

К.О. Галахін
А.Б. Вінницька
О.Г. Югрінов
І.В. Карамалак

Інститут онкології, Київ

ЛІКУВАЛЬНИЙ ПАТОМОРФОЗ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ ПРИ НЕОАД'ЮВАНТНІЙ ХІМІОПРОМЕНЕВІЙ ТЕРАПІЇ

Ключові слова: рак шийки
 матки, хіміотерапія,
 опромінення, патоморфоз.

Резюме. Представлені результати морфологічної оцінки раку шийки матки під час проведення неоад'ювантної поліхіміотерапії і опромінення. Променева терапія дозволяє зменшити об'ємний вміст ракової паренхіми в 1,6 разу в порівнянні з контролем (тільки хірургічне лікування). Поєднання селективної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії і променевої терапії, які проведені перед операцією, дозволяє зменшити об'ємний вміст ракової паренхіми в 3,3 разу в порівнянні з контролем і в 2 рази — в порівнянні з опроміненням. Досягнення стану парціальної, субтотальної і тотальної девіталізації раку шийки матки перед операцією дозволяє створити реальні умови для абластики хірургічних втручань.

ВСТУП

Актуальність проблеми оптимізації лікувальних програм хворих на рак шийки матки (РШМ) обумовлена підвищенням захворюваності на цю онкопатологію в світі, омолодженням контингенту пацієнток, пік захворюваності яких припадає на вік 30–40 років [1], а також тим, що серед жінок працездатного віку РШМ посідає одне з перших місць за летальністю [2]. За даними ВООЗ, щорічно у світі реєструють більш ніж 500 тис. первинних хворих на РШМ. У нашій країні РШМ посідає друге місце серед онкогінекологічних захворювань і складає 17,6% на 100 тис. жіночого населення [3]. Клінічні спостереження свідчать про збільшення кількості занедбаних форм РШМ, що пояснюється не тільки погіршенням екологічної ситуації та соціальних умов в Україні, а й поширенням вірусних інфекцій, які передаються статевим шляхом і це призводить до збільшення числа передпухлинних станів епітелію шийки матки, які за відсутності регулярного обстеження та адекватного лікування сприяють розвитку РШМ. Незадовільні результати лікування хворих з місцево-поширеними формами РШМ зумовлені неможливістю проведення радикального лікування внаслідок поширеності пухлинного процесу на парацервікальну клітковину з інфільтрацією параметрію [2], а також індивідуальною хіміо- або радіорезистентністю ракових клітин [4, 5]. Усе вищевикладене потребує пошуку перспективних засобів підвищення ефективності лікування хворих на РШМ.

Мета роботи — визначити ступінь та поширення структурних необоротних змін РШМ на етапі проведення передопераційної (неоад'ю-

вантної) хіміопроменевої терапії для створення сприятливих умов щодо абластики операційних втручань.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для визначення особливостей та закономірностей лікувального патоморфозу плоскоклітинних форм РШМ досліджено 3 групи хворих: 1-шу склали 23 пацієнтки, яким перед оперативним втручанням проводили променеву терапію (ПТ), 2-гу — 20 пацієнток, яким перед оперативним втручанням призначали внутрішньоартеріальну поліхіміотерапію (ВАПХТ) та ПТ. До 3-ї (контрольної) групи включено 25 пацієнток, яким перед операцією не проводили ніяких протипухлинних втручань (тільки хірургічне лікування).

Дистанційну ПТ здійснювали на апараті «Рокус» (разова доза 2–2,2 Гр) протягом 5 днів на тиждень до досягнення загальної вогнищевої дози опромінення 40–45 Гр.

Для виконання ВАПХТ катетер F-7 «Cobra-3» трансфеморальним доступом праворуч проводили до біфуркації аорти, а потім — у початковий відділ контралатеральної загальної клубової артерії. Катетер встановлювали в гирлі лівої внутрішньої клубової артерії, на рівні лівого крижово-клубового зчленування, а потім в її передню гілку, завдяки чому хіміопрепарати селективно спрямовувались у вісцеральні гілки, зокрема в маточну артерію. Другий катетер лівим трансфеморальним доступом проводили в передню гілку правої внутрішньої клубової артерії. ВАПХТ застосовували протягом 3–4 днів з використанням комбінації трьох з п'яти наведених хіміопрепаратів: цисплатин у дозі

100 мг/м², циклофосфамід — 1200 мг/м², метотрексат — 80 мг/м², доксорубіцин — 60 мг/м², флуороурацил — 1250 мг/м². Хворим 2-ї групи спочатку виконували ВАПХТ, а потім — ПТ.

Проведено морфометричне дослідження операційного матеріалу 68 РШМ у 68 хворих за допомогою окулярної тест-сітки до мікроскопа «Polyvar-2» (Reichert, Австрія) за правилами кількісної морфометрії [6] з визначенням об'ємного вмісту пухлинної паренхіми та непухлинної стромы в кожній пухлині.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У хворих 3-ї (контрольної) групи пухлинна паренхіма РШМ складалася з численних плоскоклітинних ракових епітеліальних пластів (комплексів), серед яких були перетинки непухлинної стромы (волокниста сполучна тканина, судини). За узагальнюючими даними морфометричного дослідження, середній вміст життєздатної паренхіми (за виключенням спонтанних некрозів) в РШМ складав $62,5 \pm 8,4\%$.

У хворих 1-ї групи, які отримали ПТ, в РШМ реєструвалися хаотичні множинні дрібні вогнища структурних необоротних змін ракових клітин за трьома морфологічними ознаками — апоптоз, патологічні мітози, некроз.

Загальновідомо, що феномен апоптозу як біологічний різновид клітинної смерті є універсальним явищем, тобто генетично детермінованим процесом і відображує загибель клітин (без некрозу), які виконали свою функцію і вийшли з клітинного циклу. Середній вміст ракових клітин у стані апоптозу у хворих 1-ї групи у 8–10 разів перевищував показник спонтанного апоптозу в контрольній групі.

Летальні зміни ядерного (генетичного) апарату ракових клітин чітко простежувалися у вигляді патологічних мітозів, які лімітували подальшу клітинну репродукцію, тобто були перешкодою для розмноження. Середній вміст ракових клітин у стані патологічних мітозів в РШМ у хворих 1-ї групи в 12–15 разів перевищував такий показник у контрольній групі.

Щодо променевого некрозу РШМ у хворих 1-ї групи, то некротичні зміни ракових клітин з втратою ядер через каріорексис, каріолізис, каріопікноз складали найбільш вагомий внесок у розвиток летальних клітинних змін. Так, середній вміст залишкової (структурно збереженої) пухлинної паренхіми у хворих 1-ї групи складав $37,5 \pm 5,5\%$, що у порівнянні з таким показником у хворих контрольної групи ($62,5 \pm 8,4\%$) свідчило про зменшення її обсягу внаслідок опромінення в 1,6 рази ($P_{1-3} < 0,05$).

Досягнення таких результатів девіталізації перед хірургічним втручанням є безумовно суттєвим для підвищення абластики операцій, однак з морфологічних позицій слід відзначити, що індуковані ПТ структурні необоротні зміни

у вигляді апоптозу, патологічних мітозів і некрозу мають вогнищевий (парціальний) характер ураження РШМ і не призводять до розвитку більш поширених змін. Резидуальні вогнища життєздатної паренхіми, особливо під слизовою оболонкою на рівні м'язового шару, свідчать про нерівномірний розподіл іонізуючих полів опромінення шийки матки, деструктивна дія яких зменшується на глибині шийки матки і в товщі пухлини. Це також, деякою мірою, свідчить про радіорезистентність окремих пухлинних клонів (популяцій), які не зазнають летальних змін.

При комбінації ВАПХТ з ПТ (2-га група хворих) у 9 з 20 випадків було досягнуто необоротного стану пухлинних клітин РШМ, близького до *in toto*, а в 11 випадках розвинулися субтотальні некрози РШМ — від слизової до серозної оболонки. При дослідженні гістологічних препаратів з різних зон РШМ (поверхнева, проміжна, периферична) виявлено, що основними патологічними змінами були численні мікротромбози та крововиливи в паренхіму та строму пухлини з розвитком геморагічних інфарктів. За даними морфометричного аналізу РШМ у хворих 2-ї групи встановлено, що середній вміст резидуальної (структурно збереженої) паренхіми становив $18,8 \pm 4,3\%$, а у пацієнтів 3-ї групи — $62,5 \pm 8,4\%$. Це свідчить, що застосування ВАПХТ + ПТ дозволяє зменшити об'ємний вміст ракових клітин майже в 3,3 рази ($P_{2-3} < 0,05$), а у порівнянні з ПТ (1-ша група) — в 2 рази ($P_{1-2} < 0,05$).

Виходячи з вищевказаного, логічним є питання щодо подальшого підвищення ефективності ПТ у лікуванні хворих на РШМ. Таким способом є ВАПХТ, яку виконують перед опроміненням. ВАПХТ дозволяє вибірково (селективно) через клубові артерії та їх гілки (насамперед, маточні артерії) здійснювати цілеспрямований транспорт хіміопрепаратів у власні судини шийки матки, ураженої пухлиною. З технічної точки зору ВАПХТ є досить складною прецизійною процедурою, яку здійснюють під ангиографічним контролем. Якщо ВАПХТ проведена адекватно і кінчик катетера знаходиться в клубовій артерії антеградно (за током крові), то в значному обсязі пухлини розвиваються поширені деструктивні зміни.

Отже, отримані результати лікувального патоморфозу плоскоклітинних РШМ з урахуванням даних кількісного морфологічного дослідження свідчать про суттєву перевагу ВАПХТ + ПТ у порівнянні — ПТ на передопераційному етапі лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Markowska J., Markowska A. (2000) Total or subtotal hysterectomy. Ginekol. Pol., 71: 34–38.
2. Вишневецкая Е., Косенко И. (1999) Отдаленные результаты комплексной терапии больных раком шейки матки с неблагоприятным прогнозом. Вопр. онкологии, 45(4): 420–423.

3. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горох Е.Л. та ін. За ред. С.О. Шалімова (2001) Рак в Україні. Бюл. національного канцер-реєстру України, 116 с.
4. Гусейнов К.Д., Максимов С.Я., Зельдович Д.Р. и др. (2000) Химиотерапия в комбинированном лечении рака шейки матки. Вопр. онкологии, 46(1): 36 – 39.
5. Vermorken J.B. (1993) The role of Chemotherapy in Squamous Cell carcinoma of Uterine Cervix: Review. Int. J. Gynecol. Cancer, 3: 129 – 142.
6. Автандилов Г.Г. (1999) Медицинская морфометрия. Медицина. Москва, 383 с.

ЛЕЧЕБНЫЙ ПАТОМОРФОЗ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

**К.А. Галахин, А.Б. Винницкая, О.Г. Югринов,
И.В. Карамалак**

Резюме. Представлены результаты морфологической оценки рака шейки матки при проведении неоадъювантной полихимиотерапии и облучения. Лучевая терапия позволяет снизить объемное содержание раковой паренхимы в 1,6 раза по сравнению с контролем (только хирургическое лечение). Сочетание селективной внутриартериальной полихимиотерапии и лучевой терапии, выполняемых перед операцией, позволяет снизить объемное содержание раковой паренхимы в 3,3 раза по сравнению с контролем и в 2 раза — по сравнению с облучением. Достижение состояния парциальной, субтотальной и тотальной девитализации рака шейки матки перед операцией позволяет соз-

дать реальные условия для абластики хирургических вмешательств.

Ключевые слова: рак шейки матки, химиотерапия, облучение, патоморфоз.

TREATMENT PATHOMORPHOSIS OF UTERINE CERVICAL CANCER UTERI IN NEOADJUVANT CHEMO-RADIOTHERAPY

**K.O. Galakhin, A.B. Vinnitskaya, O.G. Yuginov,
I.V. Karamalak**

Summary. The results of morphologic evaluation of cervical cancer during the course of neo-adjuvant polychemotherapy and radiation are presented. Radiotherapy allows 1,6 fold decreasing of volumetric content of cancer parenchyma as compared with control (only surgery). A combination of selective preoperative intraarterial polychemotherapy and radiotherapy allows to decrease a volumetric content of cancer parenchyma by 3,3 times in comparison with control and by 2 — in comparison with radiation. An achievement of partial, subtotal and total devitalization of cervical cancer before operation allows to establish ablastics conditions for surgical intervention.

Key words: cervical cancer, chemotherapy, radiation, pathomorphosis.

Адреса для листування:

Галахін Костянтин Олександрович
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Інститут онкології АМН України