



Расширенные экстирпации матки после химиотерапии у больных раком шейки матки стадии IIB

Д. Л. Оводенко¹, Г. Н. Хабас¹, А. С. Макарова¹, Н. А. Бабаева², О. И. Алешикова², Л. А. Ашрафян¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, г. Москва

² Российский научный центр рентгенодиагностики, г. Москва

Цель исследования: оценка результатов внутривенной и внутриартериальной химиотерапии и последующего радикального хирургического вмешательства у больных раком шейки матки стадии IIB.

Дизайн: пилотное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 55 больных раком шейки матки стадии IIB, их средний возраст — 38,6 ± 7,5 года.

На первом этапе комплексного лечения все больные получали неоадьювантную химиотерапию. В зависимости от способа введения цитостатиков пациентки были разделены на две группы. Основную группу составили 15 женщин, которым проводили внутриартериальную инфузию химиопрепаратов и эмболизацию маточных артерий. В контрольную группу были включены 40 пациенток, которым химиотерапию выполняли с внутривенным введением препаратов.

Через 2 недели после введения противоопухолевых лекарственных препаратов оценивали эффективность неоадьювантной химиотерапии, используя клинические методы (осмотр, бимануальное исследование), магнитно-резонансную томографию и ультразвуковое исследование. Степень ответа опухоли шейки матки на терапию цитостатиками определяли, учитывая изменение объема новообразования, который вычисляли с применением всех используемых методов визуализации. Оценивали также токсические реакции и осложнения, возникшие в процессе лечения.

При достаточном уменьшении размеров опухоли и параметральных инфильтратов выполняли хирургическое вмешательство в объеме радикальной экстирпации матки Piver III (тип C2 по классификации Querleu — Morrow) с использованием лапароскопического доступа. При сохранении параметральных инфильтратов, больших размеров опухоли шейки матки хирургическое вмешательство не выполняли, пациенткам проводили химиолучевую терапию по радикальной программе.

Результаты. У пациенток обеих групп после неоадьювантной химиотерапии объем новообразования шейки матки уменьшался в среднем почти на 50%. Полный ответ отмечен у 4 (7,3%) пациенток, частичный — у 46 (83,6%), отсутствие изменений — у 5 (9,1%). Прогрессирование заболевания на фоне неоадьювантной химиотерапии не наблюдали. Не выявлены статистически значимые различия в показателях эффективности неоадьювантной химиотерапии при различных способах введения цитостатиков.

Исследование желудочно-кишечной, а также гематологической токсичности при проведении неоадьювантной химиотерапии показало хорошую переносимость лечения в обеих группах. Введение противоопухолевых препаратов было выполнено всем пациенткам до индивидуально запланированных доз. Отмечено несколько меньшее количество проявлений желудочно-кишечной и гематологической токсичности после внутриартериального введения химиопрепаратов, однако статистически значимые различия не получены.

Радикальное хирургическое лечение удалось провести 51 (92,7%) больной: 38 (95,0%) из контрольной и 13 (86,7%) из основной группы. У 13,3% пациенток основной группы и у 5,0% контрольной отмечено недостаточное уменьшение размеров опухоли шейки матки и инфильтратов, радикальное хирургическое вмешательство не выполняли, проведена химиолучевая терапия.

После хирургического лечения пациенток, относившихся к группам высокого и среднего риска прогрессирования заболевания, направляли для проведения адьювантной лучевой/химиолучевой терапии. В группе больных, которым неоадьювантную химиотерапию проводили с применением внутривенной инфузии цитостатиков, адьювантное лечение потребовалось 57,5%, а среди пациенток, которым выполнили внутриартериальное введение препаратов, — 60,0%. В целом среди больных раком шейки матки стадии IIB, пролеченных с помощью неоадьювантной химиотерапии и радикального хирургического вмешательства, у 37,3% не было показаний к адьювантной лучевой/химиолучевой терапии.

Среднее время наблюдения за пациентками составило 29,7 месяца. В группе больных, которым цитостатики вводили внутриартериально, за это время отмечен один (6,7%) рецидив заболевания. Среди пациенток, которым неоадьювантную химиотерапию выполняли с использованием внутривенной инфузии, рецидивы наблюдались у 3 (7,5%) женщин. Показатель трехлетней безрецидивной выживаемости в обеих группах составлял около 87%.

Заключение. Применение неоадьювантной химиотерапии с последующим радикальным хирургическим вмешательством при раке шейки матки стадии IIB является перспективным направлением научных исследований в онкогинекологии, предварительные результаты показывают значительное повышение как безрецидивной выживаемости больных, так и качества их жизни за счет отказа в ряде случаев от адьювантной лучевой терапии.

Ключевые слова: рак шейки матки, неоадьювантная химиотерапия, химиоэмболизация.



Radical Hysterectomy following Chemotherapy in Patients with Stage IIB Cervical Cancer

D. L. Ovodenko¹, G. N. Khabas¹, A. S. Makarova¹, N. A. Babaeva², O. I. Aleshikova², L. A. Ashrafyan¹

¹ Academician V. I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

² Russian Scientific Center for Radiology, Moscow

Study Objective: To analyze the results of intravenous and intra-arterial chemotherapy and subsequent radical surgery in patients with stage IIB cervical cancer.

Study Design: This was a pilot study.

Алешикова Ольга Ивановна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории профилактики, ранней диагностики и комбинированного лечения онкологических заболеваний ФГБУ РНЦРР Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. E-mail: ol-ga.aleshikova@gmail.com
(Окончание на с. 47.)

Materials and Methods: Fifty-five patients with stage IIB cervical cancer (mean age 38.6 ± 7.5) were included in the study.

The first step in the combined-modality therapy was neoadjuvant chemotherapy, which was given to all the patients. The patients were divided into two groups by mode of administration of the cytostatic agents. The main group was made up of 15 women who received the chemotherapeutic agents via intra-arterial infusion and underwent embolization of the uterine arteries. The control group consisted of 40 patients who received the chemotherapeutic agents via intravenous infusion.

The efficacy of the neoadjuvant chemotherapy was assessed two weeks after administration of the antineoplastic agents. This was done by clinical methods (visual and bimanual examination), magnetic resonance imaging, and ultrasound examination. Cervical cancer response to the cytostatic agents was evaluated by change in tumor volume, measured by all the visualization methods used in the study. Other assessments included toxic reactions and treatment-emergent complications.

Patients with sufficient reduction in tumor volume and parametrial infiltration underwent laparoscopic radical hysterectomy (Piver class III, Querleu-Morrow class C2). Patients whose parametrial infiltration and large cervical tumors remained did not undergo surgery, but received radical chemoradiotherapy.

Study Results: Average tumor size reduction after neoadjuvant chemotherapy was almost 50% in patients in both groups. Complete response was reported in four (7.3%) patients, partial response was seen in 46 (83.6%) patients, and stable disease in five (9.1%) patients. No cases were reported of disease progression during neoadjuvant chemotherapy. There were no statistically significant differences in the efficacy of the neoadjuvant chemotherapy between the groups of patients who received cytostatic agents via different routes.

Treatment was well tolerated in both groups, as assessed by observation of gastrointestinal and hematologic toxic effects during the neoadjuvant chemotherapy. The antineoplastic agents were administered to all the patients up to individually tailored maximum doses. Slightly fewer gastrointestinal and hematologic toxic effects were reported when the chemotherapeutic agents were administered intra-arterially, but this difference was not statistically significant.

Radical surgery was possible in 51 (92.7%) patients: 38 (95.0%) in the control group and 13 (86.7%) in the main group. In 13.3% of the patients in the main group and 5.0% of the patients in the control group, reduction in cervical cancer volume and infiltration was insufficient, and radical surgery was not performed. These patients received chemoradiotherapy.

Adjuvant radiotherapy/chemoradiotherapy was administered after surgery to patients at moderate and high risk for disease progression. The percentage of patients who required adjuvant treatment was 57.5% in the group of women who had received cytostatic agents (neoadjuvant chemotherapy) via intravenous infusion and 60.0% among those to whom these agents had been given intra-arterially. A total of 37.3% of the stage IIB cervical cancer patients who had received neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery did not require adjuvant radiotherapy/chemoradiotherapy.

The mean follow-up period was 29.7 months. Among the women who had been given cytostatic agents intra-arterially, tumor recurrence was seen in one patient (6.7%). In the group of patients who had received neoadjuvant chemotherapy via intravenous infusion, tumor recurrence was reported in three (7.5%) of the women. Three-year disease-free survival was about 87% in both groups.

Conclusion: Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in patients with stage IIB cervical cancer is a promising research field in gynecological oncology. Preliminary results of this research show this treatment approach significantly increases both disease-free survival and—by omitting adjuvant radiation therapy in some cases—patients' quality of life.

Keywords: cervical cancer, neoadjuvant chemotherapy, chemoembolization.

Злокачественные новообразования шейки матки представляют собой одну из актуальных проблем здравоохранения. Несмотря на визуальную локализацию, у 40–60% пациенток рак шейки матки выявляется в стадиях IB2–IIIB (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), 2009) [1–3], обозначаемых как местнораспространенные формы заболевания.

За последние десятилетия наметилась неблагоприятная тенденция к омоложению контингента больных злокачественными новообразованиями этой локализации. Так, среди женщин 20–39 лет с 2000 г. на 17% увеличилась заболеваемость раком шейки матки, при этом местнораспространенные формы заболевания встречаются почти в 70% случаев. Летальность в течение первого года с момента установки диагноза составляет примерно 20%, что свидетельствует о поздней диагностике и не всегда хороших результатах лечения таких пациенток [4, 5].

При начальных стадиях рака шейки матки IA1–IB1 (FIGO, 2009) применяется, как правило, радикальное хирургическое

вмешательство, пятилетняя выживаемость таких больных превышает 95% [4, 6, 7]. Пациентки с местнораспространенными формами заболевания получают в основном химиолучевую терапию [8, 9]. Технический прогресс и усовершенствование установок для лучевой терапии в настоящее время обеспечивают возможность подведения необходимых доз непосредственно к опухолевому очагу. Тем не менее при местнораспространенном раке шейки матки не всегда удается достигнуть устойчивого выздоровления, количество рецидивов достигает 54–91%. Так, при IIB стадии пятилетняя выживаемость составляет 63,1%, при IIIA — 44,5%, при IIIB — 31,5%. Повышение лучевой нагрузки на ткани приводит к увеличению частоты, тяжести лучевых осложнений и формированию метакронных злокачественных новообразований различных локализаций [10–12].

В связи с неудовлетворительными результатами лечения больных местнораспространенным раком шейки матки на протяжении нескольких десятилетий производится исследование эффективности противоопухолевых лекарственных

Ашрафян Лев Андреевич — академик РАН, д. м. н., профессор, заместитель директора, директор Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: L_ashrafyan@oparina4.ru
Бабаева Наталия Александровна — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории профилактики, ранней диагностики и комбинированного лечения онкологических заболеваний ФГБУ РНЦПР Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. E-mail: natbabaeva@yandex.ru

Макарова Анна Семеновна — врач акушер-гинеколог отделения инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: a_makarova@oparina4.ru

Оводенко Дмитрий Леонидович — к. м. н., заведующий по клинической работе, врач-онколог отделения инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: d_ovodenco@oparina4.ru

Хабас Григорий Николаевич — к. м. н., руководитель отделения инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: d_chabas@oparina4.ru
 (Окончание. Начало см. на с. 46.)

препаратов при этом заболевании. Показано, что при проведении неоадьювантной химиотерапии в ряде случаев удается достигнуть значительного уменьшения в размерах первичной опухоли и параметральных инфильтратов, что позволяет выполнить радикальную операцию. Наибольшая эффективность при этом отмечена у тех пациенток, которым неоадьювантную химиотерапию проводили с использованием таксанов и производных платины. По данным ряда авторов, применение указанной схемы при местнораспространенном раке шейки матки улучшает отдаленные результаты лечения пациенток, что позволяет позиционировать ее как альтернативу традиционной химиолучевой терапии [13–16].

Определенный интерес представляют также работы по изучению рентгеноангиохирургической инфузии цитостатиков в артериальное русло новообразования в сочетании с эмболизацией питающих его сосудов. Подобные методы в настоящее время широко применяются при первичном и метастатическом раке печени, получены удовлетворительные непосредственные и отдаленные результаты. Авторы указывают, что преимуществами такого подхода являются малая инвазивность, высокая селективность воздействия, возможность введения препаратов непосредственно в артерии, кровоснабжающие опухоль, снижение системных побочных эффектов химиотерапии [17, 18].

При местнораспространенном раке шейки матки результаты применения комплексного лечения с включением неоадьювантной химиотерапии (как внутривенной, так и внутриартериальной инфузии цитостатиков) и радикального хирургического вмешательства описаны лишь отдельными авторами и в отечественной литературе представлены недостаточно полно.

Цель исследования: оценка результатов внутривенной и внутриартериальной химиотерапии и последующего радикального хирургического вмешательства у больных раком шейки матки стадии IIB.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данная работа представляет собой пилотное исследование, в которое включены 55 больных раком шейки матки стадии IIB (FIGO, 2009), пролеченные в отделении инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России с 2014 по 2017 г.

У всех пациенток клинический диагноз рака шейки матки был морфологически верифицирован, соответствовал плоскоклеточному ороговевающему и неороговевающему раку по Гистологической классификации опухолей женского полового тракта ВОЗ (1993).

Возраст больных варьировал от 28 до 65 лет, в среднем составляя $38,6 \pm 7,5$ года.

Алгоритм обследования пациенток включал в себя стандартные клинико-лабораторные методы, а также МРТ и ультразвуковое сканирование органов малого таза с определением объема шейки матки.

Стадию рака шейки матки устанавливали согласно критериям FIGO и TNM на основании клинических данных, полученных при физикальном обследовании пациенток. После операции в зависимости от морфологических находок установленную по FIGO стадию не изменяли.

На первом этапе комплексного лечения все больные получали неоадьювантную химиотерапию. В зависимости от способа введения цитостатиков пациентки были разделены на две группы. Основную группу составили 15 женщин, которым проводили внутриартериальную инфузию химиопрепаратов

и эмболизацию маточных артерий. В контрольную группу были включены 40 пациенток, которым химиотерапию выполняли с внутривенным введением препаратов.

Пациентки основной группы получили курс неоадьювантной химиотерапии по схеме: 1-й день — внутривенная инфузия паклитаксела в дозе 175 мг/м^2 и карбоплатина в дозе $0,5 \text{ АУС 6}$ на фоне стандартной премедикации и применения антиэметиков; 2-й день — рентгеноэндохирургическая инфузия карбоплатина (в дозе $0,5 \text{ АУС 6}$) в артерии, кровоснабжающие опухоль.

Применяли следующую технику. После пункции правой бедренной артерии устанавливали катетер над бифуркацией брюшной аорты и выполняли серию тазовых артериограмм. После изучения анатомии сосудов осуществляли катетеризацию последовательно левой, а затем правой маточной артерии, в которые вводили болюсно карбоплатин в общей дозировке $0,5 \text{ АУС 6}$, после чего производили эмболизацию указанных сосудов. Непосредственно после завершения процедуры выполняли контрольную ангиографию.

Пациентки контрольной группы получали неоадьювантную химиотерапию по схеме: паклитаксел в дозе 175 мг/м^2 в/в капельно на фоне стандартной схемы премедикации, карбоплатин АУС 6 в/в капельно на фоне применения антиэметиков.

Всем участницам с местнораспространенным раком шейки матки на 1-м этапе комплексного лечения проводили неоадьювантную химиотерапию в следующем режиме: 1-й день — таксаны (паклитаксел) в дозе 135 мг/м^2 или доцетаксел в дозе 75 мг/м^2 на фоне стандартной схемы премедикации; 2-й день — цисплатин в дозе 75 мг/м^2 или карбоплатин АУС 5 в/в капельно на фоне антиэметиков. Через 3 недели курс химиотерапии по аналогичной схеме повторяли.

Через 2 недели после введения противоопухолевых лекарственных препаратов оценивали эффективность неоадьювантной химиотерапии, используя клинические методы (осмотр, бимануальное исследование), МРТ и УЗИ. Степень ответа опухоли шейки матки на терапию цитостатиками определяли, учитывая изменение объема новообразования, который вычисляли с применением всех используемых методов визуализации. Полученный результат классифицировали в соответствии с системой критериев Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) 1.1 [19]. Оценивали также токсические реакции и осложнения, возникшие в процессе лечения.

При достаточном уменьшении размеров опухоли и параметральных инфильтратов выполняли хирургическое вмешательство в объеме радикальной экстирпации матки Piver III (тип C2 по классификации Querleu — Morrow) [20, 21] с использованием лапароскопического доступа. После получения патоморфологического описания операционного материала выявляли группы риска по прогрессированию заболевания с применением критериев Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) [22], при необходимости пациенток направляли на адьювантную химиолучевую терапию.

При сохранении параметральных инфильтратов, больших размеров опухоли шейки матки хирургическое вмешательство не выполняли, пациенткам проводили химиолучевую терапию по радикальной программе.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мы не наблюдали значительные различия в показателях волюметрии опухоли шейки матки, полученных при осмотре и пальпации и при применении лучевых методов исследования (рис. 1, 2).

Рис. 1. Изменение объема опухоли у больных раком шейки матки стадии ПВ, которым проводили неoadъювантную химиотерапию с использованием внутривенной инфузии

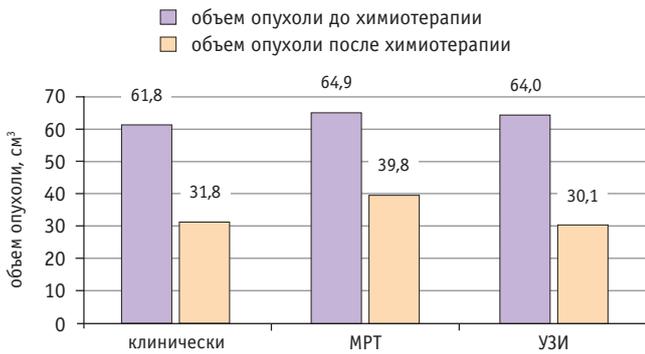
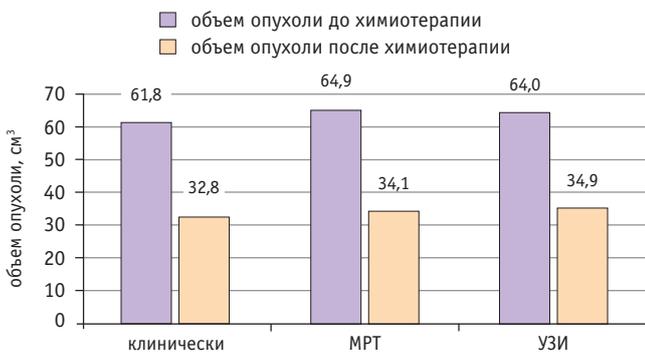


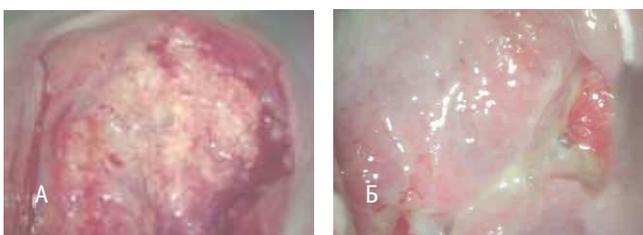
Рис. 2. Изменение объема опухоли у больных раком шейки матки стадии ПВ, которым проводили неoadъювантную химиотерапию с использованием внутриартериального введения цитостатиков



У пациенток обеих групп после неoadъювантной химиотерапии объем новообразования шейки матки уменьшался в среднем почти на 50%, что свидетельствует о достаточно высокой чувствительности опухоли к применяемым цитостатикам (рис. 3). Полный ответ (по RECIST 1.1) отмечен у 4 (7,3%) пациенток, частичный — у 46 (83,6%), отсутствие изменений — у 5 (9,1%). Прогрессирование заболевания на фоне неoadъювантной химиотерапии мы не наблюдали. Не выявлены статистически значимые различия в показателях эффективности неoadъювантной химиотерапии при различных способах введения цитостатиков.

Оценка эффективности противоопухолевых лекарственных препаратов в зависимости от способа введения представлена в таблице.

Рис. 3. Опухоль шейки матки: А — до химиотерапии, Б — частичный эффект: та же опухоль после химиотерапии. Фото авторов



Для оценки степени тяжести токсических реакций применяли шкалу токсичности Common Toxicity Criteria (СТС), разработанную Национальным раковым институтом США [23].

Болевой синдром отмечали у пациенток основной группы в первые сутки после внутриартериального введения противоопухолевых лекарственных средств и эмболизации ветвей внутренней подвздошной артерии. Уровень болевых ощущений при этом не превышал I степени по шкале СТС, введение наркотических препаратов пациенткам не требовалось.

В контрольной группе тошнота зарегистрирована в 95,0% наблюдений, среди пациенток основной группы — в 66,7%. Во всех случаях по шкале токсичности СТС отмечали I–II степень тошноты. Рвота I степени была у 17 больных: у 2 участниц основной группы и 15 контрольной (13,3% и 37,5% соответственно).

Тромбоцитопения I степени установлена у 12,5% пациенток контрольной группы, уровень тромбоцитов ниже $90 \times 10^9/\text{л}$ не наблюдали, проведение специфической терапии не требовалось. У пациенток основной группы тромбоцитопении не было.

Нейтропения I степени (не ниже $2,0 \times 10^9/\text{л}$) имела место у 13,3% участниц основной и у 17,5% пациенток контрольной группы. Уровень нейтрофилов восстанавливался без применения гемостимулирующей терапии у всех женщин.

Таким образом, исследование гастроинтестинальной, а также гематологической токсичности при проведении неoadъювантной химиотерапии показало хорошую переносимость лечения в обеих группах. Введение противоопухолевых препаратов было выполнено всем пациенткам до индивидуально запланированных доз. Отмечено несколько меньшее количество проявлений гастроинтестинальной и гематологической токсичности после внутриартериального введения химиопрепаратов, однако статистически значимые различия не получены.

При поступлении в стационар жалобы на боли внизу живота зафиксированы у 12 (21,8%) пациенток до начала специального лечения, после первого курса химиотерапии болевой синдром сохранялся у 8 (14,6%) больных, после двух курсов — у 6 (10,9%). Наркотические анальгетики не понадобились ни одной пациентке.

Радикальное хирургическое лечение удалось провести 51 (92,7%) больной: 38 (95,0%) из контрольной и 13 (86,7%) из основной группы. У 13,3% пациенток основной группы и у 5,0% контрольной отмечено недостаточное уменьшение размеров опухоли шейки матки и инфильтратов, радикальное хирургическое вмешательство не выполняли, проведена химиолучевая терапия.

Хирургическое вмешательство осуществляли на 14–18-е сутки после неoadъювантной химиотерапии. У всех участниц использовали малоинвазивные видеоэндоскопические технологии в объеме расширенной экстирпации матки River III (тип С2). При гистологическом исследовании

Таблица

Эффективность неoadъювантной химиотерапии

Степень ответа (по RECIST 1.1)	Основная группа (n = 15)		Контрольная группа (n = 40)	
	n	%	n	%
Полный регресс	2	13,3	2	5,0
Частичный регресс	12	80,0	34	85,0
Отсутствие изменений	1	6,7	4	10,0

операционного материала у всех пациенток была обнаружена остаточная ткань новообразования шейки матки с признаками лечебного патоморфоза, по линии резекции параметриев и влагляща опухолевую ткань не выявляли (R0). Метастазы в регионарных лимфоузлах найдены у 46,6% больных основной группы и у 47,5% контрольной группы.

После хирургического лечения пациенток, относившихся к группам высокого и среднего риска прогрессирования заболевания, согласно рекомендациям RUSSCO, направляли для проведения адъювантной лучевой/химиолучевой терапии [22]. В группе больных, которым неоадъювантную химиотерапию проводили с применением внутривенной инфузии цитостатиков, адъювантное лечение потребовалось 57,5%, а среди пациенток, которым выполнили внутриартериальное введение препаратов, — 60,0%. В целом среди больных раком шейки матки стадии IIB, пролеченных с использованием неоадъювантной химиотерапии и радикального хирургического вмешательства, у 37,3% не было показаний к адъювантной лучевой/химиолучевой терапии.

Среднее время наблюдения за пациентками составило 29,7 месяца. В группе больных, которым цитостатики вводили внутриартериально, за это время отмечен один (6,7%) рецидив заболевания. Среди пациенток, которым неоадъювантную химиотерапию выполняли с применением внутривенной инфузии, рецидивы наблюдались у 3 (7,5%) женщин.

Расчет безрецидивной выживаемости пациенток, проведенный с помощью метода Каплана — Мейера, представлен на рисунке 4. Не выявлены различия данного показателя в группах больных раком шейки матки стадии IIB, которым радикальное хирургическое вмешательство выполняли после неоадъювантной химиотерапии с использованием внутриартериального и внутривенного введения цитостатиков. Показатель трехлетней безрецидивной выживаемости в обеих группах составлял около 87%.

ОБСУЖДЕНИЕ

За последние годы проведено значительное количество исследований, показывающих улучшение отдаленных результатов у больных местнораспространенным раком шейки матки при включении в схему комплексного лечения неоадъювант-

ной химиотерапии и радикального хирургического вмешательства [13, 15]. Активно разрабатываются и внедряются в практику рентгеноангиохирургические внутриартериальные методики инфузии цитостатиков в сочетании с эмболизацией сосудов опухоли при злокачественных новообразованиях различных локализаций [17, 18].

Основной идеей применения неоадъювантной химиотерапии при местнораспространенном раке шейки матки является уменьшение локорегионарного распространения опухолевого процесса, что проявляется в уменьшении размеров новообразования и параметральных инфильтратов, а также воздействии на лимфо- и гематогенное метастазирование опухоли. Это в ряде случаев позволяет создать возможность для выполнения хирургического вмешательства с соблюдением принципов и правил онкологической радикальности. Необходимое условие — объективная оценка эффективности первого этапа лечения, для определения которой необходимо применять как традиционные клинические, так и современные лучевые методы обследования.

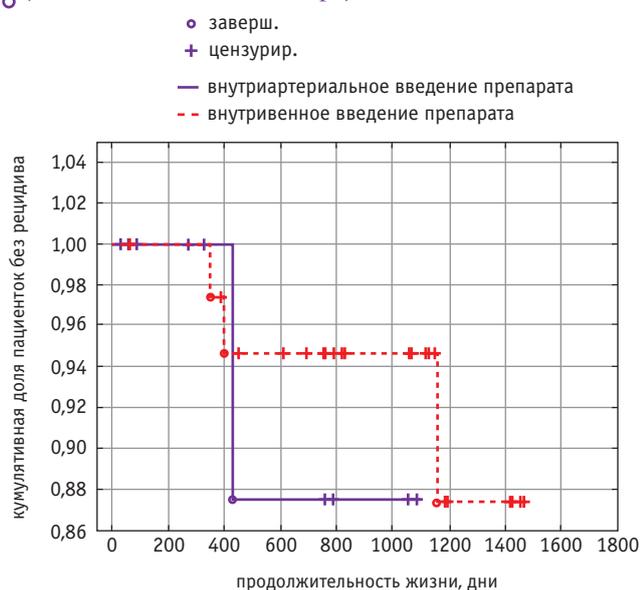
В нашем исследовании неоадъювантная химиотерапия проведена 55 больным раком шейки матки стадии IIB, всем пациенткам лекарственные препараты введены до индивидуально запланированных доз, отмечена удовлетворительная переносимость данного этапа лечения. Несмотря на меньшую степень выраженности побочных эффектов при внутриартериальном введении цитостатиков, статистически значимых различий между группами не было.

После проведения неоадъювантной химиотерапии у 92,7% участниц удалось достигнуть уменьшения размеров опухоли и параметральных инфильтратов, достаточного для выполнения радикального хирургического вмешательства. После введения цитостатиков с использованием внутривенной и внутриартериальной инфузии показатели непосредственной эффективности неоадъювантной химиотерапии значимо не различались. Тем не менее у больных, которым производили рентгеноангиохирургическое введение лекарственных препаратов, ответ опухоли на неоадъювантную химиотерапию отмечали в более короткие сроки, и он был несколько более выраженным. Вероятно, это обусловлено введением цитостатиков непосредственно в очаг поражения, а также ишемическими изменениями ткани новообразования вследствие эмболизации ветвей маточных артерий. В результате в данной группе больных оценка эффективности лечения оказалась возможной в ранний период после окончания химиотерапии, что позволило принять решение о выполнении радикального хирургического вмешательства на следующем этапе комплексного лечения.

Включение хирургического этапа в программу комплексной терапии дает ряд преимуществ. Так, у пациенток молодого возраста появляется возможность сохранения и транспозиции яичников. Снижение локорегионарного распространения опухолевого процесса, которое подтверждается при патоморфологическом исследовании операционного материала, в ряде случаев при местнораспространенном раке шейки матки позволяет отказаться от проведения адъювантной лучевой терапии. В нашем исследовании у 37,3% больных IIB стадией рака шейки матки при гистологическом исследовании операционного материала не были выявлены показания к проведению послеоперационного курса лучевой терапии.

Анализ кривых Каплана — Мейера показал, что трехлетняя безрецидивная выживаемость в обеих группах составляет около 87%. Это свидетельствует о достаточно

Рис. 4. Безрецидивная выживаемость пациенток (метод Каплана — Мейера)



высокой эффективности схемы лечения больных раком шейки матки стадии IIB, включающей в себя неоадьювантную химиотерапию, радикальное хирургическое вмешательство и, при наличии показаний, адьювантную химиолучевую терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на большое количество литературных данных, в настоящее время не существует единого взгляда на выбор оптимальной схемы лечения больных раком шейки матки стадии IIB. С учетом результатов представленного исследования можно сделать вывод, что проведение химиотерапии при этом заболевании в большинстве случаев позволяет создать условия для выполнения радикального хирургического вмешательства.

Рентгеноэндоваскулярное внутриартериальное введение химиопрепаратов в сочетании с эмболизацией сосудов ново-

образования является эффективным способом проведения неоадьювантной химиотерапии, позволяющим получить результат в максимально короткие сроки при незначительном количестве побочных эффектов. Современные лучевые методы исследования (УЗИ, МРТ) могут предоставить объективную информацию об эффективности воздействия цитостатиков и должны применяться в процессе лечения пациенток для оценки регресса новообразования шейки матки.

Применение неоадьювантной химиотерапии с последующим радикальным хирургическим вмешательством при раке шейки матки стадии IIB является перспективным направлением научных исследований в онкогинекологии, предварительные результаты показывают значительное повышение как безрецидивной выживаемости больных, так и качества их жизни за счет отказа в ряде случаев от адьювантной лучевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена»; 2017. 250 с. [Kaprin A. D., Starinskii V. V., Petrova G. V., red. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smernost'). M.: FGU "MNIIOI im. P. A. Gertsena"; 2017. 250 s. (in Russian)]
- Wu S. G., Zhang W. W., Sun J. Y., Li F. Y., He Z. Y., Zhou J. Multimodal treatment including hysterectomy improves survival in patients with locally advanced cervical cancer: a population-based, propensity score-matched analysis. *Int. J. Surg.* 2017; 48: 122–7.
- Hellman K., Hellström A. C., Pettersson B. F. Uterine cervix cancer treatment at Radiumhemmet: 90 years' experience. *Time trends of age, stage, and histopathology distribution.* *Cancer Med.* 2014; 3(2): 284–92.
- Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. СПб.; 2002. 351 с. [Bokhman Ya. V. Rukovodstvo po onkoginekologii. SPb.; 2002. 351 s. (in Russian)]
- Lora D., Gómez de la Cámara A., Fernández S. P., Enríquez de Salamanca R., Gómez J. F. P. R. Prognostic models for locally advanced cervical cancer: external validation of the published models. *J. Gynecol. Oncol.* 2017; 28(5): e58.
- Козаченко В. П., ред. Клиническая онкогинекология. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2005. 376 с. [Kozachenko V. P., red. Klinicheskaya onkoginekologiya. Rukovodstvo dlya vrachei. M.: Meditsina; 2005. 376 s. (in Russian)]
- Lan M. L., Yu X., Xiao H., Zhou P., Hu N., Liu Y. et al. Comparison of chemoradiotherapy with and without brachytherapy as adjuvant therapy after radical surgery in early-stage cervical cancer with poor prognostic factors: an observational study. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(46): e8384.
- Кравец О. А., Марына Л. А., Чехонадский В. Н., Русанов А. О. Лучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки. Роль лучевой терапии в гинекологической онкологии. В кн.: Материалы научно-практической конференции «Роль лучевой терапии в гинекологической онкологии». Обнинск; 2002: 112–14. [Kravets O. A., Marina L. A., Chekhonadskii V. N., Rusanov A. O. Luchevaya terapiya mestnorasprostrannogo raka sheiki matki. Rol' luchevoi terapii v ginekologicheskoi onkologii. V kn.: Materialy nauchno-prakticheskoi konferentsii "Rol' luchevoi terapii v ginekologicheskoi onkologii". Obninsk; 2002: 112–14. (in Russian)]
- Tanioka M., Yamaguchi S., Shimada M., Nagao S., Takehara K., Nishimura M. et al. Cisplatin with dose-dense paclitaxel before and after radical hysterectomy for locally advanced cervical cancer: a prospective multicenter phase II trial with a dose-finding study. *Med. Oncol.* 2017; 34(8): 134.
- Limbergen V. Научно обоснованные рекомендации по проведению лучевой терапии при раке шейки матки. В кн.: Мат-лы Европейской школы онкологии Семинар на Красной площади «Современные аспекты онкогинекологии». М.; 2009: 11–27. [Limbergen V. Nauchno obosnovannyye rekomendatsii po provedeniyu luchevoi terapii pri rake sheiki matki. Vkn: Matly Evropeiskoi shkoly onkologii Seminar na Krasnoi ploschadi «Sovremennyye aspekty onkoginekologii». M.; 2009: 11–27. (in Russian)]
- Moreno-Acosta P., Vallard A., Carrillo S., Gamboa O., Romero-Rojas A., Molano M. et al. Biomarkers of resistance to radiation therapy: a prospective study in cervical carcinoma. *Radiat. Oncol.* 2017; 12(1): 120.
- Ramlov A., Pedersen E. M., Røhl L., Worm E., Fokdal L., Lindegaard J. C. et al. Risk factors for pelvic insufficiency fractures in locally advanced cervical cancer following intensity modulated radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2017; 97(5): 1032–9.
- Ашрафян Л. А., Антонова И. Б., Аleshikova О. И., Добровольская Н. Ю., Чазова Н. Л. Диагностические критерии и факторы прогноза эффективности неоадьювантной химиотерапии местнораспространенного рака шейки матки (IIb–IIIb стадии). Опухоли женской репродуктивной системы. 2007; 4: 63–71. [Ashrafyan L. A., Antonova I. B., Aleshikova O. I., Dobrovolskaya N. Yu., Chazova N. L. Diagnosticheskie kriterii i faktory prognoza effektivnosti neoad'yuvannoi khimioterapii mestnorasprostrannogo raka sheiki matki (IIb–IIIb stadii). Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy. 2007; 4: 63–71. (in Russian)]
- Ашрафян Л. А., Антонова И. Б., Аleshikova О. И., Добровольская Н. Ю. Хирургический этап как один из основных компонентов в лечении рака шейки матки IIb–IIIb стадий. Рос. онкол. журн. 2007; 3: 21–5. [Ashrafyan L. A., Antonova I. B., Aleshikova O. I., Dobrovolskaya N. Yu. Khirurgicheskii etap kak odin iz osnovnykh komponentov v lechenii raka sheiki matki IIb–IIIb stadii. Ros. onkol. zhurn. 2007; 3: 21–5. (in Russian)]
- Benedetti Panici P., Palaia I., Marchetti C., Ruscito I., Fischetti M., Musella A. et al. Dose-dense neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery in locally advanced cervical cancer: a phase II study. *Oncology.* 2015; 89(2): 103–10.
- Raspagliesi F., Bogani G., Spinillo A., Ditto A., Bogliolo S., Casarin J. et al. Introducing nerve-sparing approach during minimally invasive radical hysterectomy for locally-advanced cervical cancer: a multi-institutional experience. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2017; 43(11): 2150–6.
- Liu A., Xu W., Xu H., Wang Y., Gu Y. M. [Therapeutic effect of transcatheter arterial chemoembolization combined with ultrasound-guided microwave ablation for treatment of liver cancer in special sites]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2017; 25(12): 914–19.
- Ma J., Gimenez J. M., Sandow T., Devun D., Kirsch D., Gulotta P. et al. Intraarterial liver-directed therapies: the role of interventional oncology. *Oncother J.* 2017; 17(4): 412–6.
- Eisenhauer E. A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L. H., Sargent D., Ford R. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer.* 2009; 45(2): 228–47.
- Piver M. S., Rutledge F., Smith J. P. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet. Gynecol.* 1974; 44(2): 265–72.
- Querleu D., Morrow C. P. Classification of radical hysterectomy. *Gynecol. Oncol.* 2009; 115(2): 314–5; author reply 315–6.
- Кравец О. А., Кузнецов В. В., Морхов К. Ю., Нечушкина В. М., Хохлова С. В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака шейки матки. М.; 2014. 17 с. [Kravets O. A., Kuznetsov V. V., Morkhov K. Yu., Nchushkina V. M., Khokhlova S. V. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu raka sheiki matki. M.; 2014. 17 s. (in Russian)]
- Arbuck S. G., Ivy P., Setser A., Eisenhauer E. A., Wanders J. Common Toxicity Criteria (CTC) version 2.0: highlights and tools. *National Cancer Institute of Canada (NCIC).* 1999. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf (дата обращения — 15.01.2018). 

Библиографическая ссылка:

Оводенко Д. Л., Хабас Г. Н., Макарова А. С., Бабаева Н. А., Аleshikova О. И., Ашрафян Л. А. Расширенные экстирпации матки после химиотерапии у больных раком шейки матки стадии IIB // Доктор.Ру. 2018. № 2 (146). С. 46–51.

Citation format for this article:

Ovodenko D. L., Khabas G. N., Makarova A. S., Babaeva N. A., Aleshikova O. I., Ashrafyan L. A. Radical Hysterectomy following Chemotherapy in Patients with Stage IIB Cervical Cancer. *Doctor.Ru.* 2018; 2(146): 46–51.