

*Бюджетное учреждение
здравоохранения
«Республиканский клинический
онкологический диспансер им. С.Г.
Примушко МЗ УР»*

**Неoadъювантная
химиотерапия в лечении
рака шейки матки.
Опыт РКОД.**

Докладчик: врач-онколог Овсиенко Е.Н.

Статистика рака шейки матки в УР

- Заболеваемость раком шейки матки в УР к сожалению растет , и за последнее десятилетие увеличилась с 13 до 20 случаев на 100 000 населения.
- К сожалению растет и доля молодых пациенток. Примерно 26% заболевших – это женщины до 40 лет.

Предпосылки применения неoadъювантной химиотерапии (или что побудило нас заняться этой проблемой)

- Несомненно ведущее место в лечении РШМ считается хирургический и ЛТ метод. Но по данным Международной Федерации акушеров гинекологов более 25% женщин умирают от прогрессирования на 1 году после лечения. Рецидив в зоне облучения возникает у 10-40%, отдаленные МТС в 35 %.
- ЛТ прежнему остается ведущим методом лечения данной патологии. Однако неудовлетворительные результаты лечения, а так-же трудности которые возникают на этапе хирургического лечения и в послеоперационном периоде , связанные с лучевым повреждением тканей после предоперационного облучения диктуют необходимость поиска новых методов, которые бы позволили улучшить прогноз течения РШМ.

- .

Предпосылки применения неoadъювантной химиотерапии (актуальность)

Мнение о низкой чувствительности РШМ к ХТ постепенно ушло в прошлое.

В 1984 году было впервые заявлено о первом экспериментальном изучении НАХТ в лечении РШМ. Наиболее активным цитостатиком на сегодняшний день является цисплатин. Его активность наиболее полно оценена в исследованиях. Но монотерапия на сегодняшний день не используется, применяются двойные или тройные комбинации. С внедрением в практику новых ХП (гемзар, гикамπτин, таксаны) при их совместном применении с цисплатином, появилась надежда на улучшение результатов лечения.

Применение НАХТ увеличило возможность хирургического удаления опухоли, со снижением риска интраоперационной диссеминации опухолевых клеток и удаление потенциально резистентных очагов, что в конечном итоге, улучшает безрецидивную выживаемость

Актуальность проблемы

Учитывая достаточно большую долю пациенток молодого возраста поиск новых методик , позволит проводить больше органосохранных операций ,сохранить гормональную функцию яичников , что может значительно улучшить качество жизни больных.

Одним из новых направлений в лечении РШМ в последние годы является применение лекарственного лечения в качестве НАХТ. Теоретическими предпосылками к этому являются лучшая доставка лекарств к опухоли сосудами, неповрежденными вследствие ЛТ и операции; возможность уменьшения размеров опухоли , с целью большей эффективности последующих методов лечения, вероятность патоморфологической оценки эффекта и эрадикации микрометастазов.

Предпосылки применения неoadъювантной химиотерапии (актуальность)

- На сегодняшний день , по данным литературы доказано влияние ХТ как на первичный очаг, так и на метастазы и опухолевые эмболы, увеличение безрецидивной выживаемости;
- Ответ на НАХТ – дополнительный прогностический фактор выживания (многофакторный анализ P. Benedicci-Panici и соавт.);
- Несмотря на то, что целесообразность проведения лекарственной терапии РШМ интенсивно изучается, ее роль до сих пор окончательно не определена, не отработаны четкие критерии эффективности противоопухолевой терапии, а так же показания для последующего хирургического этапа

Предпосылки применения неoadъювантной химиотерапии (актуальность)

- Таким образом подытоживая выше сказанное, начиная заниматься этой проблемой мы руководствовались следующими принципами:
- Максимальной чувствительностью опухоли к ХТ до операции и ЛТ;
- Повышение возможности хирургического удаления опухоли;
- По возможности , создание условий для проведения органосохраняющих операций; и возможности сохранения гормональной функции яичников
- Проведением НАХТ мы уменьшаем риск интраоперационной диссеминации раковыми клетками;

Были изучены медицинские
документы 27 пациенток, с РШМ,
получивших курсы НАХТ

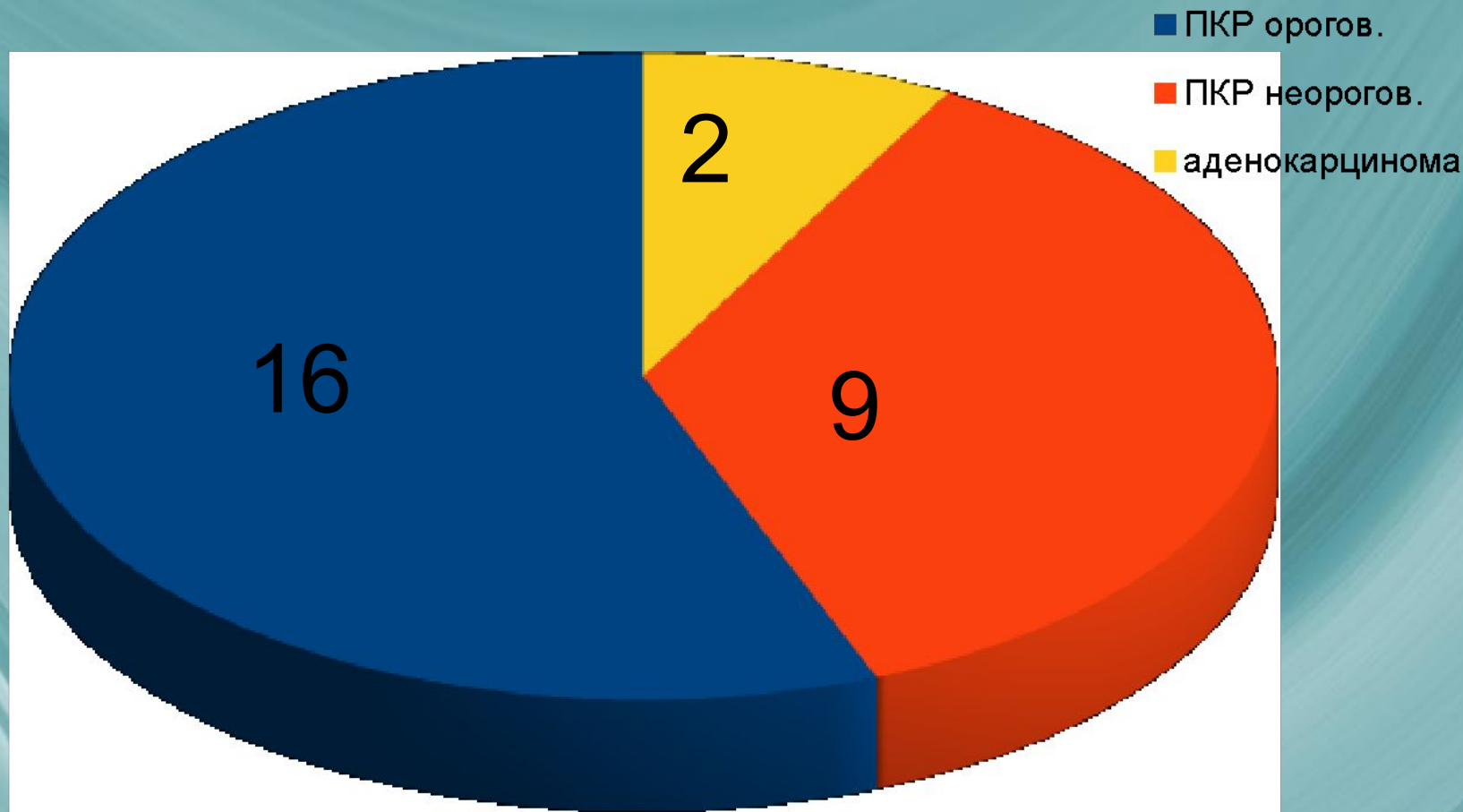
От 21 до 52 лет

**Средний возраст —
36,85±1,32**

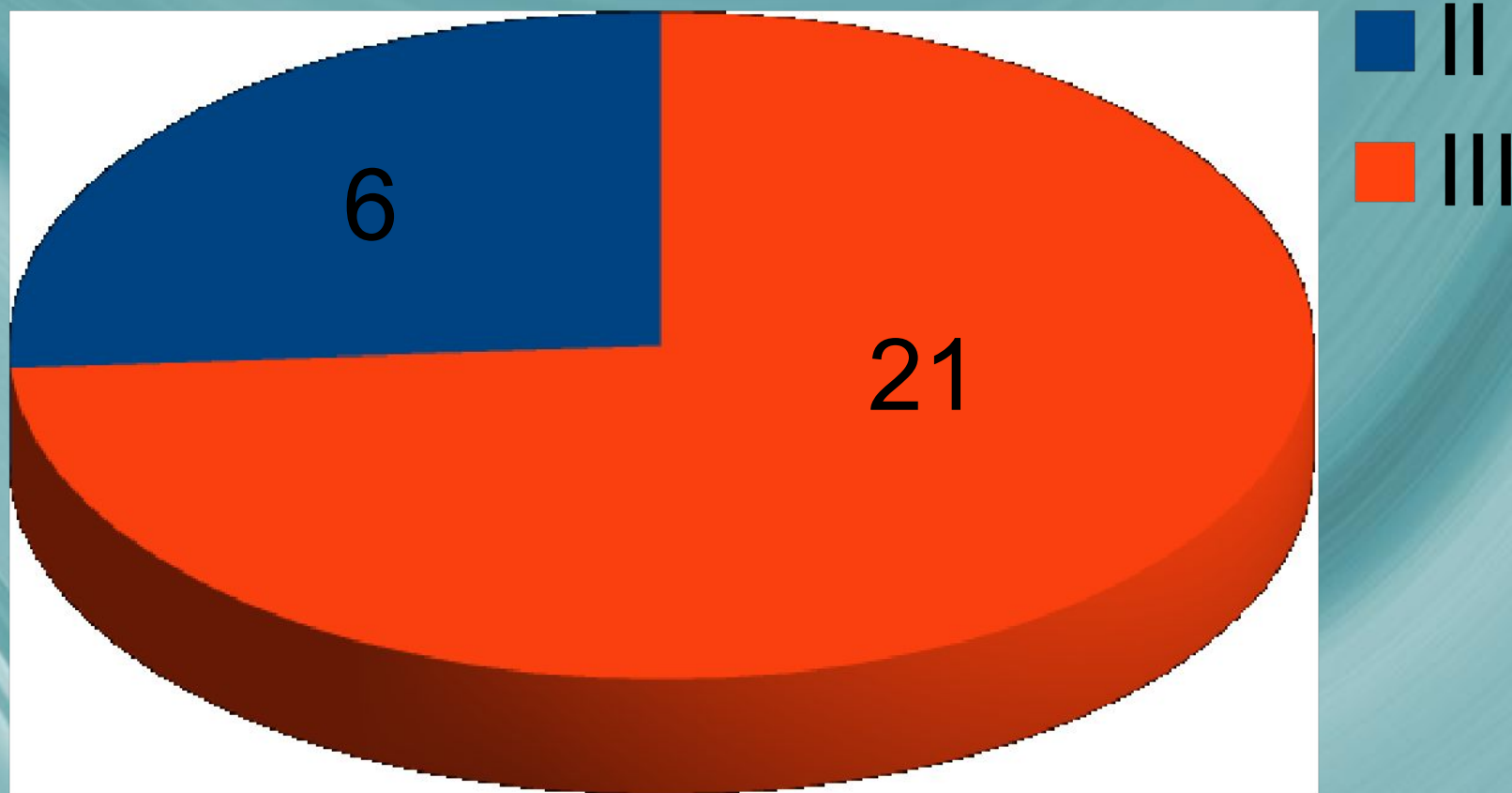
Целью нашей работы было

- Определить показания к НАХТ;
- Сформировать клинические критерии эффективности;
- Оценить токсические реакции и осложнения при НАХТ;
- Оценить морфологические критерии эффективности;
- Проанализировать рецидивы и попытаться найти возможные пути их уменьшения;
- Попытаться определить прогностические факторы эффективности НАХТ и риска рецидива.;
- Проанализировать послеоперационные осложнения и течение послеоперационного периода.

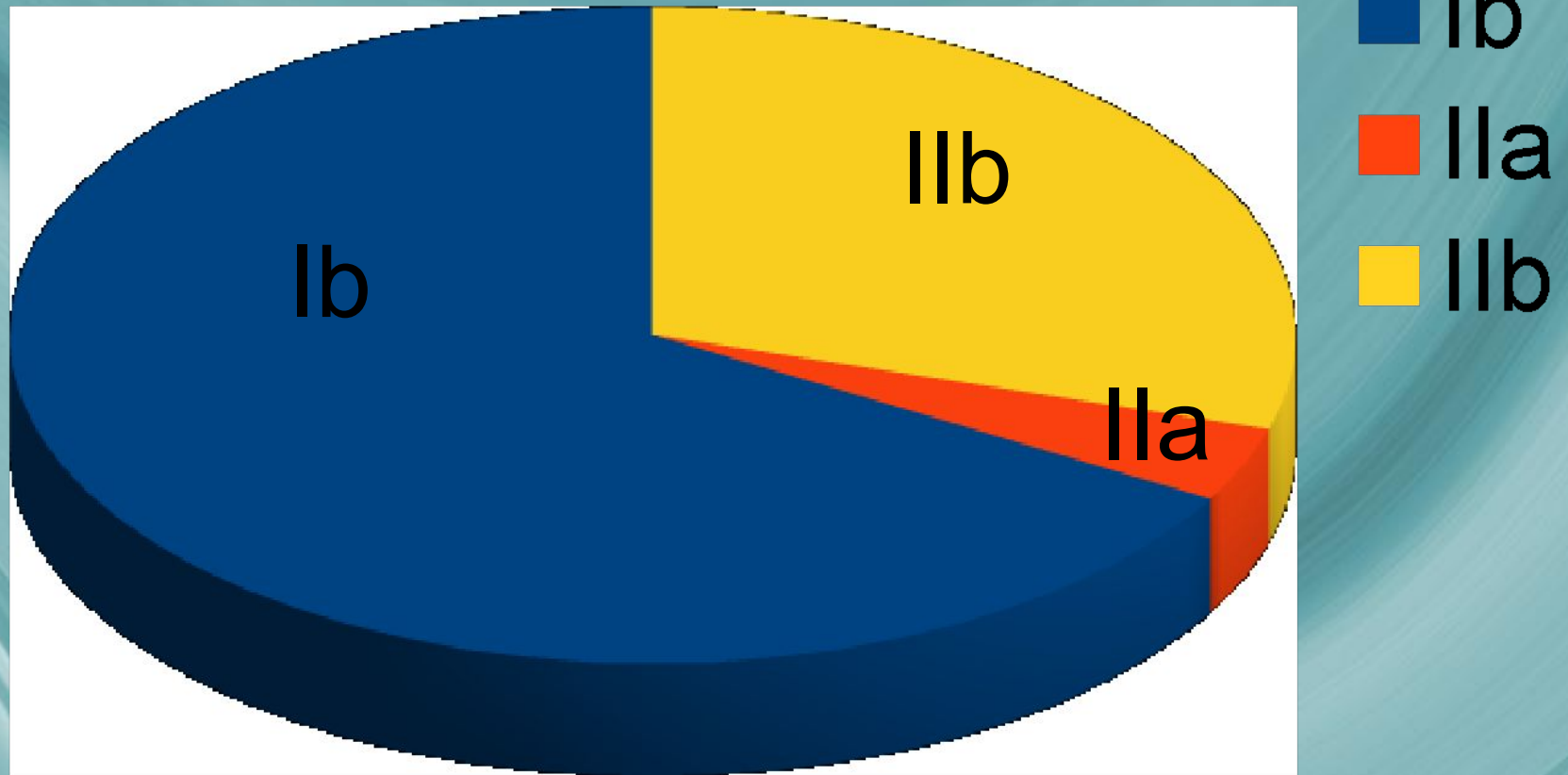
Морфологические формы опухоли



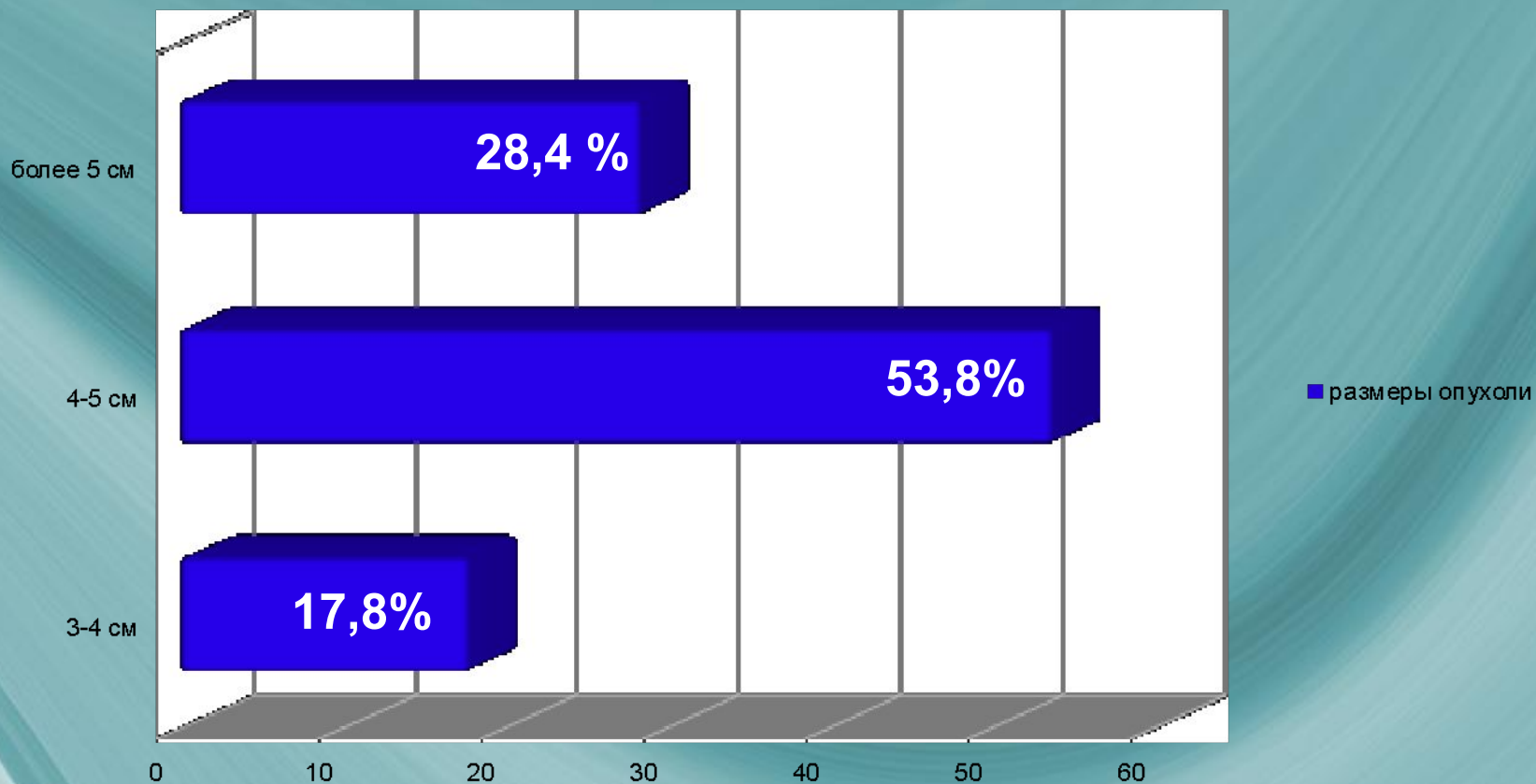
Степень злокачественности



Стадии до НАХТ (с)



Размеры опухоли до НАХТ

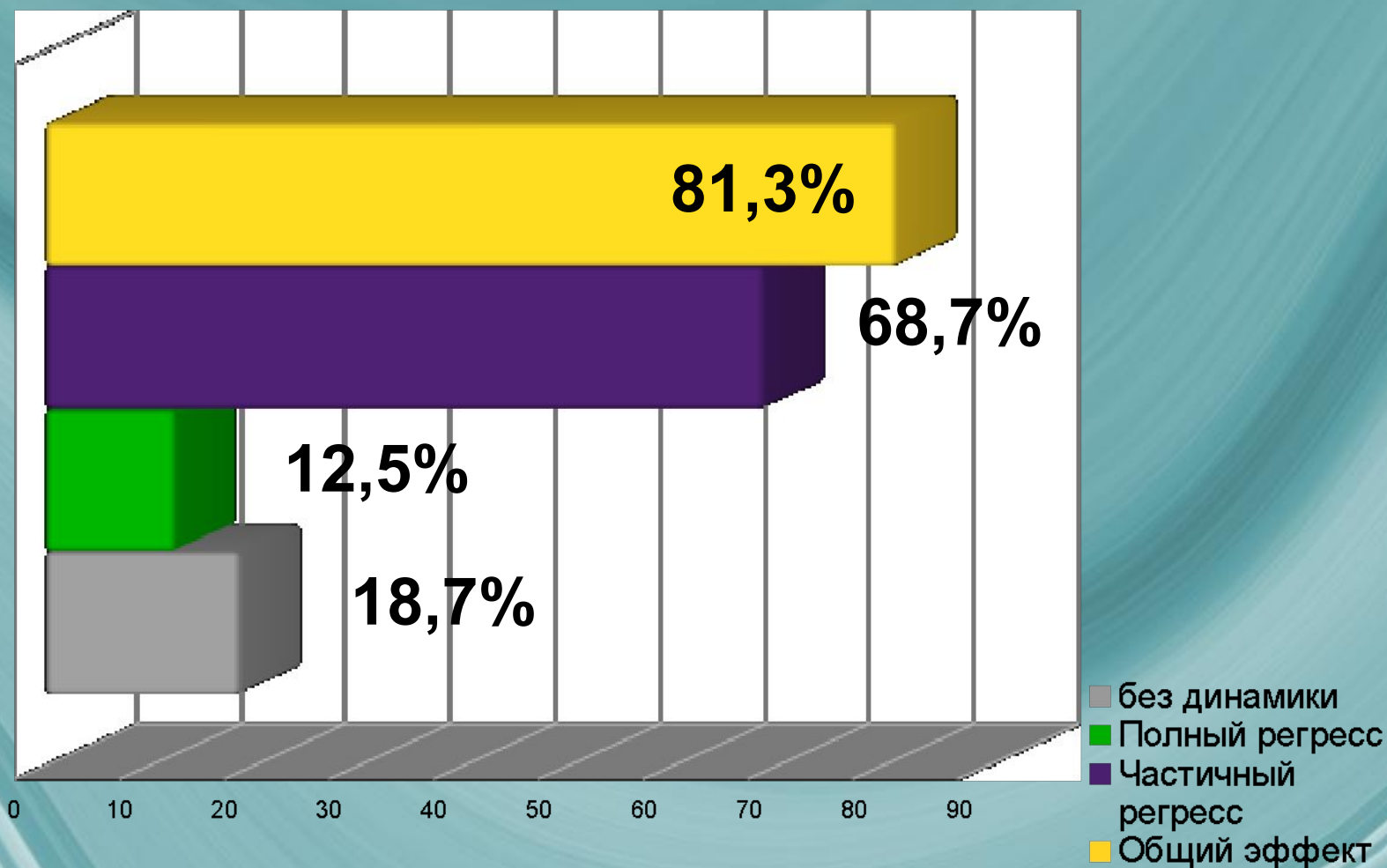


Применяемые схемы

- TopP - 15
 - IriP - 7
 - FP - 1
 - GemP - 1
 - TCarbo - 2
 - IriCarbo - 1
- Проведено 3 курса



Эффективность проводимой НАХТ по данным гинекологического осмотра



Гематологические показатели крови перед оперативным лечением после НАХТ

Показатели	Величины	Кол-во женщин
Лейкоциты	2,5 - 3	6,6%
	3 - 4	0
	4 и более	93,3%
Гемоглобин	80 — 100 г/л	6,6%
	100 — 110 г/л	46,6%
	110 и более г/л	46,6%

Операционная активность:

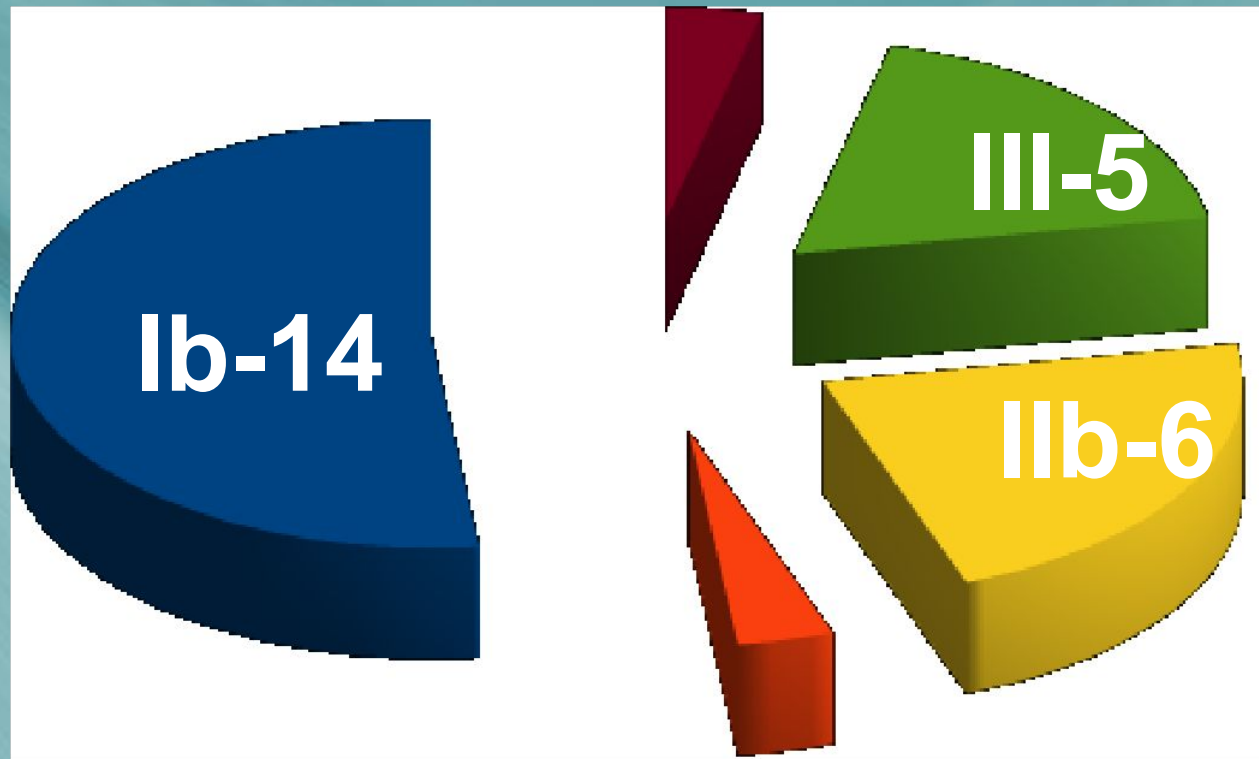
22 радикальные операции

Расширенная ЭМ с
придатками по
Вертгейму - 18

Органосохраняющие
операции
(трахелэктомия) - 4

Стадии после операции (p)

IV-1



IIa-1

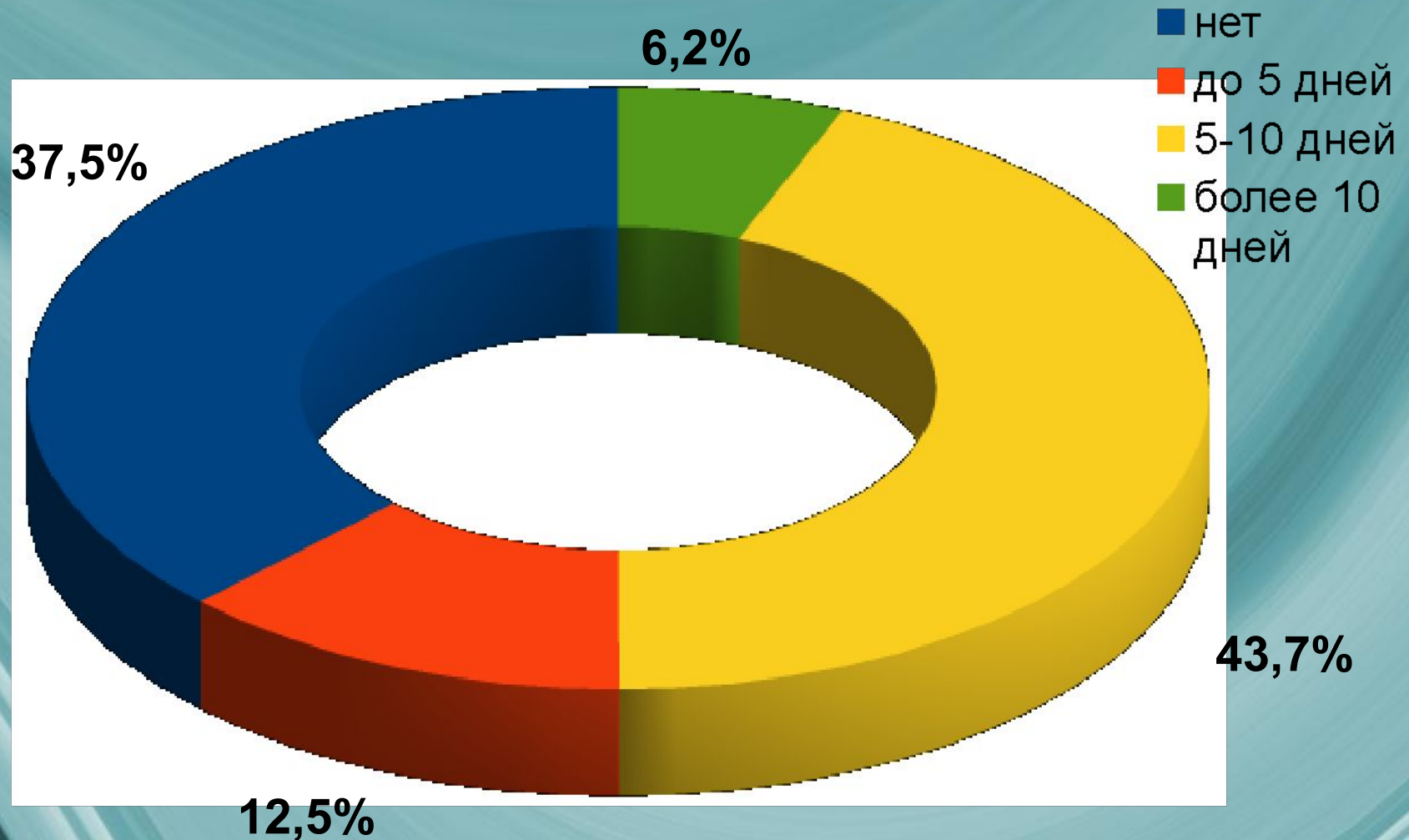
Степень патоморфоза

Степень патоморфоза	Число пациенток
I	8
II	12
III	1
IV	2

Морфологический патоморфоз при уменьшении опухоли более чем в 2 раза

Степень патоморфоза	Кол-во женщин
I	33%
II	44%
III	0
IV	22%

Длительность послеоперационной лихорадки



Анализ рецидивов после проведенного лечения

Рецидив возник у 7 женщин после проведенного лечения . Все рецидивы носили местнораспространенный характер, возникли в течении первых 6 мес (по сути это продолженный рост опухоли.) 1 – после трахелэктомии , у 6 – после операции Вергейма.

- После трахелэктомии - 1 ст лекарственного патоморфоза, длительный анамнез заболевания

(контактные кровянистые выделения с 2011 г, поперационная ЛТ не проводилась , возможно добавление ЛТ в данной ситуации было бы оправданным.

Анализ рецидивов после проведенного лечения

- У 6 женщин которым была проведена операция Вертгейма , продолженный рост выявлен в течении первых 6 мес. (через 3-6 мес.)
- У 4 из них после операции **стадия была изменена** на 2в-3 стадии, с МТС в л\у, ангиоинвазией, прорастанием связочного аппарата.
- Низкая степень лекарственного патоморфоза (лекарственный патормофоз был 1 ст у 4 женщин, 2 ст – у 2 –х.)
- У всех женщин большая глубина инвазии опухоли (на всю толщю органа до серозы). При описании макро -препарата описывается большой процесс занимающий большую часть шейки матки.
- У всех было уменьшение опухоли после НАХТ менее чем на 30-50%.
- Были нарушены сроки проведения внутрисполостной ЛТ (как метода профилактики местных рецидивов, которая проводилась в лучшем случае через 2.5 – 3 мес после операции) **в связи с техническими трудностями**
- Таким образом все рецидивы были прогнозируемы.

Оценка эффективности лечения и прогноза

- Ответ на НАХТ является дополнительным фактора прогноза выживаемости : уменьшение объема опухоли не менее чем 40% после 1 курса, а после 2 курса на 50% говорит о чувствительности опухоли к ХТ. Уменьшение опухоли менее чем на 30 % - говорит о низкой чувствительности к ХТ. Таких пациенток при возможности хирургического лечения необходимо оперировать + ХЛЛ, либо проводить ЛТ (не затягивая лечения и не допускать прогрессирования)

Иммуногистохимическая оценка эффективности лечения и прогноза по данным литературы

- COX2 – циклооксигеназа -2 – чем ниже уровень экспрессии , тем выше лекарственный патоморфоза, соответственно выше выживаемость (2-х летняя до 85% даже при распространенных формах)
- При высокой экспрессии COX2 – либо низкий лекарственный патоморфоз, либо прогрессирование,(выживаемость 38 %)
(исследование Ferrandia G et al. 2002)
- гиперэкспрессия p53 –низкий уровень лек.патоморфоза,если нет экспрессии то высокий уровень ЛП
- PTEN – при высоком уровне экспрессии – высокая эффективность ХТ

Факторы прогноза и эффективности

- При первичном большом объеме опухолевой ткани (более 80см³ – при УЗИ, МРТ) результаты выживаемости хуже, чем при объеме опухоли менее 80см³.
- Доказана эффективность использования маркера SCC в мониторинге больных РШМ

Наше будущее

- Занимаемся данной проблемой, с отделением онкогинекологии мы почти 3 года, и это были наши первые результаты, которые мы проанализировали. Определились некоторые тенденции и появились планы на будущее
- Мы планируем создать протокол лечения таких пациентов для определения четкого отбора на данный вид лечения.
- Разработать более четкие критерии оценки эффективности НАХТ.

Наши мысли в отношении протокола лечения

- Молодой возраст больных , для возможности сохранения функции яичников , либо проведения органосохраняющих операций. – до 40 лет
- Стадия 1b2 – 2a – для проведения органосохраняющих операций ,
- возможна 2b – 3 ? - для увеличения резектабельности опухоли при удовлетворительном общем статусе больной и возможности проведения в дальнейшем хирургического лечения.
- Обязательная морфологическая и ИГХ верификация , с определением условных маркеров чувствительности опухоли к лекарственному лечению. ИГХ протокол - Ki67, COX2, p53, PTEN, ER? PR?

Пути улучшения результатов НАХТ (выводы)

- Четкий отбор на лечение должен включать :
- (до проведения НАХТ)
 1. УЗИ малого таза (измерение объёма опухоли), кровотока в опухоли
 2. полноценное описание локального гинекологического статуса,
 3. МРТ малого таза (с целью оценки л\у) адекватного стадирования,
 4. определение уровня онкомаркера SCCag.(до начала лечения и в процессе лечения)
- Тщательный мониторинг противоопухолевой терапии для оценки эффективности и своевременного изменения тактики лечения.
- С целью профилактики местного рецидива проведение внутриматочной ЛТ у женщин с низким лекарственным патоморфозом, большой инвазией опухоли, МТС в л\у. Возможно в сочетании с ХП в качестве радиомодификатора.

Пути улучшения результатов НАХТ (выводы)

- Возможно попытавшись выявить и сформировав четкие критерии отбора, мы сможем определить именно ту группу пациентов, которым данный вид терапии будет наиболее полезен и принесет желаемые результаты (сохранить гормональную функцию яичников , а возможно и репродуктивную функцию?)
- Ну как минимум позволит избежать постовариоэктомического синдрома (в т.ч и от ЛТ) , что скажется на улучшении качества жизни

Спасибо за внимание.

