

УДК 618.146 – 006.6:615.28 (476)

Косенко И.А.¹, Литвинова Т.М.², Дударев В.С.¹, Матилевич О.П.¹, Акинфеев В.В.¹, Орехов В.Ф.¹

¹Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Kosenko I.¹, Litvinova T.², Dudarev V.¹, Matilevich O.¹, Akinfeev V.¹, Orehov V.¹

Republican Scientific and Practical Center for Oncology & Medical Radiology named after N.N. Alexandrov, Minsk, Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Особенности неoadъювантной химиоэмболизации при местно-распространенном раке шейки матки

Distinctive features of neoadjuvant chemoembolization for locally advanced uterine cervix cancer

Резюме

Предложена методика многокомпонентного лечения особой категории пациенток, страдающих местно-распространенным раком шейки матки, у которых невозможно использовать стандартное химиолучевое воздействие. Изучены особенности проведения неoadъювантной химиотерапии с химиоэмболизацией маточных артерий. Отмечена удовлетворительная переносимость данного воздействия с отсутствием тяжелых токсических проявлений. Проанализированы особенности васкуляризации опухоли и определено оптимальное количество вводимого в маточную артерию контрастного препарата. Установлено, что эффективность химиоэмболизации обеих маточных артерий с позиций резектабельности опухоли выше, чем в случае окклюзии одной (83,3% против 63,1%), а также определено оптимальное число курсов неoadъювантного воздействия для достижения более высокого показателя операбельности пациенток.

Ключевые слова: местно-распространенный рак шейки матки, неoadъювантная химиотерапия, химиоэмболизация маточных артерий, резектабельность опухоли.

Abstract

A procedure of multimodality treatment was proposed for a special population of patients with locally advanced uterine cervix cancer, ineligible for standard chemoradiotherapy. The distinctions of neoadjuvant chemotherapy performance with chemoembolization of uterine arteries were studied. Satisfactory tolerance of this treatment with no severe toxicities was noted. Some peculiarities of tumor vascularization were analysed, and the optimal amount of contrast medium introduced into the uterine artery was established. The efficacy of chemoembolization of the both uterine arteries, as far as tumor resectability were concerned, was found to be higher than in the case of occlusion of one artery (83.3% vs 63.1%), and the optimal number of neoadjuvant treatment courses for attaining the highest index of patient operability was also determined.

Keywords: locally advanced uterine cervix cancer, neoadjuvant chemotherapy, chemoembolization of uterine arteries, tumor resectability.

■ ВВЕДЕНИЕ

Способность неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) уменьшать размеры первичной опухоли вплоть до ее резектабельности стала основанием для разработки методов комбинированной терапии для тех пациенток с местно-распространенным раком шейки матки, проведение консервативных способов лечения у которых противопоказано (при наличии больших миом, аднекс-туморов и пр.). Роль неоадьювантной химиотерапии у рассматриваемой категории пациенток в настоящее время значительно возросла, что связано с появлением новых лекарственных средств и расширением возможностей хирургического метода, вплоть до экзентерации таза, чему способствует в первую очередь техническое перевооружение анестезиологической службы [1–3]. Многие исследователи склонны рассматривать данный подход как значимую альтернативу химиолучевому методу лечения, хотя целый ряд вопросов, в частности выбора и оптимального сочетания химиопрепаратов, а также показаний и противопоказаний к экзентерации таза, которая технически сложна, имеет высокую частоту послеоперационных осложнений и высокую летальность, остаются до конца не решенными [1, 4–6].

В настоящее время доказана эффективность проведения внутриаортальной НАХТ с эмболизацией питающих сосудов в комбинированном лечении рака простаты, легкого, яичников и остеогенной саркомы [7–11]. Методы интервенционной радиологии нашли применение у пациентов, страдающих раком почки, печени, опухолей головы и шеи [12–15]. В последние годы эмболизация маточных артерий с успехом используется в акушерско-гинекологической практике для остановки послеродовых кровотечений и лечения миом матки [16, 17]. Приведенные литературные данные свидетельствуют об актуальности изучаемой проблемы и целесообразности разработки способа комбинированного лечения первично нерезектабельного рака шейки матки с использованием внутривенного введения цитостатика и химиоэмболизации маточных артерий.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности неоадьювантной химиотерапии и химиоэмболизации маточных артерий при местно-распространенном раке шейки матки.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследуемую группу вошли 55 женщин в возрасте от 29 до 60 лет (средний возраст составил 44,9 года). Р1ШМ IIВ стадии был диагностирован у 25 (45,5%) пациенток, IIIВ – у 28 (50,9%), IV – у 2 (3,6%). Основным гистотипом злокачественной опухоли явился плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки (47(85,5%)). Аденогенная карцинома диагностирована в 7 (12,7%) случаях, недифференцированный рак – в 1 (1,8%).

Комплексный метод лечения включал 2 или 3 курса НАХТ, 1 из которых сочетался с химиоэмболизацией маточных артерий (ХЭМА), последующим сеансом контактной лучевой терапии (КЛТ) на аппарате MicroSelectron-HDR в дозе 10 Гр в т. А и операций, объем которой

зависел от находок во время хирургического вмешательства. Если опухоль клинически и по данным МРТ удалить было невозможно, то проводили нестандартный курс СЛТ.

Для химиотерапии использовали цисплатин в сочетании с гемцитабином или доксорубицином. У пациенток, имеющих плоскоклеточный рак, применяли цисплатин и гемцитабин по следующей схеме: цисплатин 70 мг/м² в 1-й день, гемцитабин 1000 мг/м² в 1, 8-й дни. НАХТ ХЭМА проводили во время 2-го курса лечения. В одну артерию цитостатики вводили 19 (34,5%) женщинам, в обе – 36 (65,5%).

В один маточный сосуд вводили 1000 мг/м² гемцитабина либо по 500 мг/м² – в каждый. При аденокарциноме шейки матки в 1-й день вместе с цисплатином вместо гемцитабина вводили доксорубицин 90 мг/м². В каждую маточную артерию вводили половину суммарной дозы доксорубицина.

Для выполнения ХЭМА использовали ангиографический комплекс, расположенный в операционной. Процедура занимала от 45 до 135 минут. Ее длительность зависела от квалификации врача и от архитектуры сосудистого русла малого таза. Перед ХЭМА проводили медикаментозную подготовку: в течение 5 дней назначали трихопол по 500 мг 2 раза в сутки и за 2 часа до процедуры в вену капельно, а также вводили профилактическую дозу антибиотика с учетом чувствительности влагалищной флоры. После ХЭМА продолжали введение антибиотика в течение 5 дней. Остальные медикаменты назначали в зависимости от жалоб, возникших у пациенток после процедуры. Методика включала 2 этапа – диагностический и собственно эмболизацию с контрольной ангиографией таза. Наиболее сложным и длительным был 1-й этап, во время которого пунктировали бедренную или реже подмышечную артерию под местной анестезией по методике Сельдингера. После катетеризации артерии и установки интрадьюсера выполняли тазовую ангиографию, оценивали анатомическое расположение сосудов в малом тазу, степень васкуляризации опухоли и ее размеры. Затем катетер последовательно устанавливали сначала в левой, а затем в правой маточной артерии и выполняли 2-й этап – ХЭМА с помощью эмболизирующей смеси. Последняя состояла из масляного контрастного вещества (5–10 мл липоидола), химиопрепарата (1000 мг гемцитабина или 60 мг доксорубицина) и водорастворимого контрастного вещества – омнипака (5–10 мл). Общее количество смеси рассчитывали для введения в 2 сосуда. Для оценки эффективности эмболизации (наличие окклюзии маточных артерий, экстравазации контрастного вещества, степени васкуляризации опухоли) выполнялась контрольная ангиография.

После проведения НАХТ с ХЭМА осуществляли МРТ органов малого таза, гинекологический осмотр женщины и консилиумом врачей решали вопрос о возможности выполнения хирургического вмешательства.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ ангиограмм до ХЭМА выявлял участки патологической васкуляризации в проекции опухоли матки. После суперселективной химиоэмболизации определяли окклюзию маточных артерий и исчезновение патологических сосудов (рис. 1). В отдельных случаях (4–7,3%) имел место рассыпной тип сосудов: вместо одной маточной артерии,

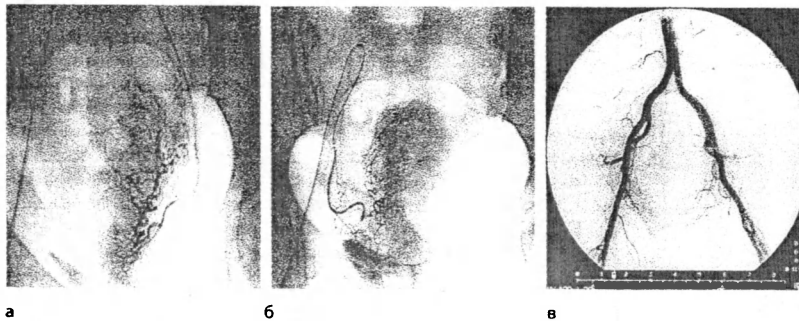


Рис. 1. Селективные ангиограммы левой (а) и правой (б) маточных артерий – выявляются участки патологической васкуляризации в проекции матки. Контрольная ангиограмма после суперселективной химиоэмболизации (в) – определяется окклюзия маточных артерий и отсутствие васкуляризации в проекции матки

отходящей от внутренней подвздошной артерии, визуализировалось несколько сосудов (рис. 2). В таких случаях эмболизировали внутренние подвздошные сосуды, что могло привести к эмболизации артериальных сосудов, кровоснабжающих мочеточники и мочевого пузыря, и способствовать нарушению их питания, повреждению и некрозу.

Невозможность суперселективной эмболизации маточной артерии цитостатиком снижало локальную эффективность процедуры.

В ряде случаев, когда катетеризация маточной артерии была затруднена в связи с нарушением нормальных анатомических взаимоотношений малого таза из-за большой распространенности опухоли в параметральной и предпузырной клетчатке также проводили химиоэмболизацию внутренних подвздошных артерий (4 наблюдения – 7,3%).

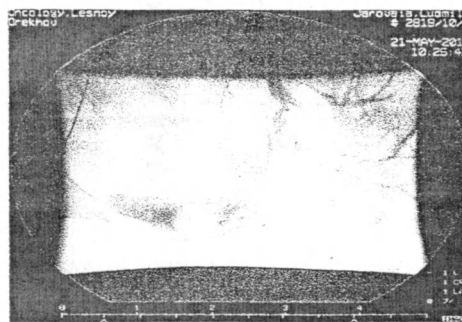


Рис. 2. Отхождение маточной артерии от внутренней подвздошной артерии по «рассыпному» типу в виде множества мелких сосудов

На стадии разработки методики ХЭМА введение цитостатика выполняли в обе маточные артерии, однако наличие болевого синдрома и некоторых других осложнений, которые будут представлены ниже, заставило временно отказаться от этой технологии и перейти на проведение ХЭМА только с одной стороны. Число курсов НАХТ при одной ХЭМА (с двух или с одной стороны) зависело от степени резорбции опухоли: один курс проведен у 1 (1,8%) пациентки, два – у 35 (63,7%), три – у 18 (32,7%) и четыре – у 1 (1,8%). После одного курса НАХТ у 1 (2,0%) пациентки опухоль стала резектабельной, после 2 – у 29 (69,0%), после 3 – у 12 (28,6%). Остальные были переведены на курс сочетанной лучевой терапии (СЛТ).

Следует отметить, что после НАХТ с химиоэмболизацией 2 маточных артерий чаще создавались условия для оперативного вмешательства. Так, после одновременной окклюзии 2 маточных артерий появилась возможность выполнить операцию 30 из 36 (83,3%) женщин с МР РШМ, а при химиоэмболизации одного сосуда – только 12 из 19 (63,1%). В первом случае число прооперированных женщин было на 20,2% больше, чем во втором.

После завершения неoadьювантных воздействий 42 (76,4%) пациенткам выполнено хирургическое вмешательство: 40 – гистерэктомии III типа, 2 – передняя экзентерация таза. Из 36 прооперированных пациенток после ХЭМА с обеих сторон у 33 (91,6%) операция выполнена радикально (R0), у 3 (8,4%) – нерадикально (R1).

Ниже представлен анализ переносимости НАХТ с ХЭМА (шкала CTC/AE v.3), а также особенностей реализации последующего хирургического пособия.

После двусторонней ХЭМА у всех пациенток с МР РШМ был диагностирован постэмболический синдром, который проявлялся сильными болями внизу живота, повышением температуры тела до 38°, тошнотой и рвотой. Для его устранения применяли обезболивающие препараты. Наряду с антибактериальной проводили и дезинтоксикационную терапию.

В ходе апробации методики удалось установить, что интенсивность болей внизу живота снижается в случае уменьшения количества вводимого в маточную артерию контрастного вещества. Причем развитие подобного синдрома после химиоэмболизации одной маточной артерии с введением не более 2,5 мл липоида и 2,5 мл омнипака у пациенток исследуемой группы не происходило.

После проведения ХЭМА с 2 сторон клинически и по данным экоскопии у 3 (8,3%) женщин были диагностированы гематомы в малом тазу и в стенке влагалища, которые резорбировались под влиянием консервативной терапии. Их возникновение было связано с техническими сложностями проводимой химиоэмболизации маточных артерий. В процессе дальнейшей разработки и усовершенствования методики возможность появления этих осложнений была устранена.

Диагностированы также ишемические изменения слизистой стенки мочевого пузыря (в основном задней) у 3 (8,3%) пациенток, при этом у 1 из них был выявлен язвенный некротический цистит. Подобного рода осложнений после введения цитостатика в 1 маточную артерию отмечено не было.

Токсические проявления легкой степени тяжести, связанные с НАХТ и ХЭМА, наблюдали в 100% случаев, причем у отдельных пациенток одновременно сочетались 2–4 симптома. Алоpecia 1–2-й степени отмечена у всех пациенток. Нейросенсорные нарушения диагностированы у 5 (9,1%) человек, кожно-токсические реакции – у 8 (14,5%). Причем у 1 пациентки появились диффузные пятнисто-узелковые высыпания на коже лица, туловища и конечностей после введения гемцитабина, в связи с чем женщина была переведена на СЛТ с радиосенсибилизацией цисплатином. Кардиоваскулярная токсичность проявилась у 3 пациенток нарушением метаболических процессов в миокарде, у 2 возникла ишемия миокарда. Тошнота, рвота 1–2-й степени имели место у 20 человек (36,4%); они купировались применением антиэметических средств. Стomatит и эзофагит отмечен у 3 пациенток, токсический гепатит – у 1. Признаки гематологической токсичности зафиксированы в 31 (56,4%) случае: анемия 1–2-й степени – у 11 (20,0%) женщин, лейкопения 1–2-й степени – у 15 (27,3%), тромбоцитопения 1–2-й степени – у 13 (23,6%), тромбоцитопения 3-й степени – у 2 (3,6%). Эти явления также были устранены медикаментозно в сроки до 14 дней. В 2 (3,6%) случаях гематологические изменения носили характер 4-й степени и сопровождались фебрильной нейтропенией. Данные токсические эффекты чаще отмечались при использовании схемы с доксорубицином. Следует отметить, что у 6 (10,9%) женщин после ХЭМА с окклюзией 1 маточной артерии имело место сочетание анемии, лейкопении и тромбоцитопении.

В ходе оперативного вмешательства не обнаружено изменений после проведенного лекарственного воздействия в виде отека тканей, кровоизлияний по брюшине таза. Продолжительность операции варьировала от 2 ч 40 мин до 5 ч 20 мин, средняя составила 3 ч 45 мин, экзентерация таза продолжалась 6 ч и 7 ч 35 мин. Средняя кровопотеря была равна 670 мл. Интраоперационных осложнений не отмечено. Вместе с тем установлено замещение опухолевых инфильтратов фиброзно-склеротическими тканями, что технически осложняло выделение мочеточников из парацервикальных тканей. Кроме того, у 4 (9,5%) женщин, которым проводилась двусторонняя ХЭМА, выявлены посттерапевтические изменения терминальных отделов мочеточников в виде их рубцового сужения с образованием супрастенотического расширения различной степени выраженности. В связи с чем у 1 (2,3%) пациентки выполнена резекция поврежденного участка мочеточника, у 3 (7,1%) – формирование уретеронеоцистаномоза. У 1 (1,8%) женщины после 3 курсов НАХТ с двусторонней ХЭМА в связи с небольшим прорастанием опухоли в правый мочеточник выполнена его частичная резекция и пересадка оставшегося участка в мочевой пузырь.

■ ВЫВОДЫ

1. При наличии рассыпного типа маточной артерии или технических трудностях катетеризации артерии в случае ее опухолевого сужения следует осуществлять ХЭМА общей подвздошной артерии.
2. Эффективность ХЭМА одновременно двух маточных артерий выше, так как резектабельность опухоли при этом составляет 83,3% против 63,1% в случае окклюзии одной артерии.

3. Количество контрастного препарата (липоидола и омнипака), введенного в одну маточную артерию, не должно превышать 2,5 мл.
4. Переносимость НАХТ и ХЭМА удовлетворительная, так как токсических проявлений V степени по шкале СТСАЕ v.3 не наблюдается.
5. Количество курсов НАХТ при одной ХЭМА не должно превышать 3, поскольку наиболее высокий показатель резектабельности опухоли – 69,0% – имеет место после 2 курсов; в случае реализации 3 курсов лечения этот показатель снижается до 28,6%.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Beneditti-Paniti P. (2007) Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in patients affected stage IVA cervical cancer. *Ann Surg Oncol*, vol. 14, no 9, pp. 2643–2648.
2. Kravchenko G., Zharov A., Chernova L. (2014) Sovershenstvovanie kompleksnoi terapii bolnykh mestno-rasprostranyonnykh rakom sheiki matki [Improvement of multimodality treatment of locally advanced uterine cervix patients]. *Oncologia. Zhurnal im. P.A. Gertsena*, no 2, p. 81.
3. Abdurakhmonov D. (2014) Rasshirenno-kombinirovannye operatsii pri lechenii mestno-rasprostranyonnykh i oslozhnennykh form raka sheiki matki [Extended combination surgery in the treatment of locally advanced and complicated uterine cervix cancers]. *Proceedings of the VII congress of oncologists and radiologists of CIS and Eurasia (Kasan, Russia, September 16–18, 2014)*. *Evrasiyskiy onkologicheskiy zhurnal*, no 3, p. 559.
4. Beneditti-Paniti P. (2007) An update in neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer. *Gynecol Oncol*, vol. 107, no 1, pp. 20–22.
5. Kosenko I. (2007) Khirurgicheskoye vmeshatelstvo v lechenii bolnykh rakom sheiki matki s neblagopriyatnym prognozom [Surgical intervention in the treatment of uterine cervix cancer patients with poor prognosis]. *Meditsinskaya panorama*, no 7, pp. 15–17.
6. Borodina N., Vazhenin A., Vasilyeva T., Voronin M., Shimotkina I., Ivakhno M. (2014) Primeneniye embolizatsii arterii malogo taza pri lechenii mestno-rasprostranyonnogo raka sheiki matki [Embolization of small pelvis arteries in the treatment of locally advanced uterine cervix cancer]. *Oncologia. Zhurnal im P.A. Gertsena*, no 2, p. 76.
7. Gotko E. (1992) *Vnutriarterialnaya khimioterapiya v kombinirovannom lechenii osteogennoi sarcomy i sarkomy Yuinga* [Intra-arterial chemotherapy in combination treatment of osteoblastic sarcoma and Ewing's sarcoma] (MSc Thesis), Moscow, p. 23.
8. Nechiporenko N., Krachkovsky S. (1996) *Vnutriarterialnaya khimioterapiya v kombinirovannom lechenii raka prostaty* [Intra-arterial chemotherapy in combination treatment of prostate cancer]. *Proceedings of the international symposium Prostate Cancer Issues (Minsk, Belarus, 1996)*, Minsk, p. 58.
9. Glukhovskaya I. (1997) *Vnutriarterialnaya khimioterapiya osteogennoi sarcomy u detei* [Intra-arterial chemotherapy of osteoblastic sarcoma in children] (MSc Thesis), Kiev, p. 17.
10. Vashkevich L. (2000) *Rentgenoendovaskulyarnye vmeshatelstva pri neoadyuvantnom lechenii bolnykh s mestno-rasprostranyonnyimi sarcomami myagkikh tkanei* [Interventional endovascular X-ray procedures in neoadjuvant treatment of patients with locally advanced soft tissue and bone sarcomas]. *Aktualnye problemy onkologii i meditsinskoy radiologii* [Current Issues of Oncology and Medical Radiology], Minsk: N.N. Alexandrov Research Institute of Oncology and Medical Radiology, pp. 245–253.

11. Perevodchikova N. (2005) Izmenenie arsenala protivopukholevykh preparatov za poslednie 15 let i sovremennye vozmozhnosti khimioterapii opukholevykh zabolevanii [The change in the store of antitumor drugs over the past 15 years and the current potential of chemotherapy for tumor diseases]. Proceedings of the IX Russian Cancer Congress (Moscow, Russia, 2005), Moscow, pp. 64–68.
12. Dudarev V. (2002) Rentgenoendovaskulyarnye vmeshatelstva s ispolsovaniem iodizirovannogo masla u bolnykh rakom lyogkogo, pochki i pecheni [Interventional endovascular X-ray procedures using iodized oil in lung, renal and hepatic cancer patients]. Aktualnye problemy onkologii i meditsinskoy radiologii [Current Issues of Oncology and Medical Radiology], Minsk: N.N. Alexandrov Research Institute of Oncology and Medical Radiology, pp. 424–432.
13. Granov D., Tarazov P. (2002) Rentgenoendovaskulyarnye vmeshatelstva v lechenii zlokachestvennykh opukholei pecheni [Interventional endovascular X-ray procedures in the treatment of malignant hepatic tumors]. St. Petersburg: IKF «Foliant», p. 288.
14. Matias S., Vilela P., Goulao A. (2003) Angiographic evaluation and embolization of cervico-cranial tumors – juvenile paraganglioma and angiofibroma of the nasopharynx. Acta Med Port, vol. 16, no 3, pp. 165–169.
15. Liapi E., Geschwind F. (2005) Transcatheter arterial chemoembolisation for the treatment of hepatocellular carcinoma. Business briefing: European oncology review, pp. 45–48.
16. Tikhomirov A., Lubnin D. (2006) Mioma matki [Uterine myoma]. Moscow: OOO «Meditsionnoye agentstvo», p. 176.
17. Karpenko A. (2004) Endovascular surgery in the treatment of patients with myoma uteri. Angiol Sosud Khir, vol. 10, no 2. pp. 36–39.

Поступила в редакцию 26.03.2015
Контакты: ikosenko@tut.by