которых составляла 47 лет, и в среднем составил  $47,2 \pm 5,0$  лет. Всем больным до начала лечения, после 1 и после 2 курсов НАХТ с интервалом в 3 недели выполнено современное ультразвуковое исследование, включающее В-режим, дуплексное сканирование с режимом ЭДК, импульснo-волновой режим с количественной оценкой спектра доплеровских частот, трёхмерную реконструкцию в В-режиме и режиме ЭДК. Также у всех больных был исследован уровень онкомаркёра плоскоклеточного рака SCC в крови, мониторинг которого проводился через 3 недели после каждого курса НАХТ. МРТ проведено 56 больным до начала лечения и после 2 курсов НАХТ. Подразделение на стадии было следующим: IIb стадия (T2bNoMo) – 20 больных и IIIb стадия – 36 больных. Исследование проводилось на аппарате

Toshiba Excelart Vantage 1,5 Тесла с применением контрастного препарата «Магневист» в дозе 0,4 мл/кг массы тела.

НАХТ проводилась по схеме ТР (таксаны, препараты платины) в 2 курса с интервалом в 21 день : Паклитаксел в дозе 135мг/м<sup>2</sup> (103 больных) или Доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> (23 больных). На второй день НАХТ на фоне приёма антиэметиков внутривенно капельно вводили препарат платины: Цисплатин в дозе 75мг/м<sup>2</sup> (59 больных), либо Карбоплатин (AUC5) (67 больных), который рассчитывается по формуле Кальверта.

После оценки эффекта НАХТ для выбора дальнейшей тактики лечения, на втором этапе 115 больным (91,3%) проведено хирургическое лечение в объёме расширенной экстирпации матки с придатками III-IV типа по модификации Вертгейма-Мейгса. Остальным 11 (8,7%) пациенткам в связи с неэффективностью первого этапа лечения и отсутствием условий для хирургического вмешательства была проведена СЛТ до индивидуально запланированных доз.

Морфологическое исследование послеоперационного материала было проведено у всех 115 больных. Степень лечебного патоморфоза оценивалась по классификации Лушниковой Е.Ф.

Всем больным с интервалом в 21 день после хирургического вмешательства был проведен третий этап комплексного лечения - СЛТ.

**Статистическая обработка данных.** Статистический обсчёт данных проводился на персональном компьютере с учётом соблюдения общих рекомендаций для медицинских исследований в программе Microsoft Office Excel, включая программы IBM SPSS Statistics for Windows version 21.0.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

При исследовании 126 больных местнораспространённым раком шейки матки IIb-IIIb стадий (FIGO) в режиме серой шкалы (B-режим) первичные размеры шейки матки колебались от 9,0 до 454,0 см<sup>3</sup>, в среднем 61,3±4,4 см<sup>3</sup> (рис.1). В 42,8% наблюдений объём шейки матки не превышал 50 см<sup>3</sup>, в

29,4% первичный объём шейки матки был в диапазоне 50-80 см<sup>3</sup>, а в 27,7% наблюдений превышал 80 см<sup>3</sup>.



**Рис.1** Больная М., 48 лет. Рак шейки матки IIb стадии (T2bNoMo). Объём шейки матки 65,5 см<sup>3</sup>.

Первичный объём шейки матки по классификации FIGO при IIb стадии составил  $56,4 \pm 13,2$  см<sup>3</sup> (от 19,9 до 104,8 см<sup>3</sup>), при IIIb –  $65,6 \pm 14,5$  см<sup>3</sup> (от 18,3 до 149,4 см<sup>3</sup>).

В подавляющем числе наблюдений при IIb и у всех больных с IIIb стадией отмечена нечёткость контуров, деформация конфигурации шейки матки (Табл.1).

Кроме того, в каждом четвёртом наблюдении (25,4%) при стадии IIIb имелись участки с пониженной эхографической плотностью, что значительно меньше, чем при IIb стадии – 9,5%. Общеизвестно, что пониженная акустическая плотность при сонографии в рамках серой шкалы является патогномичным признаком отёка или некроза ткани. Вероятно, при IIIb стадии процесса условий, связанных с нарушением васкуляризации выше, что соответствует современному пониманию темпов роста в динамике ангиогенеза при объёмных опухолевых процессах.

Внутриопухолевый кровоток визуализировался в 100% наблюдений. В наибольшей степени нам удалось получить полноценную картину кровотока при анализе трёхмерных ангиограмм. Основная характерная особенность кровотока заключалась в том, что при всех наблюдениях он имел дезорганизованный тип: неравномерность распределения сосудов внутри опухоли, хаотичность, разнонаправленность и прерывистость их хода,

разнокалиберность просвета и сливание сосудов в «опухолевые озера» (рис.2).

**Таблица 1**

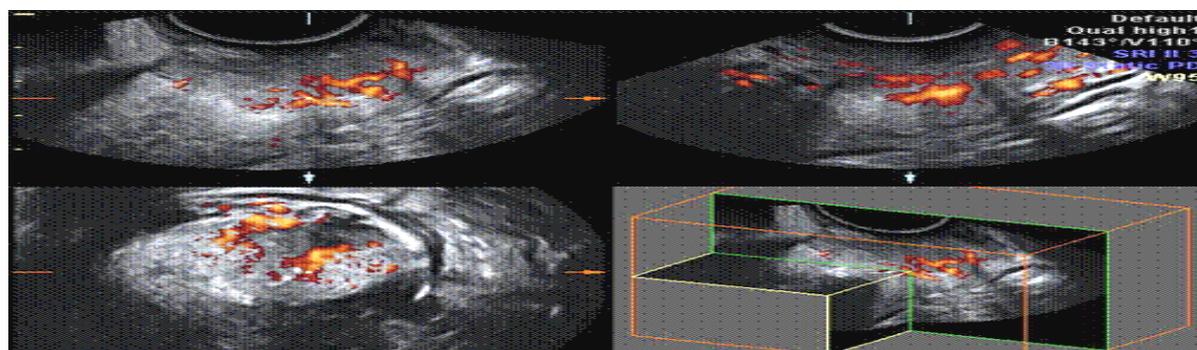
**Эхографические параметры шейки матки при местнораспространённом раке шейки матки IIb и IIIb стадий (FIGO)**

Стадия (FIGO)	Контуры		Границы		Форма		
	Ровные n(%)	Неровные n(%)	Чёткие n(%)	Нечёткие n(%)	Бочкообразная n(%)	Правильная n(%)	Неправильная n(%)
IIb	5 (9,8)	46 (9,1)	16 (31,4)	35 (68,6)	14 (27,4)	6 (11,8)	31 (60,8)
IIIb	-	75 (100,0)	-	75 (100,0)	8 (10,6)	-	67 (89,4)

p<0,05

Маточные сосуды и их ветви визуализировались в 100% наблюдений, при этом располагались в типичных анатомических зонах. В общей группе средняя максимальная систолическая скорость (МСС) в маточной артерии (восходящая ветвь) до начала НАХТ составила  $54,4 \pm 7,2$  см/с, индекс резистентности сосудов (ИР)  $0,76 \pm 0,1$ . В маточной артерии (нисходящая ветвь) МСС составила  $58,5 \pm 7,8$  см/с, ИР соответственно  $0,80 \pm 0,09$ .

Скорость кровотока в зоне опухолевого поражения шейки матки в среднем равнялась  $18,2 \pm 6,3$  см/с. Индекс резистентности был вариабелен, но однозначно снижался по мере увеличения стадии (объёма) поражения: от  $0,61 \pm 0,1$  до  $0,69 \pm 0,1$ .



**Рис.2** Больная Н., 38л. Рак шейки матки IIb стадии (T2bNoMo). Режим энергетического доплеровского картирования с трёхмерной реконструкцией. «Опухолевые озера».

Следует подчеркнуть, что во всех наблюдениях скорость кровотока была высокой в сравнении с данными, которые имеют место при оценке нормальной шейки матки. Этот факт свидетельствует о том, что при опухолевом процессе характер кровотока преимущественно патологический, со множеством артериовенозных шунтов.

Клиническая (визуальная и пальпаторная) оценка эффективности НАХТ, безусловно, до настоящего времени является важной, и, порой, решающей в принятии решения о последующем этапе терапии. Однако на этапе неoadьювантного лечения необходимы ранние (после 1 курса) критерии эффективности, позволяющие своевременно изменить тактику ведения больной при ситуациях, когда опухоль малочувствительна к лекарственной терапии и дальнейшая пролонгация химиотерапии только усугубит течение заболевания. Опираясь на опыт предшествующих наблюдений, касающийся изучения динамики ультразвуковой семиотики неoadьювантной химиотерапии местнораспространённого рака шейки матки, в ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, мы, в основном, изучили динамику опухолевого объёма, динамику ангиоархитектоники опухоли, динамику количественных показателей кровотока. По нашим наблюдениям эти три критерия в полной мере позволяют достаточно объективно оценить эффективность неoadьювантной химиотерапии.

Объём опухоли шейки матки после двух курсов химиотерапии при местнораспространённом процессе (IIb и IIIb стадий) снизился на 57,1%. Причём, наибольшее снижение объёма отмечено после 1 курса: при IIb стадии на 31,8%, при IIIb стадии на 46,7%. Этот момент исследований чрезвычайно важен и свидетельствует о том, что если объём опухоли после первого курса не снизился на 30% и более, то следует такие наблюдения относить в разряд неэффективных и менять тактику дальнейшей терапии.

Другим важным моментом является объём опухоли после двух курсов НАХТ. Как показывают наши ультразвуковые и операционные сопоставления, радикальное хирургическое вмешательство после двух курсов

лишь тогда реализуемо, когда объём опухоли после двух курсов уменьшается более чем на 50%, но не превышает 50 см<sup>3</sup>.

Особую значимость мы придавали оценке ангиоархитектоники при местнораспространённом раке шейки матки, в силу того, что сосудистый компонент опухоли является её важной составной частью, и изменение сосудистого компонента в сторону его редукции является важным объективным признаком эффективности любого противоопухолевого лечения, в том числе и лекарственной терапии. Для более точной оценки была разработана рабочая классификация, позволяющая объективно формировать ультразвуковые заключения (рис.3).

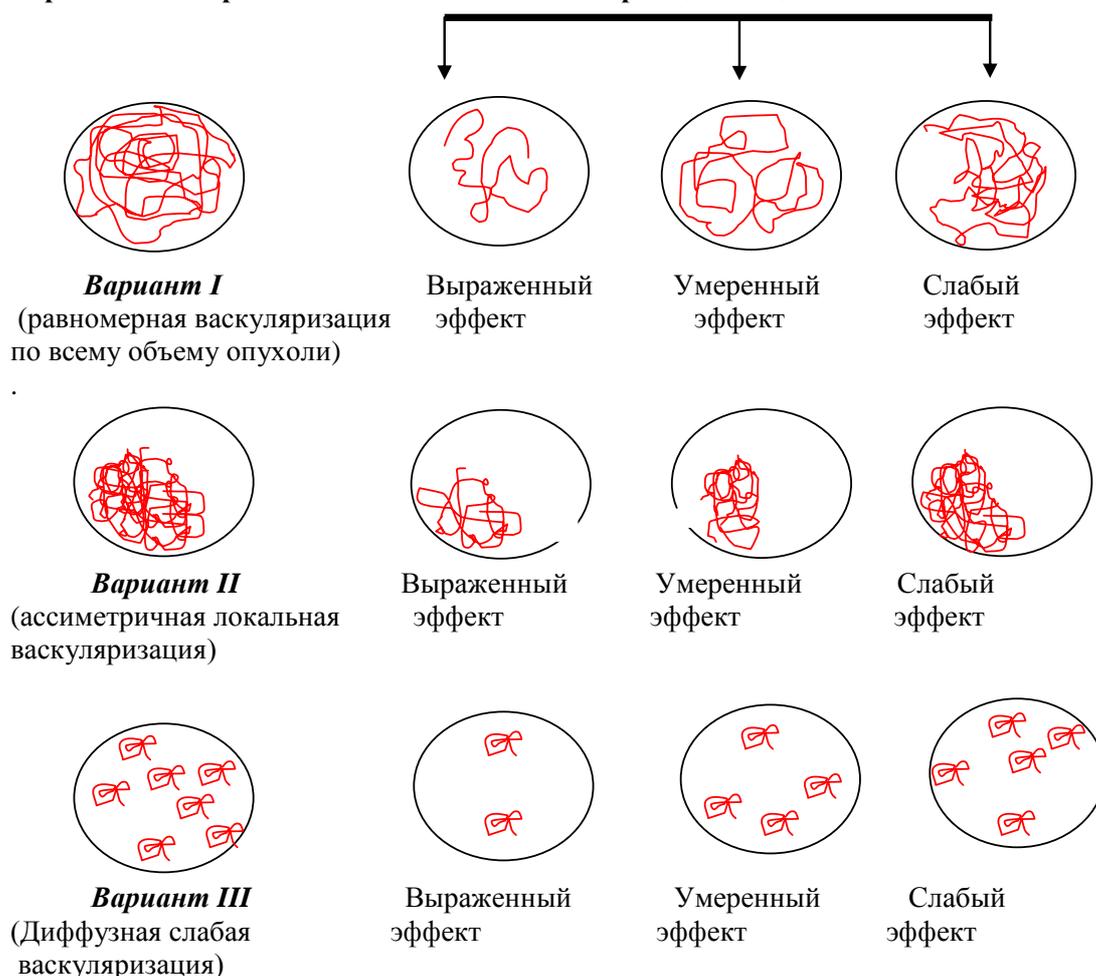
Согласно нашим данным после первого курса НАХТ только в 32,5% наблюдений отмечено выраженное снижение количества цветковых локусов. Наибольшая частота изменений в сосудистом компоненте опухоли имела место после второго курса и отмечена в 56,4% наблюдений. Не зафиксировано каких-либо изменений в сосудистом компоненте в 17,5% наблюдений.

Изучение гемодинамических показателей опухолевого кровотока проводилось с помощью импульсноволнового режима с количественной оценкой спектра сдвига доплеровских частот. Как показали наши исследования МСС, как в восходящей, так и в нисходящей ветвях маточных артерий в ходе эффективного лекарственного лечения падает скорость кровотока при местнораспространённом (IIb и IIIb стадий FIGO) опухолевом процессе.

Наряду с этим умеренно возрастает индекс резистентности. Аналогичная ситуация складывается и при анализе непосредственно внутриопухолевого кровотока: снижение скорости кровотока и увеличение индекса резистентности (рис.4). Иными словами, внимательный и скрупулёзный учёт гемодинамических показателей кровотока в маточных сосудах и сосудах опухоли может стать дополнительным и весьма важным критерием оценки эффективности неoadъювантной терапии при раке шейки матки IIb и IIIb стадий (FIGO).

### Вариант ангиоархитектоники

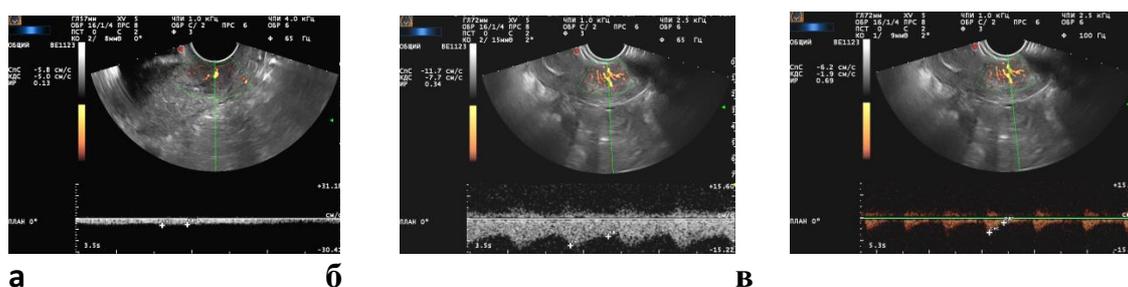
### Принципы оценки НАХТ



**Рис.3** Рабочая классификация ангиоархитектоники при местнораспространённом раке шейки матки и принципы оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии.

Одним из важных параметров ультразвуковой оценки при солидных опухолях является конфигурация опухолевого процесса, чёткость границ и степень анатомической деформации поражённого органа. Изучение этих параметров осуществлялось по оценке контуров шейки матки, характеру её границ и форме. Лишь в единичных наблюдениях шейка матки при местнораспространённом опухолевом процессе имела ровные контуры, чёткую границу и правильную форму, и это касалось только пациенток со стадией IIb.

Динамика изменений анатомических параметров шейки матки стала проявляться уже после первого курса химиотерапии, но наиболее зримо улучшение этих параметров мы стали наблюдать после второго курса. Следует особо отметить, что во всех без исключения наблюдениях в ходе химиотерапии вышеуказанные параметры подвергались более или менее выраженным изменениям.



**Рис.4** Пациентка Щ., 57 лет. Рак шейки матки IIIb стадии (T3bN1Mo). Режим импульсноволновой доплерографии со спектральным анализом: а - до лечения ИР=0,13; б – после 1 курса НАХТ ИР=0,34; в – после двух курсов НАХТ ИР=0,69.

Другим немаловажным критерием оценки неoadъювантного лечения является характеристика структуры опухоли. Во всех наших наблюдениях структура шейки матки была неоднородной, преимущественно гипоехогенная. После 1 курса НАХТ структура в 100% наблюдений оставалась неоднородной, преимущественно гипоехогенной. После 2-го курса структура шейки матки в 93,3% имела прежнюю структуру, и лишь в 6,7% наблюдений стала приобретать более однородный характер. Как же следует интерпретировать эти данные. Наш опыт использования сонографии в оценке эффективности неoadъювантной лекарственной терапии говорит о том, что нельзя, опираясь на один признак, строить окончательное заключение. Только совокупность признаков (объем, гемодинамика, архитектоника, структура, конфигурация) в состоянии дать более объективную картину эффективности проводимого лечения. Отсутствие положительной динамики по вышеперечисленным параметрам требует отдельного решения в отношении пролонгирования неoadъювантной терапии.

Сегодня при разнообразных опухолевых процессах удалось выделить ряд прогностических факторов, коррелирующих с эффективностью проводимой

лекарственной терапии и влияющих на прогноз онкологического заболевания. К числу таких маркёров несомненно относится маркёр плоскоклеточного рака шейки матки – SCC.

**Таблица 2**

**Эхографические параметры шейки матки при IIb и IIIb стадиях (FIGO) рака шейки матки в динамике на фоне неoadъювантной химиотерапии.**

Стадия (FIGO) (количество больных)	Конфигурация шейки матки		До лечения (%)	После 1 курса НАХТ (%)	После 2-х курсов НАХТ (%)
IIb (n=51)	Контур (%)	Ровные	5 (9,8)	17 (33,3)	33 (64,7)
		Неровные	46 (90,1)	34 (66,6)	18 (35,3)
	Границы (%)	Чёткие	16 (31,4)	30 (58,8)	37 (72,5)
		Нечёткие	35 (68,6)	21 (41,2)	14 (27,5)
	Форма (%)	Правильная	6 (11,8)	7 (13,7)	9 (17,6)
		Неправильная	31 (60,8)	23 (45,1)	13 (25,7)
		Бочкообразная	14 (27,4)	21 (41,2)	29 (56,7)
IIIb (n=75)	Контур (%)	Ровные	0	3 (4,0)	9 (12,0)
		Неровные	75 (100,0)	72 (96)	66 (88,0)
	Границы (%)	Чёткие	0	12 (16,0)	22 (29,3)
		Нечёткие	75(100,0)	63 (84,0)	53 (70,7)
	Форма (%)	Правильная	0	20 (26,7)	35 (46,7)
		Неправильная	67 (89,4)	46 (61,3)	35 (46,7)
		Бочкообразная	8 (10,6)	9 (12,0)	5 (6,7)

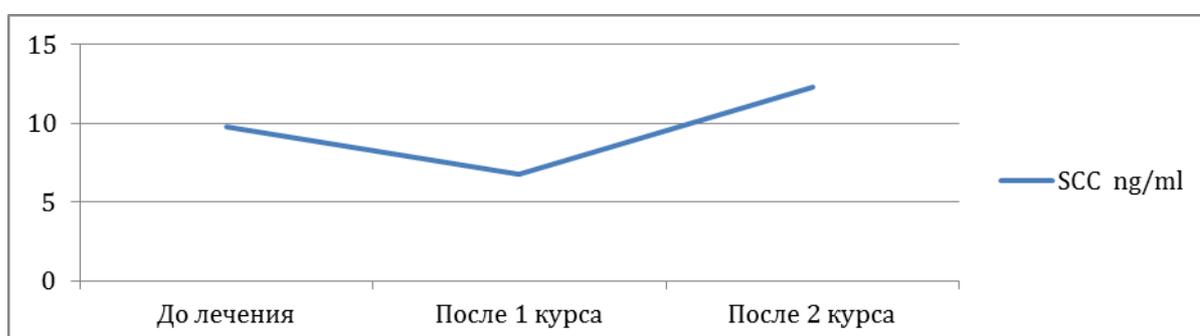
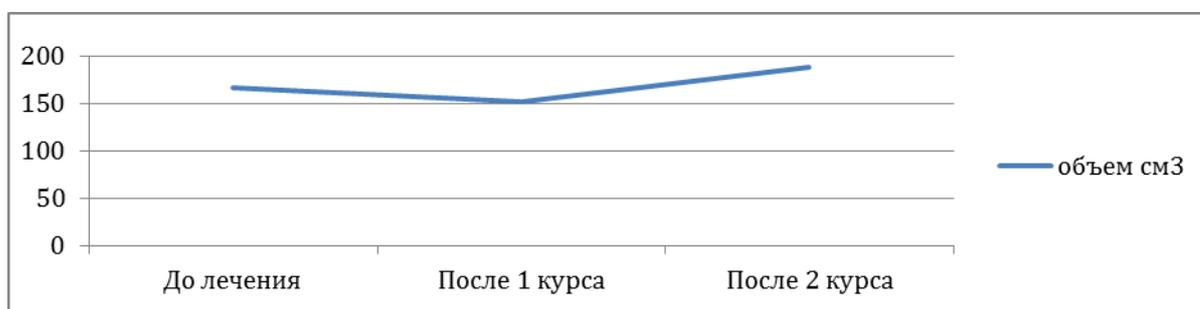
Несмотря на важность клинической, ультразвуковой или какой-либо другой интраскопической диагностики в оценке эффекта неoadъювантной терапии, патоморфологический анализ является окончательным. В наших исследованиях лекарственный патоморфоз (ЛП) оценён у 115 из 126 пациенток (91,3%), которым на 2-м этапе комплексного лечения проводилась операция. Как было отмечено, в наших исследованиях у всех больных имелся плоскоклеточный вариант рака шейки матки. Как свидетельствует анализ нашего материала, лекарственный патоморфоз отсутствовал или был слабо

выражен в 20,0% наблюдений. Средний уровень патоморфоза (2 степень) отмечен в 30,4%. У большей части больных имел место выраженный лекарственный патоморфоз: 40,9% - 3 степени и 8,7% - 4 степени. В целом, можно однозначно утверждать о выраженном патоморфозе у преимущественного числа больных местнораспространёнными вариантами рака шейки матки, что является прямым доказательством эффективности лекарственной терапии. Таким образом, можно однозначно утверждать о целесообразности неoadъювантной химиотерапии местнораспространённого рака шейки матки. И эта целесообразность вытекает не только в результате уменьшения общего размера опухоли, специфических признаках изменения её ангиоархитектоники, анатомических параметров, но и в результате объективных критериев, которые даёт изучение характера её патоморфоза.

Первичный уровень онкомаркёра SCC у больных плоскоклеточным вариантом рака шейки матки при IIb стадии (FIGO) был повышен в 76% наблюдений и в среднем составлял  $8,3 \pm 3,1$  нг/мл, при IIIb стадии (FIGO) повышенный уровень онкомаркёра зафиксирован в 81,8% исследований и равнялся  $11,1 \pm 4,7$  нг/мл.

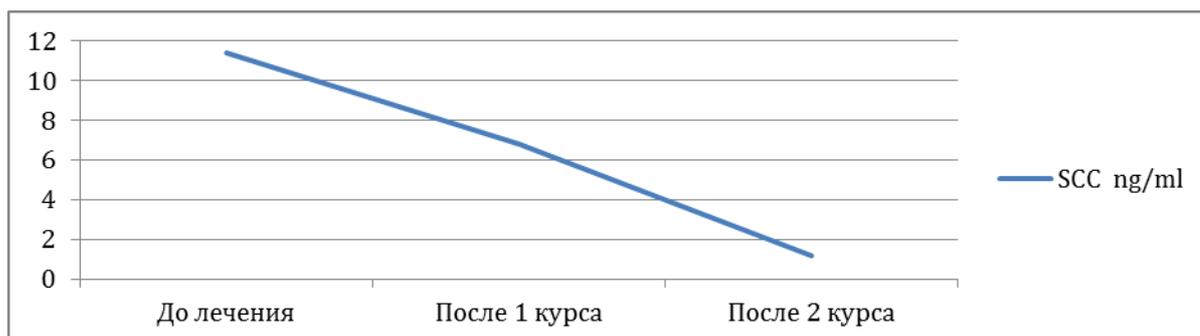
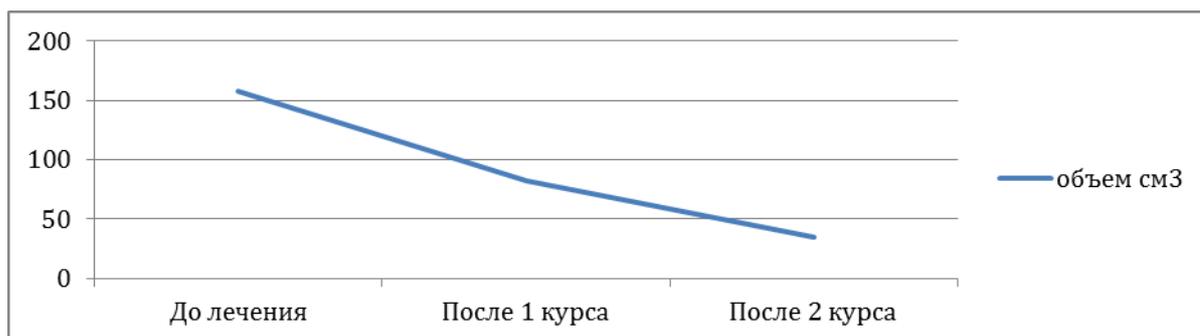
Для нас был принципиальным вопрос: существует ли коррелятивная зависимость уровня онкомаркёра от величины объёма опухоли? Иными словами, может ли динамика экспрессии маркёра стать дополнительным критерием в решении вопроса об эффективности неoadъювантной терапии. Данный фрагмент исследования свидетельствует о сочетанной динамике изменения уровня маркёра как при неэффективном варианте лечения, так и при эффективном варианте (рис.5, рис.6). Однако при неэффективном варианте по завершении 1 курса всё же имеется небольшое плато снижения. Вместе с тем, при неэффективной химиотерапии процент уменьшения объёма опухоли шейки матки после 1 курса достаточно низок (менее 30%), а этот показатель, как уже было отмечено, является наиболее важным. Иными словами, динамика уровня онкомаркёра SCC не может рассматриваться самостоятельным критерием оценки и должна учитываться лишь в

совокупности с другими, более объективными ультразвуковыми параметрами.



**Рис.5** Изменение объёма шейки матки и уровня SCC при неэффективном варианте неoadъювантной химиотерапии местнораспространённого рака шейки матки IIb и IIIb стадий (FIGO).

В работе был также выполнен корреляционный анализ, позволивший более объективно обозначить информативность современной сонографии при местнораспространённом раке шейки матки (расчёт объёма, МСС в ветвях маточных сосудов и сосудах опухоли шейки матки). Кроме того, проведён корреляционный сравнительный анализ информативности сонографии и МРТ. Объективным критерием оценки при сравнительной оценке взят уровень лекарственного патоморфоза. Было выявлено, что разница до и после лечения МСС в шейке матки имеет прямую среднюю корреляционную связь с ЛП ( $R=0,556$  ,  $P=0,02$ ). Данная зависимость может быть обусловлена снижением МСС при эффективности НАХТ, что подтверждается результатами ЛП.



**Рис.6** Изменение объема шейки матки и уровня SCC при эффективном варианте неoadъювантной химиотерапии местнораспространённого рака шейки матки IIb и IIIb стадий (FIGO).

Была также выявлена высокая прямая корреляция объема шейки матки по УЗИ до лечения с объемом шейки матки по МРТ до лечения ( $R=0,751$ ,  $P=0,01$ ) и объема шейки матки после лечения по УЗИ с объемом шейки матки после лечения по МРТ ( $R=0,738$ ,  $P=0,01$ ). Учитывая ряд преимуществ сонографии (простота, воспроизводимость, экономическая целесообразность) перед МРТ, можно рекомендовать ультразвуковое исследование при местнораспространённом раке шейки матки в качестве обязательного исследования, как в рамках первичной диагностики, так и в ходе мониторинга неoadъювантной терапии.

Таким образом, проведённое научное исследование восполнило часть большой проблемы, связанной с эффективным лечением местнораспространённого опухолевого процесса шейки матки. Надо заметить, что решение любой проблемы в онкологии – это решение множества частных задач, совокупность которых и формирует мозаику положительного результата. Современная сонография в проблеме рака шейки матки – это фрагмент на пути положительного результата.

## ВЫВОДЫ

1. Современная сонография позволяет объективно информировать об эффективности неoadьювантного лекарственного лечения местнораспространённого рака шейки матки IIb-IIIb стадий (FIGO). При этом основные ультразвуковые критерии формируются как в оценке динамики объёма первичной опухоли, так и в отношении архитектоники сосудистого компонента и функциональных показателей кровотока.
2. Снижение объёма шейки матки по данным 3D сонографии более чем на 30% после 1 курса и на 50% после 2 курса говорит о высокой чувствительности опухоли к неoadьювантной терапии, что даёт возможность динамично решать вопросы варианта комплексного лечения.
3. Архитектоника сосудистой системы при местнораспространённом раке шейки матки представлена тремя вариантами: равномерной васкуляризацией по всему объёму опухоли; ассиметричной локальной васкуляризацией; диффузной слабой васкуляризацией. Достоверным критерием эффективности неoadьювантной химиотерапии является снижение МСС в маточных артериях и повышение ИР в восходящей ветви маточной артерии и в опухолевых сосудах, установленных при спектральном доплеровском анализе.
4. Динамика уровня онкомаркёра SCC не может рассматриваться самостоятельным критерием оценки эффективности неoadьювантной химиотерапии и должна учитываться лишь в совокупности с более объективными ультразвуковыми параметрами.
5. Учитывая ряд преимуществ сонографии (простота, воспроизводимость, экономическая целесообразность) перед МРТ, а также прямую корреляцию объёма шейки матки до лечения ( $R=0,751$  ,  $P=0,01$ ) и в динамике в ходе неoadьювантной терапии ( $R=0,738$  ,  $P=0,01$ ) можно рекомендовать ультразвуковое исследование при раке шейки матки в качестве стандартного обязательного исследования.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для объективного решения вопросов эффективной неoadьювантной терапии рака шейки матки IIb-IIIb стадий необходимо использование технологий современной сонографии (3D реконструкцию, спектральный доплеровский анализ).
2. Тактика ведения больных с местнораспространённым раком шейки матки формируется из следующих положений, сформированных в ходе ультразвукового мониторинга: если объём опухоли после первого курса не снизился на 30% и более, то следует такие наблюдения относить в разряд неэффективных и менять тактику дальнейшей терапии. Радикальное хирургическое вмешательство после двух курсов лишь тогда реализуемо, когда объём опухоли после двух курсов уменьшается более чем на 50%, но не превышает 50 см<sup>3</sup>.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Вашакмадзе С.Л. Оценка лекарственного патоморфоза и иммуногистохимических параметров в качестве факторов прогноза при комплексном лечении местнораспространённого рака шейки матки. / Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Алёшикова О.И., Добровольская Н.Ю., Чазова Н.Л., **Вашакмадзе С.Л.** // Материалы XXII Международного конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». - Москва, 2009.- С. 463-470.
2. Вашакмадзе С.Л. Сонография и магнитно-резонансная томография в оценке эффективности неoadьювантной химиотерапии у больных местнораспространённым раком шейки матки IIb-IIIb стадий. / Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Алёшикова О.И., Добровольская Н.Ю., Ивашина С.В., Алимардонов Д.Б., **Вашакмадзе С.Л.** // Материалы XXII Международный конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». Москва, 2009. – С. 127-128
3. Вашакмадзе С.Л. Неoadьювантная химиотерапия в лечении местнораспространённого рака шейки матки (IIb-IIIb) стадий. / Ашрафян

Л.А., Антонова И.Б., Алёшикова О.И., Добровольская Н.Ю., Ивашина С.В., **Вашакмадзе С.Л.**, Алимардонов Д.Б. // Материалы Российской научно-практической конференции «Реформа онкологической службы Уральского Федерального Округа и идеология развития позитронно-эмиссионной томографии в регионах». – Челябинск, 2009. – С.29-31.

4. Вашакмадзе С.Л. Оценка результатов неoadъювантной полихимиотерапии местнораспространенного рака шейки матки IIВ-IIIВ стадий при комплексной ультразвуковой диагностике. / Ашрафян Л.А., Алешикова О.И., Бабаева Н.А., Антонова И.Б., Ивашина С.В., **Вашакмадзе С.Л.**, Мягкова А.А., Моцкобили Т.А. // Журнал «Опухоли женской репродуктивной системы. 2015. - Т.11. - №2. - С.76-81.

5. Вашакмадзе С.Л. Оценка результатов неoadъювантной полихимиотерапии местнораспространенного рака шейки матки IIВ-IIIВ стадий при комплексной ультразвуковой диагностике. / Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И., Бабаева Н.А., Ивашина С.В., **Вашакмадзе С.Л.** // Материалы «1-го Российского онкологического научно-практического форума с международным участием «Белые Ночи 2015», Санкт-Петербург, 2015. – С. 507-508.

6. S.Vashakmadze. Evaluation of neoadjuvant chemotherapy results in locally advanced cervical cancer IIВ-IIIВ stages with current ultrasound diagnosis. / L.Ashrafyan, I.Antonova, O.Aleshikova, **S.Vashakmadze.** // 19th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO19). October 24-27, 2015, Nice, France, Int Journal of Gynec Cancer, October 2015; Vol. 25, Suppl. 2. - P.169.

7. Вашакмадзе С.Л. Результаты консервативной терапии пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией I-II степени (CIN I-II). / Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Алешикова О.И., Пономарева О.И., Кузнецов Ю.В., **Вашакмадзе С.Л.** // Журнал Акушерство и гинекология. 2015. - №12. - С.103-109.

8. Патент 2583144 РФ, МПК<sup>51</sup> А<sup>61</sup> М 5/00, А<sup>61</sup> К 31/366, А<sup>61</sup> Р 35/00. Способ лечения рака шейки матки с применением химиоэмболизации маточных

артерий препаратами платины. / Л.А. Ашрафян, О.И. Алешикова, И.Б. Антонова, Н.А. Бабаева, К.Р. Шахбазян, С.Л. Вашакмадзе, Е.В. Герфанова. - № 2015116075/14; заявлено 28.04.2015; опублик. 10.05.2016, Бюл. № 13, 2с.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ИР – индекс резистентности  
КДС – конечная диастолическая скорость  
ЛП – лекарственный патоморфоз  
МА – маточная артерия  
МРТ- магнитно-резонансная томография  
мРШМ – местнораспространённый рак шейки матки  
МСС – максимальная систолическая скорость  
НАХТ – неоадьювантная химиотерапия  
ПСД – потоковая спектральная доплерометрия  
РШМ - рак шейки матки  
СЛТ – сочетанная лучевая терапия  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ХЛЛ – химиолучевая терапия  
ЦДК – цветное доплеровское картирование  
ЭДК – энергетическое доплеровское картирование  
3D – трёхмерная реконструкция