

А.Є. Крижанівська, Е.О. Кіндратів, І.О. Михайлюк

## Патоморфоз раку шийки матки ІІВ стадії при передопераційній променевої терапії

Івано-Франківський національний медичний університет

**Ключові слова:** рак шийки матки, променева терапія, патоморфоз.

З метою вивчення лікувального променевого патоморфозу виконали морфологічне дослідження 53 випадків раку шийки матки ІІВ стадії при застосуванні передопераційної променевої терапії. Ступінь вираженості лікувального патоморфозу паренхіматозно-стромальних компонентів оцінювали за шкалою Г.А. Лавнікової (1976). Аналіз лікувального патоморфозу засвідчив, що пошкодження І ступеня фіксували у 2 випадках (3,7%), ІІ – у 20 (37,7%), ІІІ – у 11 (20,8%), ІV – у 20 (37,7%). Індекс пошкодження становить 56,7%. Висока частота (96,2%) розвитку променевого патоморфозу підтверджує радіочутливість раку шийки матки ІІВ стадії. Застосування передопераційної променевої терапії зумовлює девіталізацію пухлинної паренхіми переважно в поверхневих зонах і має вогнищевий характер. Розвиток патоморфозу не залежить від форми росту пухлини, натомість гістологічний варіант плоскоклітинного раку, зокрема незроговілий (77,4%), може бути показанням до передопераційної променевої терапії. Отримані результати оцінки променевого патоморфозу дозволяють спланувати подальшу тактику ведення пацієнток із застосуванням додаткових методів лікування.

### Патоморфоз рака шейки матки ІІВ стадии при предоперационной лучевой терапии

А.Е. Крыжанивская, Э.А. Киндратив, И.А. Михайлюк

С целью изучения лечебного лучевого патоморфоза проведено морфологическое исследование 53 случаев рака шейки матки ІІВ стадии при использовании предоперационной лучевой терапии. Степень выраженности лечебного патоморфоза паренхиматозно-стромальных компонентов оценивали по шкале Г.А. Лавниковой (1976). Анализ лечебного патоморфоза показал, что повреждения І степени фиксировали в 2 случаях (3,7%), ІІ – в 20 (37,7%), ІІІ – в 11 (20,8%), ІV – в 20 (37,7%). Индекс повреждения составляет 56,7%. Высокая частота (96,2%) развития лучевого патоморфоза подтверждает радиочувствительность рака шейки матки ІІВ стадии. Применение предоперационной лучевой терапии приводит к девитализации опухолевой паренхимы преимущественно в поверхностных зонах и имеет очаговый характер. Развитие патоморфоза не зависит от формы роста опухоли, вместе с тем гистологический вариант плоскоклеточного рака, а именно нероговеющий (77,4%), может быть показанием к предоперационной лучевой терапии. Полученные результаты оценки лучевого патоморфоза позволяют спланировать дальнейшую тактику ведения пациенток с применением дополнительных методов лечения.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, лучевая терапия, патоморфоз.

**Патология.** – 2013. – №2 (28). – С. 36–39

### Pathomorphosis of stage ІІВ cervical cancer in preoperative radiation therapy

А.Е. Kryzhanivska, Е.О. Kindrativ, І.О. Mykhailiuk

With the purpose of study of medical radiation pathomorphosis morphological research of 53 cases of stage ІІВ cervical cancer was conducted during the application of preoperative radiation therapy. The degree of expression of medical pathomorphosis of parenchymal-stromal components was assessed on the scale of G.A. Lavnikova (1976). The analysis of medical pathomorphosis has shown that І degree lesion was fixed in 2 cases (3,7%), ІІ – in 20 (37,7%), ІІІ – in 11 (20,8%), ІV – in 20 (37,7%). The index of damage is 56,7%. High frequency (96,2%) of radiation pathomorphosis development confirms the radiosensitivity of stage ІІВ cervical cancer. Application of preoperative radiation therapy determines the devitalisation of tumour parenchyma mainly in superficial areas and has the focal character. Development of pathomorphosis does not depend on the form of tumour growth, but histological variant of squamous cell carcinoma, namely non-keratinizing (77,4%) can be an indication for preoperative radiation therapy. The obtained results of radiation pathomorphosis assessment allow planning the subsequent tactics of management of patients with the application of additional methods of treatment.

**Key words:** cervical cancer, radial therapy, pathomorphosis.

**Pathologia.** 2013; №2 (28): 36–39

У структурі загальної онкологічної захворюваності в Україні рак шийки матки (РШМ) посідає сьоме місце серед усіх злоякісних пухлин і друге місце серед онкогінекологічної патології після раку тіла матки. Встановлено, що найбільшу частину хворих становлять жінки з І (35,9%) і ІІ стадією хвороби (40,3%), значно менше хворих на ІІІ (16,9%) і ІV (5%) стадії [4].

Найскладнішою є діагностика РШМ ІІВ–ІІІ стадій. Згідно з клінічною класифікацією FIGO, критерієм РШМ ІІВ стадії є інфільтрація параметрів, що не досягає стінок тазу [8]. У лікуванні хворих на РШМ основна роль належить хірургічному методу і променевої терапії (ПТ).

Вибір методу лікування хворих на РШМ ІІВ стадії є предметом багаторічних дискусій між онкогінекологами, променевими терапевтами і хірургами [7,10].

Лікувальні можливості ПТ при місцево поширеному РШМ обмежені розмірами пухлини. Встановлено, що ефективність лікування залежить від розмірів пухлини. При об'ємі ураження більше 15 см<sup>3</sup> результати п'ятирічної виживаності становлять менше 50%, при об'ємі в межах 1 см<sup>3</sup> – більше 80% [7,9]. При гістологічному дослідженні видаленої пухлини після передопераційного опромінення є можливість оцінити ступінь променевого патоморфозу і чутливості пухлини до ПТ,

що поряд з іншими факторами можна використовувати для визначення прогнозу і необхідності додаткового післяопераційного лікування [5,6].

Вивчення факторів, що зумовлюють здатність пухлини реагувати на терапевтичні впливи, є важливим етапом у виборі індивідуальної тактики лікування [1].

**Мета роботи**

Вивчення лікувального патоморфозу раку шийки матки ІІВ стадії при застосуванні передопераційної променевої терапії.

**Матеріали і методи дослідження**

Для морфологічного дослідження використовували операційний матеріал шийки матки ІІВ стадії та регіонарних лімфатичних вузлів. Забір шматочків РШМ проводили з поверхневої, центральної та глибокої зон пухлини. Матеріал фіксували в 10% нейтральному формаліні. Після цього обробку матеріалу здійснено за загальноприйнятою методикою: зневоднення в серії спиртів зростаючої концентрації, просвітлення у ксилолі та заливка матеріалу у парафінові блоки. З кожного парафінового блоку робили серійні зрізи 5–6 мкм завтовшки. Гістологічні зрізи забарвлювали гематоксилином та еозином, трихромом за Массоном, за ван Гізоном та ОЧГ за Д.Д. Зербіно, в модифікації Лукасевич.

Гістологічні препарати вивчали шляхом світлової мікроскопії (мікроскоп Аxiostar+ фірми Carl Zeiss). Ступінь вираженості лікувального патоморфозу паренхіматозно-стромальних компонентів оцінювали за шкалою Г.А. Лавнікової (1976) [3]: І ст. – співвідношення між паренхімою та стромою не порушено, наявні дистрофічні зміни в пухлинних клітинах; ІІ ст. – вогнищеve зникнення паренхіми за рахунок некрозу та склерозу, однак більша частина пухлини збережена; ІІІ ст. – більша частина пухлинної паренхіми некротизована та заміщена сполучною тканиною; ІV ст. – пухлинні клітини відсутні.

Об’ємний вміст пухлинної паренхіми без ознак пошкодження, стромального компонента та некрозу оцінювали у 20 випадкових полях зору, використовуючи морфометричну 25-вузлову сітку [2].

Для об’єктивної оцінки лікувального патоморфозу за

Г.А. Лавніковою використовували кількісний показник – індекс пошкодження (ІП), розрахований за формулою  $ІП = \frac{Пк - Пл}{Пк} \times 100$ , де Пк – середній об’єм життєздатної пухлинної паренхіми (без лікування); Пл – середній об’єм життєздатної пухлинної паренхіми (після лікування); ІП – індекс пошкодження у відсотках (від 100 до 0).

Отримані результати аналізували із застосуванням статистичних методів.

**Результати та їх обговорення**

Здійснено комплексне морфологічне дослідження операційного матеріалу шийки матки 53 хворих на РШМ, які отримали передопераційний курс дистанційної ПТ по 2 Гр до сумарної дози 30 Гр із потенціюванням цисплатином 40 мг/м<sup>2</sup> щотижня.

Для більшої частини новоутворень характерна екзофітна форма росту (37,7%), ендофітна і змішана становлять відповідно 32,1% і 30,2%. За локалізацією домінував рак цервікального каналу (33,9%), тотальний рак виявляли у 32,1%, рак передньої губи – у 13,2%, рак задньої губи – у 20,7%. Розподіл РШМ залежно від форми росту та локалізації наведено у таблиці 1. Домінуючою локалізацією є РШМ цервікального каналу, що становить 33,9% з ендофітною формою росту (22,6%), і тотальний рак (32,1%) з екзофітним ростом (18,8%).

При гістологічному дослідженні верифікований плоскоклітинний рак. 77,4% випадків становить плоскоклітинний незроговілий РШМ, у 22,6% зразках ідентифікували зроговілий плоскоклітинний рак. Розподіл РШМ за гістогенезом і формою росту наведено у таблиці 2.

Плоскоклітинний незроговілий РШМ найчастіше виявляли при тотальному ураженні шийки матки пухлиною (36,5%) (табл. 3). Плоскоклітинний зроговілий РШМ переважав (58,3%) при локалізації РШМ у цервікальному каналі.

З метою якісної оцінки променевого патоморфозу пухлини враховували стандартні морфологічні ознаки: зменшення об’єму паренхіми пухлини, розростання сполучної тканини з гіалінозом, дегенеративно-некротичні зміни, наявність макрофагів і гігантських багатоядерних клітин, проліферативна активність, запальна реакція, зміни судинної стінки, крововиливи.

Таблиця 1

**Розподіл РШМ залежно від форми росту та локалізації (абс., %±m)**

Локалізація РШМ	Форма росту						Всього	
	Екзофітна		Ендофітна		Змішана			
	абс.	%±m	абс.	%±m	абс.	%±m	абс.	%±m
Загалом	20	37,7±6,7	17	32,1±6,4	16	30,2±6,3	53	100,0
Тотальний	10	58,8±11,9	2	11,8±7,8	5	29,4±11,1	17	32,1±6,4
Передня губа	4	57,1±18,7	1	14,3±13,2	2	28,6±17,1	7	13,2±4,7
Задня губа	4	36,4±14,5	2	18,2±11,6	5	45,5±15,0	11	20,8±5,6
Цервікальний канал	2	11,1±7,4	12	66,7±11,1	4	22,2±9,8	18	33,9±6,5

Таблиця 2

**Розподіл РШМ за гістогенезом і формою росту (абс., %±m)**

Гістологічний тип РШМ	Загалом (n=53)		Форма росту					
			Екзофітна (n=20)		Ендофітна (n=17)		Змішана (n=16)	
	абс.	%±m	абс.	%±m	абс.	%±m	абс.	%±m
Плоскоклітинний незроговілий	41	77,4±5,7	17	41,5±7,7	11	26,8±6,9	13	31,7±7,3
Плоскоклітинний зроговілий	12	22,6±5,7	3	25,0±12,5	6	50,0±14,4	3	25,0±12,5

Таблиця 3

**Розподіл РШМ за гістогенезом та локалізацією (абс., %±m)**

Локалізація РШМ	Гістологічний тип РШМ			
	Плоскоклітинний незроговілий (n=41)		Плоскоклітинний зроговілий (n=12)	
	абс.	%±m	абс.	%±m
Тотальний	15	36,5±7,5	2	16,7±10,8
Передня губа	5	12,2±5,1	2	16,7±10,8
Задня губа	10	24,4±6,7	1	8,3±8,0
Цервікальний канал	11	26,8±6,9	7	58,3±14,2

Таблиця 4

**Променевий патоморфоз раку шийки матки (абс., %±m)**

Форма росту	Гістологічний тип РШМ	Ступінь патоморфозу							
		I n=2		II n=20		III n=11		IV n=20	
		абс.	%±m	абс.	%±m	абс.	%±m	абс.	%±m
Екзофітний	незрог.	0	0,0	5	25,0±9,7	5	45,5±15,0	7	35,0±10,7
	зрог.	0	0,0	2	10,0±6,7	1	9,1±8,7	0	0,0
Ендофітний	незрог.	0	0,0	3	15,0±8,0	3	27,3±13,4	5	25,0±9,7
	зрог.	0	0,0	3	15,0±8,0	1	9,1±8,7	2	10,0±6,7
Змішаний	незрог.	2	100,0	7	35,0±10,7	0	0,0	4	20,0±8,9
	зрог.	0	0,0	0	0,0	1	9,1±8,7	2	10,0±6,7

Динаміка пошкодження паренхіми є одним із мірило оцінки чутливості пухлини до терапевтичної дії опромінення. Незалежно від гістологічного варіанта та ступеня диференціації РШМ, у рамках досліджуваної групи встановлено перебудову гістоархітекτονіки пухлинної тканини. Визначено мозаїчність розподілу альтеративних змін від поверхневої дезорганізації до глибокого незворотного пошкодження.

Аналіз лікувального патоморфозу за Г.А. Лавніковою і співавт. (1979) засвідчив, що пошкодження I ступеня фіксували у 2 випадках (3,7%), II – у 20 (37,7%), III – у 11 (20,8%), IV – у 20 (37,7%) (табл. 4).

При I ст. променевого патоморфозу структура плоскоклітинного раку збережена, але визначено поліморфізм онкоцитів, зумовлений дегенеративними змінами (рис. 1).

Променевий патоморфоз II ст. характеризувався ознаками дисконлексації пухлинної тканини, появою вогнищ некрозу та незначними ділянками розростання грануляційної та сполучної тканини. На тлі різко вираженої дегенерації пухлинних елементів визначено пригнічення мітотичної активності та появу променевих гігантських клітин (рис. 2).

При III ст. на тлі вираженого фіброзу та гіалінозу

строми виявлено окремі пухлинні комплекси, представлені хаотично розміщеними поодинокі або невеликими групами раковими клітинами. Фігури мітозу поодинокі.

У зразках, де виявляються обширні поля некрозів, розростання грануляційної та сполучної тканини з набряком і запальною лімфолейкоцитарною інфільтрацією, дрібними петрифікатами, визначали IV ст. лікувального променевого патоморфозу.

Використання передопераційної променевої терапії зумовлює вірогідну девіталізацію пухлинної паренхіми (табл. 5). При цьому індекс пошкодження становить 56,7%.

Показники пошкодження схожі незалежно від форми росту пухлини. Щодо гістотипу плоскоклітинного раку шийки матки, то найбільш «чутливими» до застосування передопераційної променевої терапії є незроговілий варіант карциноми (77,4%). При цьому визначено патоморфоз II, III і IV ступенів.

Після застосування передопераційної променевої терапії при морфологічному дослідженні регіонарних лімфатичних вузлів метастази виявлені у 8 пацієнток. При цьому у чотирьох (50,0%) встановлений II ступінь патоморфозу, у двох випадках – патоморфоз III ступеня й по одному випадку – патоморфоз I і IV ступенів (12,5%).

Таблиця 5

**Морфометричні зміни в тканині РШМ при передопераційній променевій терапії (%±m)**

Групи дослідження	Пухлинна паренхіма, %	Строма, %	Некроз, %
До лікування	52,65±3,17	18,3±1,9	6,53±1,4
ППТ	22,8±2,63*	25,47±1,52*	18,5±2,43*

Примітка: \* – коефіцієнт вірогідності випадкових міжгрупових розбіжностей p<0,05.

### Висновки

Висока частота (96,2%) розвитку променевого патоморфозу підтверджує радіочутливість раку шийки матки ІВ стадії.

Застосування передопераційної променевої терапії зумовлює девіталізацію пухлинної паренхіми переважно в поверхневих зонах і має вогнищевий характер.

Розвиток патоморфозу не залежить від форми росту пухлини, натомість гістологічний варіант плоскоклітинного раку, зокрема незроговілий (77,4%), може бути показанням до передопераційної променевої терапії.

Отримані результати оцінки променевого патоморфозу раку шийки матки ІВ стадії дозволяють спланувати подальшу тактику ведення пацієнок із застосуванням додаткових методів лікування.

### Список літератури

1. *Абраменко І.В.* Оценка параметров апоптоза в диагностике онкологических заболеваний, их прогнозе и оптимизации схем терапии / И.В. Абраменко, А.А. Фильченко // *Вопр. онкол.* – 2003. – Т. 49, №1. – С. 21–30.
2. *Галил-Оглы Г.А.* Терапевтический патоморфоз при различных видах предоперационной терапии рака шейки матки / Г.А. Галил-Оглы, Н.Л. Чазова, Л.А. Алипченко и др. // *Вестник РНЦПР Минздрава России.* – 2003. – №3. – С. 62–63.
3. *Лавникова Г.А.* Некоторые закономерности лучевого патоморфоза опухолей человека и их практическое использование // *Вестн. АМН СССР.* – 1976. – №6. – С. 13–19.
4. *Рак в Україні, 2009–2010* / З.П. Федоренко, А.В. Гайсенко, Л.О. Гулак та ін. // *Бюлетень Національного канцерреєстру.* – 2011. – №12. – С. 57–58.
5. *Семикоз Н.Г.* Променивий патоморфоз органів і тканин малого тазу при лікуванні раку тіла та шийки матки / Н.Г. Семикоз, В.Г. Шлопов – Д.: УкрНТЕК, 2000. – 146 с.
6. *Чазова Н.Л.* Морфологическая характеристика леченного рака шейки матки (изучение терапевтического патоморфоза) / Н.Л. Чазова, А.М. Берщанская // *Вестник РНЦПР Минздрава России.* – 2006. – №6. – С. 41–50.
7. *Hirakawa M.* Predictive factor of distant recurrence in locally advanced squamous cell carcinoma of the cervix treated with concurrent chemoradiotherapy / Hirakawa M., Nagai Y., Inamine M. et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2008. – Vol. 108 (1). – P. 126–129.
8. *Rose P.G.* Concurrent chemoradiation for locally advanced carcinoma of the cervix: where are we in 2006? / Rose PG // *Ann. Oncol.* – 2006. – Vol. 17 (Suppl. 10). – P. 224–229.
9. *Sehouli J.* A randomized phase III adjuvant study in high-risk cervical cancer: simultaneous radiochemotherapy with cisplatin (S-RC) versus systemic paclitaxel and carboplatin followed by percutaneous radiation (PC-R): a NOGGO-AGO Intergroup Study / Sehouli J, Runnebaum IB, Fotopoulou C. // *Ann Oncol.* – 2012. – Feb 21.
10. *Vale C.* Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials / Vale C., Tierney J., Stewart L. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 5802–5812.

### Відомості про авторів:

Крижанівська А.Є., к. мед. н., доцент каф. онкології ІФНМУ.

Кіндратів Е.О., к. мед. н., доцент каф. патоморфології та судової медицини ІФНМУ.

Михайлюк І.О., д. мед. н., професор каф. патоморфології та судової медицини ІФНМУ.

Надійшла в редакцію 13.08.2013 р.

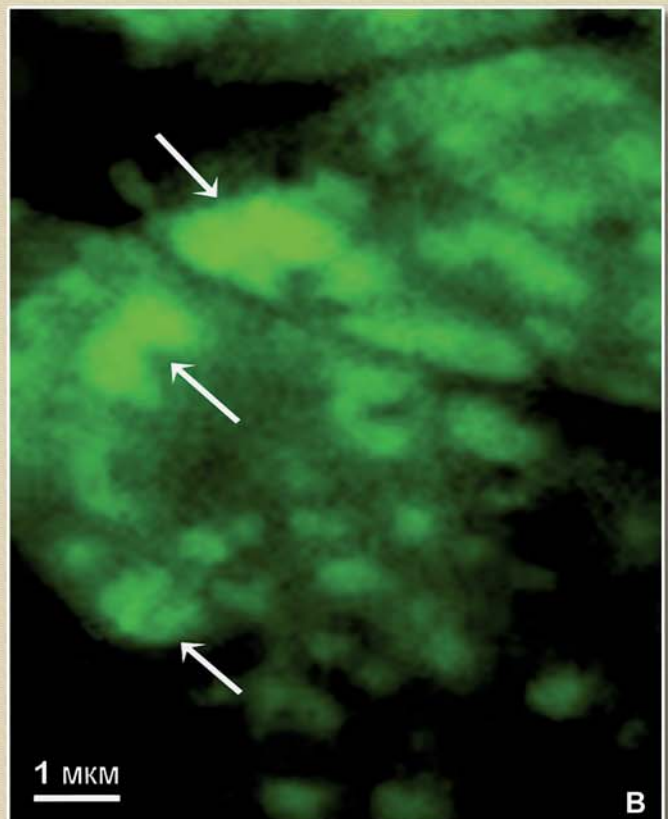
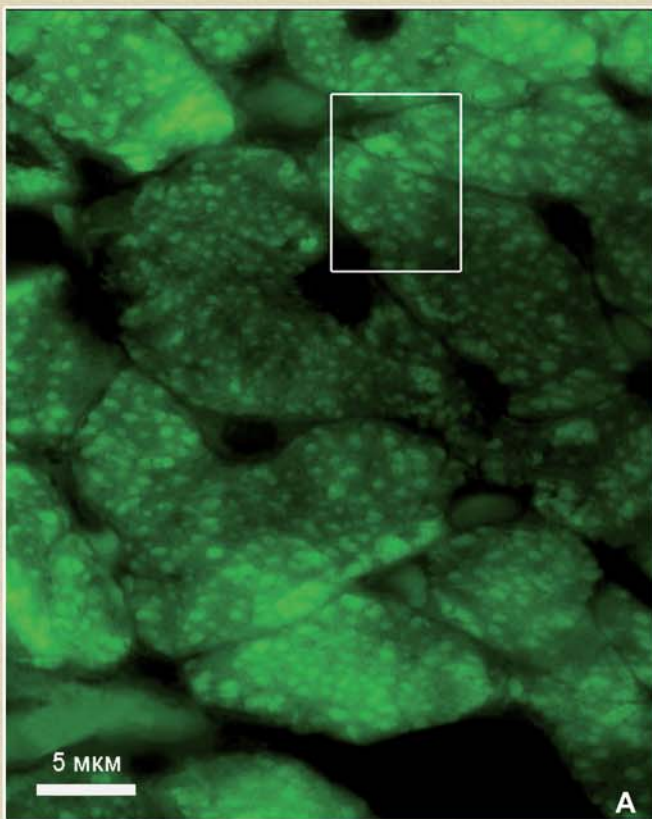


Рис. 2. Миокард крысы линии SHR. Реакция непрямої иммунофлуоресценції з м'язинними моноклональними антителами к тайтину (Абсам, США). Об'єктив с ув. 63х (А), збільшений фрагмент в рамці (В).

(Рис. 2 к статье М.Ю. Колесника «Особенности экспрессии регуляторного белка тайтина и коллагена I типа в миокарде спонтанно гипертензивных крыс с экспериментальным сахарным диабетом» с. 31–35)

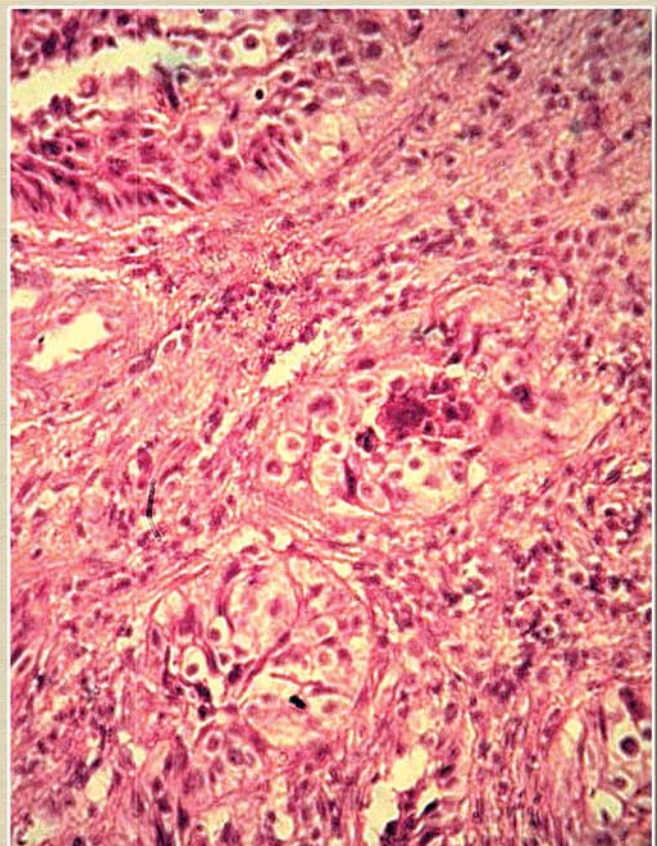
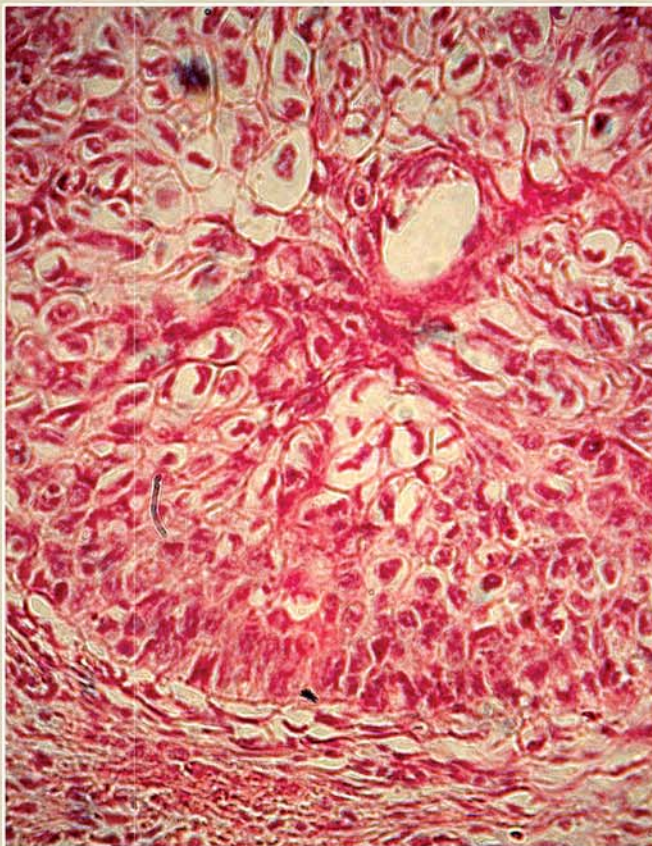


Рис. 1. Плоскоклетинний незроговілий рак шийки матки. Балонна дегенерація з каріопікнозом ракових клітин поверхневої зони. Стан після ППТ по 2 Гр до сумарної дози 30 Гр із потенціюванням цисплатином 40 мг/м<sup>2</sup> щотижня. Заб.: гематоксиліном та еозином. Зб.: ок. 10; об. 20.

Рис. 2. Плоскоклетинний незроговілий РШМ. Поодинокі променеві цитомегали. Стан після ППТ по 2 Гр до сумарної дози 30 Гр із потенціюванням цисплатином 40 мг/м<sup>2</sup> щотижня. Заб.: гематоксиліном та еозином. Зб.: ок. 10; об. 20.

(Рис. 1,2 до статті А.Є. Крижанівської, Е.О. Кіндратів, І.О. Михайлюка «Патоморфоз раку шийки матки ІІВ стадії при передопераційній променевої терапії» с. 36–39)