

Морфологическая оценка эффективности рентгеноэндоваскулярных вмешательств при раке шейки матки

А.В. Важенин, Н.А. Шаназаров, Ф.Х. Налгиева

ГОУ ВПО Челябинская государственная медицинская академия;

ГОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия;

ГККП Онкологический диспансер, Астана, Республика Казахстан

Контакты: Насрулла Абдуллаевич Шаназаров nasrulla@inbox.ru

Представлены результаты анализа степени лечебного патоморфоза после проведенных рентгеноэндоваскулярных вмешательств у больных раком шейки матки (РШМ). Выявлены более выраженные изменения после химиоэмболизации с незначительным (на 10%) преобладанием патоморфоза III степени за счет снижения показателя патоморфоза II степени. Индекс эффекта свидетельствует о большей эффективности терапии с применением химиоэмболизации по сравнению с таковой при использовании эмболизации. В основе морфологических изменений, происходящих в ткани плоскоклеточного РШМ после выполнения рентгеноэндоваскулярных вмешательств, лежит нарушение кровообращения с последующей деструкцией паренхимы опухоли. Изменения опухолевых клеток имеют качественно однотипный характер и выражаются в дистрофии с последующим некрозом и некрозом опухолевой ткани различной степени распространенности.

Ключевые слова: рак шейки матки, лечебный патоморфоз, рентгеноэндоваскулярные вмешательства

Morphological evaluation of rentgenendovaskular interventions for cervical cancer

A.V. Vazhenin, N.A. Shanazarov, F.H. Nalgieva

Chelyabinsk State Medical Academy;

Tyumen State Medical Academy;

GKKP Oncology Center, Astana, Kazakhstan

The paper presents the results of an analysis of therapeutic pathomorphosis after rentgenoendovaskular interventions in patients with cervical cancer. Found more significant changes after chemoembolization with low (10%) 3rd class pathomorphosis dominated by downward 2nd degree. Index of effect indicates more effective therapy with chemoembolization than embolization. The morphological changes in cervical tissue squamous cell cancer after rentgenoendovaskular treatment are followed by circulatory parenchyma tumor destruction. Changes of tumor cells are qualitatively consistent character and were based in nekrobiosis dystrophy with subsequent necrosis of tumor tissue, and varying degrees of popularity.

Key words: cervical cancer, therapeutic pathomorphosis, rentgenendovaskular interventions

Введение

В настоящее время интервенционная радиология как дисциплина входит в число важнейших показателей, отражающих уровень развития медицины, как в отдельном крупном лечебном учреждении, так и в стране в целом [1]. В онкологической практике рентгенохирургические вмешательства используют не только в сочетании с хирургическими, лучевыми и химиотерапевтическими методами, но и в качестве самостоятельного вмешательства. Такого рода вмешательства чаще всего применяются с целью паллиативного или симптоматического лечения.

В последние десятилетия рентгеноэндоваскулярная окклюзия или эмболизация артериального русла получила широкое распространение в лечении различных заболеваний опухолевой и неопухолевой природы, для остановки кровотечений, коррекции нару-

шений функции органов. Эмболизация артериального сосуда, питающего пораженный злокачественной опухолью орган, приводит к некрозу опухоли и замедлению ее роста [2–6].

Несмотря на значительное увеличение эффективности лечения некоторых онкологических заболеваний за счет применения рентгеноэндоваскулярных вмешательств (РЭВВ), возможности последних нередко ограничиваются множественным характером кровоснабжения опухоли, ее гиповаскулярностью, химиорезистентностью и т. д. Для нивелирования этих отрицательных моментов и усиления эффективности чрезартериального воздействия на опухоль разрабатываются методы взаимного усиления эффективности РЭВВ и модифицирующих физико-химических воздействий [7]. Однако накопленный материал об эффективности рентгеноэндоваскулярной эмболизации

(РЭЭ) в онкогинекологической практике еще невелик, поэтому клиническая ценность метода продолжает изучаться.

Публикаций, посвященных чрескатетерной остановке кровотечения из опухоли матки, немного. Имеются лишь отдельные сообщения, в которых описано использование эмболизации внутренних подвздошных артерий (ВПА) для остановки кровотечений и уменьшения болевого синдрома при опухолях женских половых органов [8]. Из-за невозможности идентифицировать кровоточащий сосуд и большого числа коллатералей необходимо окклюдировать все артерии, кровоснабжающие опухоль. По этой же причине целесообразно выполнять двустороннюю окклюзию висцеральных ветвей ВПА. Односторонняя окклюзия ВПА не приводит к остановке кровотечения из-за обильной сосудистой сети и последующего развития коллатералей [9]. В целом после чрескатетерного гемостаза кровотечение останавливается у 75–100 % больных [10, 11]. Рецидив геморрагии наблюдается в 10–30 % случаев и зависит от скорости прогрессирования опухоли.

Таким образом, некоторые авторы считают РЭВВ эффективным методом остановки кровотечений у больных местно-распространенным раком матки. Сочетание лечения с регионарной химиоэмболизацией ВПА способствует повышению эффективности лучевой терапии больных раком шейки матки (РШМ) [12, 13]. Уменьшение размеров опухоли в ближайшие 1–3 мес авторы объясняют ишемическим некрозом новообразования, а также усилением иммунного ответа организма [14, 15]. Другие исследователи придерживаются мнения, что эмболизация ВПА не дает заметного противоракового эффекта и является лишь средством остановки кровотечения [16].

Тем не менее имеющиеся сегодня данные литературы свидетельствуют о несомненной пользе малоинвазивного метода РЭЭ внутренних подвздошных и маточных артерий в составе комплексного и комбинированного лечения, а также самостоятельного симптоматического и паллиативного метода в лечении злокачественных опухолей матки. Дальнейшее развитие метода РЭЭ в онкологии, по общему мнению, должно идти по пути усовершенствования техники избирательной катетеризации опухолевых сосудов, создания оптимальной дисперсности масляной эмульсии химиопрепаратов для ее лучшего проникновения в опухоль, а также разработки способов оптимального сочетания чрезнартериального, интерстициального, лучевого и гипертермического воздействия на опухоль [17].

Материалы и методы

В основу работы положены результаты клинко-лабораторного исследования и комбинированного

лечения 69 больных РШМ, осложненного хроническим кровотечением. Все исследования проводились после одобрения Локальным этическим комитетом при непосредственном согласии пациенток. Больным РШМ, включенным в настоящее исследование, предварительно была проведена консервативная гемостатическая терапия, при неэффективности которой назначались РЭВВ. В 1-ю группу вошли 35 пациенток, которым была выполнена РЭЭ, во 2-ю — 34 больные, получившие рентгеноэндоваскулярную химиоэмболизацию (РЭХЭ).

Ангиографические исследования и эмболизацию маточных артерий проводили в рентгенооперационной, оснащенной ангиографическими установками Triplex Angiomatic и Multistar T.O.P+ (Siemens). Предпочтение отдавали вмешательствам в режиме дигитальной субтракции, которые позволяют наиболее полно исследовать сосуды, питающие опухоль.

РЭЭ. По общепринятой методике Сельдингера осуществляли пункцию и катетеризацию правой и левой общих бедренных артерий. Под рентгеноскопическим контролем катетер Cobra 5F устанавливали в проксимальный отдел ВПА с одной из сторон и выполняли ангиографию с последовательным введением по ходу операции 20 мл 60–76 % урографина или ультрависта-300 (до 40–80 мл) для оценки анатомических особенностей внутренних подвздошных сосудов, кровоснабжения матки и степени васкуляризации опухоли. С помощью проводника со слегка изогнутым кончиком катетер устанавливали в маточной артерии. Выполняли эмболизацию металлическими спиралями и гемостатической губкой до достижения прекращения кровотока по дистальному отделу маточной артерии. При необходимости аналогичную манипуляцию осуществляли с контралатеральной стороны.

РЭХЭ. Под местной анестезией (Sol. Novocaini 0,5 % — 20 мл) проводили последовательную пункцию левой и/или правой бедренных артерий с установкой интрадусеров 6F. При двусторонней РЭХЭ маточных артерий вначале катетер селективно устанавливали в левую маточную артерию. Выполняли серию снимков. Определяли наличие обильно кровоснабженного объемного образования с накоплением коллатералей в виде озер и луиц. Осуществляли химиоэмболизацию доксорубицином — 40 мг на йодолиполе, затем дополнительно — спиралью Гиантурко и гемостатической губкой. Контроль — полная окклюзия с задержкой химиопрепарата. После этого в правой маточной артерии проводили ту же манипуляцию. Контроль — полная окклюзия левой и правой маточных артерий. Катетеры удаляли. Устанавливали асептическую давящую повязку. Вводили рентгеноконтрастное вещество — урографин (76 % — 40 мл).

При контрольной артериографии, как при РЭЭ, так и при РЭХЭ, определялся обрыв законтрастиро-

ванного ствола маточной артерии, свидетельствующий об эффективности эндоваскулярного вмешательства и полном прекращении кровотока в патологических сосудах. По завершении эмболизации катетер удаляли и осуществляли гемостаз прижатием места пункции с последующим наложением стерильной давящей повязки, которую удаляли через 10–12 ч. В послеоперационном периоде соблюдался постельный режим, назначали антибактериальные и обезболивающие препараты.

Оценка морфологических изменений в тканях опухоли проводилась путем сравнения гистологических препаратов до и после выполнения РЭЭВ. Материалом для светооптических морфологических исследований служил биопсийный материал, полученный во время обследования больных. Кусочки опухолевой ткани фиксировали в 10% растворе формалина на фосфатном буфере и заливали в парафин. Срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилин-эозином. Гистологические препараты изучали под светооптическим микроскопом МБИ-6, Leica. Определяли качественные изменения клеток и стромы опухоли.

Для оценки степени терапевтического патоморфоза РШМ применяли гистологические препараты толщиной 5 мкм, окрашенные гематоксилин-эозином и по методу ВанГизона, изменения оценивались в 10 полях зрения большого увеличения микроскопа ($\times 40$) как в структурах опухоли, так и в прилежащих неопухолевых тканях шейки матки. Была проведена оценка выраженности дистрофических и некробиотических изменений опухолевых клеток, развития элементов соединительной ткани, плотности воспалительной инфильтрации и микроциркуляторного русла согласно критериям патоморфоза опухоли по классификации Е.Ф. Лушников (1977). Помимо оценки степени лечебного патоморфоза, мы провели расчет индекса эффекта (ИЭ), под которым подразумевается отношение индуцированных терапией изменений (опыт) к спонтанным (контроль) изменениям (Е.Ф. Лушников, 1977):

$$\text{ИЭ} = \frac{\text{Количественный показатель после терапии}}{\text{Количественный показатель до терапии}}$$

Результаты

До поступления в стационар специфического противоопухолевого и гемостатического лечения больные не получали. Клинико-инструментальное исследование позволило выявить у 100% пациенток опухоли с неровными границами и нечеткими контурами. С помощью инструментальных методов исследования нами был определен объем опухоли у каждой обследованной пациентки. При этом средние объемы опухоли по группам составили $175,31 \pm 5,65$ и $171,09 \pm 6,90$ см³ соответственно ($p > 0,05$). У большинства больных

средний объем опухоли находился в диапазоне от 150 до 200 см³: 29 (82,9%) и 23 (67,6%) пациентки в 1-й и 2-й группах соответственно. У большинства обследованных опухоль распространялась на верхнюю треть влагалища — 48,5% ($n = 17$) больных 1-й группы и 38,2% ($n = 13$) — 2-й. При этом определить локализацию исходящей опухоли у большинства пациенток 1-й и 2-й групп не представлялось возможным (62,9 и 58,9% соответственно).

На следующем этапе нами было проведено морфологическое исследование РШМ. У всех обследованных по гистологическому строению был выявлен плоскоклеточный РШМ, при этом у 57,1% ($n = 20$) больных 1-й группы и у 52,9% ($n = 18$) — 2-й определен неороговевающий вид рака, а у 42,9% ($n = 15$) и 47,1% ($n = 16$) соответственно — ороговевающий. По степени дифференцировки опухоли были представлены следующим образом: низкодифференцированный рак — 34,3 ($n = 12$) и 44,1% ($n = 15$) случаев, умереннодифференцированный — 17,1 ($n = 6$) и 20,6% ($n = 7$) и высокодифференцированный РШМ — 48,6 ($n = 17$) и 35,3% ($n = 12$) наблюдений в 1-й и 2-й группах соответственно.

Оценка влияния РЭВВ на ткани плоскоклеточного РШМ была проведена на основе анализа морфологических данных биопсии, выполненной 10 пациенткам каждой группы. Продолжительность постэмболизационного периода составила от 48 до 96 ч. В качестве контроля мы использовали данные морфологического анализа тех же больных до осуществления РЭВВ.

В изученных гистологических препаратах плоскоклеточного РШМ, полученных до проведения РЭВВ, в пластах опухоли было выявлено большое количество мелких и крупных кровеносных сосудов, заполненных кровью.

После осуществления эмболизации в большинстве случаев в опухолях обнаруживались очаги кровоизлияний и некроза различной протяженности, более выраженные при плоскоклеточном неороговевающем раке по сравнению с плоскоклеточным ороговевающим ($p > 0,05$).

Для плоскоклеточного неороговевающего рака было характерно наличие зон ангиоматоза и обширных очагов кровоизлияний. В ткани опухоли наблюдалось резкое расширение просвета паренхиматозных сосудов, а за пределами опухоли — очаговые интерстициальные плазморрагии. В мелких артериях и венах отмечали престази и стази эритроцитов. В паренхиме опухоли встречались зоны кровоизлияний. В более крупных сосудах обнаруживались организованные тромбы, состоящие из эозинофильной фибриноидной субстанции с включением форменных элементов крови. Возле тромбированных крупных сосудов паренхима опухоли оставалась практически неизменной и состояла в основном из крупных клеток с просвет-

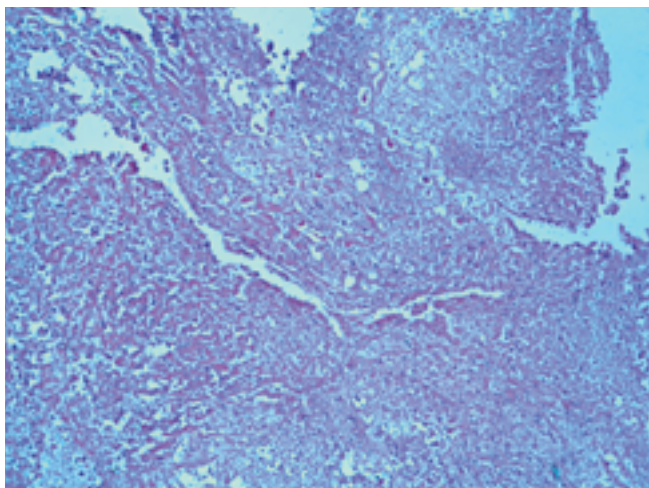


Рис. 1. Микропрепарат пациентки Т., 42 лет с диагнозом РШМ. Состояние после РЭХЭ. Лечебный патоморфоз III степени. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 160$

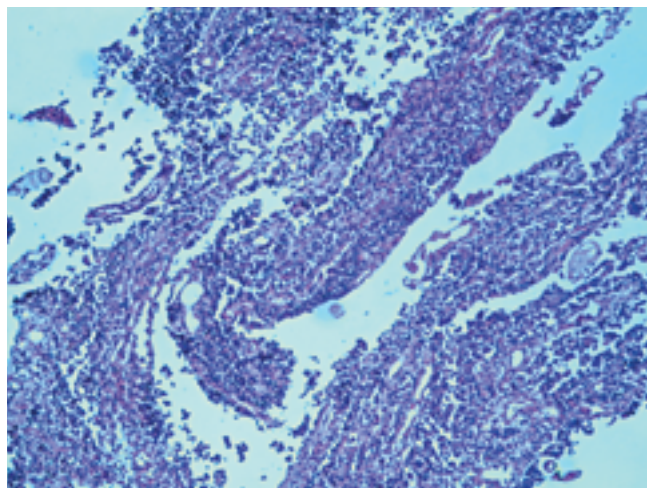


Рис. 2. Микропрепарат пациентки С., 42 лет с диагнозом РШМ. Состояние после РЭХЭ. Лечебный патоморфоз II степени. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 160$

ленной цитоплазмой и хорошо контурированным базофильным ядром. В зонах обширных кровоизлияний и возле мелких тромбированных сосудов изменения опухолевых клеток проявлялись в выраженной вакуольной и баллонной дистрофии и некробиозе. В зоне кровоизлияний определялись различной степени выраженности дистрофические и некробиотические изменения клеток и волокнистых структур, развившиеся на фоне дисциркуляторных расстройств, в том числе свежего тромбообразования, преимущественно в веноулярном отделе микроциркуляторного русла, а также в венах более крупного калибра. Часто встречались мелкоочаговые некрозы опухолевой паренхимы с разрушением не только опухолевых клеток, но и соединительнотканного каркаса.

Необходимо отметить, что степень распространенности очагов некробиоза и некроза была более выражен-

ной во 2-й группе пациенток, которые получали РЭХЭ (рис. 1, 2). В препаратах четко определялись обширные очаги некроза — инфаркты в виде бесструктурной эозинофильной ткани с мелкодисперсной неравномерной зернистостью (обломки хроматина). Очаги некроза были окружены слабо выраженной лимфоидно-клеточной инфильтрацией, часто с примесью лейкоцитов. По периферии очагов кровоизлияний и некроза, а также непосредственно в зоне кровоизлияний встречались ограниченные лимфоидно-клеточные инфильтраты с примесью лейкоцитов. Более выраженная воспалительная инфильтрация отмечалась по периферии опухолевых узлов, по ходу соединительнотканной стромы, а также на границе с участками не пораженной опухолевым процессом паренхимы и периваскулярно.

Помимо рутинного гистологического исследования, нами была проведена оценка степени лечебного

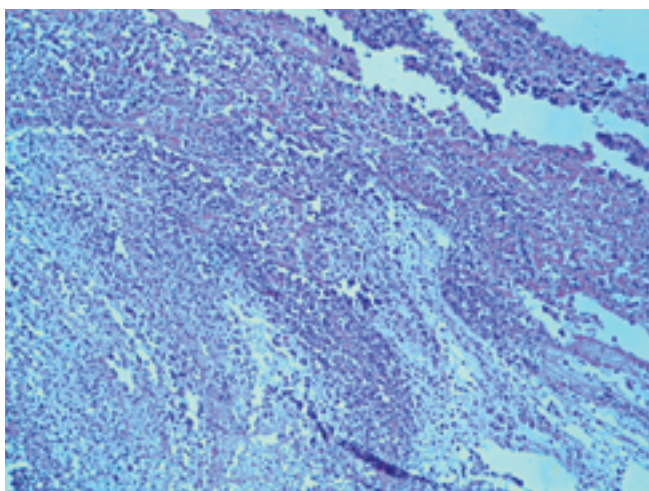


Рис. 3. Микропрепарат пациентки А., 44 лет с диагнозом РШМ. Состояние после РЭЭ. Лечебный патоморфоз III степени. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 160$

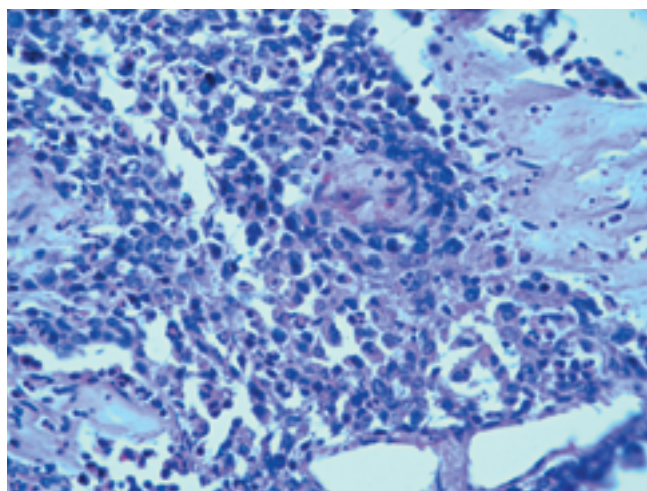


Рис. 4. Микропрепарат пациентки А., 47 лет с диагнозом РШМ. Состояние после РЭЭ. Лечебный патоморфоз II степени. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 160$

Сравнительный анализ степени лечебного патоморфоза и ИЭ в зависимости от вида проведенного РЭВВ

Группа	Степень лечебного патоморфоза								ИЭ
	I		II		III		IV		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1-я (РЭЭ, $n = 10$)	0	0	4	40*	6	60*	0	0	0,353*
2-я (РЭХЭ, $n = 10$)	0	0	3	30*	7	70*	0	0	0,364*
1-я и 2-я (РЭВВ, $n = 20$)	0	0	7	35*	13	65*	0	0	0,359*
Контрольная (до РЭВВ, $n = 20$)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

*Различие параметров с уровнем достоверности $p < 0,05$ относительно контрольных значений (до РЭВВ).

патоморфоза опухоли по классификации Е.Ф. Лушниковой (1977) на основании гистологического исследования препаратов биопсии. Сравнительный анализ степеней лечебного патоморфоза и ИЭ после проведенных РЭВВ и в контрольной группе представлен в таблице.

Как показал анализ представленных данных, полной регрессии первичной опухоли (патоморфоз IV степени) ни в одной исследованной группе пациенток не достигнуто, регрессия $> 50\%$ (патоморфоз III степени) отмечается и в 1-й, и во 2-й группах, где были выполнены РЭВВ (рис. 1, 3).

Регрессия $< 50\%$ (патоморфоз I–II степени) также наблюдалась в обеих группах. При этом необходимо отметить, что патоморфоз I степени не определялся, изменения были представлены патоморфозом II степени ($p < 0,05$) (рис. 2, 4).

При сравнении степени патоморфоза в 1-й (РЭЭ) и 2-й (РЭХЭ) группах были выявлены более выраженные изменения после РЭХЭ по сравнению с таковыми после выполнения РЭЭ с незначительным (на 10%) преобладанием патоморфоза III степени за счет сни-

жения показателя патоморфоза II степени. ИЭ в 1-й и 2-й группах составил 0,353 и 0,364 соответственно (в среднем — 0,359), что может свидетельствовать о большей эффективности терапии с использованием РЭХЭ по сравнению с таковой в 1-й группе, в которой применяли РЭЭ (см. таблицу).

Выводы

1. В основе морфологических изменений, происходящих в ткани плоскоклеточного РШМ после проведения РЭВВ, лежит нарушение кровообращения с последующей деструкцией паренхимы опухоли. Изменения опухолевых клеток имеют качественно однотипный характер и выражаются в дистрофии с последующим некробиозом и некрозом опухолевой ткани различной степени распространенности.

2. РЭВВ с селективной эмболизацией и химиоэмболизацией маточных артерий и передних ветвей ВПА — один из современных методов, который может способствовать повышению эффективности лечения местно-распространенных форм РШМ, осложненных кровотечением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гранов Д.А., Павловский А.В., Таразов П.Г. Масляная артериальная химиоэмболизация: новый способ терапии рака поджелудочной железы. *Вопр онкол* 2003;49(5):579–84.
2. Жаринов Г.М., Таразов П.Г. Регионарная внутриартериальная химиотерапия злокачественных образований. *Вестн рентгенол* 1999;(1):48–52.
3. Homma H.T., Doi T., Mezawa S. A novel arterial infusion chemotherapy for the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma after vascular supply distribution via superselective embolization. *Cancer* 2000;89:303–13.

4. Bode M.K., Tikkakoski T., Johansson J. Lymphoma of the cervix. Imaging and transcatheter arterial embolization. *Acta Radiol* 2002;43:431–2.
5. Johansson M., Norback O., Gal G. Clinical outcome after endovascular coil embolization in elderly patients with subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology* 2004;46:385–91.
6. Di Stefano D.R., de Baere T., Denys A. Preoperative percutaneous portal vein embolization: evaluation of adverse events in 188 patients. *Radiology* 2005;234:625–30.
7. Дударев В.С., Акинфеев В.В., Машевский А.А. Роль интервенционной

- радиологии в онкологической клинике. *Здравоохранение* 2004;(5):46–50.
8. Рыжков В.К., Жаринов Г.М., Дмитриева И.А. Рентгеноэндоваскулярная окклюзия бассейна внутренних подвздошных артерий в онкогинекологии. *Акуш гинекол* 1986; (11):37–8.
9. Lang E.K., Brown C.L. Colorectal metastases to the liver: Selective chemoembolization. *Radiology* 1993;189:417–22.
10. Суворова Ю.В., Таразов П.Г., Жаринов Г.М. Артериальная эмболизация при хроническом кровотечении у больных раком матки. *Вопр онкол* 1996;42(4):59–61.

11. Суворова Ю.В., Таразов П.Г. Артериальная эмболизация при опухолях матки и мочевого пузыря, осложненных кровотечением. Паллиат мед реабилитац 1999; (2):79–80.
12. Винокуров В.Л., Столярова И.В. Комплексное лечение больных местнораспространенным раком шейки матки. Вопр онкол 2000;43(2):173–9.
13. Косенко И.А., Жаврид Э.А., Матыевич О.П. и др. Непосредственные результаты хирургического вмешательства после неoadъювантной полихимиотерапии с селективной химиоэмболизацией маточных артерий у больных первично нерезектабельным раком шейки матки. ОЖРС 2009;(3–4):121–4.
14. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки. Вопр гинекол акуш пренатол 2002; 1(2):86–9.
15. Choi S.H., Chung J.W., Lee H.S. Hepatocellular carcinoma supplied by portal flow after repeated transcatheter arterial chemoembolization. Am J Roentgenol 2003; 181:889–90.
16. Contore M., Pederzoli P., Camaiba G. Intraarterial chemotherapy for unresectable pancreatic cancer. Ann Oncol 2000; 11:569–73.
17. Фишер М.Е., Мавричев А.С., Дударев В.С. Справочник по рентгеноэндоваскулярным вмешательствам в онкологии. Минск, 1995.