

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина 2007;18(2):прил. 1.
2. Жордания К.И., Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Опухоли яичников. В кн.: Клиническая онкогинекология. Под ред. В.П. Козаченко М., 2005. с. 220—69.
3. Tupitsyn N.N., Kadagidze Z.G., Tuichev I.K. Relationship between semi-quantitative and quantitative parameters of local immune response in gastric cancer. Exper Oncol 1995;17(1):31—6.
4. Никулин М.П., Овсянников С.В., Тупицын Н.Н. Иммунофенотипическая гетерогенность рака желудка: 15-летний опыт исследований. Иммунол гемопоз 2004;(1):133—44.
5. Naito Y., Saito K., Shiiba K. et al. CD8⁺ T Cells infiltrated within cancer cell nests as a prognostic factor in human colorectal cancer. Cancer Res 1998;58:3491—4.
6. Schumacher K., Haensch W., Roefzaad C., Schlag P.M. Prognostic significance of activated CD8⁺ T cell infiltrations within esophageal carcinomas. Cancer Res 2001;61:3932—6.
7. Артамонова Е.В. Роль иммунофенотипирования опухолевых клеток в диагностике и прогнозе рака молочной железы. Иммунол гемопоз 2009;(1):8—51.
8. Sato E., Olson S.H., Ahn J. Intraepithelial CD8⁺ tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8⁺/regulatory T cells ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer. PNAS 2005;102(51):18538—43.
9. Zang L., Conero-Garcia J.R., Katsaros D. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. N Engl J Med 2003;348(3):203—13.
10. Matsushita N., Ghazizadeh M., Konishi H., Araki T. Association of ovarian tumor epithelium coexpressing HLA-DR and CA-125 antigens with tumor infiltrating cytotoxic T lymphocytes. J Nippon Med Sch 2003;70(1):40—4.
11. Hamanishi J., Mandai M., Iwasaki M. et al. Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8⁺ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. Proc Natl Acad Sci USA 2007;104:3360—5.
12. Tomsova M., Melichar B., Sedlakova I., Steiner I. Prognostic significance of CD3⁺ tumor-infiltrating lymphocytes in ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 2008;108(2):415—20.
13. Clarke B., Tinker A.V., Lee C.H. et al. Intraepithelial T cells and prognosis in ovarian carcinoma: novel associations with stage, tumor type, and BRCA1 loss. Mod Pathol 2009;22(3):393—402.
14. Curiel T.J., Coukos G., Zou L. et al. Nat Med 2004;10:942.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПОСЛЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ С СЕЛЕКТИВНОЙ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЕЙ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНО НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

И.А. Косенко, Э.А. Жаврид, О.П. Матылевич, Т.М. Литвинова, В.С. Дударев

РНПЦ им. Н.Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь

SHORT-TERM RESULTS OF SURGICAL INTERVENTION AFTER NEOADJUVANT MULTIDRUG CHEMOTHERAPY WITH SELECTIVE CHEMOEMBOLIZATION OF UTERINE ARTERIES IN PATIENTS WITH INITIALLY UNRESECTABLE CERVIX UTERI CANCER

I.A. Kosenko, E.A. Zhavrid, O.P. Matylevich, T.M. Litvinova, V.S. Dudarev

N.N. Alexandrov Republican Research-and-Practical Center of Oncology and Medical Radiology, Minsk, Republic of Belarus

Due to the poor outcomes of treatment for locally advanced cervix uteri cancer (CUC), new multimodality treatment modes have been recently sought for this patient population, by using neoadjuvant multidrug chemotherapy (MDCT) prior to surgical intervention. Many investigators are inclined to consider this approach to be an alternative to the standard treatment, although a number of issues, among them optimal combination of chemical drugs, are not settled yet.

This study has evaluated the short-term results of MDCT with selective chemoembolization of uterine arteries with gemcitabine in 22 CUC patients treated at the N.N. Alexandrov Republican Research-and-Practical Center of Oncology and Medical Radiology in 2007-2009. MDCT courses have been noted to be satisfactorily tolerated, without causing severe adverse reactions. Neoadjuvant treatments have provided tumor resectability in 90.9% of the patients, the radicability index being 85%.

Key words: cervix uteri cancer, angiography, neoadjuvant chemotherapy, selective chemoembolization of uterine arteries

Введение

В 90-е годы в онкогинекологическом отделении НИИ онкологии и медрдиологии Министерства здравоохранения Республики Беларусь был разработан способ химиолучевой терапии, включающий неoadьювантную химиотерапию (НАХТ) 5-фторурацилом в дозе 2 г/м² (48-часовая инфузия) и цисплатином в дозе 100 мг/м² (24-часовая инфузия) [1]. После завершения НАХТ зарегистрирована объективная регрессия опухоли на 20—

45% от ее исходного объема, что улучшило или создало условия для последующего введения внутриполостной γ-терапии в план сочетанного лучевого метода [2]. Ближайшие результаты лечения у больных с размерами первичного очага в пределах Т3 увеличились на 20,8%, а отдаленные — на 14% по сравнению с таковыми при использовании только лучевой терапии (ЛТ) [2, 3].

Способность НАХТ уменьшить размеры первичной опухоли вплоть до ее резектабельности

стала основанием для разработки методики комбинированного лечения больных местно-распространенным раком шейки матки (МР РШМ), проведение консервативных способов лечения у которых противопоказано (при наличии больших миом, аднекс-туморов и пр.). Исследования в данном направлении проводят в различных клиниках мира [4–7]. По мнению Р. Beneditti-Paniti и соавт. [8] и D.H. Moog [9], в настоящее время роль НАХТ у первично неоперабельных больных МР РШМ значительно возросла, что связано с появлением новых лекарственных средств и их сочетаний, а также расширением возможностей хирургического метода вследствие технического переоснащения анестезиологической службы. Многие исследователи склонны рассматривать данный подход как альтернативу химиолучевому методу лечения, хотя ряд вопросов, в частности выбора и оптимального сочетания химиопрепаратов, остается до конца не решенным [8, 10–13].

Данные преклинических и клинических исследований показали синергический эффект сочетания цисплатина и гемцитабина при лечении плоскоклеточного рака головы, шеи и мелко-клеточного рака легкого [14–16]. Такое сочетание также продемонстрировало повышенную эффективность по сравнению с одним цисплатином при раке поджелудочной железы, яичников и мочевого пузыря [17–19]. Исследования *in vitro* на клеточных культурах РШМ подтверждают синергическое действие этих двух соединений [20].

Особый интерес представляет прицельное воздействие на опухоль шейки матки селективной химиоэмболизации маточных артерий (ХЭМА) с липиодолом. Теоретическим обоснованием ХЭМА в неoadъювантном режиме является реализация эффекта «первого прохождения», повышение концентрации цитостатика в опухоли, что позволяет уменьшить дозу препарата на 10–15% и тем самым еще более снизить системную токсичность лекарственного воздействия [21, 22]. Эмболизация сама по себе вызывает ишемический некроз опухоли, а селективно задерживающийся в опухолевой ткани липиодол, связанный с химиопрепаратом, в течение длительного времени создает масляную химиоинфильтрацию новообразования [23–25].

Цель исследования — изучение непосредственных результатов использования НАХТ с ХЭМА гемцитабином в комбинированном лечении больных МР РШМ.

Материалы и методы

Характеристика больных. В исследование включены 22 первичные больные МР РШМ (IIb–IIIb стадии), лечение которым было проведено в период с мая 2007 г. по январь 2009 г. в отделении онкогинекологии №2 РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александро-ва. Возраст больных варьировал от 24 до 59

лет, средний возраст составил 44,7 года. Гистологически у 20 (90,9%) пациенток диагностирован плоскоклеточный рак ($G_1 - 1$, $G_2 - 12$, $G_3 - 4$, $G_4 - 1$, $G_x - 2$), у 2 (9,1%) — аденокарцинома ($G_2 - 1$, $G_x - 1$); IIb стадия (T2bN0M0) диагностирована в 17 (77,3%) наблюдениях, IIIb — в 5 (22,7%).

Методика лечения. Проводили 2 системно-регионарных курса НАХТ с интервалом 21–28 дней.

В 1-й день лечения внутривенно вводили цисплатин в дозе 70 мг/м² на фоне пре- и постгидратации и использования антиэметических препаратов. На 3-й день проводили суперселективную жировую ХЭМА путем болюсного введения суспензии, состоящей из гемцитабина (в расчете 500 мг/м²), липиодола (10 мл) и омнипака (10 мл). Регионарной ХТ предшествовал диагностический этап, включавший пункцию правой бедренной артерии, установку катетера над бифуркацией брюшной аорты и выполнение серии тазовых ангиограмм. После изучения анатомии сосудов осуществляли катетеризацию левой маточной артерии и проводили болюсную ХТ. Затем катетер перемещали в аорту и выполняли катетеризацию правой маточной артерии и болюсное введение смеси с гемцитабином. В случае отсутствия возможности катетеризации маточных артерий регионарную ХТ проводили через ветви внутренних подвздошных артерий. Непосредственно после завершения процедуры выполняли контрольную ангиографию (см. рисунок).

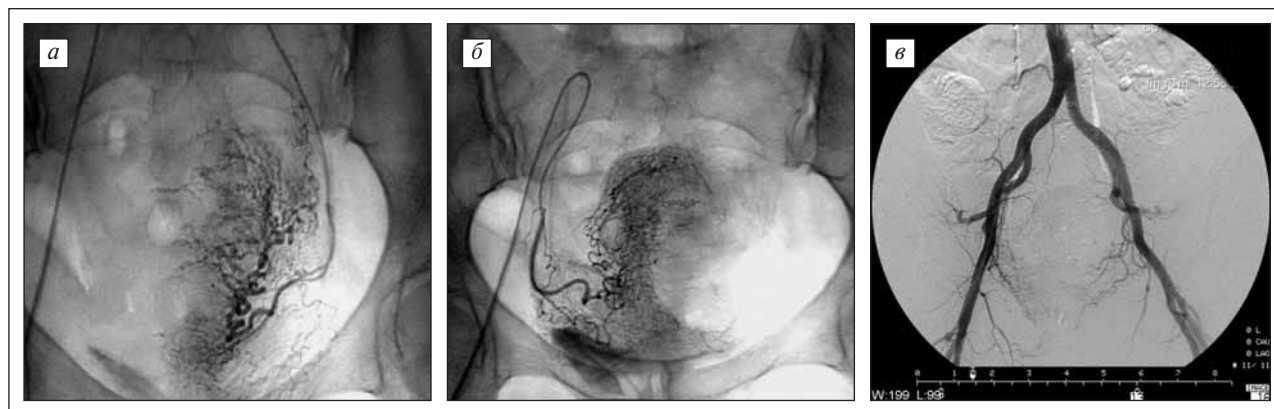
Спустя 3–4 нед после завершения 2-го курса НАХТ по клиническим данным и результатам магнитно-резонансной томографии проводили оценку противоопухолевого эффекта и решали вопрос об операбельности больной. В случае достаточной резорбции опухоли в параметральных отделах таза выполняли хирургическое вмешательство. В противном случае индивидуализированно принимали решение о проведении других лечебных мероприятий.

Результаты

Переносимость неoadъювантного воздействия. У 21 больной проведены 2 курса НАХТ в запланированных дозах. У 1 пациентки после 1-го курса НАХТ диагностировано обострение хронического пиелонефрита, поэтому 2-й курс лекарственного лечения был отменен.

В течение первых 5 дней у всех пациенток отмечались проявления постэмболического синдрома, который заключался в наличии болей внизу живота, повышении температуры тела, развитии симптомов интоксикации; указанные жалобы нивелировались применением обезболивающих, жаропонижающих средств и дезинтоксикационной терапии.

Токсические проявления наблюдали у всех больных, причем у отдельных пациенток сочетались 2–4 симптома одновременно. Алопеция I–II степени отмечена у всех больных, нейросенсорные нарушения — у 3, кожная токсическая реак-



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

ция — у 2. Тошнота, рвота I—II степени имели место у 15 (68,2%) больных, они купировались применением антиэметиков. Признаки гематологической токсичности зафиксированы в 10 (45,5%) случаях: лейкопения I—II степени — у 5 больных, тромбоцитопения I—II степени — у 5, тромбоцитопения III степени — у 1; эти явления также были устранены медикаментозно в сроки до 14 дней. Указанные токсические реакции не повлияли на сроки проведения хирургического вмешательства.

У 2 больных после проведения процедуры ХЭМА клинически и по данным ультразвукового исследования (УЗИ) зафиксированы гематомы в малом тазу и во влагалище, которые резорбировались через 3 нед после проведения консервативного лечения. Их возникновение связано с техническими особенностями катетеризации маточных артерий в ходе разработки методики.

Резорбция опухоли. В результате неoadъювантной ХЭМА у 16 из 22 пациенток опухоль стала резектабельной. У 6 больных (T2b — 3, T3b — 3) процесс был расценен как нерезектабельный за счет недостаточной резорбции опухоли в параметриях. Было принято решение о проведении курса дистанционной ЛТ в суммарной очаговой дозе 30 Гр 2 больным, 3-го курса НАХТ — 4. Из этих 6 пациенток после дополнительного воздействия у 4 создались условия для удаления опухоли, и они были в последующем оперированы.

Операция. После завершения неoadъювантных воздействий 19 пациенткам выполнено хирургическое вмешательство в объеме гистерэктомии III типа, 1 — передняя экзентерация таза. По ранее разработанной методике профилактики лимфатических кист [26] перитонизация листками тазовой брюшины в малом тазу не выполнялась, а культя влагалища ушивалась частично, что обеспечивало дополнительное дренирование малого таза. Продолжительность операции варьировала от 2 ч 40 мин до 5 ч 20 мин, в среднем 3 ч 45 мин,

экзентерация таза продолжалась 7 ч 35 мин. Средняя кровопотеря была равна 670 мл. Интраоперационных осложнений не отмечено.

В ходе оперативного вмешательства изменений в малом тазу после проведенного лекарственного воздействия в виде отека тканей, кровоизлияний по брюшине таза либо повышенной кровоточивости не обнаружено. Вместе с тем зафиксировано замещение опухолевых инфильтратов фиброзно-склеротическими тканями, что технически осложняло выделение мочеточников и парацервикальных тканей. Кроме того, у 3 больных выявлены посттерапевтические изменения терминальных отделов мочеточников в виде рубцового стеноза с формированием уретерогидронефроза. У этих пациенток выполнена резекция поврежденного участка мочеточника с формированием уретеронеоцистанастомоза.

У 17 (85%) из 20 больных опухоль удалена в пределах здоровых тканей (R_0). В 3 случаях при распространенности первичной опухоли в пределах T3b в краях отсечения обнаружены клетки рака (у 2 больных — в краях отсечения левого параметрия, у 1 — в краях отсечения влагалища, R_1).

Ранние послеоперационные осложнения отмечены у 7 (35%) больных. Так, на 5—6-е сутки послеоперационного периода у 4 пациенток диагностирована атония мочевыводящих путей, лечение которой проведено консервативным способом. На 10—14-е сутки у 2 больных (при распространенности T2b и T3b после 2 курсов НАХТ) обнаружены лимфокисты в подвздошной области размерами 73×57 и 67×45 мм, дренирование которых выполнено под контролем УЗИ. У 1 пациентки на 11-е сутки выявлен некроэпителиит культи влагалища, который пролечен медикаментозно.

В позднем послеоперационном периоде осложнения отмечены у 2 больных. У 1 пациентки (при T2b после 2 курсов НАХТ) через 30 дней выявлен цистит с камнеобразованием, в связи с чем

выполнена литотрипсия. У другой больной (при Т2b после 3 курсов НАХТ) диагностирован моче-точниково-влагалищный свищ, произведена ликвидация свища путем формирования уретеронеоцистанастомоза с соответствующей стороны.

Гистологически при исследовании операционного материала у всех пациенток обнаружена остаточная опухоль в шейке матки. У 3 (15%) больных при распространенности в пределах Т2b выявлены микрометастазы рака в регионарных лимфатических узлах с одной стороны. У остальных 17 человек метастазы рака не обнаружены.

Выводы

1. Изучение частоты и тяжести токсических проявлений НАХТ с ХЭМА свидетельствует о ее удовлетворительной переносимости. Тяжелых побочных реакций НАХТ не вызывала; осложнения носили характер I—II степени тяжести и были купированы медикаментозно.

2. Использование 2 курсов НАХТ с ХЭМА позволяет добиться резектабельности у 72,7% больных; после дополнительного воздействия в целом по группе прооперировано 90,9% женщин. Индекс радикальности R_0 по всей группе составлял 85%, причем наличие опухоли в краях отсечения отмечено у больных с РШМ в пределах Т3b стадии.

3. Техническая сложность выполнения хирургического вмешательства у больных с первично нерезектабельным РШМ (IIb—III стадий) после НАХТ с ХЭМА определяет важность высокой квалификации хирургов, анестезиологов и технической обеспеченности медицинского учреждения.

4. Структура ранних послеоперационных осложнений, развившихся менее чем у 1/3 больных, характерна для выполненного оперативного пособия при местно-распространенном раке и не отражает зависимости непосредственно от проведенного лекарственного воздействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Косенко И.А., Вишневская Е.Е., Дударев В.С., Леусик А.М. Способ комбинированного лечения рака шейки матки с неблагоприятным прогнозом: Пат. 1210 РБ, МПК5 А61N5/10, А61K31/28, А61K31/505. № 369; заявл. 22.06.93; опубл. 14.06.96. Официальный бюллетень Белгоспатента, 1996. №2(9). с.87.
2. Косенко И.А., Вишневская Е.Е., Зубовский Д.К. Комплексная терапия больных раком шейки матки с неблагоприятным прогнозом. Достиж мед наук Беларус 1997;2:24—5.
3. Вишневская Е.Е., Косенко И.А. Отдаленные результаты комплексной терапии больных раком шейки матки с неблагоприятным прогнозом. Вопр онкол 1999;45(4):420—3.
4. Сабекия И.М., Столярова И.В., Винокуров В.Л. Роль рентгено-эндоваскулярных вмешательств в комбинированном лечении больных местно-распространенным раком шейки матки. Вопр онкол 2004;50(5):590—4.
5. Винокуров В.Л., Столярова И.В., Минаев А.Б., Сибекова Т.В. Рентгено-эндоваскулярные вмешательства при распространенном гинекологическом раке. Паллиат мед реабилитац 2000;1(1):5—8.
6. Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Аleshикова О.И. и др. Диагностические критерии и факторы прогноза эффективности неoadъювантной химиотерапии местно-распространенного рака шейки матки (IIb—IIIb стадий). Опух женс репродукт сист 2007;4(4):63—71.
7. Кузнецов В.В., Козаченко В.П., Лебедев А.И. и др. Рак шейки матки. В кн.: Клиническая онкология. Под ред. В.П. Козаченко. М.: Медицина, 2005. с. 101—54.
8. Beneditti-Paniti P., Bellati F., Mancini N. et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in patients affected stage IVA cervical cancer. Ann Surg Oncol 2007;14(9):2643—8.
9. Moor D.H. Neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer. Expert Opin Pharmacother 2003;4(6):859—67.
10. Beneditti-Paniti P., Greggi S., Colombo A. et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from Italian multicenter randomized study. J Clin Oncol 2002;20(1):179—88.
11. Benedetti Panici P., Bellati F., Pastore M. et al. An update in neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer. Gynecol Oncol 2007;107(1):20—2.
12. Burnett A.F., Roman L.D., Garcia A.A. et al. A phase II of gemcitabine and cisplatin in patients with advanced, persistent, or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol 2000;76(1):63—6.
13. Mutch D.G., Bloss J.D. Gemcitabine in cervical cancer. Gynecol Oncol 2003;2(2):8—15.
14. Punkett W., Huang P., Candhi V. Preclinical characteristics of gemcitabine. Anti-Cancer Drugs 1995;6(6):7—13.
15. Bergman A.M., Ruiz van Hapere V.W., Veerman C. et al. Synergistic interaction between cisplatin and gemcitabine in vitro. Clin Cancer 1996;2:521—30.
16. Steward W.P. Combination studies with gemcitabine in the treatment of non-small-cell lung cancer. Br J Cancer 1998;78(3):15—9.
17. Heinmann V., Wilke H., Possinger K. et al. Gemcitabine and cisplatin: combination treatment for advanced and metastatic pancreatic carcinoma. Proc ASCO 1996;15:623.
18. Belpomme D., Krakowski I., Beauduin M. et al. Gemcitabine in combination with cisplatin in stage III or IV ovarian cancer: preliminary phase II results. Proc ASCO 1997;16:1300.
19. Stadler W.M., Murphy B., Kaufman D. et al. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in metastatic urothelial cancer. Proc ASCO 1997;16:1152.
20. Van Moersel C.J., Verma G., Vermorken J.B. et al. Mechanisms of synergism between gemcitabine and cisplatin. Adv Exp Med Biol 1998;431:581—5.
21. Косенко И.А. Рак шейки матки с неблагоприятным прогнозом. Гомель: Гомельский государственный медицинский университет, 2007.
22. Гранов А.М., Давыдов М.И., Тарахов П.Г. и др. Опухоли органов малого таза. В кн.: Интервенционная радиология в онкологии (пути развития и технологии). СПб.: ФОЛИАНТ, 2007. с. 298—318.
23. Dumortier J., Chapuis F., Borson O. et al. Unresectable hepatocellular carcinoma: Survival and prognostic factors after lipiodol chemoembolisation in 89 patients. Digest Liver Diseases 2006;38(1):125—33.
24. Дударев В.С. Рентгенэндоваскулярные вмешательства с использованием йодизированного масла у больных раком легкого, почки и печени. В сб.: Актуальные проблемы онкологии и медицинской радиологии. Минск, 2002. с. 424—32.
25. Гранов А.М., Павловский А.В., Гранов Д.А. и др. Артериальная рентгеноконтрастная масляная химиоэмболизация в лечении рака поджелудочной железы. Вестн РАМН 2005;8(8):16—21.
26. Косенко И.А. Способ профилактики образования лимфоузлов после операции Вертгейма. Пат. № 11087 Респ. Беларусь, МПК 7, А 61B17/00 / заявитель ГУ НИИ онкологии и мед. радиологии им.Н.Н. Александрова. № а 20060274; заявл. 30.03.2006; опубл. 30.08.2008. Афіцыйны. бюл. Нац цэнтр інтэлектуал уласнасці 2008;4(5):56.