

Сравнительная оценка методов неoadъювантной внутриартериальной химиотерапии и химиоэмболизации лекарственно-насыщаемыми микросферами с последующим хирургическим лечением при раке шейки матки II–IVa стадий

Ш.Г. Парсян¹, А.С. Лисянская², М.А. Куканов², О.А. Смирнова³, М.С. Шушания², Г.М. Манихас¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

²СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Россия, 198255 Санкт-Петербург, проспект Ветеранов, 56;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Шаген Гарегинович Парсян shah-parsian@yandex.ru

Цель исследования – сравнительная оценка методов неoadъювантной внутриартериальной химиотерапии и химиоэмболизации лекарственно-насыщаемыми микросферами с последующим хирургическим лечением при раке шейки матки II–IVa стадий.

Материалы и методы. В данном исследовании приведены результаты комплексного лечения 209 больных (средний возраст – 40,57 ± 8 лет) раком шейки матки II–IVa стадий с применением 384 рентгенэндоваскулярных вмешательств в качестве 1-го этапа в период с 2010 по 2016 г. Схема неoadъювантной химиотерапии: карбоплатин (AUC6 внутриартериально) + иринотекан (200 мг/м² внутривенно в 1-й день), каждый 21-й день. Пациентки, недостаточно ответившие на неoadъювантную химиотерапию, проходили радикальный курс химиолучевой терапии по стандартной схеме.

Результаты. Общий ответ (полный регресс + частичный регресс) на неoadъювантную химиотерапию составил 84,8 и 79 % больных в группах химиоинфузии и химиоэмболизации соответственно ($p > 0,05$). Операбельность оказалась выше в группе химиоинфузии (69 % против 46,4 %) ($p < 0,01$); в этой же группе выявлено меньше пациенток с метастатически измененными регионарными лимфатическими узлами (30,2 % против 42 %), $p < 0,05$. Общая и безрецидивная выживаемость была статистически достоверно лучше в группе химиоинфузии – 63,9 и 61 % против 43 и 42 % соответственно, $p < 0,05$. При этом статистически достоверные различия между группами выявлены только при III–IVa стадиях заболевания. Радикально прооперированные пациентки, как и ожидалось, имели лучший прогноз ($p < 0,001$). Возраст больных, дифференцировка опухоли и лечебный патоморфоз не повлияли на прогноз продолжительности жизни.

Выводы. Неoadъювантная внутриартериальная химиоинфузия и химиоэмболизация по схеме карбоплатин + иринотекан являются относительно безопасными методами лечения с приемлемой токсичностью и обладают высоким цитотоксическим эффектом. Пациентки группы химиоинфузии имеют лучший прогноз по сравнению с пациентками группы химиоэмболизации. Селективная химиоэмболизация с последующим хирургическим лечением или лучевой терапией может быть методом выбора при раке шейки матки II стадии, осложненном кровотечением.

Ключевые слова: местно-распространенный рак шейки матки, неoadъювантная внутриартериальная химиотерапия, химиотерапия лекарственно-насыщаемыми эмбосферами, иринотекан, карбоплатин

Для цитирования: Парсян Ш.Г., Лисянская А.С., Куканов М.А. и др. Сравнительная оценка методов неoadъювантной внутриартериальной химиотерапии и химиоэмболизации лекарственно-насыщаемыми микросферами с последующим хирургическим лечением при раке шейки матки II–IVa стадий. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(1):42–50.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-1-42-50

Comparative evaluation of treatment methods of neoadjuvant intra-arterial chemotherapy and chemoembolization by drug-saturated embospheres in II–IVa stages cervical cancer

Sh.G. Parsyan¹, A.S. Lisyanskaya², M.A. Kukanov², O.A. Smirnova³, M.S. Shushaniya², G.M. Manikhas¹

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

²Saint Petersburg City Oncology Dispensary; 56 Prospekt Veteranov, Saint Petersburg 198255, Russia;

³N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

Objective: comparative evaluation of treatment methods for neoadjuvant intra-arterial chemotherapy and chemoembolization by drug-saturated microspheres followed by surgical treatment in II–IVa stages cervical cancer.

Materials and methods. This study presents the results of complex treatment in 209 patients (average age – 40.57 ± 8 years) with II–IVa stages cervical cancer and 384 endovascular interventions as the first stage of complex treatment in the period from 2010 to 2016.

The scheme neoadjuvant intra-arterial chemotherapy was carboplatin (AUC6 intra-arterial) + irinotecan (200 mg/m² intravenously on day 1) every 21 days. Radical surgical treatment was performed basically after 2 cycles of chemotherapy. Patients who did not respond sufficiently to neoadjuvant intra-arterial chemotherapy underwent a radical course of chemoradiation therapy according to the standard scheme.

Results. The overall response to neoadjuvant intra-arterial chemotherapy was 84.8 % and 79 % of patients in groups of chemoinfusion and trans-arterial chemoembolization, respectively ($p > 0.05$). Operability was higher in group of chemoinfusion (69 % versus 46.4 %) ($p < 0.01$), and fewer patients with metastases to regional lymph nodes were revealed in this group (30.2 % versus 42 %), $p < 0.05$. Overall and survival rate is statistically significantly better in group of chemoinfusion — 63.9 % and 61 % versus 43 % and 42 %, respectively, $p < 0.05$. At the same time, statistically significant differences between the groups were revealed only at stages III–IVa cervical cancer. Radically operated patients, as expected, had a better prognosis ($p < 0.001$). The age of patients, tumor differentiation and therapeutic pathomorphosis did not affect the prognosis of life.

Conclusions. Neoadjuvant intra-arterial chemoinfusion and chemoembolization using irinotecan + carboplatin scheme are relatively safe treatment methods with acceptable toxicity and have a high cytotoxic effect. Patients in chemoinfusion group have a better prognosis compared with patients in chemoembolization group. Selective chemoembolization with subsequent surgical treatment or radiation therapy may be the treatment of choice for stage II cervical cancer complicated by bleeding.

Key words: locally advanced cervical cancer, neoadjuvant intra-arterial chemotherapy, chemotherapy with drug-saturated embospheres, irinotecan, carboplatin

For citation: Parsyan Sh.G., Lisyanskaya A.S., Kukanov M.A. et al. Comparative evaluation of treatment methods of neoadjuvant intra-arterial chemotherapy and chemoembolization by drug-saturated embospheres in II–IVa stages cervical cancer. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2019;15(1):42–50.

Введение

Рак шейки матки (РШМ), несмотря на то, что является визуальной формой рака и удовлетворяет всем требованиям популяционного скрининга [1], по-прежнему остается на лидирующих позициях по уровням заболеваемости и смертности [2].

Ежегодно в мире регистрируется 528 тыс. новых больных РШМ и 266 тыс. смертей от этого заболевания (7,9 % от общего числа женщин, заболевших злокачественными новообразованиями). По данным Международного агентства по изучению рака, в 2014 г. РШМ во всем мире занимал 4-е место среди всех видов рака у женщин [3, 4].

При общем, казалось бы, стабильном уровне заболеваемости увеличивается число случаев РШМ у женщин репродуктивного возраста, среди которых чаще диагностируют III–IV стадию заболевания. Частота местно-распространенного РШМ, по данным разных авторов, составляет от 41,2 до 70 % [5, 6]. Применение многокомпонентных лечебных программ усиливает цитотоксические эффекты не только на опухоль, но и на нормальные ткани, что увеличивает частоту и тяжесть побочных реакций и осложнений. В этих условиях усиление локальной эффективности противоопухолевой терапии без увеличения ее общей токсичности представляется весьма важным. Более того, как известно, кровотечение осложняет течение РШМ в 55,0–83,5 % случаев [5, 7], при этом в 10–11 % случаев оно имеет профузный характер и требует проведения экстренных мероприятий [7, 8]. Поскольку эффективность системной химиотерапии при РШМ невелика, в клиническую практику были внедрены различные варианты регионарной химиотерапии.

РШМ является «идеальным кандидатом» для применения интервенционных процедур в связи с относительно продолжительным местным распространением, высокой частотой первичной неизлечимости, в основном местными рецидивами и тем фактом, что сосуды, питающие опухоль матки, доступны для ангиографии [9]. Преимуществом регионарной химиотерапии является создание высокой, в 2,8 раза большей по сравнению с окружающими тканями, концентрации химиопрепарата в органе-мишени, что приводит к увеличению цитотоксического эффекта примерно в 10 раз. Это позволяет уменьшить дозу препарата на 10–15 % и тем самым еще больше снизить системную токсичность [7, 10–13]. Селективная артериальная химиоэмболизация маточных артерий при РШМ является малоинвазивным, безопасным и эффективным методом, обладающим высоким гемостатическим эффектом в сочетании с выраженным противоопухолевым действием, что позволяет существенно расширить возможности последующего специального лечения [14, 15]. Выполнение селективной химиоэмболизации маточных сосудов характеризуется замедлением кровотока, что приводит к снижению скорости кровотока или его остановке в 95–100 % случаев, уменьшению объема опухоли и инфильтрации параметрия благодаря гипоксии новообразования и пролонгированному воздействию повышенных доз химиопрепарата в зоне кровоснабжения [16–18]. На сегодняшний день предпочтительным вариантом носителя при проведении селективной химиоэмболизации являются полимерные микросферы с возможностью лекарственного насыщения. Одно из основных достоинств метода — длительное (от 1 нед до 2 мес) высвобождение

цитостатика с поверхности микросфер на фоне ишемии опухоли, что обеспечивает продленное воздействие химиопрепарата на клетки опухоли [19]. По сравнению с простой эмболизацией маточных артерий методика селективной химиоэмболизации гепасферами позволяет проводить дальнейшую системную химиотерапию или лучевую терапию с достижением максимального эффекта [20].

Цель исследования – сравнительная оценка методов неoadьювантной внутриартериальной химиотерапии и химиоэмболизации лекарственно-насыщаемыми эмбосферами с последующим хирургическим лечением при РШМ II–IVa стадий.

Материалы и методы

В данном исследовании приведены результаты комплексного лечения 209 больных РШМ II–IVa стадий с применением 384 рентгенэндоваскулярных вмешательств в качестве 1-го этапа. Больные получили лечение в онкогинекологическом отделении и отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения СПбГБУЗ «Городской клинический

онкологический диспансер» в период с 2010 по 2016 г. Общий массив клинических данных в зависимости от вида проведенной регионарной химиотерапии был распределен на 2 группы: группа химиоинфузии (ХИ) и группа химиоэмболизации (ХЭ).

Группу ХИ составили 153 больных РШМ II–IVa стадий, которым на 1-м этапе комплексного лечения была выполнена внутриартериальная длительная (4–5 ч) ХИ непосредственно в маточные артерии или висцеральные ветви с уровня передних порций внутренних подвздошных артерий, а на 2-м этапе – радикальная операция (Вертгейма–Мейгса, Piver III) или радикальный курс химиолучевой терапии, в зависимости от клинического ответа опухоли на неoadьювантную химиотерапию.

Группу ХЭ составили 56 больных РШМ II–IVa стадий, которым на 1-м этапе комплексного лечения была выполнена селективная ХЭ маточных артерий с обеих сторон с использованием лекарственно-насыщенных химиопрепаратом микросфер НераSphere или DC Bead разных диаметров, а на 2-м этапе – радикальная операция (Вертгейма–Мейгса, Piver III)

Таблица 1. Характеристика пациенток в группах

Table 1. Patient characteristics in the groups studied

| Показатель Parameter | Группа химиоинфузии (n = 153) Chemoinfusion group (n = 153) | | | | | Группа химиоэмболизации (n = 56) Chemoembolization group (n = 56) | | | | |
|---|--|---------------------|---------------------|----------------------------------|--------------------------------|--|---------------------|---------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| | G ₁ , n: | G ₂ , n: | G ₃ , n: | G _x [*] , n: | Всего, n (%): Total, n (%): | G ₁ , n: | G ₂ , n: | G ₃ , n: | G _x [*] , n: | Всего, n (%): Total, n (%): |
| Возраст пациенток, лет, n (%): Patient age, years, n (%): | | | | | | | | | | |
| 20–29 | 13 (8,5) | | | | | 2 (3,5) | | | | |
| 30–39 | 68 (45,0) | | | | | 21 (37,5) | | | | |
| 40–49 | 57 (37,0) | | | | | 21 (37,5) | | | | |
| 50–59 | 14 (9,0) | | | | | 7 (12,5) | | | | |
| 60–70 | 1 (0,5) | | | | | 5 (9,0) | | | | |
| Стадия заболевания по классификации FIGO, n (%): FIGO stage, n (%): | | | | | | | | | | |
| II | 84 (55,0) | | | | | 24 (43,0) | | | | |
| III | 66 (43,0) | | | | | 31 (55,0) | | | | |
| IVa | 3 (2,0) | | | | | 1 (2,0) | | | | |
| Гистологическая структура опухоли, n (%): Histological type of the tumor, n (%): | | | | | | | | | | |
| плоскоклеточный рак squamous cell carcinoma | 9 | 88 | 31 | 8 | 136 (89,0) | 3 | 34 | 14 | 3 | 54 (96,4) |
| аденокарцинома adenocarcinoma | 5 | 5 | 0 | | 10 (6,4) | 1 | 0 | 0 | | 1 (1,8) |
| смешанный рак mixed carcinoma | 0 | 2 | 4 | | 6 (6,4) | 0 | 0 | 0 | | 0 |
| недифференцированный рак undifferentiated carcinoma | | | | | 1 (0,6) | | | | | 1 (1,8) |
| Объем начальной опухоли (см ³), n (%): Primary tumor volume (cm ³), n (%): | | | | | | | | | | |
| <80 | 78 (51,0) | | | | | 30 (54,0) | | | | |
| ≥80 | 75 (49,0) | | | | | 26 (45,0) | | | | |

*Без указания степени дифференцировки опухоли.

*Without indicating tumor differentiation grade.

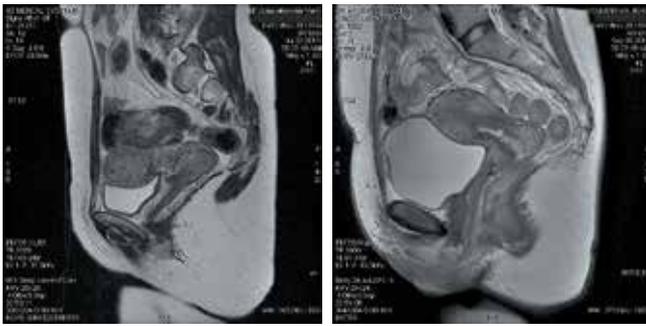


Рис. 1. Пациентка В., 40 лет. Диагноз: рак шейки матки IIb стадии. Магнитно-резонансная томография малого таза в сагиттальной и аксиальной проекциях. Состояние до лечения: определяется объемное опухолевое образование шейки матки с переходом на ребро матки

Fig. 1. Patient B., 40 years old. Diagnosis: stage IIb cervical cancer. Sagittal and axial magnetic resonance images of the pelvis. Before treatment: cervical tumor invading the uterine sidewall

или радикальный курс химиолучевой терапии, в зависимости от клинического ответа опухоли на неоадьювантную химиотерапию.

Возраст пациенток варьировал от 20 до 70 лет ($40,57 \pm 8$ лет), средний возраст в группе ХИ составил $39,6 \pm 7,5$ года, в группе ХЭ – $43,3 \pm 9,2$ года. Распределение пациенток по стадиям РШМ представлено в табл. 1. Медиана срока наблюдения – 40 (10–98) мес.

Морфологическая картина в основном была представлена плоскоклеточным РШМ: 89 и 96,4 % в группах ХИ и ХЭ соответственно. Большие (объем начальной опухоли ≥ 80 см³) и малые опухоли (объем < 80 см³) в группах распределены практически равномерно (см. табл. 1).

Таблица 2. Общая токсичность неоадьювантной химиотерапии в группах, %

Table 2. Overall toxicity of neoadjuvant chemotherapy in the groups studied, %

| Вид токсичности Toxicity type | Группа химиоинфузии (n = 153) Chemoinfusion group (n = 153) | | | | Группа химиоэмболизации (n = 56) Chemoembolization group (n = 56) | | | |
|--|--|------|------|-----|--|------|------|-----|
| | I* | II | III | IV | I | II | III | IV |
| Гематологическая: Hematological: | | | | | | | | |
| лейкопения leukopenia | 20,5 | 62,0 | 9,4 | 0 | 22,0 | 61,0 | 8,5 | 0 |
| нейтропения neutropenia | 31,6 | 35,0 | 27,4 | 3,0 | 32,5 | 34,6 | 27,0 | 1,0 |
| анемия anemia | 38,0 | 52,0 | 7,5 | 0 | 39,0 | 53,0 | 6,5 | 0 |
| тромбоцитопения thrombocytopenia | 51,4 | 37,0 | 0 | 0 | 49,5 | 36,5 | 0 | 0 |
| Желудочно-кишечная: Gastrointestinal: | | | | | | | | |
| тошнота, рвота nausea, vomiting | 61,5 | 29,0 | 9,5 | 0 | 63,0 | 30,0 | 8,0 | 8,0 |
| диарея diarrhea | 28,0 | 58,0 | 0 | 0 | 29,5 | 56,0 | 0 | 0 |

*Здесь и далее в таблице – степени тяжести токсичности.

*Here and in other tables: toxicity grade.



Рис. 2. Пациентка В., 40 лет. Диагноз: рак шейки матки IIb стадии. Состояние после 2 циклов регионарной химиотерапии: отмечается уменьшение размеров опухоли

Fig. 2. Patient B., 40 years old. Diagnosis: stage IIb cervical cancer. After 2 cycles of regional chemotherapy: tumor has reduced

Регресс опухоли оценивали по критериям RECIST v. 1.1 (2009 г.) с помощью магнитно-резонансной томографии с контрастированием и ультразвукового исследования малого таза до начала лечения и после курсов неоадьювантной химиотерапии (рис. 1, 2).

Результаты и обсуждение

Рентгенэндоваскулярные вмешательства характеризуются общей токсичностью, связанной с системным действием химиопрепаратов, и специфичными осложнениями, связанными с выполнением катетеризации, введением контрастных веществ, ишемическим синдромом и т. д. Основными проявлениями общей токсичности III–IV степени тяжести в группах были лейкопения (9,4 и 8,5 % в группах ХИ и ХЭ соответственно), нейтропения (31,4 и 28 %) и анемия (7,5 и 6,5 %) (табл. 2). Следует подчеркнуть достаточно высокий уровень тромбоцитопении I–II степени

Таблица 3. Осложнения, связанные с рентгенэндоваскулярными вмешательствами

Table 3. Complications associated with X-ray endovascular surgeries

| Вид осложнений Complications | Число случаев, n (%) Number of cases, n (%) |
|---|--|
| Осложнения, связанные с техникой катетеризации сосудов Complications associated with the technique of vessel catheterization | 11 (5,0) |
| Реакции на введение рентгеноконтрастных средств Adverse reactions to contrast agents | 4 (2,0) |
| Осложнения, связанные с ишемическим синдромом Complications associated with ischemic syndrome | 15 (28,0) |
| Боли в низу живота Lower abdominal pain | 24 (11,5) |

Таблица 4. Состояние опухоли по критериям RECIST v. 1.1 в группах

Table 4. Tumor response according to the RECIST v. 1.1 criteria in the groups studied

| Группа Group | Полный регресс, n (%) Complete response, n (%) | Частичный регресс, n (%) Partial response, n (%) | Стабилизация, n (%) Stable disease, n (%) | Прогрессирова- ние, n (%) Progressive disease, n (%) | Всего, n Total, n |
|---------------------------------------|---|---|--|---|----------------------|
| Химиоинфузия Chemoinfusion | 15 (14,3) | 74 (70,5) | 13 (12,4) | 3 (2,8) | 105 |
| Химиоэмболизация Chemoembolization | 7 (12,5) | 37 (66,5) | 8 (14,0) | 4 (7,0) | 56 |

Таблица 5. Характеристика хирургических вмешательств в группах

Table 5. Characteristics of surgeries in the groups studied

| Показатель Parameter | Группа химиоинфузии (n = 153) Chemoinfusion group (n = 153) | Группа химиоэмболизации (n = 56) Chemoembolization group (n = 56) |
|--|---|---|
| Длительность операции, мин Duration of surgery, min | 170 ± 5 | 166 ± 8 |
| Объем кровопотери, мл Blood loss, mL | 574 | 633 |
| Среднее число удаленных лимфатических узлов Mean number of lymph nodes removed | 19,9 | 19,6 |
| Продолжительность госпитализации, сут Length of in-hospital stay, days | 21,0 ± 1,9 | 20,0 ± 1,5 |
| Послеоперационные осложнения, n (%) Postoperative complications, n (%) | | |
| Атония мочевого пузыря Bladder atony | 33 (31,0) | 10 (38,5) |
| Длительная лимфоррея и лимфокисты Long-term lymphorrhea and lymphocysts | 10 (9,0) | 3 (11,5) |
| Гематома и расхождение послеоперационных швов Hematoma and suture disruption | 3 (3,0) | 1 (3,8) |
| Прикультевая гематома Peristump hematoma | 6 (5,6) | 2 (7,7) |
| Некроз и нагноение культи влагалища Necrosis and suppuration of the vaginal stump | 2 (1,6) | 1 (3,8) |
| Без осложнений No complications | 65 (61,0) | 13 (50,0) |

Таблица 6. Распределение пациенток с метастатически измененными лимфатическими узлами в зависимости от стадии заболевания, n (%)
Table 6. Distribution of patients with lymph node metastasis according to their disease stage, n (%)

| Стадия заболевания по классификации FIGO FIGO stage | Группа химиоинфузии (n = 153) Chemoinfusion group (n = 153) | Группа химиоэмболизации (n = 56) Chemoembolization group (n = 56) |
|--|--|--|
| II | 16 (24,0) | 5 (38,5) |
| III–IVa | 20 (38,0) | 6 (46,0) |
| <i>Всего</i> <i>Total</i> | <i>36 (30,2)</i> | <i>11 (42,0)</i> |

Таблица 7. Общая и безрецидивная выживаемость в группах, %
Table 7. Overall and relapse-free survival in the groups studied, %

| Выживаемость Survival | Группа химиоинфузии (n = 153) Chemoinfusion group (n = 153) | | | Группа химиоэмболизации (n = 56) Chemoembolization group (n = 56) | | |
|--|--|----------------------------------|----------------|--|----------------------------------|----------------|
| | II стадия Stage II | III–IVa стадии Stages III–IVa | Всего Total | II стадия Stage II | III–IVa стадии Stages III–IVa | Всего Total |
| 1-летняя one-year | 95,2 | 90,2 | 92,9 | 97,5 | 68,0 | 80,4 |
| 3-летняя three-year | 86,0 | 46,4 | 66,4 | 82,4 | 32,0 | 58,0 |
| 5-летняя five-year | 83,6 | 41,5 | 63,9 | 62,4 | 21,4 | 43,0 |
| Безрецидивная выживаемость Relapse-free survival | | | | | | |
| 1-летняя one-year | 91,6 | 83,3 | 87,8 | 95,2 | 51,0 | 73,3 |
| 3-летняя three-year | 84,0 | 44,3 | 65,0 | 80,5 | 30,2 | 54,6 |
| 5-летняя five-year | 78,0 | 40,5 | 61,0 | 57,5 | 20,0 | 42,0 |

тяжести, для устранения которой приходилось выполнять переливание тромбоцитарной взвеси, – 88,4 %. Вышеописанные токсичные проявления явились основными дозопонижающими осложнениями. Тошнота и рвота той или иной степени тяжести проявлялись у всех пациенток, но легко купировались сопроводительной антиэметической терапией. Диарея I–II степени тяжести отмечена у 86 % пациенток, ее симптомы появлялись в среднем спустя 5–7 дней после химиотерапии и купировались консервативными средствами. Анализируя системные осложнения в группах, можно отметить, что проведение внутриа-терриальной химиотерапии по схеме карбоплатин АUC6 + иринотекан 200 мг/м² является достаточно безопасным и приемлемым. При сравнении токсических проявлений при разных методах рентгенэндова-скулярных вмешательств значимых различий в пользу

какого-то метода выявлено не было ($p > 0,05$). Серьезных осложнений при рентгенэндоваскулярных вме-шательствах не выявлено (табл. 3).

Общий ответ (полный регресс + частичный регресс) в группе ХИ был отмечен у 84,8 % пациенток, в группе ХЭ – у 79 % (табл. 4). Существенных различий в группах не выявлено ($p > 0,05$).

В группе ХИ операбельность была статистически достоверно ($p < 0,01$) выше, чем в группе ХЭ: 69 % против 46,4 %. При сравнении результатов хирургических вмешательств и послеоперационных осложнений различий в группах не выявлено ($p > 0,05$), данные пред-ставлены в табл. 5.

Важное прогностическое различие выявлено между группами при гистологическом анализе уда-ленных регионарных лимфатических узлов: в группе ХИ было достоверно ($p < 0,05$) меньше пациенток

Таблица 8. Пятилетняя общая выживаемость пациенток в зависимости от вида лечения на 2-м этапе, %
Table 8. Five-year overall survival of patients depending on the type of treatment used at the second stage, %

| Лечение Treatment | Группа химиоинфузии (n = 153) Chemoinfusion group (n = 153) | | Группа химиоэмболизации (n = 56) Chemoembolization group (n = 56) | |
|---|--|-----------------------|--|-----------------------|
| | Все стадии All stages | II стадия Stage II | Все стадии All stages | II стадия Stage II |
| Радикальная операция Radical surgery | 72,5 | 86,7 | 60,2 | 70,1 |
| Нерадикальная операция Non-radical surgery | 26,1 | — | — | — |
| Химиолучевая терапия Chemoradiotherapy | 30,2 | 31,4 | 22,8 | 34,0 |

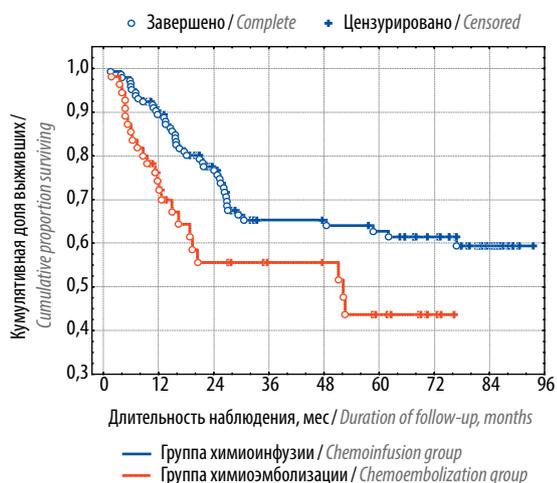


Рис. 3. Показатели общей выживаемости пациенток в группах, рассчитанные по методу Каплана–Мейера
Fig. 3. Kaplan–Meier curves for overall survival of patients in the groups studied

с метастатически измененными регионарными лимфатическими узлами, чем в группе ХЭ (табл. 6). Это обстоятельство может серьезно влиять на местный контроль, отдаленное метастазирование и в целом быть решающим фактором прогноза выживаемости у данных больных.

Общая и безрецидивная выживаемость оказалась статистически достоверно выше в группе ХИ по сравнению с группой ХЭ – 63,9 и 61 % против 43 и 42 % соответственно, $p < 0,05$ (табл. 7, рис. 3). При этом, в отличие от РШМ III–IVa стадий, при II стадии

заболевания значимых различий между группами не выявлено: 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составила 83,6 и 78 % против 62,4 и 57 % соответственно, $p > 0,05$ (см. табл. 7 и рис. 3).

В обеих группах радикально прооперированные пациентки имели лучший прогноз, нежели нерадикально прооперированные и получившие химиолучевую терапию по стандартной схеме ($p < 0,001$) (табл. 8).

Выводы

Регионарная внутриартериальная химиотерапия по схеме карбоплатин + иринотекан является относительно безопасным методом лечения с приемлемой токсичностью, высоким локальным циторедуктивным действием и общим клиническим ответом 82,6 %. Применение рентгенэндоваскулярных вмешательств в качестве 1-го этапа лечения при РШМ II–IVa стадий позволяет выполнить радикальную операцию у 63 % изначально неоперабельных больных.

Пациентки группы ХИ имеют лучший прогноз по сравнению с пациентками группы ХЭ. Селективная ХЭ с последующим хирургическим лечением или лучевой терапией может быть методом выбора лечения при РШМ II стадии, осложненном кровотечением.

По данным исследования объем начальной опухоли является патолого-клиническим прогностическим фактором, а клинический ответ на неoadьювантную химиотерапию – фактором прогноза. Возраст больных, дифференцировка опухоли и лечебный патоморфоз опухолевой ткани не повлияли на прогноз продолжительности жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Guido R. Secondary prevention of cervical cancer screening test. Clin Obstet Gynecol 2014;57(2):292–301. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000033.
- Рак шейки матки. Под ред. И.В. Берлева, А.Ф. Урманчевой. СПб.: Эко-Вектор, 2018. 408 с. [Cervical cancer. Ed. by I.V. Berlev, A.F. Urmancheeva. Saint Petersburg: Eko-Vektor, 2018. 408 p. (In Russ.).]
- Jemal A., Bray F., Center M. et al. Global cancer statistics. Cancer J Clin

- 2011;61(2):69–90. DOI: 10.3322/caac.20107.
4. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. *Globocan 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base № 10*. Lyon: International Agency for Research on Cancer. Available at: <http://globocan.iarc.fr>. 2010.
 5. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб.: Фолиант, 2002. С. 195–308. [Bokhman Ya.V. *Gynecological oncology: a guideline*. Saint Petersburg: Foliant, 1989. Pp. 195–308. (In Russ.)].
 6. Налгиева Ф.Х., Шахназаров Н.А. Проблема лечения осложненного рака шейки матки на современном этапе. *Фундаментальные исследования* 2011;11(1):221–6. [Nalgieva F.Kh., Shakhnazarov N.A. Current problems associated with treatment of complicated cervical cancer. *Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental Research* 2011;11(1):221–6. (In Russ.)].
 7. Гранов А.М., Давыдов М.И. Интервенционная радиология в онкологии: пути развития и технологии. СПб.: Фолиант, 2013. 342 с. [Granov A.M., Davydov M.I. *Interventional radiology in oncology: ways of development and technologies*. Saint Petersburg: Foliant, 2013. 342 p. (In Russ.)].
 8. Суворова Ю.В., Таразов П.Г. Артериальная эмболизация как метод остановки кровотечения из неоперабельной опухоли матки и мочевого пузыря. *Вестник рентгенологии и радиологии* 1999;1:30–4. [Suvorova Yu.V., Tarazov P.G. Arterial embolization as a method to control bleeding from inoperable tumors of the uterus and bladder. *Vestnik rentgenologii i radiologii = Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 1999;1:30–4. (In Russ.)].
 9. Park S.Y., Kim B.G., Kim J.H. et al. Phase I/II study of neoadjuvant intra-arterial chemotherapy with mitomycin-C, vincristine, and cisplatin in patients with stage Ib bulky cervical carcinoma. *Cancer* 1995;76(5):814–23.
 10. Collins J.M. Pharmacologic rationale for regional drug delivery. *J Clin Oncol* 1984;2(5):498–504. DOI: 10.1200/JCO.1984.2.5.498.
 11. Chen H.S.G., Gross J.F. Intra-arterial infusion of anticancer drugs: theoretic aspects of drug delivery and review of responses. *Cancer Treat Rep* 1980;64(1):31–40.
 12. Chen C.L., Tan D.C., Liang L.Z. Comparison of tissue drug concentration in arterial/venous chemotherapy for cervical cancer. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1995;30(5):298.
 13. Carlson J.A., Litterst C., Greenberg R. et al. Platinum tissue concentrations following intra-arterial and intravenous cis-diamminedichloroplatinum II in New Zealand white rabbits. *Am Obstet Gynecol* 1984;148:313–7.
 14. Кедрова А.Г., Лебедев Д.П., Астахов Д.А. и др. Современная химиоэмболизация сосудов малого таза как этап лечения злокачественных опухолей тела и шейки матки. *Клиническая практика* 2016;7(2):50–7. DOI: 10.17816/clin-pract7250-57. [Kedrova A.G., Lebedev D.P., Astakhov D.A. et al. Pelvic vessel chemoembolization as one of the stages of cervical and uterine cancer treatment. *Klinicheskaya praktika = Clinical practice* 2016;7(2):50–7. (In Russ.)].
 15. Бабаева Н.А., Ашрафян Л.А., Антонова И.Б. и др. Роль химиоэмболизации маточных артерий в лечении местнораспространенного рака шейки матки: аналитический обзор. *Акушерство и гинекология* 2017;1(15):16–21. [Babaeva N.A., Ashrafyan L.A., Antonova I.B. et al. Role of uterine artery chemoembolization in the treatment of locally advanced cervical cancer: analytical review. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2017;1(15):16–21. (In Russ.)].
 16. Сабекья И.М., Столярова И.В., Винокуров В.М. Роль рентгенэндоваскулярных вмешательств в комбинированном лечении больных местно-распространенным раком шейки матки. *Вопросы онкологии* 2004;50(5):590–4. [Sabekiya I.M., Stolyarova I.V., Vinokurov V.M. Role of X-ray endovascular surgery in comprehensive treatment of patients with locally advanced cervical cancer. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2004;50(5):590–4. (In Russ.)].
 17. Суворова Ю.В. Роль ангиографии и артериальной эмболизации при злокачественных опухолях матки и мочевого пузыря, осложненных кровотечением. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1998. 24 с. [Suvorova Yu.V. *Role of angiography and arterial embolization in the treatment of patients with malignant tumors of the uterus and bladder complicated by bleeding*. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Saint Petersburg, 1998. 24 p. (In Russ.)].
 18. Бочарникова Н.Б., Важенин А.В., Васильева Т.А. Методы остановки кровотечения из опухоли шейки матки (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал* 2010;2(38):73–7. [Bocharnikova N.B., Vazhenin A.V., Vasilyeva T.A. Methods to control bleeding from a cervical tumor (literature review). *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2010;2(38):73–7. (In Russ.)].
 19. Долгушин Б.И., Виршке Э.Р., Косырев В.Ю. и др. Трансартериальная химиоэмболизация микросферами с доxorubicinom в лечении неоперабельных больных гепатоцеллюлярным раком (отдаленные результаты). *Анналы хирургической гепатологии* 2013;18(14):10–6. [Dolgushin B.I., Virshke E.R., Kosyrev V.Yu. et al. Transarterial chemoembolization with microspheres containing doxorubicin in the treatment of patients with inoperable hepatocellular carcinoma (long-term results). *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of Surgical Hepatology* 2013;18(14):10–6. (In Russ.)].
 20. Кедрова А.Г., Лебедев Д.П., Астахов Д.А. и др. Химиоэмболизация первичных и метастатических опухолей тела или шейки матки лекарственно-насыщаемыми гепасферами как этап комплексного лечения. Тезисы Первого международного форума онкологии и радиологии 23–28 сентября 2018 г., Москва. М.: КВАЗАР, 2018. С. 118. [Kedrova A.G., Lebedev D.P., Astakhov D.A. et al. Chemoembolization of primary and metastatic cervical or uterine tumors with hepaspheres as a stage of comprehensive treatment. *Proceedings of the First International Forum of Oncology and Radiology 23–28 September 2018, Moscow*. Moscow: KVAZAR, 2018. P. 118. (In Russ.)].

Вклад авторов

Ш.Г. Парсян: разработка дизайна исследования, участие в операциях и лекарственном лечении пациенток, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
А.С. Лисянская: разработка дизайна исследования, отбор и обследование пациенток, медицинское консультирование, хирургия на этапах после эмболизации, анализ результатов, написание статьи;
М.А. Куканов: исполнение этапа химиоэмболизации для всех пациенток;
О.А. Смирнова: анализ полученных данных;
М.С. Шушанин: лечащий врач пациенток, участие в операциях и лекарственном лечении пациенток, анализ результатов;
Г.М. Манихас: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

Sh.G. Parsyan: developing the research design, participation in operations and medicinal treatment of patients, article writing, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;

A.S. Lisyanskaya: developing the research design, patients' selection and examination, medical consultation, post-embolization surgery, analysis of the results, article writing;

M.A. Kukanov: performing of chemoembolization stage for all patients;

O.A. Smirnova: analysis of the obtained data;

M.S. Shushaniya: the attending physician of the patients, participation in operations and medicinal treatment of patients, analysis of the results;

G.M. Manikhas: developing the research design, article writing, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.