

На правах рукописи

Бакланова Надежда Сергеевна

Комплексная сонография в диагностике рецидива рака яичников

14.01.12 - онкология

14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия

Автореферат

Диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Томск - 2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский научно-исследовательский институт онкологии»

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации
Коломиец Лариса Александровна

доктор медицинских наук, профессор
Фролова Ирина Георгиевна

Официальные оппоненты: Завадовская Вера Дмитриевна
доктор медицинских наук,
профессор, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский институт»
Минздрава России, заведующая кафедрой лучевой диагностики

Урманчиева Адель Федорова
доктор медицинский наук, профессор,
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно- исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России, ведущий научный сотрудник онкогинекологического отделения

Ведущая организация: Федеральное Государственное Бюджетное Научное Учреждение «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина», г. Москва

Защита состоится «__» _____ 2015 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д001.032.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский научно-исследовательский институт онкологии» (634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Томского НИИ онкологии, www.oncology.tomsk.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Фролова И.Г.

Актуальность исследования

Несмотря на применение современных схем химиотерапии, объемов расширенных оперативных вмешательств в течение 5 лет у 74,1% женщин после лечения развивается рецидив первичной опухоли рака яичников, причем в 30-36% случаев в течение первых 2 лет, при этом одногодичная выживаемость составляет 39,4% случаев (Тюляндин С.А., 2000; Черновой С.К., Морозов И.Ю., Маркина Н.Ю., 2008; Стецюк Е.Л., 2008; Вае J., 2009; Горбунова В.А., 2011; Дисаи Ф. Дж., Крисман У.Т., 2012; Van de Laar R., 2014).

Ранние рецидивы рака яичников составляют 30% (Паниченко И. В., 2008; Тамаева З.Э., 2006), поздние рецидивы около 60-65% (Блюминберг А.Г., 2002; Горбунова В.А., Кузнецова В.В., Козаченко В.П., Жордания К.И., 2008; Чекалова М.А., 2011).

Одним из факторов риска рецидива рака яичников является объем остаточной опухоли при циторедуктивных операциях. Данные литературы о возникновении связи рецидивов рака яичников и объема остаточной опухоли разнообразны. Так по данным E.W. Munnell, 5-летняя выживаемость больных после операции в максимально возможном объеме составляла 28%, после частичной резекции – 9%, а после биопсии – 3% (Wimberger P. 2010; Munnell E.W., 2011). При размере остаточной опухоли более 2 см рецидив заболевания возникает в 44,4% случаев, и чаще возникает за пределами малого таза. При отсутствии остаточной опухоли или опухоли размером до 2 см рецидив заболевания возникает в 39,1% преимущественно в области малого таза в виде единичных образований (Синицина М.Е., 2007; Tebes S.J., 2007; Colombo N., 2009; Peiretti M., 2010; Чекалова М.А., 2011; Chang S.J., 2012; Tian W.J., 2012; Yoo H.J., 2012).

К сожалению, в 30–65% наблюдений образования малого таза при двуручном влагалищно-абдоминальном исследовании, особенно при размерах менее 50 мм, не диагностируются.

Ультразвуковое исследование занимает одно из ведущих мест в диагностике рецидивных опухолей рака яичников благодаря доступности и неинвазивности метода (Стецюк Е.Л., 2008; Болдогоева И.М., 2009; Чекалова М.А., 2011; Сергеева М.М., 2012; Когай Н.В., 2013; Буланов М.Н., 2014).

Важным преимуществом сонографии является возможность обнаружения непальпируемых образований, которые обычно не определяются при клиническом осмотре и при использовании других методов диагностики (Болдогоева И.М., Березин С.А., 2007). При небольших новообразованиях в малом тазу наибольшей информативностью обладает трансвагинальная эхография, а при образованиях более 6-7 см возрастает роль трансабдоминальной эхографии (Черновой С.К., Морозов И.Ю., Маркина Н.Ю., 2008; Lutz A.M., 2011).

При использовании доплеровского картирования по данным разных авторов повышается эффективность ультразвуковой диагностики более чем на 30-40 %, учитывая особенности васкуляризации для злокачественных образований (Стецюк Е.Л., 2008; Зыкин Б.И., 2008; Болдогоева И.М., 2009; Чекалова М.А., 2011; Сергеева М.М., 2012; Когай Н.В., 2013; Буланов М.Н., 2014).

К другим методам визуализации, которые могут повысить эффективность диагностики рецидивов рака яичников, относятся магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ), но в силу длительности

обследования, необходимости использования внутривенного контрастирования при МРТ, а так же выраженной лучевой нагрузке при КТ, широкого распространения в клинической практике при динамическом наблюдении больных раком яичников после комбинированного лечения они не нашли (Dühr C.D. 2011; Yuan Y., 2012).

Важным методом в диагностике рецидивов рака яичников является определение опухолевых маркеров. В то же время не исключается возможность рецидива рака яичников при неизмененных показателях СА-125, кроме того, использование опухолевых маркеров не позволяет установить топическую диагностику рецидива. Особо актуально это относится к выявлению перитонеального канцероматоза, диагностика которого, как в качестве раннего прогрессирования, особенно после оптимальных циторедуктивных операций, освещена недостаточно, в то же время этот аспект имеет важное значение в плане адекватности и своевременного назначения противорецидивной терапии (Kuk C., 2009).

Цель работы - повышение эффективности диагностики рецидива рака яичников после комбинированного лечения путем совершенствования методики комплексной сонографии.

Задачи исследования

1. Изучить и детализировать лучевую эхосемиотику рецидива рака яичников после комбинированного лечения.

2. Выявить особенности рецидивирования рака яичников (сроки возникновения, клинические проявления, взаимосвязь с асцитом, уровнем СА-125) после комбинированного лечения в зависимости от эхоскопических вариантов прогрессирования.

3. Оценить диагностическую эффективность ультразвукового метода исследования в раннем выявлении рецидива рака яичников.

4. Разработать алгоритм обследования больных на этапах диагностического наблюдения для раннего выявления рецидива рака яичников после комбинированного лечения с помощью комплексной эхографии с использованием доплерографии и сканирования датчиками различной частоты.

Научная новизна

В результате проведенного исследования изучены, систематизированы и выделены 3 формы сонографического проявления рецидива рака яичников в виде перитонеального канцероматоза, локальных образований малого таза и смешанной формы (перитонеальный канцероматоз и образования малого таза) вне зависимости от объема остаточной опухоли.

Показано, что срок возникновения рецидива заболевания зависел от объема остаточной опухоли и составил при визуально не определяемой опухоли - 47 ± 1 месяца, при остаточной опухоли до 1 см – 36 ± 3 месяца, при остаточной опухоли 1-2 см- 29 ± 3 месяца, более 2 см- 21 ± 3 месяца.

Доказано, что рецидив рака яичников в виде перитонеального канцероматоза был клинически асимптомным и только в 30,0 % случаев сочетался с асцитом. В

70,0% случаев у больных после оптимальной циторедуктивной операции диссеминаты при рецидиве в виде изолированной формы перитонеального канцероматоза представлены в виде напластований по париетальной брюшине. При смешанной форме рецидива после неоптимальной циторедуктивной операции преобладали диссеминаты в виде множественных папиллярных разрастаний. Рецидив рака яичников в виде локальных образований малого таза был наиболее частым проявление прогрессирования рака яичников после комбинированного лечения, как после оптимальной, так и неоптимальной циторедуктивной операции. При смешанной форме перитонеальный канцероматоз проявлялся в виде множественных диссеминатов с признаками инвазивного роста и в 61,5% случаев с локализацией за пределами малого таза.

Впервые выявлено, что рецидив рака яичников в виде перитонеального канцероматоза у больных после комбинированного лечения с оптимальной циторедуктивной операцией как при изолированной форме, так и при смешанной, эхографически выявляется в виде диссеминатов гипоэхогенной солидной структуры, преимущественно аваскулярных при цветном доплеровском картировании.

Разработан новый методологический подход к проведению комплексной сонографии, который включает использование стандартного сканирования и высокочастотных датчиков, позволяет с чувствительностью 85,7% и специфичностью 66,6% выявить ранний рецидив рака яичников в виде перитонеального канцероматоза после комбинированного лечения с оптимальной циторедуктивной операцией при отсутствии асцитической жидкости или минимальном ее количестве и уровне онкомаркера СА-125 в пределах референсных значений.

Практическая значимость

С учетом выявленных особенностей проявления рецидива рака яичников после комбинированного лечения с оптимальной циторедуктивной операцией разработана методика раннего выявления перитонеальной диссеминации в сроки динамического наблюдения, включающая доплерографию и сканирование датчиками различной частоты, позволяющая выявить перитонеальный канцероматоз даже при асимптомном течении рецидива, нормальном уровне онкомаркера СА-125 и минимальном количестве асцитической жидкости.

Высокая эффективность и безопасность представленной методики позволяет рекомендовать ее для широкого применения в онкогинекологической практике для раннего выявления рецидива рака яичников.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Вне зависимости от объема остаточной опухоли при комбинированном лечении сонографически рецидив рака яичников проявляется в виде 3 форм: перитонеального канцероматоза, локальных образований малого таза, смешанной формы.

2. Комплексное ультразвуковое исследование с использованием доплерографии, высокочастотного сканирования позволяет выявить ранние рецидивы рака яичников в виде перитонеального канцероматоза при асимптомном течении, нормальном уровне СА-125 и минимальном количестве асцитической жидкости.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации доложены на VI съезде специалистов ультразвуковой диагностики Сибири (17-19 октября 2012 г., Новосибирск); IX конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева (25 апреля 2014 г., Томск); XIII съезде Российской ассоциации врачей ультразвуковой диагностики в перинатологии и гинекологии (26-27 мая 2014 г., Новосибирск); VIII Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (16-18 сентября 2014 г., Казань); 4-м съезде специалистов ультразвуковой диагностики Центрального федерального округа (29-31 октября 2014 г., Владимир).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре онкологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», кафедре онкологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», внедрены для практического применения в отделении гинекологии и лучевой диагностики ГБУЗ НСО НОКОД, отделения гинекологии с группой профилактики и отделения лучевой диагностики ФГБНУ «Томский НИИ онкологии». Получена приоритетная справка на изобретение «Способ ранней диагностики перитонеального рецидива рака яичников после оптимальных циторедуктивных операций» от 09.12. 2014 регистрационный № 2014149822.

Личный вклад автора в получении новых результатов исследования

Автором самостоятельно изучена и проанализирована литература по теме диссертации, выполнено комплексное ультразвуковое исследование органов брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства на этапах динамического наблюдения 115 больным раком яичников. Всего проведено 5 835 ультразвуковых исследований. Проведен сравнительный анализ сонограмм с данными бимануального осмотра, результатами хирургических вмешательств, морфологических исследований. Все материалы статистически обработаны. По результатам исследования создана электронная база, содержащая данные по клиническим, иммуногистохимическим, морфологическим, сонографическим и лучевым методам исследования.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, отражающих основные положения диссертации, из них 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК, 8 тезисных работ в материалах региональных и международных конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 153 страницах состоит из введения, обзора литературы, глав материалы и методы исследования, результаты собственных

исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 29 рисунками. Список литературы содержит 264 источников, из них 145 отечественных и 119 зарубежных.

Материалы и методы исследования

Материалы исследования

В основу работы положены результаты наблюдения за 115 больными с морфологически верифицированным рецидивом серозного рака яичников II-III стадии, проходившие обследование и лечение в Новосибирском областном клиническом онкологическом диспансере (НОКОД) за период 2008-2014 гг. (средний возраст больных составил 51 ± 8 год). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Критерии включения больных в исследование:

1) больные с морфологически верифицированным рецидивом серозного рака яичников II –III стадии, получившие комбинированное лечение (циторедуктивную операцию и не менее 6 курсов платиносодержащей химиотерапии) и имеющие на момент окончания лечения полный клинический ответ по критериям RECIST 1.1. (2009 г.);

2) информированное согласие больной на участие в исследовании.

Критерии исключения больных из исследования:

1) отказ больной от исследования;

2) I-IV стадия процесса;

3) иная морфологическая структура опухоли;

4) менее 6 курсов платиносодержащей полихимиотерапии;

5) тяжелая сопутствующая патология, препятствующая динамическому наблюдению больной.

В соответствии с клинической классификации FIGO (2013 г.) и TNM (2014 г.) у 78 (67,8%) больных выявлена III стадия процесса, у 37 (32,2%) - II стадия.

При морфологической верификации первичного рака яичников у всех больных выявлена серозная эпителиальная аденокарцинома. В 74,8% (86) случаев преобладала умеренно-дифференцированная, в 12,2% (14) случаях – низко-дифференцированная, в 13,0% (15) случаях высоко-дифференцированный рак.

Все пациенты получили первичное комбинированное лечение, включающее циторедуктивную операцию и не менее 6 курсов платиносодержащей химиотерапии. У 93 (80,9%) больных лечение начиналось с хирургического вмешательства, у 22 (19,1%) больных с неoadьювантной полихимиотерапией с последующим хирургическим лечением.

В зависимости от объема проведенного хирургического вмешательства, учитывая классификацию FIGO, были сформированы 2 группы: I группа – 51 (44,3%) больная, получившая комбинированное лечение с оптимальной циторедуктивной операцией, в том числе у 66,7% – без визуально определяемой опухоли и в 33,3% – остаточная опухоль до 1 см. II группа – 64 (55,7%) пациенток, которым комбинированное лечение проводилось с неоптимальной циторедуктивной операцией, причем в 46,9%, – с остаточной опухолью от 1 до 2 см, в 53,1% – более 2 см.

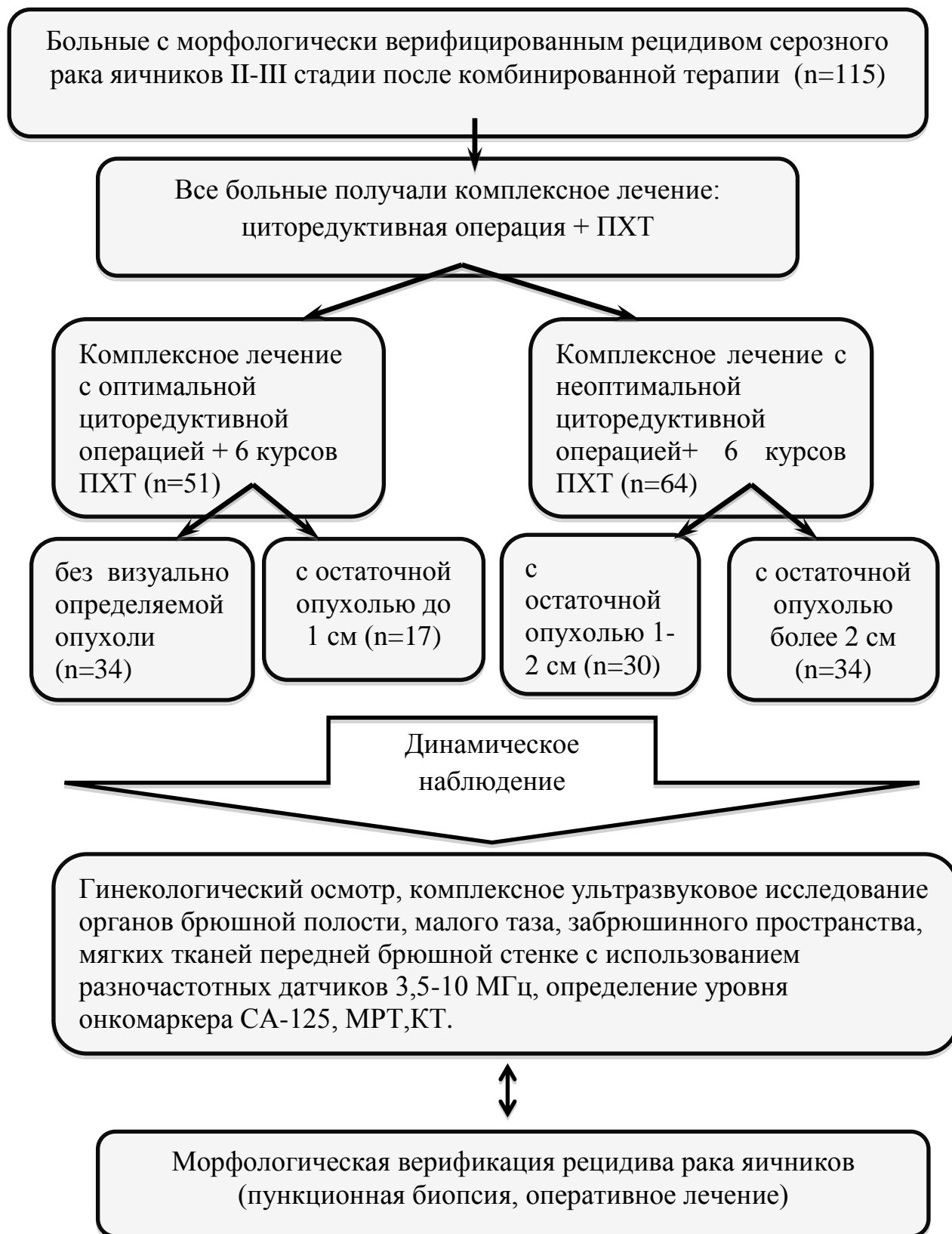


Рис. 1. Дизайн исследования

При анализе полученных данных, следует отметить, что обе группы были идентичны по стадии процесса, степени дифференцировки первичной опухоли, анамнестическим данным, гинекологической патологии и соматическому статусу.

Методы исследования

Выявление рецидива рака яичников проводилось при комплексном динамическом наблюдении в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

Уровень онкомаркера СА-125 определяли методом ИФА. Дискриминантным уровнем считали величину 35 МЕ/мл.

Ультразвуковое исследование включало исследование органов малого таза, брюшной полости, забрюшинного пространства и мягких тканей передней брюшной стенки в проекции послеоперационных рубцов и зон парацентезов и проводилось на аппаратах экспертного класса фирм PHILIPS «IU» и HITACHI Preirus с использованием мультисекторных датчиков (конвексный 1-5 МГц, полостной 3-10 МГц, линейный 3-9 МГц) и включало следующие этапы:

I этап. Полипозиционное исследование в В-режиме в реальном масштабном времени. На этом этапе всем больным выполнялось последовательное трансабдоминальное (ТА) и трансвагинальное (ТВ) исследование с применением контактного способа сканирования. Для визуализации органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства использовалась стандартная методика осмотра: конвексным датчиком 1-5МГц для оценки состояния органов в положении лежа на спине с тугим наполнением мочевого пузыря. При ТА осмотре особое внимание уделялось оценке стенок мочевого пузыря: нечеткость контуров, неправильная форма или деформация говорили о наличии возможных инфильтративных изменений в данной области.

После опорожнения мочевого пузыря, проводили ТВ сканирование органов малого таза с тщательным осмотром культи влагалища, прилежащих боковых отделов малого таза, париетальной брюшины, стенок мочевого пузыря и петель кишечника.

При выявлении в брюшной полости или малом тазу патологических объемных образований оценивали их локализацию, размеры, эхо-структуру, взаимосвязь с прилежащими органами (признаки инфильтративного роста), особенности васкуляризации. Особое внимание обращали на наличие солидных и кистозно-солидных структур с пониженной эхогенностью, имеющих нечеткие контуры.

Для топической объективизации диссеминатов париетальной брюшины или локальных образований малого таза измерения проводили в двух проекциях по максимально удаленным точкам. При ультразвуковом исследовании особое внимание уделялось анализу состояния париетальной брюшины. При выявлении диссеминатов оценивали их размеры, локализацию, эхо-структуру, эхогенность.

II этап. Изучение качественных параметров кровотока.

При цветовом доплеровском картировании по скорости (ЦДК) и/или энергии (ЭД) потока изучался регистрируемый кровоток, характер архитектоники сосудов, особенности их распределения в рецидивных образованиях, степень васкуляризации, особенности интенсивности васкуляризации по количеству цветовых локусов при ЭДК и ЦДК (высокая, средняя и низкая степень васкуляризации) и типы кровоснабжения (периферический, центральный,

смешанный), а так же наличие доплеровской кривой при триплексном сканировании. В дуплексном режиме размер окна цветного потока выставлялся в соответствии с визуализируемой площадью диссеминатов и/или образований.

В зависимости от степени васкуляризации, соответственно литературным данным, мы выделяли следующие типы: аваскулярные диссеминаты (I тип), гиповаскулярные с единичным сосудистым сигналом (II тип), гипervasкулярные с многочисленными периферически расположенными сигналами (III тип) и гипervasкулярные с внутриопухолевыми сигналами (IV тип). Количественная оценка интратуморозного кровотока не проводилась, так как в большинстве случаев визуализируемые сосуды имели извитой разнонаправленный ход, и не представлялось возможным соблюсти необходимый для получения адекватных показателей линейных скоростей угол сканирования. Для оценки интенсивности кровоснабжения пользовались 4-х бальной шкалой: 0 баллов – отсутствие регистрируемого внутриопухолевого кровотока – при ЦДК и ЭД не выявлялись стойкие участки окрашивания (Рис. 2); 1 балл – незначительный регистрируемый внутриопухолевый кровоток – единичные цветные точки, визуализируемые как минимум в 2-х взаимно перпендикулярных проекциях (Рис. 3); 2 балла – умеренный регистрируемый внутриопухолевый кровоток – четко определяемые цветные «точки» и «линии» в различных отделах рецидива (Рис. 4); 3 балла – выраженный регистрируемый внутриопухолевый кровоток – интенсивное окрашивание по всей площади сканирования с четкой визуализацией отдельных сосудов (Рис. 5).

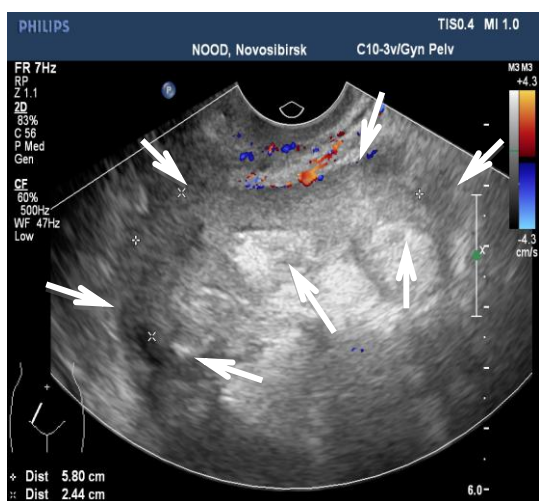


Рис. 2. Рецидив рака яичников в виде напластования по париетальной брюшине заднего свода. При ЦДК отсутствие кровотока (аваскулярный тип)

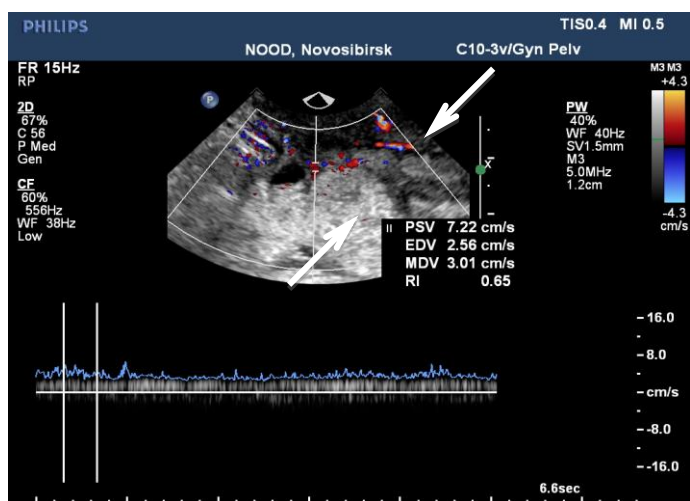


Рис. 3. Рецидив рак яичников в виде единичного папиллярного диссемината по париетальной брюшине заднего свода. При ЦДК единичные локусы кровотока по периферии

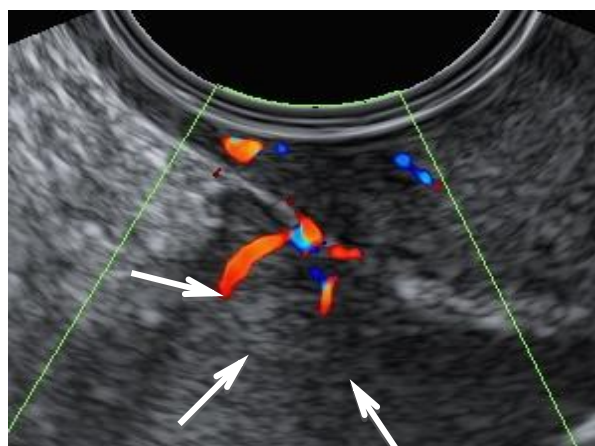
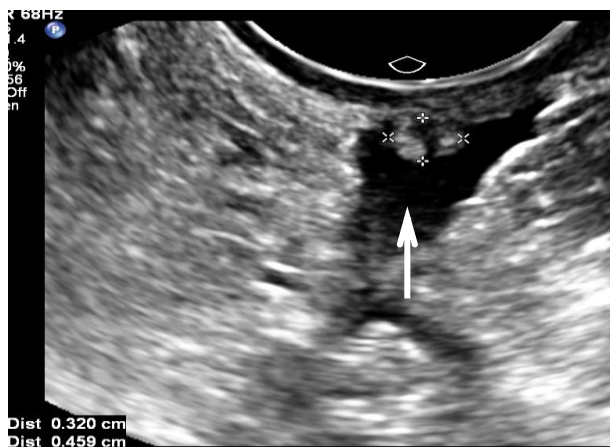


Рис. 4. Рецидив в виде множественных папиллярных диссеминатов по брюшине малого таза (В-режим). При доплерографии выраженный кровоток по периферии в виде четких «линий»

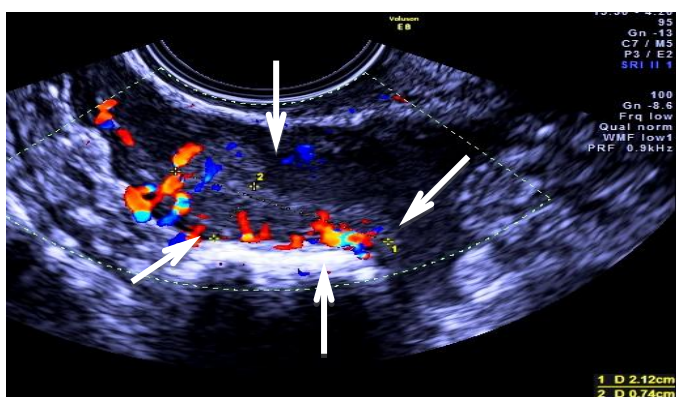


Рис. 5. Рецидив рак яичников в виде единичного напластования по париетальной брюшине малого таза размерами 21,2x7,4 мм. При ЦДК определялся выраженный диффузный кровоток по всей поверхности

Особое место при ультразвуковом мониторинге больных раком яичником отводили контролю за состоянием брюшины с целью раннего выявления рецидива в виде перитонеального канцероматоза.

При отсутствии свободной жидкости в малом тазу для визуализации перитонеального канцероматоза мы использовали разработанную нами методику комплексной сонографии.

Для выявления перитонеальной диссеминации при рецидиве рака яичников после комбинированного лечения с оптимальной циторедуктивной операцией применяли комплексный динамический ультразвуковой мониторинг с использованием трансдоминального и трансвагинального доступов.

Поиск диссеминатов париетальной брюшины проводили с помощью высокочастотного датчика в положении стоя при форсированном дыхании и с его задержкой, трансвагинальное исследование проводили с наружной абдоминальной пальпацией. Выявление диссеминатов париетальной брюшины толщиной от 6,0 до 10,0 мм и более в виде равномерного утолщения или напластований гипоэхогенной структуры с высокой или средней степенью васкуляризации, смешанным типом кровотока и наличием доплеровской кривой, либо наличие единичных гипоэхогенных овальных или округлых образований по париетальной брюшине размерами от 3,5 до 8,0 мм и более, аваскулярных или с наличием единичных локусов кровотока и периферическим или центральным типами кровоснабжения, наличие доплеровской кривой при триплексном

сканировании, констатировали ранний рецидив рака яичников в виде перитонеальной диссеминации.

При подозрении на наличие диссеминатов по париетальной брюшине дополнительно использовали следующие приемы:

А) для визуализации диссеминатов париетальной брюшины брюшной полости трансабдоминально использовали высокочастотный линейный датчик 3-9 МГц,

Б) осмотр осуществляли в положении лежа на спине и стоя с форсированным брюшным дыханием и его задержкой, что значительно облегчало визуализацию париетальной брюшины за счет смещения петель кишечника при минимальном скоплении свободной жидкости в брюшной полости (до 50 мл),

В) при наличии локусов кровотока использовали триплексное сканирование и получали доплеровскую кривую, что позволяло дифференцировать диссеминаты париетальной брюшины от петель кишечника и фиброзных изменений (Рис. 6).

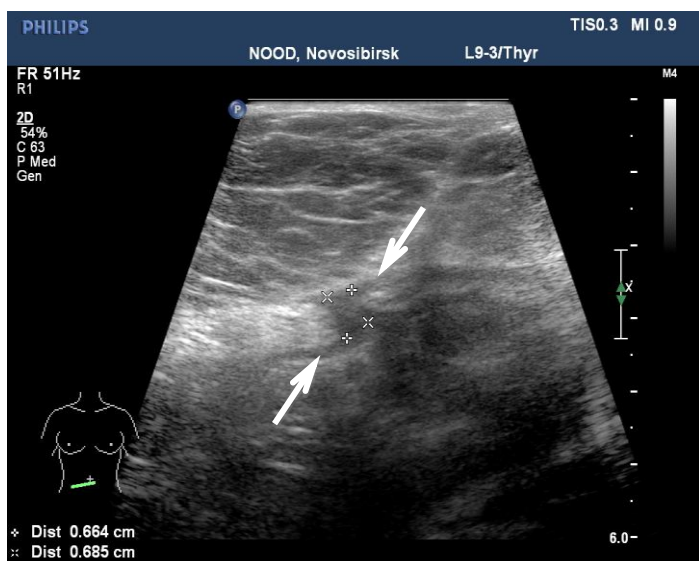


Рис. 6. Сканирование линейным датчиком. Образование париетальной брюшины в проекции околопупочной области, гипоэхогенной солидной структуры размерами 6,6х6,6 мм с нечеткими неровными контурами, свободная жидкость в брюшной полости и малом тазу отсутствует

Для визуализации диссеминатов париетальной брюшины малого таза трансвагинальным доступом использовали:

А) высокочастотный внутрисполостной датчик 3-10 МГц,

Б) осмотр проводили в положении лежа на спине при форсированном брюшном дыхании и его задержкой, используя наружную абдоминальную пальпацию малого таза, что облегчало визуализацию за счет смещения петель кишечника при минимальном скоплении свободной жидкости в малом тазу,

В) при наличии локусов кровотока использовали триплексное сканирование и получали доплеровскую кривую, что позволяло дифференцировать диссеминаты париетальной брюшины от петель кишечника и фиброзных изменений (Рис. 7).

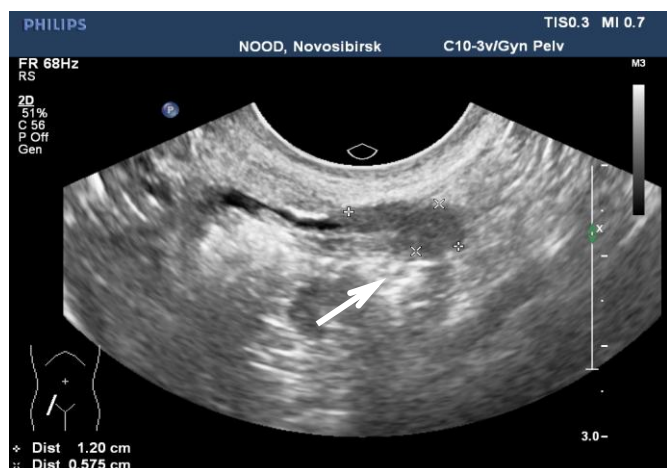


Рис. 7. Сканирование ТВ датчиком. Единичный диссеminat по париетальной брюшине малого таза размерами 12,0х5,7 мм гипоэхогенной солидной структуры с неровными нечеткими контурами при минимальном скоплении свободной жидкости в малом тазу

Архивация ультразвуковых изображений производилась в компьютерную базу, а так же на жесткий диск базы данных ультразвуковых исследований, на CD-диски, черно-белый термопринтер Sony UP-890 CE в стандартных форматах. Для оценки диагностической эффективности метода сонографии в раннем выявлении перитонеального канцероматоза использовали критерии ВОЗ: чувствительность, специфичность, точность.

МРТ и КТ использовались в качестве референсных методов диагностики у пациентов с подозрением на рецидив рака яичников при отсутствии клинических проявлений рецидивирования или сомнительных данных при сонографии с уровнем СА-125 в пределах нормы.

Компьютерная томография выполнялась на мультиспиральном сканере GE Light speed ultra 8x с применением внутривенного болюсного контрастирования (Омнипак 350 в количестве 100 мл), с последующими мультипланарными реформациями.

МРТ выполнялась на МР-сканере Magnetom Espree Siemens Medical Systems (Германия) с напряженностью магнитного поля 1,5 Т. Стандартные импульсные последовательности сделаны в T2-ВИ, T1-ВИ, DWI в аксиальной, коронарной, сагиттальной плоскости. Для оценки инвазивного компонента опухоли выполнялось внутривенное болюсное контрастное усиление с получением динамических срезов с интервалами 12-14 секунд, и отсроченных сканов в стандартной T1-взвешанной последовательности.

У всех больных проведена морфологическая верификация рецидива рака яичников, которая в 80,9% случаев была получена при пункционной биопсии под навигацией сонографии или при исследовании смывов с брюшины малого таза, в 19,1% случаев при повторных хирургических вмешательствах.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью компьютерной программы «Statistica 6.0 (Stat-Soft, 2001)». Для оценки достоверности метода в диагностике рецидивных образований полученные данные при проведении сонографии сравнивали с результатами оперативных вмешательств и патоморфологических заключений. Обработка, систематизация и хранение полученных данных, а также текстовых протоколов исследований осуществлялись на совместимом компьютере с операционной средой Windows XP Professional. Результаты исследований обрабатывались методами параметрической и непараметрической статистики с применением стандартных пакетов статистической обработки с использованием средних математических значений (среднее M), отклонения от среднего значения. Оценка достоверности различия средних величин между обследованными группами проводилась с использованием параметрического t критерия Стьюдента для парных и непарных выборок. Достоверность различий признаков между группами определялась при помощи критерия Хи-квадрат. Разницу значений считали статистически значимой при $p < 0,05$. Общая выживаемость рассчитывалась по методу Каплана-Мейера.

Для оценки диагностической эффективности метода сонографии в раннем выявлении перитонеального канцероматоза использовали критерии диагностической эффективности ВОЗ: чувствительность, специфичность, точность.

Результаты исследования

Проведен сравнительный анализ клинических и ультразвуковых особенностей проявления рецидива рака яичников у больных раком яичников после комбинированного лечения с оптимальной и неоптимальной циторедуктивными операциями.

Анализ клинического течения рецидива рака яичников у больных I группы выявил, что в 60,8% случаев было бессимптомное течение. В 39,2% случаев присутствовали жалобы на дискомфорт в брюшной полости и слабость, в 13,7% случаев отмечалось сочетание нескольких жалоб. У больных II группы бессимптомное течение наблюдалось в 57,8%, жалобы присутствовали в 42,1%, причем в 18,8% случаев было сочетание нескольких жалоб: увеличение живота и дискомфорт в брюшной полости.

Анализ сроков возникновения рецидива рака яичников позволил выявить, что средний срок возникновения рецидива в I группе составил 29 ± 1 месяц, во II группе – 24 ± 7 месяцев. Чаще всего (67,8% случаев) рецидив рака яичников возникает в срок 13-36 месяцев, причем у больных II группы 40,6% случаев приходится на период 25-36 месяцев. Наиболее раннее рецидивирование (6-12 месяцев) в обеих группах, наблюдалось в виде перитонеального канцероматоза. Средний срок возникновения – 20 ± 3 месяца. Рецидив рака яичников в виде изолированных образований малого таза возникал в более отдаленные сроки: у больных I группы – 32 ± 4 месяца и во II группе – 26 ± 6 месяцев.

Анализ взаимосвязи объема остаточной опухоли и сроков возникновения рецидива рака яичников выявил, что рецидив рака яичников у больных после комбинированного лечения с оптимальной циторедуктивной операцией без визуально определяемой опухоли возникал в срок 47 ± 1 месяцев, с остаточной опухолью размером до 1 см – 36 ± 3 месяцев, после неоптимальной циторедукции с остаточной опухолью 1-2 см – 29 ± 5 месяцев, более 2 см – 21 ± 3 месяцев, что соответствует данным литературы (Синицина М.Е., 2007; Потакаев И.А., 2010; Чекалова М.А., 2011).

Было установлено, что местный рецидив в обеих группах был выявлен в 58,3% случаев, преимущественно в проекции зоны культы влагалища, что созвучно данным других авторов (Родионовой И.П., 2010; Чекаловой М.А., 2011; Сергеевой М.М., 2013; Когай Н.В., 2013). У больных II группы с неоптимальной циторедуктивной операцией в 45,3% случаев выявлены отдаленные рецидивные опухоли за пределами малого таза (культя большого сальника, парааортальные и паракавальные, паховые, надключичные лимфатические узлы, мягкие ткани передней брюшной стенки). У больных I группы подобный рецидив только в 11,7% случаев. Метастатическое поражение лимфатических узлов во II группе встречалось в 39,0% случаев, а в I группе – 11,7% случаев.

В настоящее время описана эхо-структура рецидива рака яичников в виде локальных образований малого таза (Стецюк Е.Л., 2008; Сергеева М.М., 2012; Когай Н.В., 2013). Однако, лишь единичные работы посвящены описанию особенностей перитонеального канцероматоза, но они не отражают в полном объеме эхографическую картину, особенности локализации, эхо-структуру и васкуляризацию диссеминатов (Чекалова М.А., Синицина М.Е., 2007; Митина

Л.А., Казакевич В.И., 2009; Болдогоева И.М., 2009; Сергеева М.М., 2012; Когай Н.В., 2013).

При гинекологическом осмотре рецидив рака яичников выявлен в 57,4% случаев в обеих группах преимущественно в виде локальных образований малого таза плотно-эластичной консистенции, средним размером 25 ± 5 мм, что созвучно с данными других авторов (Стецюк Е.Л., 2008; Сергеева М.М., 2012; Когай Н.В., 2013). Перитонеальный канцероматоз в виде диссеминатов или папиллярных разрастаний по париетальной брюшине малого таза пальпаторно не определялся. Непальпируемые рецидивные образования при сонографии выявлены с помощью как трансабдоминального, так и трансвагинального доступов, они имели размеры до 30 мм и были расположены в проекции культы влагалища.

В ходе работы проведено изучение уровня онкомаркера СА-125 в обеих группах: у первичных больных серозным раком яичников, находившимся в состоянии клинической ремиссии после комбинированного лечения. При рецидиве заболевания и сопоставление этих данных с результатами сонографии. Исходный уровень СА-125 случаев находился в широком диапазоне от 4 до 5810 Ед/мл, а в 16,5% был ниже дискриминантного уровня.

Среднее значение СА-125 при рецидиве рака яичников у больных I группы составило 287 ± 4 Ед/мл, у больных II группы – 347 ± 9 Ед/мл. При рецидиве рака яичников в 84,3% случаев СА-125 был больше 35 Ед/мл, причем в 50,4% случаев в обеих группах – в диапазоне 101-500 Ед/мл.

У больных с асцитической формой рецидива рака яичников в обеих группах отмечался более высокий показатель уровня СА-125 (среднее значение в I группе 415 ± 1 Ед/мл, во II группе – 420 ± 5 Ед/мл). При безасцитном течении рецидива рака яичников среднее значение онкомаркера в I группе составило 55 ± 8 Ед/мл, во II группе – 182 ± 6 Ед/мл.

Свободная жидкость в брюшной полости или малом тазу визуализировалась как эхонегативная зона, расположенная под передней брюшной стенкой или в проекции заднего дугласова пространства и являлась хорошим акустическим окном для выявления мелких рецидивных образований малого таза и диссеминатов по париетальной брюшине размерами от 3-5 мм. Асцитная форма рецидива рака яичников у больных I группы наблюдалась в 45,1% (23 пациентки) случаях, во II группе 60,9% (39 больных). В 27,8 % случаев в обеих группах преобладал асцит объемом 101-500 мл. По мнению Н.В Когай И.Р. Рахматуллиной появление жидкости в малом тазу в пределах 100-300 мл должно расцениваться как рецидив заболевания в 30% случаев (Когай Н.В., 2013; Рахматуллина И.Р., 2013). Кроме того степень диссеминации связана с объемом асцита: у больных раком яичников с объемом асцита более 500 мл 54% имели большую степень диссеминации, 37% имели минимальную степень и 9% не имели признаков диссеминации (Bristow R.E., 2008; Сергеева М.М., 2012; Рахматулина И.Р., 2013).

Нами выявлено три варианта проявления рецидивирования: в виде изолированной перитонеальной диссеминации, локальных образований малого таза, смешанной формы (сочетание перитонеальной диссеминации и образований малого таза).

Перитонеальный канцероматоз по данным УЗИ у больных I группы был выявлен в 19,6% случаев, средний срок возникновения составил 22 ± 1 месяца. Диссемины чаще всего визуализировались в проекции культи влагалища по париетальной брюшине малого таза, эхоскопически у всех больных рецидив проявлялся гипоэхогенными солидными диссеминациями в виде напластований (Рис. 8) или папиллярных образований (Рис. 9). Рецидив рака яичника в виде перитонеального канцероматоза клинически протекал бессимптомно. Эффективность сонографии в выявлении перитонеального канцероматоза составила: чувствительность – 85,7 %, точность – 80%, но при этом специфичность была низкой (66,6%).

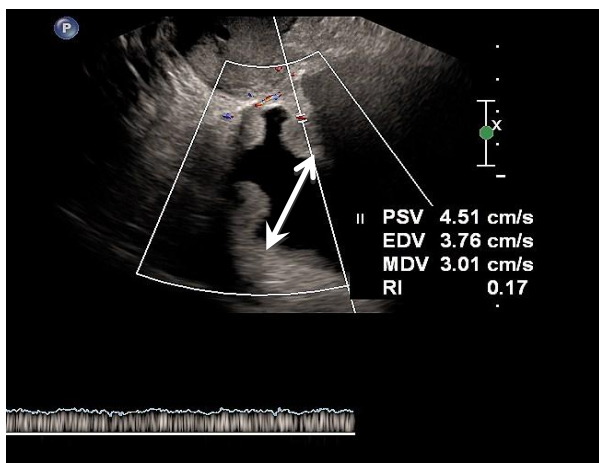


Рис. 8. Рецидив рака яичников в виде напластования по париетальной брюшине солидной гипоэхогенной структуры

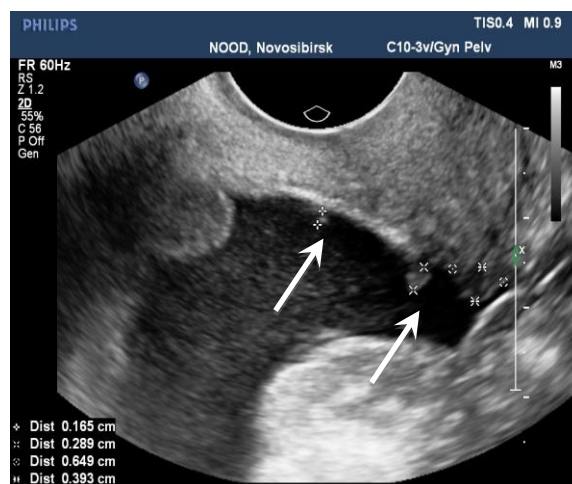


Рис. 9. Рецидив рака яичников в виде множественных папиллярных включений по париетальной брюшине

Рецидив рака яичников в виде смешанной формы (сочетание перитонеальной диссеминации и образований малого таза) возникал в 25,5% случаев. Отличительной особенностью являлось локализация рецидивных опухолей за пределами малого таза (61,5%) в виде множественных образований (38,5%). Была выявлена выраженная васкуляризация рецидивных образований при ЦДК в 69,2%, а так же признаки инвазивного роста в 38,5%.

Диагностическая эффективность эхографии в выявлении рецидива в виде смешанной формы составила: чувствительность – 80,0%, точность – 76,9%, специфичность – 66,6%.

В обеих группах встречались ложноположительные и ложноотрицательные результаты сонографии. В I группе 8,6% и 13,0%, во II группе - 13,6% и 13,6% соответственно. Выявлены факторы, влияющие на специфичность разработанного способа диагностики рецидива рака яичников. При изолированной диссеминации эхолокацию затрудняли фиброзные изменения в малом тазу и брюшной полости, особенно при минимальном количестве свободной жидкости. При смешанной форме в обеих группах артефакты были обусловлены повышенной пневматизацией петель кишечника, выраженной подкожно-жировой клетчаткой, малыми размерами (менее 20 мм) визуализируемых образований, особенно при отсутствии асцита, их расположении за пределами малого таза (межкишечно), нехарактерной для рецидивных образований ультразвуковой картиной (анэхогенность, однородность структуры).

Удельный вес рецидива рака яичников после комбинированного лечения с оптимальной циторедукцией в виде локальных образований малого таза составил 54,9%, реализовался в более поздние сроки - 32 ± 4 месяца. При сонографии определялся в виде солидных образований малого таза, гипоэхогенной эхоструктуры преимущественно в проекции зоны культы влагалища (71,4%) и реже за пределами малого таза (зона культы большого сальника, брюшная полость). Локальные образования в 67,9% случаев пальпировались при бимануальном осмотре.

Таким образом, выявлено, что перитонеальный канцероматоз является ранним проявлением рецидива рака яичников с бессимптомным течением и отсутствием асцита и только использование комплексной сонографии с разночастотными датчиками в В-режиме применение ЦДК позволяет диагностировать с чувствительностью 85,7%, точностью 80,0% рецидив рака яичников.

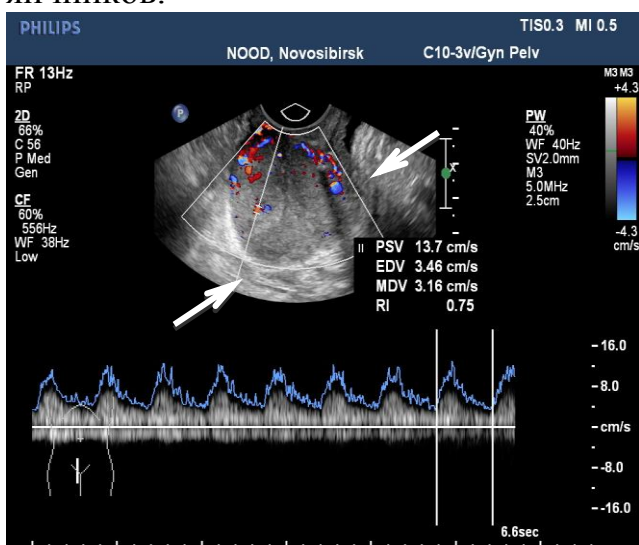


Рис.10. Рецидив рака яичников в виде локального образования малого таза в проекции культы влагалища солидной гомогенной структуры с четкими ровными контурами, периферическим кровотоком и доплеровской кривой

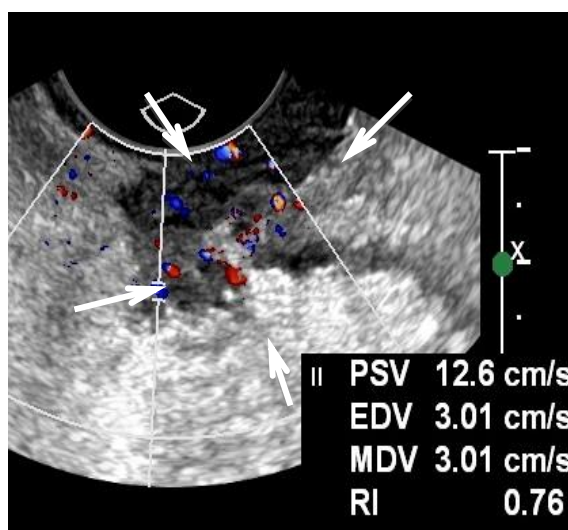


Рис.11. Рецидив рака яичников в виде солидного гетерогенного образования без четких контуров расположен в зоне проекции культы влагалища, при ЦДК определяются локусы кровотока кровотока

На основании проведенного исследования был разработан алгоритм комплексной сонографии при динамическом наблюдении больных раком яичников после комбинированного лечения (рис. 12).



Рис. 12. Алгоритм комплексной сонографии при динамическом наблюдении больных раком яичников после комбинированного лечения

Выводы

1. Выделены 3 формы экоскопического проявления рецидива рака яичников после комбинированного лечения вне зависимости от объема остаточной опухоли: перитонеальный канцероматоз, образования малого таза, смешанная форма, удельный вес которых при оптимальной циторедуктивной операции составил – 19,6, 54,9 и 25,5%; после неоптимальной циторедуктивной операцией – 15,6, 65,6 и 18,8% соответственно.

2. Срок возникновения рецидива рака яичников после комбинированного лечения зависит от объема остаточной опухоли: при визуально не определяемой опухоли – 47 ± 1 месяц, при остаточной опухоли до 1 см – 36 ± 3 месяца, при остаточной опухоли 1-2 см – 29 ± 3 месяца, более 2 см – 21 ± 3 месяца.

3. Перитонеальный канцероматоз у больных с оптимальной циторедуктивной операцией характеризовался асимптомным течением, в 70,0% безасцитной формой с уровнем маркера менее 95 ± 5 Ед/мл. Особенностью смешанной формы явилось локализация рецидивной опухоли в 61,5% случаев за пределами малого таза и инвазивный характер роста – в 30,8 %.

4. Ультразвуковыми признаком раннего рецидива рака яичников в виде перитонеального канцероматоза, как при оптимальных, так и неоптимальных циторедуктивных операциях было наличие диссеминатов в виде напластований – 70,0% (30,0%) или папиллярных солидных разрастаний – 30,0% (70,0%) гипоехогенной однородной структуры аваскулярные при ЦДК в 60,0% (10,0%) с наличием асцита – 30,0% (80,0%) соответственно.

5. Разработанный алгоритм комплексного ультразвукового исследования при наличии минимального количества асцитической жидкости, включающий стандартное исследование с применением доплерографии и высокочастотного сканирования позволяет выявлять рецидив в виде перитонеального канцероматоза с чувствительностью и точностью 85,7 и 80% соответственно.

Практические рекомендации

1. Для выявления перитонеального канцероматоза используется разработанный алгоритм комплексного ультразвукового исследования, включающий стандартное УЗИ с применением доплерографии и высокочастотных датчиков. При подозрении на наличие диссеминатов париетальной брюшины дополнительно используют высокочастотный линейный датчик 3-9 МГц. Осмотр осуществляется в положении лежа на спине и стоя с форсированным брюшным дыханием и его задержкой, используя триплексное сканирование с получением доплеровской кривой. Для визуализации диссеминатов париетальной брюшины малого таза используют трансвагинальный высокочастотный датчик 3-10 МГц. Осмотр проводят в положении лежа на спине при форсированном брюшном дыхании и с его задержкой, используя наружную абдоминальную пальпацию органов малого таза и триплексное сканирование с получением доплеровской кривой.

2. Критерием перитонеального канцероматоза при рецидиве рака яичников после комбинированного лечения с оптимальной циторедуктивной операцией

является наличие диссеминатов по париетальной брюшине в виде напластований или папиллярных разрастаний гипоезогенной структуры.

3. Учитывая высокий риск раннего рецидива рака яичников в виде перитонеального канцероматоза, динамическое наблюдение после первичного комплексного лечения необходимо проводить ежемесячно на 1 году, 1 раз в 3 месяца на 2 и 3 году наблюдений и 1 раз в 6 месяцев на 4 и 5 году.

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации

1. Бакланова, Н. С. Роль ультразвуковой диагностики рецидивов рака яичников и планирование объема циторедуктивных операций [Текст] / Н. С. Бакланова, О. Г. Кулешова, А. Н. Рябиков // Материалы VI съезда специалистов ультразвуковой диагностики Сибири. – Новосибирск, 2012. – С. 107.

2. Бакланова, Н. С. Опыт выявления рецидива рака яичников по данным ультразвукового исследования [Текст] / Н. С. Бакланова, О. И. Иванинский, Ю. Э. Наров [и др.] // Вестник НГМУ. – 2013. – Т. 11, вып. 2. – С. 138–144.

3. Бакланова, Н. С. Образования малого таза при рецидиве рака яичников [Текст] / Н. С. Бакланова, С. Э. Красильников, А. В. Герасимов // Материалы XIII съезда Российской ассоциации врачей ультразвуковой диагностики в перинатологии и гинекологии. – Новосибирск, 2014. – С. 43.

4. Бакланова, Н. С. Особенности ультразвуковой эхо семиотики при рецидивах рака яичников после оптимальных циторедуктивных операций [Текст] / Н. С. Бакланова, С. Э. Красильников, Н. В. Вяткина // Материалы IX конференции молодых ученых-онкологов, посвященная памяти академика РАМН Н.В. Васильева. – Томск, 2014. – С. 18.

5. Бакланова, Н. С. Рецидив рака яичников после оптимальных циторедуктивных операций: ультразвуковая диагностика [Текст] / Н. С. Бакланова // Материалы VIII съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. – Казань, 2014. – С. 982.

6. Бакланова, Н. С. Сравнительная ультразвуковая характеристика перитонеального канцероматоза при рецидиве рака яичников после оптимальных и неоптимальных циторедуктивных операций [Текст] / Н. С. Бакланова, Л. А. Коломиец, И. Г. Фролова, С. Э. Красильников // Материалы 3-го съезда специалистов ультразвуковой диагностики Приволжского федерального округа. – Казань, 2014. – С. 115.

7. Бакланова, Н. С. Ультразвуковая диагностика перитонеального канцероматоза при рецидиве рака яичников [Текст] / Н. С. Бакланова, Л. А. Коломиец, И. Г. Фролова // Материалы 4-го съезда специалистов ультразвуковой диагностики Центрального федерального округа. – Владимир, 2014. – С. 123.

8. Бакланова, Н. С. Ультразвуковая семиотика при рецидиве рака яичников после оптимальных циторедуктивных операций [Текст] / Н. С. Бакланова, Л. А. Коломиец, И. Г. Фролова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2014. – Т. 60, № 3. – С. 323–326.

9. Бакланова, Н. С. Возможности ультразвукового дооперационного стадирования диссеминированного рака яичников [Текст] / Н. В. Вяткина, С. В. Молчанов, Н. С. Бакланова // Материалы IX конференции молодых ученых-

онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева. – Томск, 2014. – С. 35.

10. Бакланова, Н. С. Перитонеальный канцероматоз при рецидиве рака яичников: эхосемиотика, классификация [Текст] / С. В. Молчанов, Л. А. Коломиец, И. Г. Фролова, Н. В. Вяткина, Н. С. Бакланова // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2014. – Т. 25, № 12. – С.14–20.

11. Бакланова, Н. С. Ультразвуковые особенности перитонеального канцероматоза при рецидиве рака яичников после оптимальных и неоптимальных циторедуктивных операций [Текст] / Н. С. Бакланова, Л. А. Коломиец, И. Г. Фролова, С. Э. Красильников // Материалы VIII Невского радиологического форума. – СПб., 2015. – С. 61.

Список сокращений:

РЯ – рак яичников

УЗИ – ультразвуковое исследование

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

СА 125 – раковый антиген 125 (Canser Antigen 125)

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ЭДК – энергетический доплер

TV – трансвагинальный доступ

ТА – трансабдоминальный доступ