

В.С. Сухін

ДУ Інститут медичної
радіології ім. С.П. Григор'єва
АМН України, Харків

Ехографічний контроль відповіді пухлини шийки матки на передопераційну хемопроменеву терапію

Echasonographic control of the cervical tumor
response to pre-operative chemoradiation
therapy

Цель работы: Изучение динамики объема пораженной опухоли шейки матки под воздействием предоперационной химиолучевой терапии (ХЛТ) в сравнении с лучевой терапией (ЛТ) у больных раком шейки матки (РШМ) по данным УЗИ.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ результатов УЗИ, выполненного на УЗ-аппарате Acuson, у 39 больных РШМ стадией IB – IIA, IIIB (T1b–2aN0–1M0) на этапах лечения в клинике ГУ Институт медицинской радиологии им. С.П. Григор'єва АМНУ за период с 2006 по 2008 гг.

Результаты: Средние значения исходного уровня объема пораженной опухолью шейки матки четко коррелируют со стадией РШМ — максимальный объем наблюдали при T2aN0M0 стадии заболевания — 105,0 против 66,4 см³ при T1bN0M0 стадии. После проведения предоперационного курса ЛТ отмечено снижение среднего объема пораженной опухолью шейки матки в 1,3 раза, после предоперационного курса ХЛТ — в 3 раза.

Выводы: Использование УЗИ до и после окончания предоперационного этапа антибластомной терапии позволяет объективно оценить ответ опухоли шейки матки на проведенное лечение и является простым и надежным маркером регрессии опухоли.

Ключевые слова: ультразвуковые исследования, рак шейки матки, объем пораженной опухолью шейки матки.

Objective: To investigate the changes in the volume of the involved cervix under the influence of pre-operative chemoradiation therapy (CRT) when compared with radiation therapy (RT) in patients with uterine cervix cancer (UCC) using echosonography findings.

Material and Methods: Retrospective analysis of echosonography findings (Acuson) of 39 patients with stage IB – IIA, IIIB (T1b–2aN0–1M0) UCC treated at Grigoriev Institute for Medical Radiology from 2006 to 2008 was done.

Results: Mean values of the initial volume of the involved cervix correlated with the stage of UCC, i.e. maximal volume was observed at T2aN0M0 stage, 105.0 vs. 66.4 cm³ at T1bN0M0 stage. After pre-operative RT the volume of the involved cervix reduced 1.3 times, after CRT – 3 times.

Conclusion: The use of ultrasonography before and after the end of pre-operative antitumor therapy allows objective assessment of the uterine cervix response to the treatment and is an easy and reliable marker of the tumor regression.

Key words: ultrasonography, uterine cervix cancer, volume of the involved cervix.

Мета роботи: Вивчення динаміки об'єму ураженої пухлиною шийки матки під впливом дії передопераційної хемопроменевої терапії (ХПТ) порівняно з променевою терапією (ПТ) у хворих на рак шийки матки (РШМ) за даними УЗД.

Матеріали і методи: Проведено ретроспективний аналіз результатів УЗД, виконаного на УЗ-апараті Acuson, у 39 хворих на РШМ зі стадією IB – IIA, IIIB (T1b–2aN0–1M0) на етапах лікування в клініці ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ за період з 2006 по 2008 рр.

Результати: Середні значення початкового рівня об'єму шийки матки, ураженої пухлиною, чітко корелюють зі стадією РШМ — максимальний об'єм спостерігали при T2aN0M0 стадії захворювання — 105,0 проти 66,4 см³ при T1bN0M0 стадії. Після проведення передопераційного курсу ПТ відзначено зниження середнього об'єму ураженої пухлиною шийки матки в 1,3 разу, після передопераційного курсу ХПТ — у 3 рази.

Висновки: Використання УЗД до і після закінчення передопераційного етапу антибластомної терапії дозволяє об'єктивно оцінити відповідь пухлини шийки матки на проведенне лікування і є простим та надійним маркером регресії пухлини.

Ключові слова: ультразвукові дослідження, рак шийки матки, об'єм шийки матки, ураженої пухлиною.

Проблема раку шийки матки (РШМ) — одна з найскладніших у онкогінекології. За даними канцер-реєстру України, рівень захворюваності на РШМ залишається високим. У 2007 році він склав 20,1 на 100 000 жіночого населення, показник смертності — 8,8 на 100 000, тоді як світовий показник був 14,4 та 5,6 на 100 000 жіночого населення відповідно [1, 2]. Висока захворюваність і смертність від РШМ диктують необхідність подальшого удосконалення методів лікування, і, зокрема,

комбінованого, одного з основних при даній патології.

Прагнення до поліпшення віддалених результатів хірургічного лікування хворих на РШМ IB-IIA привело до ідеї перед- та післяопераційного опромінювання, як дистанційного так і контактного [3]. Було встановлено, що за наявності прогностичних факторів середнього (наявність ракових емболів у кровоносних та лімфатичних судинах, розмір первинної пухлини понад 2 см, глибока стромальна інвазія) та ви-

сокого ризику (наявність позитивних тазових лімфатичних вузлів, параметріальна інфільтрація та позитивні краї резекції пухлини) для РШМ свідчать про необхідність застосування радіо- [4, 5] або хеморадіотерапії [6, 7].

Передопераційне опромінювання дозволяє зменшити розміри пухлини, відмежувати її від навколишніх нормальних тканин, що підвищує резектабельність новоутвору, створює можливість абластичного оперативного втручання [8, 9], яке знижує дисемінацію пухлинних клітин, а також зменшує частість локорегіонарного рецидивування і віддаленого метастазування [10–12].

Поєднане застосування променевої терапії (ПТ) та хемотерапії при лікуванні хворих на РШМ посилює променеве ушкодження пухлинних клітин внаслідок порушення механізмів репарації порушеної ДНК, що сприяє підвищенню безпосереднього об'єктивного ефекту [13–17].

Однією з найважливіших проблем у лікуванні раку є розробка методу швидкої і об'єктивної оцінки реакції пухлини на лікування, що проводиться. Надійний і простий маркер регресії повинен мати велику клінічну значущість. Невідповідне лікування може призводити до прискореного зростання пухлини і розвитку резистентності до виконуваної терапії. Для об'єктивної оцінки ступеня регресії пухлини після застосування антибластомного лікування було запропоновано вимірювати первинний пухлинний осередок під час і після певного етапу лікування. Візуальної оцінки пухлини недостатньо, оскільки нерідко вона має ендofітний характер зростання і параметріальне поширення. Тому було запропоновано проводити вимірювання за допомогою УЗД, МРТ або КТ.

У літературі зустрічаються окремі повідомлення, присвячені цьому питанню. Так, С.Б. Баранов, К.Д. Гусейнов проводили оцінку передопераційної хемопроменевої і променевої дії хворим на РШМ стадій ІВ–ІІВ, ІІВ за допомогою УЗД в динаміці. Початковий розмір первинної пухлини склав 17,64 і 18,31 см² відповідно у хворих, яким проводили хемопроменеве і променеве лікування. Після завершення цього етапу терапії показники склали 8,56 і 15,29 см² відповідно. Причому, ці дані, отримані при УЗД, відрізняються від та-

ких при візуальній оцінці пухлини: 14,32 і 16,60 см² та 7,27 і 14,49 см² відповідно [17].

Хворим на РШМ стадій ІВ–ІІІА (81 особі) Н. Nam et al. проводили МРТ-дослідження з метою оцінки ефективності променевої (43 хворі) або хемопроменевої (38 хворих) терапії на етапах лікування. Хемопроменеве лікування проводили з використанням фторурацилу і цисплатину. Початковий об'єм пухлини в середньому склав 45 (33–57) і 65 (50–81) см³ відповідно групам хворих. Часткову регресію пухлини (< 75 %) було зафіксовано у 52,2 і 50,0 % хворих. Після закінчення лікування об'єм пухлини в середньому склав 5 (0–10) і 3 (0–8) см³ відповідно [18].

За даними Natano et al., у хворих на РШМ, у яких після опромінення в дозі 30 Гр спостерігалася регресія пухлини у вигляді її зменшення до 30 %, відмічено хороший локальний контроль [18].

За даними Maug et al., у 20 % хворих на РШМ, у яких після опромінення в дозі 45–50 Гр при МРТ спостерігалася регресія новоутвору, виявлено резидуальну пухлину; частість місцевих рецидивів у термін спостереження 5 років складала 16 %. Безрецидивна виживаність цих хворих досягла 63 % порівняно з 20 % у тих, у кого мав місце менший регрес пухлини. У хворих на РШМ, у яких після опромінення в дозі 36–45 Гр частість регресії складала ≥ 75 %, у 100 % випадків не було виявлено місцевого рецидивування, порівняно з 72,4 % у тих, у кого був повільніший регрес пухлини, а безрецидивна виживаність складала 83,6 і 43,8 % відповідно. Науковці дійшли висновку, що для оцінки результатів лікування ступінь регресії пухлини є більш важливою інформацією, ніж об'єм пухлини на різних етапах лікування [19].

Дифузійне МРТ-дослідження, чутливе до мікроскопічних рухів молекул води, що дозволяє неінвазивно давати характеристику біологічним тканинам, ґрунтуючись на їх властивостях дифузії рідини, проводили Vanessa N. Harty et al. За найбільшим зрізом, уникаючи ділянки некрозу пухлини, вони визначали ступінь дифузії та сагітальний і поперечний розміри новоутвору до лікування, через 2 тижні після його початку та після завершення. У їх дослідження було включено 20 хворих на РШМ зі

стадією ІВ–ІVВ, що отримували поєднане променеве лікування з щотижневим введенням дисплатини. Початковий розмір пухлини варіював від 6,3 до 46,2 см³, коефіцієнт дифузії — від 0,95 до 1,6, що корелювало з клінічними даними. Клінічно і при МРТ регрес пухлини відмічений до 90 і 86 % відповідно. Проте, ці показники в більшості випадків не збігалися — при МРТ відзначено менший регрес, ніж клінічно [20].

Метою нашої роботи стало вивчення динаміки об'єму ураженої пухлиною шийки матки під впливом дії передопераційної хемопроменевої терапії порівняно з ПТ у хворих на РШМ за даними УЗД.

Методика дослідження

Нами проведено ретроспективний аналіз результатів УЗД, виконаного на УЗ-апараті Acuson, у 39 хворих на РШМ зі стадією ІВ – ІА, ІІВ (Т1b-2aN0-1M0), що проходили лікування в клініці ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ за період з 2006 по 2008 рр.

Дане дослідження проводили перед початком лікування і після закінчення передопераційного курсу хемопроменевої терапії або ПТ.

Залежно від виду терапії всіх хворих було розподілено на 3 групи: 1-шу склали 12 осіб, комбіноване лікування яких починалося з хірургічного етапу, до 2-ї увійшли 12 пацієнтів, лікування яких починали з передопераційного курсу ПТ, хворі 3-ї групи — 15 осіб отримали передопераційний курс хемопроменевої терапії.

Оперативне лікування виконано в обсязі операції Вертгейма.

Дистанційне опромінення хворих проводили на апараті РОКУС-АМ, разова осередкова доза (РОД) 2 Гр, сумарна осередкова доза (СОД) 20–30 Гр; внутріпорожнинне — на апараті АГАТ-В. РОД т.А/В — 5/1,25 Гр, СОД т.А/В — 10–20/2,5–5,0 Гр. Сумарна осередкова доза передопераційного опромінювання на т.А складала 30–45 Гр.

При проведенні хемопроменевого лікування застосовували радіомодифікацію фторпіримідинами (кселода, фторафур). Всі хворі отримали післяопераційний курс ПТ, СОД складала до 50 Гр з урахуванням передопераційного курсу.

Статистичну обробку матеріалу проведено за допомогою пакета програм Statistica 6,0.

Результати та їх обговорення

Одним з непрямих показників поширеності пухлинного ураження є оцінка первинного об'єму шийки матки, враженої пухлиною. У хворих з однаковою стадією і категорією Т об'єми первинного пухлинного осередку можуть суттєво різнитися. Застосування УЗД дозволяє оцінювати об'єм шийки матки об'єктивно і з високою точністю (табл. 1).

Наведені в табл. 1 дані свідчать про те, що середні значення початкового рівня об'єму шийки матки, ураженої пухлиною, чітко корелюють зі стадією РШМ: при Т2aN0M0 стадії вони були в 1,4 разу вищі, ніж при Т1bN0M0 ($p = 0,005$) і становили $69,9 \pm 22,3$ проти $50,2 \pm 9,1$ см³. Максимальний об'єм спостерігали при Т2aN0M0 стадії захворювання — 105,0 проти 66,4 см³ при Т1bN0M0 стадії. Показники, що вивчаються, дещо нижче при Т1–2aN1M0 стадії: $66,5 \pm 13,9$ см³ — середнє значення і 84,7 см³ — максимальне. Це зумовлене тим, що метастатичне ураження лімфатичних вузлів спостерігається як при ІІ, так і при І стадії пухлинного процесу, при якій об'єм шийки матки, ураженої пухлиною, відповідно менший.

Проаналізуємо показники початкового рівня об'єму шийки матки, ураженої пухлиною, у хворих на РШМ груп, що досліджуються (табл. 2).

Як видно з даних, наведених у табл. 2, середній об'єм ураженої пухлиною шийки матки в 1-й групі становив $45,8 \pm 2,3$ см³. Слід зазначити, що в групі не було різких відмінностей між величинами об'єму шийки матки: мінімальний становив 42,6 см³, максимальний — 49,1 см³.

У 2-й групі цей показник був в 1,2 разу вищим — відповідно $56,3 \pm 6,3$ см³. При цьому

Таблиця 1

Показники початкового рівня об'єму ураженої пухлиною шийки матки у хворих на РШМ залежно від стадії процесу, см³

The indices of the initial volume of the involved cervix in patients with UCC depending on the process stage, cm³

Стадія пухлинного процесу	Кількість хворих, n = 39	Статистичний показник, см ³					
		середній об'єм пухлини	медіана	значення		стандартні	
				Min	Max	відхилення	похибка
T1bN0M0	15	50,2	49,0	40,5	66,4	9,1	2,3
T2aN0M0	12	69,9	62,8	43,3	105,0	22,3	6,5
T1-2aN1M0	12	66,5	63,7	46,6	84,7	13,9	4,0

Показники початкового рівня об'єму ураженої пухлиною шийки матки у хворих на РШМ залежно від груп, що вивчаються

The indices of the initial volume of the involved cervix in patients with UCC depending on the investigated groups

Хворі		Статистичний показник, см ³					
група	n = 39	середній об'єм пухлини	медіана	значення		стандартні	
				Min	Max	відхилення	похибка
1	12	45,8	45,0	42,6	49,1	2,3	0,7
2	12	56,3	56,9	47,9	65,3	6,3	1,8
3	15	70,5	66,4	40,5	105,0	21,6	5,6

максимальний об'єм шийки матки дорівнював 65,3 проти 49,1 см³ — у 1-й групі.

У хворих 3-ї групи найвищим середнє значення об'єму ураженої пухлиною шийки матки було 70,5 см³, що в 1,5 разу більше, ніж у 1-й групі і в 1,3 разу — ніж у 2-й групі.

У хворих 3-ї групи спостерігалися найбільші індивідуальні коливання значень показника об'єму ураженої пухлиною шийки матки від мінімального значення серед досліджуваних хворих всіх 3 груп (40,5 см³) до найвищих значень — 103,7 і 105,0 см³, які відзначалися у хворих із стадією T2aN0M0 і в 2,1 разу перевищували аналогічний показник 1-ї і в 1,6 разу — показник 2-ї групи.

Отримані дані свідчать, що відмінності у вихідних значеннях показника об'єму ураженої пухлиною шийки матки пов'язані з переважанням в 2-й і 3-й групах хворих з T2a стадією захворювання.

Після проведення передопераційного курсу ПТ відмічено зниження середнього об'єму ураженої пухлиною шийки матки (табл. 3).

Так, даний показник знижувався в 1,3 разу — $56,3 \pm 6,3$ см³ порівняно з початковим $44,4 \pm 5,7$ см³ ($p = 0,0001$). Аналогічна закономірність спостерігалася при вивченні динаміки як мінімального, так і максимального значень об'єму ураженої пухлиною шийки матки, які також знизилися в 1,3 разу: (47,9 і 36,6) і (65,3 і 50,2) см³ відповідно.

У хворих 3-ї групи після передопераційної ХПТ середній об'єм ураженої пухлиною шийки матки знижувався ще більшою мірою (табл. 4).

Порівняння значень даного показника виявило його вірогідне зниження в 3 рази: $70,5 \pm 21,6$ см³ — до початку лікування і $23,4 \pm 4,4$ см³ — після закінчення ХПТ ($p = 0,0001$). При цьому мінімальне значення

Таблиця 3

Показники динаміки змін середнього об'єму ураженої пухлиною шийки матки в процесі передопераційної ПТ
The changes in mean volume of the involved cervix during pre-operative radiation therapy

n = 12	Статистичний показник, см ³					
	середній об'єм пухлини	медіана	значення		стандартні	
			Min	Max	відхилення	похибка
До лікування	56,3	56,9	47,9	65,3	6,3	1,8
Після лікування	44,4	46,5	36,6	50,2	5,7	1,7

Таблиця 4

Статистичні показники динаміки змін середнього об'єму ураженої пухлиною шийки матки в процесі передопераційної ХПТ
Statistical parameters of changes in the mean volume of the involved cervix during pre-operative chemoradiation therapy

Етап обстеження, n = 15	Статистичний показник, см ³					
	середній об'єм пухлини	медіана	значення		стандартні	
			Min	Max	відхилення	похибка
До лікування	70,5	66,4	40,5	105,0	21,6	5,6
Після лікування	23,4	22,2	18,0	28,7	4,4	1,1

об'єму ураженої пухлиною шийки матки знизалося в 2,3 разу (40,5 проти 18,0 см³), а максимальне — в 3,7 разу (105,0 проти 28,7 см³).

Порівнюючи значення середнього об'єму пухлинно зміненої шийки матки після закінчення передопераційного курсу ПТ з ХПТ необхідно відзначити таке. Незважаючи на те, що даний показник у 2-й групі хворих початково був нижчим у 1,3 разу порівняно з 3-ю групою, після закінчення передопераційної ПТ він склав 44,4 проти 23,4 см³ відповідно, що в 1,9 разу вище порівняно з хворими, що отримували передопераційну ХПТ. Більше того, різкі коливання значень даного показника в 3-й групі (min — 40,5; max — 105,0 см³) нівелювалися після проведення передопераційної ХПТ, склавши 18,0 — min, 28,7 — max, що в 1,8 разу нижче за максимальне значення даного показника у хворих, що отримували передопераційну ПТ (50,2 см³).

ВИСНОВКИ

1. Використання УЗД до та після закінчення передопераційного етапу антибластомної терапії дозволяє об'єктивно оцінити відповідь пухлини шийки матки на проведені лікування, що є простим та надійним маркером регресії пухлини.

2. Проведений аналіз динаміки середнього об'єму ураженої пухлиною шийки матки в процесі передопераційного опромінення показав, що використання ХПТ вірогідно знижує цей показник у 3 рази, тоді як ПТ — тільки в 1,3.

3. Незважаючи на відмінності початкових значень показника, що вивчається, у зв'язку з більшим об'ємом пухлинного ураження у 3-й групі пацієнток, застосування передопераційної ХПТ дозволило нівелювати цю різницю і домогтися значного зменшення об'єму шийки матки і, відповідно, пухлинного ураження.

Висловлюю глибоку вдячність лікарю ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ О.Г. Кондратьєвій за надану практичну і консультативну допомогу при виконанні ультразвукових досліджень хворих на РШМ.

Література

1. Рак в Україні 2007–2008. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби: Бюлетень Національного канцер-реєстру. — К., 2008. — №9. — 41 с.
2. Воробйова Л.І., Жилка Н.Я. // Здор. женщ. — 2008. — Ч. 2, № 3. — С. 7.
3. Семикоз Н.Г., Думанський Ю.В., Купрієнко М.В. та ін. // УРЖ. — 2004. — Т. XII, вип. 2. — С. 201–202.
4. Plante M., Renaud M.C., Roy M. // Gynecol Oncol. — 2005. — Vol. 99. — P.143–146.
5. Buekers N., Kao Ming-Shian, Phillips N., Xynos F. // Ibid. — 2007. — Vol.104. — P. 665–669.
6. Peters W.A., Liu P.Y., Barrett R. et al. // J. Clin. Oncol. — 2000. — Vol. 18. — P. 1606–1613.
7. Candelaria M., Cetina L., Garcia-Arias A. et al. // World. J. Surg. Oncol. — 2006. — Vol. 4. — P. 77.
8. Павлова Т.Д. и др. Онкогинекология: учеб. пособие для врачей онкогинекологов и акушеров-гинекологов — Харьков, 2006. — С. 37–142.
9. Bader A., Petru E., Winter R. // Gyn. Oncol. — 2007. — Vol. 105. — P. 269–272.
10. Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. — СПб: Фолиант. — 2002. — С. 284–294.
11. Давыдов М.И., Летагин В.П., Кузнецов В.В. Опухоли женской репродуктивной системы — М.: МИА, 2007. — Гл. 17. — С. 196–228.
12. Максимов С.Я., Гусейнов К.Д. // Практик. онкол. — 2002. — Т. 3, №3. — С. 200–210.
13. Ермакова Н.А. // Там же. — 2002. — Т. 3, №3. — С. 211–219.
14. Тюляндин С.А. Химиолучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки // Матер. VI Рос. онкол. конгр. (Москва, 25–27 нояб. 2003 г.) — М.: Изд. группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2003. — С. 11–114.
15. Демидова Л.В. Радиомодификация в сочетанной лучевой терапии рака шейки матки с использованием нетрадиционных режимов фракционирования и лекарственных препаратов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2006. — С. 36.
16. Болтенко А.И. // Вест. ФГУ «РНЦРР Росмедтехнологий» РФ. — 2006. — №8. — С. 57–63.
17. Баранов С.Б., Гусейнов К.Д. // Вопр. онкол. — 2003. — № 5. — С. 612–614.
18. Nam Heerim, Park Won, Huh Seung Jae et al. // Gynecol. Oncol. — 2007. — Vol. 107. — P. 320–325.
19. Mayr N.A., Taoka T., Yuh W.T. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2002. — Vol. 52. — P. 14–22.
20. Harry Vanessa N., Semple Scott I., Gilbert Fiona J. et al. // Gynecol. Oncol. — 2008. — Vol. 111. — P. 213–220.

Надходження до редакції 29.04.2009.

Прийнято 18.05.2009.

Адреса для листування:

Сухін Владислав Сергійович,
ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ,
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна