

**ПАРСЯН**  
**Шаген Гарегинович**

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ  
РЕГИОНАРНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ  
ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ**

14. 01. 12 – онкология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2020

Работа выполнена на кафедре онкологии факультета последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России).

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Манихас Георгий Моисеевич**

**Официальные оппоненты:**

**Максимов Сергей Янович**, доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий гинекологическим отделением

**Кедрова Анна Генриховна**, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», заведующая онкологическим отделением, лауреат Правительства Российской Федерации

**Ведущее учреждение:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д. 208.052.01 при ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу: 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и на сайте центра: <https://www.niioncologii.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Филатова Лариса Валентиновна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Рак шейки матки (РШМ), несмотря на то, что является визуальным раком и удовлетворяет всем требованиям популяционного скрининга (Guido R., 2014), остается на лидирующих позициях заболеваемости и смертности (Берлев И.В., Урманчеева А.Ф., 2018). Ежегодно в мире регистрируется 528 000 новых больных РШМ и 266 000 смертей от этого заболевания (7,9% от общего числа женщин, заболевших злокачественными новообразованиями). По данным МАИР (2014), РШМ во всем мире занимал 4-е место среди всех типов рака у женщин (Ferlay J., Shin H.R., 2010; Jemal A., Bray F., 2011). Частота местно-распространенного рака шейки матки (MP-РШМ), по данным разных авторов, составляет примерно от 41,2 до 70% РШМ (Бохман Я.В., 2002; Налгиева Ф.Х., Шахназаров Н.А., 2011).

Применение многокомпонентных лечебных программ усиливает цитотоксические эффекты по отношению не только к опухоли, но и к нормальным тканям, 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 55-83,5% случаев (Бохман Я.В., 2002; Гранов А.М., Давыдов М.И., 2013), при этом, в 10-11% случаев оно имеет профузный характер и требует проведения экстренных мероприятий (Суворова Ю.В., Таразов П.Г., 1999; Гранов А.М., Давыдов М.И., 2013). РШМ является «подходящим кандидатом» для выполнения интервенционных процедур в связи с относительно продолжительным местным распространением, высокой частотой первичной неизлечимости и преимущественными местными рецидивами, а сосуды, питающие опухоль матки доступны для ангиографии (Sang-Yoon Park et al., 1995). В связи с чем для увеличения местного противоопухолевого эффекта и контроля влагалищных кровотечений при РШМ в клиническую практику были внедрены различные варианты регионарной химиотерапии.

Преимуществом регионарной химиотерапии является создание высоких концентраций химиопрепаратов в органе мишени выше в 2,8 раза, что приводит к увеличению цитотоксического эффекта примерно в 10 раз. Это позволяет уменьшить дозу препарата на 10-15% и тем самым еще более снизить системную токсичность (Гранов А.М., Давыдов М.И., 2013; Gross J.F., 1980; Carlson J.A., 1984; Collins J.M., 1984; Chen H.S.G., Chen C.L., 1995). Селективная артериальная

химиоэмболизация маточных артерий при РШМ является малоинвазивным, безопасным и эффективным методом, обладающим высоким гемостатическим эффектом в сочетании с выраженным лекарственным противоопухолевым эффектом, что позволяет существенно расширить возможности последующего специального лечения (Кедрова А.Г. и др., 2016; Бабаева Н.А. и др., 2017.)

На сегодняшний день предпочтительным вариантом носителя при проведении селективной химиоэмболизации являются полимерные микросферы с возможностью лекарственного насыщения. Одним из основных достоинств метода является длительное высвобождение химиопрепарата с поверхности микросфер (от 1 нед. до 2 мес.) на фоне ишемии, что обеспечивает продленное воздействие химиопрепарата на клетки опухоли (Долгушин Б.И. и др., 2013).

В мировой литературе мало сообщений о применении селективной химиоэмболизации микросферами при местно-распространенном РШМ, которые в основном демонстрируют непосредственные результаты и не дают представления об отдаленных результатах, следовательно, многие аспекты указанного вида лечения остаются не изученными. В РФ не найдены исследования, напрямую сравнивающие и анализирующие два разных метода рентгеноэндоваскулярных вмешательств, таких как: регионарная химиоинфузия и селективная химиоэмболизация микросферами. Таким образом, изучение вопросов практического использования разных методов РЭВВ у больных местно-распространенным раком шейки матки диктуется запросами клинической практики.

### **Степень разработанности темы**

В отечественной литературе обнаружены единичные публикации на тему регионарной химиотерапии и химиоэмболизации маточных артерий микросферами при местно-распространенным раке шейки матки. В то же время накоплен достаточный опыт эффективного применения данных методов рентгеноэндоваскулярных вмешательств при лечении онкологических заболеваний различных локализаций, в частности, рака печени, поджелудочной железы, мочевого пузыря, молочной железы, сарком мягких тканей. Более того, в настоящее время нет общего мнения относительно наиболее эффективного рентгеноэндоваскулярного метода при регионарной химиотерапии рака шейки матки.

Указанные обстоятельства свидетельствуют о необходимости изучения и сравнительной оценки эффективности разных методов РЭВВ, что могло бы повысить эффективность лечения местно-распространенного рака шейки матки.

### **Цель исследования**

Повысить эффективность лечения больных местно-распространенным раком шейки матки путем комплексного лечения с применением неоадьювантной внутриартериальной химиотерапии.

### **Задачи исследования**

1. Изучить лечебный эффект внутриартериальной химиоинфузии и химиоэмболизации микросферами у больных местно-распространенным раком шейки матки в программах многокомпонентного лечения.
2. Оценить безрецидивную и общую выживаемость больных, получивших комплексное лечение с применением сочетанной (системная и регионарная) неоадьювантной полихимиотерапии.
3. Провести сравнительную оценку непосредственных и отдаленных результатов внутриартериальной химиоинфузии и химиоэмболизации на собственном материале.
4. Выявить прогностические факторы, влияющих на рецидивирование и общую выживаемость больных местно-распространенным раком шейки матки.

### **Научная новизна**

Впервые оценена роль регионарной химиоинфузии и химиоэмболизации лекарственно-насыщаемыми микросферами в комплексном лечении больных местно-распространенным раком шейки матки.

Проведен сравнительный анализ двух видов рентгеноэндovasкулярных вмешательств: регионарной химиоинфузии и химиоэмболизации лекарственно-насыщаемыми микросферами при комплексном лечении местно-распространенного рака шейки матки.

Изучены оптимальные условия и сформированы индивидуальные показания к проведению регионарной неоадьювантной химиоинфузии и химиоэмболизации с микросферами по схеме карбоплатин, иринотекан.

### **Теоретическая и практическая значимость**

В результате диссертационного исследования получены данные о сравнительной эффективности разных методов рентгеноэндovasкулярных вмешательств (регионарная химиоинфузия и химиоэмболизация) на первом этапе комплексного лечения местно-распространенного рака шейки матки.

Разработан и внедрен в клиническую практику метод комплексного лечения больных местно-распространенным раком шейки матки путем проведения предоперационной системно-регионарной (регионарная

химиотерапия и химиоэмболизация) полихимиотерапии. Данная методика комплексного лечения позволяет выполнить хирургическое вмешательство в объеме расширенной пангистерэктомии у больных раком шейки матки II-IVa стадий заболевания.

Разработанные критерии отбора пациенток к проведению регионарной химиоинфузии и химиоэмболизации на первом этапе комплексного лечения позволяют расширить и оптимизировать возможности лечения больных местно-распространенными формами рака шейки матки. Полученные данные могут быть применимы в практическом здравоохранении при планировании лечения, что позволит повысить показатели выживаемости.

### **Методология и методы исследования**

Настоящая работа является ретроспективным неинтервенционным наблюдательным клиническим исследованием и была основана на ретроспективном анализе результатов обследования и противоопухолевой терапии 209 пациентов, находившихся в клинике СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» с 2010 по 2016 гг. Больные имели морфологически верифицированный РШМ II-IVa стадий и, в зависимости от вида проведенной эндоваскулярной химиотерапии, были распределены на две группы: группа химиоинфузии (ХИ), группа химиоэмболизации (ХЭ). Следующим этапом больным проводилась расширенная пангистерэктомия (Вертгейма-Мейгса, River III) или радикальный курс химиолучевой терапии, в зависимости от клинического ответа заболевания на неоадьювантную региональную химиотерапию.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программной системы «STATISTICA for Windows» (v.10.0, statSoft Inc. (США)).

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Системно-регионарная внутриартериальная химиотерапия по схеме карбоплатин, иринотекан является относительно безопасным методом лечения с приемлемой токсичностью и обладает высоким локальным циторедуктивным действием.
2. Неоадьювантная внутриартериальная химиоинфузия по схеме карбоплатин, иринотекан является эффективным методом лечения больных РШМ II-IVa FIGO стадии по частоте клинического ответа, возможности выполнения радикальной операции, степени патоморфологического регресса опухоли и отдаленных результатов выживаемости.
3. Селективная химиоэмболизация в комплексном лечении рака шейки матки II стадии не имеет преимуществ в выживаемости, по сравнению с

регионарной химиоинфузией и может быть методом выбора лечения при II стадии рака шейки матки, осложненной кровотечением.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Результаты проведенного исследования достоверны и обоснованы, что обусловлено достаточным объемом материала (209 пациентов с проведением 384 рентгеноэндоваскулярных вмешательств) и использованием современных методов статистической обработки.

Результаты диссертационного исследования были представлены на 4-х научно-практических конференциях с международным участием:

1. II Петербургский онкологический форум «Белые ночи – 2016» с докладом – «Сравнительные результаты использования регионарной химиоинфузии и лекарство-насыщаемых сфер при раке шейки матки».
2. Научно-практическая конференция с международным участием 2017 г. г. Санкт-Петербург. «Амбулаторная онкология. Новые возможности в онкологии» с докладом – «Эндоваскулярные вмешательства в онкогинекологии».
3. Научно-практическая конференция с международным участием г. Санкт-Петербург. «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2019» с докладом «Сравнительная оценка методов лечения неoadьювантной внутриартериальной химиоинфузии и химиоэмболизации лекарственно-насыщаемыми эмбосферами при местно-распространенном раке шейки матки».
4. Научно-практическая конференция с международным участием 2019 г. Санкт-Петербург. «Онкология будущего с докладом – «Оценка эффективности неoadьювантной регионарной химиотерапии при местно-распространенном раке шейки матки».

По теме диссертации опубликовано 5 работ в научных журналах, 2 из которых входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий.

### **Внедрение в практику**

Результаты исследования используются в работе гинекологического отделения Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Личный вклад автора**

Автором лично был осуществлен подготовительный этап исследования – постановка цели и задач; сбор информации по теме диссертации, подбор и клиническое обследование пациентов, сбор и систематизация результатов

инструментальных и лабораторных исследований. Автор принимал непосредственное участие в обследовании и лечении большинства пациентов, а также осуществлял динамическое наблюдение за ними. Самостоятельно проведен сбор, обработка и анализ полученного научного материала, сформулированы и оформлены основные научные положения диссертации и выводы. Автором подготовлены публикации по результатам проведенного исследования. Доля участия автора в получении и накоплении результатов – 100%, в статистической обработке – 100%.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения и выводы диссертации соответствуют паспорту научной специальности 14.01.12 – онкология, пункт 6.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 130 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, 2 глав собственного исследования, заключения, выводов и практических рекомендаций, содержит 25 таблиц и 33 рисунка. Библиографический указатель включает 222 источника, из них 69 - отечественной и 153 - зарубежной литературы.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

В данном исследовании приведены результаты комплексного лечения 209 больных РШМ II-IVa стадий с применением 384 рентгеноэндоваскулярных вмешательств (РЭВВ) в качестве первого 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 годы включительно. Все исследования и лечебные процедуры проводились после одобрения Локальным Этическим Комитетом и добровольного подписания пациентом специальной формы информированного согласия. У всех больных диагноз РШМ был поставлен на основании морфологического (гистологический и цитологический) исследования препаратов, полученных во время взятия мазков, биопсии и/или электроконизации, отдельного диагностического выскабливания тела и шейки матки. Обязательному гистологическому исследованию подверглись все послеоперационные препараты.

Общее состояние больных оценивалось по 5-бальной шкалам ECOG (Oken M.M. et al., 1982) и Карновского. В работу включены больные, статус

которых был ниже 2 баллов по шкале ECOG и 60-100% по шкале Карновского, возраст - старше 18 лет.

Для оценки клинического эффекта от проведенной терапии использовались критерии RECIST 1.1 (2009): полным регрессом (ПР) считалось исчезновение всех определявшихся до начала специфической терапии опухолевых очагов и отсутствие новых в течение 4-х и более недель; частичным регрессом (ЧР) считалось уменьшение опухоли на 30% и более, на срок не менее 4-х недель, и отсутствие новых метастатических очагов. Уменьшение размеров менее чем на 30% или увеличение, не превышающее 20% общей площади опухолевого поражения, регистрировалось как стабилизация процесса (СТ). Если регистрировалось увеличение размеров опухоли более чем на 20% или появление новых метастатических очагов, это расценивалось как прогрессирование (ПРГ) заболевания (Eisenhauer E.A. et al., 2009).

Выраженность осложнений, связанных с полихимиотерапией, оценивалась в соответствии с критериями, разработанными Национальным раковым институтом США (NCIC – CNS, 2003).

Для оценки степени терапевтического патоморфоза РШМ была проведена оценка выраженности дистрофических и некробиотических изменений опухолевых клеток, развития элементов соединительной ткани, плотность воспалительной инфильтрации и микроциркуляторного русла, согласно критериям патоморфоза опухоли, по классификации Е.Ф. Лушников (1977) (таблица 1).

Таблица 1. Классификация патоморфоза опухоли, по Е.Ф. Лушникову (1977)

Степень патоморфоза	Характеристика изменений в опухоли
I (слабый)	Дистрофия отдельных клеток
II (умеренный)	Очаги некроза + дистрофия клеток
III (выраженный)	Поля некроза + выраженная дистрофия клеток + единичные атипичные клетки
IV (резко выраженный, полный)	Тотальный некроз

Общий массив клинических данных, в зависимости от вида проведенной регионарной химиотерапии, был распределен на две группы: группа химиоинфузии (ХИ) и группа химиоэмболизации (ХЭ). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Группу ХИ составили 153 больных РШМ II-IVa стадий, которые в качестве НАХТ получили сочетанную, системно-регионарную полихимиотерапию: была выполнена внутриартериальная длительная (4-5 ч) химиоинфузия карбоплатином

непосредственно в маточные артерии или в висцеральные ветви с уровня передних порций внутренних подвздошных артерий (ВПА), а системно (внутривенно) вводился химиопрепарат иринотекан.

Следующим этапом больным выполнялась расширенная пангистерэктомия (Вертгейма-Мейгса, River III) или радикальный курс химиолучевой терапии, в зависимости от клинического ответа опухоли на НАХТ.

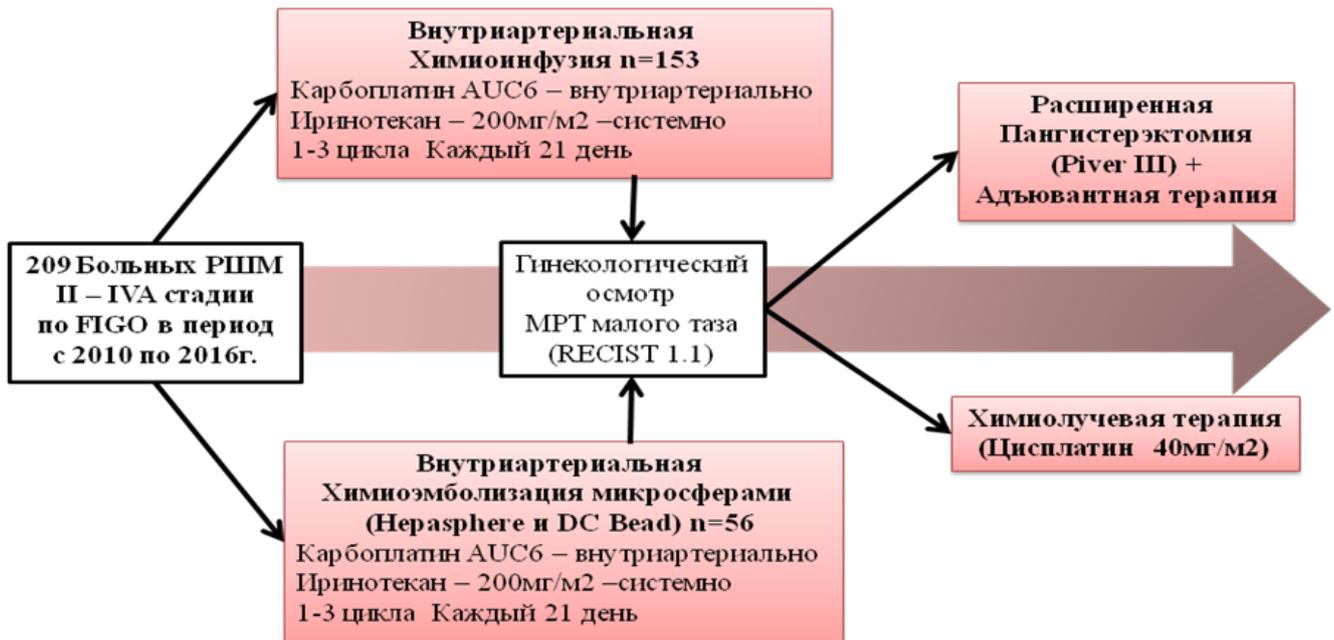


Рисунок 1. Дизайн исследования

Группу ХЭ составили 56 больных II-IVa стадий РШМ, которые в качестве НАХТ получили сочетанную, системно-регионарную полихимиотерапию по той же схеме, но в качестве регионарной химиотерапии выполнялась селективная химиоэмболизация маточных артерией с обеих сторон с использованием лекарственно-насыщенных химиопрепаратом (Карбоплатин) микросфер типа НераSphere™ или DC Bead™ разных диаметров.

Следующим этапом больным произведена радикальная операция (Вертгейма-Мейгса, River III) или радикальный курс химиолучевой терапии, в зависимости от клинического ответа опухоли на НАХТ.

Возраст больных колебался от 20 до 70 ( $40,57 \pm 8$ ) лет, средний возраст в группе ХИ составил  $39,6 \pm 7,5$  лет, в группе ХЭ –  $43,3 \pm 9,2$  лет. Морфологическая картина, в основном, была представлена плоскоклеточным раком шейки матки: 89% и 96,4% в группах ХИ и ХЭ, соответственно (таблица 2).

Таблица 2. Общие характеристики пациентов

Характеристика	Группы	
	Химиоинфузия n=153	Химиоэмболизация n=56
<b>Возраст пациентов</b>	39,6±7,5 (20-60)	43,3±9,2 (28-70)
<b>Стадия по FIGO</b>		
II	84 (55%)	24 (43%)
III	66 (43%)	31 (55%)
IVa	3 (2%)	1 (2%)
<b>Гистологический тип</b>		
Плоскоклеточный	136 (89%)	54 (96,4%)
Аденокарцинома	10 (6,4%)	1 (1,8%)
Смешанный	6 (6,4%)	0
Недифференцированный	1 (0,6%)	1 (1,8%)
<b>Степень дифференцировки опухоли</b>		
G1	14 (10%)	4 (8%)
G2	95 (66%)	34 (65%)
G3	35 (24%)	14 (27%)
<b>Объем начальной опухоли</b>		
<80 см <sup>3</sup>	78 (51%)	30 (54%)
≥80 см <sup>3</sup>	75 (49%)	26 (45%)
<b>Срок наблюдения (медиана) – 40 (10-98) месяцев</b>		

Перед началом комплексного лечения все пациенты в обязательном порядке проходили УЗИ и МРТ малого таза с контрастированием. В мировой литературе сложилось понятие о малых и больших опухолях РШМ, пограничным объемом которых считают 60-80 см<sup>3</sup> (Benedetti-Panici P. et al., 1994; Buda A. et al., 2003; Robova H. et al., 2010; Sun H., Xin J., 2013; Ye Q. et al., 2013; Angioli R. et al., 2014). В настоящем исследовании опухолями с малым объемом принято считать <80 см<sup>3</sup>, соответственно, опухоли с объемом ≥80 см<sup>3</sup> – большими. В обеих группах большие и малые опухоли распределены практически пополам и равномерно. Данные представлены в таблице 2. Регресс опухоли оценивался по критериям RECIST 1.1 (2009) с помощью МРТ-исследования с контрастированием и УЗИ малого таза, до начала лечения и после 2-х курсов неoadьювантной химиотерапии (НАХТ).

На рисунке 2. (А и Б) представлены МРТ-картины малого таза в сагиттальной проекции до и после 2-х циклов регионарной химиотерапии у пациентки В., 40 лет, с диагнозом *рак шейки матки IIb стадии*, двухсторонний параметральный вариант, смешанная форма роста.



А – перед лечением



Б – после лечения

Рисунок 2. Пациентка В., 40 лет. МРТ-картина малого таза – аксиальный срез.

На рисунке 3. (А и Б) представлены визуальный вид опухоли шейки матки этой же пациентки во время гинекологического осмотра, до и после лечения: имеется экзофитно-эндофитная опухоль шейки матки, диаметром до 4,0~4,5 см, с бугристой, легко кровоточащей поверхностью, которая практически не визуализируется после лечения. Пациентка в дальнейшем была радикально прооперирована.



А – до начала лечения



Б – после 2-х циклов неoadъювантной регионарной химиотерапии

Рисунок 3. Пациентка В., 40 лет. Визуальный вид опухоли шейки матки.

Катетеризацию маточных артерий реализовывали в условиях рентгенооперационной, на ангиографическом комплексе Innova-4100 компании GE по следующей методике: после катетеризации бедренной артерии, по Сельдингеру, в просвет артерии вводили J-образный проводник с установлением катетера «rigtail» размером 4-5F. Выполняли аортографию на уровне почечных артерий для визуализации яичниковых артерий, с целью выяснить строение и место отхождения маточных артерий, сосудов, питающих опухоль и степень васкуляризации. Затем заменяли другим катетером типа «Hook» или «Roberts» 4-

5F с установлением в маточную артерию для последующей химиоинфузии (рисунок 4). Таким же способом катетеризовалась контрлатеральная маточная артерия. Химиоинфузия проводилась с помощью Инфузомата фмс «В. Braun», со скоростью 300-500 мл/ч в течение 4-5 часов.



А – катетеризация правой маточной артерии



Б – катетеризация левой маточной артерии



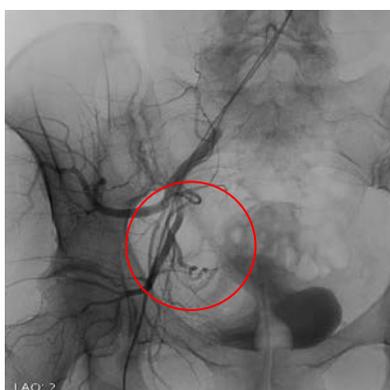
В – визуальный вид пациентки после катетеризации МА

Рисунок 4. Ангиографическая картина катетеризации маточных артерий с обеих сторон и визуальный вид пациентки после постановки катетеров.

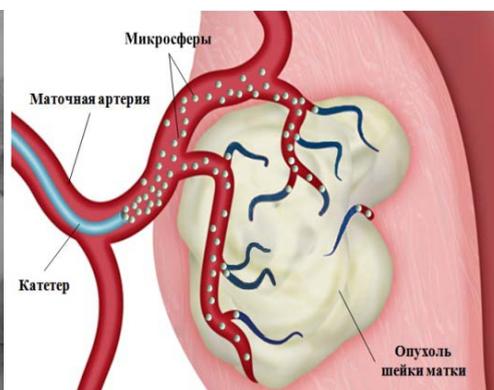
При выполнении химиоэмболизации катетеризация выполняется, в основном, с одной, правой стороны. После выполнения диагностического этапа и катетеризации маточной артерии с одной стороны, в русло вводится смесь химиоэмболизата, состоящая из микросфер типа NeraSphere™ и DC Bead™ из половины необходимого количества химиопрепарата карбоплатин до стойкой редукции кровотока. Аналогичная процедура выполняется с противоположной стороны, и в маточную артерию вводится химиоэмболизат с оставшейся половиной химиопрепарата (рисунок 5).



А – ангиография МА до ХЭ микросферами



Б – ангиография МА после ХЭ микросферами



В – графическое представление ХЭ МА

Рисунок 5. Химиоэмболизация маточных артерий.

После удаления катетеров накладываются давящие повязки на местах катетеризации и назначается постельный режим до следующего утра. Все больные в послеинфузионный период, в течение 5-и дней получали обезболивающую, антиэметическую терапию, антикоагулянтную терапию низкомолекулярными гепаринами «Клекасан-0,4мг п/к» и антибактериальную терапию - препаратами широкого спектра.

Хирургическое лечение занимает особое место в лечении местно-распространенного РШМ и является частью комбинированного лечения вместе с химиотерапевтическим и лучевым лечением. В 3-м онкогинекологическом отделении ГКОД, в период с 2010г. по 2016г., больным, которые, по данным гинекологического осмотра и МРТ малого таза, признаны операбельными, проведено 145 хирургических вмешательств. Расширенную экстирпацию матки, по методу Вертгейма, удалось выполнить 132 больным, при этом в 6-и случаях был сохранен 1 или 2 яичника с выполнением транспозиции яичников. В 13 случаях не удалось выполнить операцию в радикальном объеме: выполнялась простая экстирпация матки с биопсией тазовых лимфоузлов того или иного объема, в связи со значительной инфильтрацией параметриев.

В послеоперационном периоде значительная часть пациентов в обеих группах получила дистанционную лучевую терапию (92% и 88% - в группах ХИ и ХЭ,  $p > 0,05$ ), что было связано с относительно большими объемами начальных опухолей и, соответственно, с высокой вероятностью регионарной инфильтрации и метастазирования. Что касается адъювантной химиотерапии, то в группе химиоэмболизации значительно большее число пациентов прошло послеоперационные курсы системной химиотерапии (58% против 29% соответственно  $p < 0,05$ ), что связано было с большим числом пациентов с метастатически измененными лимфоузлами. Сведения о послеоперационной терапии представлены в таблице 3.

Таблица 3. Распределение больных в группах, в соответствии с полученным адъювантным лечением

Послеоперационное лечение	Химиоинфузия n = 106	Химиоэмболизация n = 26
Химиотерапия	1 (1%)	3 (12%)
Лучевая терапия	68 (64%)	11 (42%)
Комбинированная терапия	30 (28%)	12 (46%)
Без терапии	7 (6,6%)	0

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программной системы «STATISTICA for Windows» (v.10.0, statSoft Inc. (США). Для качественных параметров определяли абсолютные значения и процентные доли в соответствующих задачам работы контингентам. Сопоставление их частотных (структурных) характеристик проводилось с помощью непараметрических методов  $\chi^2$ ,  $\chi^2$  с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера. Для описания количественных показателей определяли средние значения; среднеквадратические отклонения и ошибки; минимум и максимум; медианы и квартили. Их сравнение в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, медианного хи-квадрат и модуля ANOVA. Все различия считались достоверными при доверительной вероятности не менее 95% (уровень значимости  $p < 0,05$ ). Доверительный интервал для операбельности в выводах рассчитывался на основе углового преобразования Фишера. Анализ безрецидивной и общей выживаемости пациентов в группах мы проводили на основе подходов к оценке функции выживания, предложенной Капланом и Мейером.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В настоящем исследовании основной целью, как было сказано выше, является оценка эффективности двух разных способов РЭВВ, обоснование четких критериев и показаний к применению этих способов при комплексном лечении местно-распространенного РШМ.

Пациенты в группах получили, в основном, по 2 цикла предоперационной регионарной химиотерапии: 89% и 64% - в группах химиоинфузии и химиоэмболизации, соответственно (таблица 4).

Таблица 4. Количество предоперационных циклов химиотерапии в группах

Группа химиоинфузии				Группа химиоэмболизации			
Количество циклов							
1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	Всего циклов	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	Всего циклов
14 (9%)	136 (89%)	9 (2%)	295	19 (34%)	36 (64%)	1 (2%)	89

Основными проявлениями общей системной токсичности в обеих группах были лейкопения и нейтропения, которые в 3-4 степени проявились в 9,4% и 31,4% случаев в группе химиоинфузии, 8,5% и 28% - в группе

химиоэмболизации, соответственно (таблица 5). Анемия 3-4 степени выявлена у 7,5% и 6,5% пациентов в группах химиоинфузии и химиоэмболизации, соответственно. Вышесказанные токсичные проявления явились основными дозопонижающими осложнениями. Тошнота и рвота 3-ей степени проявились у 9,5% и 8% пациентов в группах ХИ и ХЭ, соответственно. Диарея 1-2 степени проявилась у 86% пациентов в обеих группах. Полученные нами данные согласуются с результатами исследований других авторов, применяющих эту схему химиотерапии, и можно отметить, что проведение химиотерапии по схеме иринотекан – 200 мг/м<sup>2</sup> и карбоплатин – АУС6 является сравнительно безопасной и приемлемой комбинацией (Pilot A., 2006; Shoji T., 2016). При сравнении гематологических осложнений в разных методах РЭВВ, значимых различий не было  $p > 0,05$ .

Таблица 5. Гематологическая и желудочно-кишечная токсичность химиотерапии

Гематологическая токсичность	Группы							
	химиоинфузия n = 153				Химиоэмболизация n = 56			
	1	2	3	4	1	2	3	4
Лейкопения	20,5%	62%	9,4%	0	22%	61%	8,5%	0
Нейтропения	31,6%	35%	27,4%	3%	32,5%	34,6%	27%	1%
Анемия	38%	52%	7,5%	0	39%	53%	6,5%	0
Тромбоцитопения	51,4%	37%	0	0	49,5%	36,5%	0	0
Желудочно-кишечная								
Тошнота, рвота	61,5%	29%	9,5%	0	63%	30%	8%	0
Диарея	28%	58%	0	0	29,5%	56%	0	0

Выполнение РЭВВ является относительно безопасным вмешательством. В данном исследовании осложнения, связанные с РЭВВ, выявлялись достаточно редко и, в основном, проявлялись в виде ишемического синдрома и болями внизу живота. Специфические осложнения, связанные с выполнением РЭВВ, представлены в таблице 6.

В настоящем исследовании, несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию, с первого дня катетеризации, у 1 больной, на следующий день после внутриартериальной химиоинфузии, произошла тромбоэмболия легочной артерии с последующим летальным исходом. Других серьезных и грозных осложнений не было отмечено.

Химиоэмболизация микросферами показывает выраженный гемостатический эффект при влагалищных кровотечениях РШМ (100%),

который полностью достигается к 3-4 дню после эмболизации. В данном исследовании у всех 19 пациентов с влагалищным кровотечением был достигнут стабильный гемостаз (100%) с первых же дней после химиоэмболизации, что позволило продолжить специальное онкологическое лечение этих больных.

Таблица 6. Специфические осложнения, связанные с выполнением РЭВВ

Осложнения РЭВВ	Группы		p
	Химиоинфузия n = 153	химиоэмболизация n = 56	
Осложнения, связанные с техникой катетеризации сосудов	7 (4,6%)	4 (7%)	>0,05
Реакции на введение рентгенконтрастных средств	3 (2%)	1 (2%)	>0,05
Осложнения, связанные с ишемическим синдромом	26 (17%)	16 (28%)	<0,05

Регресс опухоли оценивался по критериям RECIST 1.1 при помощи УЗИ и МРТ малого таза с контрастированием. Общий объективный ответ (ПР+ЧР) на неoadьювантную химиотерапию в группе химиоинфузии оказался клинически выше, чем в группе химиоэмболизации (84,8% против 79% , соответственно), но различия оказались статистически не достоверными  $p>0,05$  (таблица 7).

Таблица 7. Клинический ответ опухоли на предоперационную химиотерапию

Группы	Степень регресса опухоли n/%				Всего
	ПР	ЧР	СТ	ПРГ	
Химиоинфузия	15 (14,3%)	74 (70,5%)	13 (12,4%)	3 (2,8%)	105
Химиоэмболизация	7 (12,5%)	37 (66,5%)	8 (14%)	4 (7%)	56

Несмотря на отсутствие статистически значимой разницы клинического ответа, в группе химиоинфузии большее количество пациентов признано операбельными и радикально прооперированы  $p<0,01$ : 69% (95% ДИ 61,5-76,1%) против 46,4% (95% ДИ 33,6-59,6%). Это в большей степени было связано с недостаточным регрессом опухолевой инфильтрации параметриальной клетчатки, что сильно затрудняет или делает невозможным выполнение расширенной пангистерэктомии в радикальном объеме и требует применения более агрессивных хирургических вмешательств (таблица 8).

Таблица 8. Распределение пациентов в группе химиоинфузии, в соответствии с проведенным специальным лечением

Проведенное специальное основное лечение	Группы	
	химиоинфузия n/%	химиоэмболизация n/%
Расширенная пангистерэктомия	106 (69%)	26 (46,4%)
Нерадикальная операция	13 (8,5%)	0
Химиолучевая терапия	34 (22,5%)	30 (53,6%)

При сравнении результатов хирургических вмешательств и послеоперационных осложнений, различий в группах не было выявлено ( $p>0,05$ ), и данные были сопоставимы с мировыми данными (Sugiyama T., 1998; Gui T., 2014). Результаты представлены в таблице 9.

Таблица 9. Хирургические вмешательства и послеоперационные осложнения

Характеристики операций	Группы	
	химиоинфузия	химиоэмболизация
$p>0,05$		
Длительность операции	170±5 мин.	166±8 мин.
Кровопотеря	574 мл	633 мл
Количество удаленных лимфоузлов	19,9	19,6
Продолжительность госпитализации	21±1,9 дней	20±1,5 дней
Послеоперационные осложнения		
Атония мочевого пузыря	33 (31%)	10 (38,5%)
Длительная лимфоррея и лимфокисты	10 (9%)	3 (11,5%)
Гематома и расхождение после/опер. швов	3 (3%)	1 (3,8%)
Прикультевая гематома	6 (5,6%)	2 (7,7%)
Некроз и нагноение культи влагалища	2 (1,6%)	1 (3,8%)
Без осложнений	65 (61%)	13 (50%)

Важное прогностическое различие выявлено между группами при гистологическом анализе удаленных регионарных лимфоузлов, а именно: в группе ХИ достоверно количество пациентов с метастатически измененными регионарными лимфоузлами меньше, чем в группе ХЭ: (36 (30,2%) случаев против 11 (42%) случаев,  $p<0,05$ ). Принимая во внимание тот факт, что группы

были сопоставимы по стадиям, объему опухоли, которые являются важными факторами метастазирования, то различие в группах по числу больных с регионарным метастазированием свидетельствует о недостаточном влиянии химиоэмболизации на регионарные лимфатические узлы.

В обеих группах был выявлен достаточно выраженный лечебный патоморфоз опухолевой ткани. Подробные данные опухолевого патоморфоза операционного материала в группах представлены в таблице 10. Можно заметить, что в группе химиоэмболизации оптимальный (выраженный + оптимальный) лечебный патоморфоз обнаружен у значительно большего числа пациентов, чем в группе химиоинфузии, однако в связи с недостаточностью данных, выявленные различия между группами статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ).

Таблица 10. Лечебный патоморфоз опухоли в группах

$p > 0,05$	Выраженный тотальный	Умеренный	Слабый	Отсутствует	Всего
Химиоинфузия	14 (15%)	20 (21,5%)	54 (58%)	5 (5,5%)	93
Химиоэмболизация	3 (13%)	8 (35%)	12 (52%)	0	23

Проанализированы общая и безрецидивная выживаемость больных в обеих группах. Данные общей и безрецидивной выживаемости представлены в таблице 11. и рисунке 6.

Таблица 11. Общая и безрецидивная выживаемость больных

Группы	Химиоинфузия			Химиоэмболизация		
	Стадии FIGO			Стадии FIGO		
	II	III-IVa	все	II	III-IVa	все
Общая выживаемость						
1-летняя	95,2%	90,2%	92,9%	97,5%	68%	80,4%
3-летняя	86%	46,4%	66,4%	82,4%	32%	58%
5-летняя	83,6%	41,5%	63,9%	62,4%	21,4%	43%
Безрецидивная выживаемость						
1-летняя	91,6%	83,3%	87,8%	95,2%	51%	73,3%
3-летняя	84%	44,3%	65%	80,5%	30,2%	54,6%
5-летняя	78%	40,5%	61%	57,5	20%	42%

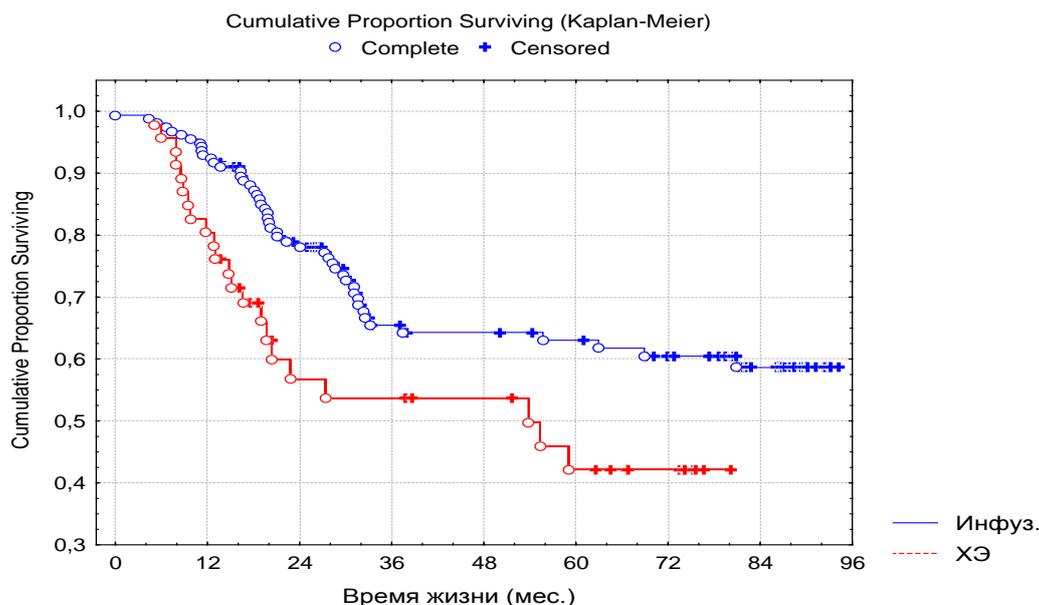


Рисунок 6. Общая выживаемость пациентов в группах (кривые Каплана – Мейера)

Полученные данные показывают, что общая и безрецидивная выживаемость статистически достоверно выше в группе химиоинфузии, по сравнению с группой химиоэмболизации ( $p < 0,05$ ). Однако было выявлено, что статистически значимые различия между группами имеются только при III-IVa стадиях ( $p < 0,01$ ). Между тем, при II стадии значимых различий между группами не выявлено ( $p > 0,05$ ). Данные выживаемости больных РШМ, в зависимости от стадий заболевания, представлены в таблице 11. и рисунке 7.

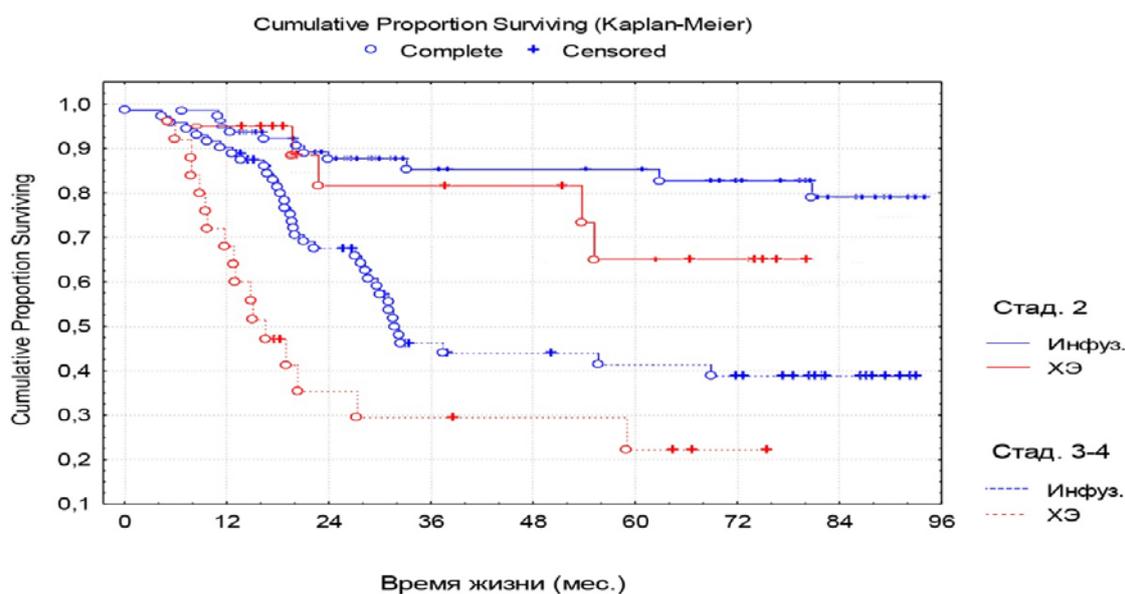


Рисунок 7. Общая выживаемость пациентов в группах в зависимости от стадий (кривые Каплана – Мейера)

В настоящем исследовании в группе химиоинфузии выявлена четкая взаимосвязь между размером опухоли и выживаемостью пациентов ( $p < 0,05$ ). В группе химиоэмболизации такой зависимости не было выявлено  $p > 0,05$ . Данные 5-летней общей выживаемости, в зависимости от объема начальной опухоли, представлены в таблице 12.

Таблица 12. Общая 5-летняя выживаемость, в зависимости от объема опухоли

Объем опухоли	Группы			
	химиоинфузия		химиоэмболизация	
	II стадия	все стадии	II стадия	все стадии
Малый объем $< 80 \text{ см}^3$	91%	74,6%	84%	46,8%
Большой объем $\geq 80 \text{ см}^3$	73%	61,4%	75%	31,4%

При сравнении продолжительности жизни между двумя группами, при больших и малых опухолях, было выявлено, что при малых опухолях ( $< 80 \text{ см}^3$ ) прогноз лечения статистически лучше у пациентов в группе ХИ ( $p < 0,01$ ). Между тем, при больших опухолях ( $\geq 80 \text{ см}^3$ ), несмотря на более хорошие показатели выживаемости в группе ХИ, статистически значимых различий между двумя группами не было выявлено ( $p \sim 0,22$ ). Отдельно изучены показатели выживаемости пациентов с малыми и большими опухолями в обеих группах при II стадии, что показало отсутствие значимых различий между группами  $p > 0,05$ .

Таким образом, можно отметить, что применение химиоэмболизации с помощью лекарственно-насыщаемых микросфер не дает существенных преимуществ, по сравнению с регионарной химиоинфузией при II ст. РШМ, и ухудшает прогноз при III-IVa стадиях, в связи недостаточным локально-регионарным контролем. Учитывая выраженный гемостатический эффект, целесообразно применение химиоэмболизации с микросферами при кровоточащих опухолях II ст. РШМ.

Радикально прооперированные пациенты имели лучший прогноз в обеих группах, чем нерадикально прооперированные и больные, которые получили стандартную схему химиолучевой терапии ( $p < 0,001$ ) (таблица 13). Примечательно то, что циторедуктивная операция не улучшила прогноза жизни у пациентов и статистически не отличается от прогноза пациентов, получивших химиолучевую терапию после неoadьювантной химиотерапии ( $p > 0,05$ ).

Таблица 13. Пятилетняя общая выживаемость пациентов в соответствии с проведенной специальной терапией

Проведенное основное специальное лечение	Химиоинфузия		Химиоэмболизация	
	все стадии	II	все стадии	II
Радикально оперированные	72,5%	86,7%	60,2%	70,1%
Нерадикально оперированные	26,1%	–	–	–
ХЛТ	30,2%	31,4%	22,8%	34%

С целью формирования одинаковых по размеру групп, возрастные диапазоны определялись на основании нижней квантили – 35 лет, медианы – 40 лет и верхней квантили – 45 лет. В настоящем исследовании возраст пациентов не повлиял на общую, безрецидивную выживаемость ( $p = 0,64$ ) (рисунок 8).

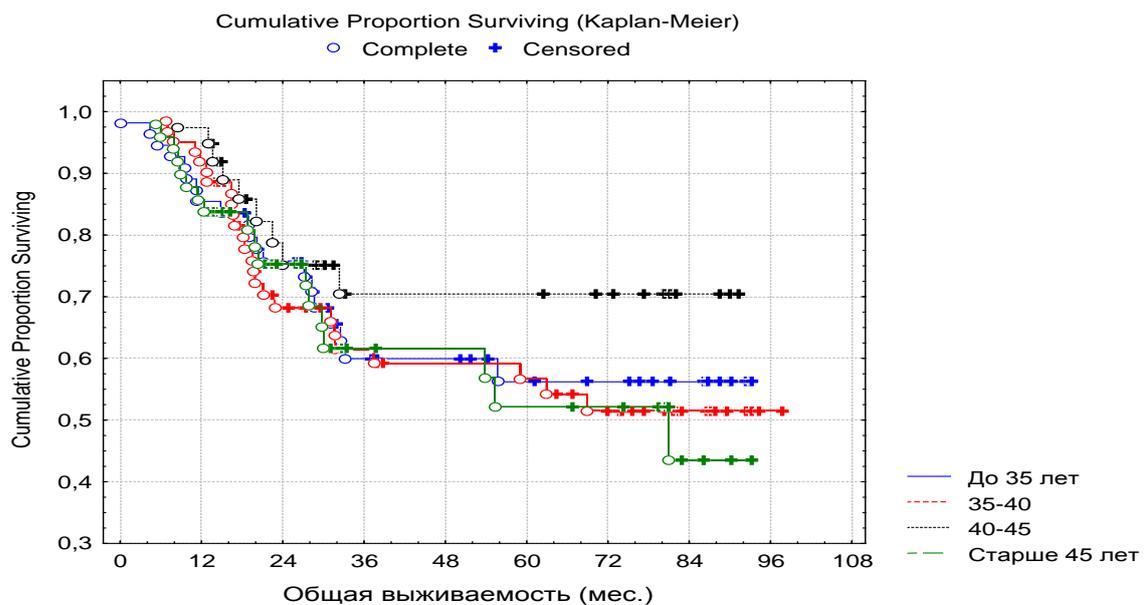


Рисунок 8 Общая выживаемость пациентов в разных возрастных группах (кривые Каплана – Мейера)

Также не было выявлено значимого влияния на общую, безрецидивную выживаемость при исследовании таких факторов как: дифференцировка (Grade) опухоли ( $p = 0.97$ ) и лечебный патоморфоз опухолевой ткани ( $p = 0.24$ ), что наглядно представлено на рисунке 9 и 10, соответственно.

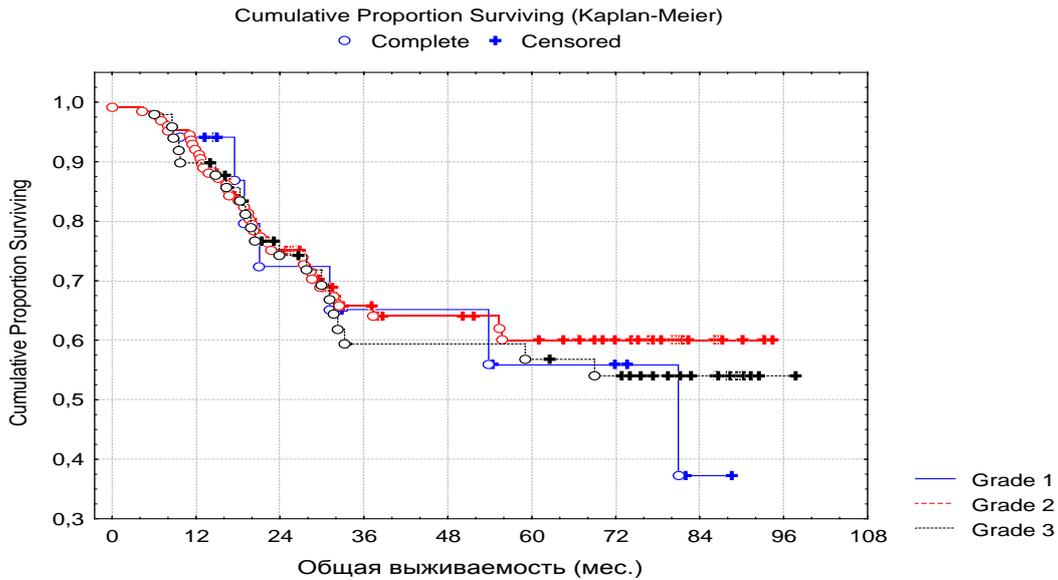


Рисунок 9 Влияние дифференцировки опухоли на общую выживаемость пациентов (кривые Каплана – Мейера)

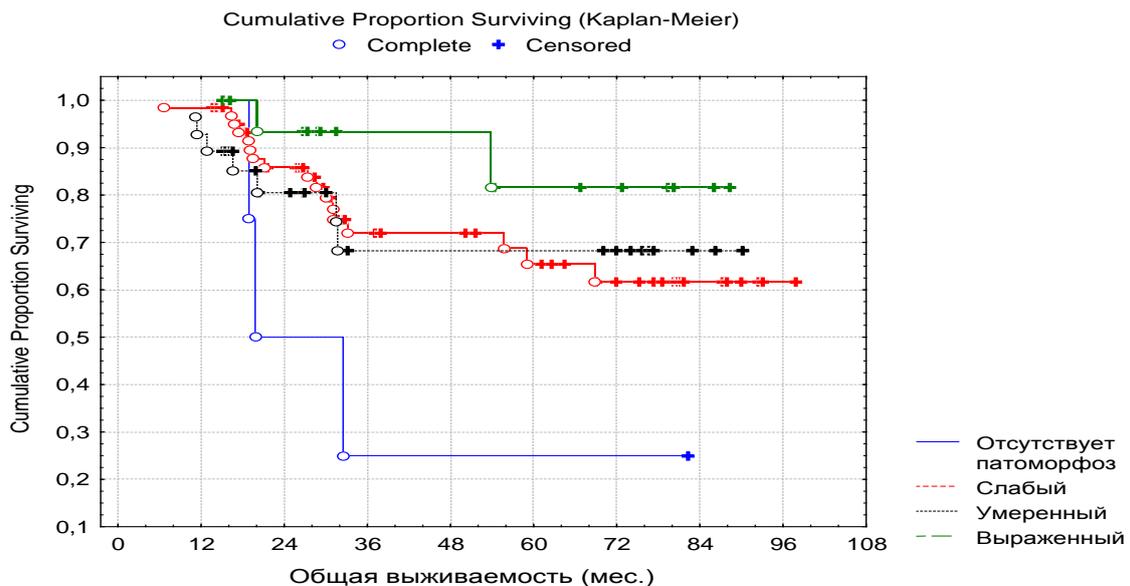


Рисунок 10 Влияние лечебного патоморфоза на общую выживаемость пациентов (кривые Каплана – Мейера)

Таким образом, полученные нами данные согласуются с результатами исследований комплексного лечения местно-распространенного РШМ с применением неадьювантной внутриартериальной химиоинфузии и химиоэмболизации микросферами и дают представление об эффективности, безопасности и переносимости этих методов. Получены непосредственные и отдаленные результаты лечения и проведена сравнительная оценка методов химиоинфузии и химиоэмболизации в качестве первого этапа комплексного лечения местно-распространенного рака шейки матки.

## ВЫВОДЫ

1. Системно-регионарная внутриартериальная химиотерапия рака шейки матки по схеме карбоплатин, иринотекан является относительно безопасным методом лечения с приемлемой токсичностью и обладает высоким локальным циторедуктивным действием.

2. Применение неoadьювантной системно-регионарной химиотерапии по схеме карбоплатин, иринотекан дает возможность выполнения радикального хирургического вмешательства в 69% случаев в группе химиоинфузии и 46,4% случаев - в группе химиоэмболизации при РШМ II-IVa стадий ( $p < 0,01$ ).

3. Группа химиоинфузии, по сравнению с группой химиоэмболизации, имеет статистически достоверно лучшие показатели общей и безрецидивной выживаемости (5-летняя - 63,9% и 61% против 43% и 42%, соответственно) ( $p < 0,05$ ).

4. Селективная химиоэмболизация микросферами демонстрирует выраженный гемостатический эффект (100%), и применение этого метода при лечении РШМ II стадии не ухудшает прогноз лечения больных, по сравнению с группой химиоинфузии (5-летняя общая выживаемость – 83,6% против 62,4%  $p > 0,05$ ).

5. Прогностическими факторами установлены объем первичной опухоли и клинический ответ на неoadьювантную химиотерапию. Возраст больных, дифференцировка и лечебный патоморфоз опухолевой ткани не повлияли на общую и безрецидивную выживаемость.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В лечении больных местно-распространенным РШМ может быть использован многокомпонентный подход: применение сочетанной (внутриартериально-системная) неoadьювантной химиотерапии по схеме карбоплатин, иринотекан с последующим хирургическим лечением.

2. В случаях невозможности проведения химиоинфузии при влагалищном кровотечении у больных РШМ II стадии, проведение селективной химиоэмболизации микросферами позволяет купировать или предотвратить кровотечение в сочетании с достаточным противоопухолевым эффектом химиопрепаратов.

3. В случаях кровотечения, при III-IVa стадиях РШМ, применение химиоэмболизации микросферами в самостоятельном виде нецелесообразно, ввиду недостаточного регионарного контроля.

**СПИСОК РАБОТ,  
ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Парсян, Ш.Г. Результаты неоадьювантной внутриартериальной химиотерапии иринотеканом и карбоплатином с последующим лечением рака шейки матки II-IVa стадий / Ш.Г. Парсян, Г.М. Манихас, А.С. Лисянская [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия «Естественные и технические науки». – 2019. – № 4. – С. 168-174.
2. Парсян, Ш.Г. Сравнительная оценка методов неоадьювантной внутриартериальной химиотерапии и химиоэмболизации лекарственно-насыщаемыми микросферами с последующим хирургическим лечением при раке шейки матки II-IVa стадий / Ш.Г. Парсян, А.С. Лисянская, М.А. Куканов [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2019. – Т. 15, № 1. – С. 56-63.
3. Куканов, М.А. Эндоваскулярная эмболизация висцеральных ветвей внутренних подвздошных артерий, самостоятельно и в сочетании с регионарной химиотерапией, как эффективный метод достижения гемостаза в онкологической практике / М.А. Куканов, А.Г. Чалаев, А.С. Лисянская, П.А. Карлов, М.В. Бороденко, А.П. Карлов, Е.Е. Мусатова, Ш.Г. Парсян // Белые Ночи – 2017 : сб. науч. работ III Петербургского междунар. онкологического форума. – СПб., 2017. – С. 126.
4. Парсян, Ш.Г. Неоадьювантная рентгеноэндоваскулярная регионарная химиотерапия при раке шейки матки / Ш.Г. Парсян // Амбулаторная онкология: новые возможности в онкологии : сб. тез. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – СПб., 2017. – С. 628.
5. Парсян, Ш.Г. Сравнительная оценка методов лечения неоадьювантной внутриартериальной химиоинфузии и химиоэмболизации лекарственно-насыщаемыми эмбосферами при местно-распространенном раке шейки матки / Ш.Г. Парсян // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины : сб. тез. LXXX науч.-практ. конф. с междунар. участием. – СПб., 2019. – С. 173.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ВА-НАХТ	– внутриартериальная неоадьювантная химиотерапия
ДИ	– доверительный интервал
ЗНО	– злокачественные новообразования
МА	– маточная артерия
МАИР	– Международное агентство по изучению рака
МР-РШМ	– местно-распространенный рак шейки матки
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НАХТ	– неоадьювантная химиотерапия
ПР	– полный регресс
ПРГ	– прогрессирование процесса
РШМ	– рак шейки матки
РЭВВ	– рентгеноэндоваскулярные вмешательства
СЛТ	– сочетанная лучевая терапия
СТ	– стабилизация процесса
ХИ	– химиоинфузия
ХЛТ	– химиолучевая терапия
ХТ	– химиотерапия
ХЭ	– химиоэмболизация
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЧР	– частичный регресс

Выражаю глубокую признательность и благодарность руководителю диссертационной работы, заслуженному врачу РФ, доктору медицинских наук, профессору Георгию Моисеевичу Манихасу за пристальное внимание и содействие при выполнении работы.

Выражаю благодарность сотрудникам СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», в особенности, зав. онкогинекологическим отд. Лисянской Алле Сергеевне и сотрудникам отделения за помощь и поддержку при выполнении диссертационной работы.