

Опыт химиоэмболизации маточных артерий при местнораспространенном раке шейки матки и оценка лечебного патоморфоза

ФГБУ «НМИЦАГиП им. В.И.Кулакова» Минздрава РФ
Отделение инновационной онкологии и гинекологии

Докладчик – к.м.н. Оводенко Д.Л.

Рак шейки матки: заболеваемость

| Год | N | Стадия, % | | | | Летальность на первом году, % |
|------|-------|-----------|------|------|-----|-------------------------------------|
| | | I | II | III | IV | |
| 2016 | 16423 | 35,0 | 30,6 | 23,5 | 9,3 | 14,6 |
| 2015 | 16439 | 33,1 | 30,8 | 25,2 | 9,4 | 15,2 |

Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году
под редакцией А.Д. КАПРИНА, В.В. СТАРИНСКОГО, Г.В.
ПЕТРОВОЙ

Рак шейки матки: стадирование

Early-Stage disease
локализованные
формы

Advanced disease
местнораспространен
ные формы

IA2, IB1, IIA1

IB2, IIA2

IIB

III, IVA



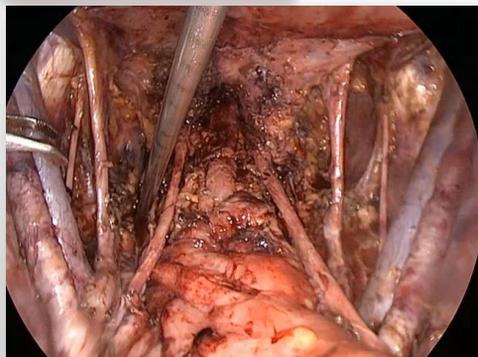
Рекомендации по лечению

IA2, IB1, IIA1

NCCN, ESMO,
RUSSCO
Операция (IA)
или лучевая
терапия

Расширенная экстирпация матки III типа
(C1-C2)

Возможно применение лапароскопического,
лапаротомного доступов



Рекомендации по лечению



5-летняя общая выживаемость

- Стадии IA2 – IB1 – 92%
- IB2 - 80%
- IB - 60-75%
- III - 30-55%

- Для всех стадий РШМ 72%

Неoadъювантная химиотерапия

- Неудовлетворительные результаты при использовании лучевой/химиолучевой терапии
- Сравнительно высокая частота отсроченных радиоиндуцированных опухолей
- Ограничения в применении радикального хирургического вмешательства при МРРШМ на первом этапе лечения



- В течение последних нескольких десятилетий исследуется эффективность неoadъювантной химиотерапии с последующей радикальной операцией у пациенток с МРРШМ

Неoadъювантная химиотерапия

- Уменьшение размеров опухоли и параметральных инфильтратов



- **Возможность включения радикального хирургического вмешательства в программу лечения пациенток**
- Снижение частоты применения лучевой терапии, количества постлучевых осложнений
- Сохранение резервов лучевой терапии при возникновении рецидивов заболевания

Неoadъювантная химиотерапия...

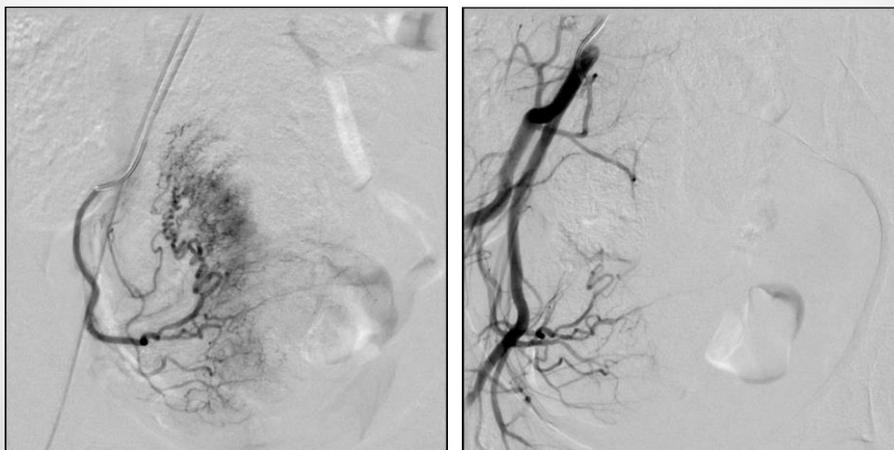
- ... с последующей радикальной гистерэктомией приводит к увеличению общей и безрецидивной выживаемости у пациенток с IB2 – IIIВ стадиями
- Достоверное снижение частоты метастатического поражения лимфоузлов и параметриев вне зависимости от стадии заболевания



Неoadъювантная химиотерапия

- Наилучшие результаты отмечены при использовании препаратов платины и паклитаксела
- Способы проведения:
 - в/в введение цитостатиков
 - в/а введение карбоплатина в сочетании с эмболизацией сосудов опухоли

В/а химиотерапия



Оценка эффективности

- Клиническое исследование
- УЗИ малого таза – определение объема опухоли шейки матки, степени и характера ее васкуляризации
- МРТ малого таза – определение объема опухоли
- Оценка производится в соответствии с критериями RECIST 1.1

RECIST 1.1

- Complete Response (CR): disappearance of all target lesions.
- Partial Response (PR): At least a 30% decrease in the sum of diameters of target lesions, taking as reference the baseline sum diameters.
- Progressive Disease (PD): At least a 20% increase in the sum of diameters of target lesions, taking as reference the smallest sum on study (this includes the baseline sum if that is the smallest on study). In addition to the relative increase of 20%, the sum must also demonstrate an absolute increase of at least 5 mm. (Note: the appearance of one or more new lesions is also considered progression).
- Stable Disease (SD): Neither sufficient shrinkage to qualify for PR nor sufficient increase to qualify for PD, taking as reference the smallest sum diameters while on study

Хирургия МРРШМ

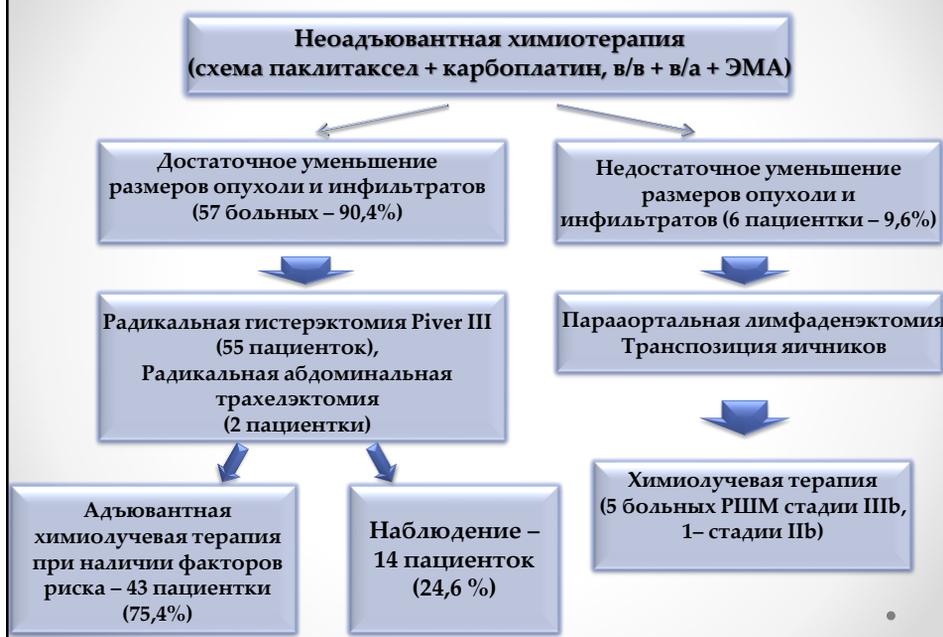
- После химиотерапии при местнораспространенном РШМ в ряде случаев создаются условия для выполнения радикальной операции
- Точное хирургическое стадирование процесса
- Сохранение яичников у пациенток репродуктивного возраста
- Уменьшение частоты применения лучевой терапии

Собственный опыт

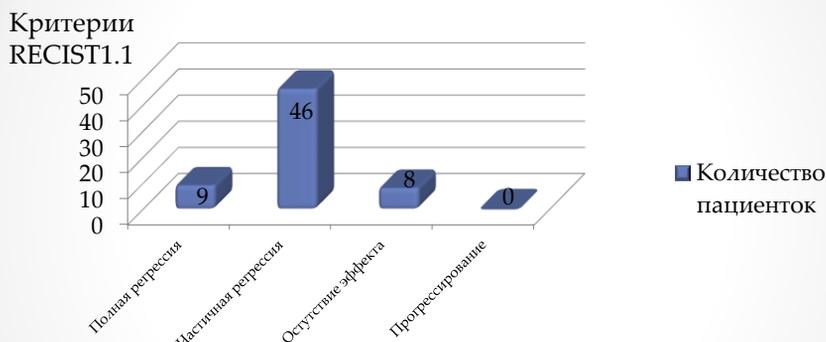
- С 2013 г. нами пролечено 108 больных раком шейки матки

| Местнораспространенный РШМ (n=66) | | | Начальные формы РШМ (n=42) | | |
|-----------------------------------|---------------|---------------|----------------------------|---------------|-------------|
| IB2 и ПА2 | IIb | IIIb | Ia2 | Ib1 | IIa1 |
| 18 (16,2%) | 35 (28,8%) | 13 (17,1%) | 11 (9,9%) | 27 (24,3%) | 4 (3,6%) |

Схема лечения при МРРШМ



Эффективность неоадьювантной химиотерапии



- Эффективность НАХТ – важный прогностический признак!

Результаты

- После неоадьювантной химиотерапии радикальное хирургическое лечение удалось произвести:

| | Ib2 | IIb | IIIb |
|-----------------------------------|-----------|------------|-----------|
| Прооперированных пациенток, n (%) | 18 (100%) | 31 (88,5%) | 8 (61,5%) |

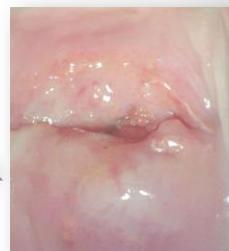
- 2 больным РШМ стадии Ib2 при полном ответе на неоадьювантную химиотерапию произведена радикальная абдоминальная лапароскопическая трахелэктомия, сроки наблюдения – 15 и 10 месяцев, рецидивов не выявлено

**Пациентка И., 31 года.
Рак шейки матки ст
IIA2**



До лечения

После химиотерапии



**Радикальное хирургическое лечение
выполняли в тех случаях, когда объем опухоли
к моменту операции не превышал 50 см³**

Хирургическое лечение

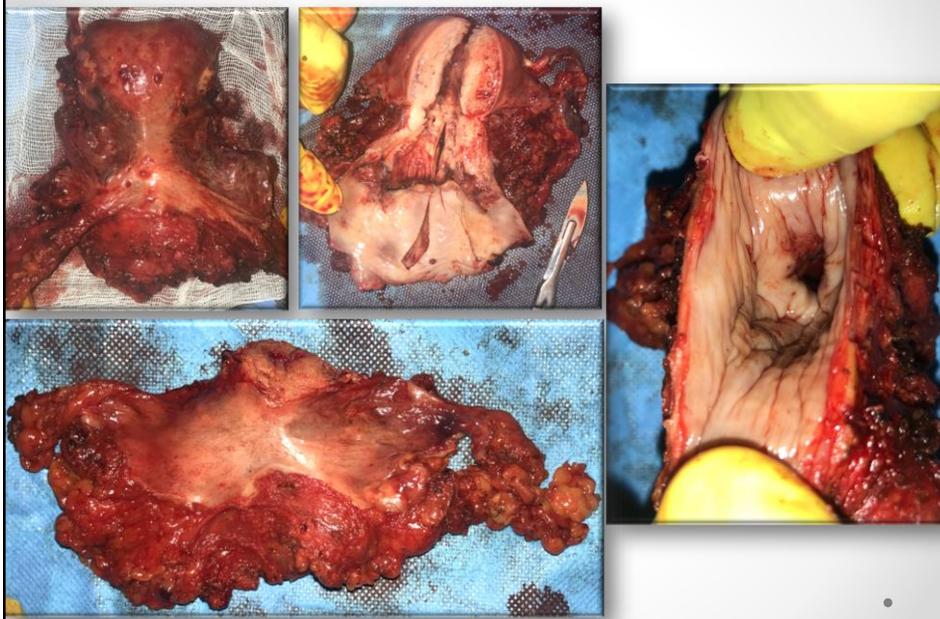
- Произведено 99 радикальных хирургических вмешательств у пациенток с инвазивным РШМ, в том числе 57 – после неоадьювантной химиотерапии
- Объем операции – расширенная экстирпация матки River III (C1-C2)
- Большинство операций (79,7%) выполнено с использованием лапароскопического доступа



Результаты

- У всех прооперированных пациенток достигнут показатель «R0»
- Лечебный патоморфоз 1-3 степени у всех пациенток
- Количество удаленных тазовых лимфоузлов: 16 – 24
- У 23 (40,4%) больных МРРШМ выявлены метастазы в тазовых лимфоузлах, в том числе в 1 случае (8,3%) – с прорастанием наружной подвздошной вены – удален лапароскопическим доступом

Макропрепараты



Макропрепараты



Результаты операций

| | МРРШМ | Начальные формы РШМ |
|---|------------|---------------------|
| Послеоперационный койко-день | 7,6±2,2 | 6,7±1,3 |
| Границы резекции R0, % | 100% | 100% |
| Количество удаленных тазовых лимфоузлов | 18,2±1,5 | 18,3±1,5 |
| Метастазы в тазовых лимфоузлах | 23 (40,4%) | 5 (11,9%) |
| Длина параметриев, см | 4,0±0,9 | 4,1±0,9 |
| Длина влагалищной «манжеты», см | 3,8±0,7 | 3,7±0,8 |
| Кровопотеря, мл | 228,9±60,3 | 201,9±44,1 |
| Длительность операции, мин | 284,0±29,3 | 266,8±29,4 |

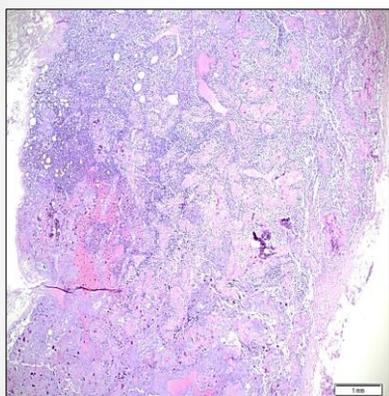
Оценка патоморфоза

- Производится преимущественно по классификации Е.Ф. Лушникова (разрабатывалась для оценки лучевого патоморфоза, не адаптирована для оценки изменений клеток плоскоклеточного рака)
- Мы используем систему, предложенную S. Bohm для оценки патоморфоза при раке яичников
- 3 степень - полный или почти полный (опухолевые клетки отсутствуют или определяются мелкие комплексы опухолевых клеток)
- 2 степень - неполный (архитектура опухоли существенно нарушена за счет фиброзной ткани и лимфоидной инфильтрации, сохраняются множественные очаги жизнеспособной опухолевой ткани)
- 1 степень - отсутствие патоморфоза (ответ достоверно не определяется) – воспалительные и десмопластические изменения стромы не отличимы от ткани опухоли до терапии)

СЛУЧАЙ № 1

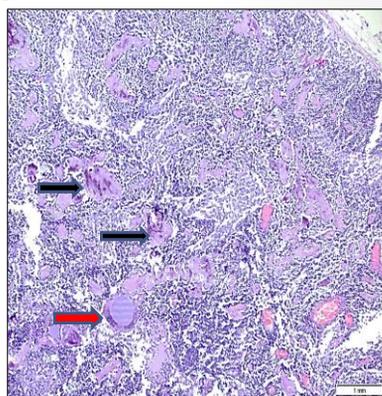
Пациентка Л., 54 лет. Операционный материал шейки матки

**ПОЛНЫЙ ЛЕЧЕБНЫЙ ПАТОМОРФОЗ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ШЕЙКИ
МАТКИ (pCR)**



ТАЗОВЫЙ ЛИМФАТИЧЕСКИЙ УЗЕЛ С
ОЧАГАМИ НЕКРОЗА, ФИБРОЗА И
МИКРОКАЛЬЦИНОЗА. ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК
НЕ ОБНАРУЖЕНО. ПОЛНЫЙ ЛЕЧЕБНЫЙ
ПАТОМОРФОЗ ??

Окр. гематоксилин-эозин, увеличение x100.

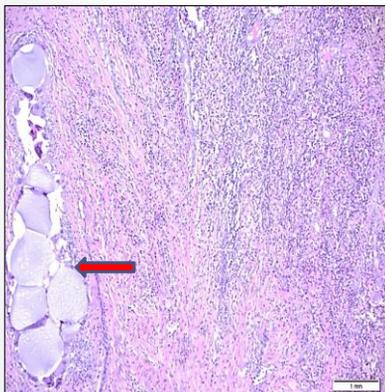


ТАЗОВЫЙ ЛИМФАТИЧЕСКИЙ УЗЕЛ С ОЧАГАМИ
ФИБРОЗА И МИКРОКАЛЬЦИНОЗА (чёрные стрелки),
С ПУЗЫРЬКАМИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА С
ПИГАНТОКЛЕТОЧНОЙ РЕАКЦИЕЙ (красная стрелка).
ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК НЕ ОБНАРУЖЕНО.

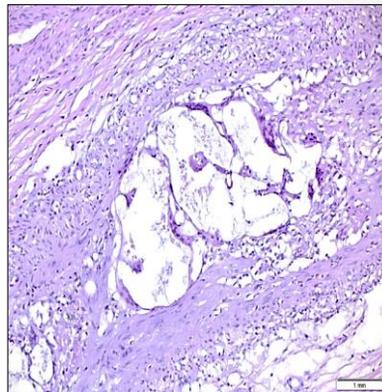
Окр. гематоксилин-эозин, увеличение x400.

СЛУЧАЙ № 1

**Пациентка Л., 54 лет. Операционный материал шейки матки
ПОЛНЫЙ ЛЕЧЕБНЫЙ ПАТОМОРФОЗ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ШЕЙКИ
МАТКИ (pCR)**



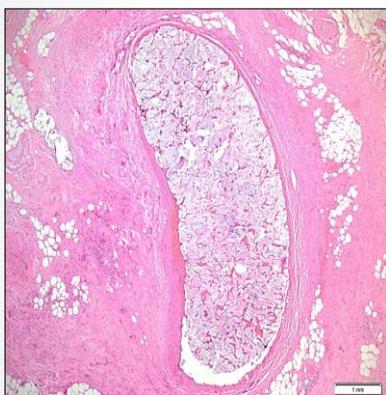
ПИГАНТОКЛЕТОЧНАЯ ГРАНУЛЁМА
ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА В
ФИБРОЗИРОВАННОЙ СТРОМЕ ШЕЙКИ МАТКИ С
ВЫРАЖЕННОЙ ЛИМФОИДНОЙ РЕАКЦИЕЙ.
ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК НЕ ОБНАРУЖЕНО.
Окр. гематоксилин-эозин, увеличение x100.



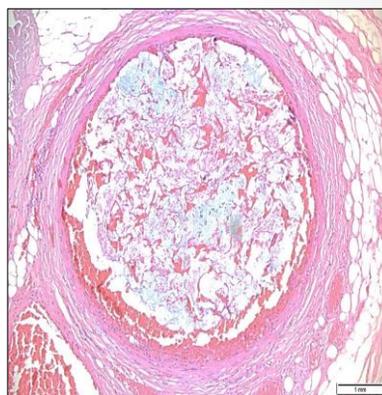
ПИГАНТОКЛЕТОЧНАЯ ГРАНУЛЁМА
ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА В
МИОМЕТРИИ ТЕЛА МАТКИ.
Окр. гематоксилин-эозин, увеличение x200.

СЛУЧАЙ № 2

**Пациентка К., ... лет. Операционный материал шейки матки
ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ШЕЙКИ МАТКИ С НЕПОЛНЫМ ЛЕЧЕБНЫМ
ПАТОМОРФОЗОМ**



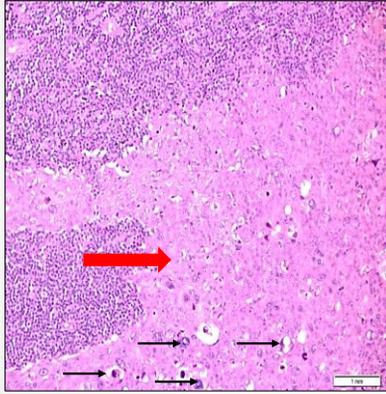
ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЕЩЕСТВО В
КРОВЕНОСНЫХ СОСУДАХ.
Окр. гематоксилин-эозин, увеличение
x100.



ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЕЩЕСТВО В
КРОВЕНОСНЫХ СОСУДАХ.
Окр. гематоксилин-эозин, увеличение
x200.

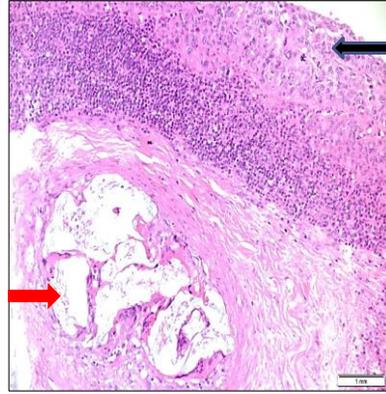
СЛУЧАЙ № 2

Пациентка К., ... лет. Операционный материал шейки матки
ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ШЕЙКИ МАТКИ С НЕПОЛНЫМ ЛЕЧЕБНЫМ
ПАТОМОРФОЗОМ



ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ НЕОРОГОВЕВАЮЩИЙ РАК ШЕЙКИ МАТКИ С НЕРЕЗКИМИ ПРИЗНАКАМИ ЛЕЧЕБНОГО ПАТОМОРФОЗА (ДИСТРОФИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК – чёрные стрелки, ЛИМФОИДНАЯ ИНФИЛЬТРАЦИЯ).

Окр. гематоксилин-эозин, увеличение x200. Опухолевый пласт клеток в право-нижней части микрофото, отмечен красной стрелкой.

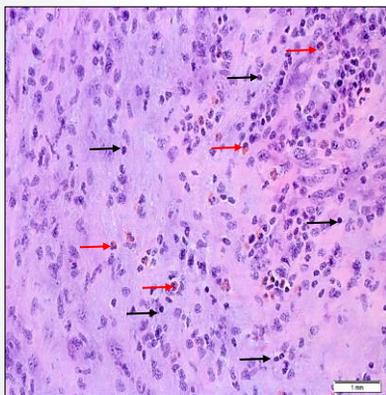


ГИГАНТОКЛЕТОЧНАЯ ГРАНУЛЁМА ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА (красная стрелка) В ФИБРОЗИРОВАННОЙ СТРОМЕ ШЕЙКИ МАТКИ С ЛИМФОИДНЫМ ВАЛИКОМ ОТПРАНИЧЕНИЯ ОТ ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ (чёрная стрелка).

Окр. гематоксилин-эозин, увеличение x200.

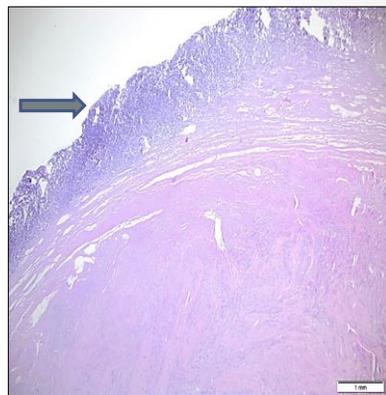
СЛУЧАЙ № 1

Пациентка Л., 54 лет. Операционный материал шейки матки
ПОЛНЫЙ ЛЕЧЕБНЫЙ ПАТОМОРФОЗ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ШЕЙКИ
МАТКИ (pCR)



ЛИМФОИДНО-ПЛАЗМОЦИТАРНАЯ ИНФИЛЬТРАЦИЯ СТРОМЫ ШЕЙКИ МАТКИ. ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК НЕ ОБНАРУЖЕНО.

Окр. гематоксилин-эозин, увеличение x400. Плазмциты с оранжевой цитоплазмой (красные стрелки), лимфоциты – с темно-синим ядром, мелкие (чёрные стрелки)



НЕКРОТИЗИРОВАННЫЙ ЭНДОМЕТРИЙ.

Окр. гематоксилин-эозин, увеличение x40.

Адъювантное лечение

- Адъювантную лучевую или химиолучевую терапию назначали в соответствии с критериями риска прогрессирования заболевания RUSSCO
- Без включения адъювантной лучевой/химиолучевой терапии в программу комплексного лечения проведено **14** больных местнораспространенным РШМ

| | IV2 | IV | IIIВ | Всего |
|--|------------|------------|------------|-------------|
| Пациенток, которым не проведена адъювантная лучевая /химиолучевая терапия, n (%) | 7 38,8% | 6 17,4% | 1 12,5% | 14 24,6% |

Осложнения

- Атония мочевого пузыря отмечалась у всех пациенток с МРРШМ, в среднем длительность катетеризации составляла 14 дней
- Длительная лимфорейя – 3 пациентки (5,2%)
- Лимфокиста – 2 пациентки (3,5%)
- Осложнений после комбинированного лечения мы не наблюдали

Рецидивы

- Медиана наблюдения составила 18,1 месяцев (от 3 до 43 мес)
- 7 (12,3%) рецидивов заболевания

| Стадия | Ib2 | IIb | IIIb |
|----------|--------------------|-----------------------|------|
| Рецидивы | 3 | 4 | 0 |
| Срок | 3,10,15 месяцев | 8,12,15,19 месяцев | |

Выводы

- Неoadьювантная химиотерапия при МРРШМ позволяет создать условия для выполнения радикального хирургического вмешательства
- Включение хирургического этапа в лечение МРРШМ может улучшить результаты общей и безрецидивной выживаемости
- Показатели радикальности операций, выполненных с использованием лапароскопического доступа, не уступают таковым при лапаротомии
- Применение схемы НАХТ + операция позволит уменьшить частоту лучевой терапии при МРРШМ
- Сохранение резерва для лучевой терапии при возникновении рецидива
- *Органосохраняющие операции при РШМ стадии Ib2 ?*

СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ!