

(розміром 0,5x0,5 см), що розташований у кюветі із фізіологічним розчином. Після проходження когерентного зображення гістологічного зрізу крізь аналізатор А, об'єктив О проектує його крізь діафрагму D в площину CD - камери F/D, яка під'єднана до персонального комп'ютера. Реєстровані поляризаційні зображення дискредитуються за інтенсивністю (256 рівнів) і складають набір пікселів (800x600).

Нами проаналізовано можливості діагностики виникнення патологічних змін структури шийки матки за наступною сукупністю статистичних параметрів їх когерентних зображень:

- функція розподілу інтенсивностей в зображенні мультифрактальної сітки біотканини – T_i ;
- дисперсія інтенсивностей – Ω_i ;
- статистичний контраст зображення колагенової сітки біотканини – K_i .

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Виявлено, що морфологічна структура зразків шийки матки в нормі і при патології у співосьових поляризаторі та аналізаторі ускладнена, і може розглядатись як "нормальний" або "патологічний" стан.

З оптичної точки зору будову шийки матки в нормі можна подати у вигляді сукупності щільно укладених однаково орієнтованих оптично активних структур – міозинових та колагенових волокон, що становлять орієнтовану одновісну кристалооптичну структуру, яка здатна змінювати параметри поляризації первинно плоскополяризованого лазерного пучка. При дисплазіях та раку шийки матки в поляризаційній структурі лазерного випромінювання додатково з'являється статистичний розподіл еліптичностей поляризації, привнесений змінами в розвитку колагену.

Поляризаційна візуалізація колагенової сітки шийки матки виявляє суттєву різницю в зображеннях зразків груп А і В, яка лежить в координатному розподілі їх інтенсивної та орієнтаційної структур.

Аналіз отриманих результатів виявляє суттєве збільшення діапазону змін випадкових значень інтенсивності когерентних зображень шийки матки при облігатному передрaku та раку у порівнянні з фізіологічно нормальною структурою шийки матки..

Співставлення даних аналітичного моделювання із результатами експериментальних вимірювань функції виявляє задовільну кореляцію між ними – розходження не перевищують 10 - 20%.

Отримані дані показують, що із збільшенням різниці між азимутом поляризації освітлюючого пучка α_0 і кутом повороту осі аналізатора θ ($\alpha_0 \Rightarrow \pi/2 + \theta$) дисперсія $\Omega(\theta)$ інтенсивностей когерентних поляризаційних зображень біотканин усіх груп монотонно зменшується. Контраст $K(\theta)$ когерентних зображень гістологічних зрізів шийки матки зростає і досягає екстремального значення при схрещених поляризаторі та аналізаторі ($\theta = 0^\circ$). Динаміка зміни параметрів поляризаційних зображень зразків обох груп суттєво відрізняється. Для біотканин групи В характерна більша величина відносних значень величин $K(\theta)$ у по-

рівнянні із сукупністю зразків із групи А. Дисперсія $\Omega(\theta)$ інтенсивностей когерентних зображень зразків із групи А у 4-5 разів вища в порівнянні із аналогічними поляризаційними зображеннями зразків із групи В. Для такої експериментальної ситуації переважають зони із "нульовою" інтенсивністю, які відповідають оптично ізотропній (фізіологічно нормальній) структурі шийки матки. Ця обставина обумовлює значно менший рівень параметра $\Omega(\theta)$. Узгалянення величин параметрів $\Omega(\theta)$, $K(\theta)$ в межах групи зразків шийки матки виявило, що основні відмінності зображень фізіологічно нормальної та патологічно зміненої тканини найбільш яскраво виявляються в схрещених поляризаторі та аналізаторі за такими ознаками:

$$\Omega(\theta) < 10$$

$$K(\theta) > 0,5.$$

ВИСНОВКИ 1. Стан системи "епітелій – сполучна тканина" обов'язково повинен враховуватися в комплексі діагностичних методів патології шийки матки.

2. Виконане аналітичне моделювання та поляризаційні дослідження статистичної структури когерентних зображень тканин шийки матки виявили, що запропонована сукупність параметрів (функція розподілу інтенсивностей в зображенні мультифрактальної сітки біотканини (T_i), дисперсія інтенсивностей (Ω), статистичний контраст зображення колагенової сітки біотканини (K_i)) можуть бути покладеними в основу ранньої морфологічної діагностики патології шийки матки.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Запропоноване оптичне моделювання з використанням лазерної поляриметрії, перспективне у створенні новітніх технологій медичного моніторингу виникнення та прогресування патологічних змін епітелію шийки матки в процесі малігнізації, а також відкриває нові можливості диференційної діагностики та прогнозування перебігу передракової патології та раку шийки матки.

1. Вишнева Е.Е. Справочник по онкогинекологии. - Мн.: Беларусь, 1994. - с. 103 - 202.

2. Запорожан В.Н., Гоженко А.И., Пересунько А.П., Знак В.М. и др. Лазерная поляриметрия: возможности использования в лапароскопической гинекологии // Материалы 3-го Российского научного форума «Актуальные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии.» - Москва, 2001. - с. 71-72.

3. Запорожан В.М., Цегельский М.Р. Акушерство та гінекологія. - К.: Здоров'я, 1996. - с.240.

4. Лазерна поляриметрична діагностика в біології та медицині / За ред. Пішака В.П. та Ушенко О.Г. - Чернівці: Медакадемія, 2000. - с. 194-205.

5. Хмельницький О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. - С-Пб.: СОТИС, 1994. - с. 51 - 115.

6. Angelsky O.V., Ushenko A.G., Arkhelyuk A.D. et al. Structure of matrices for the transformation of laser radiation by biofractals. // Kvantovaya Elektronika. - 1999. - № 29 (3). - P. 235 - 238..

7. Ushenko A.G. Polarization Structure of Scattering Laser Fields // Optical Engineering. - 1995. - № 34 (4). -P.1088-1093.

8. Ushenko A.G., Burkovets D.M., Yermolenko S.B. et al. Polarization microstructure of laser radiation scattered by optically active biotissues // Optics and Spectroscopy. - 1999. - № 87 (3). -P. 434-438

Вінницька А.Б., Галахін К.О.

КЛІНІЧНА ТА МОРФОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК ШИЙКИ МАТКИ ІВ – ІІ СТАДІЙ

Інститут онкології АМН України, Київ

КЛІНІЧНА ТА МОРФОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК ШИЙКИ МАТКИ ІВ – ІІ СТАДІЙ – Приводяться результати лікування 148 хворих на рак шийки матки, яким у передопераційному періоді проведено променево-дистанційну терапію, 68 з них – на тлі радіомодифікації 5-фторурацилом. Досліджено морфологічну ефективність (об'єм життєздатної пухлинної паренхіми) проведення неоад'ювантної терапії, який був достовірно нижчим при застосу-

ванні променевої терапії з радіомодифікацією – 25,2% та 42,4% відповідно. Найкращий клінічний та морфологічний ефект спостерігався при екзофітних формах раку шийки матки. Повна морфологічна відповідь пухлини була зафіксована у 27,9% хворих, однак вона не корелювала з тривалістю виживання. Показники 5-річного загального та безрецидивного виживання були вищі у групі з дистанційною променевою терапією 84,3% та 79,4% і 76,7% та 71,0% відповідно.

КЛИНИЧЕСКАЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ IB – II СТАДИЙ – Приводятся результаты лечения 148 больных раком шейки матки, которым в преоперационном периоде проведена дистанционная лучевая терапия, из них 68 – на фоне радиомодификации 5-фторурацилом. Исследована морфологическая эффективность (объем жизнеспособной опухолевой паренхимы) применения неoadъювантной терапии, который был достоверно меньшим при использовании радиомодификации - 25,2% и 42,4% соответственно. Лучший клинический и морфологический эффект наблюдался при экзофитных формах рака шейки матки. Полный морфологический эффект был зафиксирован у 27,9 % больных, однако он не коррелировал с длительностью выживаемости. Показатели 5-летнего общего и безрецидивного выживания были выше в группе с дистанционной лучевой терапией - 84,3% и 79,4%; 76,7 % и 71,0% соответственно.

THE CLINICAL AND MORPHOLOGICAL EFFICACY OF NEOADJUVANT THERAPY IN THE TREATMENT OF CERVICAL CANCER IB – II STAGES – The results of the treatment of 148 cervical cancer patients are observed. All of them received neoadjuvant radiotherapy and 68 pts – radiotherapy with radiomodification with 5 – fluoracyl. The morphological efficacy was significantly better after using modified radiotherapy - 25,2% and 42,4% respectively. The best clinical and morphological response is observed in the treatment exofit form of cervical cancer. The complete clinical response was observed in 27,9 % patients, but did not correlate with survival. The rate of overall and disease-free survival were higher in group with radiotherapy alone- 84,3% and 79,4%; 76,7 % and 71,0% respectively.

Ключові слова: рак шийки матки, неoad'ювантна терапія, радіомодифікація, морфологічна відповідь.

Ключевые слова: рак шейки матки, неoadъювантная терапия, радиомодификация, морфологический ответ.

Key words: cervical cancer, neoadjuvant therapy, radiomodification, morphological response.

Рак шийки матки (РШМ) є однією із найбільш поширених пухлин у жінок.

Серед жінок працездатного віку РШМ посідає одне з перших місць за смертністю (щороку в Україні помирає приблизно 3000 хворих), що є соціальною проблемою і вказує на невирішеність як діагностичних, так і лікувальних проблем. Невиправдано висока летальність до року (20,1%) свідчить про значну кількість хворих із місцево-поширеними стадіями РШМ, незадовільні результати лікування яких обумовлені неможливістю проведення радикального лікування внаслідок розповсюдженості пухлинного процесу на парацервікальну клітковину та залучення у процес параметрію. Одним з пріоритетних напрямів є удосконалення існуючих та розробка нових методів пошкоджуючої дії на пухлину з метою її девіталізації, конвертації нерезектабельної форми в резектабельну, створення передумов для посилення антибластомного ефекту від проведення традиційних методів лікування. Використання неoad'ювантних методів (передопераційної променевої та хіміотерапії) призводить до летальних пошкоджень ракових клітин первинної пухлини, метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах перед операцією і дає можливість сподіватися на підвищення радикальності оперативного втручання та покращення результатів лікування.

Патологоанатомічне дослідження видаленої пухлини після застосування передопераційних методів лікування надає можливість оцінити ступінь її ушкодження, що є важливим моментом при плануванні подальшої терапії та прогнозу захворювання.

В останні 10 років з'явилися численні роботи, в яких висвітлюються ті чи інші методики неoad'ювантної терапії. Так, вказується на ефективність передопераційної внутрішньопо-

рожнинної променевої терапії, застосування якої призводило до достовірного зменшення кількості рецидивів у куксі вагіни, параметральних рецидивів та віддалених метастазів [2,3]. Використання передопераційного опромінення при РШМ IB стадії продемонструвало, що частота регіонарних метастазів знижується у 2 рази, а також поліпшуються умови проведення оперативного втручання за рахунок зменшення первинної пухлини. [6]. Цій же темі присвячені публікації щодо застосування на першому етапі комбінованого лікування внутрішньовенної або внутрішньоартеріальної хіміотерапії, яке також покращувало ефективність лікування [1,4,5,7].

Метою роботи було оцінити ефективність застосування неoad'ювантної дистанційної променевої терапії в лікуванні хворих на РШМ I B – II B стадій.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ 148 хворим на РШМ на першому етапі комбінованого лікування була застосована дистанційна променева терапія (ДПТ) на первинну пухлину. Хворих було поділено на 2 групи: 1 групу склали 80 (54,1%) хворих на РШМ, яким ДПТ була проведена у звичайному режимі опромінення – разовою дозою 2,2 Гр до сумарної дози 30 Гр. Другу групу склали 68 (45,9%) хворих на РШМ, у яких ДПТ проводилася дрібними фракціями на тлі радіомодифікації. В якості радіомодифікатора застосовувався 5-фторурацил (5-ФУ).

За віковим складом у 1 групі переважали пацієнтки віком від 45 до 54 років (52,2%), у другій – 44,1% хворих були у віці 35-44 років

Серед 68 хворих другої групи у 47 (69,1%) пухлина мала екзофитний характер росту, у 15 (22,0%) – ендофитний, у решти 6 (8,9%) – змішану форму. Хоча такий розподіл можна вважати досить умовним, доцільніше говорити про переважання того чи іншого компонента у будові пухлини, однак для простоти й надалі ми будемо використовувати наведені терміни.

За сумарною дозою ДПТ у передопераційному періоді хворі розподілились наступним чином: до 26 Гр (середня доза – 22,8±0,85 Гр) зовнішнього опромінення одержали 18 (26,5%) хворих при середній сумарній дозі 5-ФУ 3,92±0,39 г. П'ятдесятьом (73,5%) хворим проведено від 26,1 до 30 Гр зовнішнього опромінення (середня доза – 29,6±0,25 Гр) при дозі 5-ФУ 3,82±0,16 г.

Методика променевої терапії на тлі радіомодифікації 5-фторурацилом.

Дистанційна телегаматерапія проводилася з двох зустрічних полів 14 Ч16 см, 16 Ч18 см 5 разів на тиждень РОД 2 Гр. За 30 хвилин до початку сеансу променевої терапії хворій внутрішньовенно болюсно вводиться 250 мг 5-ФУ. Курсова доза неoad'ювантної променевої терапії з радіомодифікатором 5-ФУ становить відповідно 25-30 Гр та 3-4 г 5-ФУ.

Після закінчення неoad'ювантної терапії хворій надається перерва у лікуванні 12-14 днів з метою досягнення циторедуктивного ефекту. Оперативне втручання – операція Вертейма – проводиться на 16-21 день після останнього сеансу опромінення.

Оцінка безпосередніх результатів лікування (зменшення пухлини, об'єм життєздатної пухлинної паренхіми (ОЖПП) проводилася залежно від дози опромінення, сумарної дози 5-ФУ та форми росту пухлини.

У табл. 1 представлено результати підрахунку ОЖПП залежно від дози ДПТ та 5-ФУ.

Таблиця 1. Об'єм життєздатної пухлинної паренхіми (ОЖПП) після променевої терапії з радіомодифікацією залежно від доз опромінення і 5-ФУ

Доза ДПТ (Гр)	Доза 5-ФУ (г)	ОЖПП (%)
До 26	3,92±0,39	25,2±5,6
26,1 - 30	3,82±0,16	21,7±4,8

З таблиці видно, що сумарна доза 5-ФУ майже не відрізняється у групах з опроміненням до 26 Гр та до 30Гр, тобто у групі з меншою дозою опромінення разова доза 5-ФУ була вищою (500 мг в/в болюсно). Також видно, що при підвищенні сумарної дози ДПТ спостері-

гається тенденція до зменшення життєздатної пухлинної тканини.

Проведено порівняння ОЖПП залежно від переважання екзо- або ендофітного компонента пухлини. Дані представлені у табл. 2.

Таблиця 2. Об'єм життєздатної пухлинної паренхіми після передопераційної променевої терапії з радіомодифікацією залежно від форми росту пухлини

Форма росту	Кількість хворих	ОЖПП (%)
Екзофітна	47	12,3 ± 2,7
Ендофітна	15	26,3 ± 5,6
Змішана	6	25,2 ± 7,2
Всього:	68	20,9 ± 2,86

В таблиці продемонстровано значне ($p=0,011$) зменшення життєздатної паренхіми при неoad'ювантній терапії екзофітних форм РШМ.

Слід відмітити, що повний регрес пухлини (клінічний та гістологічний) або залишкові пухлинні комплекси (при морфологічному дослідженні) виявлені у 19 (27,9%) із 68 хворих, а частковий регрес пухлини (зменшення пухлини на 50% при клінічному дослідженні та морфологічне визначення ОЖПП у межах 15 -20%) – у 17 (25,0 %) хворих. Тобто ефект від проведеної передопераційної променевої терапії з радіомодифікацією спостерігався у 36 (52,9%) хворих. Стабілізація процесу або незначний ефект від лікування (клінічно) відмічено у 24 (35,3%) хворих. 8 (11,8%) хворих були прооперовані на фоні прогресування захворювання. ОЖПП серед них визначено у 5 хворих, він склав $46,6 \pm 10,6$ %.

Проведено визначення ОЖПП у хворих на РШМ після передопераційної дистанційної променевої терапії, що проводилась без застосування радіомодифікаторів. Дослідження проведено на операційному матеріалі 7 хворих на РШМ. ОЖПП склав $42,4 \pm 3,7$ %, тобто був статистично достовірно ($p= 0,032$) більшим, ніж у групі з радіомодифікацією.

Показники 5-річного виживання у I групі склали – загальний для всієї групи $84,3 \pm 4,1$ %. При N0 – $86,8 \pm 4,3$ %, з них при T1N0 – $91,6 \pm 4,7$ %, при T2N0 – $79,9 \pm 6,1$ %.

Показники 5-річного виживання у групі хворих з променевою передопераційною терапією на тлі радіомодифікації склали: при N0 – $84,2 \pm 4,6$ %, з них при T1 N0 – $94,6 \pm 5,6$ %, при T2 N0 – $72,8 \pm 7,1$ %; при N1- в підгрупі було тільки 11 хворих, що недостатньо для статистичної обробки. Загальний показник 5-річного виживання – $79,4 \pm 5,9$ %.

Показники 5-річного безрецидивного виживання склали: загальний для I та II груп – $76,7 \pm 4,2$ % та $71,0 \pm 6,4$ %; при N0 – $79,9 \pm 3,1$ % та $77,8 \pm 6,5$ %, з них при T1 N0 – $87,1 \pm 4,2$ % та $86,4 \pm 8,7$ % відповідно, при T2 N0 – $73,8 \pm 8,4$ % та $69,3 \pm 5,6$ % відповідно. При регіонарно метастатичному варіанті РШМ у хворих II групи без рецидиву захворювання прожили протягом 36 місяців тільки 3 (27,3%) з 11 хворих, у 5 (45,5%) хворих рецидив виник протягом перших 24 місяців.

Нами проведено дослідження кореляції повної гістологічної відповіді (19 хворих, у яких в операційному матеріалі не виявлено пухлину або виявлені поодинокі пухлинні клітини) з виживанням та тривалістю безрецидивного періоду. Нами не відмічено достовірного покращення показників 5-річного виживання у цій підгрупі порівняно з підгрупою, де ОЖПП був достовірно вищим – $77,4 \pm 4,7$ % та $75,0 \pm 5,2$ %

відповідно. При аналізі збільшення безрецидивного виживання одержано несподіваний результат – рецидиви захворювання у цій підгрупі виникали раніше (різниця достовірна) – без рецидиву захворювання прожили відповідно $68,9 \pm 4,9$ % та $74,7 \pm 5,0$ %. Пояснення цьому можна шукати в обмеженні у певної частки хворих комбінованого лікування тільки неoad'ювантною променевою терапією з радіомодифікацією та оперативним лікуванням і не проведенні додаткового опромінення таза у післяопераційному періоді у зв'язку з гістологічним висновком про відсутність пухлинних комплексів у видаленому матеріалі.

ВИСНОВКИ. Неoad'ювантна ДПТ з радіомодифікацією викликає виражений лікувальний патоморфоз і клінічний ефект, особливо при екзофітних формах РШМ. 5-річне виживання у групі – 79,4 %.

Оптимальний режим – ДПТ до 30 Гр при щоденному болюсному введенні 250 мг 5ФУ (сум.доза-3,5г). Подальші розробки в цьому напрямку дозволять обґрунтувати необхідність післяопераційного лікування цієї категорії хворих.

1. Борисов В.И., Бяхов М.Ю., Калмыков А.С. и др. Комплексное лечение местнораспространенного рака шейки матки у женщин молодого возраста / Роль лучевой терапии в гинекологической онкологии. Материалы научно-практической конференции 2-3 апреля 2002 г.-Обнинск, 2002.- С.50-52.

2. Вишневская Е.Е., Матылевич О.П., Шалковский И.И. и др. Внутриполостная гамма-терапия как компонент комбинированного лечения больных раком шейки матки II стадии // Роль лучевой терапии в гинекологической онкологии. Материалы научно-практической конференции 2-3 апреля 2002 г.-Обнинск, 2002.- С.61-63.

3. Думанский Ю.В., Семикоз Н.Г., Куприенко Н.В., Юниченко О.Г. Предоперационная лучевая терапия в комбинированном лечении рака шейки матки // Роль лучевой терапии в гинекологической онкологии. Материалы научно-практической конференции 2-3 апреля 2002 г.-Обнинск, 2002.- С.76-77.

4. Кандакова Е.Ю., Важенин А.В., Васильева Т.А. и др. Первые успехи многокомпонентного лечения запущенных форм рака шейки матки больных молодого возраста с применением на первом этапе индукционной полихимиотерапии // Роль лучевой терапии в гинекологической онкологии. Материалы научно-практической конференции 2-3 апреля 2002 г.-Обнинск, 2002.- С.93-96.

5. Морхов К.Ю., Кузнецов В.В., Лебедев А.И., Захарова Т.И. и др. Комплексное лечение местнораспространенного рака шейки матки II в – III в стадий // Роль лучевой терапии в гинекологической онкологии. Материалы научно-практической конференции 2-3 апреля 2002 г.-Обнинск, 2002.- С.149-152.

6. Aoki Y, Tomita M, Sato T, Watanabe M, Kase H, Fujita K, Kurata H, Tanaka K. Neoadjuvant chemotherapy for patients younger than 50 years with high-risk squamous cell carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol 2001 Nov;83(2):263-7

7. Shimizu Y. Recent advances in intraarterial chemotherapy in gynecologic malignancy. Gan To Kagaku Ryoho. 2002 Feb;29[2]:189-96.