

Министерство образования и науки
Донецкой Народной Республики
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

На правах рукописи

Шкарбун Кирилл Дмитриевич

**УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА
В СТАДИРОВАНИИ РАКА ЯИЧНИКОВ,
КОНТРОЛЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ
НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ**

14.01.12 – онкология

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель –
доктор медицинских наук, доцент
Зубов Александр Демьянович

Экземпляр диссертации идентичен
по содержанию с другими экземплярами,
которые были представлены в диссертационный совет

Ученый секретарь диссертационного совета
Д 01.011.03
Золотухин С.Э.

Донецк – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
РАЗДЕЛ 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА ДИАГНОСТИКИ, СТАДИРОВАНИЯ И КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1. Рак яичников как медико-социальная проблема.....	13
1.2. Комплексная диагностика и стадирование рака яичников.....	15
1.3. Лечение рака яичников. Неoadъювантная химиотерапия, прогнозирование и оценка ее результатов.....	25
РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1. Общая характеристика исследуемой группы.....	35
2.2. Дизайн исследования.....	38
2.3. Методики ультразвуковых исследований.....	41
2.4. Лабораторные методы диагностики.....	46
2.5. Методы статистической обработки полученных результатов.....	46
РАЗДЕЛ 3. РЕЗУЛЬТАТЫ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ДИАГНОСТИКЕ И СТАДИРОВАНИИ РАКА ЯИЧНИКОВ	49
3.1. Характеристика проявлений рака яичников при ультразвуковых исследованиях традиционными способами.....	49
3.2. Оптимизация ультразвукового исследования органов малого таза в стадировании рака яичников.....	59
3.3. Сравнительный анализ эхографических проявлений рака яичников во II и III стадиях.....	70
3.4. Особенности неоваскуляризации и гемодинамики рака яичников по данным доплерографических исследований.....	73

РАЗДЕЛ 4. УЛЬТРАЗВУКОВОЙ МОНИТОРИНГ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА ЯИЧНИКОВ.....	82
4.1. Критерии назначения неoadьювантной химиотерапии и ее результативность у больных раком яичников.....	82
4.2. Ультразвуковые критерии прогнозирования эффективности неoadьювантной химиотерапии до начала лечения.....	86
4.3. Комплексная ультразвуковая оценка результатов 2-6 курсов неoadьювантной химиотерапии	88
4.4. Ультразвуковые критерии эффективности комплексного лечения рака яичников по результатам 5-летнего наблюдения.....	112
РАЗДЕЛ 5. СОПОСТАВЛЕНИЕ ДАННЫХ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ С РЕЗУЛЬТАТАМИ ДРУГИХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЯИЧНИКОВ И КОНТРОЛЯ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ.....	122
5.1. Сопоставление результатов ультразвукового исследования и уровней онкомаркеров до начала и в процессе лечения.....	122
5.2. Сопоставление данных спиральной компьютерной томографии и комплексного ультразвукового исследования.....	129
АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	150
ВЫВОДЫ.....	164
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	165
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	167
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	168

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Актуальность сложной и многоплановой проблемы диагностики и лечения рака яичников обусловлена трудностями ранней диагностики и не всегда удовлетворительными результатами лечения [67, 68, 109, 135]. В Донецком регионе, по данным Республиканского онкологического центра, заболеваемость составляет 16,8, смертность – 11,0 случаев на 100 000 женского населения. В структуре смертности от онкогинекологических заболеваний рак яичников занимает первое место [65]. До 80% больных поступают в специализированные лечебные учреждения с запущенным заболеванием, с наличием инвазий и метастазов [34, 68], в связи с чем актуальным остается вопрос дооперационного стадирования рака яичников для выбора оптимальной лечебной тактики.

В настоящее время для диагностики и стадирования рака яичников разработаны комплексные диагностические схемы, включающие, наряду с определением уровня онкомаркеров, компьютерную, магнитно-резонансную и позитронно-эмиссионную томографию. Однако высокая стоимость ограничивает возможность широкого применения этих высокотехнологичных методов [80]. В то же время эффективность лечения рака яичников непосредственно зависит от полноты диагностических сведений о распространенности заболевания, вовлечении в онкологический процесс других органов малого таза, лимфоузлов, а также наличии отдаленных метастазов. Вышесказанное указывает на целесообразность использования в диагностическом процессе доступных методов, прежде всего, ультразвукового исследования и определения комплекса онкомаркеров Ca-125 и HE 4 [67, 111, 114]. Однако в настоящее время возможности ультразвукового исследования в оценке распространенности злокачественного процесса при раке яичников ограничены, что обусловлено сложностью ультразвуковой визуализации органов и структур малого таза, в связи с чем представляется перспективной разработка новых приемов и способов повышения диагностической ценности метода.

Учитывая важную роль неоангиогенеза в развитии раковой опухоли [23, 45], информативность ультразвукового исследования может быть повышена за счет количественной и качественной оценки васкуляризации опухоли и гемодинамических параметров внутриопухолевого кровотока. Полученные данные могут быть использованы для выбора лечебной тактики, в частности, решения вопроса о проведении неoadъювантной химиотерапии.

До настоящего времени эффективность неoadъювантной химиотерапии оценивалась преимущественно по динамике объема опухоли [34, 154, 156]. Однако объективно выявить увеличение размеров опухоли, как правило, возможно уже при значительном прогрессировании рака яичников, нередко сопряженном с распространением злокачественного процесса на другие органы. В связи с этим прогнозирование и раннее выявление развития резистентности опухоли к проводимой химиотерапии с использованием неинвазивных диагностических методов позволит своевременно внести коррективы в процесс лечения. Учитывая, что прогрессирование опухоли непосредственно зависит от ее кровоснабжения, представляется возможным повышение информативности ультразвуковой визуализации в динамической оценке эффективности лечения за счет использования доплерографических и доплерометрических критериев [80].

Реакция опухоли на проводимую неoadъювантную химиотерапию может свидетельствовать об эффективности последующего лечения рака яичников (оперативного и комплексной медикаментозной терапии), в связи чем актуальным является выявление ультразвуковых предикторов рецидивирования.

Степень разработанности темы

Вопросы первичной диагностики рака яичников, в т.ч. ультразвуковой, широко освещены в профильной литературе. Однако до настоящего времени роль ультразвуковой визуализации сводится преимущественно к скринингу с целью раннего выявления рака яичников [59, 149, 173]; в публикациях практически не представлены аспекты ультразвуковой оценки распространённости злокачественного процесса; большинство авторов [34, 36] отдает предпочтение интраоперационному стадированию рака яичников.

В настоящее время определение опухолевых маркеров в сыворотке крови используется для первичной диагностики заболевания и выявления возможных рецидивов [72, 114], но не нашло применения в динамическом контроле эффективности неoadъювантной химиотерапии. Также не изучено соотношение структурных изменений в опухоли в процессе лечения по данным ультразвукового исследования и уровней онкомаркеров.

На целесообразность выполнения неoadъювантной химиотерапии в ряде клинических ситуаций указывают множество авторов [151, 154]. Однако до настоящего времени отсутствуют конкретизированные показания к проведению неoadъювантной химиотерапии с учетом данных ультразвукового исследования. Также не изучены возможности ультразвукового исследования в контроле эффективности неoadъювантной химиотерапии: в литературе отсутствуют сообщения о динамике ультразвуковых проявлений рака яичников в процессе лечения. Несмотря на широкое использование доплерографии в дифференциальной диагностике добро- и злокачественных опухолей яичников [100, 147], недостаточно освещен вопрос ее возможностей в контроле эффективности неoadъювантной химиотерапии, которому посвящена всего одна работа [13].

Вопросу прогнозирования эффективности лечения рака яичников и оценке возможной химиорезистентности опухоли посвящены многочисленные исследования [43, 95, 118, 141, 151, 154], в которых, однако, не отображена в достаточной мере роль ультразвукового исследования с доплерографическими методами.

Таким образом, вопрос стадирования рака яичников, оценки показаний к неoadъювантной химиотерапии, прогнозирования ее эффективности и контроля результатов лечения остается недостаточно изученным, в связи с чем проблема сохраняет медицинскую и социальную значимость, что и обусловило выбор цели настоящей работы.

Связь работы с научными программами, планами, темами

Работа является фрагментом плановой научно-исследовательской работы кафедр онкологии, онкологии и радиологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького «Разработать методы первично-восстановительной хирургии, комбинированного и комплексного лечения злокачественных опухолей основных локализаций» (№ госрегистрации 0109U008703). Вклад автора в тему заключается в проведении ультразвуковых исследований больным раком яичников.

Цель работы: повысить точность стадирования рака яичников, контроля эффективности лечения и прогнозирования его результатов путем оптимизации ультразвуковых исследований.

Для реализации поставленной цели были сформулированы следующие **задачи:**

1. Повысить точность стадирования рака яичников за счет разработки способов оптимизации ультразвукового исследования органов и тканей малого таза.

2. Оценить возможности ультразвукового исследования в прогнозировании эффективности лечения рака яичников.

3. Определить доплерографические критерии прогрессирования заболевания на основе изучения динамики гемодинамических показателей в процессе неoadьювантной химиотерапии.

4. Провести сравнительный анализ ультразвуковых проявлений рака яичников и уровня онкомаркеров до и в процессе неoadьювантной химиотерапии.

5. Сопоставить чувствительность ультразвукового исследования и рентгеновской компьютерной томографии в выявлении признаков распространения рака яичников.

Объект исследования: рак яичников.

Предмет исследования: ультразвуковые в В-режиме проявления и доплерографические характеристики рака яичников, результаты

морфологических исследований, данные спиральной компьютерной томографии и лабораторные показатели до, в процессе и после лечения.

Научная новизна работы

Научная новизна работы заключается в получении новых научных данных относительно ультразвуковых проявлений в В-режиме и доплерографических режимах рака яичников до и на этапах неoadьювантной химиотерапии. Расширены сведения о возможностях ультразвуковой визуализации в стадировании, определении показаний к неoadьювантному лечению, оценке его результатов и прогнозировании возможных рецидивов. Установлено, что до начала лечения данных ультразвукового исследования в В-режиме и доплерографических режимах недостаточно для прогнозирования эффективности лечения рака яичников. Впервые на основании ультразвукового исследования изучена динамика эхографических проявлений рака яичников, изменения васкуляризации и гемодинамики в опухоли в процессе неoadьювантной химиотерапии. Разработаны и обоснованы новые ультразвуковые критерии эффективности неoadьювантного лечения, выделены прогностические признаки рецидивирования.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработан и клинически обоснован комплексный подход к ультразвуковому исследованию органов и тканей малого таза, включающий, наряду с традиционными методиками, собственные способы оптимизации: трансвагинальное исследование с водным контрастированием прямой кишки (Патент № 74079 Україна, МПК А61В8/08. Спосіб діагностики новоутворень яєчників / Шкарбун К. Д., Шкарбун Л. І.; заявник та патентовласник Донецький національний медичний університет ім. М. Горького. — № у 201206371 ; заявл. 28.05.2012 ; опубл. 10.10.2012, Бюл. №19) и трансректальное исследование с мануальными приемами, которые расширили возможности метода в выявлении распространения злокачественного процесса, что позволило повысить точность стадирования рака яичников на $32,4 \pm 5,7\%$.

Сформулированы рекомендации по использованию данных ультразвуковых исследований в В-режиме и доплерографических режимах в выборе тактики лечения рака яичников, а именно назначении неоадьювантной химиотерапии.

Разработаны ультразвуковые в В-режиме критерии эффективности неоадьювантной химиотерапии, позволившие своевременно установить развитие химиорезистентности опухоли для коррекции лечебной тактики.

Предложены новые доплерографические критерии оценки эффективности неоадьювантной химиотерапии: изменение характера и интенсивности васкуляризации, увеличение плотности цветочных локусов, появление или прогрессирование артериовенозных шунтов.

Разработаны прогностические критерии рецидивирования рака яичников после лечения на основании данных комплексных ультразвуковых исследований после проведенной неоадьювантной химиотерапии.

На основании данных динамической оценки изучена диагностическая ценность уровня онкомаркеров и данных компьютерной томографии для разных анатомических зон в выявлении признаков прогрессирования рака яичников.

Материалы диссертационной работы внедрены в практику отделения ультразвуковой диагностики Диагностической службы КЛПУ «Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение» (акт внедрения от 22.12.2015), КП «Центральная городская клиническая больница №3 г. Донецка» (акт внедрения от 11.01.2016), Республиканского онкологического центра имени профессора Г.В. Бондаря (акт внедрения от 12.03.2015), а также в педагогический процесс кафедры онкологии и радиологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (акт внедрения от 15.01.2016).

Личный вклад соискателя

Диссертация является самостоятельным научным трудом соискателя. Автором под руководством научного руководителя определены цель и задачи исследования, самостоятельно проведен патентный поиск и анализ научной литературы по данной теме. Автором лично проведен сбор, изучение, анализ и обобщение полученных данных. Тематический подбор больных и клиничко-

анамнестические исследования были проведены в отделении Донецкого областного противоопухолевого центра (в настоящее время – Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря) и в городских онкологических диспансерах области; лабораторные исследования – в Центральной научно-исследовательской лаборатории Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького. Автором самостоятельно проведен анализ научной литературы. Автором лично выполнены ультразвуковые в В-режиме и доплерографические исследования у всех больных. В соавторстве с сотрудниками отдела ультразвуковых исследований Диагностической службы Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения (в настоящее время – Донецкого клинического территориального медицинского объединения) разработан способ трансвагинального ультразвукового исследования с водным контрастированием прямой кишки. Автором лично проведено сопоставление данных ультразвукового исследования с результатами компьютерной томографии и уровня онкомаркеров. Соискателем самостоятельно проведен статистический анализ полученных данных, написаны все разделы диссертации, сформулированы ее основные положения, практические рекомендации и выводы. В работах, выполненных в соавторстве, реализованы научные идеи соискателя. В процессе написания работы не использованы идеи и разработки соавторов.

Методология и методы исследования

При проведении работы для характеристики изучаемой группы использовались клинические методы; лабораторные – для оценки уровня онкомаркеров, инструментальные – ультразвуковая диагностика в В-режиме, режимах цветового, энергетического и спектрального доплеровского картирования, спиральная компьютерная томография – для диагностики, стадирования и мониторинга лечения рака яичников; статистические методы – для анализа полученных данных.

Положения, выносимые на защиту

Ультразвуковое исследование как доступный неинвазивный метод, не связанный с лучевой нагрузкой, целесообразно широко использовать в предоперационном стадировании рака яичников, определении показаний к неоадьювантной химиотерапии и циторедуктивной операции.

Возможности ультразвукового исследования в оценке распространенности рака яичников могут быть расширены за счет применения дополнительных диагностических приемов. Комплексное полипозиционное ультразвуковое исследование имеет приоритет перед компьютерной томографией в выявлении и оценке распространения злокачественного процесса на органы малого таза.

Динамическое ультразвуковое исследование в процессе неоадьювантной химиотерапии больных раком яичников позволяет оценить эффективность проводимого лечения и выявить ранние признаки развития химиорезистентности опухоли.

Наиболее ранним признаком прогрессирования рака яичников является усиление кровоснабжения опухоли, проявляющееся в активизации неоангиогенеза и усиления внутриопухолевого кровотока, и, как следствие, высокую диагностическую и прогностическую значимость доплерографических показателей: качественных (перераспределение кровотока в пользу центрального, наличие артериовенозных шунтов) и количественных (плотность цветовых локусов, артериальные скорости и индексы пульсационный и резистентности).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, обусловлена достаточным объемом репрезентативного клинического материала, использованием современных средств и методов исследований в соответствии с поставленными задачами, выбором адекватных методов статистического анализа полученных данных. Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных данных и соответствуют материалу, представленному в публикациях.

Апробация работы состоялась 12.09.16 на межкафедральном заседании кафедры онкологии и кафедры онкологии и радиологии ФИПО Донецкого национального медицинского университета им М. Горького.

Основные результаты диссертационной работы были представлены на: областном дне специалиста ультразвуковой диагностики (Донецк, 2013 г.), заседании Республиканского общества онкологов (Донецк, 2015 г.), заседании Республиканского общества акушеров-гинекологов (Донецк, 2015 г.), Республиканском дне специалиста ультразвуковой диагностики (Донецк, 2016 г.).

Публикации

Результаты диссертационной работы полностью изложены в 20 научных работах, из них 7 статей в изданиях, рекомендованных ВАК ДНР, 1 патент на полезную модель, 11 тезисов в материалах съездов и конференций, 1 журнальная статья.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на русском языке на 187 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 разделов собственных исследований, анализа и обобщения результатов исследований, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 30 таблицами на 16 страницах и 73 рисунками на 29 страницах. Список использованной литературы содержит 175 научных публикаций, из них 113 изложены кириллицей, 62 – латиницей, и занимает 20 страниц.

РАЗДЕЛ 1

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА ДИАГНОСТИКИ, СТАДИРОВАНИЯ
И КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Рак яичников как медико-социальная проблема

Интерес отечественных и зарубежных исследователей к проблеме диагностики и лечения рака яичников (РЯ) объясняется высоким уровнем ростом заболеваемости и смертности от него. РЯ занимает седьмое место (5,3%) среди всех злокачественных опухолей у женщин и третье (24,6%) от числа всех злокачественных новообразований женской половой сферы [21, 31, 68].

В мире ежегодно (по разным данным) регистрируется 165-225 тысяч новых случаев РЯ, более 101-140 тысяч женщин умирают от этого заболевания [1, 59, 88], в России – соответственно 11,7 и 7,3 тыс. [1]. В Донецком регионе ежегодно выявляется порядка 16,8 новых случаев РЯ на 100 000 населения, количество смертей – 261, или 11,0 на 100 000 населения. Вероятность заболеть раком яичников в течение жизни составляет 1,6%, т.е. заболевает каждая 63-я женщина [10, 66, 96]. В России вероятность заболеть раком яичников для новорожденной девочки составляет 1,0%, а вероятность умереть от него – 0,6% [1]. С возрастом заболеваемость увеличивается, достигая максимального значения 37,8: 100 000 в возрасте 65-75 лет [10, 96].

Пик заболеваемости РЯ приходится на период гормональной перестройки, обусловленной менопаузой [14], средний возраст заболевших составляет порядка 58 лет [10, 37]. Наиболее частыми злокачественными новообразованиями яичников являются эпителиальные опухоли – 80-90%. Серозные цистаденокарциномы составляют 40-69,8% всех овариальных раков, муцинозные – 6,6-10%, эндометриоидные карциномы – 6,5-21% [26].

Результаты эпидемиологических исследований за период до 40 лет свидетельствуют о тенденции к росту частоты развития злокачественных

опухолей яичников [46], преимущественно эпителиальных [69, 77, 99]. Согласно статистическим данным, в Европе среднегодовой прирост заболеваемости РЯ варьирует от 0,4% до 1,6% [66]. Прогнозируемый рост онкологической заболеваемости женщин на 20% до 2020 года указывает на актуальность дальнейшего изучения аспектов, связанных с этиологией, патогенезом РЯ и повышением качества лечения таких больных [66].

РЯ характеризуется практически бессимптомным течением на начальных стадиях развития [64, 76]: частота случайных находок РЯ во время профилактического осмотра врача-гинеколога или УЗИ органов брюшной полости при отсутствии каких-либо жалоб составляет 2,6-22,6% случаев [59]. У 65-80% всех заболевших к моменту установления диагноза имеет место широкое метастазирование и процесс классифицируется как III-IV стадия [14, 32, 46, 66, 37]. На долю РЯ I и II стадии приходится только 32-36% вновь выявленных случаев [14, 32, 37, 66].

РЯ занимает первое место в структуре смертности от онкогинекологических заболеваний, и характеризуется более высокой смертностью (48%), чем все другие онкогинекологические заболевания в совокупности [33, 69, 77, 99]. В мире ежегодно умирают от РЯ более 100 000 женщин, что больше, чем от рака шейки матки и эндометрия в совокупности [88]. Летальность больных РЯ на первом году после установления диагноза составляет 35% [16]. По собранным данным популяционных раковых реестров стран Европы, 1-летнее выживание больных РЯ составляет 63%; 3-летнее – 41%; 5-летнее – 26,7-39% [14, 31], а 10-летнее только 4,2% [14, 31,]. Сообщается, что выживаемость коррелирует со стадией РЯ: 5-летняя выживаемость при стадии IA – 90-98%, IB – 62-68%, IC – 50-56%, IIA – 50-60%, IIB-IIIС – 37-42%, IIIA – 40%, IIIB – 20%, IIIC-IV – 5-8%. Несмотря на усилия ведущих ученых и клиницистов, направленные на поиски оптимальных методов лечения РЯ, заметных успехов в улучшении отдаленных результатов лечения за последние два десятилетия, к сожалению, не достигнуто [93, 124, 147].

Гистологическое строение и биологические характеристики злокачественных опухолей яичников весьма разнообразны и значимо влияют на

процессы диагностики и лечения [30, 34]. Большая их часть имеет эпителиальное происхождение [34].

1.2. Комплексная диагностика и стадирование рака яичников

Несмотря на разнообразие применяемых диагностических методов, около 80% больных поступают в специализированные стационары с запущенными стадиями заболевания [60]. Несвоевременность выявления определяется особенностями клинического течения РЯ: отсутствием симптомов заболевания на ранних стадиях, поздним обращением за медицинской помощью, а также отсутствием онкологической настороженности у врачей общей практики, терапевтов, врачей женских консультаций [60, 171]. Также имеет значение ограниченное применение современных диагностических методов (магнитно-резонансная томография (МРТ), цитологическое исследование, определение опухолевых маркеров) для массового скрининга.

Особенностью злокачественного процесса в яичниках, кроме малосимптомности, являются вариабельность клинического течения в сочетании с агрессивностью процесса и коротким периодом удвоения объема опухоли. Также в последнее время было выяснено, что многие случаи серозного РЯ в действительности возникают в маточной трубе, но не обнаруживают себя клинически, пока не распространились на овариальную поверхность, с которой они находятся в близком контакте [147].

В настоящее время используется международный стандарт обследования женщин с целью выявления РЯ, принятый в 1988 г. обществом онкологов-гинекологов (Society of Gynecologic Oncology) и Американской коллегией акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists [166], включающий 3 группы методов первичной диагностики: клинический осмотр, лучевые методы визуализации: УЗИ, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), иммунологические методы (определение уровня опухолевых маркеров (ОМ) в сыворотке крови) [59, 60, 166]. Сочетание методов и

интерпретация данных исследования зависит от возраста и детородной функции женщины.

С помощью трех ведущих методов (клиническое, радиологическое, иммунологическое обследование) возможно за редким исключением диагностировать РЯ [22]. В спорных случаях, когда указанные выше методы исследования не позволяют установить точный диагноз и полученные клиничко-лабораторные данные оказываются недостаточными или противоречивыми, могут быть использованы иные, в т.ч. инвазивные, методы [59].

Согласно рандомизированным исследованиям Американской радиологической диагностической онкологической группы, наибольшую диагностическую ценность в выявлении РЯ имеют УЗИ в соединении с компьютерной томографией (КТ) [87].

По данным других авторов, оптимальным диагностическим комплексом является сочетание физикального (бимануального и ректовагинального исследования), инструментального (УЗИ), и лабораторного (определение опухолевых маркеров) исследований, а для уточнения распространенности процесса следует применять также лапароскопию, КТ и МРТ [33, 164].

Сегодня особенно доступны и информативны УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства и области малого таза, и метод определения в сыворотке крови опухолеассоциированного маркера СА-125 [134, 172].

Лучевые методы исследования (УЗИ, КТ, МРТ) позволяют определить размеры и характер новообразования, соотношение с соседними органами и наличие дополнительных патологических изменений в малом тазу, брюшной полости, лимфатических узлах забрюшинного пространства [27, 59, 103].

К особенностям патогенеза опухоли относят раннее начало метастазирования и его универсальный характер (имплантационный, лимфогенный и гематогенный тип) [21, 25]. Для стадирования РЯ необходима оценка распространенности процесса.

Исследователи подчеркивают важность полного и адекватного стадирования РЯ, однако начальное клиническое определение стадии РЯ часто

таким не является, что может привести к неправильному выбору лечения и, соответственно, к ухудшению прогноза. Дообследование ведет к повышению клинической стадии за счет выявления субклинических метастазов – т.н. эффект Уилла Роджерса [38].

Большинство авторов [34, 38, 132 и др.] указывают, что единственным достоверным методом стадирования РЯ является хирургический, при операции, с биопсией всех подозрительных участков. Характерным для РЯ является распространение по серозным покровам, поэтому актуальным является тщательное исследование брюшины [34]. Заболевание большей частью развивается интраперитонеально, отделившиеся флотирующие опухолевые клетки могут имплантироваться на любом участке брюшины. Типичным также является метастазирование в забрюшинные, парааортальные, тазовые и подвздошные лимфоузлы [34]. Поражение тазовых лимфоузлов наблюдается у 57% больных РЯ во II и 64 – в III стадии [34]. Важным является выявление интрапортальной диссеминации как критерия стадии IIIc [38]. По данным ряда авторов, распространение опухоли по брюшине обнаруживается у 90% погибших от РЯ, метастазы в кости и мозг – у 1%, в печень – у 5-10%, в легкие – у 5%, в лимфоузлы – у 25% [9, 48, 49].

Однако имеются указания, что хирургическим методом невозможно провести всестороннюю оценку метастазирования: только в парааортальной области насчитывается до 120 лимфоузлов, из которых любой имеет риск поражения метастазами, наличие которых может не проявляться изменениями размера и консистенции. Тотальная лимфаденэктомия в ходе циторедуктивной операции приводит к значимому увеличению объема и продолжительности вмешательства, интраоперационной кровопотери, осложняет течение послеоперационного периода, выступает причиной лимфостаза [38]. Также следует учитывать, что хирургическое стадирование с тотальной тазовой и парааортальной лимфаденэктомией – дорогая диагностическая процедура. Вышеперечисленное обуславливает актуальность применения методов лучевой визуализации для выявления возможных метастазов и стадирования РЯ.

Следует также учитывать, что исход РЯ зависит от ранней диагностики, поэтому пролонгация обследования с применением многочисленных методов может привести к ухудшению результатов лечения.

В настоящее время широкое распространение получили иммунометрические системы, предназначенные для определения опухолевых маркеров в сыворотке крови больных. Опухولةассоциированные маркеры – сложные белки, синтезируемые опухолевыми клетками в значительно больших концентрациях, чем нормальными клетками [74]. В качестве серологических тестов используют ОМ, которые накапливаются в повышенных количествах в сыворотке онкологических больных. ОМ используются с целью уточняющей диагностики, мониторинга эффективности лечения, доклинического выявления рецидивов заболевания.

Высококчувствительным лабораторным тестом в диагностике РЯ является определение в сыворотке крови уровня специфичного опухолевого антигена (cancer antigen) СА-125. Уровень СА-125 более 35 МЕ/мл свидетельствует о возможном наличии злокачественной опухоли яичников [59, 28]. При РЯ уровень СА-125 может варьировать от 35 до несколько тысяч МЕ/мл в зависимости от стадии заболевания и гистологической структуры опухоли [59].

Чувствительность диагностики РЯ с использованием опухолевого маркера СА-125 составляет порядка 85-95,5% [11, 28, 110].

Изменение уровня СА-125 у женщин репродуктивного возраста не всегда является патогномоничным для РЯ. Экспрессия этого антигена наблюдается у здоровых женщин, составляя $35,91 \pm 6,25$ МЕ/мл. Повышение СА-125 в пределах 35-150 МЕ/мл описано и при таких заболеваниях, как туберкулез, пневмония, панкреатит, эндометриоз, миома матки, воспалительных и аутоиммунных процессах, а также при менструации и беременности [59, 72], т.е. этот показатель недостаточно специфичен. Кроме того, у 15% больных РЯ опухоль не продуцирует данный маркер, т. е. является маркернегативной, что затрудняет раннюю диагностику. Повышенный уровень маркера в период постменопаузы с

большой вероятностью сопряжен со злокачественными эпителиальными опухолями яичников. У этих женщин рак подтверждается в 90% случаях [59].

Белок-4 эпидермиса человека (HE 4) принадлежит к семейству ингибиторов протеиназ. В норме HE 4 экспрессируется эпителиальными клетками органов репродуктивной системы, верхних дыхательных путей и поджелудочной железы. Повышенная продукция этого белка выявлена при раке яичников и эндометрия, реже — при распространенной форме аденокарциномы легкого. Маркер HE 4 имеет наибольшую чувствительность на ранних стадиях РЯ – 67%, специфичность – 96 [11, 59, 73].

Комбинация нескольких маркеров – новая парадигма для увеличения чувствительности и специфичности диагностических тестов. Сообщается, что при изучении комбинации СА-125 и HE 4 можно с максимальной точностью определить вероятность наличия РЯ, дифференцировать доброкачественную опухоль от злокачественной с чувствительностью 76,4% и специфичностью 95% (для СА-125 – 43,3% [73]).

Moore R.G. и соавт. [217, 218] предложили модель подсчета степени вероятности РЯ – ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) у женщин с объемными образованиями яичников в зависимости от значений концентраций СА-125 и HE4 в сыворотке крови и репродуктивного статуса, которая позволяет выделить группы низкого и высокого риска в отношении РЯ. Однако, по мнению других исследователей, использование одного лишь СА-125 в диагностике РЯ у женщин после менопаузы является более информативным, чем использование комбинации HE4 и СА-125 [59].

Для объективизации результатов исследования уровня ОМ некоторые авторы [72, 73] предлагают использовать не абсолютные значения, а отношение показателя к его дискриминационному уровню, т. е. допускаемой верхней границы концентраций этого белка у здоровых лиц.

Исследователи предлагают различные диагностические схемы, включающие, наряду с определением ОМ, другие методы исследования, чаще всего – УЗИ [173, 175].

Ультразвуковое исследование является ведущим методом диагностики новообразований в малом тазу [19, 59]. Этот метод обладает высокой разрешающей способностью и позволяет установить локализацию, размеры и характер новообразования.

Анализ использования УЗИ в диагностике РЯ подтвердил высокую диагностическую эффективность метода, которая составила 85-94% [5, 59]. В то же время УЗИ даёт и ложнопозитивные (27%), и ложнонегативные результаты (9%) [20, 146, 165].

Тем не менее, в течение нескольких десятилетий УЗИ с успехом применяется для дифференциации опухолей матки и придатков. Сопоставление данных эхографии и морфологического исследования свидетельствует о высокой точности выявления опухолевидных образований яичников и определения их внутренней структуры. Доказано, что УЗИ должно быть скрининговым методом для выявления объёмных образований яичников и обязательным этапом алгоритма обследования больных с объёмными новообразованиями внутренних половых органов. При этом сочетанное использование трансабдоминального и трансвагинального датчиков значительно повышает качество диагностики [165].

УЗИ позволяет предположительно дифференцировать опухоли яичников по строению, оценивать соотношение кистозных и солидных структур. При опухолях больших размеров целесообразнее проводить построение трехмерных изображений при трансабдоминальном исследовании [89]. По структуре опухоли могут быть одно- и многокамерными, гладкостенными или с папиллярными разрастаниями. Мультипланарная реконструкция и поверхностный режим обработки изображения помогают оценить толщину внутриопухолевых перегородок и облегчают поиск папиллярного компонента опухоли [14].

В литературе приводятся эхографические признаки РЯ: многокамерное (однокамерное) образование, контуры неровные (ровные), нечеткие (четкие), строение кистозное, кистозно-солидное, солидное, множественные перегородки различной толщины с фрагментарными утолщениями, пристеночные разрастания,

наличие жидкости в позадиматочном пространстве, раннее возникновение асцита, богатая васкуляризация солидного компонента, перегородок и капсулы [53, 86].

Из приведенных ультразвуковых признаков следует, что РЯ – полиморфные образования, которые могут иметь и вид фолликулярной кисты, и неоднородную структуру, включающую всевозможные компоненты. Тем не менее, следует отметить, что до настоящего времени нет четких эхографических признаков РЯ, особенно на ранних стадиях развития заболевания. Перечисленные эхографические симптомы соответствуют поздним стадиям, когда прогноз для жизни больной, как правило, неблагоприятный [53, 86]. Большое значение в постановке диагноза и определении стадии распространения патологического процесса авторы придают выявлению метастазов, увеличенных лимфоузлов, установлению связи опухоли с соседними органами и наличию асцита [86, 129].

В настоящее время предложен ряд подходов к оптимизации ультразвуковой диагностики РЯ [59]. Структурная оценка патологических изменений при помощи трехмерной эхографии в 58% случаев привнесла дополнительную информацию к уже полученной при двухмерном исследовании и повысила точность УЗИ в диагностике опухолей яичников. Внедрение трехмерных технологий позволило приблизиться к стандартизации подхода в исследовании опухолей яичников и создать систему балльной оценки, которая продолжает совершенствоваться [168]. Предложены различные количественные шкалы и оценочные системы, позволяющие минимизировать субъективный фактор в интерпретации данных УЗИ, объективно оценить и выразить в цифровом виде наличие признаков РЯ, в т.ч. с учетом менопаузального статуса женщины [149, 163, 165, 173, 175].

Также предложены такие способы УЗИ малого таза, как трансвагинальная эхография с применением акустических излучателей, эндоультразвуковое исследование при лапароскопии, УЗИ с трехмерным изображением с 3D-реконструкцией и с трехмерной ангиографией [56].

Многочисленные работы посвящены применению доплерографии, с помощью которой возможно предположить доброкачественный или злокачественный характер опухолей яичников [7, 18, 127, 155, 167, 170].

Методики цветового (ЦДК) и энергетического (ЭДК) доплеровского картирования, импульсной доплерографии и трехмерной эхографии внесли свой вклад в повышении специфичности метода [104]. Указывается, что доплерографические методы являются простыми, доступными, высокоинформативными, позволяющими провести дифференциальную диагностику опухолей и опухолевидных образований яичников, а также различных видов онкопатологии матки [5].

УЗИ в В-режиме в сочетании с ЦДК и ЭДК предоставляет возможность оценки внутриопухолевых сосудов и характера кровотока в них, неинвазивно оценивать и дифференцировать опухоли по локализации и количеству сосудов, являющемуся своеобразной мерой оценки злокачественности новообразований яичников [23, 103, 100]. Известно, что васкуляризация злокачественных опухолей имеет ряд особенностей. Активный внутриопухолевый неоангиогенез определяется ангиогенными факторами опухолевых клеток [6, 23, 45]. В итоге в злокачественных опухолях определяется дезорганизованное сосудистое дерево с наличием артериовенозных шунтов, характеризующееся высокими пиковыми скоростями и низкими индексами сопротивления [17, 23, 29, 81, 104]. 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 цветовых локусов в опухоли (в целом) как критерий эффективности НАХТ [13]. Однако данный показатель не учитывает размеров опухоли, что не позволяет его применять как универсальный критерий.

Сообщается, что кровоток выявляется в 23-47% случаев при доброкачественных и в 95-98% случаев при злокачественных опухолях яичников [5, 18, 113], в т.ч. артериальный соответственно в 69% и 100%, венозный – в 54 и 73% случаев [91]. Применение ЭДК увеличивает частоту визуализации сосудов преимущественно за счет венозных [61].

Данные об информативности пороговых значений индексов при проведении дифференциального диагноза доброкачественного и злокачественного новообразования остаются противоречивыми. Большая группа исследователей [134, 142, 175 и др.] склоняется к тому, что только комплексное использование анамнестических данных, различных ультразвуковых методов, а также биохимических онкомаркеров и маркеров ангиогенеза приводит к реальному повышению точности диагностики. Тем не менее, исследование кровотока в сосудах новообразований имеет свои характерные особенности, что позволяет считать метод ЦДК важным в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей [7].

Рентгеновская компьютерная томография также широко используется в онкогинекологии, однако она не является первичным методом для ранней диагностики РЯ [147]. Шаговая КТ должна выполняться при толщине среза 10 мм и более, спиральная КТ (СКТ) – при толщине среза 5 мм [141].

Точность диагноза РЯ при КТ составляет порядка 92,3%, чувствительность метода составляет 70-91%, специфичность – 83% [147]. КТ позволяет визуализировать первичную опухоль, инфильтрацию параметрия и инвазию в соседние органы и ткани, а также диагностировать регионарные и отдаленные метастазы. Характерными признаками опухолевого роста являются: увеличение размеров пораженного органа, бугристый контур образования, часто двусторонний процесс, кистозно-солидная структура, неравномерная толщина стенок и перегородок, рано возникающий асцит, метастазы, выраженный кровоток в стенках, и соответственно интенсивное накопление контрастного вещества в перегородках [93]. Недостатками КТ являются высокий риск появления побочных эффектов в связи с использованием йод-содержащего контраста и ионизирующего излучения, что особенно нежелательно у женщин в пременопаузе и не подходит для скрининговых программ при потребности повторных исследований [147].

МРТ играет важную роль в определении стадии опухоли матки и придатков. МРТ должна выполняться при толщине среза 10 мм и более [8, 80]. Основными

преимуществами МРТ в диагностике РЯ, помимо отсутствия ионизирующего излучения, являются: высокое естественное тканевое контрастирование, свободный выбор плоскости исследования, способности визуализировать весь таз в целом и эффективно отображать большинство анатомических структур и пространств, которые могут быть вовлечены в опухолевый процесс [15]. С другой стороны, высокая стоимость и ограниченная доступность метода обуславливают необходимость точного определения его диагностических возможностей для правильного выбора показаний к проведению МРТ [8, 37, 67, 93].

Чувствительность МРТ в выявлении РЯ не превышает чувствительности КТ и составляет 88% [57]. РЯ при МРТ может иметь абсолютно разную картину – кистозную, солидную или комбинацию кист и солидной ткани. МРТ предпочтительна для оценки степени распространенности опухолевого процесса и инвазии опухоли в прилежащие ткани, выявлении асцита, инфильтрации жировой клетчатки таза, прорастания соседних органов [9], что имеет большое значение в определении дальнейшей тактики лечения.

Сравнение результатов МРТ с результатами УЗИ для диагностики опухолей и опухолевидных образований внутренних половых органов показало, что МРТ повышает точность диагноза до 97-98% [79].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) позволяет оценивать метаболические свойства ткани, что дает дополнительную информацию о биологической активности РЯ и может помочь в определении агрессивности опухоли и в оценке её ответа на проводимую терапию. Недостатки ПЭТ в сравнении с УЗИ связаны с высокой стоимостью исследования, недостаточной распространенностью данного метода, использованием ионизирующего излучения [147]. Возможности ПЭТ также ограничены в дифференциальной диагностике РЯ и доброкачественной опухоли с воспалительным компонентом [44, 93, 147].

Использование МРТ и/или ПЭТ после УЗИ достоверно повышает точность диагностики РЯ. При совместном использовании всех трех методов чувствительность составляет 58-93%, специфичность – 80-82% [44, 93, 147].

Важным методом диагностики новообразований яичников является лапароскопия, которая позволяет провести ревизию органов брюшной полости, малого таза, висцеральной и париетальной брюшины, забрюшинных лимфатических узлов, взять смывы или эвакуировать свободную жидкость для цитологического исследования, при необходимости выполнить множественные биопсии париетальной брюшины, лимфатических узлов, большого сальника и, наконец, выполнить биопсию опухоли или овариэктомия со срочным гистологическим исследованием [59].

1.3. Лечение рака яичников. Неoadьювантная химиотерапия, прогнозирование и оценка ее результатов

Сложности в лечении РЯ обусловлены многообразием гистологических форм, разными потенциальными возможностями злокачественного превращения и рецидивирования, неодинаковой чувствительностью злокачественных новообразований к лучевым воздействиям и антибластомным химиопрепаратам [38, 65, 67, 99].

Для лечения больных РЯ используют три вида воздействий в различных сочетаниях: хирургическое вмешательство, химиотерапию в сочетании с гормонотерапией и лучевую терапию (применяют ограниченно) [12, 14, 31].

Комплексное лечение РЯ включает комбинацию хирургического и химиотерапевтического компонентов. Однако последовательность их применения до настоящего времени остается дискуссионным вопросом.

Вариант, предполагающий проведение первичной циторедуктивной операции (удаление максимально возможного объема опухоли), и далее адьювантная химиотерапия. Преимуществами такой последовательности являются уменьшение массы опухоли, повышение эффективности химиотерапии,

снижение иммуносупрессии и опухолевой интоксикации. В то же время при данном подходе отмечается увеличение частоты интра- и послеоперационных осложнений, летальности в группах риска [122].

Другим подходом является проведение предоперационной (неoadьювантной) химиотерапии (НАХТ), которая позволяет сократить размеры опухоли, а также помогает определить чувствительность опухоли к химическому воздействию [12, 14, 31, 58, 67]. Такое лечение целесообразно при распространенном злокачественном процессе, когда успешную циторедуктивную операцию осуществить невозможно [12, 14, 31, 34]. Также такой подход используется при относительных противопоказаниях к оперативному лечению: возраст, сопутствующие заболевания, плевральный или перикардальный выпот. Сообщается, что хороший клинический ответ после 2-4 циклов позволяет успешно выполнить циторедуктивную операцию с небольшим риском осложнений [34].

Достоинствами данного подхода являются замедление темпов накопления асцита и плеврита, увеличение резектабельности опухоли за счет ее редукции, повышение абластичности хирургического вмешательства вследствие элиминации субклинических очагов, улучшение субъективного статуса и качества жизни, а также возможность проведения органосохраняющей операции [122, 141]. Указывается, что НАХТ, не оказывая существенного влияния на количество рецидивов [34], значимо пролонгирует безрецидивный период [80].

Лечение больных злокачественными опухолями яичников III-IV стадии начинается практически всегда с НАХТ [24, 58]. Первый курс НАХТ при комплексном лечении больных РЯ III-IV стадии проводят в максимальном объеме с введением препаратов в максимальных дозах, последующие – в оптимальных дозах с интервалами в 1,5-2 мес. Оптимальная доза препарата составляет 25-30% от предлагаемой для первого курса, лечение продолжают до значительного уменьшения количества опухолевых масс и появления подвижности образования. После этого решают вопрос об операции. При этом в большем проценте случаев

удаётся произвести после НАХТ более рациональные операции, а также избежать многих осложнений как во время операции, так и после неё [12, 65].

Увеличивать интервалы между курсами можно только при развитии осложнений [78]. Указывается, что при назначении каждого курса следует учитывать гистологический тип опухоли и эффективность предыдущих [12], однако критерии оценки таковой эффективности до настоящего времени не систематизированы.

В ряде литературных источников приводятся схемы проведения лечения больных злокачественными эпителиальными опухолями яичников [4, 42, 169]. При диссеминированном РЯ в качестве первой линии НАХТ предполагается проведение платин-содержащей схемы. При достижении объективного лечебного эффекта (полная регрессия, частичная регрессия) проводится не менее 6-8 циклов. В случае резистентности (прогрессирование процесса в течение 4 мес. во время или после окончания первой линии) больным может быть предложена коррекция НАХТ препаратами второй линии [16, 48, 98, 133, 139, 169].

Однако критерии оценки эффективности НАХТ до настоящего времени остаются субъективными. Большинство авторов традиционно являются сторонниками ревизионной лапаротомии [38, 42]. Недостаточно освещена роль лабораторных исследований и методов лучевой визуализации в оценке реакции опухоли на НАХТ.

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 степени химиорезистентности опухоли и прогнозирование клинического течения болезни [95].

Частота рецидивов после комбинированного лечения достигает 40% от числа леченных впервые [82], при распространенных формах – до 96% в сроки 0,5-3 года. Рецидивы РЯ наступают, как правило, в течение первых 18 месяцев после первичного лечения. Диагностика рецидивов РЯ достаточно сложна,

поскольку, как и первичный рак, начало прогрессирования протекает практически бессимптомно. Клинические проявления рецидива чаще всего выявляются при уже далеко зашедшем опухолевом процессе. Наиболее частым вариантом развития заболевания при рецидиве РЯ является прогрессирование злокачественного процесса с развитием кишечной непроходимости, кахексии и смерти [34, 51].

Прогнозирование эффективности лечения РЯ и риска развития рецидива представляет практический интерес для дифференцированного выбора тактики ведения больных. Этому вопросу посвящены многочисленные исследования [34, 47, 122, 141 и др.].

Для своевременной диагностики рецидивов важное значение имеют сведения о характере первичного лечения (операционные находки, гистоструктура опухоли, режим, переносимость и эффективность химиотерапии и т.д.) [49]. Чаще рецидивируют и метастазируют опухоли солидного и папиллярного строения [12]. Благоприятными факторами являются высокая степень дифференцировки, отсутствие плотных сращений опухоли с окружающими тканями, более низкая стадия, отсутствие асцита и разрыва опухоли [38]. Имеются сообщения о лабораторных прогностических критериях результатов лечения, в частности, уровней глутатиона и глутатион-S-трансферазы [95], содержание 369 miRNAs в биоптатах из опухоли [141].

Сведения о роли УЗИ в прогнозировании эффективности лечения и риска рецидивирования единичны и разрознены [58]. Указывается, что УЗИ даёт возможность уточнить локализацию процесса, что может быть использовано при составлении рационального плана лечения, а также выявить отдельные опухолевые узлы [12]. Сообщается, что выживаемость при III стадии зависит от объема злокачественной ткани, которую не удалось удалить во время операции (остаточной опухоли) [34].

Своевременное лечение рецидивов заболевания (начатое до их клинического проявления) увеличивает продолжительность жизни больных в 3-4 раза [28, 59], что обуславливает актуальность раннего выявления рецидивов.

Контроль лечения РЯ (включающего НАХТ, оперативное лечение, последующую терапию) активно обсуждается в профильной литературе. Многочисленные данные разнообразны, иногда даже противоречивы [80, 85, 88, 126]. Вопросы комплексного подхода к мониторингу РЯ с использованием визуализационных и лабораторных методов после лечения изучены недостаточно. В литературе такие сообщения единичны [68, 75, 83]. В частности, предлагается использовать алгоритм оценки эффективности с учетом данных маркера СА-125, УЗИ, МРТ и КТ.

Международный противораковый союз (International Union Against Cancer) и ВОЗ (World Health Organization) в 1994 г. разработали унифицированные критерии оценки ответа на лечение и определения прогрессии солидных опухолей – RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) [80]. Данная система периодически пересматривается и обновляется, в 2009 г. принята действующая версия RECIST 1.1. Эти критерии признаны и используются онкологами всего мира. Согласно критериям RECIST, реакция опухоли на лечение определяется как: полный, частичный ответ, стабилизация и прогрессирование болезни.

Однако контролю эффективности НАХТ при РЯ посвящены только разрозненные исследования, не охватывающие проблемы в целом [39, 71]. Для оценки достаточности НАХТ и/или ее коррекции могут быть использованы общепринятые принципы динамического контроля, но критерии эффективности требуют уточнения и систематизации.

По данным ряда авторов, динамика показателей опухолевых маркеров во время лечения является наиболее точным методом, используемым для оценки эффективности терапии [71]. Динамика уровня СА-125 является важным критерием эффективности противоопухолевой терапии.

Для оценки эффективности химиотерапии необходимо исследовать уровень СА-125 в крови перед началом каждого курса лечения, а после его завершения с периодичностью 1-2 мес. При эффективном лечении уровень в крови СА-125 снижался или становился нормальным – 35 Ед/мл и ниже [11, 52, 110]. Уменьшение величины СА 125 на 50-75% и более от первоначальных цифр после

НАХТ считают признаком высокой эффективности лечения, менее чем на 50% – как менее благоприятный фактор [80].

Важным достоинством СА-125 является его способность отражать субклиническое течение заболевания, когда при появлении рецидива наблюдается рост маркера в пределах нормального диапазона концентраций (ниже дискриминационной 35 МЕ/мл). Не вызывает сомнения целесообразность серийного определения СА-125 в сыворотке крови для оценки эффективности лечения заболевания, однако мнения относительно значимости СА-125 в плане раннего распознавания рецидивов носят противоречивый характер [28].

Для определения ответа опухоли на воздействие цитостатического агента в 1996 г. Rustin предложил алгоритм, получивший название “критерии Rustin”, согласно которому уменьшение уровня СА-125 после двух курсов НАХТ на 25% и после трех курсов на 50% свидетельствует о высокой эффективности лечения [80]. Более чем в 90% случаев изменение уровня СА-125 коррелирует с прогрессированием или регрессом заболевания [34]. Однако до настоящего времени международными стандартами повышение уровня СА-125 официально не признано критерием рецидива [34].

Сообщается, что у 85% пациенток после снижения уровня СА-125 в процессе лечения (после выполненной операции) в последующем рецидив был выявлен по повышению данного онкомаркера [34]. Однако следует учитывать, что повышение уровня СА-125 может быть обусловлено другими патологическими процессами, в частности, поражением гепатоцитов или хроническим перитонитом, что детерминирует риск ложноположительных результатов [34].

С другой стороны, имеются сообщения о высоком риске ложноотрицательных результатов в отношении рецидивирования РЯ. Так, указывается, что опухоль объемом менее 2 см³ редко вызывает повышение уровня СА-125, и более чем у 50% пациентов с рецидивом заболевания оценка уровня СА-125 не выявляет повышения данного показателя [34]. При размерах опухоли

более 2 см³ ложноотрицательные результаты уровня СА-125 имеют место более чем в 1/3 случаев [34, 73].

Дискутабельна в настоящее время и степень повышения уровня маркера как единственный критерий прогрессии РЯ у пациенток без выявления опухолевых очагов [80]. По некоторым данным, РЯ является единственным опухолевым заболеванием, для которого признана возможность использования опухолевых маркеров как монометода для оценки ответа опухоли на лечение и констатации прогрессирования заболевания [3, 80]. Другие исследователи указывают, что при повышении уровня СА-125 с последующей стабилизацией, особенно если таковое не превышает 100 Ед, а клинические признаки отсутствуют, пациенткам рекомендовано наблюдение до подтверждения рецидива либо изменения уровня СА-125 [34]. Тем не менее, сообщается, что практически у всех больных с повышенным содержанием СА-125, определяют рецидивы в последующие 4-6 месяцев. Международная гинекологическая группа (Gynecologic Cancer Inter-group – GCIG), выработала критерии определения маркерных рецидивов на основании измерения уровня СА-125 [80].

Маркер НЕ 4 одобрен как биомаркер для контроля появления рецидива [11, 73], однако его динамика в процессе НАХТ практически не отражена в профильной литературе. Имеются единичные упоминания о целесообразности использования для мониторинга результатов лечения комплексной оценки СА 125 и НЕ 4, однако указывается, что изменение этих онкомаркеров могут быть как однонаправленными, так и разнонаправленными, причем более чувствительным показателем может выступать как СА 125, так и НЕ 4 [73].

В настоящее время УЗИ широко используется для диагностики и стадирования РЯ, однако его возможности в динамическом контроле лечения и прогнозировании рецидивирования недостаточно изучены. УЗИ входит в общепринятые схемы комплексного мониторинга лечения пациенток с распространённым РЯ [95]. Так, основу классификации RECIS составляет определение размера опухоли с помощью методов лучевой диагностики, приоритет которых неоднозначно трактуется разными исследованиями. Так, в

Европе, США и Японии для измерения объема опухоли используются только КТ и МРТ, при необходимости – ПЭТ-КТ. КТ и МРТ-признаками результативности лечения считают уменьшение размеров, снижение гетерогенности опухоли и ослабление МР-сигнала, уменьшение инфильтрации тканей малого таза, исчезновение асцита, нормализацию размеров забрюшинных лимфоузлов [52, 70].

В России в силу экономических причин не все медицинские учреждения имеют возможность рутинного применения этих высокотехнологичных методов, в связи с чем предлагается широкое использование УЗИ для мониторинга лечения [80]. Включение УЗИ в программу мониторинга позволяет оценивать опухолевый регресс и корректно планировать этапы комплексного лечения при распространённом раке яичников [13]. Чувствительность трансабдоминальной эхографии составила 76%, специфичность – 83%, трансвагинальной эхографии – соответственно 82 и 84% [112].

При эффективности проводимого лечения отмечены уменьшение размеров опухолевых очагов, изменение их рисунка в сторону гомогенности с преобладанием кистозного компонента, повышение эхогенности опухоли, динамика её контуров – от размытых к чётким, изменение взаимоотношения с маткой (от конгломерата к чёткому разграничению), регресс забрюшинных лимфатических узлов, висцеральных метастазов, уменьшение или исчезновение асцита. Положительная эхографическая динамика коррелировала с системным регрессом опухоли, подтверждённым данными лапароскопии и исследования лекарственного патоморфоза опухоли [13, 86, 129].

Исследования, освещающие изменения гемодинамических показателей в сосудах опухоли при лечении, в настоящее время представлены единичными публикациями. Так, в исследованиях А.Ф. Цыб и соавт. [13] в качестве критерия эффективности НАХТ предложен симптомокомплекс, основным компонентом которого является васкуляризация опухоли. Отмечено, что снижение васкуляризации указывает на регресс опухоли или стабилизацию процесса. Однако используемые автором показатели, в частности, количество цветковых локусов в опухоли – являются абсолютными, не соотнесены с размерами очага,

что ограничивает их сопоставимость в клинических исследованиях. До настоящего времени изменения васкуляризации по данным доплерографии не используются в качестве прогностических критериев рецидивирования РЯ.

В этой связи актуальным является определение критериев комплексной оценки эффективности лечения РЯ по данным не только общепринятых методов исследования, но и уровней ОМ и показателей гемодинамики в сосудах опухоли, получаемых при доплеровской эхографии.

Анализ литературных данных позволил прийти к следующим заключениям. Интерес к проблеме диагностики и лечения РЯ обусловлен высокими уровнями заболеваемости и смертности. Особенностью РЯ являются: малосимптомность, вариабельность клинического течения, агрессивность процесса с коротким периодом удвоения опухоли, раннее начало и высокий уровень метастазирования, что обуславливает частое выявление опухолей РЯ на поздних стадиях заболевания.

Международный стандарт обследования женщин с целью выявления РЯ включает 3 группы методов первичной диагностики: клинический осмотр, иммунологические и методы лучевой визуализации. Актуальным остается вопрос стадирования РЯ. Большинство авторов склоняются к безусловному приоритету хирургического стадирования с тотальной тазовой и парааортальной лимфаденэктомией, которое, однако, является сложным и высокотравматичным, что обуславливает актуальность применения средств лучевой визуализации для стадирования РЯ. Наиболее достоверными методиками в выявлении и стадировании РЯ признаются СКТ и МРТ, но высокая стоимость исследования и дефицит оборудования не позволяют их использовать достаточно широко. Метод УЗИ является значительно более доступным, что указывает на перспективы его применения в диагностике и стадировании РЯ.

НАХТ широко используется в лечении больных РЯ, ее преимущества при значительных размерах опухоли, метастазировании, наличии противопоказаний к первичной циторедуктивной операции широко отображены в литературе. Однако до настоящего времени отсутствуют четкие показания к НАХТ с использованием

данных УЗИ. Контролю эффективности НАХТ посвящены только разрозненные исследования, не отражающие проблемы в целом. Исследования, освещающие изменения в гемодинамических показателях в сосудах опухоли при лечении, представлены единичными публикациями; изменения васкуляризации по данным доплерографии 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.

Материалы раздела отображены в публикации:

Шкарбун, К. Д. Рак яичников: современные лабораторные и лучевые методы диагностики и оценки эффективности лечения [Текст] / К. Д. Шкарбун // Новообразование. – 2013. – № 1 (11). – С.21–27.

РАЗДЕЛ 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика исследуемой группы

В исследование вошло 103 женщины, проходивших в период 2007-2014 гг. обследование и лечение по поводу РЯ в Донецком областном противоопухолевом центре в отделениях: химиотерапии № 1, химиотерапии № 2, гинекологическом, а также в городских онкологических диспансерах области. Критерием включения в исследуемую группу было наличие РЯ в II-III стадии, установленного на основании комплексного обследования больных: лабораторные, лучевые (УЗИ, СКТ), инструментальные (колоно- и/или ирригоскопию) методы исследования и верифицированного морфологически. Критериями исключения из исследования были: изменение стадии РЯ на основании данных, полученных при углубленном обследовании либо оперативном лечении, на I либо IV стадию: из 103 пациенток у 11 диагноз был изменен на РЯ в I либо IV стадии, больные исключены из дальнейшего анализа. В 6 случаях при дообследовании либо при оперативном лечении установлена доброкачественная природа новообразования (у 4 пациенток), либо злокачественные опухоли кишечника и матки (по одному наблюдению), эти больные также исключены из дальнейшего анализа.

Таким образом, всего количество пациенток изучаемой группы составило 86, из них 20 (23,3%) с РЯ во II, 66 (76,7%) – в III клинической стадии.

Возраст пациенток варьировал от 24 до 74 полных лет и в среднем составил $50,3 \pm 11,9$ лет. Распределение больных по возрасту отображено на рис. 2.1. Как показал анализ, максимум – 27 (31,4%) пациенток – приходился на возраст 51-60 лет, а подавляющее большинство больных – 52 (60,5%) находились в возрастном интервале 41-60 лет, т.е. в период гормональной перестройки организма.

Стадирование РЯ осуществлялось на основании данных клинических и лучевых исследований согласно классификации FIGO [34].

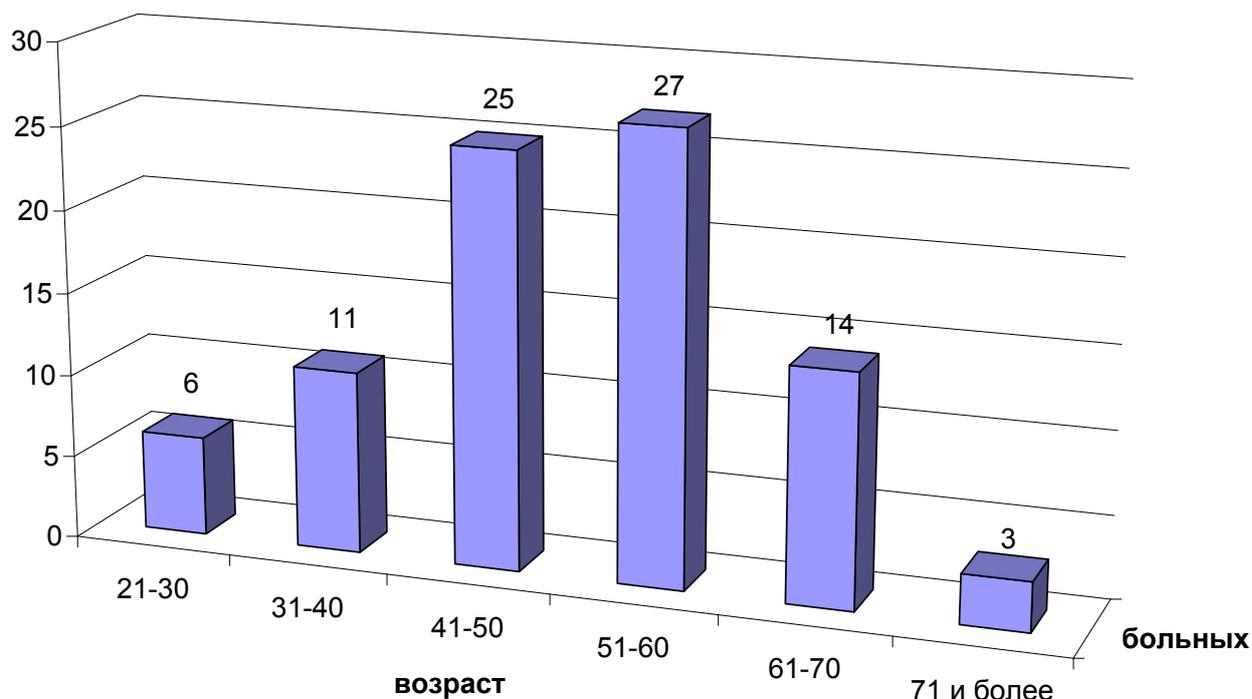


Рисунок 2.1. Распределение больных изучаемой группы по возрасту

Окончательное стадирование производилось интраоперационно. В исследование вошли женщины как с сохраненным менструальным циклом (МЦ), так и в пре- и постменопаузе (табл. 2.1).

Таблица 2.1

Распределение женщин по стадии РЯ и гормональному фону

Стадия заболевания	Гормональный фон					
	сохраненный МЦ		пре- и постменопауза		всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
II	7	8,1	13	15,1	20	23,3
III	22	25,6	44	51,2	66	76,7
Всего	29	33,7	57	66,3	86	100,0

В 81 (94,2%) случае имела место односторонняя локализация опухоли – 38 (44,2%) справа, 43 (50,0%) – слева; у 5 (5,8%) больных определялись

двусторонние опухоли. Таким образом, общее количество изученных опухолей составило 91.

Морфологическая верификация диагнозов была проведена всем женщинам до начала лечения: цитологическое исследование асцитической жидкости брюшной полости и малого таза в 55 (64,0%) случаях, биопсия опухоли трансвагинальным доступом – 23 (26,7%), лапароскопическая биопсия – 8 (9,3%). Результаты были дополнены данными гистологического исследования полученными при оперативном лечении. Гистологическая характеристика опухолей отображена в табл. 2.2.

Таблица 2.2

Распределение рака яичников по гистологической структуре

Гистологический тип опухоли	II стадия		III стадия		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Серозные	11	45,8	38	56,7	49	53,8
Муцинозные	6	25,0	11	16,4	17	18,7
Эндометриоидные	4	16,7	8	11,9	12	13,2
Мезонефроидные (светлоклеточные)	2	8,3	6	9,0	8	8,8
Недифференцированные	1	4,2	3	4,5	4	4,4
Смешанные эпителиальные	—	—	1	1,5	1	1,1
Всего	24	100,0	67	100,0	91	100,0

Распределение опухолей (включая РЯ двусторонней локализации) по гистологическому типу было неоднородным: преобладали серозные эпителиальные опухоли – 49 (53,8%), несколько реже наблюдали муцинозные – 17 (18,7%), эндометриоидные – 12 (13,2%), и мезонефроидные – 8 (8,8%), в единичных случаях недифференцированные – 4 (4,4%), смешанные эпителиальные опухоли – 1 наблюдение (табл. 2.2, рис. 2.2).

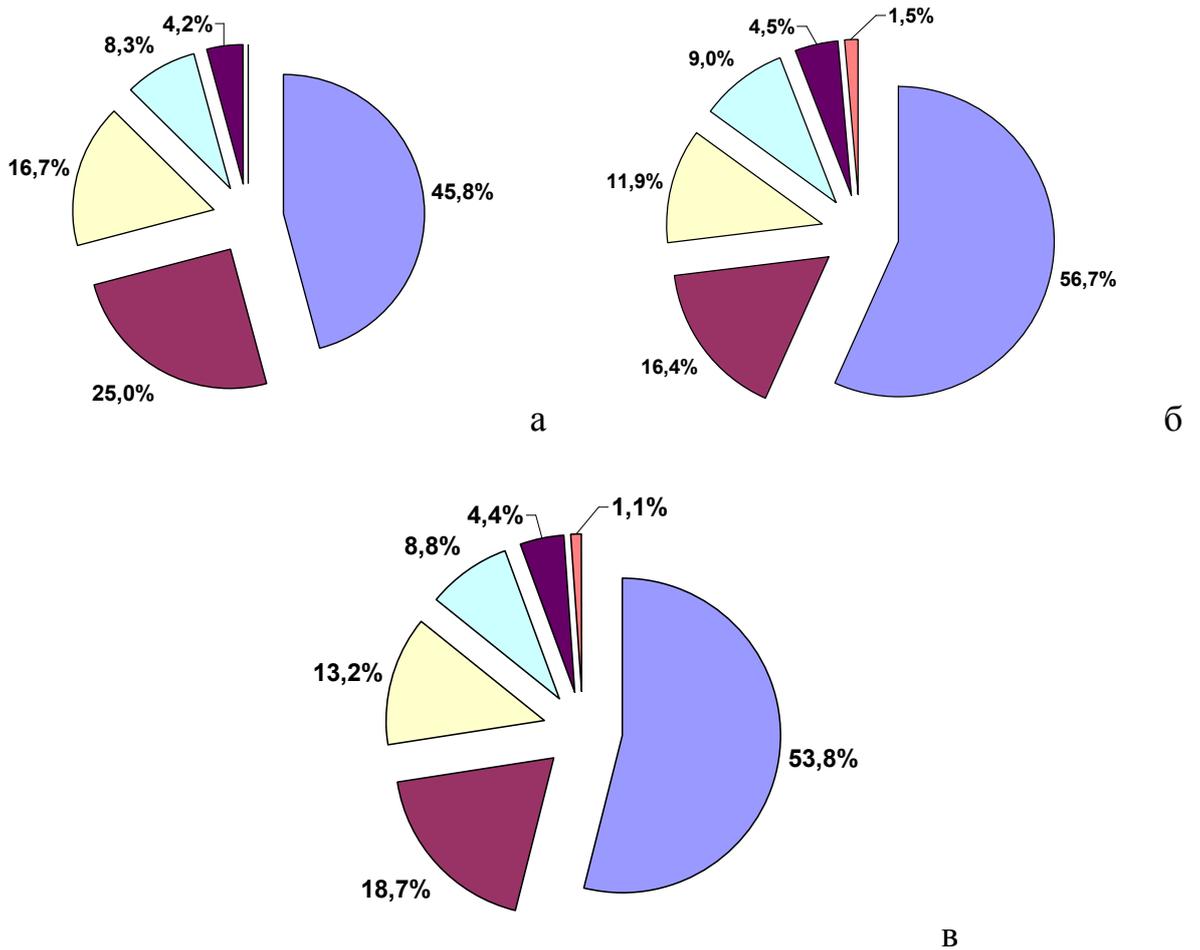


Рисунок 2.2. Распределение опухолей по гистологической структуре в зависимости от стадии РЯ: а – II стадия, б – III стадия, в – всего:

- | | |
|------------------------|------------------------------------|
| ■ Серозные | ■ Муцинозные |
| ■ Эндометриоидные | ■ Мезонефроидные (светлоклеточные) |
| ■ Недифференцированные | ■ Смешанные эпителиальные |

Таким образом, вне зависимости от стадии заболевания среди опухолей в распределении по гистологической структуре преобладали серозные опухоли.

2.2. Дизайн исследования

Всем больным, включенным в исследование, на дооперационном этапе проводилось комплексное обследование, включающее гинекологический осмотр (бимануальное и ректовагинальное исследования), трансабдоминальное УЗИ и

ТВУЗИ органов малого таза по общепринятым методикам, определение опухолеассоциированных антигенов СА-125 и НЕ 4 в сыворотке крови, в соответствии с действующими стандартами онкогинекологической практики. СКТ с внутривенным или per os контрастированием проведена всем пациенткам на аппарате Phillips Brilliance 64 по общепринятым методикам. 68 (79,1%) женщинам дополнительно проведено УЗИ по оригинальным методикам. Полученные данные сопоставлены с заключениями традиционного УЗИ и результатами гистологических исследований интраоперационного материала.

61 (70,9%) больной (65 опухолей) с РЯ в II-III стадиях, включенным в изучаемую группу, была проведена НАХТ по стандартным схемам. Продолжительность НАХТ определяли индивидуально. Общее количество курсов НАХТ, необходимое для достижения резектабельности опухоли, варьировало от 2 до 20, медиана 5. После каждого курса НАХТ выполняли комплексное обследование, включавшее УЗИ, доплерографию, определение уровня ОМ. Эффективность проводимой НАХТ оценивали на момент после 6 курса (либо последнего курса НАХТ, если курсов было менее 6).

Критерием эффективности НАХТ считали уменьшение объема опухоли более чем на 25% и уменьшение тазового асцита не менее чем на 25%.

Для оценки взаимосвязи уровня ОМ и ультразвуковых изменений были проведены исследования 65 опухолей у 61 пациенток после 2, 4, 6 курсов НАХТ при определении уровней СА-125 и НЕ 4. По результатам ультразвуковых в В-режиме и доплерографических исследований опухоли были ранжированы на имеющие негативную динамику (ухудшение), не имеющие динамики (нет изменений), имеющие позитивную динамику (улучшение). Соответственно уровни ОМ как, возрастающие (ухудшение), неизменные (нет изменений) и понижающиеся (улучшение).

Циторедуктивная операция без НАХТ была выполнена 25 (29,1%) женщинам. Она включала максимальное удаление опухолевых масс, экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника, ревизию всех отделов брюшной полости, тонкой и толстой кишок, брыжейки, забрюшинного

пространства, поверхностей париетальной и висцеральной брюшины, аспирацию асцитической жидкости для цитологического исследования. Выполняли биопсию брюшины малого таза, прямокишечно-маточного углубления, при необходимости – тазовую, подвздошную и парааортальную лимфаденэктомию для дальнейшего гистологического исследования [34].

Оперативное лечение после НАХТ проведено 59 больным. В 2 случаях в связи с неэффективностью НАХТ и прогрессированием РЯ до IV клинической стадии больные переведены на паллиативное лечение. Объем оперативного вмешательства определялся в соответствии с действующими стандартами с учетом распространенности онкологического процесса (табл. 2.3).

Таблица 2.3

Объем оперативного лечения больных изучаемой группы

Объем оперативного лечения	Пациентов	
	абс.	%
надвлагалищная ампутация матки с придатками, резекция большого сальника	66	76,7
экстирпация матки с придатками, резекция большого сальника	7	8,1
тубовариэктомию на пораженной стороне, контралатеральная овариэктомию, резекция большого сальника	5	5,8
тубовариэктомию на пораженной стороне, контралатеральная овариэктомию	3	3,5
экстирпация матки с придатками, перитонэктомию, тазовая и парааортальная лимфаденэктомию	2	2,3
экстирпация матки с придатками, резекция большого сальника, сигмостомия	1	1,2
не проводили оперативного лечения	2	2,3
всего больных	86	100,0

В 9 (10,5%) случаях операция выполнена лапароскопически, в 77 (89,5%) – из лапаротомного доступа.

После оперативного лечения 75 (87,2%) женщинам проводили химиотерапию в количестве 1-12 курсов, медиана 3. После каждого из курсов через 2-3 недели выполняли комплексное обследование, включавшее УЗИ, доплерографию, определение уровня ОМ. При наличии клинических, радиологических и/или лабораторных признаков рецидивирования больным выполняли повторную СКТ.

При прогрессировании заболевания до IV клинической стадии пациенток исключали из дальнейшего наблюдения.

Сроки наблюдения больных варьировали от 3 месяцев и до 5 лет, составив в среднем $3,2 \pm 1,7$ года.

2.3. Методика ультразвуковых исследований

Комплексное УЗИ (трансабдоминальное, трансвагинальное, трансректальное) осуществлялось пациенткам на УЗ сканерах HDI 5000 (Philips) и Aplio MX (Toshiba). При УЗИ определяли локализацию, форму опухолевых образований, измеряли три линейных размера, объём опухоли. Оценивали контуры (ровные, неровные), границы (четкие, нечеткие), эхогенность (нормальная для яичника, повышенная, пониженная). Структуру образования оценивали в соответствии с соотношением ткань-жидкость, на основании чего опухоли подразделяли на солидные, солидно-кистозные, кистозно-солидные и кистозные. Оценивали характер включений в опухоли – петрификаты, участки фиброза, мелкие жидкостные включения. В диагностический алгоритм также входила оценка наличия свободной жидкости в малом тазу с измерением ее объема и характера содержимого (гомогенное, негетогенное). Также отмечали визуализацию регионарных лимфоузлов, инвазию опухоли в близлежащие анатомические структуры (матку, маточные трубы, мочевого пузыря, прямую кишку, задний свод влагалища, пузырно-маточное и прямокишечно-маточное

углубления, прямокишечно-влагалищную перегородку, окружающую клетчатку), наличие диссеминатов в брюшине малого таза, наличие метастазов.

Определяли тип кровотока в опухоли (периферический, центральный, смешанный), характер васкуляризации (аваскулярный, гиповаскулярный, гипervasкулярный). Согласно рекомендациям А. Ф. Цыб и соавт. (2012) [13], аваскулярным образование считали при отсутствии цветовых локусов в режиме ЦДК, гиповаскулярном – при визуализации 1-4 цветовых локусов, гипervasкулярным – 5 и более.

Методика трансабдоминального УЗИ. Трансабдоминальное УЗИ по общепринятой методике выполняли всем пациенткам конвексным датчиком частотой 2,0-6,0 МГц. Для визуализации области малого таза использовали общепринятую методику трансабдоминального сканирования через наполненный мочевого пузырь. Непосредственно за 1,0-1,5 часа до исследования для наполнения мочевого пузыря пациентке предлагали выпить 0,8-1,0 л воды. При достаточно наполненном мочевом пузыре (до 200-300 мл) петли кишечника смещались кверху и латерально, а мочевого пузырь являлся «акустическим окном», благодаря которому улучшалась визуализация органов малого таза. При трансабдоминальном исследовании оценивали топографическое соотношение органов, проводили дифференциальную диагностику с неорганными опухолями таза, уточняли характер роста опухоли, а также оценивали вовлечение в опухолевый процесс мочевого пузыря. Поверхностным линейным датчиком 7,5-12 МГц исследовали паховые области, состояние передней брюшной стенки и проекцию брюшины с целью поиска диссеминатов и оценки состояния регионарных лимфоузлов.

Методика трансвагинального ультразвукового исследования (ТВУЗИ). ТВУЗИ проводили всем пациенткам конвексным интракавитарным датчиком 4,0-9,0 МГц по общепринятой методике. Для этого исследования мочевого пузырь опорожняли. Во время исследования больная находилась в положении лёжа на спине, с согнутыми в коленях ногами. УЗИ малого таза проводили полипозиционно: в продольной, поперечной и

косонаправленной проекциях. Измеряли размеры, рассчитывали объем опухоли и определяли соотношение жидкостного и солидного компонентов. Начинали исследование с продольного направления. Далее смещали датчик вправо и влево до получения изображения подвздошных сосудов. Изучали ректовагинальную и ретроцервикальную зоны, область задней стенки мочевого пузыря, пузырно-маточное и прямокишечно-маточное углубления, стенки малого таза для исследования тазовой брюшины, область подвздошных лимфатических узлов.

Способы оптимизации ультразвукового исследования органов малого таза при РЯ – трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) с мануальными приемами и трансвагинальное ультразвуковое исследование с водным контрастированием прямой кишки (ТВУЗИ с КПК) – были использованы при обследовании 68 пациенток. Применение данного способа считали показанным в случаях наличия клинических и эхографических данных в пользу РЯ во II или III стадии, а также в I стадии при объеме опухоли свыше 100 см^3 и подозрении (не подтвержденном при традиционном УЗИ) на распространение онкологического процесса на органы малого таза. 2 женщины впоследствии были исключены из дальнейшего анализа по причине отнесения РЯ у них к I клинической стадии. Абсолютными противопоказаниями к использованию оригинальных методик исследования (ТРУЗИ и ТВУЗИ с КПК) считали операции на прямой кишке в анамнезе, выраженный геморрой, инвазию опухоли в прямую кишку, отказ больной; всего таковые имели место у 20 пациенток.

Методика ТРУЗИ. Нами предложено для оценки распространенности РЯ на органы малого таза и стадирования онкологического процесса использовать ТРУЗИ, не применявшееся ранее в указанных целях, и разработаны приемы улучшения визуализации при данном исследовании. Пациенткам перед исследованием с помощью клизмы очищали кишечник. Исследование проводили конвексным интракавитарным датчиком 4,0-9,0 МГц в двух положениях пациентки – на обоих боках с подтянутыми к животу коленями. При

изменении положения тела во время ТРУЗИ производили смещение датчика в стороны и нажатие рукой на переднюю брюшную стенку (инструментально-мануальный прием) для получения изображения опухолевых инфильтратов, оценки их подвижности и эластичности, визуализации задней стенки малого таза, прямой, сигмовидной, слепой кишок и частично петель тонкой кишки. Оценивали перистальтику, просвет, структуру стенок кишок и окружающих тканей; обращали внимание на целостность, сохранение слоистости стенок, наличие опухолевых инфильтратов, их подвижность и смещаемость, а также степень васкуляризации стенок кишок и состояние регионарных лимфоузлов. При тесном соприкосновении опухолевого инфильтрата с подвздошными сосудами определяли наличие или отсутствие инвазивного повреждения.

ТВУЗИ с КПК по оригинальной методике (Патент № 74079) осуществляли следующим образом. Перед исследованием очищали кишечник. Для создания дополнительного акустического окна исследование проводили при частично (50-100 мл) наполненном мочевом пузыре. В положении больной лёжа на спине с согнутыми в коленях ногами и приподнятым тазом (под таз подкладывали валик) под трансвагинальным ультразвуковым контролем в прямую кишку вводили пластиковый наконечник, соединённый резиновой трубкой с кружкой Эсмарха, с надетым на него латексным резервуаром, освобождённым от воздуха. В латексный резервуар постепенно вводили тёплую воду до заметного тугого наполнения прямой кишки. В среднем вводили 200-500 мл воды, что зависело от объёма прямой кишки, болевой реакции пациентки и достижения максимально эффективной визуализации. Объем менее 200 считали недостаточным для обеспечения чёткой визуализации структур малого таза, более 500 мл не вводили во избежание болезненных ощущений и дискомфорта пациентки, делающих невозможным продолжительное детальное исследование.

Допплеровские методы исследований. Во время ТВУЗИ, как по стандартизированной, так и по авторской методике ТВУЗИ с КПК, проводили доплеровское картирование в режимах ЭДК и ЦДК для оценки общей васкуляризации опухоли. В соответствии с имеющимися рекомендациями [101]

при сохранении у пациентки менструальной функции доплерографические измерения проводили в раннюю фолликулярную фазу (3-10 день МЦ) для исключения влияния желтого тела на показатели внутрияичникового кровотока.

В режиме ЦДК оценивали образования по характеру васкуляризации: аваскулярные, гипо- или гипervasкулярные, а также по локализации кровеносных сосудов: периферическая, центральная, смешанная. Центральной считали зону, расположенную на глубине $1/3$ и более от поверхности опухоли, периферической – менее $1/3$ глубины. Оценивали количество цветковых локусов в капсуле, солидных компонентах, перегородках, сосудистую архитектуру опухоли, ход и наличие извитости сосудов, наличие шунтов.

Количественную оценку васкуляризации производили в соответствии с рекомендациями А. В. Цыб с соавт [13], васкуляризацию опухоли по количеству цветковых локусов кровотока в опухоли. Производили УЗИ в режиме ЭДК и/или ЦДК в нескольких сечениях – продольном, косом, поперечном, выбирали сечение с максимальным количеством цветковых локусов, соответствующих кровеносным сосудам. Определяли площадь поперечного сечения опухоли в найденной проекции, подсчитывали число количество цветковых локусов в ней и рассчитывали их количество на 1 см^2 . При этом за аваскулярный тип принимали отсутствие цветковых локусов, за гиповаскулярный – до 2 локусов на 1 см^2 сечения опухоли, за гипervasкулярный – более 2 локусов кровотока на 1 см^2 сечения опухоли.

При стандартном трансвагинальном УЗИ с режимом ЦДК проводили измерение гемодинамических параметров в режиме спектрального доплеровского картирования, которое проводили при низких уровнях фильтра (1-2) для детекции низкоскоростных потоков. Настройку скоростных режимов производили индивидуально до достижения корректного спектра. Оценивали количественные гемодинамические показатели артериального кровотока, а именно пиковую систолическую скорость (V_{ps}), конечную диастолическую скорость (V_{ed}), индекс резистентности (RI), пульсационный индекс (PI), отражающие состояние сосудистой стенки; а также линейную скорость венозного

кровотока V_s . Выполняли измерения в центральных и периферических зонах опухолей. Для дальнейшего анализа использовали максимальные из полученных в данной опухоли скоростные показатели и минимальные индексы.

2.4. Лабораторные методы диагностики

Исследования выполнялись в Центральной научно-исследовательской лаборатории Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького. Определяли уровень опухолеассоциированных маркеров СА-125 и НЕ 4 в сыворотке крови. Уровень опухолевых маркеров определяли иммунохимическим методом с электрохемилюминесцентной детекцией (ECLIA), использовали планшетный фотометр «SANOFY DIAGNOSTIC PASTEUR» (Франция). Исследования производили до начала лечения и после каждого курса химиотерапии. Образцы крови у больных забирали путём пункции локтевой вены. С целью освобождения сыворотки от форменных элементов крови образцы сыворотки центрифугировали на протяжении 15 минут при 3000 оборотов в минуту, после чего сыворотку разливали в пробирки и плотно закрывали. Проводили измерения уровня опухолеассоциированных маркеров СА-125 и НЕ 4 в сыворотке крови по стандартной методике. За нормальные величины принимали значения до 35 Ед/мл для СА-125 и 150 пмоль/л для НЕ 4.

В качестве дискриминационного уровня (нормальные/повышенные значения) СА-125 было выбрано значение 35 Ед/мл, для НЕ 4 – 70 пмоль/л у пациенток с сохраненным менструальным циклом и 140 пмоль/л – в постменопаузе.

2.4. Методы статистической обработки полученных результатов

В работе использовали методы параметрической и непараметрической статистики. Полученные массивы данных проверяли на нормальность распределения для выбора адекватного критерия статистической обработки. Для

характеристики выборки рассчитывали среднюю величину, стандартную ошибку средней (среднеквадратическое отклонение), дисперсию, для характеристики распределения данных, отличного от нормального, определяли медиану.

Для обработки данных, имеющих нормальное распределение, использовали следующие критерии. Сравнение дисперсий осуществляли по критерию Фишера, сравнение средних – по Т-критерию Стьюдента для выборок с одинаковыми или неодинаковыми дисперсиями; для определения взаимосвязи данных рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона.

Для данных, имеющих отличное от нормального распределение, а также дискретных, применяли следующие критерии. Для сравнения медиан использовали непараметрический медианный критерий, критерийальное и критическое значение которого рассчитывали по методу χ^2 . Для анализа связанных выборок применяли знаковый одновыборочный критерий Уилкоксона. Сравнение удельных долей осуществляли с применением непараметрического критерия χ^2 . Различия серий показателей определяли методом множественных сравнений Шеффе (заключение о линейных контрастах Шеффе), формировали и оценивали статистически однородные группы по критерию Least significant difference (LSD).

По стандартным формулам определяли чувствительность, специфичность, положительную, отрицательную прогностическую ценность и точность метода, рассчитывали отношение рисков и его 95% доверительный интервал (ДИ).

Материалы раздела опубликованы в таких работах:

1. Шкарбун, К. Д. Дополнительные возможности ультразвукового исследования при раке яичников [Текст] / К. Д. Шкарбун, Л. И. Шкарбун // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2013. – Т. 18, №1. – С. 70–75.

2. Пат. № 74079 Україна, МПК А61В8/08. Спосіб діагностики новоутворень яєчників [Текст] / Шкарбун К. Д., Шкарбун Л. І.; заявник та патентовласник Донецький національний медичний університет ім. М. Горького. — № и 201206371 ; заявл. 28.05.2012 ; опубл. 10.10.2012, Бюл. № 19. – 2 с.

3. Шкарбун, Л. И. Дополнительные ультразвуковые методики исследования органов малого таза при опухолях яичников [Текст] / Л. И. Шкарбун, К. Д. Шкарбун // IV конгрес Української асоціації фахівців ультразвукової діагностики : тези і матеріали доповідей, 14-16 травня 2012 р., м. Севастополь. – Київ : ВБО «Український Допплерівський Клуб», 2012. – С. 285–286.

4. Шкарбун, К. Д. Комплексное ультразвуковое исследование органов малого таза при подозрении на рак яичников [Электронный ресурс] / К. Д. Шкарбун, Л. И. Шкарбун // Крымская рапсодия. Музыка радиологии России : тезисы докладов научно-практической конференции, 24-25 сентября 2015 г. – Симферополь, 2015. – С. 66. – Режим доступа: http://unionrad.ru/sites/default/files/e-doc_Krym_2015_0.pdf. – Загл. с тит. экрана (дата обращения: 08.11.2016).

5. Шкарбун, К. Д. Ультразвуковой алгоритм в оценке распространенности рака яичников II–III стадий [Электронный ресурс] / К. Д. Шкарбун, Л. И. Шкарбун, Ю. В. Черняева // Материалы VIII всероссийского научно-образовательного форума с международным участием «Медицинская диагностика – 2016» и X Юбилейного всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2016» 24–26 мая 2016 года, г. Москва. – Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики. – 2016. – Т. 6, № 2. (Прил.) : 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). Электрон. текстовые и граф. дан. (1,51 Мб).

6. Шкарбун, Л. И. Дополнительные ультразвуковые методики исследования органов малого таза при опухолях яичников [Текст] / Л. И. Шкарбун, К. Д. Шкарбун // Актуальні проблеми ультразвукової діагностики: тези та матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю та школи-семінару, 20–24 травня 2013 р., м. Судак. – Київ : ВБО «Український Допплерівський Клуб», 2013. – С. 166–167.

РАЗДЕЛ 3

РЕЗУЛЬТАТЫ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ДИАГНОСТИКЕ И
СТАДИРОВАНИИ РАКА ЯИЧНИКОВ**3.1. Характеристика проявлений рака яичников при ультразвуковых
исследованиях традиционными способами**

При трансабдоминальном УЗИ и ТВУЗИ по традиционной методике во всех случаях удалось визуализировать опухоль, имевшую полиморфную эхографическую картину.

Объем выявленных опухолей (рис. 3.1) значительно варьировал – от 4,0 до 1200,4 см³, составив в среднем $302,3 \pm 275,5$ см³ (распределение не является Гауссовым), медиана 218,9 см³.

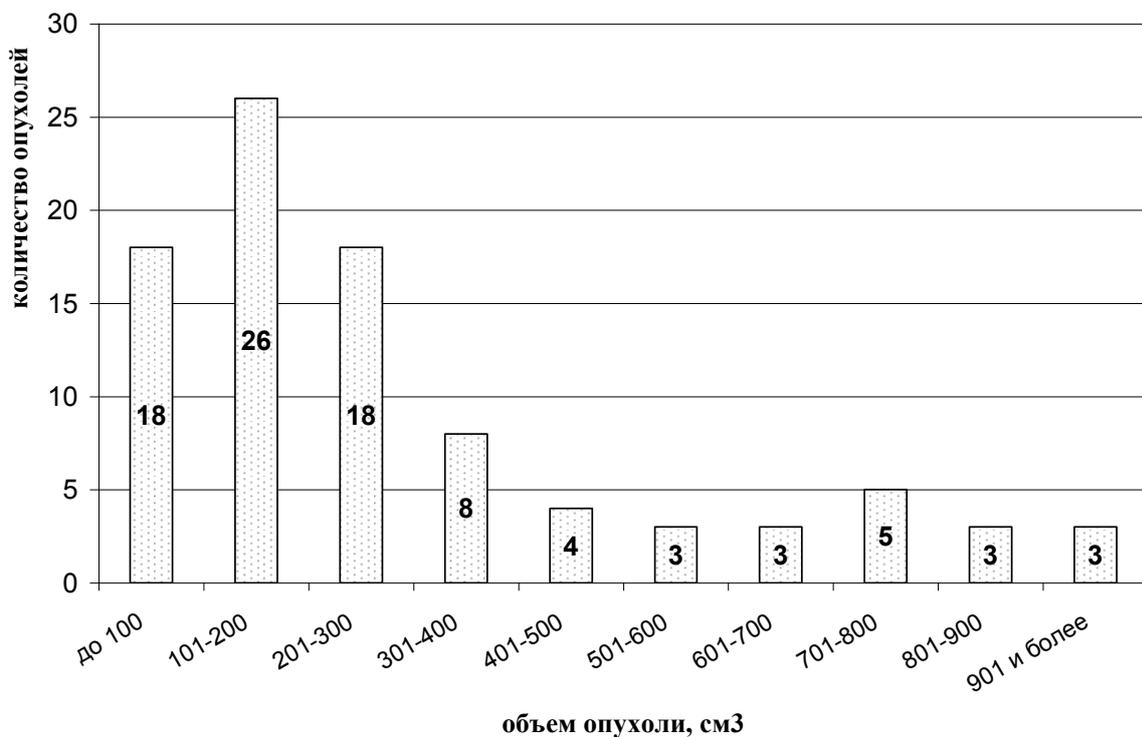


Рисунок 3.1. Распределение опухолей по объему по данным УЗИ

Установлено, что основная часть – 70 (76,9%) опухолей имела размеры до 400 см³, максимум приходился на опухоли объемом 101-200 см³.

Опухоли различались по наличию и соотношению солидного и кистозного компонентов. По результатам УЗИ опухоли по структуре были дифференцированы как солидные, солидно-кистозные, кистозно-солидные и кистозные. Распределение опухолей в соответствии с соотношением ткань-жидкость в зависимости от стадии заболевания приведено в табл. 3.1.

Таблица 3.1

Распределение опухолей по типу строения в зависимости от стадии РЯ

Тип строения опухоли	Стадия заболевания					
	II		III		всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
солидный	2	8,3	12	17,9	14	15,4
солидно-кистозный	13	54,2	38	56,7	51	56,0
кистозно-солидный	8	33,3	15	22,4	23	25,3
кистозный	1	4,2	2	3,0	3	3,3
Всего	24	100,0	67	100,0	91	100,0

Наибольшую группу составили опухоли смешанного строения, из них максимальную частоту имели опухоли с преобладанием (50-90% от общего объема опухоли) солидного компонента (солидно-кистозные) – 51 (56,0%) наблюдений (рис. 3.2).

Количество кистозно-солидных опухолей с удельным весом солидного компонента от 10 до 50% объема опухоли (рис. 3.3), составило 23 (25,3%).

Реже выявляли РЯ солидного строения – 14 (15,4%), которые были представлены конгломератными, акустически плотными образованиями (рис. 3.4).

Кистозные опухоли были выявлены в 3 (3,3%) случаях. Характерным для них было наличие множественных перегородок различной толщины (рис. 3.5).



Рисунок 3.2. УЗИ в В-режиме. РЯ смешанного (солидно-кистозного) строения



Рисунок 3.3. УЗИ в В-режиме. РЯ смешанного (кистозно-солидного) строения



Рисунок 3.4. УЗИ в В-режиме. РЯ солидного строения



Рисунок 3.5. УЗИ в В-режиме. РЯ кистозного строения

При двусторонней локализации опухолей их строение было однотипным с обеих сторон: у 2 (2,3%) пациенток – солидно-кистозные, у 2 (2,3%) – кистозно-солидные, у одной больной – солидные опухоли.

Сравнительный анализ показал, что объем опухоли не имел статистически значимой зависимости от ее структуры (табл. 3.2).

Наибольшей вариабельностью характеризовались объемы РЯ солидно-кистозной структуры (дисперсия 95463,19), наименьшей – кистозной структуры (дисперсия 4852,14).

Основные эхографические характеристики РЯ в зависимости от соотношения солидного и кистозного компонентов отображены в табл. 3.3.

Анализ частоты эхопризнаков РЯ позволил сделать следующие заключения. Наиболее частым проявлением РЯ была смешанная структура образования – в 89 (97,8%) случаях, что достоверно ($p < 0,001$) больше, чем частота однородной структуры новообразования – 2 (2,2%). Также высокой частотой отличались такие признаки, как невозможность визуализации неизменной ткани яичника из-за перекрытия и/или инвазии опухолевой тканью – 78 (85,7%, $p < 0,001$), и гиперваскулярность новообразования – 76 (83,5%, $p < 0,001$). Статистически значимым было и преобладание случаев наличия жидкости в малом тазу над случаями отсутствия таковой – соответственно 67 (73,6%) и 24 (26,4%) ($p < 0,001$).

**Объем опухоли в зависимости от соотношения солидного и кистозного
компонентов**

Структура опухоли	n	Значение	Объем опухоли, см ³
солидная	14	среднее (M±m)	202,6±184,5
		минимальное (min)	4,0
		максимальное (max)	680,0
		медиана	150,0
солидно-кистозная	51	среднее (M±m)	339,6±308,9
		минимальное (min)	17,5
		максимальное (max)	1200,4
		медиана	233,9
кистозно-солидная	23	среднее (M±m)	288,4±237,2
		минимальное (min)	18,6
		максимальное (max)	816,7
		медиана	235,0
кистозная	3	среднее (M±m)	180,4±69,6
		минимальное (min)	100,0
		максимальное (max)	220,7
		медиана	220,6
Всего	91	M±m	302,3±275,5
		минимальное (min)	4,0
		максимальное (max)	1200,4
		медиана	241,0

Следует отметить, что соотношение образований правильной/неправильной формы, с четкими/нечеткими границами, с преобладанием периферического/центрального/смешанного кровотока, с наличием/отсутствием артериовенозных шунтов не имело статистически значимых отличий от случайного распределения ($p>0,05$).

Частота ультразвуковых признаков РЯ различной структуры

Признак	Варианты	Всего n=91		Тип строения опухоли							
				солидный, n=14		солидно- кистозный, n=51		кистозно- солидный, n=23		кистозный, n=3	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Яичники визуализируются	• да	13 ^{***}	14,3	3	21,4	6	11,8	3	13,0	1	33,3
	• нет	78	85,7	11	78,6	45	88,2	20	87,0	2	66,7
Форма образования	• правильная	44	48,4	4	28,6	21	41,2	16	69,6	3	100,0
	• неправильная	47	51,6	10	71,4	30	58,8	7	30,4	—	—
Контур	• ровные	36 ^{**}	39,6	4	28,6	6	11,8	23	100,0	3	100,0
	• неровные	55	60,4	10	71,4	45	88,2	—	—	—	—
Границы	• четкие	34 ^{***}	37,4	3	21,4	10	19,6	19	82,6	2	66,7
	• нечеткие	57	62,6	11	78,6	41	80,4	4	17,4	1	33,3
Структура образования	• однородная	2 ^{***}	2,2	2	14,3	—	—	—	—	—	—
	• неоднородная	89	97,8	12	85,7	51	100,0	23	100,0	3	100,0
Тип васкуляризации	• гиповаскулярное	15 ^{***}	16,5	2	14,3	4	7,8	7	30,4	2	66,7
	• гиперваскулярное	76	83,5	12	85,7	47	92,2	16	69,6	1	33,3
Локализация основных зон кровотока	• периферическая	25	27,5	2	14,3	5	9,8	15	65,2	3	100,0
	• центральная	24	26,4	5	35,7	17	33,3	2	8,7	—	—
	• смешанная	42 ^{**}	46,2	7	50,0	29	56,9	6	26,1	—	—
Наличие артериовенозных шунтов	• есть	55 [*]	60,4	11	78,6	41	80,4	3	13,0	—	—
	• нет	36	39,6	3	21,4	10	19,6	20	87,0	3	100,0
Свободная жид- кость в малом тазу	• есть	67 ^{***}	73,6	12	85,7	43	84,3	11	47,8	1	33,3
	• нет	24	26,4	2	14,3	8	15,7	12	52,2	2	66,7

Примечание: различия между вариантами появления признака достоверны при: ^{***} p<0,001, ^{**} p<0,01, ^{*} p<0,05

У 16 (17,6%) пациенток до начала лечения наблюдали признаки формирования в паренхиме опухолевых масс участков некроза, фиброзирования и кальцификации. Эхографически участки некроза определялись как мелкие (2-10 мм) множественные жидкостные образования, диффузно расположенные, аваскулярные.

Элементы фиброза визуализировались как беспорядочно расположенные линейные включения размером 2-5 мм, неправильной формы, повышенной эхогенности.

Кальцификаты эхографически представляли собой гиперэхогенные образования размером 3-10 мм, округлой формы, дающие акустическую тень. Во всех случаях вышеперечисленные признаки определялись при опухолях размером более 500 см³. Некроз и его последствия – фиброз и кальцификаты – являлись, по нашему мнению, следствием ишемии центральных зон опухоли.

Далее был проведен анализ частоты встречаемости основных эхопризнаков в зависимости от типа строения опухоли. Частоту признака в каждой из четырех выделенных подгрупп сравнивали с таковой в оставшейся части выборки.

Опухоли солидно-кистозного типа строения достоверно чаще остальных имели неровные контуры – соответственно в 88,2% и 25,0% ($p < 0,001$), нечеткие границы – 80,4% и 40,0% ($p < 0,001$), артериовенозные шунты – 80,4% и 35,0% ($p < 0,001$), а также достоверно чаще имели смешанный тип васкуляризации – 56,9% и 32,5% ($p < 0,05$) и реже – периферический – 9,8% и 50% ($p < 0,001$), различий в частоте центрального типа васкуляризации не выявлено.

РЯ кистозно-солидного строения отличались от остальных злокачественных опухолей яичников в наибольшей степени. Они достоверно чаще имели правильную форму – соответственно 69,6% и 29,4% ($p < 0,05$), ровные контуры – 100,0% и 19,1% ($p < 0,001$), четкие границы – 82,6% и 22,0% ($p < 0,001$), были гиповаскулярными – 30,4% и 11,8% ($p < 0,05$), чаще с периферическим типом васкуляризации – 65,2% и 14,7% ($p < 0,001$) и реже с центральным – 8,7% и 32,4% ($p < 0,05$) или смешанным – 26,1% и 52,9%, реже сопровождалась наличием

жидкости в малом тазу – 47,8% и 82,4% ($p<0,001$) и имели артериовенозные шунты 13,0% и 76,5% ($p<0,001$).

РЯ кистозного типа строения также имели характерные отличия, которые, однако, не всегда удалось подтвердить статистически в связи с тем, что такие опухоли встречаются редко, что обусловило малое количество наблюдений ($n=3$). Они во всех 100,0% случаях имели правильную форму и ровные контуры, что достоверно ($p<0,05$) чаще, чем опухоли других подгрупп (37,5%), были гиповаскулярными – 66,7% и 14,8% ($p<0,05$), имели периферический тип васкуляризации – 100,0% и 25,0% ($p<0,01$), в них в 100,0% отсутствовали артериовенозные шунты, не выявляемые в прочих опухолях в 37,5% ($p<0,05$).

Таким образом, эхографическая картина РЯ была разнообразной и значимо зависела от соотношения солидного и кистозного компонентов в опухоли. Однако нами отмечено, что описываемые эхопризнаки могли наблюдаться и в доброкачественных опухолях, которые при первичных осмотрах были расценены как РЯ или подозрительные на злокачественные.

Кроме того, за РЯ были приняты опухоли малого таза, не связанные с яичниками. В настоящем исследовании из изучаемой выборки были исключены 4 пациентки с предварительным диагнозом РЯ, у которых впоследствии на основании морфологических исследований верифицированы доброкачественные опухоли. Также выявлено, что объемные образования малого таза, не связанные с яичниками, могут имитировать злокачественный процесс в яичнике, и убедительно верифицировать их удастся только при операции, что в настоящем исследовании имело место в 2 случаях и послужило основанием для исключения пациенток из изучаемой выборки. В связи с этим установлено, что УЗИ по общепринятым методикам обладает недостаточной специфичностью в дифференциальной диагностике РЯ и доброкачественных опухолей яичника, а также злокачественных опухолей близлежащих органов.

Вышесказанное иллюстрируют следующие клинические наблюдения.

К л и н и ч е с к о е н а б л ю д е н и е 1 . Больная К., 63-х лет, обратилась на исследование с жалобами на боли в малом тазу, больше справа, акт

дефекации и мочеиспускание не нарушены, постменопауза 13 лет. При УЗИ – матка и левый яичник соответствуют возрастной норме, в малом тазу около 5 мл гомогенной жидкости, правый яичник не визуализируется, в его проекции – образование объемом $168,8 \text{ см}^3$, пониженной эхогенности, неоднородной структуры, с неровными нечеткими контурами (рис. 3.6 а).

В режиме ЦДК регистрировался периферический кровоток, $V_{ps} - 38,6 \text{ см/сек}$, $RI - 0,39$ (пограничные для злокачественного процесса). Регионарные лимфоузлы не увеличены. Онкомаркеры: СА-125 – 76,3 Ед/мл (норма до 35), НЕ 4 – 175,8 пмоль/л (норма до 140). Результаты СКТ с *per os* контрастированием (рис. 3.6 б) – изменения в полости малого таза, вовлекающие матку, правый яичник и возможно петли толстой кишки, могут иметь неопластический генез. Послеоперационный диагноз – рак слепой кишки с экстраорганным ростом, инвазией в яичник и маточную трубу.



Рисунок 3.6. Результаты обследования больной К. Рак слепой кишки с экстраорганным ростом, инвазией в яичник и маточную трубу, имитирующий РЯ: а – ультразвуковое в В-режиме изображение; б – СКТ с *per os* контрастированием

К л и н и ч е с к о е н а б л ю д е н и е 2 . Больная Р., 30 лет, обратилась на исследование с жалобами на болезненные обильные менструации, увеличение живота в объеме. При УЗИ: матка не увеличена ($5,3*4,0*6,2 \text{ см}$), структурно не изменена, резко отклонена вправо, правый яичник без особенностей. Левый

яичник – не визуализируется, в его проекции интимно прилежащее к матке образование пониженной эхогенности объемом 884,0 см³ с неровными четкими контурами, неоднородной структуры за счет жидкостных включений (участки некроза) (рис. 3.7 а).

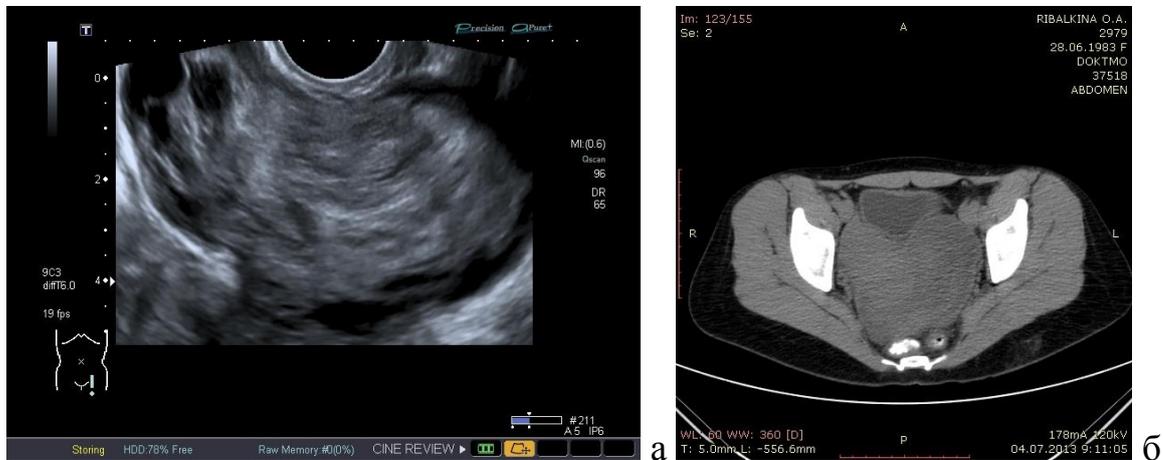


Рисунок 3.7. Результаты обследования пациентки Р: а – ТВУЗИ в В-режиме; б – СКТ

В режиме ЦДК определялся центральный кровоток по типу сосудистой ножки, $V_{ps} - 37,7$ см/сек, $RI - 0,41$ (пограничные показатели).

Результаты СКТ (рис 3.7 б): новообразование малого таза, исходящее, вероятно, из придатков матки слева и, возможно, вовлекающее в процесс мочевой пузырь и прямую кишку.

Онкомаркеры – СА-125 – 31,8 Ед/мл, НЕ 4 – 47,35 пмоль/л, РОМА – 6,9 (норма). Послеоперационный диагноз – субсерозный миоматозный узел с участками дегенерации и некроза.

Таким образом, традиционное УЗИ не предоставляет достаточной диагностической информации для окончательного установления диагноза.

3.2. Оптимизация ультразвукового исследования органов малого таза в стадировании рака яичников

Оценку распространенности процесса производили с учетом данных об анатомии и васкуляризации органов малого таза у женщин. Известно, что у женщин брюшина покрывает заднюю поверхность мочевого пузыря с переходом на переднюю поверхность матки и образованием пузырно-маточного углубления, охватывает дно, тело и шейку матки, покрывает задний свод влагалища и переходит на прямую кишку, образуя глубокое прямокишечно-маточное углубление. С учетом анатомически «опасных» зон диссеминации процесса по висцеральной и париетальной брюшине малого таза считали необходимым визуализацию указанных областей с целью выявления патологических образований в них. Также, учитывая, что особенностью васкуляризации овариальной, метральной и ректальной областей является их связь с подвздошными и паховыми сосудами, а лимфатические сосуды прямой кишки у женщин образуют связи с сосудами матки и яичников, для стадирования РЯ считали необходимым прецизионное УЗИ прямокишечно-влагалищной перегородки и регионарных подвздошных лимфоузлов. Однако отмечено, что традиционные способы УЗИ органов малого таза, а именно трансабдоминальное исследование и ТВУЗИ, недостаточно информативны в оценке вышеперечисленных областей в связи со сложностями их визуализации, что послужило основанием для разработки собственных способов исследования, позволяющих решить указанные диагностические задачи. Всего собственные способы оптимизации были применены у 68 пациенток, у 4 (7,0%) из которых при клиническом осмотре и стандартном УЗИ был диагностирован РЯ в I стадии, 41 (59,7%) – во II, 23 (33,3%) – в III стадии.

ТРУЗИ с мануальными приемами. Применение данного способа позволило достигнуть улучшения визуализации по сравнению с традиционным УЗИ. Так, изменение положения тела во время ТРУЗИ позволило при смещении датчика в стороны и нажатии рукой на переднюю брюшную стенку получить

изображение опухолевых инфильтратов, оценить их подвижность и эластичность, получить изображение задней стенки малого таза, сигмовидной, слепой кишок и частично петель тонкой кишки. При ТРУЗИ в 7 (10,3%) случаях была выявлена тазовая лимфаденопатия, проявившаяся наличием у 2 (2,9%) пациенток одного (рис. 3.8) и у 5 (7,4%) – нескольких (рис. 3.9) структурно измененных увеличенных лимфоузлов, расположенных в параректальной клетчатке и заднем своде.

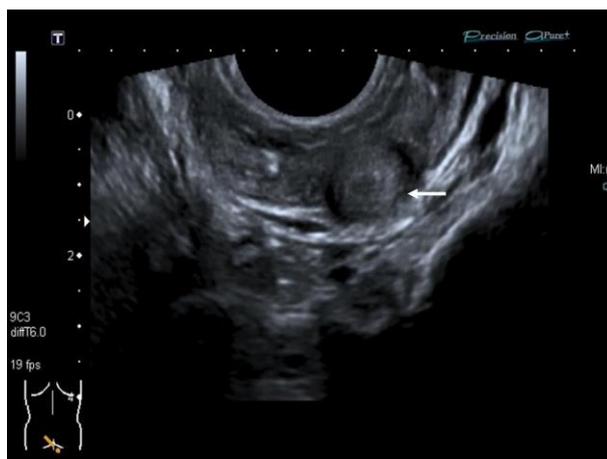


Рисунок 3.8. ТРУЗИ в В-режиме: солитарный лимфоузел (указан стрелкой) в параректальной клетчатке

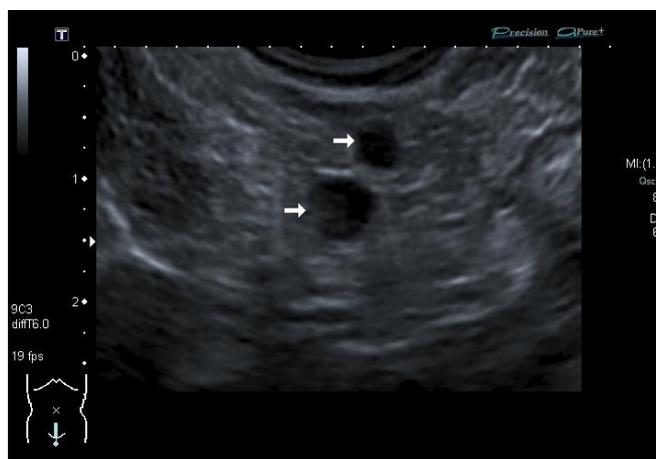


Рисунок 3.9. ТРУЗИ в В-режиме: два структурно измененных лимфоузла (указаны стрелками) в заднем своде

В 2 (2,9%) случаях при ТРУЗИ была выявлена опухолевая инфильтрация стенки прямой кишки (рис. 3.10), в 2 (2,9%) – мочевого пузыря.

У 18 (26,5%) больных удалось визуализировать диссемины в тазовой брюшине. Таким образом, всего удалось выявить 29 признаков распространенности онкологического процесса у 26 пациенток, в т.ч. не выявляемых при традиционном УЗИ – 17 у 16 пациенток.

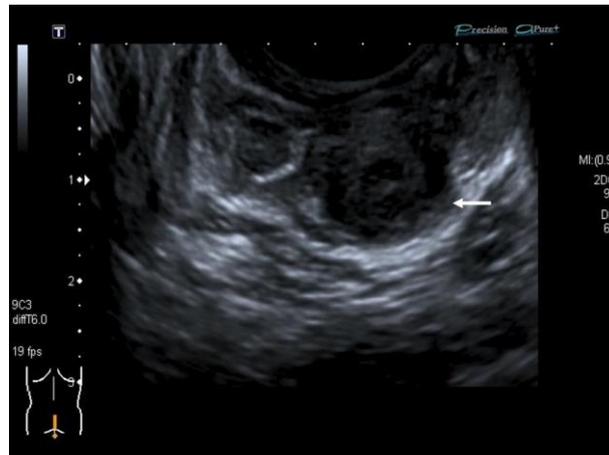


Рисунок 3.10. ТРУЗИ в В-режиме: метастаз в стенку прямой кишки

ТВУЗИ с КПК проведено 68 пациенткам с целью выявления распространения опухоли на окружающие органы, а также поиска диссеминов и пораженных лимфатических узлов.

В процессе проведения КПК наблюдали появление и постепенное увеличение в размерах анэхогенной области, соответствующей наполняемой жидкостью прямой кишке (рис. 3.11). Искусственный жидкостной коллектор создавал дополнительное акустическое окно, что способствовало улучшению визуализации. Отмечено, что создание дополнительного акустического окна позволило более детально исследовать параректальную клетчатку, ректовагинальное углубление, заднюю стенку малого таза, оценить границы опухоли и регионарные зоны лимфооттока.

Небольшое количество мочи (50-60 мл) в мочевом пузыре также служило акустическим окном, на фоне которого хорошо визуализировались стенки малого таза, зоны маточных труб и параметральная клетчатка.

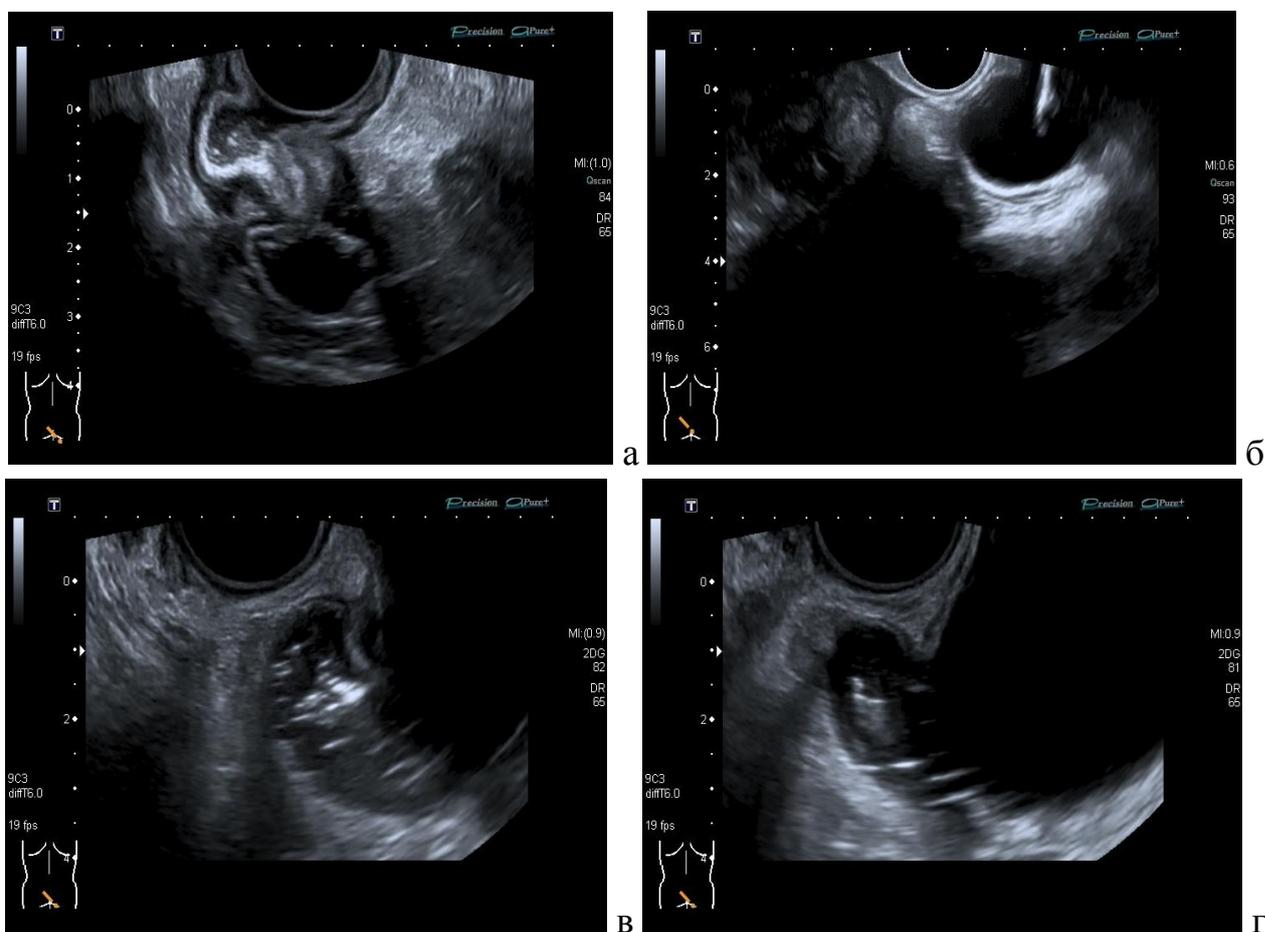


Рисунок 3.11. ТВУЗИ в В-режиме, процесс контрастирования прямой кишки: а – введение 50 мл жидкости, б – 100 мл (в резервуаре определяется наконечник), в – 150 мл, г – полное заполнение – 300 мл жидкости

ТВУЗИ с КПК позволило у 49 (72,1%) больных выявить патологические изменения в малом тазу, в т.ч. у 36 (52,9%) – не определяемые при традиционном ультразвуковом исследовании.

У 14 (20,6%) женщин выявлено поражение лимфоузлов в проекции задней стенки малого таза (рис. 3.12), в т.ч. у 13 (19,1%) – не определяемое при традиционном исследовании.

У 5 (7,4%) пациенток была выявлена инвазия опухоли в стенку прямой кишки (рис. 3.13), не определяемая при УЗИ по традиционным методикам.

У 3 (4,4%) больных диагностированы опухолевые диссеминаты в параректальной клетчатке (рис. 3.14), также не визуализировавшиеся при стандартном обследовании.



Рисунок 3.12. ТВУЗИ в В-режиме с КПК: пораженные лимфоузлы в проекции задней стенки малого таза



Рисунок 3.13. ТВУЗИ в В-режиме с КПК: инвазия опухоли в стенку прямой кишки



Рисунок 3.14. ТВУЗИ в В-режиме с КПК: опухолевый диссеминат в параректальной клетчатке

У 31 (45,6%) больной диагностированы опухолевые диссеминаты в область тазовой брюшины (рис. 3.15), из них у 26 (38,2%) – впервые.



Рисунок 3.15. ТВУЗИ в В-режиме с КПК: метастазирование в область тазовой брюшины задней стенки малого таза

Также ТВУЗИ с КПК позволило выявить вовлечение ректовагинальной перегородки у 4 (5,9%) женщин, из них у 3 (4,4%) – впервые (рис. 3.16).



Рисунок 3.16. ТВУЗИ в В-режиме с КПК: метастаз РЯ в ректовагинальную перегородку

У 2 (2,9%) пациенток ТВУЗИ с КПК позволило выявить распространение РЯ на задний свод влагалища, из них у 1 – впервые (рис. 3.17). У 6 (8,8%) женщин

выявлены метастазы в стенку мочевого пузыря (рис. 3.18), из них у 4 (5,9%) – впервые.



Рисунок 3.17. ТВУЗИ в режиме ЭДК с КПК: метастатическое поражение заднего свода влагалища

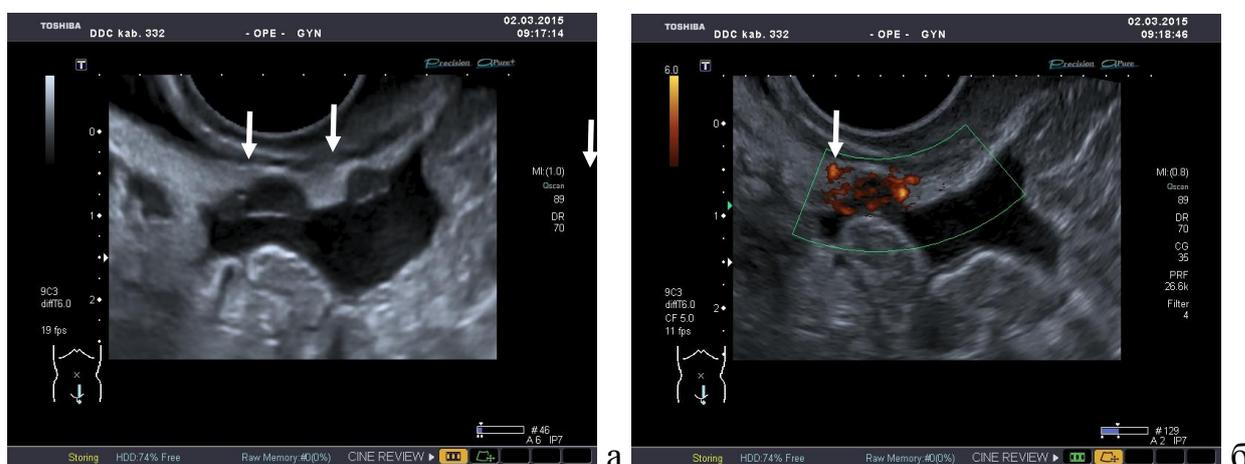


Рисунок 3.18. ТВУЗИ с КПК. Метастазы в стенку мочевого пузыря (указаны стрелками): а – исследование в В-режиме, б – в режиме ЭДК

Таким образом, в исследуемой группе был выявлен 71 эхопризнак распространенности онкологического процесса у 49 (72,1%) женщин, из них 57 признаков у 39 (57,3%) женщин – впервые (табл. 3.4), что оказало влияние на стадирование процесса и, как следствие, на выбор тактики лечения.

**Сравнительная характеристика возможностей традиционных
(трансабдоминальное УЗИ и ТВУЗИ) и собственных (ТРУЗИ и ТВУЗИ с
КПК) методик в стадировании рака яичников (n=68)**

Признаки	Тради- ционные методики	Собственные способы			Разница (вновь выявлены)
		ТРУЗИ	ТВУЗИ с КПК	Всего	
Вовлечение прямой кишки и параректальной клетчатки	2 (2,9%)	2 (2,9%)	6 (8,8%)	8 (11,8%)	6 (8,8%)
Вовлечение ректовагинальной перегородки	1 (1,5%)	—	4 (5,9%)	4 (5,9%)	3 (4,4%)
Вовлечение мочевого пузыря	2 (2,9%)	2 (2,9%)	6 (8,8%)	6 (8,8%)	4 (5,9%)
Вовлечение заднего свода	1 (1,5%)	—	2 (2,9%)	2 (2,9%)	1 (1,5%)
Диссемины в тазовой брюшине	5 (7,4%)	18 (26,5%)	26 (38,2%)	31 (45,6%)	26 (38,2%)
Метастазы в лимфоузлы малого таза	3 (4,4%)	7 (10,3%)	14 (20,6%)	20 (29,4%)	17 (25,0%)
Всего признаков	14	29	58	71	57
Всего пациентов с признаками	10 (14,7%)	26 (38,2%)	46 (67,6%)	49 (72,1%)	39 (57,3%)

Применение разработанных способов оптимизации – ТРУЗИ с мануальными приемами и ТВУЗИ с КПК – позволило получить дополнительные сведения относительно распространенности онкологического процесса, что внесло коррективы в стадирование заболевания и выбор тактики лечения. У 20 (22,8%) женщин на основании полученных данных изменена стадия заболевания, определенная традиционным исследованием, что дало основание для изменения тактики лечения.

Так, из 4 (5,9%) пациенток, у которых при стандартном обследовании был диагностирован РЯ в I стадии, в 2 (2,9%) случаях применение собственных способов позволило дополнительно выявить вовлечение окружающих органов, в связи с чем стадия РЯ была изменена на II, тактика лечения скорректирована. У 2 женщин, у которых не выявлено признаков вовлечения окружающих органов, I стадия РЯ была подтверждена, пациентки исключены из дальнейшего анализа.

Из 41 (59,7%) женщин, у которых при традиционными методами определена II стадия РЯ, у 20 (29,4%) применение собственных методов (ТРУЗИ с мануальными приемами в 14 (20,6%) и ТВУЗИ с КПК – в 16 (23,5%) случаях), позволило впервые выявить поражение регионарных лимфоузлов, что послужило основанием для изменения стадии РЯ со II на III. Кроме того, в 11 (16,2%) случаях дополнительно выявлены эхопризнаки вовлечения в онкологический процесс органов малого таза, что уточнило диагноз РЯ во II стадии.

Всем женщинам с РЯ в III стадии при обследовании собственными способами стадия была подтверждена, дополнительно было установлено поражение прямой кишки, параректальной клетчатки, ректовагинальной перегородки, заднего свода влагалища, что позволило уточнить степень распространенности онкологического процесса.

При применении собственных инноваций коррекция стадии РЯ всегда производилась в сторону повышения: с I на II у 2 (2,9%) больных, со II на III – у 20 (29,4%), всего у 22 (32,4±5,7%) обследованных.

Всего собственные способы оптимизации УЗИ позволили у 22 (32,4%) больных выявить один или несколько признаков, обусловивших повышение стадии РЯ. Полученные результаты указывают на значимость собственных способов УЗИ в стадировании РЯ.

Результаты стадирования заболевания на основании данных УЗИ традиционным и собственными способами были сопоставлены с данными референтного метода исследования, в качестве которого было использовано заключение при оперативном лечении.

Проведенный анализ заключений УЗИ с применением собственных способов и интраоперационного диагноза (табл. 3.5) показал следующее. У 3

(5,3%) больных, которым по данным УЗИ по традиционным и собственным методикам была установлена II стадия РЯ, при интраоперационной верификации выявлено метастазирование в регионарные лимфоузлы, на основании чего установлена III стадия РЯ. Согласно полученным данным, риск гиподиагностики признаков прогрессирования РЯ для традиционного УЗИ составил 0,368.

Таблица 3.5

Сопоставление стадии РЯ, определенной при УЗИ традиционным и собственными способами и при оперативном вмешательстве и СКТ

Стадия РЯ по данным УЗИ способом:				Стадия по результатам СКТ и интраоперационной верификации		
традиционным		собственным				
стадия	больных	стадия	больных	I	II	III
I	4 (5,9%)	I	2 (2,9%)	2 (2,9%)		
		II	2 (2,9%)*		2 (2,9%)	
II	41 (60,3%)	II	21 (30,9%)		18 (26,5%)	3 (4,4%)*
		III	20 (29,4%)*			20 (29,4%)
III	23 (33,8%)	III	23 (33,8%)			23 (33,8%)
Всего	68 (100%)	68 (100%)		2 (2,9%)**	20 (29,4%)	46 (67,6%)

* случаи изменения стадии РЯ

** пациенты исключены из дальнейшего анализа

УЗИ по предложенным методикам только у 3 (4,4%) больных не выявило признаков, характерных для III стадии РЯ, риск гиподиагностики составил 0,044, что достоверно ($p < 0,001$) меньше, чем для традиционного УЗИ. Отношение рисков составило $8,33 \pm 0,59$ (95% ДИ 2,640-26,304).

Далее был проведен сравнительный анализ частоты выявления признаков распространения онкологического процесса и метастазирования в регионарные лимфатические узлы в зависимости от типа строения РЯ, который не выявил статистически значимых зависимостей (табл. 3.6).

Ультразвуковые признаки распространенности онкологического процесса и стадия заболевания у больных РЯ

Признак	Варианты	Тип строения опухоли								Всего, n=86	
		солидный, n=13		солидно- кистозный, n=49		кистозно- солидный, n=21		кистозный, n=3			
		больных	%	больных	%	больных	%	больных	%	больных	%
Поражение подвздошных лимфоузлов	• есть	7	53,8	32	65,3	7	33,3	1	33,3	47	54,7
	• нет	6	46,2	17	34,7	14	66,7	2	66,7	39	45,3
Поражение паховых лимфоузлов	• есть	3	23,1	16	32,7	2	9,5	0	0,0	21	24,4
	• нет	10	76,9	33	67,3	19	90,5	3	100,0	65	75,6
Поражение забрюшинных лимфоузлов	• есть	2	15,4	7	14,3	2	9,5	1	2,0	12	14,0
	• нет	11	84,6	42	85,7	19	90,5	2	66,7	74	86,0
Инвазия в окружающие ткани и органы	• есть	2	15,4	12	24,5	5	23,8	1	33,3	20	23,3
	• нет	11	84,6	37	75,5	16	76,2	2	66,7	66	76,7
Диссемины в тазовую брюшину	• есть	5	38,5	17	34,7	10	47,6	1	33,3	33	38,4
	• нет	8	61,5	32	65,3	11	52,4	2	66,7	53	61,6
Канцероматоз висцеральной брюшины	• есть	6	46,2	13	26,5	10	47,6	1	33,3	30	34,9
	• нет	7	53,8	36	73,5	11	52,4	2	66,7	56	65,1
Стадия РЯ	• II	2	15,4	10	20,4	8	38,1	0	0,0	20	23,3
	• III	11	84,6	39	79,6	13	61,9	3	100,0	66	76,7

Таким образом, предложенный нами подход к УЗИ органов и тканей малого таза, предполагающий комплексное использование, наряду с традиционными трансабдоминальным исследованием и ТВУЗИ, цветового дуплексного сканирования сосудов опухоли, ТРУЗИ, ТВУЗИ с КПК, оценкой регионарных зон лимфооттока, позволяет с высокой (95,6%) точностью провести стадирование РЯ. С учетом отсутствия лучевой нагрузки комплексное УЗИ с применением предложенных методов могут проводиться неоднократно, для динамической оценки онкологического процесса в процессе лечения либо без такового.

3.3. Сравнительный анализ эхографических проявлений рака яичников во II и III стадиях

Объемы опухолей при РЯ во II и III стадии значительно варьировали (табл. 3.7). Отмечено, что II стадия характеризовалась достоверно (медианный критерий, $p < 0,01$) меньшим объемом опухолей и значимо ($p < 0,05$) меньшей его вариабельностью по сравнению с РЯ в III стадии (дисперсии соответственно 33634,2 и 92214,5). Однако размер опухоли не мог служить основанием для стадирования РЯ, поскольку минимальные значения объемов опухоли в разных стадиях не имели значимых различий.

Таблица 3.7

Объем опухоли в зависимости от стадии РЯ

Стадия РЯ	n	Значение	Объем опухоли, см ³
II	24	среднее (M±m)	194,4,6±183,4*
		диапазон (min-max)	17,5-680,0
		медиана	119,0
III	67	среднее (M±m)	375,4±303,7*
		диапазон (min-max)	18,6-1200,4
		медиана	248,6

* распределение не является Гауссовым

Проведен сравнительный анализ частоты эхографических признаков РЯ во II и III стадиях (табл. 3.8), который позволил выявить следующие закономерности.

Таблица 3.8

Частота ультразвуковых признаков рака яичников во II и III стадиях

Ультразвуковой признак	II стадия, n=24		III стадия, n=67		Всего, n=91	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Объем: до 50 см ³ **	10	41,7	2	3,0	12	13,2
50-100 см ³	11	45,8	20	29,9	31	34,1
более 100 см ³ **	3	12,5	45	67,2	48	52,7
Границы: четкие	11	45,8	23	34,3	34	37,4
нечеткие	13	54,2	44	65,7	57	62,6
Контур: ровные	9	37,5	27	40,3	36	39,6
неровные	15	62,5	40	59,7	55	60,4
Кровоток: периферический	5	20,8	20	29,9	25	27,5
центральный	12	50,0	30	44,8	42	46,2
смешанный	7	29,2	17	25,4	24	26,4
Тип васкуляризации:						
гиповаскулярный**	9	37,5	6	9,0	15	16,5
гиперваскулярный**	15	62,5	61	91,0	76	83,5
Структура: солидная	4	16,7	10	14,9	14	15,4
солидно-кистозная	12	50,0	39	58,2	51	56,0
кистозно-солидная	6	25,0	17	25,4	23	25,3
кистозная	2	8,3	1	1,5	3	3,3
Асцит: нет*	10	41,7	14	20,9	24	26,4
до 50 мл**	9	37,5	4	6,0	13	14,3
50-100 мл	4	16,7	8	11,9	12	13,2
более 100 мл**	1	4,2	41	61,2	42	46,2

Примечание: различия между РЯ во II и III стадиях достоверны:

* при $p < 0,01$,

** при $p < 0,001$

РЯ во II стадии объемом до 50 см³ встречался достоверно ($p < 0,001$) чаще, а объемом более 100 см³ достоверно ($p < 0,001$) реже, чем в III стадии.

При РЯ во II стадии достоверно ($p < 0,001$) чаще, чем в III, выявлялся гиповаскулярный тип васкуляризации. Также РЯ во II стадии достоверно чаще протекал без асцита ($p < 0,01$) либо при его незначительном – менее 50 мл – объеме. Асцит объемом более 100 мл достоверно ($p < 0,001$) чаще выявлялся при РЯ в III стадии. Таким образом, при РЯ во II и III стадиях наблюдаются сходные эхографические изменения, которые, однако, более выражены при III стадии. Для стадирования процесса необходима оценка распространенности злокачественного процесса и метастазирования.

С учетом данных УЗИ традиционными и собственными способами были проанализированы данные о распространенности онкологического процесса при РЯ различных типов строения, которые обобщены в табл. 3.9.

Таблица 3.9

Частота ультразвуковых признаков распространенности онкологического процесса у больных РЯ во II и III стадиях

Ультразвуковой признак	II стадия, n=20		III стадия, n=66		Всего, n=86	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Поражение регионарных лимфоузлов:	3*	15,0	66	100,0	69	80,2
в т.ч. паховых	—	—	21	31,8	21	24,4
подвздошных	3	15,0	44	66,7	47	54,7
забрюшинных	—	—	5	7,6	5	5,8
Инвазия в прямую кишку	2	10,0	7	10,6	9	10,5
мочевой пузырь	1	5,0	5	7,6	6	7,0
матку, трубы	4	20,0	6	9,1	10	11,6
Диссеминаты в брюшину малого таза	3	15,0	27	40,9	30	34,9
Канцероматоз висцеральной брюшины	—	—	32	48,5	32	37,2

Примечание: * – различия между стадиями достоверны при $p < 0,001$

Полученные данные свидетельствуют о различиях в частоте поражения лимфоузлов при РЯ во II и III стадии – соответственно 3 (15,0%) и 66 (100%) ($p < 0,001$), и в частоте диссеминатов в брюшину малого таза – соответственно 3 (15,0%) и 27 (40,9%) ($p < 0,001$). Не выявлено различий в частоте случаев инвазии в органы, расположенные в непосредственной близости к яичникам, и в висцеральную брюшину ($p > 0,05$).

3.4. Особенности неоваскуляризации и гемодинамики рака яичников по данным доплерографических исследований

Особенности васкуляризации и гемодинамики в опухолях различного строения были изучены доплерографическими методами. Установлено, что в большинстве случаев – 76 (88,3%) – РЯ был гипervasкулярным (рис. 3.19.).



Рисунок 3.19. УЗИ в режиме ЭДК: РЯ солидной структуры. Гипervasкулярный тип васкуляризации опухоли. Смешанный (центральный + периферический) тип кровотока

Установлено, что особенности кровотока зависели от соотношения солидного и кистозного компонентов в опухоли. Среди солидных и солидно-кистозных опухолей преобладал центральный (рис. 3.20 а) либо смешанный (рис. 3.20 б) кровотоки.

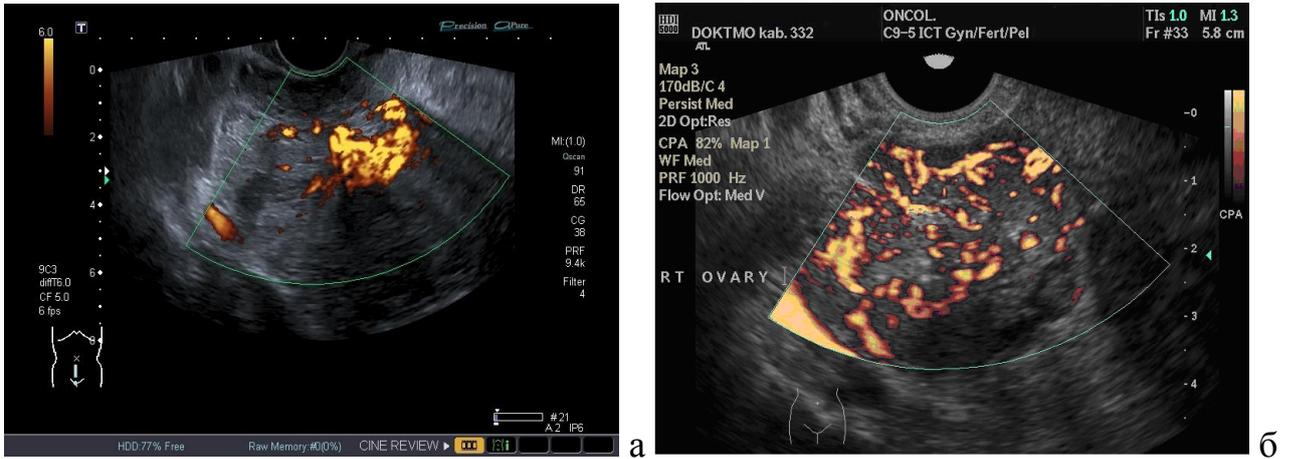


Рисунок 3.20. УЗИ в режиме ЭДК: РЯ солидного строения:

а – центральный кровоток, гипervasкулярный тип васкуляризации;

б – смешанный (центральный + периферический) кровоток, гипervasкулярный тип васкуляризации

Наличие кистозного компонента значительно снижало васкуляризацию в центральной части опухоли вплоть до полного отсутствия, причем в периферических зонах опухоль могла быть как гиповаскуляризированной (рис. 3.21 а), так и гипervasкуляризированной (рис. 3.21 б).

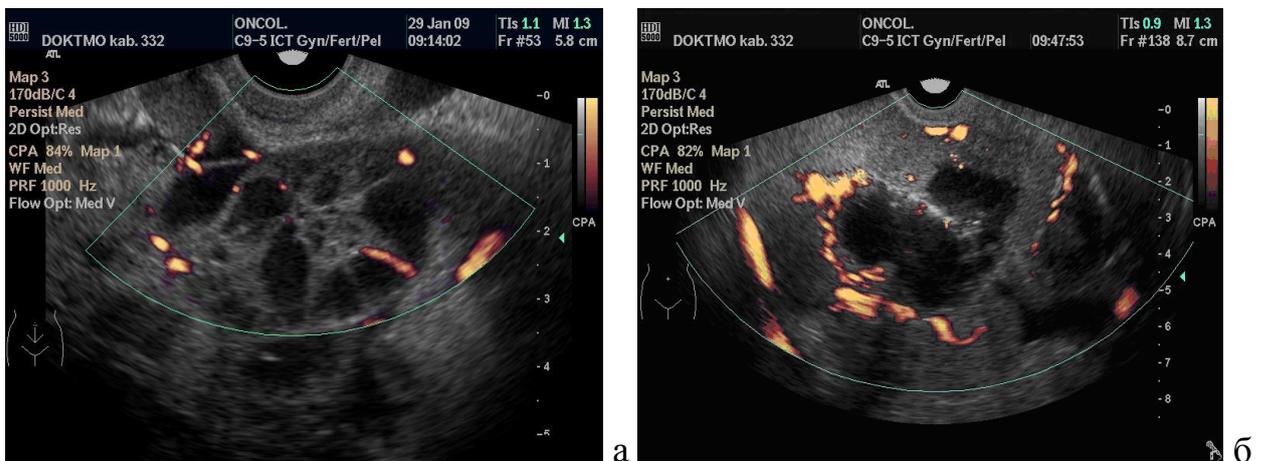


Рисунок 3.21. УЗИ в режиме ЭДК: РЯ кистозного строения, периферический кровоток:

а – гиповаскулярный тип васкуляризации

б – гипervasкулярный тип васкуляризации

Для опухолей смешанного строения (солидно-кистозных и кистозно-солидных) наблюдали те же закономерности – отсутствие кровотока в анэхогенных участках, соответствующих кистозному компоненту, и концентрацию цветовых локусов в солидных участках (рис. 3.22). РЯ с аваскулярным типом кровотока в наших наблюдениях не выявляли. Также характерным для опухолей кистозного строения была концентрация сосудов в перегородках.

Количественную оценку васкуляризации опухоли производили по количеству цветовых локусов на 1 см^2 , оценку производили в центральной, периферической зонах опухоли и в перегородках (при наличии таковых).

Результаты количественной оценки васкуляризации опухоли приведены в табл. 3.10.

Таблица 3.10

**Характеристика васкуляризации опухоли в зависимости от соотношения
солидного и кистозного компонентов до лечения**

Тип опухоли	n	Количество цветовых локусов на 1 см^2 сечения опухоли			
		центральная зона	периферическая зона	капсула, перегородки	в целом
Солидный	14	$2,2 \pm 0,8$	$2,4 \pm 1,0$	—	$2,3 \pm 0,9$
Солидно-кистозный	51	$2,3 \pm 1,1$	$2,2 \pm 0,7$	$1,9 \pm 1,1$	$2,2 \pm 1,2$
Кистозно-солидный	23	$1,4 \pm 1,2$	$1,8 \pm 0,9$	$2,0 \pm 0,8$	$1,9 \pm 1,3$
Кистозный	3	$0,6 \pm 0,5$	$2,1 \pm 0,7$	$2,3 \pm 1,4$	$1,7 \pm 1,3$

Как показали полученные данные, различий плотности цветовых локусов в центральной и периферической частях и перегородке в связи со значительной вариабельностью показателя не выявлено ($p > 0,05$).

Однако установлено, что количество цветочных локусов для опухоли в целом статистически значимо снижается по мере возрастания жидкостного компонента в объеме опухоли, т.е. от солидных к кистозным опухолям (метод множественных сравнений Шеффе, $p < 0,05$). Указанная зависимость максимальна для центральной зоны опухоли и снижается до статистически незначимых величин в периферической зоне и перегородках (рис. 3.22).

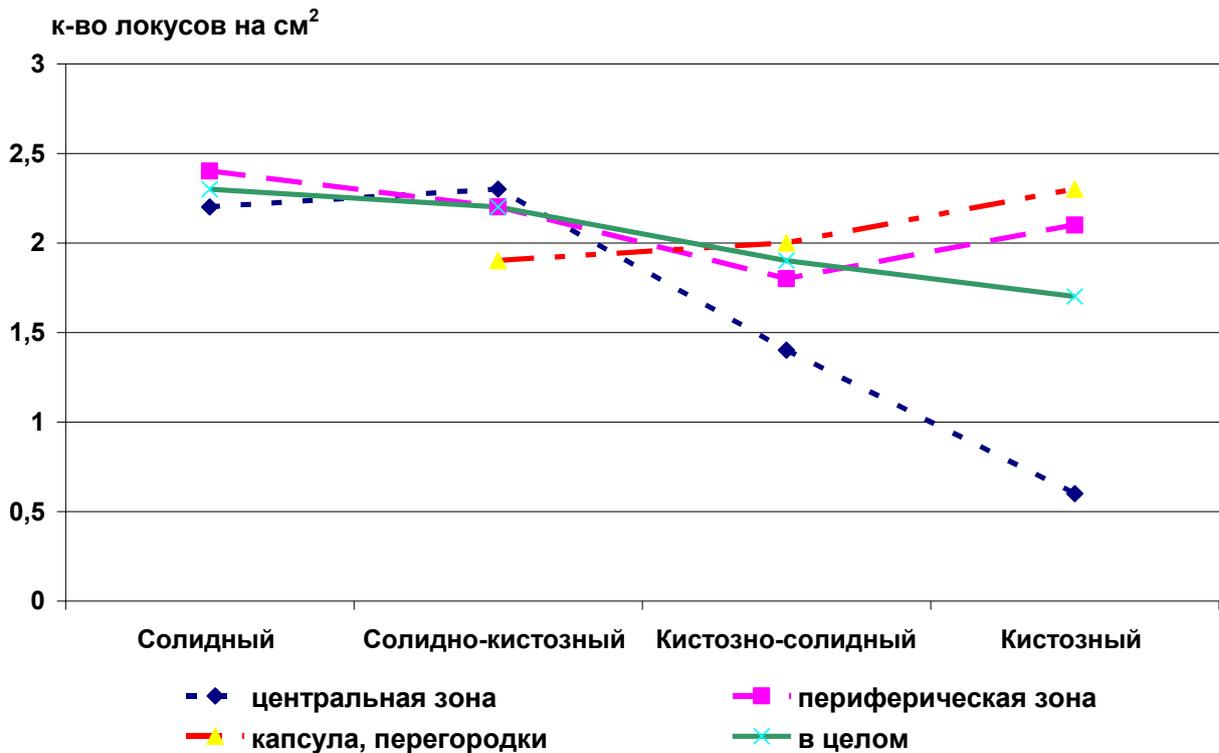


Рисунок 3.22. Изменение васкуляризации (количества цветочных локусов на см²) в зависимости от типа строения опухоли

Далее были проведены доплерографические измерения основных гемодинамических параметров опухолей до начала лечения. Установлено, что во всех случаях полученная кривая артериального кровотока имела характерную форму с систолическими и диастолическими пиками. Кривые скоростей венозного кровотока во всех случаях носили монофазный характер, что было расценено как признак злокачественности опухоли.

Согласно полученным результатам, в совокупной выборке, объединяющей все типы опухолей, средний показатель пиковой систолической скорости в артериях составил $41,0 \pm 3,2$ см/с, конечной диастолической – $18,4 \pm 3,0$ см/с, скорости венозного кровотока – $10,3 \pm 5,7$ см/с.

Сравнительный анализ показателей гемодинамики при РЯ во II и III стадии (табл. 3.11) показал достоверное ($p < 0,05$) возрастание V_{ps} как в центральной, так и в периферической зонах опухоли. Статистически значимых различий таких показателей, как V_{ed} и V_s при РЯ во II и III стадии не выявлено. Проведен корреляционный анализ зависимости скоростных показателей гемодинамики от объема опухоли, установлена достоверная положительная корреляция для V_{ps} – $r_s = 0,31$ ($p < 0,01$) и V_s $r_s = 0,26$ ($p < 0,05$), для V_{ed} статистически значимой корреляции с объемом опухоли не установлено $r_s = 0,38$ ($p > 0,05$).

Таблица 3.11

Гемодинамические скоростные показатели центрального и периферического кровотока по данным спектрального доплеровского картирования в зависимости от стадии РЯ

Стадия РЯ	Артериальный кровоток				Венозный кровоток V_s , см/с
	Центральная зона		Периферическая зона		
	V_{ps} , см/с	V_{ed} , см/с	V_{ps} , см/с	V_{ed} , см/с	
II	$35,1 \pm 2,2$	$17,0 \pm 3,5$	$33,4 \pm 2,2$	$16,3 \pm 2,1$	$9,1 \pm 4,8$
III	$43,9 \pm 3,8^*$	$19,5 \pm 4,0$	$42,2 \pm 3,8^*$	$18,7 \pm 2,5$	$10,7 \pm 4,1$
В целом	$41,8 \pm 3,1$	$18,9 \pm 3,9$	$40,1 \pm 3,2$	$17,9 \pm 2,4$	$10,3 \pm 5,7$

Примечание:

* разница между стадиями достоверна при $p < 0,05$

Средние значения индекса резистентности составили – $0,39 \pm 0,02$, пульсационного индекса – $1,06 \pm 0,19$. Проведен анализ гемодинамических индексов при РЯ в разных стадиях (табл. 3.12). Установлено, что RI достоверно ($p < 0,05$) ниже при РЯ в III стадии по сравнению с РЯ во II стадии. Такая

закономерность была статистически значимой как в центральной, так и в периферической зонах опухоли.

Таблица 3.12

Гемодинамические индексы центрального и периферического кровотока в опухоли в зависимости от стадии РЯ

Стадия РЯ	Артериальный кровоток			
	Центральный		Периферический	
	RI	PI	RI	PI
II	0,43±0,02	1,13±0,13	0,44±0,01	1,26±0,14
III	0,37±0,02*	0,96±0,17	0,39±0,02*	1,04±0,17
В целом	0,38±0,02	1,01±0,18	0,40±0,02	1,12±0,16

Примечание:

* разница между стадиями достоверна при $p < 0,05$

Достоверных различий в значениях PI сосудов опухоли между стадиями РЯ не выявлено. Корреляционный анализ зависимости гемодинамических индексов (RI и PI) от объема опухоли не показал статистически значимой корреляции: соответственно $r_s = 0,19$ ($p > 0,05$) и $r_s = 0,16$ ($p > 0,05$).

Изучаемые артериальные гемодинамические показатели не имели статистически значимой зависимости от структуры опухоли (табл. 3.13).

В отношении венозной скорости установлена статистически значимая зависимость – при возрастании удельного веса солидного компонента венозная скорость достоверно (метод множественных сравнений Шеффе, $p < 0,05$) снижалась.

Проведенные исследования позволили сделать следующие заключения. Эхографическая картина РЯ, среди которых преобладали солидно-кистозные опухоли, полиморфна, наиболее частыми проявлениями является смешанная эхоструктура и гиперваскулярность. Однако отмечено, что описываемые эхопризнаки не всегда являются специфичными.

Гемодинамические показатели кровотока по данным спектрального доплеровского картирования в зависимости от структуры РЯ*

Структура	n	Значение	Допплерометрические показатели артериального кровотока				Vs, см/с
			Vps, см/с	Ved, см/с	RI	PI	
Солидная	14	M±m	37,5±2,6	17,9±1,2	0,40±0,01	0,81±0,32	12,2±3,3
		min	34,3	15,6	0,39	0,64	9,5
		max	54,0	20,7	0,43	1,02	12,0
Солидно-кистозная	51	M±m	36,7±2,5	17,6±1,7	0,38±0,02	1,11±0,27	10,8±4,7
		min	21,7	12,2	0,37	0,70	8,0
		max	38,2	19,7	0,42	1,8	18,8
Кистозно-солидная	23	M±m	37,6±1,9	16,7±1,8	0,41±0,01	0,91±0,06	6,3±2,8
		min	35,7	14,0	0,39	0,58	5,6
		max	41,9	19,1	0,40	0,70	9,2
Кистозная	3	M±m	43,1±1,9	15,8±3,6	0,43±0,03	0,89±0,08	5,6±0,5
		min	38,50	11,4	0,40	0,83	6,0
		max	46,60	17,3	0,45	1,00	5,3
Всего	86	M±m	41,0±3,2	18,4±3,0	0,39±0,02	1,06±0,19	10,3±5,7
		min	21,7	12,2	0,37	0,58	5,6
		max	54,0	19,7	0,45	1,8	18,0

Примечание: * учитывали максимальные из полученных в данной опухоли скоростные показатели и минимальные гемодинамические индексы

Для оптимизации стадирования РЯ (выявления метастазов, пораженных лимфатических узлов, вовлечения окружающих органов) были предложены собственные способы оптимизации: трансректальное исследование с мануальными приемами и трансвагинальное исследование с контрастированием прямой кишки. Отмечено, что их использование позволило эффективнее исследовать параректальную клетчатку, прямокишечно-маточное углубление,

заднюю стенку малого таза, оценить границы опухоли и регионарные зоны лимфооттока и выявить патологические изменения в малом тазу. В результате были получены дополнительные сведения относительно распространенности онкологического процесса, что внесло коррективы в стадирование заболевания и тактику ведения у $32,4 \pm 5,7\%$ больных. Ни в одном случае не отмечено факта гипердиагностики.

Предложен комплексный подход к УЗИ органов малого таза и регионарных зон лимфооттока, позволивший повысить точность диагностики с $63,2 \pm 5,8\%$ до $95,6 \pm 2,5\%$. Установлено, что особенности васкуляризации и внутриопухолевого кровотока зависят от стадии заболевания, объема опухоли, соотношения солидного и кистозного компонентов в ней.

По результатам исследований, приведенных в разделе, опубликованы следующие работы:

1. Шкарбун, К. Д. Дополнительные возможности ультразвукового исследования при раке яичников [Текст] / К. Д. Шкарбун, Л. И. Шкарбун // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2013. – Т. 18, №1. – С. 70–75.

2. Думанский, Ю. В. Ультразвуковой алгоритм исследования органов малого таза у женщин с подозрением на злокачественный процесс в яичниках [Текст] / Ю. В. Думанский, К. Д. Шкарбун, Л. И. Шкарбун // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2014. – Т. 23, № 1. – С. 3–7.

3. Пат. № 74079 Україна, МПК А61В8/08. Спосіб діагностики новоутворень яєчників [Текст] / Шкарбун К. Д., Шкарбун Л. І.; заявник та патентовласник Донецький національний медичний університет ім. М. Горького. – № u 201206371 ; заявл. 28.05.2012 ; опубл. 10.10.2012, Бюл. № 19. – 2 с.

4. Шкарбун, Л. И. Дополнительные ультразвуковые методики исследования органов малого таза при опухолях яичников [Текст] / Л. И. Шкарбун, К. Д. Шкарбун // IV конгрес Української асоціації фахівців ультразвукової діагностики : тези і матеріали доповідей, 14-16 травня 2012 р., м. Севастополь. – Київ : ВБО «Український Допплерівський Клуб», 2012. – С. 285–286.

5. Шкарбун, К. Д. Комплексное ультразвуковое исследование органов малого таза при подозрении на рак яичников [Электронный ресурс] / К. Д. Шкарбун, Л. И. Шкарбун // Крымская рапсодия. Музыка радиологии России : тезисы докладов научно-практической конференции, 24-25 сентября 2015 г. – Симферополь, 2015. – С. 66. – Режим доступа: http://unionrad.ru/sites/default/files/e-doc_Krym_2015_0.pdf. – Загл. с тит. экрана (дата обращения: 08.11.2016).

6. Шкарбун, К. Д. Диагностическая ценность ультразвукового исследования в выявлении метастазов при раке яичников [Текст] / К. Д. Шкарбун, Л. И. Шкарбун // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – Приложение (VII Съезд Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине : тезисы, 10-13 ноября 2015 г., г. Москва). – С. 194–195.

7. Шкарбун, К. Д. Ультразвуковой алгоритм в оценке распространенности рака яичников II–III стадий [Электронный ресурс] / К. Д. Шкарбун, Л. И. Шкарбун, Ю. В. Черняева // Материалы VIII всероссийского научно-образовательного форума с международным участием «Медицинская диагностика – 2016» и X Юбилейного всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2016» 24–26 мая 2016 года, г. Москва. – Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики. – 2016. – Т. 6, № 2. (Прил.) : 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). Электрон. текстовые и граф. дан. (1,51 Мб).

8. Зубов, А. Д. Ультразвуковая диагностика рецидивов рака яичников [Текст] / А. Д. Зубов, К. Д. Шкарбун, Л. И. Шкарбун // Актуальные вопросы биологии и медицины : Сборник научных работ по материалам II республиканской научно-практической конференции. – Луганск, 2016. – С. 59–61.

9. Шкарбун, Л. И. Дополнительные ультразвуковые методики исследования органов малого таза при опухолях яичников [Текст] / Л. И. Шкарбун, К. Д. Шкарбун // Актуальні проблеми ультразвукової діагностики: тези та матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю та школи-семінару, 20–24 травня 2013 р., м. Судак. – Київ : ВБО «Український Допплерівський Клуб», 2013. – С. 166–167.

РАЗДЕЛ 4

УЛЬТРАЗВУКОВОЙ МОНИТОРИНГ ЭФФЕКТИВНОСТИ
НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА ЯИЧНИКОВ**4.1. Критерии назначения неoadьювантной химиотерапии и ее
результативность у больных раком яичников**

Тактика лечения РЯ избиралась исходя из совокупности факторов, ведущими из которых являлись результаты ультразвуковых и СКТ исследований.

Соотношение избранных подходов к тактике лечения существенно различалось в зависимости от стадии злокачественного процесса.

При РЯ во II стадии (20 больных, 24 опухоли):

- НАХТ в объеме 2-6 курсов проводили при объеме опухоли свыше 100 см^3 , эхографически выявляемых признаках асцита более 50 мл, с поражением тазовых лимфоузлов и тазовой брюшины в виде диссеминатов у 11 (55,0%) больных (15 (62,5%) опухолей);

- 9 (45,0%) женщинам (9 (37,5%) опухолей) с опухолями объемом менее 100 см^3 , без асцита либо при малом его объеме, незначительном метастазировании проведена циторедуктивная операция с последующей адьювантной химиотерапией.

При РЯ в III стадии (66 больных, 67 опухолей):

- НАХТ проводили при опухолях с нечеткими неровными границами, с поражением подвздошных и тазовых лимфоузлов и инвазией в прилежащие органы, преимущественно матку и маточные трубы, при вовлечении в опухолевый процесс прямой кишки, мочевого пузыря, сальника, метастазировании в капсулу печени, переднюю брюшную стенку, при наличии тазового асцита более 100 мл. Всего НАХТ при РЯ в III стадии была выполнена у 50 (75,8%) больных (50 (74,6%) опухолей).

- Циторедуктивная операция с дальнейшим консервативным лечением проведена только 16 (24,2%) пациенткам (17 (24,4%) опухолей) с опухолями

значительных размеров, не спаянными с окружающими тканями, подвижными при бимануальном исследовании, не прорастающими в окружающие ткани.

Схемы проведенного лечения обобщены в табл. 4.1.

Таблица 4.1

**Проведение неoadьювантного лечения больных раком яичников
во II и III стадиях**

Тип лечения	Стадия РЯ				Всего	
	II		III		больных	опухолей
	больных	опухолей	больных	опухолей		
с НАХТ	11 (55,0%)	15 (62,5%)	50 (75,8%)	50 (74,6%)	61 (70,9%)	65 (71,4%)
без НАХТ	9 (45,0%)	9 (37,5%)	16 (24,2%)	17 (25,4%)	25 (29,1%)	26 (28,6%)
Всего	20 (100,0%)	24 (100,0%)	66 (100,0%)	67 (100,0%)	86 (100,0%)	91 (100,0%)

Циторедуктивную операцию без НАХТ всего выполняли в 25 (29,1%) случаях. НАХТ в объеме 2-6 курсов по показаниям была выполнена 61 (70,9%) больной.

После прохождения каждого их этапов НАХТ на основании клинико-лабораторных данных и результатов обследования, в т.ч. ультразвукового, принималось решение о продолжении неoadьювантного лечения либо выполнении хирургического вмешательства. Больным по показаниям было проведено до 20 курсов НАХТ. В ходе проведения НАХТ у двух больных заболевание прогрессировало до IV клинической стадии, в связи с чем хирургическое лечение признано нецелесообразным, пациентки переведены на паллиативную терапию. Остальным больным после НАХТ выполнена циторедуктивная операция, объем вмешательства при которой избирался индивидуально с учетом данных комплексного обследования, включая УЗИ.

На рисунке 4.1 представлена схема ведения больных изучаемой группы с учетом соотношения солидного и кистозного компонентов опухоли.

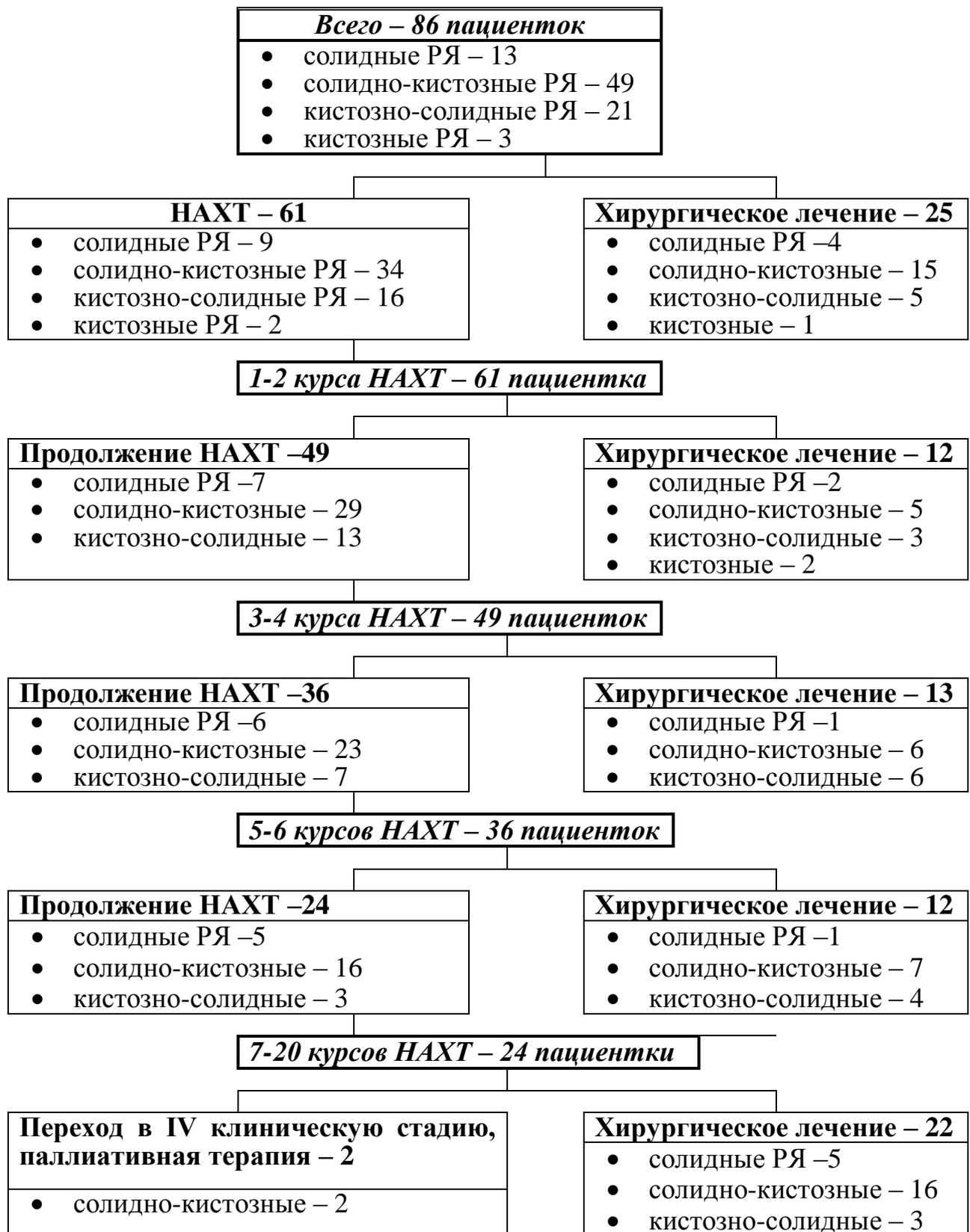


Рисунок 4.1. Тактика ведения больных РЯ различных типов строения

В таблице 4.2 отображена динамика ответа опухоли на НАХТ в зависимости от ее строения при различном количестве проведенных курсов.

Таблица 4.2

Поэтапные результаты лечения пациенток с РЯ различного строения

Тип опухоли	Курс НАХТ	n	Динамика		
			положительная	отрицательная	отсутствует
Солидно- кистозный	1-2	34	13	9	12
	3-4	29	15	6	8
	5-6	23	12	6	5
Кистозно- солидный	1-2	16	9	4	3
	3-4	13	9	4	
	5-6	7	3	3	1
Солидный	1-2	9	2	5	2
	3-4	7	2	5	
	5-6	6	2	3	1
Кистозный	1-2	2	2	—	—
Совокупная выборка	1-2	61	26	18	17
	3-4	49	26	15	8
	5-6	36	17	12	7

Эффективность проводимой НАХТ оценивали на момент после 6 курса (либо последнего курса НАХТ, если курсов было менее 6) (табл. 4.3). Положительные результаты проведенной НАХТ были получены всего у 33 (54,1%) из 61 больной (в т.ч. у 3 – с двусторонними опухолями, всего 36 опухолей). Количество опухолей, в которых определено положительное воздействие НАХТ, составило 12 при РЯ во II, 24 – в III стадии. Неэффективной НАХТ была у 28 женщин, в т.ч. у одной – с двусторонними опухолями, всего 29 опухолей.

Эффективность НАХТ у больных раком яичников во II и III стадиях

Результат НАХТ	Стадия РЯ				Всего	
	II		III			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Улучшение	9	81,8	24	48,0	33	54,1
Без изменений или ухудшение	2	18,2	26	52,0	28	45,9
Всего	11	100,0	50	100,0	61	100,0

Отмечено, что эффективность НАХТ статистически значимо ($p < 0,05$) зависела от стадии РЯ. НАХТ была эффективной у 9 (81,8%) из 11 женщин с РЯ во II и у 24 (48,0%) из 50 – в III стадии. При двусторонней локализации опухоли (4 наблюдения) реакция РЯ на НАХТ была однотипной с обеих сторон.

4.2. Ультразвуковые критерии прогнозирования эффективности неoadьювантной химиотерапии до начала лечения

На основании эффективности НАХТ, проведенной у 61 пациентки (65 опухолей), больные были разделены на подгруппы: НАХТ эффективная и НАХТ неэффективная (данная подгруппа включала как отрицательную динамику, так и отсутствие изменений в процессе НАХТ). Далее в указанных подгруппах был проведен ретроспективный сравнительный анализ эхографической картины опухолей до начала лечения с целью выделения прогностических признаков эффективности НАХТ (табл. 4.4).

Проведенный анализ не выявил статистически значимых различий эхографических признаков в группах с эффективной и неэффективной НАХТ ни по одному из изучаемых параметров изолированно либо в сочетании. Также не выявлено статистически значимой корреляции между исходным объемом опухоли и ее реакцией на НАХТ.

**Частота ультразвуковых проявлений рака яичников до начала лечения у
больных с последующей эффективной и неэффективной НАХТ**

Эхографический критерий	НАХТ эффективна, n=36		НАХТ неэффективна n=29	
	абс.	%	абс.	%
Структура солидная	6	16,7	6	20,7
солидно-кистозная	16	44,4	20	69,0
кистозно-солидная	13	36,1	2	6,9
кистозная	1	2,8	1	3,4
Границы четкие	17	47,2	8	27,6
нечеткие	19	52,8	21	72,4
Контуры ровные	16	44,4	7	24,1
неровные	20	55,6	22	75,9
Некроз, фиброз, кальцификация нет	26	72,2	23	79,3
есть	10	27,8	6	20,7
Кровоток периферический	16	44,4	7	24,1
центральный	11	30,6	12	41,4
смешанный	9	25,0	10	34,5
Тип васкуляризации				
гиповаскулярный	8	22,2	4	13,8
гиперваскулярный	28	77,8	25	86,2
Асцит нет	3	8,3	3	10,3
до 50 мл	6	16,7	3	10,3
50-100 мл	9	25,0	3	10,3
более 100 мл	18	50,0	20	69,0

Плотность цветковых локусов при исследовании в режиме ЦДК и ЭДК, проведенном до начала лечения, составила в подгруппе с последующей

эффективной НАХТ $2,1 \pm 0,9$, неэффективной НАХТ – $2,0 \pm 1,1$, различия не имели статистической значимости ($p > 0,05$).

Гемодинамические параметры изучаемых подгрупп до лечения приведены в табл. 4.5. Для статистического анализа использованы максимальные из полученных в опухоли скоростные показатели и минимальные гемодинамические индексы.

Таблица 4.5

Количественные показатели внутриопухолевого кровотока по данным спектрального доплеровского картирования до начала лечения в зависимости от эффективности последующей НАХТ

Результат НАХТ	опухолей	V _{ps} , см/с	V _{ed} , см/с	V _s , см/с	RI	PI
эффективна	36	$40,2 \pm 9,9$	$18,7 \pm 10,1$	$10,5 \pm 5,2$	$0,44 \pm 0,13$	$1,08 \pm 0,19$
неэффективна	29	$40,6 \pm 8,7$	$19,1 \pm 11,4$	$10,2 \pm 4,8$	$0,41 \pm 0,11$	$1,16 \pm 0,38$

Как показали полученные данные, до начала лечения достоверные различия в гемодинамических показателях опухолей в подгруппах с последующей эффективной и неэффективной НАХТ отсутствуют ($p > 0,05$).

Таким образом, не удалось найти критериев прогнозирования эффективности НАХТ до начала лечения на основании данных ультразвукового исследования в В-режиме, с применением режимов цветового, энергетического и спектрального доплеровского картирования.

4.3. Комплексная ультразвуковая оценка результатов 2-6 курсов неoadьювантной химиотерапии

С целью оценки влияния НАХТ на состояние опухоли и выделения критериев эффективности лечения после выполнения 6 курсов НАХТ была проведена оценка изменений УЗ картины. В 26 (40,0%) случаях, когда количество

курсов НАХТ составило менее 6, учитывались УЗ данные после последнего курса лечения.

В подгруппе с эффективной НАХТ отмечено снижение объема опухоли на 25-60% от исходного, в среднем – на $38,8 \pm 19,4\%$ (рис. 4.2).

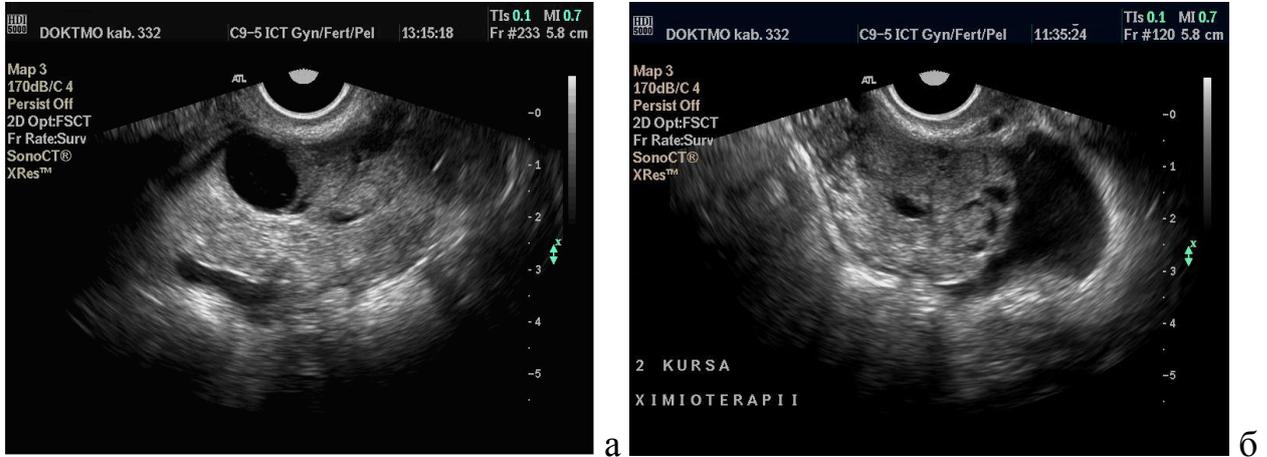


Рисунок 4.2. ТВУЗИ в В-режиме: а – до лечения, б – та же пациентка после 2 курсов НАХТ, определяется уменьшение объема опухоли в размерах

При неэффективной НАХТ отмечали сохранение исходных размеров опухоли – у 17 (58,6%) либо, что наблюдали в 12 случаях, его увеличение на 25-120% от исходного (рис. 4.3), в среднем – на $57,9 \pm 32,8\%$.

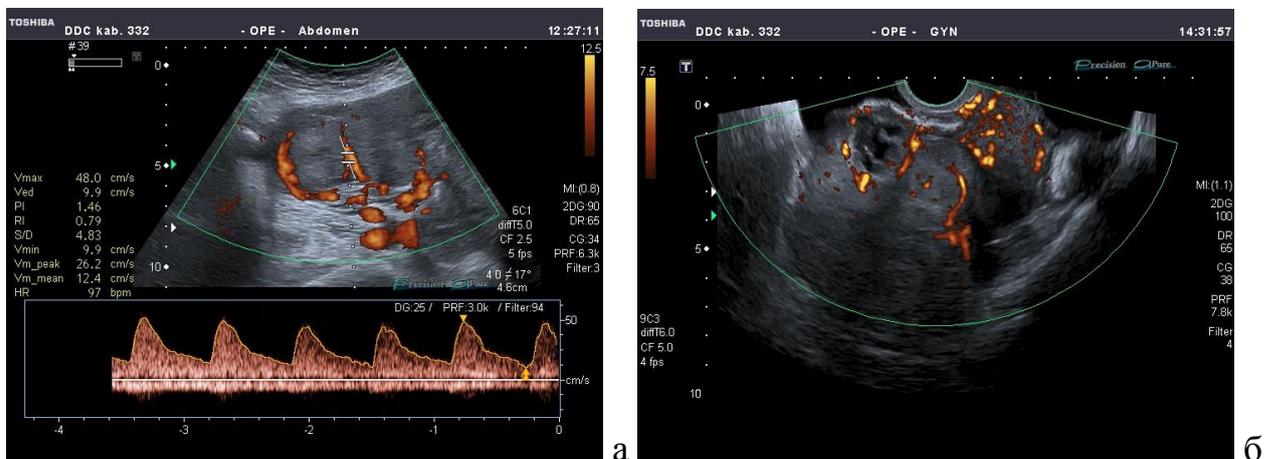


Рисунок 4.3. УЗИ в режиме ЭДК: а – до лечения, б – после 5 курсов НАХТ, увеличение объема опухоли и усиление васкуляризации, НАХТ неэффективна

Таким образом, динамика объема первичной опухоли является непосредственным эхографическим критерием эффективности НАХТ.

Структура опухоли, т.е. соотношение солидного и жидкостного компонентов РЯ, претерпевала разнонаправленные изменения в зависимости от эффективности НАХТ. При эффективной НАХТ в большинстве – 29 (80,6%) случаев – возрастал удельный вес кистозного компонента, что рассматривали как признак регресса опухоли. Степень описываемых изменений варьировала, в 7 (19,4%) опухолях возрастание удельного веса кистозного компонента было достаточным для изменения градации структуры опухоли (например, с солидно-кистозной (рис. 4.4 а) на кистозно-солидную (рис. 4.4 б)).

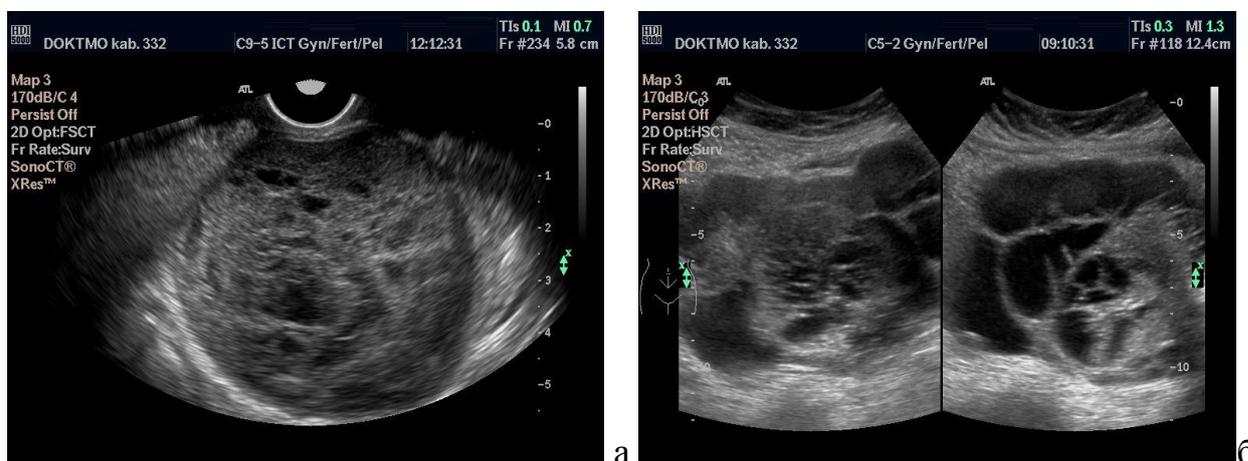


Рисунок 4.4. УЗИ в В-режиме: а – до лечения, б – после 3 курсов НАХТ, определяется увеличение удельного веса жидкостного компонента

При неэффективной НАХТ наблюдали противоположные тенденции. Структура опухоли оставалась неизменной – в 20 (69,0%) случаях, либо – в 9 (31,0%) – имело место возрастание удельного веса солидного компонента (рис. 4.5), в 5 (17,2%) случаях изменившееся тип структуры опухоли. В большинстве случаев такие изменения наблюдались вследствие разрастания солидного компонента опухоли при отсутствии значимой динамики кистозного. Нарастание объема солидного компонента опухоли рассматривали как показатель ее прогрессирования и, следовательно, критерий неэффективной НАХТ.



Рисунок 4.5. УЗИ в В-режиме: а – до лечения, б – после 4 курсов НАХТ, определяется увеличение объема опухоли за счет солидного компонента и снижение удельного веса жидкостного компонента

При эффективной НАХТ наблюдали возрастание количества случаев визуализации четких границ опухоли – на 19,4% , ровных контуров – на 25,0%, что, по нашему мнению, связано с прекращением роста опухоли и уменьшением ее размеров (рис. 4.6).



Рисунок 4.6. УЗИ в В-режиме: четкие границы и ровные контуры опухоли после 2 курсов НАХТ

При неэффективной НАХТ характерным также было возрастание случаев визуализации нечетких границ опухоли – на 17,2% и неровных контуров – на 10,3%, что, по нашему мнению, является следствием микроинвазии,

обусловленной быстрым ростом опухоли, не определяемой доступными лучевыми и инструментальными методами диагностики.

При успешной НАХТ у 32 (88,9%) наблюдали эхопризнаки некроза и фибротических изменений в опухоли в виде возникновения в ее паренхиме соответственно многочисленных мелких диффузно расположенных анэхогенных образований, аваскулярных при ЦДК, и неупорядоченных линейных включений повышенной эхогенности (рис. 4.7 а). Также в этих случаях эхографически определяли наличие гиперэхогенных округлых образований диаметром до 3-5 мм, дающих акустическую тень – кальцификатов (рис. 4.7 б). Указанные изменения расценивали как свидетельство гибели участков опухолевой ткани, т.е. эффективного лечения.

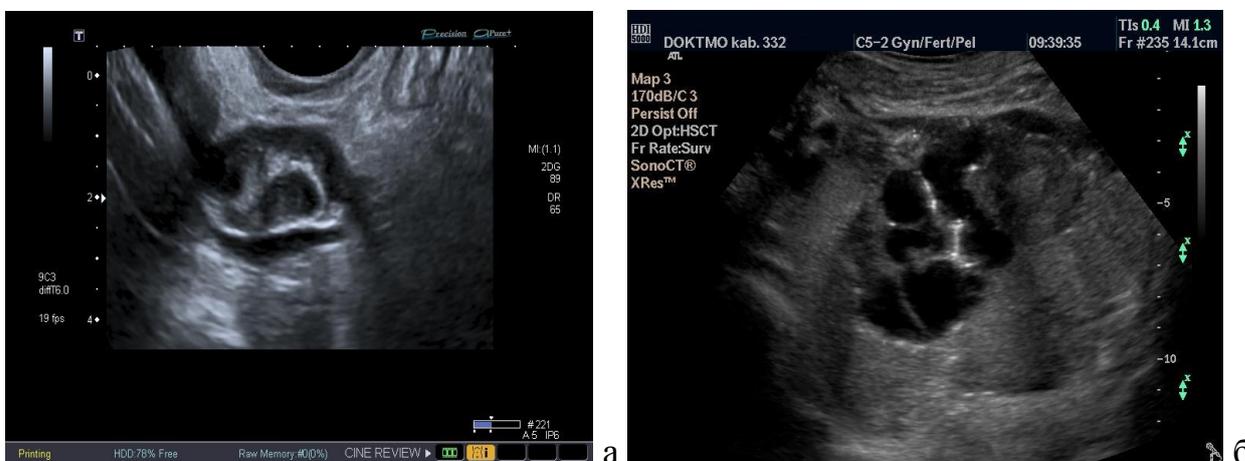


Рисунок 4.7. УЗИ в В-режиме: а – участки фиброза, некроза опухоли после 4 курсов НАХТ, б – после 3 курсов НАХТ, положительная динамика, кальцификация перегородок

При неэффективной НАХТ только в одной опухоли, значительно увеличившейся в объеме – с 220 до 580 см³, наблюдали возникновение эхопризнаков гибели участков опухолевой ткани – некроза, фиброза, кальцификации. Всего количество опухолей с такими признаками, с учетом 6 случаев, имевшихся до начала лечения, составило 7 (24,1%).

Также характерным проявлением эффективной НАХТ было уменьшение объема асцитической жидкости, которое в той или иной степени вплоть до полного ее отсутствия наблюдали у 34 (94,4%) пациентов с резульативной НАХТ. В 2 (5,6%) случаях динамики асцита не регистрировали. Увеличения объема асцитической жидкости после успешной НАХТ не выявляли.

Эффективность НАХТ также характеризовало состояние лимфатических узлов малого таза. Лимфоузлы, до лечения характеризовавшиеся увеличением в размерах, нарушением кортико-медуллярной дифференцировки (рис. 4.8 а), выраженным кровотоком (рис. 4.8 б), при эффективной НАХТ подвергались склерозированию, что проявлялось в виде уменьшения в размерах, кальцификации (рис. 4.8 в), снижения интенсивности кровотока.

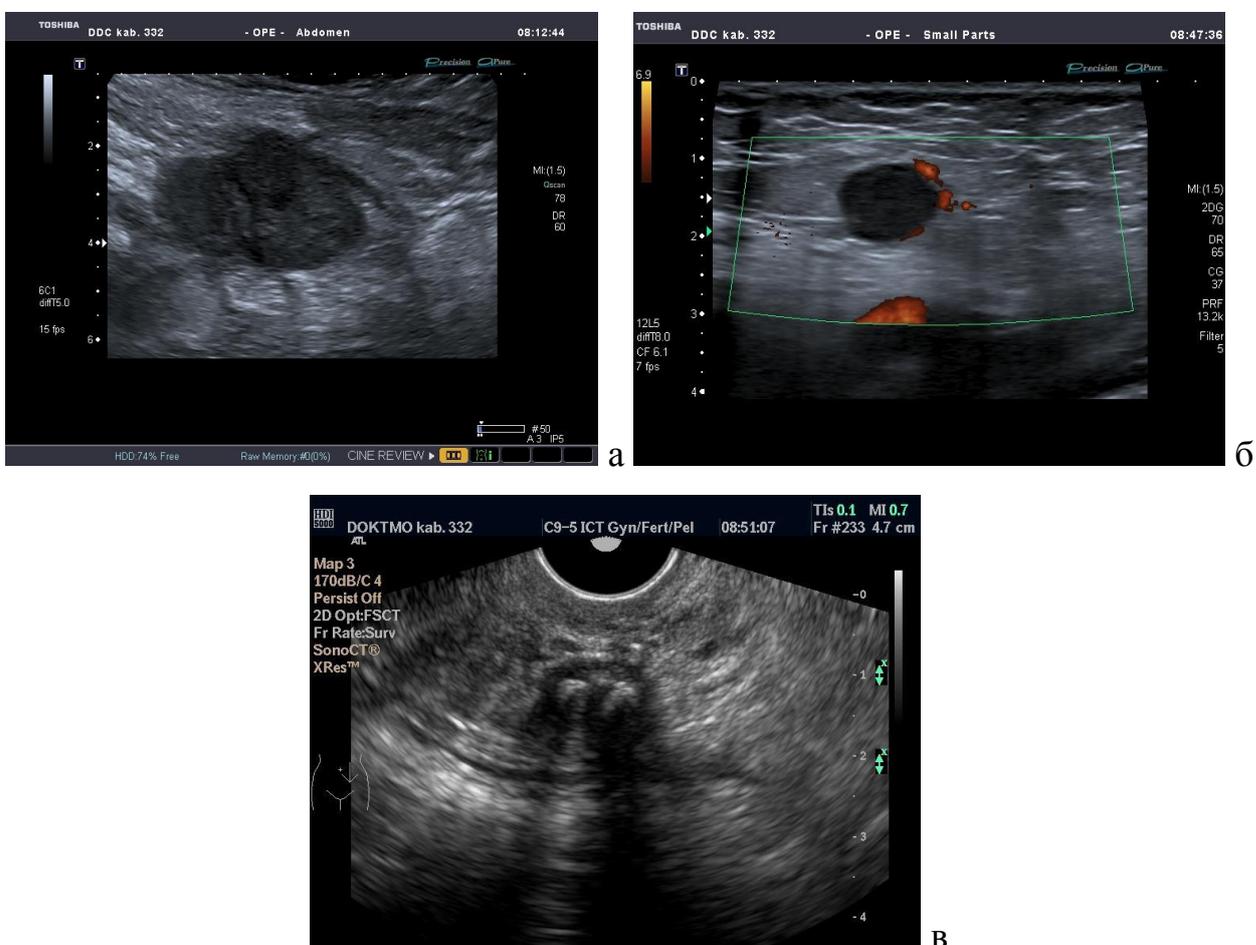


Рисунок 4.8. Результаты УЗИ лимфатических узлов малого таза: а – до лечения, В-режим, б – до лечения, режим ЭДК, в – после 4 курса НАХТ, В-режим

Полученные данные о частоте ультразвуковых проявлений РЯ у больных после НАХТ в объеме 2-6 курсов в зависимости от эффективности последней обобщены в табл. 4.6.

Таблица 4.6

Частота ультразвуковых признаков рака яичников у больных после НАХТ в объеме 2-6 курсов в зависимости от ее эффективности и градиент частоты (в %) относительно исходных значений

Ультразвуковой признак	НАХТ эффективна, n=36			НАХТ неэффективна, n=29		
	абс.	%	градиент, %	абс.	%	градиент, %
Структура солидная	3	8,3	-11,1	6	20,7	10,3
солидно-кистозная	16	44,4	-5,6	21	72,4	6,9
кистозно-солидная	15	41,7	13,9	2	6,9	-13,8
кистозная	2	5,6	2,8	—	—	-3,4
Границы четкие	24	66,7	19,4	3	10,3	-17,2
нечеткие	12	33,3	-19,4	26	89,7	17,2
Контур ровные	25	69,4	25,0	4	13,8	-10,3
неровные	11	30,6	-25,0	25	86,2	10,3
Некроз, фиброз, кальцификаты нет	4	11,1	-61,1	22	75,9	-3,4
есть	32	88,9	61,1	7	24,1	3,4
Асцит нет	15	41,7	33,3	—	—	-10,3
до 50 мл	13	36,1	19,4	1	3,4	-6,9
50-100 мл	3	8,3	-16,7	4	13,8	3,4
более 100 мл	5	13,9	-36,1	24	82,8	13,8
Склерозирование лимфоузлов малого таза есть	21	58,3	58,3	—	—	—
нет	15	41,7	-41,7	29	100,0	—

Следует отметить, что неинвазивная оценка состояния лимфатических узлов малого таза может быть успешно произведена при УЗИ, и не представляется возможной при исследовании другими методами лучевой визуализации, в частности, МРТ.

Признаком прогрессирования злокачественного процесса при неэффективности НАХТ было и нарастание тазового асцита – количество асцитической жидкости возросло в 26 (89,7%) случаях и в 3 (10,3%) существенно не изменилось, снижения выраженности асцита в данной подгруппе не наблюдали.

При сравнении результатов исследования в режимах ЦДК и ЭДК также были выявлены достоверные (метод χ^2 , $p < 0,001$) различия между подгруппами с эффективной и неэффективной НАХТ, отсутствовавшие до начала лечения (табл. 4.7).

Таблица 4.7

Частота доплерографических характеристик у больных раком яичников после НАХТ в объеме 2-6 курсов в зависимости от ее эффективности и градиент частоты (в %) относительно исходных значений

Эхографический критерий	НАХТ эффективна, n=36			НАХТ неэффективна, n=29		
	абс.	%	градиент, %	абс.	%	градиент, %
Кровоток периферический	27*	75,0	30,6	3	10,3	-13,8
центральный	6	16,7	-13,9	13	44,8	3,4
смешанный	3	8,3	-16,7	13	44,8	10,3
Тип васкуляризации						
гиповаскулярный	23*	63,9	41,7	1	3,4	-10,3
гиперваскулярный	13	36,1	-41,7	28	96,6	10,3

Примечание: * – различия в распределении до и после лечения достоверны при $p < 0,001$

Допплерографически при эффективной НАХТ в 14 (38,9%) опухолях наблюдали перераспределение кровотока в сторону от смешанного к центральному и далее к периферическому: в 8 (22,2%) наблюдениях центральный кровоток перешел в периферический (рис. 4.9), в 3 (8,3%) случаях смешанный кровоток сменился периферическим (рис. 4.10), в 3 (8,3%) – смешанный сменился центральным (рис. 4.11).

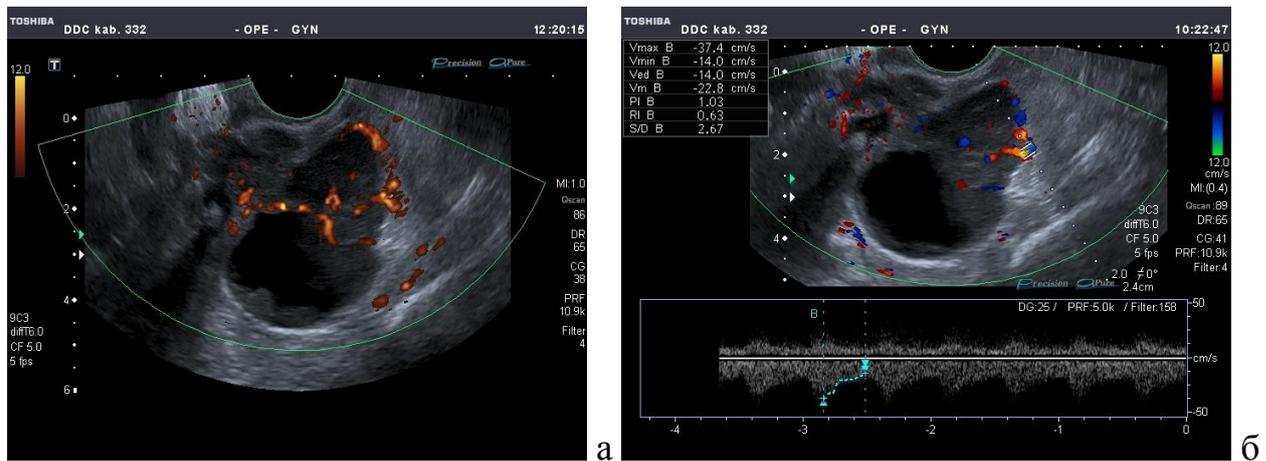


Рисунок 4.9. УЗИ в режиме ЦДК: а – до лечения, центральный кровоток, б – после 2 курсов НАХТ, перераспределение васкуляризации, периферический кровоток

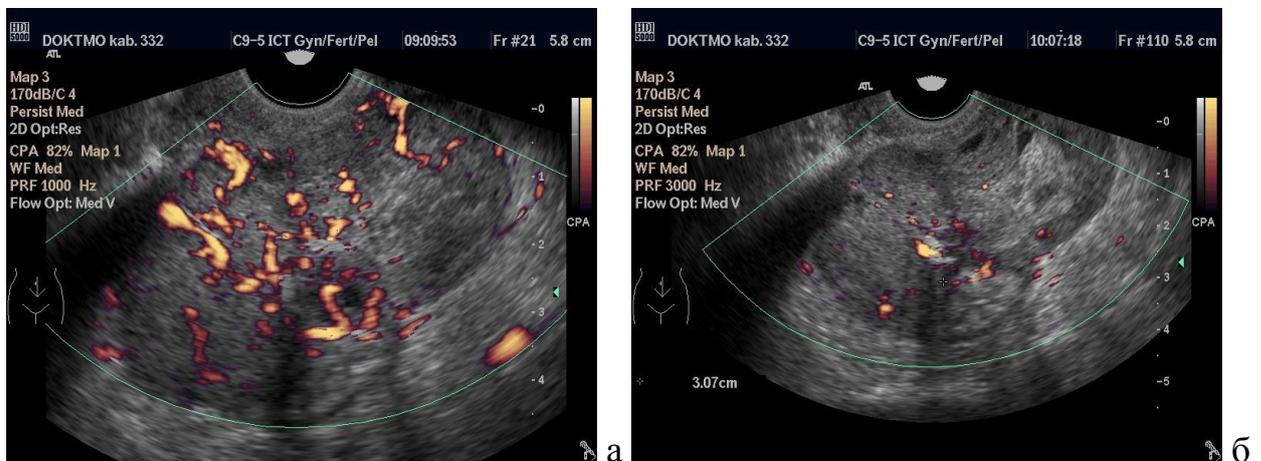


Рисунок 4.10. УЗИ в режиме ЭДК: а – до лечения, смешанный кровоток, б – после 5 курсов НАХТ, перераспределение васкуляризации, периферический кровоток, увеличение удельного веса кистозного компонента

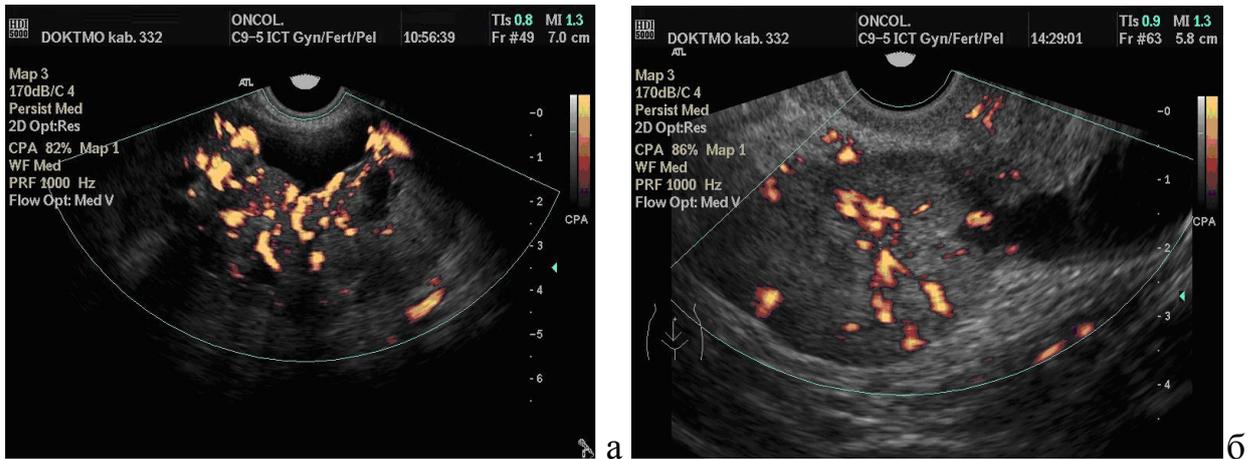


Рисунок 4.11. УЗИ в режиме ЭДК: а – до лечения, смешанный кровоток, б – после 2 курсов НАХТ, перераспределение васкуляризации, центральный кровоток

Изменений противоположной направленности (от периферического к центральному и далее к смешанному) у пациенток, НАХТ которых оценена как эффективная, не выявлено. В 22 (61,1%) опухолях при эффективной НАХТ перераспределения кровотока не наблюдали.

При неэффективной НАХТ наблюдали противоположные тенденции. Всего изменения в локализации цветовых локусов в режимах ЦДК и ЭДК наблюдали в 8 (27,6%) опухолях: в 4 (13,8%) – с периферического на центральный (рис. 4.12), в 1 – на смешанный (рис. 4.13), в 2 (6,9%) – с центрального на смешанный.

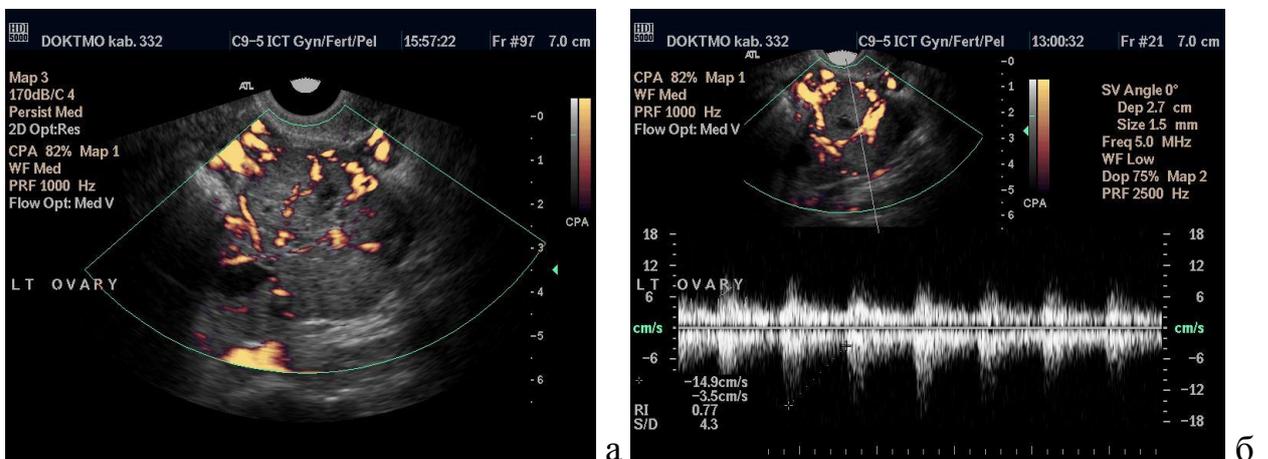


Рисунок 4.12. УЗИ в режиме ЭДК: а – до лечения, преимущественно периферический кровоток, б – после 4 курсов НАХТ, перераспределение васкуляризации, центральный кровоток, разрастание солидного компонента

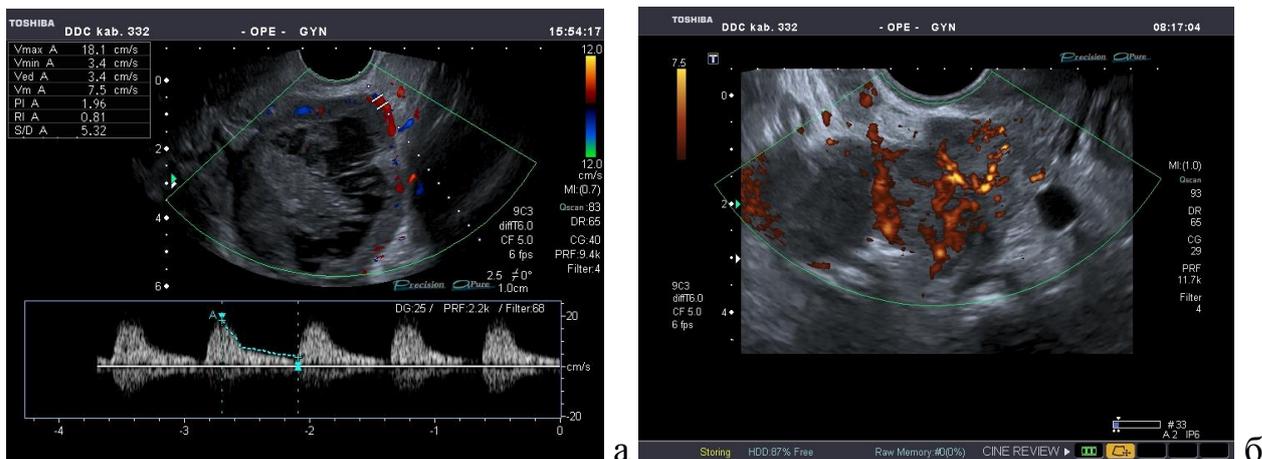


Рисунок 4.13. УЗИ больной РЯ: а – до лечения, режим спектрального доплеровского картирования, периферический кровоток, б – после 6 курсов НАХТ, режим ЭДК, перераспределение васкуляризации, смешанный кровоток, разрастание солидного компонента – лечение неэффективно

В одном наблюдении зафиксировано изменение противоположной направленности: со смешанного на периферический. В 21 (72,4%) опухоли после неэффективной НАХТ значимого перераспределения кровотока при доплерографических исследованиях не выявили.

Также при различной эффективности НАХТ в опухолях выявляли разнонаправленные изменения степени васкуляризации.

При эффективном неoadъювантном лечении характерной была тенденция к обеднению сосудистого рисунка вплоть до полного отсутствия цветных локусов (в 4 (11,1%) опухолях), которое наблюдали в 15 (41,7%) случаях (рис. 4.14). При неэффективной НАХТ наблюдали противоположные тенденции. Допплерографическим проявлением неэффективности НАХТ было изменение в сторону гипervasкуляризации, которое выявлено в 3 (10,3%) случаях (рис. 4.15).

В ходе исследований был выявлен новый признак неэффективности НАХТ, не описанный в профильной литературе. Прогрессирование заболевания, подтвержденное клиническими обследованиями и данными инструментальных исследований (УЗИ, МРТ), у 14 (48,3%) больных сопровождалось развитием артериовенозных шунтов.

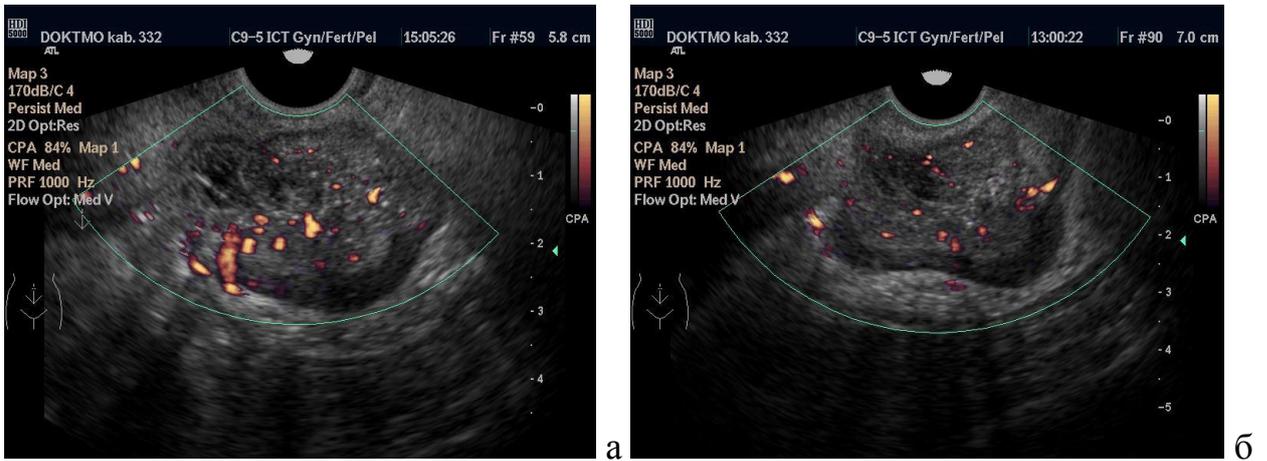


Рисунок 4.14. УЗИ в режиме ЭДК: а – до лечения, гиперваскулярный тип, б – после 2 курсов НАХТ, снижение васкуляризации, гиповаскулярный тип

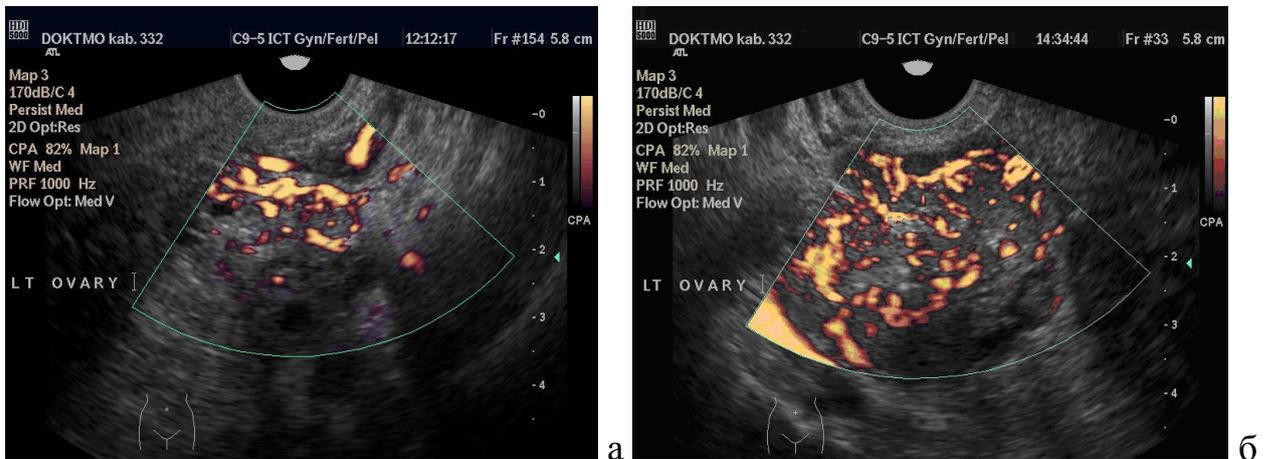


Рисунок 4.15. ТВУЗИ в режиме ЭДК: а – до лечения, гиперваскулярный центральный тип, б – после 4 курсов НАХТ, гиперваскулярный смешанный тип васкуляризации

При исследовании в солидных участках опухолей, не имеющих признаков патологической васкуляризации при исследовании в В-режиме (рис. 4.16 а), в режиме цветового и энергетического доплеровского картирования наблюдали появление сливающихся трубчатых структур длиной 1-5 мм, диаметром 1-3 мм (рис. 4.16 б).

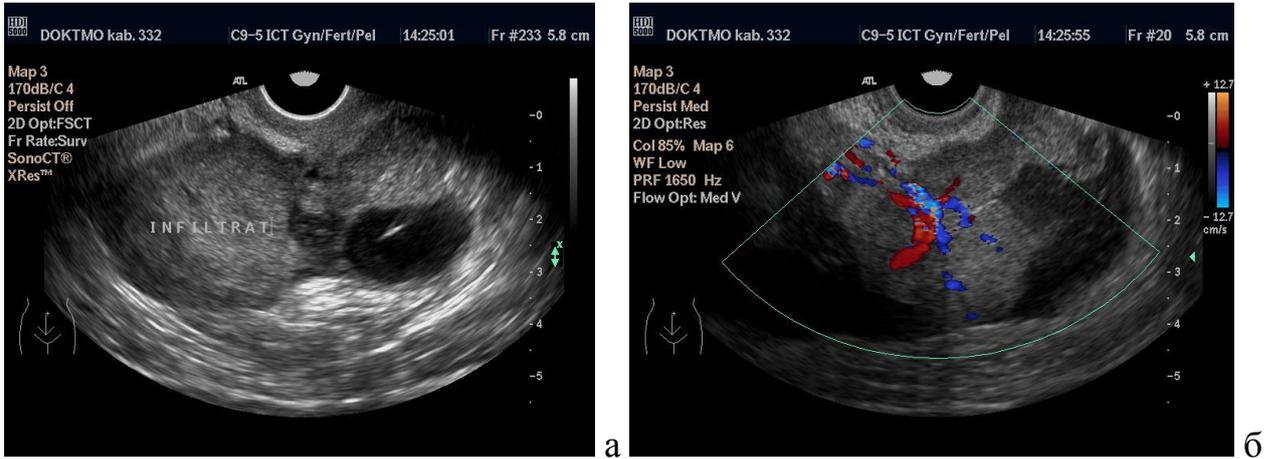


Рисунок 4.16. ТВУЗИ больной РЯ: а – исследование в В-режиме, признаков патологической васкуляризации не выявлено, б – исследование в режиме ЦДК, определяются признаки артериовенозного шунтирования

При этом в зоне соприкосновения сосудов с разнонаправленным током крови регистрировали турбулентный поток (рис 4.17 а, б), либо определялся кровоток, спектральные характеристики которого имели признаки артериального и венозного потоков (рис. 4.18, 4.19, 4.20). Следует отметить, что артериовенозного шунтирования не выявляли ни у одной пациентки при положительной динамике в процессе НАХТ.

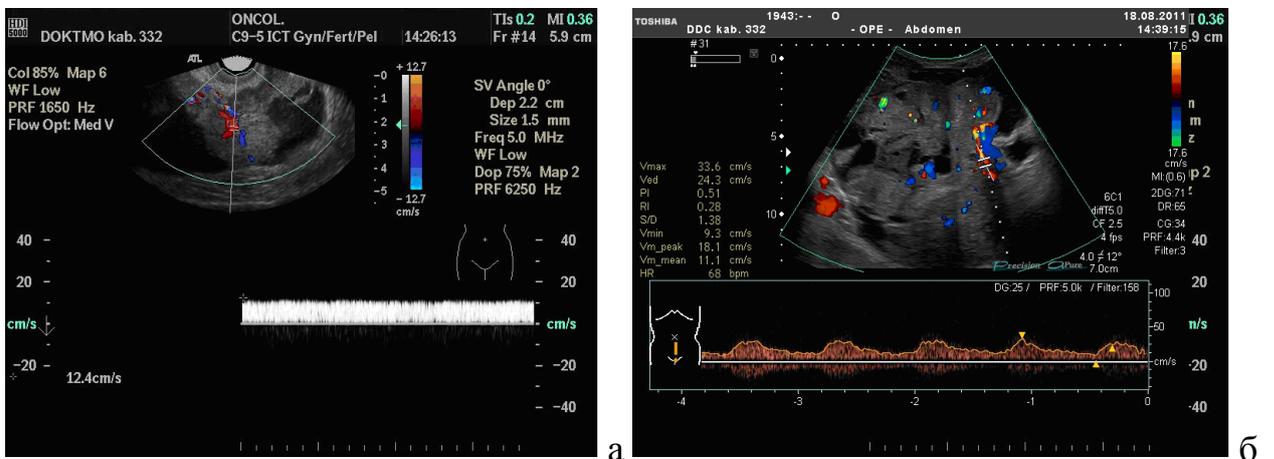


Рисунок 4.17. УЗИ в режиме спектральной доплерографии: артериовенозное шунтирование, определяется турбулентный кровоток

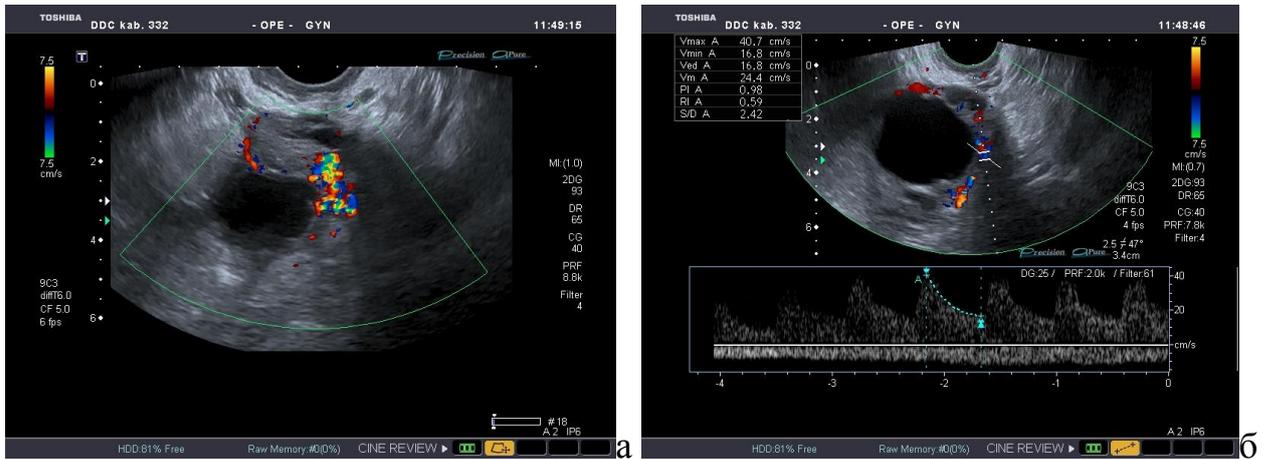


Рисунок 4.18. ТВУЗИ при РЯ: а – УЗИ в режиме ЦДК, определяются признаки шунтирования, б – исследование в режиме спектрального доплеровского картирования, артериовенозное шунтирование, наложение артериального и венозного спектров

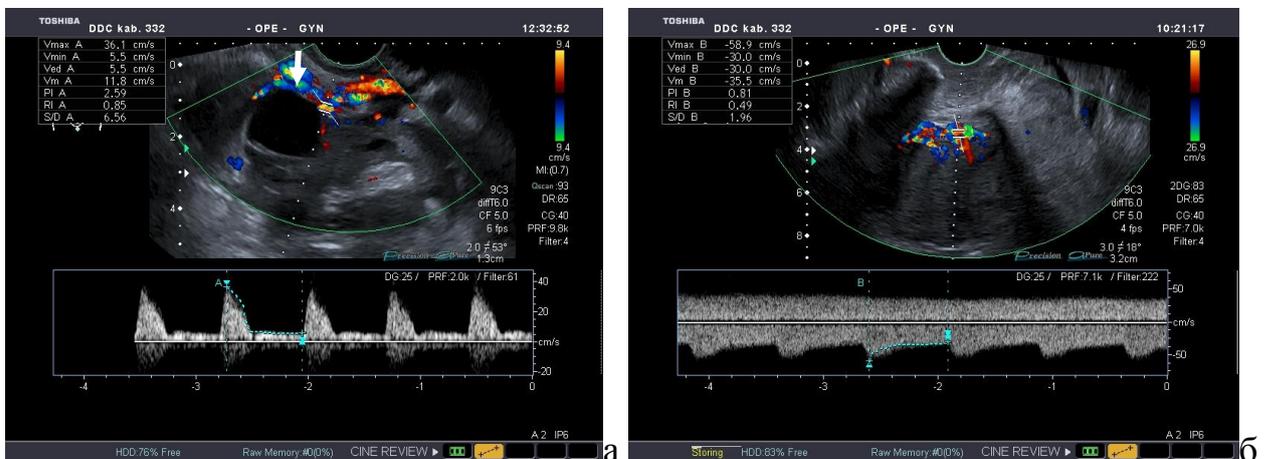


Рисунок 4.19. УЗИ при РЯ: а – ЦДК, определяются признаки артериовенозного шунта (указан стрелками), б – исследование в режиме спектрального доплеровского картирования, наложение артериального и венозного спектров

Таким образом, доплерографическая визуализация артериовенозных шунтов после 1-6 курса НАХТ является высокоспецифичным (100,0%) критерием ее неэффективности. Чувствительность данного признака составила 48,3%, что не позволяет его использовать в качестве идентификаторного критерия результативности НАХТ.

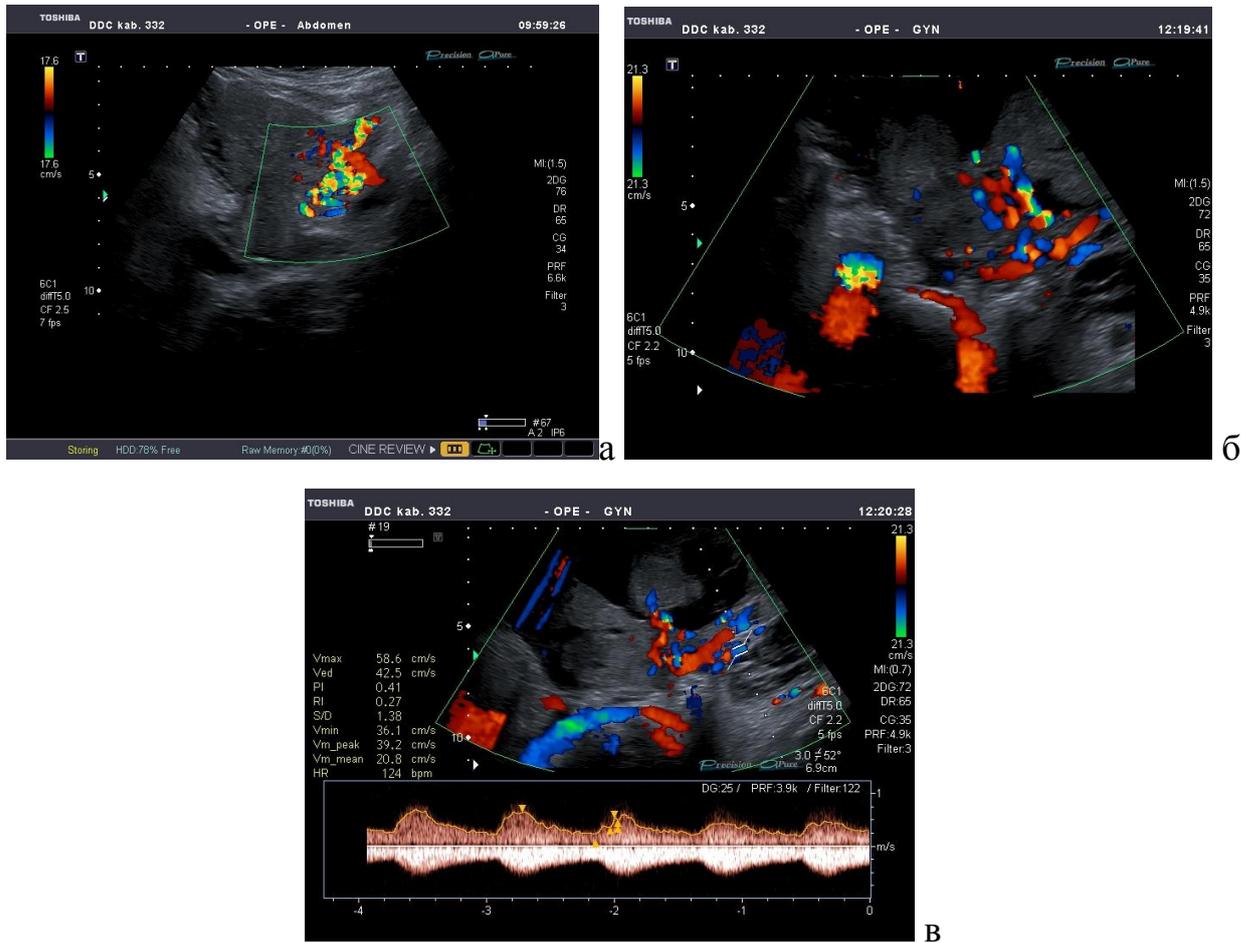


Рисунок 4.20. УЗИ при РЯ: а, б – режим ЦДК, определяются признаки артериовенозного шунтирования, в – исследование в режиме спектрального доплеровского картирования, наложение артериального и венозного спектров

Из 14 больных, у которых после прохождения 6 курсов НАХТ были выявлены артериовенозные шунты, по данным клинического обследования и УЗИ в В-режиме было установлено отсутствие как положительной, так и отрицательной динамики, либо ухудшение. Прогрессирование заболевания послужило основанием к продолжению неoadьювантного лечения. При дальнейшем продолжении НАХТ у 4 больных после 10-18 курсов артериовенозные шунты не регистрировались, что было расценено как позитивный признак эффективности лечения. Исчезновение шунтов сопровождалось уменьшением размера опухоли, обеднением внутриопухолевого кровотока и склерозированием измененных ранее лимфоузлов, что также свидетельствовало об эффективности НАХТ. В 10 случаях, несмотря на

проводимую неоадьювантную терапию, при динамических доплерографических исследованиях на протяжении последующих курсов НАХТ определяли увеличение количества шунтов в опухоли, сочетающееся с усилением ее общей васкуляризации, что было расценено нами как признак неэффективного лечения. При этом наблюдали как развитие классических признаков прогрессирования заболевания – увеличение объема опухоли, нарастание асцита, появление отдаленных метастазов, так и отсутствие положительной либо отрицательной динамики. 12 из 14 пациенток с артериовенозными шунтами наблюдались нами далее на протяжении 5 лет, 2 женщины в связи с прогрессированием заболевания до IV клинической стадии переведены на паллиативное лечение и исключены из дальнейшего наблюдения. Результаты обследования и лечения этих больных описаны в подразделе 4.4.

Данные о динамике васкуляризации опухоли как критерии эффективности лечения, полученные при качественной визуальной оценке ультразвукового изображения опухоли в режимах ЭДК и/или ЦДК, были подтверждены количественным анализом. Количественно оценивали васкуляризацию опухоли по количеству цветочных локусов на 1 см^2 в центральной, периферической зонах опухоли и в перегородках (при наличии таковых), для анализа избирали максимальное значение. Поскольку исходные данные отличались значительной вариабельностью (см. табл. 3.9), анализировали градиенты относительного количества цветочных локусов до и после НАХТ.

Результаты количественной оценки васкуляризации опухоли приведены в таблице 4.8. Полученные данные свидетельствуют, что при эффективной НАХТ определяется значительное статистически значимое ($p < 0,001$, знаковый одновыборочный критерий Уилкоксона) снижение количества цветочных локусов вплоть до полного их отсутствия (в 4 (11,1%) опухолях), чего до лечения не наблюдали ни в одном случае. По нашему мнению, снижение количества кровеносных сосудов в опухолевой массе является свидетельством регресса рака, т.е. позитивным критерием эффективности неоадьювантного лечения.

Относительное количество цветковых локусов (на 1 см²) в опухолях при эффективной и неэффективной НАХТ

Период наблюдения	НАХТ эффективна, n=36	НАХТ неэффективна n=29
До НАХТ	2,1±1,2	2,2±1,0
После НАХТ	1,2±1,1	2,6±1,1
Градиент до-после НАХТ*	- 1,0±0,6	0,4±0,2

* различия статистически значимы (p<0,01)

В режиме спектрального доплеровского картирования проводили измерение показателей гемодинамики.

Как показали полученные данные, при эффективной НАХТ уже с первых курсов наблюдается снижение V_{ps}, которое продолжается далее до 6 курса (рис. 4.21). Статистическая значимость указанного снижения подтверждена анализом с применением критерия множественных сравнений Шеффе.

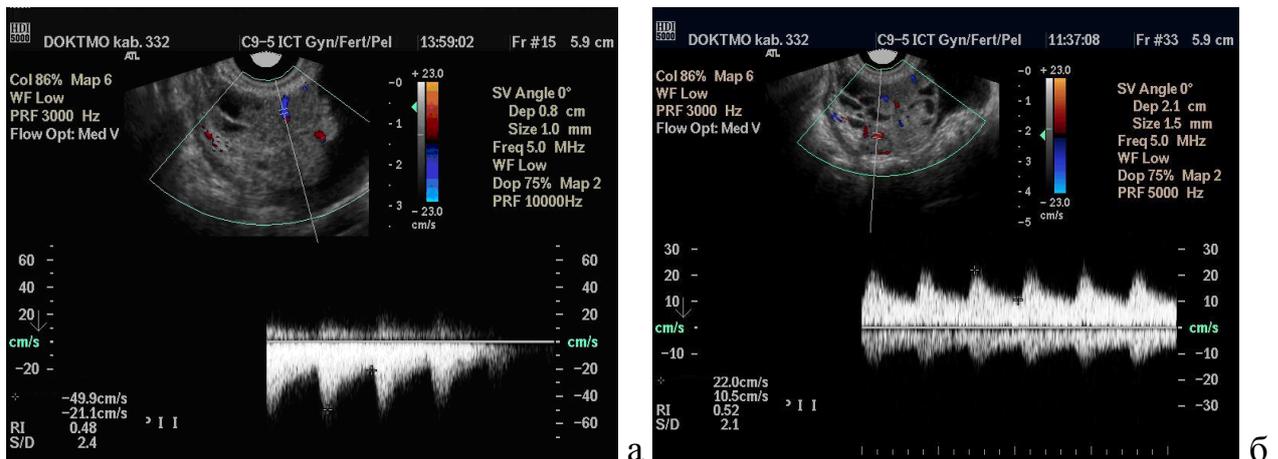


Рисунок 4.21. УЗИ в режиме спектральной доплерометрии: а – до лечения, б – после 5 курсов НАХТ, отмечается снижение V_{ps}, Ved, возрастание RI

При неэффективной НАХТ, напротив, наблюдается усиление кровотока в опухоли (рис. 4.22), которое проявляется достоверным (с, критерий

множественных сравнений Шеффе) возрастанием V_{ps} на 12,8% по сравнению с исходными показателями.

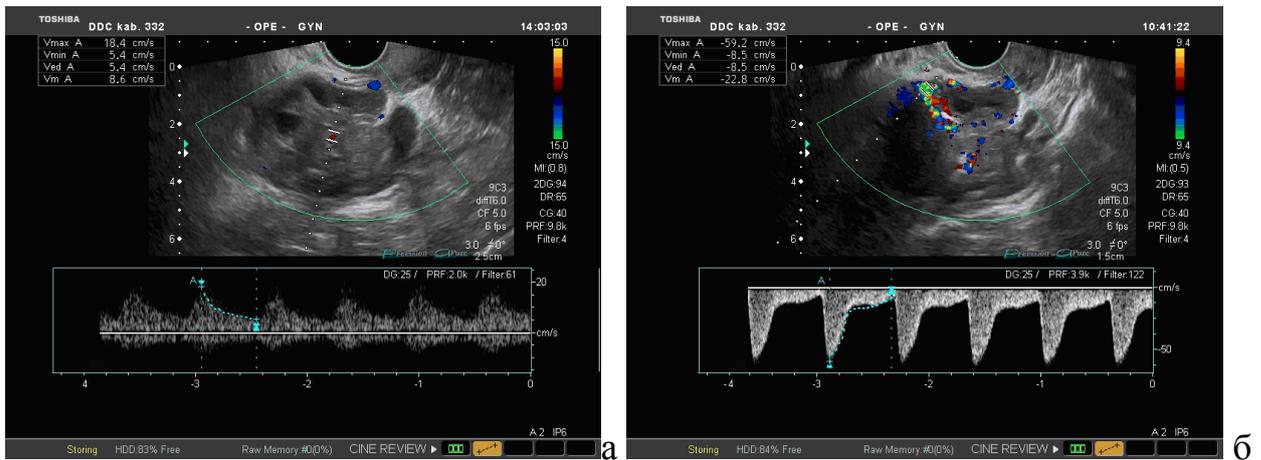


Рисунок 4.22. УЗИ в режиме спектральной доплерометрии: а – до лечения, б – после 3 курсов НАХТ, отмечается возрастание V_{ps} и V_{ed}

На рисунке 4.23 отображена динамика изменения пиковой систолической скорости на протяжении 2-6 курсов лечения у больных с эффективной и неэффективной НАХТ. Анализ взаимоотношения показателей между изучаемыми группами позволил выявить ряд закономерностей. До начала лечения различий между подгруппами в значениях показателя V_{ps} не выявлено. Установлено, что различия между группами с эффективной и неэффективной НАХТ возрастают по мере увеличения количества проведенных курсов неoadьювантного лечения. Следует отметить, что после 2 курсов НАХТ, несмотря на то, что различия в средних значениях показателя между группами составили 7,9%, их статистическую значимость подтвердить не удалось. Данный факт объясняется значительной вариабельностью показателя на данном этапе – дисперсии составили 44,89 и 65,61.

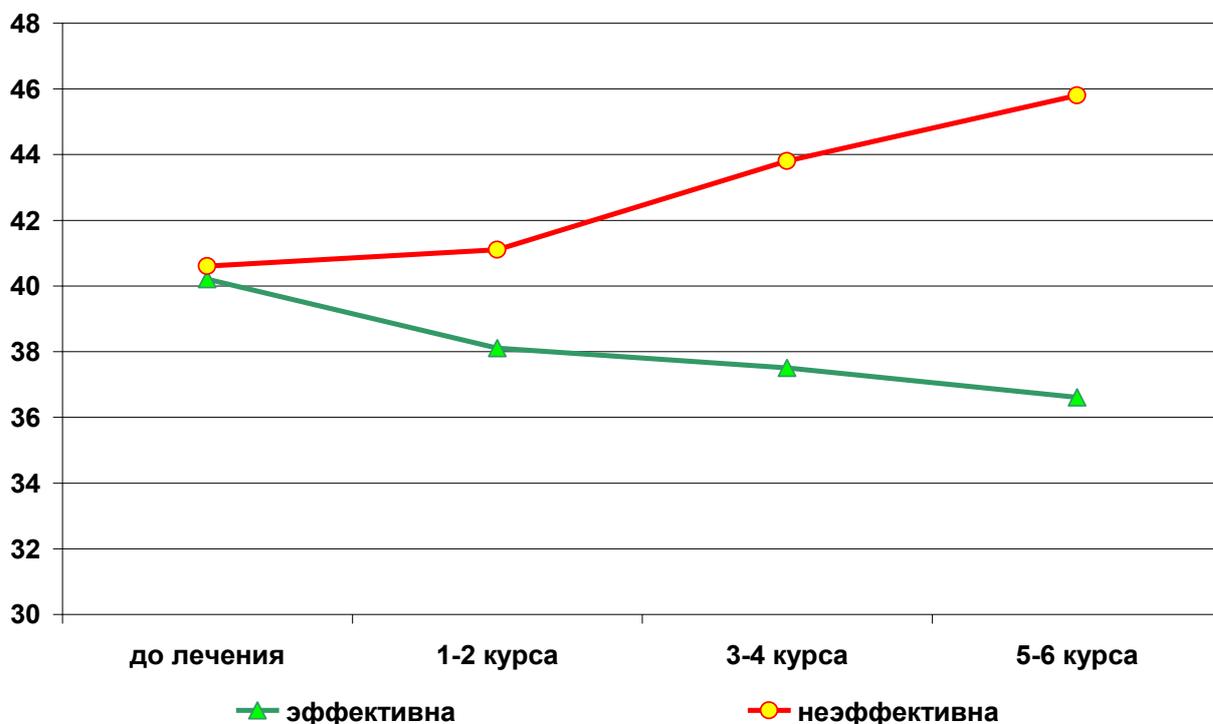


Рисунок 4.23. Динамика изменения средних значений пиковой систолической скорости (в см/с) на протяжении НАХТ в зависимости от ее эффективности

Такая вариабельность обусловлена неоднотипной реакцией опухоли на НАХТ на протяжении изучаемых курсов: наблюдали как случаи ухудшения в ходе первых 1-2 курсов НАХТ, сопровождавшегося возрастанием V_{ps} , с последующим улучшением к 5-6 курсу, так и, напротив, наступление после кратковременного улучшения активизации внутриопухолевого кровотока и возрастания V_{ps} . К 3-4 и далее к 5-6 курсам НАХТ тенденции изменения гемодинамики были более устойчивыми, дисперсии значений снизились, а средние значения показателя V_{ps} стали статистически значимыми $p < 0,01$.

Аналогичные закономерности были установлены для V_{ed} (рис. 4.24). При анализе скорости венозного кровотока не удалось выявить статистически значимых закономерностей – не наблюдали достоверного изменения показателя в процессе лечения ни в одной из изучаемых групп. Также отсутствовали достоверные различия между группами с эффективной и неэффективной НАХТ в процессе лечения (рис. 4.25).

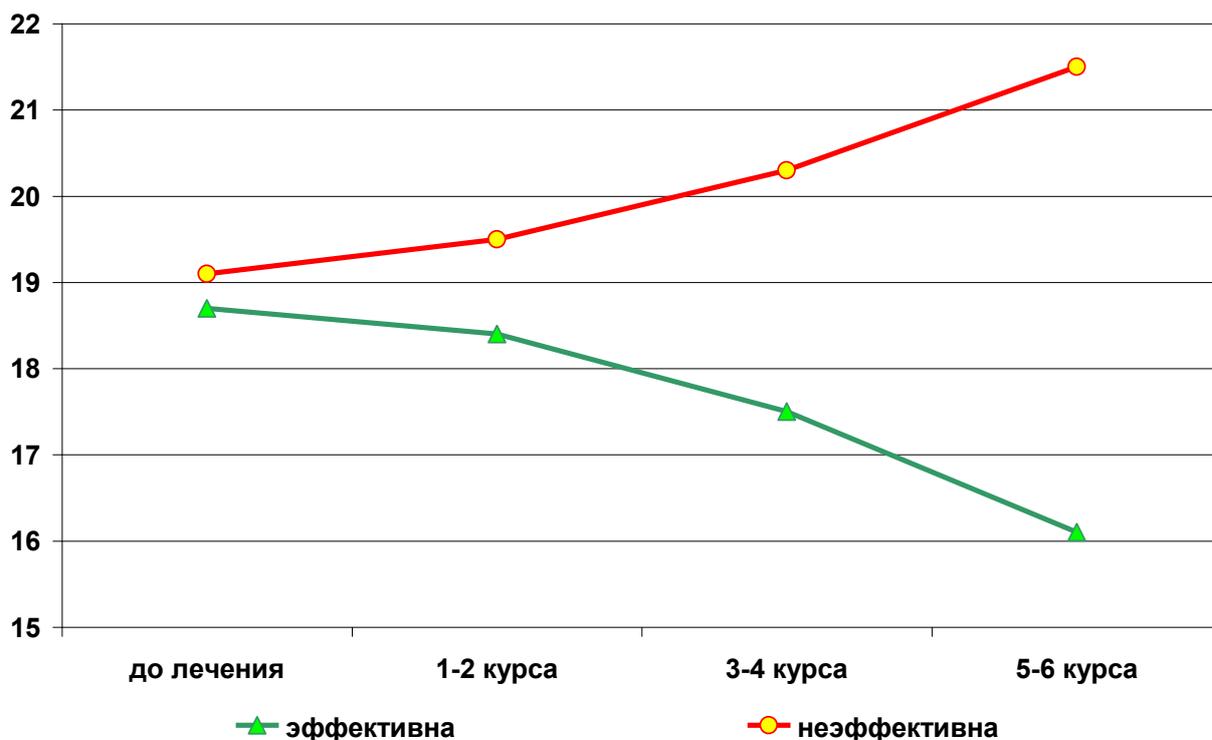


Рисунок 4.24. Динамика изменения средних значений конечной диастолической скорости (в см/с) на протяжении НАХТ в зависимости от ее эффективности

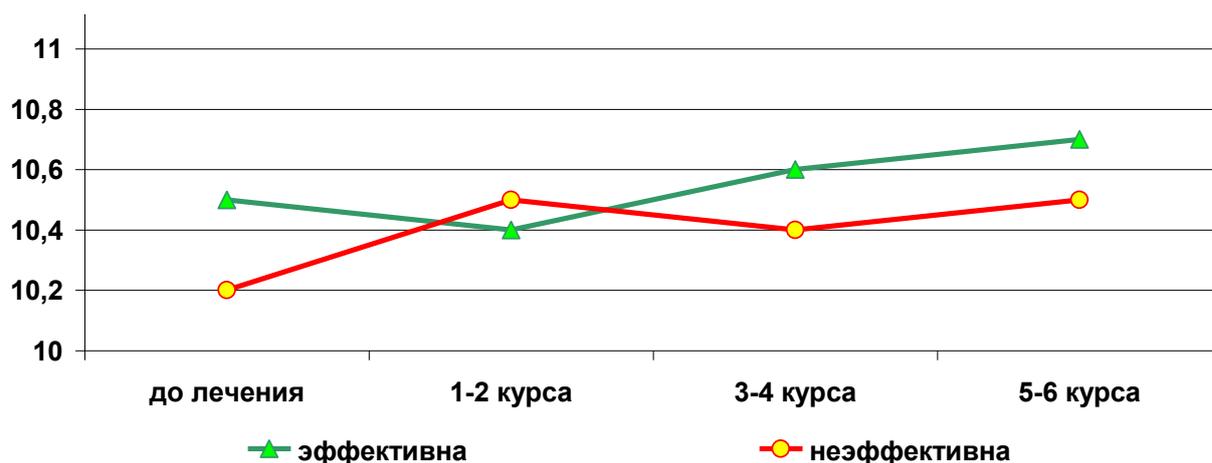


Рисунок 4.25. Динамика изменения средних значений венозной скорости (в см/с) на протяжении НАХТ в зависимости от ее эффективности

Выявляемые индивидуальные изменения показателя были разнонаправленными и не зависели от эффективности неoadьювантного лечения. Вариабельность показателя была значительной на всех изучаемых этапах НАХТ.

Изменения гемодинамических индексов имели направленность, противоположную вышеописанной для артериальных скоростей. Как PI, так и RI достоверно возрастали при успешном неoadъювантном лечении, и снижались при прогрессировании заболевания (рис. 4.26, 4.27).

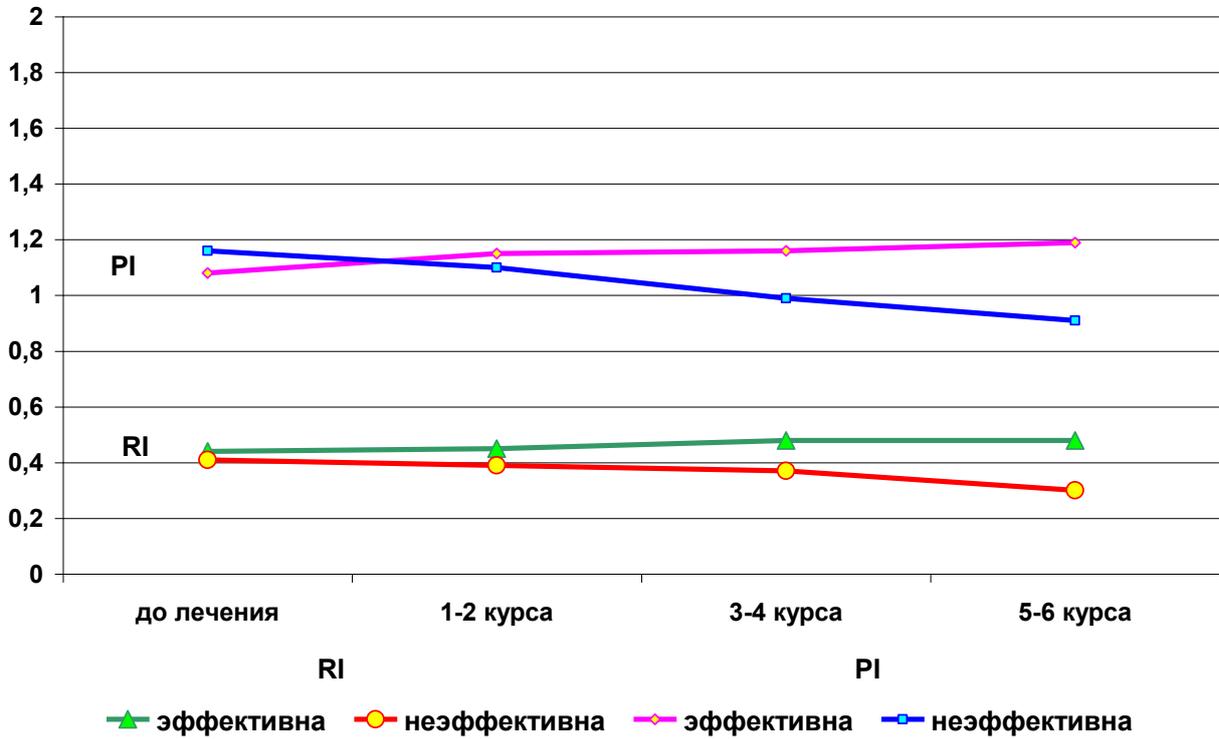


Рисунок 4.26. Динамика изменения средних значений гемодинамических индексов на протяжении НАХТ в зависимости от ее эффективности

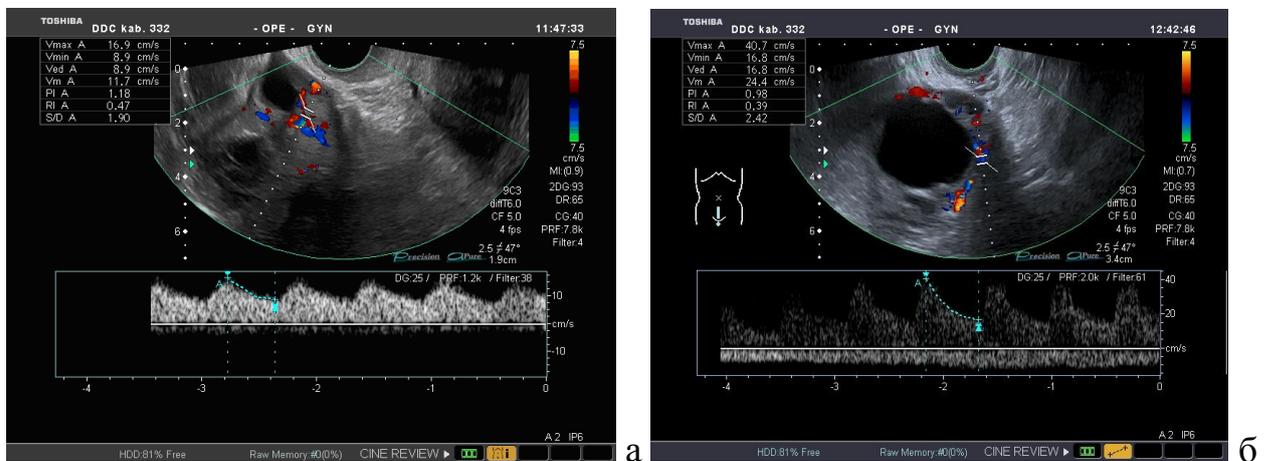


Рисунок 4.27. УЗИ в режиме спектральной доплерометрии: а – до лечения, б – после 4 курсов НАХТ, отмечается возрастание Vps и Ved, снижение RI и PI

Следует отметить, что возрастание гемодинамических индексов при эффективной НАХТ было менее выраженным, чем снижение при неэффективной. Достоверных различий в градиентах PI и RI не выявлено.

Далее рассчитывали их градиент относительно значения данных показателей до начала лечения. Полученные данные обобщены в табл. 4.9.

Таблица 4.9.

Значения и градиенты показателей внутриопухолевого кровотока по данным спектрального доплеровского картирования до и после эффективной либо неэффективной НАХТ

Гемодинамический показатель	НАХТ эффективна, n=36		НАХТ неэффективна n=29	
	значение	градиент	значение	градиент
V _{ps} , см/с*	36,6±7,2	- 3,6±1,5	45,8±8,2	5,2±1,4
V _{ed} , см/с*	16,1±5,1	- 2,6±1,0	21,5±4,4	2,4±0,7
V _s , см/с	10,7±2,9	- 0,8±0,6	10,5±3,7	0,3±0,3
RI**	0,48±0,12	0,48±0,08	0,30±0,09	- 0,11±0,05
PI*	1,19±0,14	0,11±0,05	0,91±0,12	- 0,25±0,08

Примечание: различия между подгруппами достоверны:

* при $p < 0,01$

** при $p < 0,001$

Проведенный анализ указывает на статистически значимые различия в динамике показателей до и после лечения в изучаемых подгруппах.

Позитивная динамика после НАХТ характеризовалась достоверным ($p < 0,05$) снижением скоростных показателей: пиковой систолической скорости, конечной диастолической скорости. Индекс резистентности и пульсационный индекс после результативной НАХТ статистически значимо ($p < 0,05$) повышались. Значимых различий линейной скорости венозного кровотока в опухолях изучаемых подгрупп не выявлено.

В подгруппе с неэффективной НАХТ наблюдали статистически значимое ($p < 0,05$) возрастание скоростных показателей и снижение индекса резистентности и пульсационного индекса ($p < 0,05$). Такие изменения, по нашему мнению, могут служить свидетельством невосприимчивости данной опухоли к проводимому лечению.

Проведенный статистический анализ показал достоверные различия между подгруппами с эффективной и неэффективной НАХТ в частоте проявления описываемых признаков: соотношения солидного и жидкостного компонентов, состояния границ, контуров, наличия признаков гибели опухолевой ткани (некроз, фиброз, кальцификация), распределении и количестве цветочных локусов, объеме асцитической жидкости ($p < 0,001$).

Однако следует отметить, что большинство признаков могло проявляться как при эффективной, так и неэффективной НАХТ, отличия имелись лишь в частоте их выявления. Исключение составили предложенные на основании проведенных исследований критерии: склерозирование лимфоузлов, не наблюдавшееся при прогрессировании заболевания, и артериовенозные шунты, которые ни в одном случае не были выявлены при эффективной НАХТ.

Были проанализированы показатели чувствительности, специфичности, точности, положительной и отрицательной прогностической ценности изученных ультразвуковых признаков в выявлении прогрессирования РЯ после НАХТ (т.е. нерезультативного лечения) (табл. 4.10). Как показали полученные данные, показатели диагностической ценности ультразвуковых критериев прогрессирования заболевания на фоне НАХТ были достаточно высоки. Такие показатели, как нечеткие контуры, неровные границы, нарастание асцита, характеризовались высокой чувствительностью. Максимально чувствительным (100,0%) признаком был комплексный критерий, объединяющий отсутствие эхопризнаков регресса лимфоузлов, т.е. их уменьшения в размерах, появления мелких зон некроза, единичных кальцификатов, более четких границ с окружающими тканями, в режиме ЦДК – уменьшения цветочных локусов.

Показатели диагностической ценности (в %) ультразвуковых критериев неэффективности НАХТ

Критерий неэффективности НАХТ	Чувствительность	Специфичность	ППЦ	ОПЦ	Точность
нарастание удельного веса солидного компонента	31,0	100,0	100,0	64,3	69,2
неровные контуры	86,2	69,4	69,4	86,2	76,9
нечеткие границы	89,7	66,7	68,4	88,9	76,9
отсутствие признаков некроза опухолевой ткани	75,9	88,9	84,6	82,1	83,1
нарастание асцита	89,7	100,0	100,0	92,3	95,4
перераспределение кровотока от периферического к центральному и смешанному	27,6	100,0	100,0	63,2	67,7
усиление васкуляризации	10,3	100,0	100,0	58,1	60,0
возникновение артериовенозных шунтов	48,3	100,0	100,0	70,6	76,9
отсутствие регресса и склерозирования лимфоузлов	100,0	58,3	65,9	100,0	76,9

Однако эти же высокочувствительные признаки (кроме нарастания асцита), в связи с наличием псевдоположительных результатов, имели несколько меньшую специфичность, что позволило отнести их к разряду идентификаторных. Согласно полученным данным, максимальной специфичностью (100,0%) обладали низкочувствительные признаки, прежде всего, доплерографические – перераспределение кровотока от периферического к центральному, увеличение количества цветковых локусов, что позволило определить их как дискриминаторные.

Поскольку по всем изучаемым критериям наблюдали наличие псевдонегативных и/или псевдопозитивных заключений, это обусловило несколько более низкие показатели точности. Наибольшей точностью в выявлении неэффективности НАХТ обладали признаки, имеющие достаточно высокие показатели как чувствительности, так и специфичности – нарастание асцита (95,4%) и отсутствие признаков гибели опухолевой ткани (83,1%), в связи с чем они расценены как универсальные (табл. 4.10). Однако, как показали исследования, ни один из определенных ультразвуковых критериев не имел 100% точности, т.е. риск ультразвуковых заключений об эффективности НАХТ, не соответствующих действительности, колебался от 7,7% до 41,5%.

Кроме того, у больных могли выявляться разнонаправленные признаки: например, сохранение неровного контура при снижении васкуляризации опухоли. В таких случаях, по нашему мнению, необходимо учитывать не только наличие/отсутствие критерия, но и его динамику в процессе НАХТ, а приоритет следует отдавать дискриминаторным признакам, а именно – доплерографическим критериям.

4.4. Ультразвуковые критерии эффективности комплексного лечения рака яичников по результатам 5-летнего наблюдения

НАХТ проводили в объеме от 2 до 20 курсов, медиана 5, после чего пациенткам было проведено оперативное лечение с последующей химиотерапией согласно действующим стандартам.

В 2 (3,1%) случаях НАХТ в объеме 18 и 15 курсов была неэффективной, заболевание прогрессировало в IV клиническую стадию, что было подтверждено эхографически и при МРТ. В одном из этих случаев опухоли были двусторонними.

Наблюдали рост опухоли с инвазией в окружающие органы и ткани, подвздошные сосуды, забрюшинные лимфоузлы (рис. 4.28), диссеминацию по брюшине (рис. 4.29 а, б).



Рисунок 4.28. УЗИ в В-режиме: РЯ, поражение забрюшинного лимфоузла

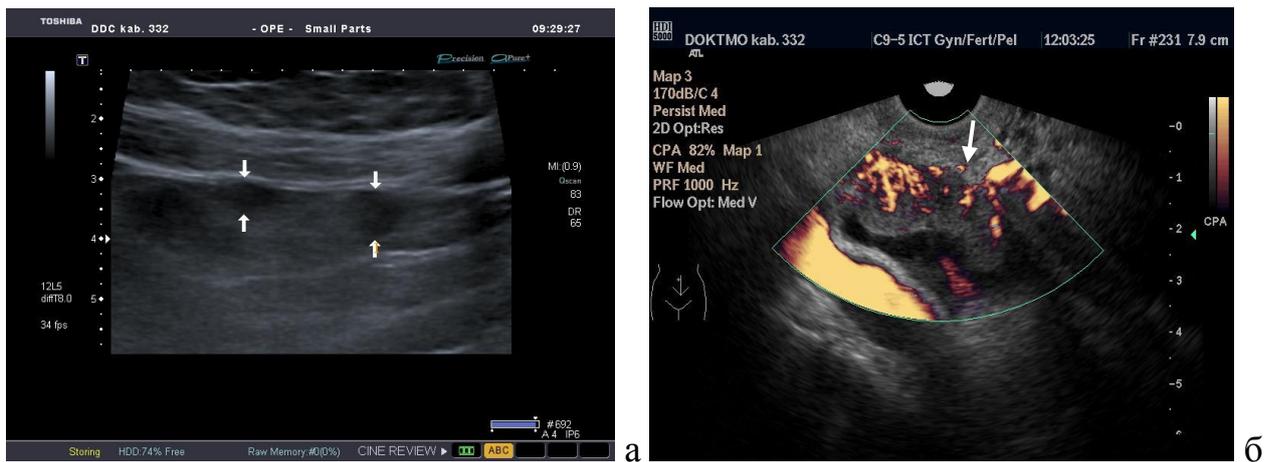


Рисунок 4.29. УЗИ при РЯ в IV клинической стадии, поражение брюшины: а – В-режим, определяются метастазы (указаны стрелкой), б – диссеминация в тазовую брюшину (указано стрелкой), асцит

Также были выявлены метастазы в печень (рис. 4.30 а, б, в) и другой локализации за пределами малого таза (рис. 4.31 а, б), что сделало невозможным циторедуктивную операцию. Дальнейшая НАХТ и оперативное лечение этих больных признаны нецелесообразными, рекомендована паллиативная терапия.

Всего оперативному лечению были подвергнуты 59 пациенток (62 опухоли) после НАХТ и 25 больных с односторонними опухолями без НАХТ. Впоследствии в этих группах при динамическом 5-летнем наблюдении диагностировали рецидивы соответственно у 6 (10,2%) и 10 (40,0%) больных. Все рецидивы выявлены в сроки 1-3 года.

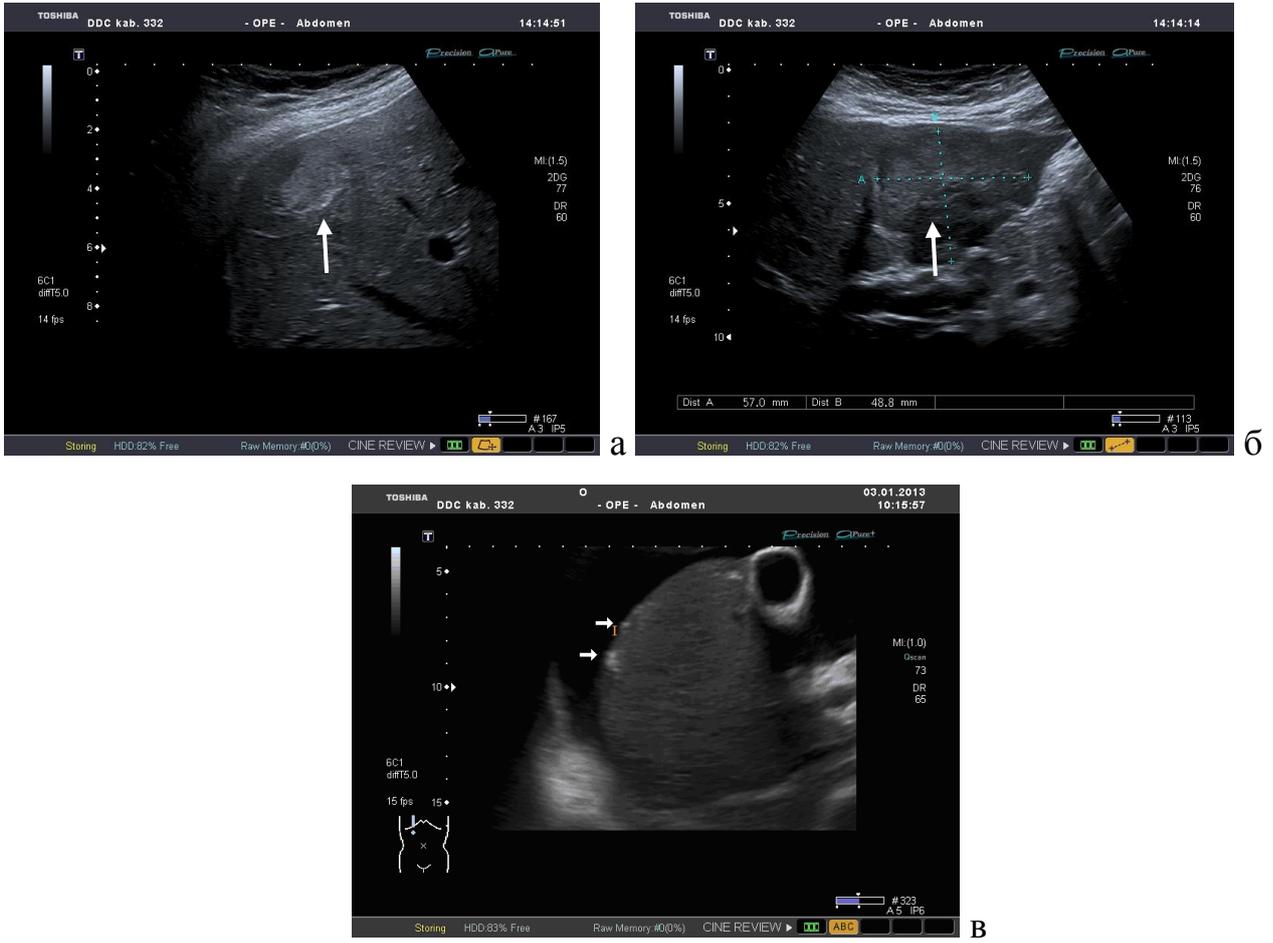


Рисунок 4.30. УЗИ в В-режиме: метастазы РЯ (указаны стрелками): а, б – одиночный в печень, в – множественные в капсулу печени, асцит

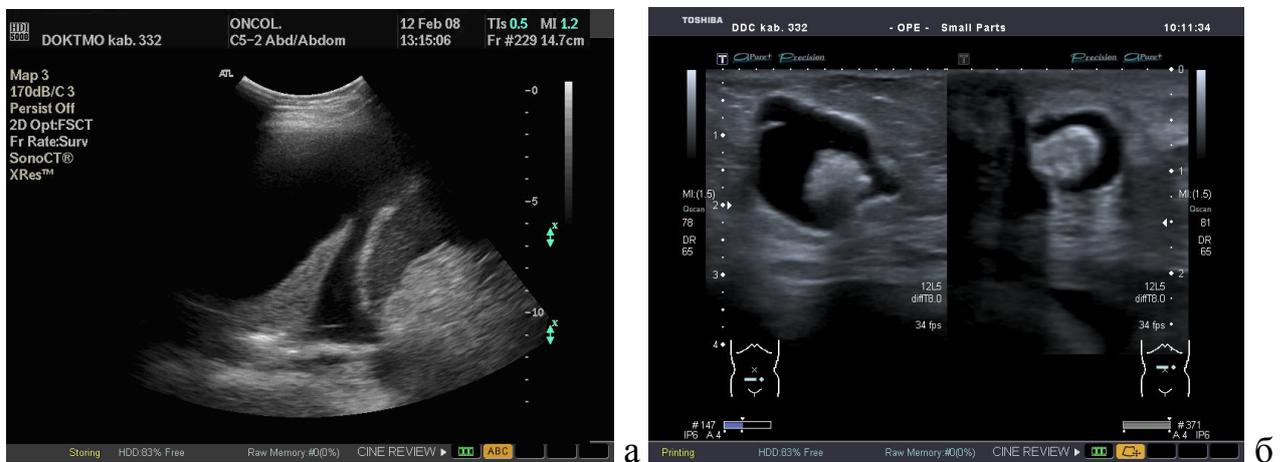


Рисунок 4.31. УЗИ в В-режиме: РЯ, IV клиническая стадия: а – метастатический плеврит, б – метастазы в околопупочную область (опухоль Мари Джозеф)

Таким образом, пятилетняя безрецидивная выживаемость (с учетом двух пациенток, РЯ у которых после неэффективной НАХТ прогрессировал до IV клинической стадии) достоверно ($p < 0,01$) выше в группе женщин, получивших НАХТ, на 29,8%.

По результатам 5-летнего наблюдения 59 пациенток, получавших НАХТ, подвергнутых циторедуктивной операции и последующему лечению, были разделены на подгруппы в зависимости от наличия (6 больных, 7 опухолей) или отсутствия (53 больных, 55 опухолей) рецидива. В подгруппах проведен ретроспективный анализ УЗ картины опухолей после последнего курса НАХТ перед операцией (табл. 4.11).

Как показал анализ полученных данных, объем опухолей до оперативного лечения в безрецидивной подгруппе был достоверно ниже, чем 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, что, предположительно, свидетельствовало о продолжающейся микроинвазии. 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 42,9%), либо смешанный (в 57,1%) кровотоки. Такое распределение статистически значимо ($p < 0,01$) отличается от безрецидивной группы, в которой преобладал (в 54,5% случаев) периферический тип кровотока. По остальным изученным ультразвуковым в В-режиме данным достоверных различий выявить не удалось.

Количественный анализ показал значимость доплерографических критериев при УЗИ, проводимом после НАХТ, в прогнозировании эффективности последующего лечения РЯ.

**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
Некроз, фиброз, кальцификация нет	17	30,9	6	85,7
есть**	38	69,1	1	14,3
Кровоток периферический**	30	54,5	—	—
смешанный	11	20,0	4	57,1
центральный	14	25,5	3	42,9
Тип васкуляризации 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 $p < 0,01$

В подгруппе с последующим рецидивом заболевания отмечена выраженная гиперваскуляризация опухоли, проявляющаяся при исследовании в режимах ЭДК и ЦДК значительной плотностью цветовых локусов – $3,2 \pm 1,3$ 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 цветовых локусов в зоне максимальной васкуляризации составила $1,6 \pm 0,7$, 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 цветовых локусов 3 и более на 1 см^3 , является неблагоприятным прогностическим признаком – 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. 4.12).

Таблица 4.12

Параметры внутриопухолевого кровотока 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**	$33,7 \pm 8,4$	$49,3 \pm 11,8$
Ved, см/с*	$15,4 \pm 6,6$	$22,6 \pm 7,3$
Vs, см/с	$10,3 \pm 3,9$	$10,8 \pm 4,4$
RI**	$0,69 \pm 0,21$	$0,27 \pm 0,16$
PI**	$2,01 \pm 0,68$	$0,89 \pm 0,42$

Примечание: различия между подгруппами достоверны

* при $p < 0,01$

** при $p < 0,001$

В безрецидивной подгруппе наблюдали тенденцию к снижению линейных артериальных скоростей и возрастанию гемодинамических индексов. 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 после лечения при УЗИ в режиме спектрального доплеровского картирования, проведенном на этапе после НАХТ до оперативного лечения, доплерографически установлено усиление артериального внутриопухолевого кровотока, свидетельствующее о невосприимчивости опухоли к проведенной НАХТ.

Обращает на себя внимание, что во всех случаях рецидива, а также у пациенток, у которых РЯ прогрессировал в IV клиническую стадию, в процессе НАХТ (2-6 курсов) наблюдали возникновение артериовенозных шунтов. Таким образом, выявление при доплерографическом исследовании артериовенозных шунтов является не только высокоспецифичным критерием неэффективности НАХТ, но и высокоинформативным прогностически неблагоприятным признаком в отношении результатов последующего лечения.

Полученные данные позволяют сделать заключение, что на основании результатов ультразвукового исследования у больных РЯ после прохождения НАХТ возможно прогнозировать эффективность дальнейшего лечения (оперативного и последующей химиотерапии). Неблагоприятными (негативными) прогностическими признаками являются: объем опухоли более 100 см^3 , нечеткие неровные контуры, центральный или смешанный кровоток с неоваскуляризацией по гиперваскулярному типу (плотность цветковых локусов 3 и более на 1 см^2 сечения опухоли в зоне максимальной васкуляризации). Из доплерографических параметров прогностически неблагоприятными в отношении последующего лечения являются высокие показатели V_{ps} (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 (значимо реже) и в опухолях, впоследствии успешно поддавшихся лечению.

Проведенные исследования позволили прийти к следующим заключениям. Установлено, что эффективность НАХТ находилась в статистически значимой обратной зависимости от стадии РЯ. Однако проведенный анализ не выявил статистически значимых прогностических эхографических и доплерографических признаков эффективности НАХТ на этапе до начала лечения ни по одному из изучаемых параметров изолированно либо в сочетании.

Позитивная динамика после НАХТ при исследовании в В-режиме характеризовалась уменьшением объема опухоли, при смешанной структуре – снижением удельного веса солидного компонента, ровными контурами и четкими границами, появлением признаков гибели опухолевой ткани (некроз, фиброз, кальцификация), снижением асцита, регрессом патологических изменений в лимфоузлах. В доплерографических режимах отмечали снижение пиковой систолической и конечной диастолической скоростей, возрастание индексов резистентности и пульсационного, значимых изменений венозного кровотока не выявлено.

В ходе исследований нами впервые был выявлен эхографический признак неэффективности НАХТ, не описанный в профильной литературе – формирование в солидных участках опухоли артериовенозных шунтов с признаками турбулентного или смешанного (артериального и венозного) кровотока.

К идентификаторным признакам прогрессирования РЯ в ходе НАХТ отнесены нечеткие контуры, неровные границы опухоли, нарастание асцита, а также комплексный критерий в виде отсутствия эхопризнаков регресса патологических изменений в лимфоузлах. К дискриминаторным признакам прогрессирования РЯ отнесены, прежде всего, доплерографические признаки – перераспределение кровотока от периферического к центральному и далее смешанному, увеличение количества цветных локусов, артериовенозные шунты.

Наибольшей точностью обладали признаки: нарастание асцита и отсутствие признаков гибели опухолевой ткани.

По результатам 5-летнего наблюдения установлено, что после прохождения НАХТ неблагоприятными прогностическими признаками эффективности дальнейшего лечения (оперативного и последующей химиотерапии) являются: объем опухоли более 100 см^3 , нечеткие неровные контуры, центральный или смешанный кровоток с неоваскуляризацией по гиперваскулярному типу, гиперваскулярность (плотность цветочных локусов 3 и более на 1 см^3), показатели V_{ps} выше 50 см/с , значения индексов RI ниже 0,40, PI ниже 0,90.

По результатам главы опубликованы следующие работы:

1. Думанский, Ю. В. Роль ультразвукового исследования в выборе тактики лечения рака яичников [Текст] / Ю. В. Думанский, К. Д. Шкарбун, Л. И. Шкарбун // Український журнал хірургії. – 2013. – № 2 (21). – С. 8–13.

2. Думанский, Ю. В. Возможности ультразвукового мониторинга злокачественных опухолей яичника в режиме дуплексного сканирования с целью оценки эффективности неoadьювантной химиотерапии [Текст] / Ю. В. Думанский, К. Д. Шкарбун // Онкологія. – 2014. – Т. 16, № 1 (59). – С. 53–60.

3. Шкарбун, К. Д. Ультразвуковые критерии операбельности и эффективности лечения злокачественной эпителиальной опухоли яичников [Текст] / К. Д. Шкарбун, Л. И. Шкарбун // Лікарська справа. – 2015. – № 7–8. – С. 105–109.

4. Зубов, А. Д. Ультразвуковые прогностические критерии эффективности лечения рака яичников [Текст] / А. Д. Зубов, К. Д. Шкарбун, Л. И. Шкарбун // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 4 (159). – С. 126–131.

5. Шкарбун, К. Д. Особенности васкуляризации и гемодинамики злокачественных опухолей яичников в процессе химиотерапии [Текст] / К. Д. Шкарбун // Матеріали Українського конгресу радіологів УКР'2009, 13–17 червня 2009 р., м. Київ, та науково-практичної конференції з міжнародною участю

та школи-семінару «Актуальні питання ультразвукової діапевтики. Сучасні технології в ультразвуковій діагностиці патології внутрішніх органів, судин та м'яких тканин», 25–29 травня 2009 р., м. Судак, Крим. – Київ, 2009. – С. 284–285.

6. Шкарбун, К. Д. Ультразвуковой мониторинг эффективности предоперационной химиотерапии больных злокачественными новообразованиями яичников [Текст] / К. Д. Шкарбун // III конгрес Української асоціації фахівців з ультразвукової діагностики : матеріали і тези доповідей, 9-11 червня 2008 р., м. Одеса. – Київ : ВБО «Український Допплерівський Клуб», 2008. – С. 170–171.

7. Шкарбун, К. Д. Клиническая значимость мониторинга общей васкуляризации и гемодинамических показателей злокачественных опухолей яичников II-III стадий в процессе неoadьювантной химиотерапии [Текст] / К. Д. Шкарбун, Л. И. Шкарбун // Новітні напрямки в ультразвуковій діагностиці: еластографія, контрастне підсилення, телерадіологія : матеріали і тези наукового симпозіуму з міжнародною участю, 24-26 червня 2014 р., м. Трускавець. – Київ : ВБО «Український Допплерівський Клуб», 2014. – С. 151–152.

8. Шкарбун, К. Д. Прогностически значимые особенности васкуляризации опухолей яичников в процессе неoadьювантного лечения [Текст] / К. Д. Шкарбун, Л. И. Шкарбун // V конгрес Української асоціації фахівців ультразвукової діагностики : тези доповідей, 18-20 травня 2016 р. – Київ : ВБО «Український Допплерівський Клуб», 2016. – С. 179–180.

9. Зубов, А. Д. Ультразвуковая диагностика рецидивов рака яичников [Текст] / А. Д. Зубов, К. Д. Шкарбун, Л. И. Шкарбун // Актуальные вопросы биологии и медицины : Сборник научных работ по материалам II республиканской научно-практической конференции. – Луганск, 2016. – С. 59–61.

РАЗДЕЛ 5

СОПОСТАВЛЕНИЕ ДАННЫХ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ С ДРУГИМИ МЕТОДАМИ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЯИЧНИКОВ И КОНТРОЛЯ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

5.1. Сопоставление результатов ультразвукового исследования и уровней онкомаркеров до начала и в процессе лечения

Проведен анализ чувствительности лабораторных тестов (уровня ОМ СА-125 и НЕ 4): как в отдельности, так и в сочетании. Полученные данные обобщены в табл. 5.1.

Как показали проведенные исследования, чувствительность изучаемых ОМ – 79,1% для СА-125 и 86,0% для НЕ 4 – в выявлении РЯ не имеет статистически значимых отличий. Всего у 77 (89,5%) пациентов изучаемой группы наблюдали повышения уровня одного или двух ОМ. В совокупной выборке у большинства пациентов – 65 (75,6%) были повышены уровни как СА-125, так и НЕ 4, и только у 12 (13,9%) наблюдали изменение уровня одного из ОМ при нормальных показателях другого. Ложноотрицательные результаты обоих тестов наблюдались у 8 (9,3%) больных. Таким образом, не выявлено приоритета одного из изучаемых онкомаркеров над другим, но установлено, что их сочетанное применение позволяет повысить чувствительность лабораторного теста на 11,6% относительно применения только СА-125 ($p < 0,05$) и на 4,7% относительно НЕ 4 ($p > 0,05$).

Отмечено, что чувствительность теста возрастает со стадией заболевания: так, отношение рисков ложноотрицательного результата ОМ в комплексе при РЯ во II и III стадии составляет $1,10 \pm 0,77$ (95% ДИ 0,241 – 5,030), у женщин с сохраненным МЦ и в менопаузе/постменопаузе – $1,50 \pm 0,72$ (95% ДИ 0,367 – 6,124). Всего отношение рисков ложноотрицательного результата ОМ при сочетании изучаемых факторов (РЯ во II стадии и сохраненный МЦ) и отсутствии такового (РЯ в III стадии и в пре- или постменопаузе) составляет $1,57 \pm 1,04$ (95% ДИ 0,204 – 12,098).

Количество и удельный вес больных РЯ с повышенным уровнем ОМ до начала лечения в зависимости от гормонального статуса и стадии заболевания

Стадия РЯ	ОМ	Количество пациентов с повышенным уровнем ОМ					
		Сохраненный МЦ		Менопауза/ постменопауза		Всего	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
II		n=7		n=13		n=20	
	СА-125	4	57,1	10	76,9	14	70,0
	HE 4	6	85,7	11	84,6	17	85,0
	ОМ*	6	85,7	12	92,3	18	90,0
	СА-125 + HE 4	4	57,1	9	69,2	13	65,0
III		n=22		n=44		n=66	
	СА-125	18	81,8	36	81,8	54	81,8
	HE 4	19	86,4	38	86,4	57	86,4
	ОМ*	19	86,4	40	90,9	60	90,9
	СА-125 + HE 4	18	81,8	34	77,3	51	77,3
Всего		n=29		n=57		n=86	
	СА-125	22	75,9	46	80,7	68	79,1
	HE 4	25	86,2	49	86,0	74	86,0
	ОМ*	25	86,2	52	91,2	77	89,5
	СА-125 + HE 4	22	75,9	43	75,4	65	75,6

* под изменением ОМ понимали повышение уровня одного или двух онкомаркеров

Анализ зависимости чувствительности отдельных онкомаркеров от стадии заболевания и гормонального фона женщин позволил сделать следующие заключения. Чувствительность онкомаркера СА-125 в выявлении РЯ составила

78,7%, HE 4 – 85,3%, OM в комплексе (т.е. повышение уровня одного или обоих онкомаркеров) – 89,3%.

Чувствительность СА-125 колебалась от 57,1% до 81,8%, была наименьшей при РЯ во II стадии у женщин с сохраненным гормональным фоном и несколько выше – у больных РЯ в III стадии ($p>0,05$). Отношение рисков ложноотрицательного результата СА-125 у женщин с РЯ во II и III стадии составило $1,65\pm 0,43$ (95% ДИ 0,710 – 3,832). Отношение рисков ложноотрицательного результата СА-125 у женщин с сохраненным МЦ в пре/постменопаузе составило $1,25\pm 0,19$ (95% ДИ 0,542 – 2,884). Таким образом, чувствительность СА-125 в выявлении РЯ в большей степени зависит от стадии заболевания. Наиболее выраженным фактором риска ложноотрицательного результата СА-125 является сочетание II стадии с сохраненным МЦ – отношение рисков по сравнению с РЯ в III стадии у женщин в пре- или постменопаузе составило $2,36\pm 0,54$ (95% ДИ 0,816 – 6,81).

Изменение чувствительности HE 4 в диагностике РЯ в зависимости от стадии заболевания и сохранности гормонального фона женщины было аналогичным таковым для СА-125, но менее выраженным. Абсолютные показатели чувствительности HE 4 были несколько выше, чем СА-125 ($p>0,05$), а диапазон колебаний был меньше – от 84,6% до 90,9% ($p>0,05$). Так, отношение рисков ложноотрицательного результата HE 4 у женщин с РЯ во II и III стадии составило $1,10\pm 0,12$ (95% ДИ 0,329 – 3,678); у женщин с сохраненным МЦ и менопаузе/постменопаузе – составило $0,983\pm 0,57$ (95% ДИ 0,323 – 2,994), при сочетании факторов – $1,05\pm 1,00$ (95% ДИ 0,147 – 7,445)

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что лабораторные тесты на уровень OM целесообразно проводить в комплексе, однако учитывать риск ложноотрицательных результатов вне зависимости от гормонального статуса женщины и распространенности злокачественного процесса.

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена r_s между наличием комплекса ультразвуковых признаков РЯ и изменением уровня Са-125, HE 4 и OM в

совокупности составили соответственно 0,741 ($p < 0,001$), 0,812 ($p < 0,001$) и 0,827 ($p < 0,001$).

Исходя из полученных данных, представляется целесообразным выбор тактики ведения больных РЯ на основании результатов комплексного обследования ультразвуковыми и лабораторными методами, с учетом риска ложноотрицательных результатов.

НАХТ в объеме 2 курсов прошла 61 женщина (65 опухолей). Из них по данным УЗИ улучшение отмечено для 28 (43,1%) опухолей, что проявлялось в уменьшении тазового асцита, формировании более четкой границы инфильтрата с уменьшением его объема. В 3 (15,8%) случаях в солидных компонентах опухоли отмечались мелкие (2-5 мм) участки некроза и уменьшение в размерах подвздошных, паховых и тазовых лимфоузлов. В двух случаях при РЯ в III стадии изменения объема опухоли и визуализируемых структурных изменений не определялось, но уменьшились линейные скорости кровотока с оскудением сосудистого рисунка, при этом отмечено снижение уровня ОМ. Эти случаи также расценены как улучшение. Отсутствие динамики отмечено для 19 (29,2%), прогрессирование патологического процесса – для 18 (27,7%) опухолей.

Динамика уровня онкомаркеров в целом соответствовала результатам ультразвуковых заключений, однако имели место и расхождения (табл. 5.2). В исследуемой группе имели место как однонаправленные – в 49 (74,5%), так и различные – в 16 (24,6%) случаях – изменения по данным УЗИ и исследования ОМ. Так, в 5 случаях при позитивной динамике по данным УЗИ не наблюдали снижения уровня какого-либо из ОМ, и, напротив, при отсутствии динамики эхографической картины у одной больной регистрировали снижение НЕ 4, у другой пациентки – СА-124. При негативной ультразвуковой динамике в одном случае не наблюдали возрастания уровня ни одного из исследуемых ОМ.

Коэффициент ранговой корреляции r_s между изменением ультразвуковой картины РЯ и динамикой уровней Са-125, НЕ 4 и ОМ в целом после 1-2 курсов НАХТ составили соответственно 0,864 ($p < 0,001$), 0,877 ($p < 0,001$) и 0,898 ($p < 0,001$).

Соотношение динамики изменений ультразвуковой картины РЯ и уровней онкомаркеров на протяжении НАХТ

курс лечения	динамика	УЗИ		СА-124		HE 4		ОМ*	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2, n=65	улучшение	28	43,1	24	36,9	24	36,9	25	38,5
	нет изменений	19	29,2	25	38,5	25	38,5	23	35,4
	ухудшение	18	27,7	16	24,6	16	24,6	17	26,2
3-4, n=49	улучшение	26	53,1	21	42,9	23	46,9	23	46,9
	нет изменений	15	30,6	22	44,9	19	34,7	19	38,8
	ухудшение	8	16,3	6	12,2	7	18,4	7	14,3
5-6, n=38	улучшение	18	47,4	17	44,7	18	47,4	18	47,4
	нет изменений	13	34,2	14	36,8	12	31,6	14	36,8
	ухудшение	7	18,4	7	18,4	8	21,1	6	15,8

* один или оба онкомаркера

Второй этап НАХТ (4 курса, если 4-й курс не проводился, были взяты результаты 3 курса) продолжили 49 женщин.

Положительные результаты лечения по результатам УЗИ получены у 26 (53,1%) человек, в т.ч. уменьшение объема опухоли более чем на 25% – в 17 (34,7%) случаях, переход из гиперваскулярного типа кровотока в гиповаскулярный со снижением линейных скоростей артериального потока от 45-68 см/с до 28-37 см/с и ростом индекса сопротивления от 0,28-0,45 до 0,48-0,53 – в 14 (28,5%) случаях, уменьшение количества свободной жидкости в малом тазу – 13 (26,5%), организация (склерозирование) подвздошных, паховых лимфоузлов – 6 (13,0%), исчезновение или уменьшение в размерах тазовых диссеminatов. Новых артериовенозных шунтов не наблюдали. Результаты ОМ отразили положительную динамику лечения в 23 (46,9%) случаях.

Коэффициент ранговой корреляции r_s между изменением ультразвуковой картины РЯ и динамикой уровней Са-125, НЕ 4 и ОМ в целом после 3-4 курсов лечения составили соответственно 0,875 ($p < 0,001$), 0,919 ($p < 0,001$) и 0,919 ($p < 0,001$).

В 4 (9,5%) наблюдениях после 3 или 4 курса НАХТ был отмечен резкий подъем уровней ОМ (Са-125 – с 128,2-375,3 ед/мл до 543,7- 911,9 ед/мл и НЕ 4 – с 121,9-416,5 пмоль/л до 465,1-826,4 пмоль/л), что послужило поводом к повторному проведению комплексного лучевого обследования (УЗИ трансабдоминальное, трансректальное, трансвагинальное, в т.ч. с ВКПК, СКТ), во время которого было диагностировано: поражение забрюшинных лимфоузлов (2 случая), инвазия опухоли в толстую кишку (1 случай), метастазирование в печень (1 наблюдение). При метастазировании в печень и толстую кишку дополнительно при УЗИ выявлены диссеминаты в тазовую брюшину в виде образований неоднородной структуры, повышенной эхогенности с выраженным кровотоком. В данных случаях установлена химиорезистентность опухолей, положительной динамики при проведенном курсе НАХТ не получено. Во всех случаях отмечено появление артериовенозных шунтов. Результаты комплексного обследования послужили основанием для изменения у двух из этих женщин стадии РЯ с III на IV с дальнейшим паллиативным лечением.

36 женщин (38 опухолей) с РЯ продолжили НАХТ. Из них 30 пациенток находились в постменопаузальном периоде и 6 – с сохраненным менструальным циклом. Положительная динамика после 6 курса НАХТ (либо, если 6 курс не проводился, после 5 курса) при УЗИ отмечена в 18 (47,4%) случаях – объем опухоли снизился на 15-35% с изменением структуры в пользу склерозирования и некротизации ткани, сформировался гиповаскулярный тип васкуляризации, уменьшился асцит. Снижение уровней ОМ получено в 18 (47,7%) наблюдениях: Са-125 с 181,4-220,1 ед./мл до 88,9-142,3 ед./мл, НЕ 4 с 157,8-318,5 пмоль/л до 123,4 – 199,3 пмоль/л.

В 7 (18,4%) наблюдениях при УЗИ наблюдалась отрицательная динамика: в инфильтратах сформировался центральный тип кровотока с высокими линейными

скоростями от 56,8 см/с до 88,3 см/с и низкими индексами сопротивления – 0,28-0,31, прогрессирование артериовенозного шунтирования, отмечался рост и изменение структуры лимфоузлов малого таза и подвздошных, в одном случае определена инвазия опухоли в прямую кишку. У 6 (15,8%) из этих пациенток отмечено повышение уровня ОМ. У остальных 13 (34,2%) женщин ультразвуковая картина осталась прежней. Таким образом, в 20 (52,6%) случаях опухоли оказались химиорезистентными, что послужило причиной изменения схемы консервативного лечения. Коэффициент ранговой корреляции r_s между изменением ультразвуковой картины РЯ и динамикой уровней Са-125, НЕ 4 и ОМ в целом после 5-6 курсов лечения составили соответственно 0,954 ($p<0,001$), 0,975 ($p<0,001$) и 0,975 ($p<0,001$).

На рис. 5.1 отражено изменение коэффициента ранговой корреляции между данными ультразвуковых исследований и уровнями ОМ.

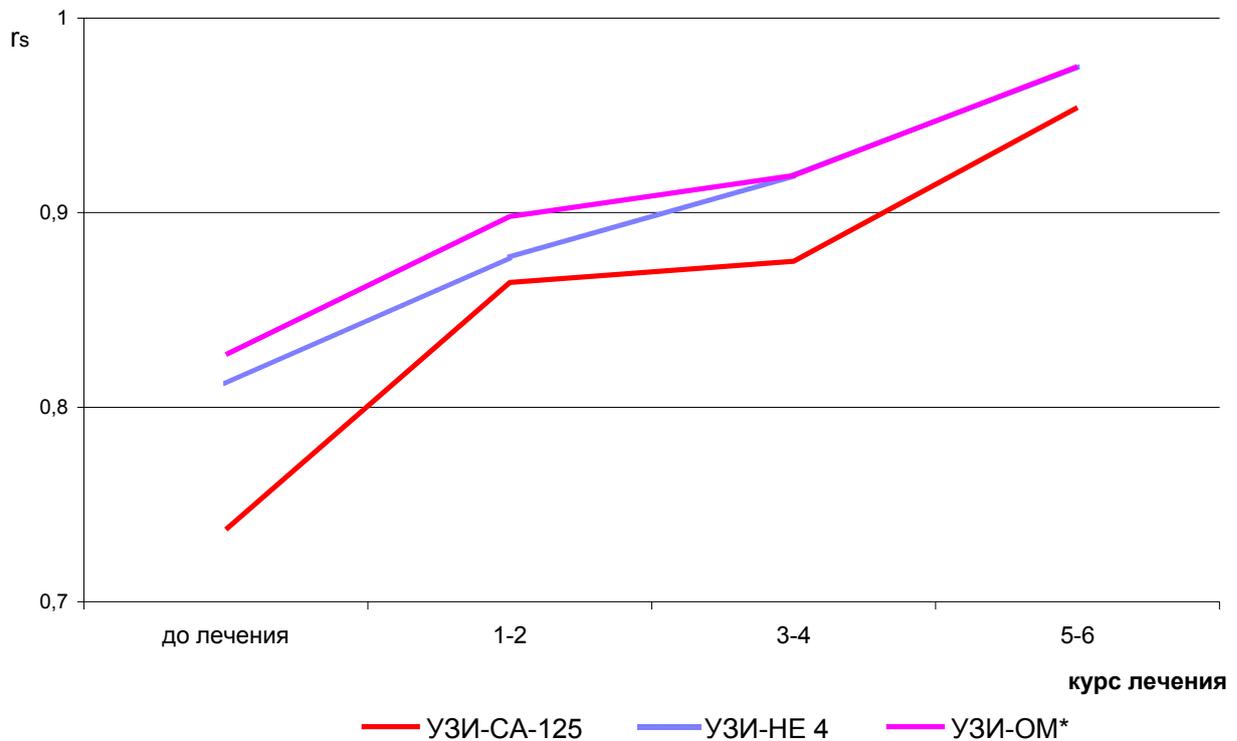


Рисунок 5.1. Динамика коэффициента ранговой корреляции Спирмена между изменениями ультразвуковой картины и уровнями онкомаркеров до и на протяжении НАХТ

Примечание: * – один или оба онкомаркера

Наблюдения показывают возрастание корреляции между изучаемыми параметрами в процессе лечения. Так, коэффициент корреляции между результатами УЗИ и уровнем СА-125 в процессе лечения возрос с 0,737 до 0,954, т.е. на 22,7%, между УЗИ и уровнем НЕ 4 – на 16,7%, УЗИ и ОМ в комплексе – на 14,8%. Указанное возрастание объясняется уменьшением количества псевдонегативных результатов ОМ в процессе лечения.

5.2. Сравнительный анализ данных спиральной компьютерной томографии и комплексного ультразвукового исследования

СКТ до начала лечения была выполнена всем пациентам, в ходе лечения – при подозрении на прогрессирование злокачественного процесса. Было выявлено несколько вариантов соотношения диагностической ценности СКТ и УЗИ у больных РЯ.

Вариант 1. Данные СКТ и УЗИ отображают одни и те же структурные изменения, заключения, полученные этими методами, однотипны. Так, распространение процесса в виде изменений параректальных и подвздошных лимфоузлов определялось как при СКТ (соответственно рис 5.2 а и рис. 5.3 а), так и при УЗИ (соответственно, рис 5.2 б и рис. 5.3 б).



Рисунок 5.2. Визуализация измененного параректального лимфоузла у больной РЯ: а – СКТ, б – УЗИ в В-режиме

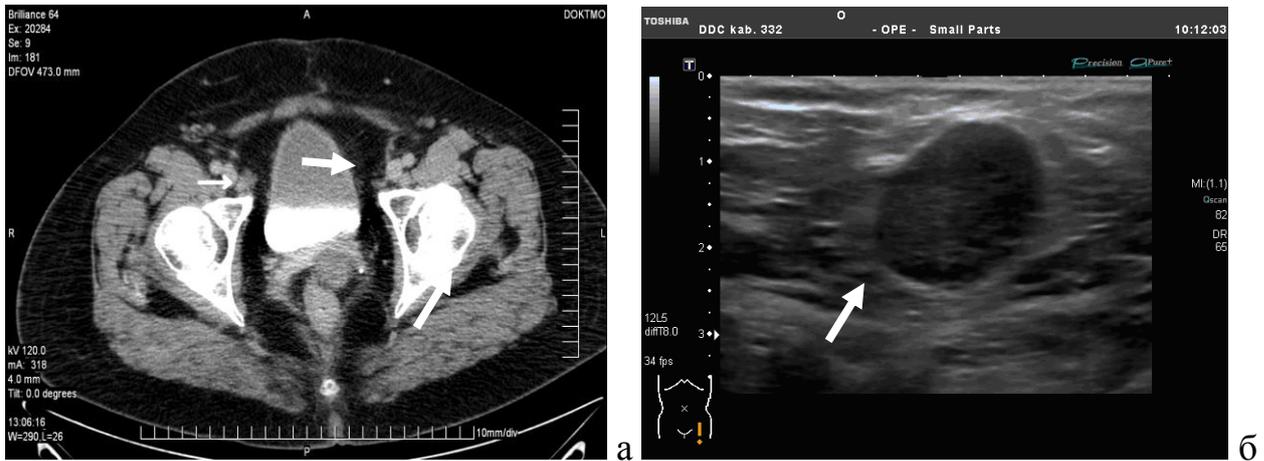


Рисунок 5.3. Визуализация структурно измененных подвздошных лимфоузлов (указаны стрелками) у больной РЯ: а – СКТ, б – УЗИ в В-режиме

Вариант 2. УЗИ предоставляет расширенную по сравнению с СКТ диагностическую информацию. Установлено, что преимуществами УЗИ является возможность оценки органной принадлежности опухоли, оценки ее объема, в т.ч. в динамике, определение распространения ее на органы малого таза, возможность визуальной и количественной оценки гемодинамики, визуализация пораженных лимфатических узлов. Так, у больной К. при СКТ выявлено образование размерами 2,5*1,4*1,5 см, неясной органной принадлежности (рис. 5.4 а). При комплексном полипозиционном УЗИ удалось установить, что опухоль является исходящей из яичника, выявить эхопризнаки инвазии РЯ в ректовагинальную перегородку (рис. 5.4 б), прямую кишку (рис. 5.4 в), поражения лимфатических узлов малого таза (рис. 5.4 г).

Проведенный анализ определил приоритет УЗИ в выявлении вовлечения в патологический процесс прямой кишки и параректальной клетчатки. Так, из 9 (10,5%) случаев эхографически выявляемой инвазии опухоли в прямую кишку или параректальную клетчатку в 7 (10,5%) случаях при СКТ были выявлены косвенные признаки, позволившие предположить наличие таковой. Однако еще у 4 (4,7%) больных по результатам СКТ также было заподозрено распространение процесса на прямую кишку, что, однако, не было подтверждено при дообследовании и оперативном лечении.

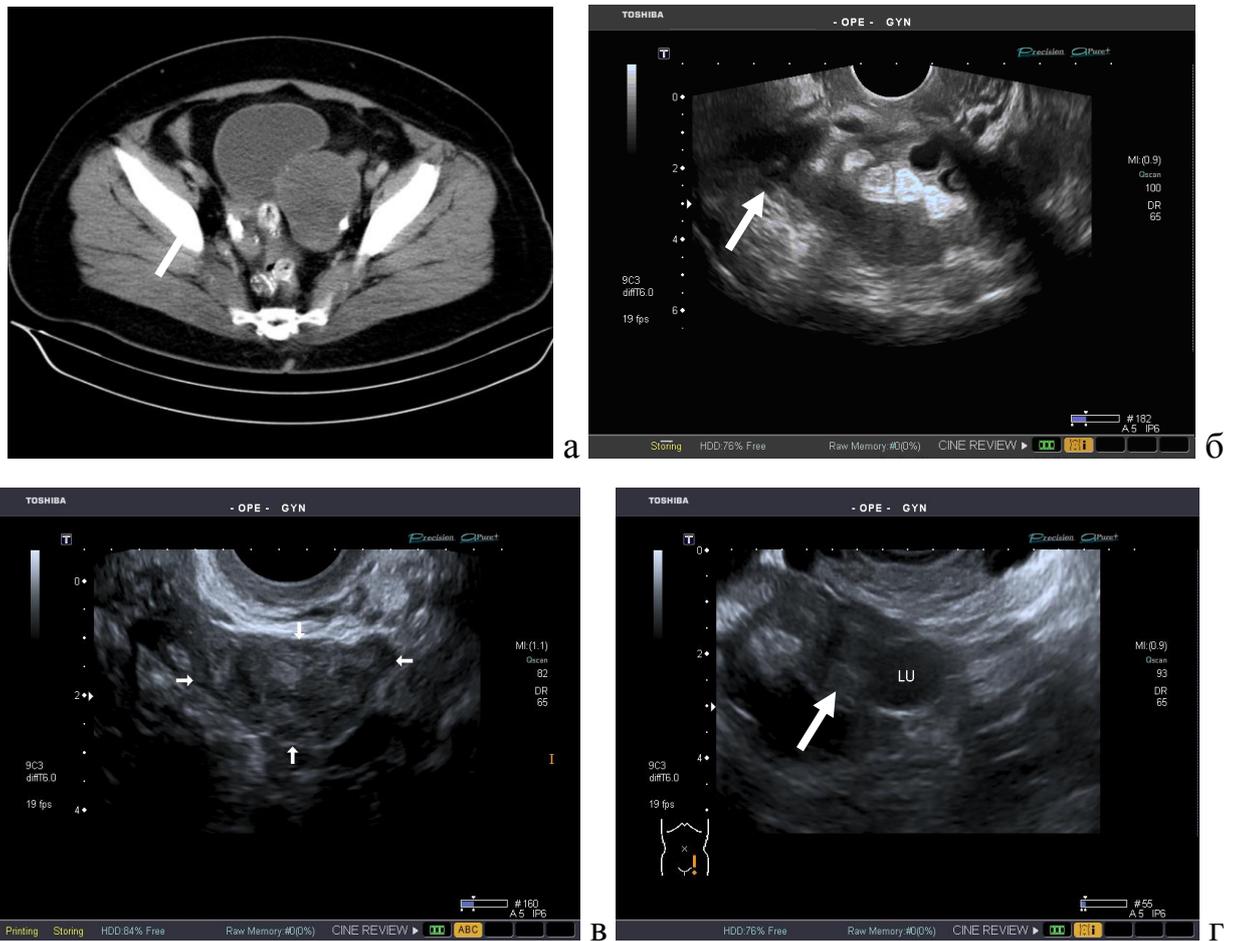


Рисунок 5.4. Результаты обследования больной РЯ: а – СКТ, б, в, г – УЗИ (в В-режиме)

В 2 (2,3%) наблюдениях при наличии распространения процесса на прямую кишку при СКТ таковые не определялись.

Вышесказанное иллюстрирует случай, приведенный на рис. 5.5.

При СКТ исследовании (рис 5.5 а) определяется новообразование полости таза $9,7*10,3*13,7$ см, вероятно, исходящее из матки или придатков, местами тесно прилежащее к ректосигмоидному переходу и прямой кишке и, возможно, вовлекающее в процесс прямую кишку.

При ТРУЗИ этой же пациентки (рис. 5.5 б) определяется опухоль, исходящая из яичника, с четкими признаками инвазии в прямую кишку. Следующий случай также иллюстрирует возможности УЗИ в выявлении распространения процесса на кишечник.



Рисунок 5.5. Результаты исследования органов малого таза больной РЯ: а – СКТ: новообразование полости таза, предположительно, исходящее из яичника; б – ТРУЗИ в В-режиме: определяется опухоль яичника (1), просвет прямой кишки (2), зона инвазии (3)

При СКТ у пациентки слева в полости таза визуализируется дополнительное образование размерами 3,0*2,4*2,7 см, неоднородной структуры, мягкотканной плотности, тесно прилегающее к сигмовидному отделу ободочной кишки (рис. 5.6 а). При УЗИ установлено, что указанное образование исходит из яичника, определяется инвазия опухоли в сигмовидный отдел ободочной кишки (рис. 5.6 б). При исследовании в режиме ЦДК выявлена общая сосудистая сеть (сосудистая ножка) между стенкой кишки и опухолью (рис. 5.6 в).

Распространение РЯ на мочевой пузырь и ректовагинальную перегородку хорошо определяется при УЗИ с применением собственных приемов оптимизации исследования (соответственно у 6 и 4 больных), и ни в одном случае не было диагностировано при СКТ.

Установлена высокая эффективность комплексного полипозиционного УЗИ в выявлении пораженных лимфоузлов, прежде всего, паховых и подвздошных. Так, из 47 (54,7%) пациенток, у которых при УЗИ по общепринятым и авторским методикам были выявлены поражения подвздошных лимфоузлов, только в 20 (23,3%) случаях таковые уверенно определялись при СКТ.

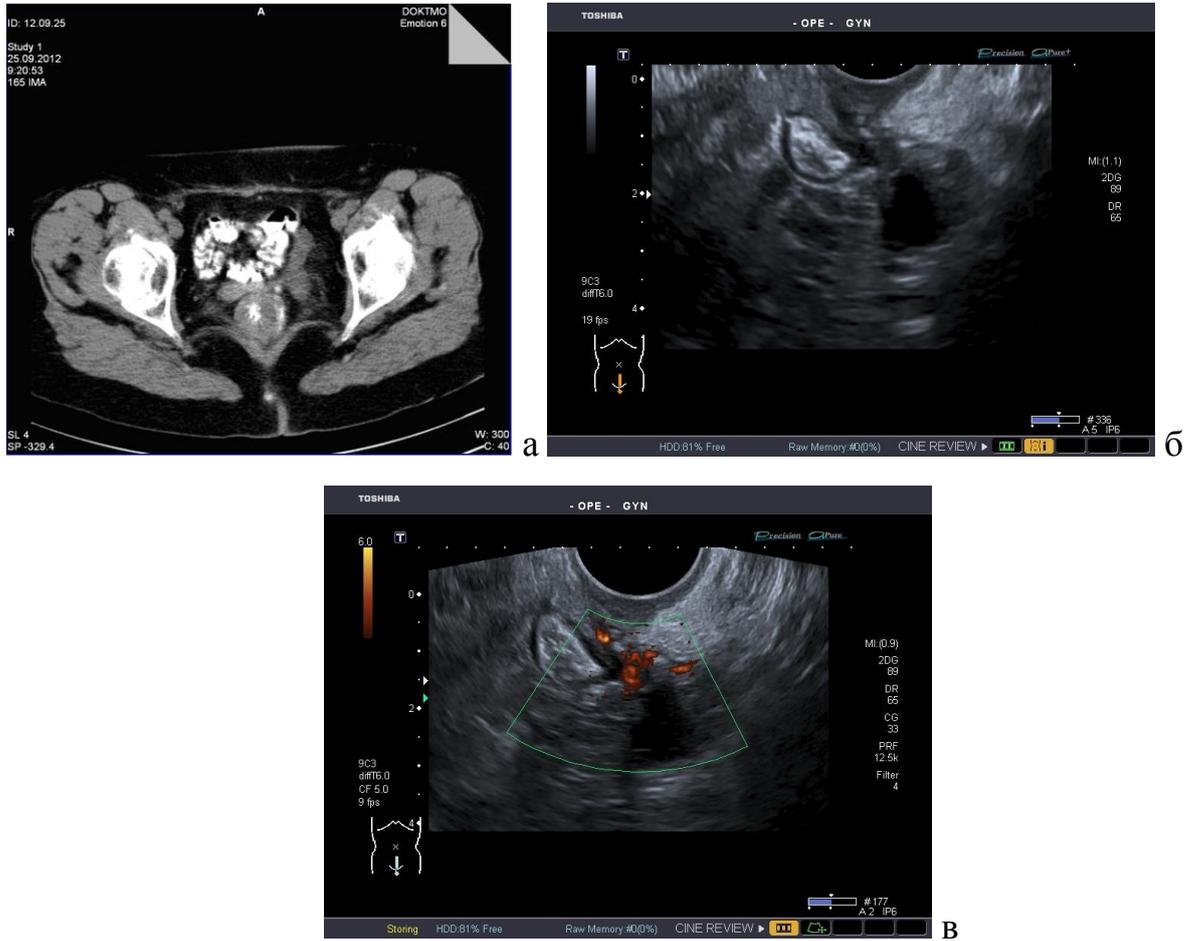


Рисунок 5.6. Результаты исследования органов малого таза больной РЯ: а – СКТ, б – УЗИ в В-режиме, в – УЗИ в режиме ЦДК (в)

Еще более выражены преимущества УЗИ в выявлении измененных паховых лимфоузлов – соответственно из 21 (24,4%) определяемых эхографически лимфоузлов при КТ определялись 3 (3,5%) ($p < 0,001$). На рис. 5.7 приведено наблюдение, иллюстрирующее возможности СКТ и УЗИ в диагностике изменений паховых лимфоузлов.

При СКТ (рис. 5.7 а) в проекции матки определяется образование, преимущественно жидкостное, размерами 14,5*13,0*12,5 см, неясной органной принадлежности – неопластический процесс? Лимфоузлы не изменены.

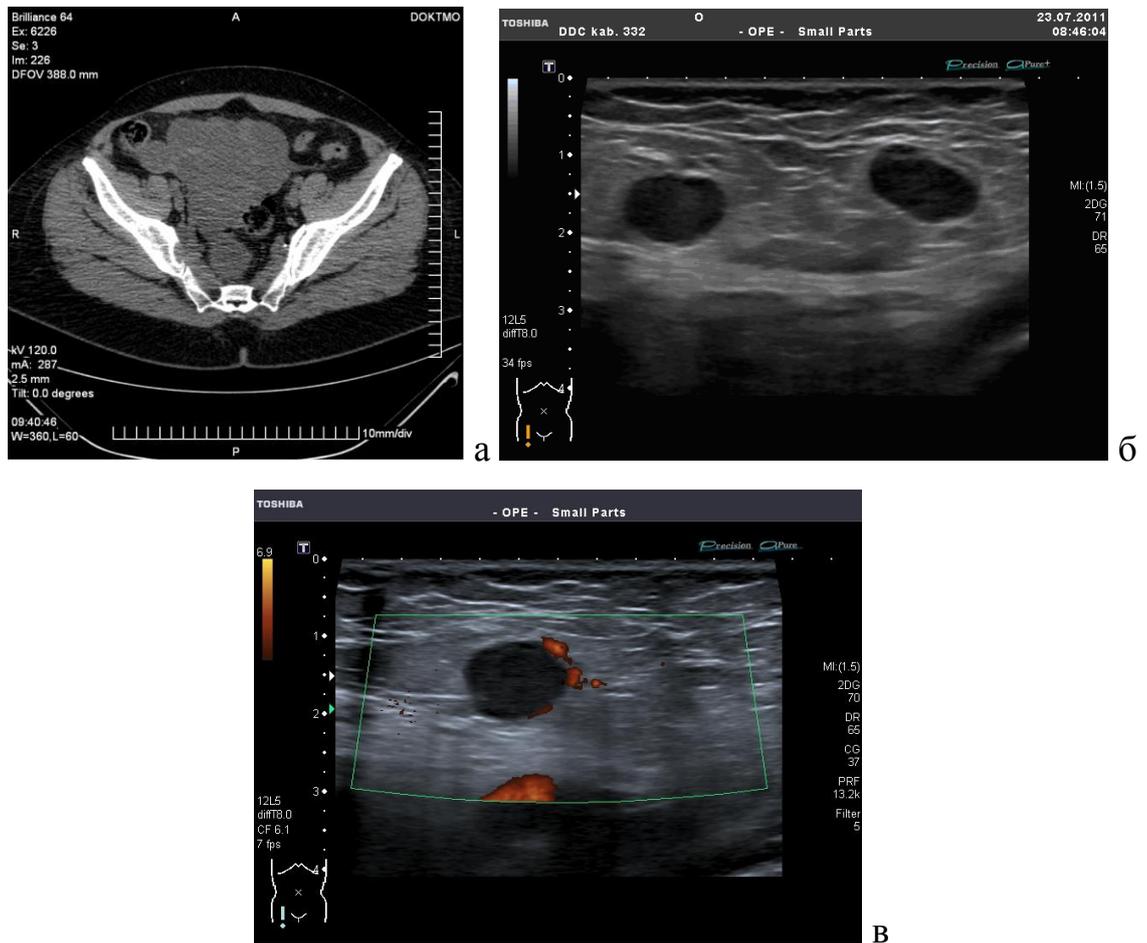


Рисунок 5.7. Результаты обследования больной РЯ: а – СКТ органов малого таза, б – УЗИ паховой области в В-режиме, в – в режиме ЭДК

При УЗИ установлено новообразование яичника с признаками злокачественного роста; в паховой области справа определяются измененные лимфоузлы (рис. 5.7 б) с признаками васкуляризации (рис. 5.7 в). Таким образом, результаты УЗИ позволили изменить стадию РЯ с I на II, что внесло коррективы в выбор лечебной тактики.

Кроме того, УЗИ достоверно ($p < 0,001$) более эффективно, чем СКТ, выявляет диссемины по тазовой брюшине: из 36 (41,9%) больных, у которых эхографически были выявлены диссемины по тазовой брюшине, только в 8 (9,3%) случаях их удавалось визуализировать при СКТ. На рис. 5.8 а у больной при СКТ визуализируется многокамерное кистозное образование размерами 2,5*2,7*1,7 см, неясной органной принадлежности, вероятно, исходящее из полости таза.

Обследование этой же больной с применением УЗИ (рис. 5.8 б) позволяет определить, что опухоль исходит из яичников, выявить асцит (1), оценить его объем, визуализировать диссеминат в тазовую брюшину (2), констатировать отсутствие изменений лимфоузлов.

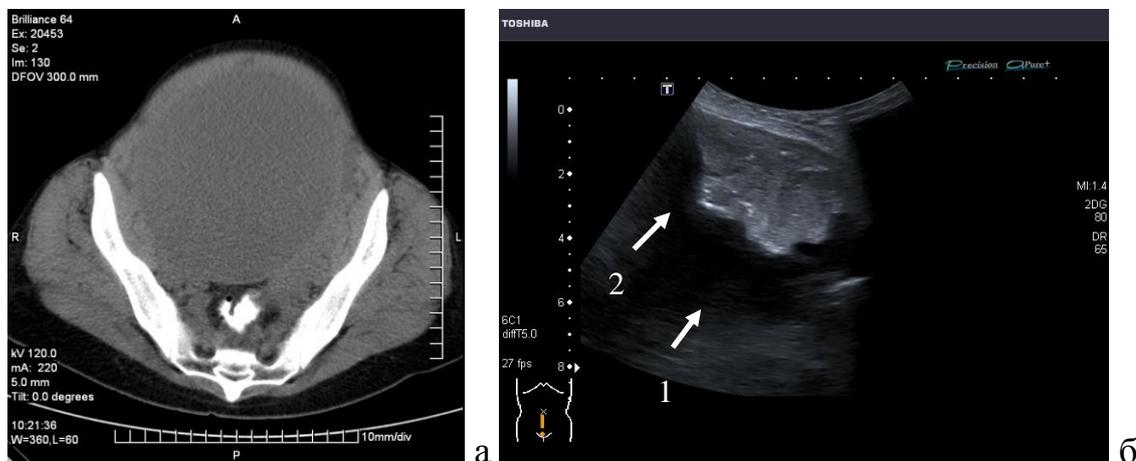


Рисунок 5.8. Результаты исследования органов малого таза больной РЯ: а – СКТ, б – УЗИ в В-режиме

Вариант 3 соотношения диагностической ценности УЗИ и СКТ при РЯ: СКТ предоставляет более детальную по сравнению с УЗИ диагностическую информацию, которая позволяет более уверенно проводить стадирование онкологического процесса.

Преимущества СКТ главным образом заключаются в выявлении метастазов за пределами малого таза, признаков распространения РЯ на брюшную полость и забрюшинное пространство.

Следующий пример иллюстрирует возможности СКТ в диагностике парааортальных лимфоузлов. У больной при УЗИ диагностирован РЯ, измененных лимфоузлов не обнаружено.

При СКТ (рис. 5.9): признаки заболевания левого яичника, новообразование размером 7,7*6,0 см. Забрюшинно от уровня сосудистых ножек почек до бифуркации брюшного отдела аорты, по ходу общих и наружных подвздошных сосудов определяются измененные лимфатические узлы диаметром 0,8-1,2 см, не

определяемые при УЗИ. Таким образом, проведение СКТ позволило по сравнению с УЗИ изменить стадию РЯ с I на II, что повлияло на выбор тактики ведения больной.

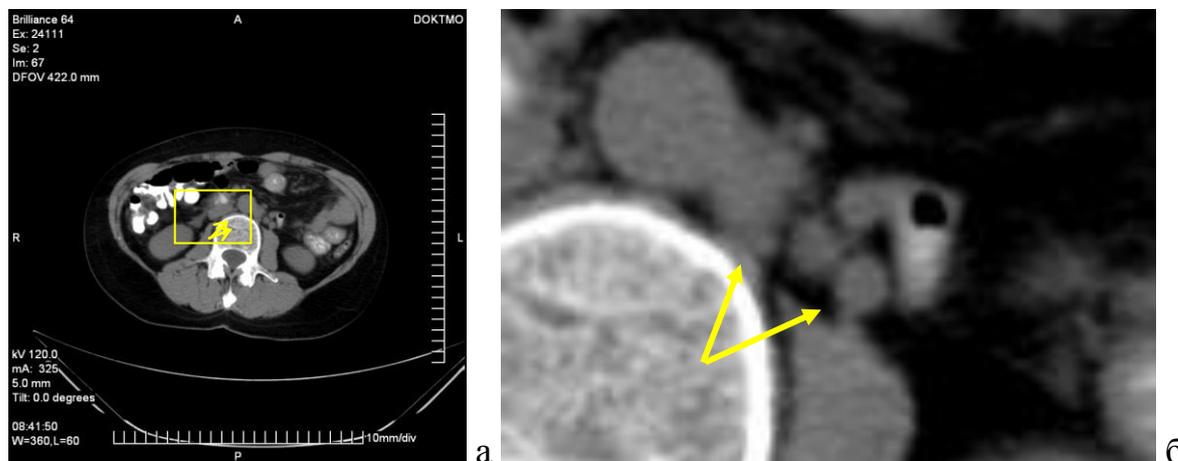


Рисунок 5.9. СКТ-изображение органов малого таза (а); зона интереса увеличена в 8,6 раза (б)

Кроме того, СКТ с использованием вводимых внутривенно и/или per os контрастных препаратов имеет преимущества в выявлении метастазов в печень. На рис. 5.10 приведен пример возможностей СКТ в диагностике не визуализируемых эхографически метастазов в печень и отдаленные лимфоузлы. В VI сегменте печени определяется субкапсулярно расположенный очаг размерами 4,0*2,6 см, имеющий пониженную плотность, не накапливающий контрастное вещество – метастаз РЯ в печень (рис. 5.10 а), единственный параренальный лимфоузел до 1,5 см, парааортальные (рис. 5.10 б) и брыжеечные (рис. 5.10 в) узлы до 0,8 см. Вышеописанные структуры при УЗИ визуализировать не удалось.



Рисунок 5.10. Результаты СКТ больной РЯ. Пояснения в тексте

Результаты обследования 86 больных с применением СКТ и комплексного УЗИ обобщены в табл. 5.3. Установлено, что выявляемость признаков распространения РЯ при УЗИ и СКТ зависит от анатомической зоны.

Исследования показали, что чувствительность УЗИ в выявлении распространения РЯ на органы малого таза превышает таковую для СКТ в $2,91 \pm 0,14$ раза ($p < 0,001$), 95% ДИ 2,23 – 3,81.

Для диагностики метастазирования в область забрюшинного пространства соотношение чувствительности комплексного УЗИ и СКТ составляет $0,63 \pm 0,18$ ($p < 0,001$), 95% ДИ 0,45 – 0,89, т.е при УЗИ доступны для визуализации около 2/3 измененных забрюшинных лимфоузлов, определяемых при СКТ.

В выявлении метастазов и диссеминатов брюшной полости чувствительность УЗИ была значимо меньше, чем СКТ – соотношение составляет $0,77 \pm 0,08$ ($p < 0,001$), 95% ДИ 0,66 – 0,91.

Выявляемость признаков распространения РЯ методами УЗИ и СКТ

Диагностируемый признак	Выявлено признаков при:		Приоритет	p
	СКТ	УЗИ		
распространение на прямую кишку, параректальную клетчатку	11*	9	УЗИ	<0,05
распространение на мочевой пузырь	–	6	УЗИ	<0,001
распространение на ректовагинальную перегородку	–	4	УЗИ	<0,001
диссеминация по тазовой брюшине	8	36	УЗИ	<0,001
изменения подвздошных лимфоузлов	20	47	УЗИ	<0,001
изменения паховых лимфоузлов	3	21	УЗИ	<0,001
изменения забрюшинных лимфоузлов	19	12	СКТ	<0,001
диссеминация по абдоминальной брюшине	36	30	СКТ	<0,05
метастазы в капсулу и паренхиму печени	8	4	СКТ	<0,01

* из них 4 – ложноположительных

Чувствительность комплексного полипозиционного УЗИ и СКТ в выявлении признаков распространения РЯ на органы малого таза, забрюшинного пространства и брюшной полости сопоставлены на рис. 5.11.

Комплексное использование вышеописанных диагностических методов в стадировании РЯ и контроле НАХТ иллюстрируют следующие клинические наблюдения.

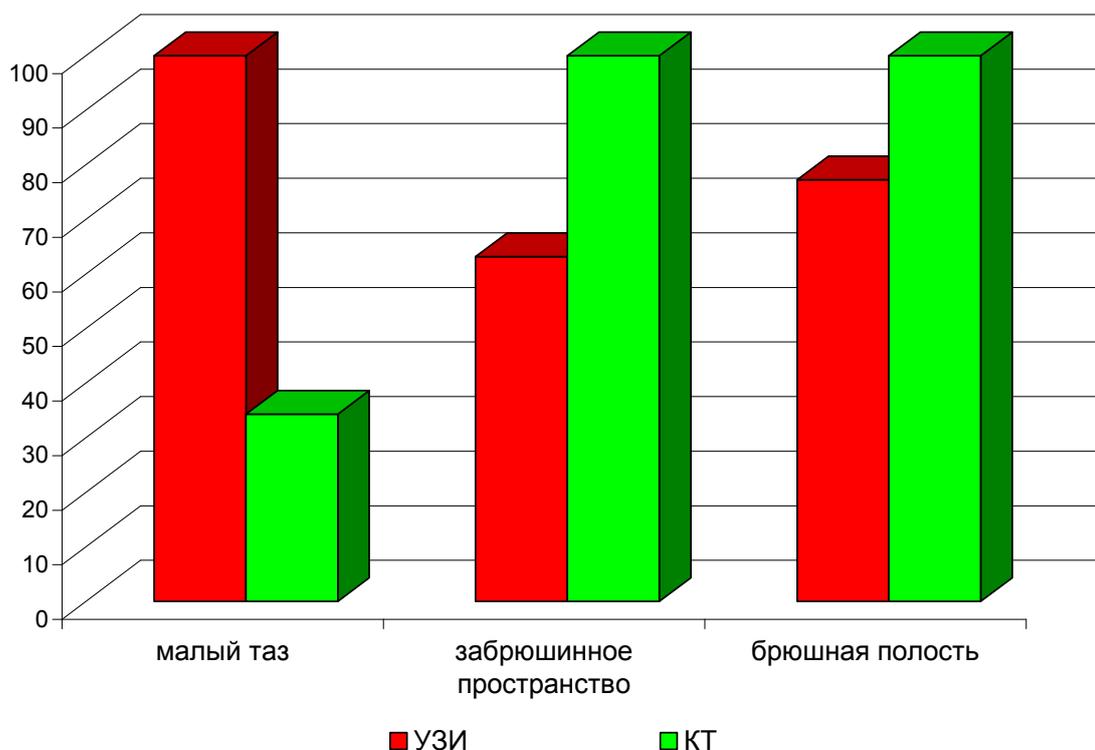


Рисунок 5.11. Чувствительность УЗИ и СКТ в выявлении распространения РЯ в зависимости от анатомической зоны

Клиническое наблюдение 3. Больная В., 42 года. Обратилась к гинекологу с жалобами на боли внизу живота, нарушение менструального цикла. При осмотре выявлено объемное образование в проекции левых придатков, предположена киста яичника. Больная направлена на УЗИ.

При ТВУЗИ (рис. 5.12) – матка, правый яичник без особенностей, в проекции левого придатка определяется солидно-кистозное образование неоднородной структуры, с нечеткими контурами, пониженной эхогенности, размерами 12,0*7,5*8,6 см, объемом 400 см³. Отсутствует четкая граница между стенкой матки и образованием, маточная труба отдельно не визуализируется.

При исследовании в доплерографических режимах: смешанный кровоток, гиперваскулярный тип. Гемодинамические показатели: V_{ps} – 42,7 см/с, V_{ed} – 18,6 см/с, RI – 0,4, PI – 1,1. В малом тазу определяется свободная жидкость до 180 мл. Предварительный диагноз – рак левого яичника.

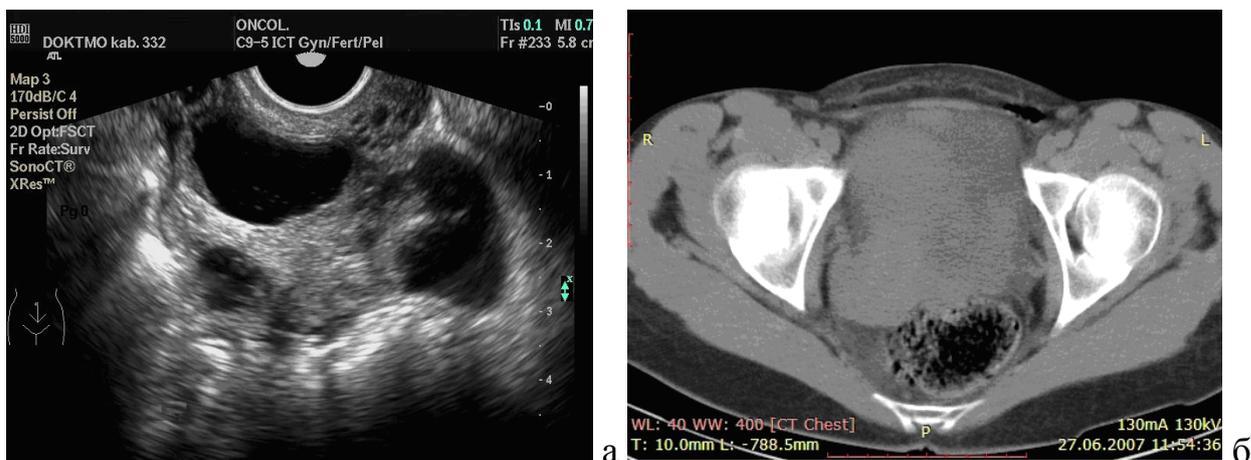


Рисунок 5.12. Результаты обследования больной В.: а – ТВУЗИ, б – СКТ

Для уточнения распространенности процесса дополнительно проведено ТРУЗИ, при котором выявлена инфильтрация параректальной клетчатки, увеличенные до 3,0 см подвздошные лимфоузлы без кортико-медуллярной дифференциации.

Для уточнения стадии процесса было проведено ТВУЗИ с КПК по собственной методике, при котором дополнительно к выявленным структурным изменениям определен диссеминат размером 2,8*1,2 см по задней стенке тазовой брюшины. При УЗИ: органы брюшной полости, забрюшинного пространства, лимфатические узлы – без патологических изменений.

При СКТ с предварительным per os контрастированием выявлено образование малого таза, больше слева, размером 13,0*8,0*8,2 см, неоднородной структуры, умеренный асцит (рис. 5.12 б). Печень, брюшина без патологии, забрюшинные лимфоузлы не изменены. Выводы: заболевание левого яичника.

При исследовании уровня ОМ: СА-125 – 469,3 Ед./мл, НЕ 4 – 285,2 пмоль/л.

Больная направлена в онкологический центр, где для уточнения гистологической формы рака проведена лапароскопическая биопсия опухоли, заключение – папиллярная цистаденокарцинома, II стадия. Принято решение о проведении НАХТ.

После 2-х курсов НАХТ. При ТВУЗИ (рис. 5.13 а): отмечается регресс опухоли – размеры 9,6*7,2*6,0 см, объем 230 см³, т.е. вдвое меньше исходного.

Контуры более четкие. Асцит уменьшился до 120 мл. В режиме ЦДК сохраняется смешанный по локализации кровотоков.

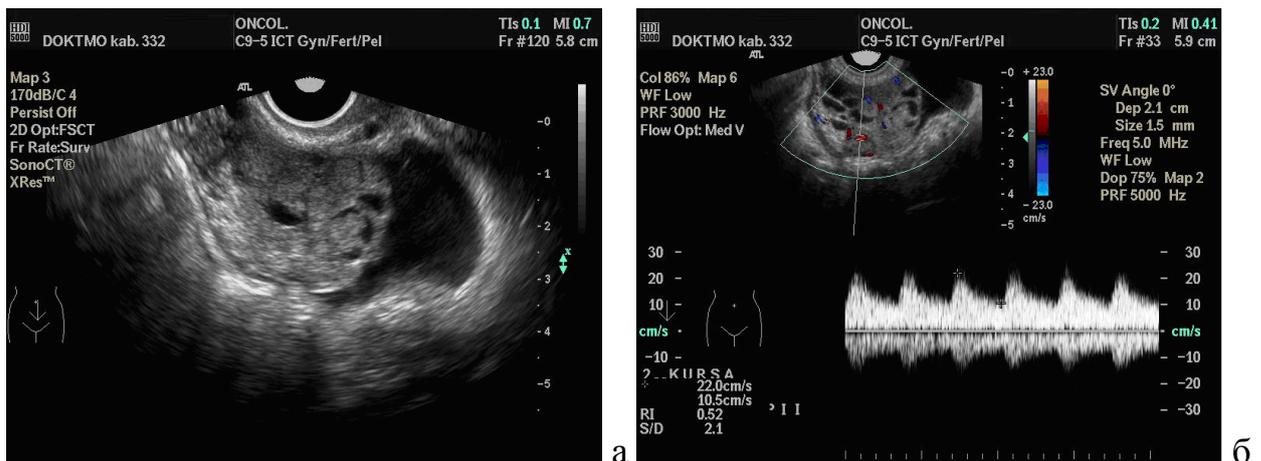


Рисунок 5.13. Результаты обследования больной В. после двух курсов НАХТ: а – УЗИ в В-режиме, б – в режиме ЦДК

При доплерометрических исследованиях: снижение линейных скоростей V_{ps} – 22,0 см/с, V_{ed} – 10,5 см/с, возрастание гемодинамических индексов RI – 0,52, PI – 1,2. Однако сохраняется диссеминат по брюшине и увеличенные подвздошные лимфоузлы. По результатам повторной СКТ отмечена положительная динамика в виде уменьшения объема опухоли. Уровни ОМ: СА 125 – 220,0 Ед./мл (уменьшился более чем вдвое), НЕ 4 – 280,0 пмоль/л (без изменений).

После 4-х курсов НАХТ при ТВУЗИ (в т.ч. с КПК), ТРУЗИ и трансабдоминальном УЗИ – асцита нет. Образование в малом тазу размерами 7,6*5,8*3,4 см, объем 78,0 см³, отмечен значительный – более чем в 5 раз – регресс по сравнению с исходным объемом. Границы опухоли более четкие, определяются кальцификаты и зоны некроза. Сохраняются признаки инвазии опухоли в матку и маточную трубу, диссеминат по задней стенке брюшины уменьшился до 1,0 см, подвздошные лимфоузлы уменьшились до 2,0 см с повышением эхогенности паренхимы. При доплерографических исследованиях: кровотоков смешанный с преобладанием периферического, снижение линейных скоростей V_{ps} – 22,0 см/с, V_{ed} – 15,6 см/с, рост гемодинамических индексов

RI – 0,6, PI – 1,2. Результаты лабораторных исследований: СА-125 – 9,8 Ед/мл, НЕ 4 – 78,0 пмоль/л, по сравнению с исходными уровнями отмечено снижение в 40 и 36 раз соответственно. Выполнена надвлагалищная ампутация матки с придатками, резекция большого сальника – с последующим проведением 2-х курсов химиотерапии. В настоящее время через 2 года после оперативного лечения ультразвуковых признаков рецидива и метастазирования не выявлено, уровни ОМ: СА-125 – 3,4 Ед/мл, НЕ 4 – 28,6 пмоль/л (норма). Таким образом, УЗИ с применением разработанных приемов оптимизации и СКТ позволили провести стадирование заболевания, установить показания к НАХТ, контролировать ее эффективность и определить оптимальные сроки оперативного лечения.

Клиническое наблюдение 4. Больная К., 38 лет. Обратилась к гинекологу с жалобами на увеличение живота, болезненные менструации, затрудненное мочеиспускание. При осмотре выявлено объемное образование малого таза с бугристыми контурами, мало смещаемое, плотное. Предварительный диагноз – миома матки больших размеров. При ТВУЗИ (рис. 5.14 а) в малом тазу, больше слева, выявлено образование 9,87*10,0*13,2 см, объем 680 см³, солидной структуры, не имеющее четкой границы с окружающими тканями и органами, интимно прилежащее к прямой и сигмовидной кишке.

В режиме ЦДК: гиперваскулярный центральный тип кровотока, гемодинамические показатели V_{ps} – 64,0 см/с, V_{ed} – 23,5 см/с, RI – 0,63, PI – 1,22. Единичные паховые лимфоузлы (рис. 5.14 б) увеличены до 2,5 см, без кортикомедуллярной дифференциации. В малом тазу до 60 мл свободной жидкости. УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства патологических изменений не выявило. При ТРУЗИ дополнительно выявлены структурно измененные лимфоузлы в параректальной клетчатке до 2,5 см. При ТВУЗИ с КПК диагностирована инвазия опухоли в прямую кишку, матку, шейку матки, трубу, выявлено два диссемината в брюшину малого таза до 2,0 см в виде образований неправильной формы, повышенной эхогенности, при ЦДК выявлялся кровоток.

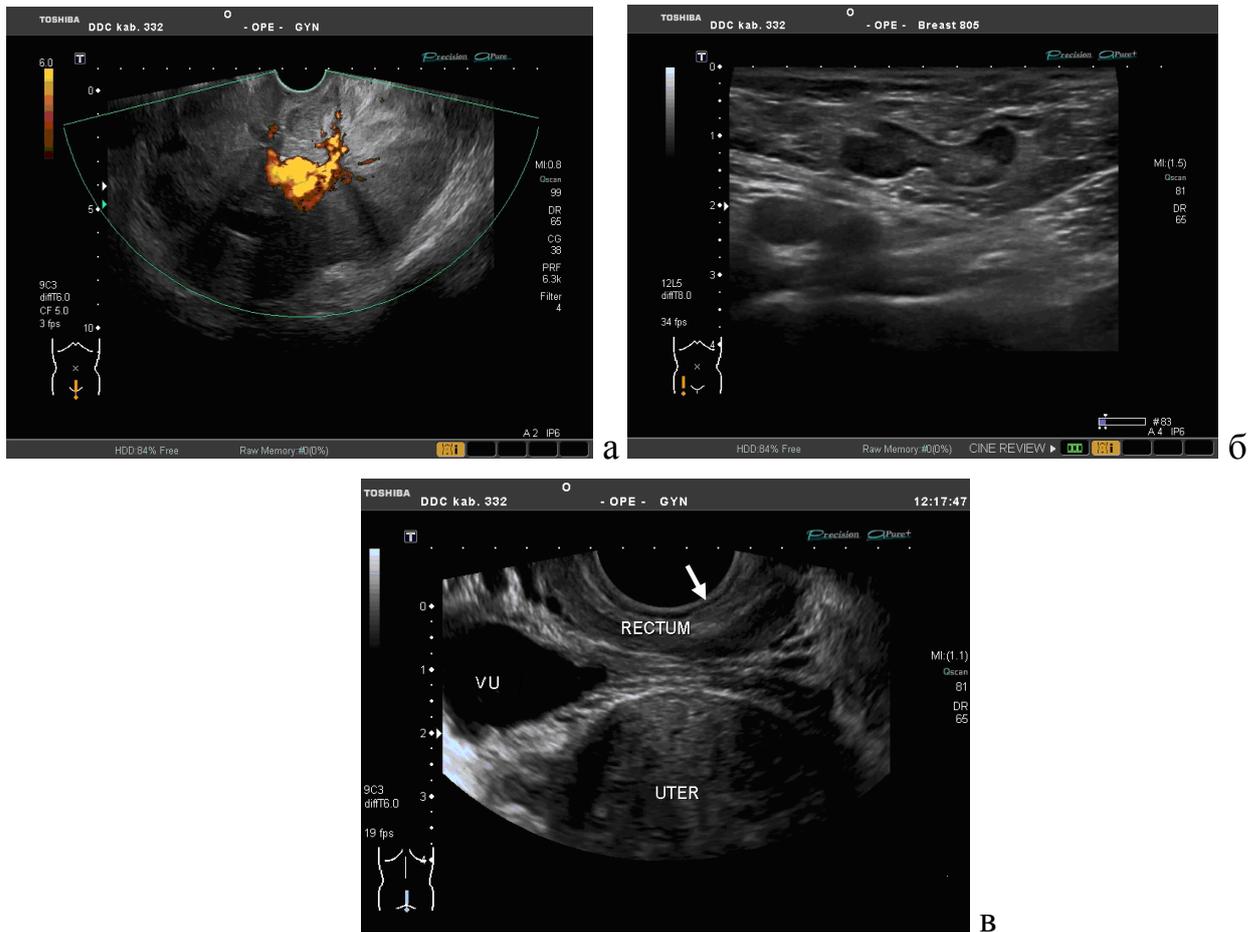


Рисунок 5.14. УЗИ больной К.: а – ТВУЗИ, гипervasкулярный центральный тип кровотока в опухоли; б – поверхностное УЗИ, структурно измененный паховый лимфоузел; в – ТРУЗИ, инфильтрация параректальной клетчатки

По данным комплексного УЗИ установлена III стадия РЯ.

При СКТ (рис. 5.15) в полости таза, в проекции матки и придатков определяется массивное многоузловое образование с бугристыми контурами, размерами 9,7*10,3*13,7 см, тесно прилежащее к ректо-сигмоидному отделу и прямой кишке, контуры между ними четко не дифференцируются.



Рисунок 5.15. СКТ органов малого таза больной К. Пояснения в тексте

Лимфоузлы в брюшной полости и забрюшинном пространстве не увеличены. В паховых областях с обеих сторон – единичные, уплотненные лимфоузлы до 1,5 см. Выводы – новообразование малого таза, вероятно исходящее из матки или придатков и, возможно, вовлекающее в процесс прямую кишку. Уровни онкомаркеров: СА-125 – 331,1 Ед./мл, НЕ 4 – 211,2 пмоль/л.

При цитологическом анализе жидкости, полученного при аспирации через задний свод влагалища: железистый рак яичника, при гистологическом анализе биоптата выставлен диагноз – цистаденокарцинома – Т3сN1M0.

На основании данных об инвазии опухоли в прямую кишку, матку, шейку матки, трубу, диссеминатов в брюшину малого таза опухоль признана неоперабельной, рекомендовано проведение химиотерапии.

После 2 курсов НАХТ при УЗИ определяется образование малого таза размерами 15,0*7,8*11,50 см, объемом 700 см³ – регресса опухоли не наблюдается. Структура опухоли преимущественно солидная. Асцит 150 мл. Допплерографически кровоток центральный, выявляются артериовенозные шунты. Отмечено уменьшение артериальных скоростей Vps – 54,5 см/с, Ved – 20,30 см/с, снижение гемодинамических индексов RI – 0,34, PI – 1,0 (рис. 5.16 б). Ранее выявленная патология малого таза – без изменений. Уровни СА-125 – 197,4 Ед./мл, НЕ 4 – 203,8 пмоль/л. Таким образом, отмечено улучшение доплерометрических показателей, снижение уровней ОМ, появление кистозного

компонента опухоли, однако отмечено увеличение объема образования и появление негативного прогностического признака – артериовенозных шунтов.

После 4-х курсов НАХТ при УЗИ: образование размерами 14,5*10,0*13,0 см, объем опухоли возрос до 950,0 см³, нечеткие неровные контуры, преобладает центральный кровоток (рис. 5.16 а). Артериальные скорости возросли: Vps – 66,9 см/с, Ved – 34,9 см/с (без изменений), RI – 0,41, снижение PI – 0,75, сохранение артериовенозных шунтов (рис. 5.16 б). При СКТ подтверждено увеличение опухоли в объеме.

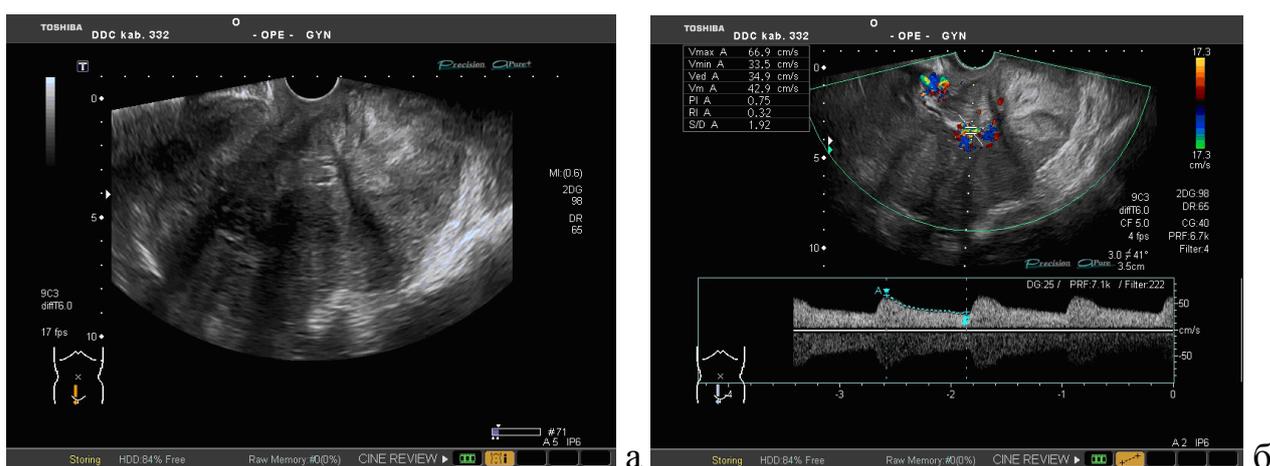


Рисунок 5.16. УЗИ больной К. после 4 курсов НАХТ: а – В-режим, б – режим спектральной доплерографии

Уровни ОМ возросли: СА-125 – 441,5 Ед/мл, НЕ 4 – 170,6 пмоль/л.

После 6 курсов НАХТ при УЗИ отмечено некоторое уменьшение размеров инфильтрата: 12,93*9,0*12,65 см, объем 770,0 см³, эхографические характеристики опухоли – без изменений. Гиперваскулярный тип васкуляризации, центральный кровоток, увеличение количества артериовенозных шунтов (рис. 5.17) и значительный рост линейных скоростей: Vps – 130,0 см/с, Ved – 59,3 см/с, RI – 0,33, PI – 0,84. Определено снижение уровней ОМ, соответствующее умеренной положительной динамике – СА-125 – 217,3 Ед/мл, НЕ 4 – 220,0 пмоль/л. Опухоль остается неоперабельной.

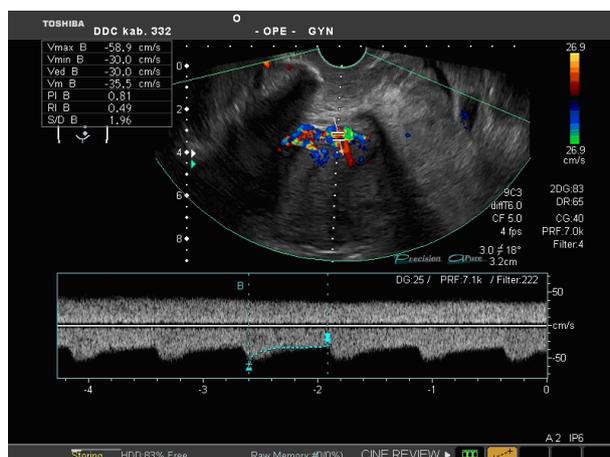


Рисунок 5.17. УЗИ больной К. после 6 курсов НАХТ. Артериовенозное шунтирование

После 8 курсов НАХТ при УЗИ опухоль 11,28*12,80*10,0 см, объем 754,0 см³. Vps – 39,6 см/с, Ved – 19,4 см/с, RI – 0,50, PI – 0,90. Инвазия опухоли в прямую кишку, диссемины по тазовой брюшине, в лимфоузлах малого таза – признаки метастазирования. Нарастание асцита в малом тазу до 600 мл, появление жидкости в брюшной полости. Уровень ОМ – без изменений: СА-125 – 214,8 Ед./мл, НЕ 4 – 221,8 пмоль/л.

После 12 курсов НАХТ при УЗИ опухоль 11,63*10,60*11,45 см, объем 740,0 см³, центральный кровоток, артериовенозные шунты, возрастание артериальных скоростей Vps – 69,3 см/с, Ved – 50,9 см/с, RI – 0,38, PI – 0,98. При СКТ определяются утолщение и инфильтрация брюшины передней стенки живота, увеличенные забрюшинные лимфоузлы. Незначительное возрастание уровня ОМ: СА-125 – 296,7 Ед./мл, НЕ 4 – 236,1 пмоль/л.

После 14 курсов при УЗИ (рис. 5.18): опухоль 12,85*11,67*10,09 см, объем 792,0 см³, участки фиброза, некроза, асцит до 800 мл. Vps – 72,5 см/с, Ved – 33,0 см/с, RI – 0,38, PI – 0,84. Повышение уровня ОМ: СА-125 – 386,7 Ед./мл, НЕ 4 – 295,8 пмоль/л.

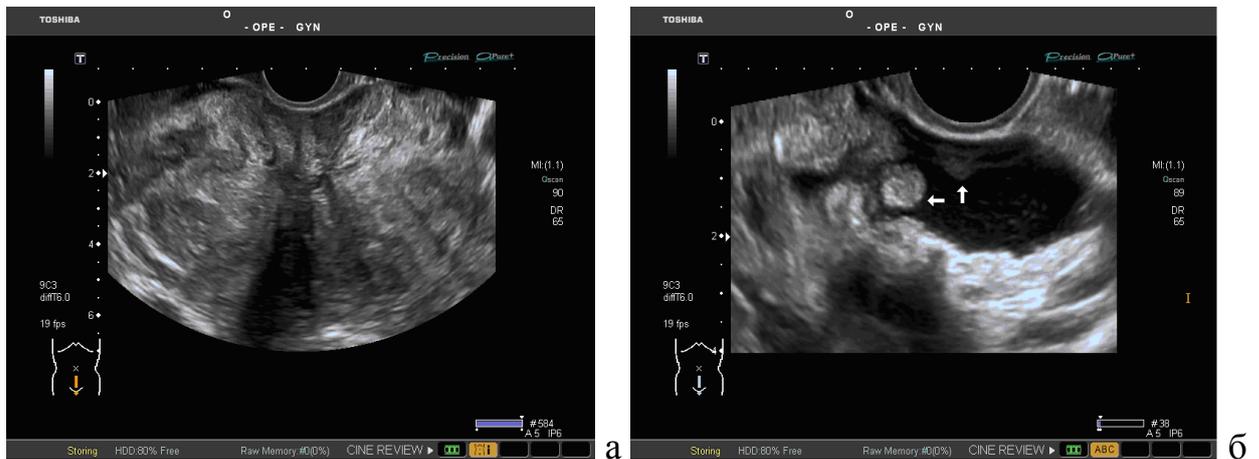


Рисунок 5.18. УЗИ в В-режиме больной К. после 14 курсов НАХТ: а – опухоль занимает весь объем малого таза; б – асцит, диссемины по тазовой брюшине

В связи с отсутствием положительной динамики при НАХТ, увеличением объёма и распространением процесса на ткани и органы малого таза, метастазы в печень, забрюшинные лимфоузлы, опухоль признана химиорезистентной, больная переведена в IV клиническую стадию, рекомендована паллиативная терапия.

Таким образом, данный клинический пример иллюстрирует возможности комплексного УЗИ в стадировании опухоли, определении ее неоперабельности на основании инвазии рака в прямую кишку, матку, шейку матки, трубу, диссеминации в брюшину малого таза. СКТ в данном наблюдении была менее информативна, чем УЗИ. При динамическом контроле НАХТ определена химиорезистентность опухоли, что послужило основанием отказа от оперативного лечения и перехода на паллиативную терапию.

Проведенные исследования показали, что чувствительность лабораторного теста – повышения уровня одного или нескольких онкомаркеров – при РЯ до начала лечения составляет 89,5%. Количество ложноотрицательных результатов зависит от гормонального фона женщины и стадии заболевания. Динамика уровней онкомаркеров в процессе лечения РЯ достоверно ($p < 0,001$) положительно коррелирует со структурно-функциональными изменениями по результатам УЗИ

(объем, структура, васкуляризация опухоли, состояние регионарных лимфатических узлов). В процессе НАХТ отмечено снижение количества псевдонегативных результатов СА-125 и HE 4, что обусловило статистически значимое ($p < 0,001$) усиление корреляции на 14,8% между данными ультразвуковых и лабораторных исследований в процессе лечения. Результаты проведенного анализа свидетельствуют, что выбор тактики лечения женщин, больных РЯ, должен базироваться как на данных УЗИ, так и уровнях онкомаркеров, учитывая возможность (в 9,1-16,7%) псевдонегативных результатов последних. При необходимости могут быть использованы дополнительные диагностические методы, в частности, СКТ.

Установлено, что ведущим методом оценки органной принадлежности опухоли, выявления ее распространения на близлежащие органы, прежде всего, матку, трубы, прямую кишку и мочевого пузыря, является комплексное полипозиционное УЗИ. Оно также высокоэффективно для диагностики диссеминации по тазовой брюшине и изменений подвздошных, тазовых и паховых лимфоузлов. Однако метод недостаточно чувствителен в выявлении диссеминации по абдоминальной брюшине, измененных забрюшинных лимфоузлов, метастазов в печень. В целом УЗИ имеет приоритет перед СКТ в выявлении распространения РЯ на органы малого таза и значимо менее чувствительно в выявлении вторичных изменений органов брюшной полости, забрюшинного пространства, что необходимо учитывать в формировании диагностических схем и оценке их результатов.

По результатам раздела опубликованы следующие работы:

1. Думанский, Ю. В. Оценка корреляции между уровнями онкомаркеров и результатами лечения эпителиальных опухолей яичников на дооперационном этапе [Текст] / Ю. В. Думанский, К. Д. Шкарбун, Л. И. Шкарбун // Здоровье женщины. – 2015. – № 2 (98). – С. 180–184.

2. Шкарбун, К. Д. Сравнительная оценка структурных и топографических особенностей злокачественных опухолей яичников при ультразвуковом и

компьютерно-томографическом исследованиях [Текст] / К. Д. Шкарбун // Радіологічний вісник. – 2015. – № 3–4 (56–57). – С. 72.

3. Шкарбун, К. Д. Диагностическая ценность ультразвукового исследования в выявлении метастазов при раке яичников [Текст] / К. Д. Шкарбун, Л. И. Шкарбун // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – Приложение (VII Съезд Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине : тезисы, 10–13 ноября 2015 г., г. Москва). – С. 194–195.

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена с целью повышения точности стадирования рака яичников, контроля эффективности лечения и прогнозирования его результатов путем оптимизации ультразвуковых исследований.

Интерес к проблеме диагностики и лечения РЯ вызван тяжестью заболевания, значительным ростом заболеваемости и смертности, на что указывают многочисленные отечественные и зарубежные исследователи [14, 32, 66, 37].

Исследование проведено на материале 86 больных РЯ, из них 20 (23,3%) во II, 66 (76,7%) – в III клинической стадии. У 5 (5,8%) больных определялись двусторонние опухоли, общее количество изученных опухолей составило 91.

Возраст больных варьировал от 24 до 74 лет, в среднем – $50,3 \pm 11,9$ лет. Как показал анализ, максимум – 27 (31,4%) пациенток – приходился на возраст 51-60 лет, а подавляющее большинство больных – 52 (60,5%) находились в возрастном интервале 41-60 лет, т.е. в период гормональной перестройки организма, что согласуется с данными литературы [34].

Всем пациенткам, включенным в исследование, на дооперационном этапе проводилось комплексное обследование по общепринятым стандартам [59, 87, 166], включающее физикальные исследования, УЗИ органов малого таза по общепринятым и оригинальным методикам, СКТ, определение уровня опухолеассоциированных антигенов СА-125 и HE 4, а также гистологическое и/или цитологическое исследования.

61 (70,9%) больной с РЯ в II-III стадиях была проведена НАХТ по стандартным схемам при количестве курсов от 2 до 20, медиана 5. После каждого курса НАХТ выполняли комплексное обследование, включавшее УЗИ, доплерографию, определение уровня ОМ, при необходимости – СКТ. Продолжительность НАХТ определяли индивидуально. Эффективность проводимой НАХТ оценивали на момент после 6 курса (либо последнего курса НАХТ, если курсов было менее 6). Критерием эффективности НАХТ считали

уменьшение объема опухоли более чем на 25% и уменьшение тазового асцита не менее чем на 25%.

Циторедуктивная операция без НАХТ была выполнена 25 (29,1%) женщинам.

Для оценки взаимосвязи уровня ОМ и ультразвуковых изменений были проведены исследования 65 опухолей у 61 пациентов после 2, 4, 6 курсов НАХТ при определении уровней СА-124 и НЕ 4. По результатам ультразвуковых в В-режиме и доплерографических исследований опухоли были ранжированы на имеющие негативную динамику (ухудшение), не имеющие динамики (нет изменений), имеющие позитивную динамику (улучшение). Соответственно уровни ОМ как возрастающие (ухудшение), неизменные (нет изменений) и понижающиеся (улучшение).

Оперативное лечение и последующую химиотерапию проводили в соответствии с действующими стандартами. Период наблюдения после лечения составил от 3 месяцев и до 5 лет, составив в среднем $3,2 \pm 1,7$ года.

Эхографическая картина РЯ, среди которых преобладали солидно-кистозные опухоли, была полиморфна. Наиболее частыми проявлениями опухоли выступали смешанная эхоструктура и гиперваскулярность. Однако отмечено, что описываемые эхопризнаки не являлись специфичными, что согласуется с данными литературы [29, 53, 86]. Установлено, что объемные образования малого таза, не связанные с яичниками, могут имитировать злокачественный процесс в яичнике, и убедительно верифицировать их удастся только при операции. Многочисленные попытки минимизировать субъективный фактор в интерпретации данных УЗИ, объективно оценить и выразить в цифровом виде наличие ультразвуковых признаков РЯ привели к разработке многочисленных количественных шкал и оценочных систем [149, 163, 165, 173, 175], которые, однако, не нашли широкого применения в клинической практике. Соотношение солидного и кистозного компонентов в опухоли варьировало, максимальную частоту имели солидно-кистозные опухоли 51 (56,0%) наблюдений, в которых удельный вес солидного компонента составил от 50% до 90% от общего объема

опухоли. В литературе не найдено сведений о таком соотношении и его значимости в диагностике и лечении РЯ. В опухолях размером более 500 см³ были выявлены признаки деструкции опухолевой ткани (некроз, фиброз, кальцификаты), которые являлись, по нашему мнению, следствием ишемии центральных зон опухоли.

Ультразвуковое исследование широко используется для диагностики РЯ, однако его роль в оценке стадии злокачественного процесса до настоящего времени недостаточно изучена [19, 59], хотя все исследователи подчеркивают важность полного и адекватного стадирования РЯ [38]. Большинство авторов указывают, что единственным достоверным методом стадирования РЯ является хирургический [38]. Однако для достоверного хирургического стадирования и всесторонней оценки метастазирования требуется тотальная тазовая и парааортальная лимфаденэктомия, которая высокотравматична, приводит к значимому увеличению объема и продолжительности вмешательства, интраоперационной кровопотери, осложняет течение послеоперационного периода, выступает причиной лимфостаза, а также характеризуется высокой стоимостью [38]. Выборочная лимфаденэктомия теряет преимущества в полноте выявления метастазов и адекватности стадирования, поскольку не все пораженные лимфоузлы можно выявить визуально и по консистенции. Вышесказанное обуславливает актуальность применения средств лучевой визуализации для выявления возможных метастазов и стадирования РЯ.

Алгоритмы УЗИ органов малого таза с целью распространения РЯ и оценки зон регионального метастазирования не отображены в профильной литературе. Нами была избрана оптимальная последовательность действий, направленная на визуализацию зон приоритетного распространения РЯ. С учетом высокого риска диссеминации процесса по висцеральной и париетальной брюшине малого таза считали необходимым визуализацию указанных областей с целью выявления патологических образований в них. Также, учитывая, что особенностью васкуляризации овариальной, метральной и ректальной областей является их связь с подвздошными и паховыми сосудами, а лимфатические сосуды прямой

кишки у женщин образуют связи с сосудами матки и яичников, для стадирования РЯ считали необходимым прецизионное УЗИ прямокишечно-влагалищной перегородки и регионарных подвздошных лимфоузлов. Однако отмечено, что традиционные способы УЗИ органов малого таза, а именно трансабдоминальное исследование и ТВУЗИ, недостаточно информативны в оценке вышеперечисленных областей в связи со сложностями их визуализации, что подтверждается данными ряда исследований [59]. Следует отметить, что ТРУЗИ в диагностике РЯ до настоящего времени практически не применяется. Для решения данной проблемы были разработаны собственные методики исследования органов малого таза при РЯ – ТРУЗИ с мануальными приемами и ТВУЗИ с водным контрастированием прямой кишки, которые были использованы при обследовании 68 пациенток. Применение данного способа считали показанным в случаях наличия клинических и эхографических данных в пользу РЯ во II или III стадии, а также в I стадии при объеме опухоли свыше 100 см³ и подозрении (не подтвержденном при традиционном УЗИ) на распространение онкологического процесса на органы и ткани малого таза.

Так, изменение положения тела во время ТРУЗИ позволило при смещении датчика в стороны и нажатии рукой на переднюю брюшную стенку получить изображение опухолевых инфильтратов, оценить их подвижность и эластичность, получить изображение задней стенки малого таза, сигмовидной, слепой кишок и частично петель тонкой кишки. При КПК искусственный жидкостной коллектор создавал дополнительное акустическое окно, что способствовало улучшению визуализации и позволило более детально исследовать параректальную клетчатку, ректовагинальное углубление, заднюю стенку малого таза, оценить границы опухоли и регионарные зоны лимфооттока. В результате были получены дополнительные сведения относительно распространенности онкологического процесса у 32,4±5,7% больных, что внесло коррективы в стадирование заболевания и тактику ведения. Ни в одном случае не отмечено факта гипердиагностики.

Многочисленные работы, выполненные в нашей стране и за рубежом, посвящены применению доплерографии, с помощью которой возможно предположить доброкачественный или злокачественный характер опухолей яичников [7, 18, 127, 155, 167, 170]. Доплерографические методики внесли свой вклад в повышение специфичности метода. Однако большинство исследователей уделяет основное внимание гемодинамическим параметрам, не рассматривая данные ЦДК и ЭДК как основные диагностические критерии. В то же время нами установлено, что в большинстве случаев – 76 (88,3%) РЯ характеризуется гиперваскуляризацией, проявляющейся визуализируемыми в режимах ЭДК и ЦДК множественными цветовыми локусами. Единичные исследования [13] указывают на таковые локусы как диагностический признак и предлагают ввести количественную характеристику – количество локусов кровотока в опухоли. Однако, по нашему мнению, этот показатель в значительной мере зависит от размеров опухоли, что снижает его диагностическую значимость. Нами предложен модифицированный критерий васкуляризации опухоли, определяемый как количество локусов на единицу площади сечения опухоли в зоне максимальной васкуляризации. Также предложено дифференцировать при доплерографическом исследовании РЯ центральный, периферический и смешанный типы васкуляризации.

Установлено, что количество цветовых локусов (для опухоли в целом) находится в обратной статистически значимой зависимости от удельного веса жидкостного компонента в объеме опухоли. Указанная зависимость максимальна для центральной зоны опухоли и снижается до статистически незначимых величин в периферической зоне и перегородках.

В литературе имеются сообщения о том, что гемодинамика опухолей характеризуется высокими пиковыми скоростями и низкими гемодинамическими индексами [23]. Однако сведений о зависимости доплерографических показателей от стадии заболевания не найдено. В настоящем исследовании сравнительный анализ показателей гемодинамики при РЯ во II и III стадии показал достоверное ($p < 0,05$) возрастание V_{ps} и снижение RI как в центральной,

так и в периферической зонах опухоли. Статистически значимых различий таких показателей, как V_{ed} , V_s , PI при РЯ во II и III стадии не выявлено. Корреляционный анализ зависимости скоростных показателей гемодинамики от объема опухоли установил положительную корреляцию для $V_{ps} - r_s=0,31$ ($p<0,01$) и $V_s r_s=0,26$ ($p<0,05$), для V_{ed} , RI и PI статистически значимой корреляции с объемом опухоли не установлено ($p>0,05$).

Тактика лечения РЯ, по данным многочисленных авторов, избирается индивидуально с учетом распространения процесса и общего состояния пациентки [12, 14, 31]. Однако использование данных УЗИ для оценки резектабельности опухоли не отражено в профильной литературе. В то же время определяемое при УЗИ вовлечение в процесс матки, петель кишечника, мочевого пузыря, пузырно-маточной перегородки, массивная сливная инфильтрация по висцеральной и париетальной брюшине и наличие множественных метастазов свидетельствует, по нашему мнению, подтвержденному данными литературы [12, 14, 31, 34], о прогнозируемой неэффективности первичной циторедуктивной операции и показаниях к проведению НАХТ.

С учетом данных УЗИ были разработаны показания к НАХТ, которую рекомендовали: при объеме опухоли свыше 100 см³, нечетких неровных ее границ, двусторонних опухолях, эхографически выявляемых признаках асцита более 50 мл, поражении подвздошных и тазовых лимфоузлов, инвазии в матку и маточные трубы, при вовлечении в опухолевый процесс прямой кишки, мочевого пузыря, сальника, метастазировании в печень, переднюю брюшную стенку. Всего НАХТ при РЯ во II стадии была выполнена у 11 (55,0%) больных (15 (62,5%) опухолей), в III стадии – у 50 (75,8%) больных (50 (74,6%) опухолей).

В литературе практически не освещен вопрос контроля эффективности НАХТ, показаний к ее коррекции, оценки необходимости проведения последующих курсов. Указывается, что при назначении каждого курса следует учитывать гистологический тип опухоли и эффективность предыдущих [12], однако критерии оценки таковой эффективности до настоящего времени не

систематизированы. Многие авторы остаются сторонниками ревизионной лапаротомии [34]. Не изучена роль УЗИ в оценке достижения резектабельности опухоли после НАХТ, не определены ультразвуковые критерии эффективности неoadьювантного лечения РЯ и развития химиорезистентности опухоли.

Вопросы прогнозирования эффективности НАХТ и развития химиорезистентности опухоли до начала лечения не освещены в профильной литературе. В настоящем исследовании не удалось выявить достоверных ультразвуковых прогностических критериев эффективности предоперационной химиотерапии. Проведенный анализ не выявил статистически значимых различий эхографических признаков в группах с эффективной и неэффективной НАХТ ни по одному из изучаемых параметров изолированно либо в сочетании. Также не выявлено статистически значимой корреляции между исходным объемом опухоли и ее реакцией на НАХТ. Однако динамические исследования в процессе НАХТ уже после первых курсов позволяли судить об ее эффективности и своевременно выявить развитие химиорезистентности.

Изменение объема первичной опухоли является непосредственным критерием эффективности НАХТ. Оценить их позволяет динамическое УЗИ как более информативный по сравнению с физикальным исследованием метод, не связанный (в отличие от КТ), с лучевой нагрузкой. Также установлено, что соотношение солидного и жидкостного компонентов РЯ претерпевало разнонаправленные изменения в зависимости от эффективности НАХТ. При эффективной НАХТ в большинстве – 80,6% случаев – возрастал удельный вес кистозного компонента, что рассматривали как признак регресса опухоли. При неэффективной НАХТ наблюдали противоположные тенденции: структура опухоли оставалась неизменной – в 69,0% случаях, либо – в 31,0% – возрастал удельный вес солидного компонента.

При эффективной НАХТ наблюдали возрастание количества опухолей с четкими границами – на 19,4% и ровными контурами – на 25,0%, что, по нашему мнению, связано с прекращением роста опухоли и уменьшением ее размеров, а также эхопризнаки некроза, фибротических изменений и кальцификатов в

опухоли, которые расценивали как свидетельство гибели участков опухолевой ткани. Эффективность НАХТ также характеризовали признаки склерозирования лимфатических узлов малого таза (уменьшение в размерах, кальцификация, снижения интенсивности кровотока) и уменьшение объема асцитической жидкости. Следует отметить, что неинвазивная оценка состояния лимфатических узлов малого таза может быть успешно произведена при УЗИ, и не представляется возможной при исследовании другими методами лучевой визуализации, в частности, МРТ.

При неэффективной НАХТ характерным было возрастание количества опухолей с нечеткими границами – на 17,2% и неровными контурами – на 10,3% вследствие микроинвазии, обусловленной быстрым ростом опухоли, не определяемой доступными лучевыми и инструментальными методами диагностики. Эхопризнаки гибели участков опухолевой ткани наблюдали только в одной опухоли, значительно увеличившейся в объеме.

Как показали проведенные исследования, при эффективной НАХТ доплерографически выявлялись изменения васкуляризации и гемодинамики. Наблюдали перераспределение кровотока в сторону от центрального к периферическому, обеднение сосудистого рисунка вплоть до полного отсутствия цветковых локусов. По нашему мнению, снижение количества кровеносных сосудов в опухолевой массе является свидетельством регресса рака, т.е. позитивным критерием эффективности неoadьювантного лечения. При неэффективной НАХТ наблюдали противоположные тенденции: перераспределение васкуляризации в пользу центральной, активный внутриопухолевый неоангиогенез, активизация кровотока в опухоли.

Данные о динамике васкуляризации и гемодинамики опухоли как критерии эффективности лечения, полученные при качественной визуальной оценке ультразвукового изображения опухоли в режимах ЭДК и/или ЦДК, были подтверждены количественным анализом. При неэффективном лечении подтверждено статистически значимое возрастание количества цветковых локусов, усиление кровотока в опухоли, которое проявлялось достоверным возрастанием

Vps на 12,8% по сравнению с исходными показателями. Аналогичные закономерности были установлены для Ved. PI и RI достоверно возрастали при успешном неoadьювантном лечении и снижались при прогрессировании заболевания. Значимых различий в динамике линейной скорости венозного кровотока не выявлено.

Таким образом, к идентификаторным ультразвуковым признакам химиорезистентности РЯ в ходе НАХТ отнесены нечеткие контуры, неровные границы, нарастание асцита, а также комплексный критерий, объединяющий отсутствие эхопризнаков регресса патологических изменений в лимфоузлах. К дискриминаторным признакам прогрессирования РЯ отнесены, прежде всего, доплерографические признаки – перераспределение кровотока от периферического к центральному, увеличение количества цветовых локусов, артериовенозные шунты. Наибольшей точностью обладали признаки: нарастание асцита и отсутствие признаков гибели опухолевой ткани.

Установлено, что различия между группами с эффективной и неэффективной НАХТ возрастают по мере увеличения количества проведенных курсов неoadьювантного лечения.

В литературе указывается на типичное в злокачественных опухолях дезорганизованное сосудистое дерево с наличием артериовенозных шунтов [23], однако не изучены возможности использования данного признака для раннего выявления химиорезистентности опухоли.

В ходе настоящих исследований был выявлен новый признак неэффективности НАХТ, не описанный в профильной литературе – развитие артериовенозных шунтов. При его выявлении делали заключение о прогрессировании заболевания, что было впоследствии подтверждено клиническими обследованиями и данными инструментальных исследований. Установлено, что доплерографическая визуализация артериовенозных шунтов после 1-6 курса НАХТ является высокоспецифичным (100,0%) критерием химиорезистентности опухоли. Чувствительность данного признака составила

48,3%, что не позволяет его использовать в качестве идентификаторного критерия результативности НАХТ.

Однако следует отметить, что абсолютные критерии результативности НАХТ отсутствовали. Тот или иной признак мог проявляться как при эффективной, так и неэффективной НАХТ, отличия имелись лишь в частоте их выявления. Исключение составили предложенные на основании проведенных исследований критерии, такие, как склерозирование лимфоузлов, не наблюдавшееся при прогрессировании заболевания, и артериовенозные шунты, которые ни в одном случае не были выявлены при эффективной НАХТ.

По данным литературы, частота рецидивов после комбинированного лечения достигает 40% от числа леченных впервые [82], при распространенных формах – до 96% в сроки 0,5-3 года. В настоящем исследовании пятилетняя безрецидивная выживаемость (с учетом двух пациенток, РЯ у которых после неэффективной НАХТ прогрессировал до IV клинической стадии) была достоверно ($p < 0,01$) выше в группе женщин, получивших НАХТ, на 23,6%. Полученные данные не противоречат заключениям ряда авторов о том, что НАХТ, не оказывая существенного влияния на количество рецидивов, значимо пролонгирует безрецидивный период [34, 80].

Прогнозирование эффективности лечения РЯ и риска развития рецидива представляет практический интерес для дифференцированного выбора тактики ведения больных [122, 141]. Многочисленные, но разрозненные и несистематизированные исследования указывают на различные прогностические критерии рецидивирования, к которым относят гистоструктуру опухоли, режим, переносимость и эффективность химиотерапии, данные лабораторных исследований и пр. Негативным прогностическим критерием является солидное и папиллярное строение опухоли [12], благоприятными – высокая степень дифференцировки, отсутствие плотных сращений опухоли с окружающими тканями, более низкая стадия, отсутствие асцита и разрыва опухоли [38]. Все они с той или иной степенью надежности прогнозируют развитие рецидива по данным обследования, проведенного до начала исследования. Однако следует учесть, что

в процессе НАХТ опухоль претерпевает ряд значимых изменений, касающихся ее размеров, структуры, особенностей клеточного метаболизма, васкуляризации и т.д. В связи с этим представляется целесообразной прогнозирование эффективности комбинированного лечения по данным обследования после проведения НАХТ на дооперационном этапе, что не нашло отображения в профильной литературе.

В настоящем исследовании по результатам 5-летнего наблюдения изучена частота развития рецидивов при наличии ряда ультразвуковых прогностических признаков.

Из негативных прогностических признаков, выявляемых при УЗИ в В-режиме, следует отметить сохранение объема опухоли более 100 см^3 , нечеткую границу опухоли, неровные контуры, предположительно свидетельствующие о продолжающейся микроинвазии, отсутствие или слабая выраженность эхопризнаков фиброза, некроза, кальцификации.

Допплерографическими предикторами рецидива в сроки 2-5 лет после окончания терапии РЯ были признаки сохранения активного кровотока через опухоль: центральный либо смешанный тип васкуляризации, выраженная гипervasкулярность опухоли, доплерографически проявляющаяся количеством цветовых локусов 3 и более на 1 см^2 , проявляющаяся при исследовании в режимах ЭДК и ЦДК значительной плотностью цветовых локусов – $3,2 \pm 1,3$ в зоне максимальной васкуляризации. Из доплерометрических параметров прогностически неблагоприятными являются высокие показатели V_{ps} (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.

Обращает на себя внимание, что во всех случаях рецидива, а также у пациенток, у которых РЯ прогрессировал в IV клиническую стадию, в процессе НАХТ (2-6 курсов) наблюдали возникновение артериовенозных шунтов. Таким образом, выявление при доплерографическом исследовании артериовенозных шунтов является не только высокоспецифичным критерием неэффективности

НАХТ, но и высокоинформативным прогностически неблагоприятным признаком в отношении результатов последующего оперативного и адъювантного лечения. Диагностическая и прогностическая роль артериовенозных шунтов до настоящего времени не нашла отражения в профильной литературе.

Проведенные исследования показали, что чувствительность лабораторного теста – повышения уровня одного или нескольких ОМ – при РЯ до начала лечения составляет 89,5%, что близко к данным, приводимым в литературе [11, 28, 110]. Количество ложноотрицательных результатов зависит от гормонального фона женщины и стадии заболевания, что также отображено в профильных исследованиях. Динамика уровней онкомаркеров в процессе лечения РЯ достоверно ($p < 0,001$) положительно коррелирует со структурно-функциональными изменениями по результатам УЗИ с доплерографией (объем, структура, васкуляризация опухоли, состояние регионарных лимфатических узлов). Данная корреляция обусловлена тем, что изучаемые факторы отображают разные проявления одного и того же процесса – регресса опухоли под воздействием НАХТ, а некоторые расхождения – риском псевдонегативных результатов исследований. В процессе НАХТ отмечено снижение количества псевдонегативных результатов СА-125 и HE 4, что обусловило статистически значимое ($p < 0,001$) усиление корреляции на 14,8% между данными ультразвуковых и лабораторных исследований в процессе лечения. Усиление корреляции обусловлено, по нашему мнению, следующими причинами. В процессе эффективной НАХТ происходит прогрессирующее снижение объема опухоли, вызывающее также прогрессирующее снижение уровня ОМ. В то же время под действием НАХТ происходят структурные изменения в опухоли, определяемые при УЗИ [68]. При развитии химиорезистентности опухоли наблюдаются противоположные тенденции: нарастание опухолевой массы, экспрессирующей ОМ, и изменение структуры опухоли в виде «размытых» участков микроинвазии, опухолевого неоангиогенеза, нарастания асцита. Однонаправленность структурных и биохимических изменений детерминирует возрастание корреляции между изучаемыми показателями.

Полученные данные свидетельствуют, что выбор тактики лечения больных РЯ должен базироваться как на данных УЗИ, так и на результатах оценки уровней онкомаркеров, учитывая возможность (в 9,1-16,7%) псевдонегативных результатов последних. При необходимости могут быть использованы дополнительные диагностические методы, в частности, СКТ.

Целесообразность комплексного использования методов лучевой визуализации, в частности, КТ и УЗИ, отображена в многочисленных исследованиях и консенсусах [33, 59, 87, 164, 166]. Однако подавляющее большинство этих исследований посвящены дифференциальной диагностике РЯ и доброкачественных изменений, реже – выявлению рецидивов после проведения лечения. В то же время, как показала проведенная работа, роль лучевых методов значительна также в стадировании заболевания и контроле результатов лечения, что требует проведения неоднократных динамических осмотров. Диагностическая ценность КТ и УЗИ в решении этих задач не нашла отображения в профильной литературе. Указывается, что выбор метода визуализации нередко осуществляется эмпирически, исходя из наличия аппаратуры и индивидуальных предпочтений специалиста. С одной стороны, КТ позволяет визуализировать первичную опухоль, инфильтрацию параметрия и инвазию в соседние органы и ткани, а также диагностировать регионарные и отдаленные метастазы, с другой – при КТ имеется значительный риск появления побочных эффектов в связи с использованием йод-содержащего контраста и ионизирующего излучения, что особенно нежелательно у женщин с сохраненной репродуктивной функцией, и ограничивает проведение повторных исследований [93].

Для обоснования оптимального выбора применяемых методов проведено сопоставление диагностических возможностей СКТ и УЗИ в оценке распространенности РЯ. Установлено, что ведущим методом оценки органной принадлежности опухоли, выявления ее распространения на близлежащие органы, прежде всего, матку, трубы, прямую кишку и мочевого пузыря, является комплексное полипозиционное УЗИ. Оно также высокоэффективно для диагностики диссеминации по тазовой брюшине и изменений подвздошных и

паховых лимфоузлов: из 54,7% пациенток, у которых при УЗИ по общепринятым и авторским методикам были выявлены поражения подвздошных лимфоузлов, только в 23,3% случаях таковые уверенно определялись при СКТ, для паховых лимфоузлов из 24,4% определяемых эхографически при СКТ визуализировались 3,5%. Однако метод УЗИ недостаточно чувствителен в выявлении диссеминации по абдоминальной брюшине, измененных забрюшинных лимфоузлов, метастазов в печень. В целом установлен приоритет комплексного полипозиционного УЗИ перед СКТ в выявлении распространения РЯ на органы малого таза, однако метод значимо менее чувствительно в выявлении вторичных изменений органов брюшной полости, забрюшинного пространства, что необходимо учитывать в формировании диагностических схем и оценки их результатов. Важным моментом является предоставляемая УЗИ возможность доплерографической оценки кровотока в опухоли и лимфоузлах, что недоступно при КТ.

Преимущества СКТ главным образом заключаются в выявлении метастазов за пределами малого таза, признаков распространения РЯ на брюшную полость и забрюшинное пространство. Также следует учитывать ограниченные возможности УЗИ в визуализации малых (2-5 мм в диаметре) метастазов.

В целом чувствительность УЗИ в выявлении распространения РЯ на органы малого таза превышает таковую для СКТ в $2,91 \pm 0,14$ раза. В выявлении метастазов и диссеминатов брюшной полости и забрюшинного пространства чувствительность УЗИ была значимо меньше, чем СКТ – соотношения чувствительности УЗИ/СКТ составили соответственно $0,77 \pm 0,08$ и $0,63 \pm 0,18$.

Таким образом, в результате проведенных исследований достигнуто улучшение первичной уточняющей диагностики рака яичников за счет оптимизации ультразвуковой визуализации и стадирования, а также разработаны способы и критерии прогнозирования результатов и контроля эффективности неоадьювантной химиотерапии.

ВЫВОДЫ

1. Использование комплексного ультразвукового исследования органов и тканей малого таза, включающего собственные способы оптимизации визуализации, позволило достоверно повысить точность стадирования рака яичников на $32,4 \pm 5,7\%$

2. Ультразвуковое исследование в В-режиме и доплерографических режимах не позволяет прогнозировать эффективность неoadъювантной химиотерапии до начала лечения; после прохождения неoadъювантной химиотерапии неблагоприятными прогностическими признаками являются: объем опухоли более 100 см^3 , нечеткие неровные контуры, центральный или смешанный кровоток с неоваскуляризацией по гиперваскулярному типу, пиковая систолическая скорость более 50 см/с , индекс резистентности менее $0,40$, пульсационный индекс менее $0,90$.

3. Прогрессирование рака яичников на фоне неoadъювантной химиотерапии характеризуется повышением пиковой систолической скорости на $12,8\%$, конечной диастолической скорости на $12,6\%$, снижением индекса резистентности на $26,8\%$, пульсационного индекса на $21,6\%$, и в $48,3 \pm 9,3\%$ случаях сопровождается развитием артерио-венозных шунтов, являющихся предиктором развития рецидива после комбинированного лечения.

4. В процессе неoadъювантной химиотерапии корреляция между данными ультразвуковых исследований и уровня онкомаркеров статистически значимо ($p < 0,001$) возрастает на $14,8\%$ за счет снижения количества псевдонегативных результатов последних.

5. Соотношение чувствительности комплексного ультразвукового исследования и спиральной компьютерной томографии в выявлении признаков распространения злокачественного процесса зависит от анатомической зоны и составляет для малого таза $3,7 \pm 0,22$, брюшной полости $0,77 \pm 0,08$, забрюшинного пространства – $0,63 \pm 0,18$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным РЯ с целью дооперационного стадирования заболевания и установления показаний к НАХТ посредством выявления инфильтрации опухолью окружающих органов и тканей, диссеминатов и пораженных лимфатических узлов показано проведение комплексного УЗИ, включающего, наряду с традиционными трансабдоминальным и трансованигальным исследованием, трансректальное УЗИ с инструментально-мануальными приемами (инструментальная и пальпаторная компрессия) и ТВУЗИ с КПК. Контрастирование прямой кишки производят путем введения в нее латексного резервуара, который заполняют водой под контролем ТВУЗИ.

2. Для объективизации оценки и динамического контроля васкуляризации РЯ до начала и в процессе лечения целесообразно использовать количественный показатель – количество визуализируемых при ЦДК цветных локусов на единицу площади сечения опухоли. Определение данного показателя производят в зоне максимальной васкуляризации опухоли, при этом за аваскулярный тип принимают отсутствие цветных локусов, за гиповаскулярный – до 2 локусов на 1 см² сечения опухоли, за гипervasкулярный – более 2 локусов кровотока на 1 см² сечения опухоли.

3. Показаниями к проведению НАХТ, по данным УЗИ, являются: объем опухоли свыше 100 см³, нечеткие неровные границы, поражение паховых, подвздошных и тазовых лимфоузлов, инвазия в прилежащие органы, преимущественно матку и маточные трубы, вовлечение в опухолевый процесс прямой кишки, мочевого пузыря, сальника, метастазирование в брюшину, капсулу печени, переднюю брюшную стенку, наличие тазового асцита более 100 мл.

4. Для оценки в процессе НАХТ опухолевого регресса, раннего выявления признаков химиорезистентности, корректного планирования этапов комплексного лечения РЯ необходимо включение в программу мониторинга УЗИ в В-режиме, режимах ЭДК, ЦДК и спектрального доплеровского картирования.

Идентификаторными признаками прогрессирования РЯ в ходе НАХТ являются: нечеткие контуры и неровные границы опухоли, нарастание асцита, отсутствие эхопризнаков регресса патологических изменений в лимфоузлах. К дискриминаторным признакам относятся отсутствие признаков гибели опухолевой ткани (некроз, фиброз, кальцификация) и доплерографические признаки – перераспределение кровотока от периферического к центральному, увеличение количества цветочных локусов.

5. Ранним признаком развития химиорезистентности РЯ является возникновение внутриопухолевых артериовенозных шунтов, определяемых в режиме ЭДК как сливающиеся трубчатые структуры длиной 1-5 мм, диаметром 1-3 мм, с регистрацией в зоне соприкосновения разнонаправленных сосудов либо турбулентного потока крови, либо сочетающего признаки артериального и венозного потоков.

6. На дооперационном этапе после завершения НАХТ ультразвуковыми предикторами рецидивирования РЯ после комплексного лечения являются: объем опухоли более 100 см^3 , нечеткие неровные контуры, центральный или смешанный кровоток с неоваскуляризацией по гипervasкулярному типу, гипervasкулярность (плотность цветочных локусов 3 и более на 1 см^2), показатели V_{ps} выше 50 см/с, значения гемодинамических индексов RI ниже 0,40, PI ниже 0,90.

7. Оценка уровня онкомаркеров Ca-125 и HE4 является обязательным компонентом диагностики РЯ и динамического контроля эффективности НАХТ, однако при интерпретации данных исследования необходимо учитывать риск псевдоположительных и псевдонегативных результатов (10,5%), который значительно снижается в процессе НАХТ до 2,6%.

8. При стадировании РЯ и оценке результатов лечения следует отдавать приоритет: комплексному полипозиционному УЗИ в оценке органов малого таза (матка, трубы, прямая кишка и мочевого пузыря, тазовая брюшина), подвздошных и паховых лимфоузлов; СКТ – в выявлении вторичных изменений органов брюшной полости (печень, абдоминальная брюшина) и забрюшинного пространства, прежде всего, забрюшинных лимфоузлов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДИ	– доверительный интервал
КПК	– контрастирование прямой кишки
КТ	– компьютерная томография
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МЦ	– менструальный цикл
НАХТ	– неoadьювантная химиотерапия
ОМ	– онкомаркер
ОПЦ	– отрицательная прогностическая ценность
ППЦ	– положительная прогностическая ценность
ПЭТ	– позитронно-эмиссионная томография
РЯ	– рак яичников
СКТ	– спиральная компьютерная томография
ТВУЗИ	– трансвагинальное ультразвуковое исследование
ТРУЗИ	– трансректальное ультразвуковое исследование
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЦДК	– цветное доплеровское картирование
ЭДК	– энергетическое доплеровское картирование
PI	– пульсационный индекс
RI	– индекс резистентности
Ved	– конечная диастолическая скорость
Vps	– пиковая систолическая скорость
Vs	– линейная скорость венозного кровотока

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксель, Е. М. Статистика злокачественных новообразований женских половых органов [Текст] // Онкогинекология. – 2012. – № 1. – С. 9–17.
2. Беляева, Е. В. Роль цитологического метода исследования в диагностике рецидива злокачественных опухолей яичников [Текст] / Е. В. Беляева // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – № 1. – С. 28–29.
3. Ближайшие результаты лечения больных со злокачественными опухолями яичников с применением митоксантрона [Текст] / С. К. Прокопович, О. И. Балашова, В. Н. Дьякова и др. // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України. – 2001. – № 2 (12). – С. 64–66.
4. Бохман, Я. В. Руководство по онкогинекологии [Текст] / Я. В. Бохман. – СПб., Фолиант, 2002 – 464 с.
5. Буланов, М. Н. Допплерографическая диагностика рака яичников. I. Качественные и количественные критерии [Текст] / М. Н. Буланов, Б. И. Зыкин, Т. И. Новикова // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. – 2000. – № 1. – С. 67–72.
6. Буланов, М. Н. Допплерографическая диагностика рака яичников. II. Показатели внутриопухолевого кровотока в зависимости от особенностей гистотипа и размеров новообразования [Текст] / М. Н. Буланов, Б. И. Зыкин, Т. И. Новикова // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. – 2000. – № 3. – С. 168–173.
7. Буланов, М. Н. Злокачественные опухоли яичников (часть первая) [Текст] / М. Н. Буланов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2014. – № 3. – С. 55–77.
8. Буланова, И. М. Магнитно-резонансная томография в диагностике рецидивов рака яичника в малом тазу [Текст] / И. М. Буланова, Т. В. Буланова, Д. В. Буренчев // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2005. – № 6. – С. 47–54.

9. Буланова, И. М. Ультразвуковая и магнитно-резонансная диагностика рецидивов и метастазов рака яичника [Текст] / И. М. Буланова, Т. В. Буланова, Д. В. Буренчев // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2006. – № 1. – С. 53–58.
10. Вельшер, Л. З. Клиническая онкология [Текст] / Л. З. Вельшер, Б. И. Поляков, С. Б. Петерсон. – Москва : Издательская группа «ГЭОТАР – Медиа», 2009. – С. 386–403.
11. Взаимосвязь между изменением под действием химиотерапии уровня конформационной формы комплемента и опухолеассоциированного антигена СА-125 в плазме крови больных раком яичников [Текст] / О. А. Князева, Д. Д. Сакаева, Ф. Х. Камиллов, В. А. Вахитов // Вопросы онкологии. – 2007. – Т. 53, № 6. – С. 696–698.
12. Винокуров, В. Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных [Текст] / В. Л. Винокуров. – СПб : ООО „Издательство ФОЛИАНТ”, 2004. – С. 230–308.
13. Возможности ультразвукового исследования в оценке эффективности неoadьювантной химиотерапии рака яичников на первом этапе комбинированного лечения [Текст] / А. Ф. Цыб, И. Б. Панкратова, Л. И. Крикунова, Г. Н. Гришин // Медицинская визуализация. – 2012. – № 6. – С. 79–86.
14. Гажонова, В. Е. Трехмерная эхография в диагностике объёмных образований яичников невоспалительной природы [Текст] / Ультразвуковая диагностика в гинекологии. 3 D / В. Е. Гажонова. – М. : МЕДпресс-нформ, 2005. – 264 с.
15. Гилязутдинова, З. Ш. Онкогинекология : Руководство для врачей [Текст] / З. Ш. Гилязутдинова, М. К. Михайлов – М. : МЕДпресс, 2000. – 384 с.
16. Давыдов, М. И. Опухоли женской репродуктивной системы [Текст] / М. И. Давыдов, В. П. Летягин, В. В. Кузнецов. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2007. – С. 486–503.
17. Демидов, В. Н. Допплерография в диагностике редких опухолей яичников [Текст] / В. Н. Демидов, Ю. И. Липатенкова / Эхография. – 2002. – Т. 3, № 4. – С. 370–376.

18. Демидов, В. Н. Оценка информативности компьютеризированной доплерографии в определении характера опухолей яичников [Текст] / В. Н. Демидов, Л. В. Адамян, Ю. И. Липатенкова // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. – 2001. – Т. 9. № 2. – С. 121–126.

19. Демидов, В. Н. Эхография при раке яичников [Текст] / В. Н. Демидов, Ю. И. Липатенкова, А. И. Гус // Эхография. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 41–49.

20. Демидов, В. Н. Эхография в диагностике гранулезоклеточных опухолей яичников [Текст] / В. Н. Демидов, Л. В. Адамян, Ю. И. Липатенкова // Эхография. – 2002. – Т. 3, № 2. – С. 138–144.

21. Диагностика и выбор лечебной тактики у больных первичными и метастатическими опухолями яичников [Текст] / Н. А. Ермакова, В. М. Моисеенко, Р. В. Орлова и др. // Вопросы онкологии. – 2001. – Т. 47, № 1. – С. 95–99.

22. Диагностика опухолей и опухолевидных образований яичников [Текст] / Г. М. Савельева, Г. В. Бреусенко, А. А. Соломатина и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – №6. – С. 53–61.

23. Диомидова, В. Н. Ультразвуковая ангиография и оценка опухолевой инвазии сосудов при раке желудка [Текст] // Вестник Чувашского государственного педагогического университета им. И. Я. Яковлева. – 2007. – № 2. – С. 46–53.

24. Дудниченко, А. С. Эффективность химиотерапии рака яичников в зависимости от режимов введения и доз цитостатиков [Текст] / А. С. Дудниченко, С. М. Карташов // Укр. химиотер. журнал. – 2000. – № 3. – С. 60–64.

25. Евтушенко, Г. В. Особенности клинического течения и диагностики рака яичников [Текст] / Г. В. Евтушенко // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України. – 2001. – № 2 (12). – С. 28–31.

26. Жордания, К. И. Злокачественные эпителиальные опухоли яичников [Текст] / К. И. Жордания // Современная онкология. – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 51–55.

27. Злокачественные опухоли яичников: проблемы диагностики [Текст] / Е. В. Коханевич, Г. А. Вакуленко, М. П. Клеветенко и др. // Здоровье женщины. – 2004. – №2 (18). – С. 202–206.

28. Значение определения СА-25 в диагностике и прогнозировании рецидивов рака яичников [Текст] / В. М. Шелепова, Н. В. Порхсшова, А. В. Соколов и др. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 1997. – Т. 8, № 1. – С. 21–25.

29. Интенсивность хемолуминесценции, состояние антиоксидантной системы и окислительная модификация белков плазмы крови при развитии рецидива рака яичников [Текст] / И. А. Горошинская, Г. А. Неродо, Е. И. Сурикова и др. // Сибирский онкологический журнал // 2013. – № 4 (58). – С. 45–49..

30. Карселидзе, А. И. Некоторые проблемы клинической морфологии эпителиальных опухолей яичников [Текст] / А. И. Карселидзе // Практик. онкол. – 2000. – № 4. – С. 14–18.

31. Карташов, С. М. Особливості хіміотерапевтичного впливу першої лінії і ефективність застосування хіміотерапії другої лінії у хворих на рак яєчників [Текст] / С. М. Карташов // Український медичний альманах. – 2001. – Том 4, № 1. – С.82–87.

32. Карташов, С. М. Химиотерапия рака яичников и эффективность её применения [Текст] / С. М. Карташов // Международный медицинский журнал. – 2000. – № 3. – С. 86–88.

33. Климов, С. Современные подходы к диагностике злокачественных опухолей яичников [Текст] / С. Климов, А. Солопова / Врач. – 2005. – № 2. – С. 25–27.

34. Клиническая онкогинекология : в 3 томах [Текст] / под ред. Ф. Дж. Дисаи, У. Т. Крисмана : пер. с англ. Под ред. Е. Г. Новиковой. – М. : Практическая медицина, 2012. – Т. 3. – 346 с.

35. Клініко-ехографічні паралелі пухлиноподібних уражень яєчників у жінок репродуктивного віку [Текст] / І. Б. Вовк, В. К. Кондратюк, І. С. Лук'янова та ін. // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 2 (26). – С. 121–125.

36. Коломиец, Л. А. Перитонеальный канцероматоз при раке яичников: эхосемиотика, классификация [Текст] / Л. А. Коломиец, И. Г. Фролова // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2014. – Т. 25, № 1–2 (94). – С. 14–20.

37. Комплексное применение магнитно-резонансной томографии и определения опухолевых маркеров в диагностике злокачественных опухолей яичников [Текст] / А. Г. Солопова, Э. А. Афанасьева, Т. С. Пустовитова // Медицинская визуализация. – 2004. – № 1. – С. 112–116.

38. Кормош, Н. Г. Стандарты и нерешенные вопросы в лечении раннего рака яичников [Текст] / Н. Г. Кормош, К. П. Лактионов, Н. С. Кержновская // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2009. – № 3–4. – С. 101–107.

39. Корнеева, И. А. Оценка эффективности схемы лечения распространённого рака яичников с использованием неoadъювантной химиотерапии [Текст] / И. А. Корнеева, Е. Г. Новикова // Материалы VI ежегодной Российской онкологической конференции. – М., 2002. – С. 123.

40. Кузнецова, Е. П. Современные методы диагностики опухолевидных образований и доброкачественных опухолей яичника [Текст] / Е. П. Кузнецова, К. Г. Серебренникова // Фундаментальные исследования. Медицина и здравоохранение. – 2010. – № 11. – С. 78–82.

41. Лапароскопия в диагностике и комбинированном лечении злокачественных опухолей яичников [Текст] / А. А. Цыпурдеева, А. Ф. Урманчева, Д. Р. Зельдович, Е. Ф. Кира // Журнал акушерства и женских болезней. – 2001 г. – Т. XLX, вып. 1. – С. 69–73.

42. Лекції з клінічної онкології : Навч. Посібник [Текст] / Г. В. Бондар, Ю. В. Думанський, С. В. Антипова та ін. – Донецьк : ПП Видавничий Дім „Кальміус”, 2009. – С. 553–575.

43. Лечение распространенного рака яичников : Итоги работы отделения клинической фармакологии и химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН за

1999–2010 гг. [Текст] / С. А. Тюлядин, И. А. Покатаев, А. С. Тюляндина и др. // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2011. – № 12. – С. 4–9.

44. Лучевая диагностика злокачественных опухолей яичников [Текст] / С. К. Терновой, И. Ю. Насникова, С. П. Морозов и др. // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2009. – № 4–6. – С. 47–56.

45. Макаров, О. В. Рак яичников: новое в вопросах этиопатогенеза и диагностики (обзор литературы) [Текст] / О. В. Макаров, М. Р. Нариманова // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2014. – № 4. – С. 53–57.

46. Максимов, С. Я. Химиотерапия второй линии рака яичников. Возможности препарата таксол [Текст] / С. Я. Максимов // Вопросы онкологии. – 2002. – Т. 48, № 1. – С. 99–101.

47. Максимова, Н. А. Ультразвуковое исследование с применением доплерографии в контроле эффективности лечения злокачественных опухолей яичников [Текст] / Н. А. Максимова // Новые подходы к скринингу, диагностике и лечению опухолей яичников : сб. научных работ. – Великий Новгород, 2001. – С. 40–43

48. Махнова, Е. В. Комбинированная химиотерапия гемзаром (гемцитабином) и препаратами платины при рецидивах и платинорезистентных формах рака яичников [Текст] / Е. В. Махнова // Вопросы онкологии. – 2003. – Т. 49, № 1. – С. 60–65.

49. Махнова, Е. В. Опыт применения кселоды (капецитабина) в химиотерапии рецидивов и платинорезистентных форм рака яичников [Текст] / Е. В. Махнова, М. Л. Гершанович // Вопросы онкологии. – 2003. – Т. 49, № 2. – С. 193–197.

50. Медицинская визуализация в сопровождении лучевой терапии рака яичников [Текст] / В. А. Титова, Н. В. Марченко, В. В. Горбунова и др. // Медицинская визуализация. – 2001. – № 1. – С. 37–44.

51. Мелько, А. И. Результаты внутрибрюшной химиотерапии тиофосфамидом рака яичников IV стадии [Текст] / А. И. Мелько // Медицинская помощь. – 2006. – № 4. – С. 36–38.

52. Михановский, А. А. Оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии у больных раком яичников [Текст] / А. А. Михановский, А. В. Прокопюк, Т. Д. Павлова // Матеріали XI з'їзду онкологів України 29 травня – 02 червня 2006 р. – Киев, 2006. – С. 188–189.

53. Моисеенко, В. М. Лекции по фундаментальной и клинической онкологии [Текст] / В. М. Моисеенко, А. Ф. Урманчеева, К. П. Хансон – СПб. : ООО «Издательство Н–Л», 2004. – 704 с.

54. Молчанов, С. В. Диссеминированный рак яичников: современный подход к лекарственной терапии (обзор литературы) / С. В. Молчанов, Л. А. Коломиец // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – № 6. – С. 68–75.

55. Молчанов, С. В. Диссеминированный рак яичников: возможности хирургического лечения (обзор литературы) [Текст] / С. В. Молчанов, Л. А. Коломиец // Сибирский онкологический журнал. – 2014. – № 5. – С. 54–59.

56. Молчанов, С. В. Перитонеальный канцероматоз при раке яичников: эхосемиотика, классификация [Текст] / С. В. Молчанов, Л. А. Коломиец, И. Г. Фролова и др. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2014. – Т. 25, № 1–2. – С. 14–20.

57. Нагорна, В. Ф. Діагностика пухлин яєчників : сьогодення і перспектива [Текст] / В. Ф. Нагорна, В. Г. Марічереда // Одеський медичний журнал. – 2000. – № 1 (57). – С. 83–87.

58. Неродо, Г. А. Возможность снижения опухолевой интоксикации у больных раком яичников III – IV стадий [Текст] / Г. А. Неродо, Н. Д. Ушакова, Э. Т. Мкртчян // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 4. – С. 1–10.

59. .Никогосян, С. О. Современная диагностика рака яичников [Текст] / С. О. Никогосян, В. В. Кузнецов // Российский онкологический журнал. – 2013. – № 5. – С. 52–56.

60. Новикова, Е. Г. Клинические симптомы и дополнительные методы исследований в диагностике пограничных опухолей яичников [Текст] / Е. Г. Новикова, Г. Ю. Баталова // Пограничные опухоли яичников. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2007 – С. 15–17 с.

61. Озерская, И. А. Ультразвуковая диагностика опухолей яичников [Текст] / И. А. Озерская, М. И. Агеева // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2005. – № 4. – С. 111–127.

62. Озерская, И. А. Эхография в гинекологии [Текст] / И. А. Озерская. – М. : Медика, 2005. – 292 с.

63. Олійніченко, Г. П. Стандарти діагностики та лікування хворих на злоякісні новоутворення основних локалізацій [Текст] / За заг. ред. Г. П. Олійніченко, О. В. Войтко – К. : Купріянова О. О., 2003. – 72 с.

64. Онкология. Полный справочник [Текст] / В. Плохов, Т. Попова, С. Аверьянова и др. – Москва : ЭКСМО, 2007. – С. 255–282.

65. Онкологія : Навчальний посібник [Текст] / Г. В. Бондар, Ю. В. Думанський, О. Ю. Попович та ін. – Київ : ВСВ «Медицина», 2013. – С. 386–398.

66. Орлова, Р. В. Современное стандартное лечение больных раком яичников [Текст] / Р. В. Орлова // Практическая онкология. – 2000. – № 4. – С. 42–43.

67. Оценка эффективности плазмафереза в лечении больных раком яичников [Текст] / Н. Д. Ушакова, Г. А. Неродо, И. А. Горошинская и др. // Российский медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 21-26.

68. Применение ингарона в комплексе с химиотерапией у больных раком яичников III-IV стадий [Текст] / Г. А. Неродо, И. А. Новикова, Е. Ю. Златник, А. Ю. Арджа // Фундаментальные исследования // 2015. – № 1–8. – С. 1649–1655.

69. Рецидиви раку яєчників: клініка та діагностика [Текст] / В. С. Свінцицький, Т. М. Козаренко, Ю. Я. Гриневич та ін. // Променева діагностика, променева терапія. – 2005. – № 2. – С. 38–42.

70. Рогожин, В. А. Возможности МР исследований в гинекологической практике [Текст] / В. А. Рогожин // Променевая диагностика, променевая терапия. – 2011. – № 1–2. – С. 57–65.

71. Самоорганизация сыворотки крови больных с распространенными формами рака яичников при химиотерапии в сочетании с ингаляцией [Текст] / Арджа А. Ю., Пржедецкий Ю. В., Неродо Г. А. и др. // Международный журнал экспериментального образования. – 2013. – № 10-2. – С. 226–232.

72. Сергеева, Н. С. Опухолеассоциированные маркеры в скрининговых программах, направленных на активное выявление рака яичников: реальность, проблемы и перспективы [Текст] / Н. С. Сергеева, Н. В. Маршутина // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11, № 2 – С. 53–57.

73. Сергеева, Н. С. Серологические маркеры Са 125 и НЕ 4 в мониторинге больных распространенным раком яичников [Текст] / Н. С. Сергеева, Н. В. Маршутина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 9. – С. 57.

74. Сергеева, Н. С. Серологические опухоле-ассоциированные маркеры в онкогинекологии [Текст] / Н. С. Сергеева, Н. В. Маршутина // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2009. – Т. 20, № 2. – С. 58–59.

75. Сидоренко, Ю. С. Роль сонографии в мониторинге больных распространённым раком яичников [Текст] / Ю. С. Сидоренко, Н. А. Максимова, Л. Ю. Голотина // Новые подходы к скринингу, диагностике и лечению опухолей яичников. – Великий Новгород : 2001. – С. 58–61.

76. Сидорова, И. С. Анализ причин запоздалой диагностики рака яичников [Текст] / И. С. Сидорова, А. Н. Саранцев, М. Р. Марутян // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 3. – С. 34–37.

77. Синицина, М. Е. Возможности эхографии в предоперационной диагностике рака яичников [Текст] / М. Е. Синицина, М. А. Чекалова // Эхография. – 2004. – Т. 5, № 2. – С. 149–154.

78. Современные возможности лекарственной терапии рака яичников [Текст] / К. И. Ларионов, А. А. Пазычев, В. Г. Абашин и др. // Амбулаторная Хирургия. Стационарозамещающие технологии. – 2006. – № 2 (22). – С. 37–38.

79. Современные методы диагностики доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников [Текст] / А. М. Торчинов, М. М. Умаханова, А. К. Исаев, А. М. Муртазаев // Гинеколог. – 2004. – № 2. – С. 31–35.

80. Современные подходы к оценке эффективности лечения опухолей репродуктивной системы с использованием критериев RECIST, GCIG [Текст] / И. А. Корнеева, Е. Г. Новикова, Н. А. Рубцова и др. // Российский онкологический журнал. – 2012. – № 3. – С. 54–56.

81. Соломатина, А. А. Значение цветного доплеровского картирования в диагностике опухолей и опухолевидных образований яичников [Текст] / А. А. Соломатина, К. И. Степанов, О. Н. Кондратенко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2001. – № 2. – С. 14–18.

82. Состояние и перспективы проблемы рака яичников [Текст] / К. И. Жордания, В. В. Баринов, Б. О. Толокнов и др. // Вест. Московского онкологического общества. – 2001. – № 4. – С. 4.

83. Сравнительная клиническая оценка эффективности и переносимости паклитаксэла-лэнс и таксола при комбинированной химиотерапии рецидивов и платинорезистентных форм рака яичников [Текст] / М. Л. Гершанович, Е. В. Махнова, М. Е. Лившиц, Е. И. Гуло // Вопросы онкологии. – 2004. – Т. 50, № 6. – С. 716–719.

84. Степина, М. Б. Химиотерапия первой линии при раке яичников: стандарты и нерешенные вопросы [Текст] / М. Б. Степина // Практик. онкол. – 2000. – № 4. – С. 25–31.

85. Стецюк, Е. Л. Возможности ультразвукового исследования в диагностике рецидивов рака яичников [Текст] / Е. Л. Стецюк // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 124–125.

86. Стрижаков, А. Н. Трансвагинальная эхография : Атлас [Текст] / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов, Л. Д. Белоцерковцева. – М. : Медицина, 2001 – 154 с.

87. Темченко, О. І. Нові підходи в організації своєчасної діагностики пухлин яєчників [Текст] / О. І. Темченко // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2002. – № 3 . – С. 47–48.

88. Темченко, О. І. Сучасні можливості своєчасної діагностики пухлин яєчників [Текст] / О. І. Темченко, Л. М. Маланчук // Одеський медичний журнал. – 2003. – № 4 (76). – С. 86–89.

89. Трехмерная визуализация и возможности интраоперационной навигации в диагностике и лечении больных с опухолями и опухолевидными образованиями яичников [Текст] / Н. М. Подзолкова, А. Р. Казачков, Т. И. Никитина, В. Б. Осадчев / Российский вестник акушера– гинеколога. – 2006. – № 1. – С. 44–47.

90. Трудности эхографии в диагностике рака яичников [Текст] / М. А. Чекалова, В. А. Горбунова, А. Г. Блюменберг и др./ Эхография. – 2003. – Т. 4, № 3. – С. 289–293.

91. Труфанов, Г. Е. Рентгеновская компьютерная томография [Текст] / Г. Е. Труфанов, С. Д. Рудь. – СПб. : ФОЛИАНТ, 2008. – 1200 с.

92. Тюляндин, С. А. Рак яичников: химиотерапия второй линии [Текст] // Практик. онкол. – 2000. – № 4. – С. 32–37.

93. Тютин, Л. А. Лучевая диагностика в онкологической клинике [Текст] / Л. А. Тютин, А. А. Станжевский // Вопросы онкологии. – 2003. – Т. 49, № 5. – С. 543–554.

94. Ультразвуковая диагностика муцинозных новообразований яичников [Текст] / М. А. Чекалова, И. А. Горелова, И. В. Поддубная, М. А. Шабанов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2006. – № 2. – С. 39–47.

95. Умарова, Н. А. Лекарственная резистентность у больных местнораспространенным раком яичников [Текст] / Н. А. Умарова,

Н. Ш. Юлдашева, Д. З. Мамарасулова // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – № 2, т. 1. – С. 216–219.

96. Урманчеева, А. Ф. Вопросы эпидемиологии и диагностики рака яичников [Текст] / А. Ф. Урманчеева, И. Е. Мешкова // Практик. онкол. – 2000. – № 4. – С. 7–13.

97. Урманчеева, А. Ф. Лекарственная терапия рецидивирующего рака яичника (обзор литературы) [Текст] / А. Ф. Урманчеева // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – № 3. – С. 28–33.

98. Урманчеева, А. Ф. Таксаны в оптимальной химиотерапии рака яичника [Текст] / А. Ф. Урманчеева // Врач. – 2003. – № 10. – С. 47–49.

99. Урманчеева, А. Ф. Эволюция терапии рака яичника / А. Ф. Урманчеева // Вопросы онкологии. – 2002. – Т. 48, № 4–5. – С. 536–543.

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

101. Федорова, Е. В. Применение цветового доплеровского картирования и доплерометрии в гинекологии [Текст] / Е. В. Федорова, А. Д. Липман. – М. : Издательский дом Видар-М, 2002. – 104 с.

102. Функциональное состояние транспозированных яичников после лечения инвазивного рака шейки матки [Текст] / С. А. Седых, Е. Г. Новикова, Н. А. Рубцова и др. // Медицинская визуализация. – 2006. – № 4. – С. 112–121.

103. Цветовое доплеровское картирование в диагностике опухолевидных образований яичников [Текст] / И. С. Сидорова, Т. Д. Гуриев, А. Н. Саранцев и др. // Медицинская визуализация. – 2001. – № 2. – С. 94–100.

104. Цветовое доплеровское картирование в диагностике опухолей и опухолевидных образований яичников [Текст] / А. А. Соломатина, К. И. Степанов, О. Н. Курбатская и др. // Акушерство и гинекология. – 2003. – №2. – С. 54–57.

105. Чекалова, М. А. Особенности ранней диагностики рецидивов рака яичников ультразвуковым методом / М. А. Чекалова, М. Е. Сеницына // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2007. – № 2. – С. 40–47.
106. Чекалова, М. А. Ультразвуковая диагностика в онкогинекологии [Текст] / М. А. Чекалова, В. М. Зуев. – М. : «Русский врач». – 2004. – 92 с.
107. Чекалова, М. А. Ультразвуковая диагностика метастазов в яичники. I. Рак молочной железы [Текст] / М. А. Чекалова, Ю. Г. Паяниди, В. П. Козаченко // Эхография. – 2001. – Т. 2, № 1. – С. 68–72.
108. Чекалова, М. А. Эхографическая картина гранулезоклеточной опухоли яичников. I. Первичная опухоль [Текст] / М. А. Чекалова, Н. С. Кержковская, К. И. Жордания // Эхография. – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 299–305.
109. Чернобай, А. В. Рак яичника: патогенез, диагностика, современные аспекты лечения [Текст] / А. В. Чернобай // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Т. 1, № 2. – С. 33–38.
110. Чиссов, В. И. Первично-множественные злокачественные опухоли : Руководство для врачей [Текст] / В. И. Чиссов, А. Х. Трахтенберг. – М. : Медицина, 2000. – 336 с.
111. Чуруксаева, О. Н. Роль опухолевого маркера СА-125 в выявлении рецидива рака яичников и определении тактики лечения [Текст] / О. Н. Чуруксаева // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – № 3. – С. 34–37.
112. Эхография в мониторинге больных распространенным раком яичников в процессе специального лечения [Текст] / Р. А. Хвастунов, Е. Д. Лютая, Т. Ф. Девятченко, В. В. Столоренко // Эхография. – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 39–43.
113. Якимова, Т. П. Фактор некрозу пухлин, апоптоз і клініко-морфологічна характеристика раку яєчників [Текст] / Т. П. Якимова, С. М. Карташов, Т. В. Скрицька // Український Радіологічний Журнал. – 2006. – № 14. – С. 439–443.
114. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass [Text] / R. G. Moore, D. S. McMeekin, A. K. Brown et al. // Gynecol. Oncol. – 2009. – № 112. – P. 40–46.

115. A phase II open-label study evaluating pazopanib in patients with recurrent ovarian cancer [Text] / M. Friedlander, K.C. Hancock, D. Rischin et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2010. – Vol. 119 (1). – P. 32–37.

116. A phase II study of outpatient first-line paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab for advancedstage epithelial ovarian, peritoneal, and fallopian tube cancer [Text] / Micha J. P., Goldstein B. H., Rettenmaier M. A. et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2007. – Vol. 17 (4). – P. 771–776.

117. A phase III randomized gynecologic cancer intergroup trial of concurrent bevacizumab and chemotherapy followed by maintenance bevacizumab versus chemotherapy alone in women with new diagnosed epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer [Text] / T. Perren, A. M. Swart, J. Pfisterer et al. // *Ann. Oncol.* – 2010. – Vol. 21. – P. 24.

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

119. A randomized phase II placebo controlled trial using maintenance therapy to evaluate the vascular targeting agent BIBF 1120 following treatment of relapsed ovarian cancer [Text] / J. A. Ledermann, G. J. Rustin, A. Hackshaw et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 5501.

120. A retrospective analysis of neoadjuvant platinum-based chemotherapy versus up-front surgery in advanced ovarian cancer [Text] / H. Steed, A. M. Oza, J. Murphy et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2006. – Vol. 16. – P. 47–53.

121. Barakat Guidelines and Selection Criteria for Secondary Cytoreductive Surgery in Patients with Recurrent, Platinum-Sensitive Epithelial Ovarian Carcinoma [Text] / D. S. Chi, K. McCaughty, J. P. Diaz // *Cancer.* – 2006. – Vol. 106, № 9. – P. 1933–1939.

122. Barber, E. L. A preoperative personalized risk assessment calculator for elderly ovarian cancer patients undergoing primary cytoreductive surgery [Text] /

E. L. Barber, S. Rutstein, W. C. Miller // *Gynecol. Oncol.* – 2015. – № 139(3). – P. 401–406.

123. Bree, E. Experimental and pharmacokinetic studies in intraperitoneal chemotherapy : From laboratory bench to bedside [Text] / E. Bree, D. D. Tsiftsis // *Recent. Results Cancer Res.* – 2007. – Vol. 169. – P. 53–73.

124. CA 125 measurement and ultrasonography in borderline tumors of the ovary [Text] / W. H. Gotlieb, D. Soriano, R. Achiron et al. // *American journal of obstetrics and gynecology.* – 2000. – P. 541–546.

125. Cediranib, an oral inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor kinases, is an active drug in recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer [Text] / U. A. Matulonis, S. Berlin, P. Ivy et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27 (33). – P. 5601–5606.

126. Clinical outcomes of neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma [Text] / T. Giannopoulos, S. Butler-Manuel, A. Taylor // *Eur. J. Gynecol. Oncol.* – 2006. – Vol. 27 (1). – P. 25–28.

127. Color Doppler energy prediction of malignancy in adnexal masses using logistic regression models [Text] / H. Marret, R. Ecochard, B. Giraudeau et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2002. – V. 20, № 6. –P. 597–604.

128. Complex pelvic mass as a target of evaluation of vessel distribution by color Doppler sonography for the diagnosis of adnexal malignancies: results of a multicenter European study [Text] / S. Guerriero, J. L. Alcazar, M. E. Coccia et al. // *J. Ultrasound Med.* – 2002. – V. 21, № 10. – P. 1105–1111.

129. Consensus Statement A new standard of care for treatment of ovarian cancer [Text] / M. J. Piccart, A. Du Bois, M. E. Gore et al. // *European Journal of cancer.* – 2000. – V.36. – P. 10–12.

130. Crowder, S. Ovarian Cancer [Text] / S. Crowder, C. Lee, J. T. Santoso // *Gyn. Oncology Handbook*. Edited by Joseph T. Santoso, MD. – McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2001. – 165 p.

131. Development of an Ovarian Cancer Symptom Index (Possibilities for Earlier Detection) [Text] / B. A. Goff, L. S. Mandel, C. W. Drescher et al. // *Cancer*. – 2007. – Vol. 109, № 2. – P. 221–227.

132. Diaz-Montes, T. P. Secondary cytoreduction for patients with recurrent ovarian cancer [Text] / T. P. Diaz-Montes, R. E. Bristow // *Curr. Oncol. Rep.* – 2005. – Vol. 7 (6). – P. 451–458.

133. Epirubicin / paclitaxel / carboplatin (TEC) vs. paclitaxel / carboplatin (TC) in first-line treatment of ovarian cancer FIGO stades IIb – IV. Interim results of an AGO-Gineco Intergroup phase III trial [Text] / A. Du Bois, B. Weber, J. Pfisterer et al. // *Proc. ASCO*. – 2001. – № 21. – P. 805.

134. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of ovarian cancer [Text] // *Ann. Oncol.* – 2001. – Vol. 12. – P. 1205–1207.

135. European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer [Text] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363 (10). – P. 943–953.

136. Gore, M. Treatment of relapsed epithelial ovarian cancer [Text] / M. Gore // *Asco*. – 2001. – Vol. 12. – P. 1205–1207.

137. Hainsworth, J. D. A randomized phase II study of paclitaxel/carboplatin with or without sorafenib in the first-line treatment of patients with stage III/IV epithelial ovarian cancer [Text] / J. D. Hainsworth, T. M. Numnum, G. G. Rao // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 257.

138. Hansen, S. W. Gemzar, taxol and carboplatin of first-line treatment of ovarian cancer. Caring for cancer patients in the new millennium [Text] / S. W. Hansen // *A Clinical Update of Gemzar (gemcitabine) and Alimta (pemetrexed disodium)*. – Lilly, 2001. – P. 99–100.

139. Harper, P. State of the art: Current clinical practice for gynecologic cancer [Text] / P. Harper // *Abstr. an educational symposium on improving quality of life and treatment for cancer patients*. – Seville, Spain : 2000. – P. 33–34.

140. Helleday, T. The underlying mechanism for the PARP and BRCA synthetic lethality: clearing up the misunderstandings [Text] / T. Helleday // *Mol. Oncol.* – 2011. – Vol. 5 (4). – P. 387–393.

141. 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 / M. Petrillo, G. F. Zannoni, L. Beltrame et al. // *Ann. Oncol.* – 2016. – № 27(4). – P. 625–634.

142. Independent radiologic review of the Gynecologic Oncology Group Study 0218, a phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer [Text] / R. A. Burger, M. F. Brady, J. Rhee et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2013. – Vol. 131 (1). – P. 21–26.

143. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer [Text] / J. Gori, R. Castano, M. Toziano et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2005. – Vol. 15 (2). – P. 233–239.

144. Kang, S. Does neoadjuvant chemotherapy increase optimal cytoreduction rate in advanced ovarian cancer? Meta-analysis of 21 studies [Text] / S. Kang, B. H. Nam // *Ann. Surg. Oncol.* – 2009. – Vol. 16 (8). – P. 2315–2320.

145. Lehotska, V. Determination of reliability of imaging methods (USG, CY and MRI) in diagnostics and staging of ovarian tumours in correlation with histopathological analysis [Text] / V. Lehotska, S. Ivanova // *Рентгенология и радиология.* – 2004. – № 4. – P. 278–286.

146. Liberman, L. Women's imaging: an oncologic focus [Text] / L. Liberman, H. Hricak // *Radiol. Clin. North. Amer.* – 2002. – Vol. 40, № 3. – P. 24–253.

147. Lutz, A. M. Early Diagnosis of Ovarian Carcinoma: Is a Solution in Sight? [Text] / A. M. Lutz, J. K. Willmann, Ch.W. Drescher // *Radiology.* – 2011 – Vol. 259, №. 2. – P. 329–345.

148. Markman, M. Second-line treatment of ovarian cancer / M. Markman, M. A. Bookman // *The Oncologist.* – 2000 – Vol. 5. – P. 26–35.

149. Meys, E. M. Subjective assessment versus ultrasound models to diagnose ovarian cancer : A systematic review and meta-analysis [Text] / E. M. Meys, J. Kaijser, R. F. Kruitwagen et al. // *Eur. J. Cancer.* – 2016. – № 58. – P. 17–29.

150. Neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian oancer (EOC) : a Phase III randomized study [Text] / L. Kumar, R. Hariprasad, S. Kumar et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – Suppl. 18, Abs. 15000.

151. Neoadjuvant chemotherapy in ovarian, primary peritoneal and tubal carcinoma: can imaging results prior to interval debulking predict survival? [Text] / J. Menczer, I. Usviatsov, E. Ben-Shem et al. // *J. Gynecol. Oncol.* – 2011. – Vol. 22 (3). – P. 183–187.

152. Neoadjuvant chemotherapy lessens surgical morbidity in advanced ovarian cancer and leads to improved survival in stage IV disease [Text] / J. Y. Hou, M. G. Kelly, H. Yu et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2007. – Vol. 105 (1). – P. 211–217.

153. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer / J. A. Ledermann, P. Harter, C. Gourley // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366 (15). – P. 1382–1392.

154. Onda, T. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: overview of outcomes and unanswered questions [Text] / T. Onda, H. Yoshikawa // *Exp. Rev. Anticancer Ther.* – 2011. – Vol. 11 (7). – P. 1053–1067.

155. Orden, M. R. Kinetics of a US contrast agent in benign and malignant adnexal tumors [Text] / M. R. Orden, J. S. Jurvelin, P. P. Kirkinen // *Radiology.* – 2003. – V. 226, № 2. – P. 405–410.

156. Outcomes after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface dissemination from ovarian neoplasms [Text] / E. N. Parson, S. Lentz, G. Russell // *Am. J. Surg.* – 2011. – Vol. 202 (4). – P. 481–486.

157. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer [Text] / S. A. Cannistra, U. A. Matulonis, R. T. Penson et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25 (33). – P. 5180–5186.

158. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer : a Gynecologic Oncology Group Study [Text] /

R. A. Burger, M. W. Sill, B. J. Monk et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25 (33). – P. 5165–5171

159. Predicting the effectiveness of chemotherapy (CX) in patients with recurrent ovarian cancer (ROC) : a GINECO study [Text] / E. Pujade-Lauraine, D. Paraiso, H. Cure et al. // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 21. – P. 208.

160. Principles and practice of intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer [Text] / K. Fujiwara, D. Armstrong, M. Morgan, M. Markman // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2007. – Vol. 17 (1). – P. 1–20.

161. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor expression in human ovarian carcinoma [Text] / G. H. Shen, M. Ghazizadeh, O. Kawanami [et al] // *Br. J. Cancer.* – 2000. – Vol. 83 (2). – P. 196–203.

162. Secondary cytoreductive surgery for isolated nodal recurrence in patients with epithelial ovarian cancer [Text] / A. Santillan, A. K. Karam, A. J. Li [et al] // *Gynecol. Oncol.* – 2007. – Vol. 104 (3). – P. 686–690.

163. Sinha, A. Retrospective analysis of suspicious pelvic masses using the Pelvic Mass Index (PMI) scoring system from 2007 to 2014 [Text] / A. Sinha, F. Drews, K. Lim et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2016. – № 17. – Vol. 201. – P. 79–84.

164. Soper, J. T. Radiographic imaging in gynecologic oncology / J. T. Soper // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 44. – P. 485–494.

165. Subjective assessment versus ultrasound models to diagnose ovarian cancer : A systematic review and meta-analysis [Text] / E. M. Meys, J. Kaijser, R. F. Kruitwagen et al. // *Eur. J. Cancer.* – 2016. – № 58. – P. 17–29.

166. The role of the generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer : ACOG Committee Opinion, Number 280 [Text] // *Obstetr. and Gynecol.* – 2002. – № 100. – P. 1413–1416.

167. Three-dimensional sonographic morphologic assessment in complex adnexal masses : preliminary experience [Text] / J. L. Alcazar, M. J. Galan, M. Garcia-Manero, S. Guerriero // *J. Ultrasound Med.* – 2003. – V. 22, № 3. – P. 249–254.

168. Three-dimensional ultrasound and Power Doppler improve the diagnosis of ovarian lesions [Text] / A. Kurjak, S. Kupesik, T. Anic et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2000. – № 76. – P. 28–32.
169. TNM Атлас [Text] / К. Виттекинд, Ф. Л. Грин, Р. В. П. Хаттер и др. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2007. – С. 255–263.
170. Transvaginal gray scale and color Doppler sonography in primary ovarian cancer and metastatic tumors to the ovary [Text] / J. L. Alcazar, M. J. Galan, C. Ceamanos, M. Garcia-Manero // *J. Ultrasound Med.* – 2003. – V. 22, № 3. – P. 243–247.
171. Troiano, R. Imaging of ovarian cancer [Text] / R. Troiano // *Women's imaging.* – 2004. – № 3. – P. 55–62.
172. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus [Text] / R. G. Moore, A. K. Brown, M. C. Miller et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2008. – № 110. – P. 196–201.
173. van Nagell, J. R. Jr. Evaluation and Management of Ultrasonographically Detected Ovarian Tumors in Asymptomatic Women [Text] / J. R. Jr. van Nagell, R. W. Miller // *Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 127. – P. 848–858.
174. Vascular endothelial growth factor-trap decreases tumor burden, inhibits ascites, and causes dramatic vascular remodeling in an ovarian cancer model [Text] / A. T. Byrne, L. Ross, J. Holash et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2003. – Vol. 9 (15). – P. 5721–5728.
175. Yanaranop, M. Rajavithi-ovarian cancer predictive score / (R-OPS) : A new scoring system for predicting ovarian malignancy in women presenting with a pelvic mass [Text] / M. Yanaranop, J. Tiyayon, S. Siricharoenchai et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2016. – № 141 (3). – P. 479–484.