

Т.С. Головка

Інститут онкології
АМН України, Київ, Україна

Ключові слова: саркома м'яких тканин, діти, дорослі хворі, комплексне ультразвукове дослідження, васкуляризація пухлини, неоад'ювантна хіміотерапія.

КОМПЛЕКСНЕ УЛЬТРАЗВУКОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ В ОЦІНЦІ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ САРКОМАМИ М'ЯКИХ ТКАНИН

Резюме. Робота присвячена аналізу акустичних змін та особливостей васкуляризації пухлин у хворих із саркомою м'яких тканин (СМТ) різних морфологічних типів при проведенні неоад'ювантної хіміотерапії (ХТ). Комплексне ехографічне дослідження, що поєднувало традиційне ультразвукове, кольорове та енергетичне доплерівське картування, було застосовано у 262 хворих на СМТ, в тому числі у 42 дітей віком до 15 років. 159 хворим проводили неоад'ювантну ХТ. Порівняно результати ультразвукових та морфологічних досліджень, систематизовано акустичні ознаки, особливості васкуляризації пухлини та її відповіді на неоад'ювантну ХТ. Зроблено висновки, що особливості васкуляризації пухлини значно впливають на клінічний перебіг СМТ. При зникненні внутрішньопухлинних судинних сигналів під час лікування ріст СМТ гальмується, клінічні ознаки хвороби мінімізуються або стабілізуються, що збігається з періодом ремісії.

ВСТУП

Особливістю саркоми м'яких тканин (СМТ) є високий ступінь агресивності та недостатня чутливість до антибластомного лікування, що потребує неодноразового застосування у таких хворих методів контрольних променевих спостережень [1]. Відсутність променевого навантаження при ультразвуковому дослідженні (УЗД), а також висока інформативність і неінвазивність цього діагностичного методу дають змогу проводити багаторазові спостереження у хворих онкологічного профілю [2]. Істотна перевага комплексного УЗД також полягає в можливості дослідження внутрішньопухлинної васкуляризації [3, 4]. Кровопостанання не лише забезпечує життєздатність пухлинної тканини [5, 6], а й визначає можливість надходження до неї хіміотерапевтичних препаратів [7]. Ранні зміни після хіміотерапії (ХТ) відбуваються у дрібних судинах пухлини [8, 9]. Для об'єктивізації радіологічних критеріїв ефективності хіміопроменевого лікування хворих на СМТ опорно-рухового апарату вивчають операційний пухлинний матеріал, проводять морфологічний та морфометричний аналіз, оцінюють лікувальний патоморфоз пухлини. Встановлено кореляційний зв'язок між променевим зображенням, особливостями внутрішньопухлинної васкуляризації та лікувальним патоморфозом СМТ [10].

Мета роботи — систематизація акустичних змін та особливостей васкуляризації пухлини, які відбуваються при неоад'ювантній ХТ у хворих на СМТ різних морфологічних типів.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проаналізовано дані комплексного УЗД 262 хворих на СМТ віком від 4 до 75 років, які проходи-

ли лікування в Інституті онкології АМН України. 159 хворим проводили променеву терапію (разова вогнищева доза — 2,4 Гр, сумарна вогнищева доза — 38 Гр) та ХТ. Для ХТ найчастіше застосовували цисплатин, доксорубіцин, вінкрисдин, метотрексат, циклофосфамід. Усім хворим проводили рентгенографію та комп'ютерну томографію (КТ), УЗД у В-режимі, а також кольорове та енергетичне доплерівське картування до початку та під час лікування. Особливу увагу приділяли вивченню особливостей васкуляризації злоякісних пухлин.

Розподіл хворих на СМТ за стадіями первинної пухлини чи рецидиву згідно з рекомендаціями [11] наведений в табл. 1. Інформація про частоту ураження пухлиною різних анатомічних зон, а також розподіл за віком пацієнтів з різними морфологічними типами СМТ наведено в табл. 2 і 3.

Таблиця 1

Розподіл хворих на СМТ за стадією первинної пухлини чи рецидиву

Діагноз	Стадія захворювання					Всього, n (%)
	I	II	IIIa	IIIb	IV	
Первинна пухлина	3	23	58	14	27	125 (48,0)
Рецидив	8	17	55	9	48	137 (52,0)
Всього, n (%)	11 (4,2)	40 (15,3)	113 (43,1)	23 (8,8)	75 (28,6)	262 (100,0)

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз даних моніторингу різних морфологічних типів СМТ за допомогою комплексного УЗД наведено в табл. 4. Проаналізовано ультразвукові ознаки та ступінь васкуляризації СМТ залежно від місцевого розповсюдження пухлини (табл. 4, 5).

Аналіз комплексного УЗД при моніторингу лікування хворих на СМТ та спроби пошуку можливої кореляції між часом появи змін у мікросудинному руслі

Частота ураження пухлиною різних анатомічних зон у хворих із СМТ різних морфологічних типів

Зона ураження		Морфологічний тип СМТ									Всього, n (%)
		фібро-саркома	ліпосар-кома	лейо-міосар-кома	рабдо-міосар-кома	ангіосар-кома	лімфан-гіосарко-ма	си-новіаль-на сар-кома	ней-росарко-ма	саркома без до-даткової ха-ракте-ристики	
Верхні кінцівки	плече	2	3	1	1	7	0	3	2	3	22 (8,4)
	передпліччя	2	0	0	1	5	0	3	2	2	15 (5,7)
	кисть	1	0	0	0	1	0	2	1	2	7 (2,7)
	великі суглоби	2	0	0	1	2	0	4	1	2	12 (4,6)
Нижні кінцівки	стегно	5	17	13	13	16	0	6	2	4	76 (29,0)
	гомілка	2	1	4	1	3	0	5	2	2	20 (7,6)
	стопа	1	0	0	0	2	0	3	1	1	8 (3,1)
	великі суглоби	2	0	1	0	3	0	4	2	4	16 (6,1)
Анато-мічні ямки	надключична	0	0	0	0	1	5	0	0	0	6 (2,3)
	підключична	0	0	1	1	1	0	0	0	1	4 (1,5)
	підкрильцева	1	0	0	0	1	0	0	0	1	3 (1,2)
	пахвова	0	0	2	1	2	3	0	0	1	9 (3,4)
Тулуб	груди	2	0	0	0	0	0	0	0	1	3 (1,2)
	спина	1	2	0	1	2	0	3	1	2	12 (4,6)
	лопаткова ділянка	1	0	0	1	1	0	4	1	1	9 (3,4)
	поперекова ділянка	0	0	1	1	0	0	1	0	2	5 (1,9)
	черевна стінка	0	0	1	1	1	0	0	0	1	4 (1,5)
	сідниці	1	6	0	1	2	0	2	0	2	14 (5,3)
Шия та м'які тканини голови		0	0	0	1	5	9	1	0	1	17 (6,5)
Всього, n (%)		23 (8,8)	29 (11,1)	24 (9,2)	25 (9,3)	55 (21,0)	17 (6,5)	41 (15,7)	15 (5,8)	33 (12,6)	262 (100,0)

Таблиця 3

Розподіл за віком пацієнтів із СМТ різних морфологічних типів

Вік, років	Морфологічний тип СМТ									Всього, n (%)
	фібро-саркома	ліпосар-кома	лейо-міо-саркома	рабдо-міо-саркома	ангіосар-кома	лімфан-гіо-саркома	синовіаль-на саркома	нейро-саркома	саркома без додатко-вої характеристики	
0–15	0	0	1	3	19	5	7	0	7	42 (16,0)
16–20	1	2	2	4	16	4	11	0	8	48 (18,3)
21–30	3	5	3	7	11	5	16	3	6	59 (22,5)
31–40	9	6	9	6	7	2	5	6	8	58 (22,0)
41–50	7	8	6	3	2	1	1	5	1	34 (13,0)
51–60	2	5	2	2	0	0	1	1	2	15 (6,0)
61–75	1	3	1	0	0	0	0	0	1	6 (2,2)
Всього	23	29	24	25	55	17	41	15	33	262 (100,0)

Таблиця 4

Співвідношення типів ехоструктури СМТ та ступеня розповсюдженості первинної пухлини чи рецидиву

Показник		Місцеве розповсюдження СМТ								Всього		Всього
		T1		T2		T3		T4				
		пухлина	реци-див	пухлина	реци-див	пухлина	реци-див	пухлина	реци-див	пухлина	реци-див	
Ехогенність та структура	гіпоехогенна однорідна	4	16	23	28	35	29	4	3	66	76	142
	гіпоехогенна неоднорідна	0	2	11	16	36	29	5	9	52	56	108
	ізоехогенна	1	0	3	2	4	2	0	0	8	4	12
Кількість вузлів	однотовузова	3	13	19	17	12	7	0	0	34	37	71
	багатовузова	2	5	18	29	63	53	9	12	92	99	191
Форма	моноциклічна	3	13	19	17	12	7	0	0	34	37	71
	поліциклічна	2	5	18	29	63	53	9	12	92	99	191
Контури	рівні, чіткі	3	11	19	17	12	7	0	0	34	35	69
	нерівні, чіткі	2	5	17	29	63	53	9	12	91	99	190
	нерівні, нечіткі	0	2	1	0	0	0	0	0	1	2	3
Капсула	рівномірно виражена	4	11	19	23	46	20	2	3	71	57	128
	нерівномірно виражена	1	6	16	22	27	39	7	9	51	76	127
	відсутня	–	1	2	1	2	1	–	–	4	3	7

Таблиця 5

Залежність ступеня внутрішньопухлинної васкуляризації від місцевого розповсюдження пухлини у хворих на СМТ

Ступінь вас-куляризації	Місцеве розповсюдження СМТ								Всього		Всього, n (%)
	T1		T2		T3		T4		пухлина	рецидив	
	пухлина	рецидив	пухлина	рецидив	пухлина	рецидив	пухлина	рецидив			
0	1	2	6	9	11	7	0	0	18	18	36 (14,0)
I	3	6	15	17	26	17	2	4	46	44	90 (34,0)
II	1	7	12	15	28	20	6	5	47	47	94 (36,0)
III	0	3	4	5	10	16	1	3	15	22	42 (16,0)
Всього, n (%)	5 (2,0)	18 (7,0)	37 (14,0)	46 (17,5)	75 (28,5)	60 (23,0)	9 (3,5)	12 (4,5)	126 (48,0)	136 (52,0)	262 (100,0)

пухлини, її структурі, розмірах і клінічним ефектом лікування свідчать, що найперші зміни при проведенні неоад'ювантної ХТ відбуваються в дрібних судинах пухлини: зменшується кількість кольорових судинних сигналів, у їх проекції з'являються щільні фіброзні включення, спектрограми виявлених судин змінюються у бік зниження індексу опору.

При аналізі даних моніторингу 159 хворих на СМТ різних морфологічних типів, яким проводили неоад'ювантну ХТ, виявлено певні особливості реагування пухлини на проведенне лікування (табл. 6). Збільшення кількості судин, що живлять пухлину, після закінчення лікування не виявляли у жодному випадку. На основі морфологічного аналізу гісто-

Зміни ехоструктури та васкуляризації пухлини після неoad'ювантної ХТ у хворих із СМТ різних морфологічних типів

Показник	Морфологічний тип СМТ										Всього
	фібро-сар-коми	ліпо-сарко-ми	лейо-міосар-коми	рабдо-міосар-коми	ангіо-сар-коми	лімфан-гіосар-коми	сино-вільні саркоми	ней-росар-коми	саркома без додаткової ха-рактеристики		
Ехогенність	підвищення ехогенності	5	7	9	6	21	3	17	6	9	83
	підвищення неоднорідності структури	1	2	2	1	6	6	3	1	6	28
	зміни відсутні	2	3	4	5	12	3	9	4	6	48
Контури	втрата чіткості	0	1	1	0	2	0	0	0	1	5
	набуття чіткості	6	7	10	6	26	7	20	7	13	102
	зміни відсутні	2	4	4	6	11	5	9	4	7	52
Зниження ступеня васкуляризації пухлини	від III до II	0	0	1	0	6	2	2	0	3	14
	від II до I	4	5	6	5	7	2	12	2	5	48
	від I до 0	2	1	1	1	7	0	5	4	3	24
	від III до I	0	0	0	1	8	2	1	0	4	16
	від III до 0	0	0	0	0	6	3	0	0	2	11
	від II до 0	2	6	7	5	5	3	9	5	4	46
	всього	8	12	15	12	39	12	29	11	21	159

логічних препаратів СМТ встановлено, що в пухлині після лікування розвиваються патоморфологічні зміни двох основних типів: ранні та пізні. У разі виконання оперативного втручання через тиждень після ХТ, в СМТ (незалежно від морфологічного типу) розвиваються характерні реакції у відповідь на пошкодження у вигляді таких незворотних змін, як балонна дистрофія та некроз паренхіми у поєднанні з набряком, круглоклітинною інфільтрацією, осередками гемосидерозу, геморагічною імбібіцією та порушеннями кровообігу. У разі проведення оперативного втручання через два тижні (чи більше) від початку неoad'ювантної ХТ незворотні деструктивні порушення в пухлинній тканині істотно не збільшувалися, при цьому осередки некрозу були оточені грануляційною сполучною тканиною з явищами замісного фіброзу, гіалінозу, міксоматозу. Це зумовлює відокремлення резидуальних пухлинних осередків, котрі є значною анатомічною перешкодою для подальшого інфільтративного росту СМТ. У більш віддалені терміни в пухлині з'являються зони кальцифікації, а також периваскулярного та замісного склерозу.

Таким чином, особливості внутрішньопухлинної васкуляризації значно впливають на клінічний перебіг СМТ. Найбільш васкуляризовані морфологічні типи СМТ, такі як ангіосаркома та лімфосаркома, проявляють найбільш виражену чутливість до неoad'ювантної ХТ. Однак рецидиви цих морфологічних типів СМТ виникають швидше і характеризуються ще більш вираженою васкуляризацією. Ступінь васкуляризації безпосередньо корелює з ростом пухлини. При зникненні внутрішньопухлинних судинних сигналів у процесі лікування ріст СМТ гальмується, клінічні ознаки хвороби мінімізуються або стабілізуються, що збігається з періодом ремісії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Протопопов АО, Шабелянський ВБ, Андрусенко ОП та ін. Досвід радикального лікування сарком м'яких тканин. Укр радіол журн 2001; 9: 390–3.
2. Костякова ЛА, Синоков ПА. Возможности ультразвуковой томографии и доплерографии в диагностике новообразований мягких тканей конечностей и туловища. Тез докл

4-го съезда Российской Ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине: М, 2003: 272.

3. Kedar RP, Cosgrove DO, Smit IE, et al. Breast carcinoma: measurement of tumor response to primary medical therapy with color Doppler flow imaging. Radiology 1994; 190: 825–30.

4. Bonder G, Buchberger W, Lottersberger C, Jaschke W. Color Doppler sonography of soft-tissue tumors: criteria of malignancy. 4th Congress of the International Society for Musculoskeletal Sonography. Madrid, 1998: 136–7.

5. Трапезников НН, Книш ИТ, Клименков АА, Кострыба ИМ. Злокачественные опухоли мягких тканей конечностей и туловища. К: Здоров'я, 1981. 200 с.

6. Folkman J, Merler E, Abernathy C. Isolation of tumor factor responsible for angiogenesis. J Exp Med 1971; 133: 275–88.

7. Patriquin H. Angiogenesis: pathogenesis and detection using Doppler ultrasound. 23rd Post-Graduate Course European Society of Paediatric Radiology, Lisbon May 22–23, 2000: 279.

8. Зайцев АН. Роль эхографии при нехирургическом лечении опухолей мягких тканей. Тез докл 4-го съезда Российской Ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. М, 2003: 270.

9. Синоков ПА, Соловьев ЮН, Костякова ЛА, Токарева ЗИ. Возможности ультразвуковой томографии и доплерографии при оценке эффективности лечения сарком костей. Тез докл 4-го съезда Российской Ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. М, 2003: 279.

10. Дикан ІМ, Рогожин ВО, Головко ТС та ін. Радіологічні критерії ефективності хіміо-променевого лікування злоякісних пухлин опорно-рухового апарату. В: Зб. наук робіт Асоціації радіологів України. Променева діагностика, променева терапія, К, 2003; Вип 16: 121–33.

11. Shor AM, Shor SI. Tumor angiogenesis. J Pathol 1983; 141: 385–413.

COMPREHENSIVE ULTRASOUND EXAMINATION AS A MEANS TO ASSESS THE EFFICACY OF SOFT-TISSUE SARCOMA TREATMENT

T.S. Golovko

Summary. The paper analyzes acoustic changes and specifics of the vascularization observed in soft-tissue sarcomas (STS) of varying morphological types treated with neoadjuvant chemotherapy (CT). A comprehensive ultrasonographic examination in which traditional ultrasound examination was combined with color and energy Doppler mapping was applied to 262 STS patients, including 42 patients between 0 and 15 years of age. Out of this number, 159 patients were given neoadjuvant CT.

ЗЛОЯКІСНІ НОВОУТВОРЕННЯ У ДІТЕЙ

Ultrasound and morphological findings are compared. Acoustic indicators as well as specifics of the tumor vascularization and tumor responses to neoadjuvant CT are classified. It is concluded that specifics of the tumor vascularization plays an important role in the clinical course of STS. When intratumor vessel signals disappear as a result of treatment, STS growth slows down and clinical signs of the disease minimize or stabilize, which coincides with the period of remission.

Key Words: soft-tissue sarcoma, children, adult patients, comprehensive ultrasonography, tumor vascularization, neoadjuvant chemotherapy.

Адреса для листування:

Головко Т.С.
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Інститут онкології АМН України
E-mail: golovko_tatyana@ukr.net