

DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-1-44-48
УДК: 618.146-006.6:616-089+615.28(476)

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ПЕРВИЧНО НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

И.А. Косенко¹, Т.М. Литвинова², О.П. Матылевич¹

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», г. Минск¹

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск²

223040, Минский р-н, а.г. Лесной, Республика Беларусь. E-mail: lkosenko@tut.by¹

Аннотация

Разработан новый комплексный метод лечения больных местно распространенным раком шейки матки, состоящий из неоадьювантной химиотерапии с химиоэмболизацией 2 маточных артерий, последующим сеансом брахитерапии в дозе 10 Гр и операции гистерэктомия III типа либо экзентерации таза, который позволил добиться резектабельности опухоли в 83,3 % случаев и избежать тяжелых токсических, интраоперационных и послеоперационных осложнений при радикальности хирургического вмешательства, равной 90,5 %. Данный метод обеспечивает удовлетворительные показатели 3-летней общей наблюдаемой выживаемости, выживаемости, свободной от рецидивов, и выживаемости, свободной от метастазов, – 82,3, 84,6 и 88,4 % соответственно.

Ключевые слова: нерезектабельный рак шейки матки, хирургическое лечение, химиотерапия, эмболизация, неоадьювантное лечение, выживаемость.

Основным методом лечения нерезектабельного рака шейки матки (РШМ) является химиолучевая терапия [2, 5]. Однако проведение сочетанной лучевой терапии (СЛТ) по радикальной программе противопоказано при ряде клинических ситуаций, таких как сочетание РШМ с аденомиозом, миомой матки, опухолью яичников, воспалением придатков матки и наличием спаечной болезни после перенесенных ранее операций [3]. В этих случаях показано хирургическое вмешательство, радикальность которого у большинства пациенток с местнораспространенным раком шейки матки (МР РШМ) невозможна либо из-за опухолевой инфильтрации параметральной клетчатки, либо из-за прорастания опухоли в мочевого пузырь или прямую кишку. Подведение канцерцидных дозовых нагрузок чревато опасностью развития тяжелых радиационных повреждений – везико- и ректовагинальные фистулы, некрозы миоматозных узлов, обострение воспалительных процессов в малом тазу с последующим пельвиоперитонитом. Поиск путей реализации хирургического лечения у этих женщин привел к целесообразности применения неоадьювантной химиотерапии (НАХТ), которая не только позволяет уменьшить размеры опухоли до резектабельного состояния, но и повышает абластичность операционного поля и воздействует на микрометастазы рака [7].

Роль неоадьювантной химиотерапии у первично нерезектабельных больных МР РШМ 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 [11]. Многие исследователи склонны рассматривать данный подход как значимую альтернативу химиолучевому методу, хотя ряд вопросов относительно 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 [11, 12].

В наших предыдущих исследованиях [4] установлено, что применение у больных МР РШМ внутриаартериальной НАХТ до начала лучевой терапии приводит к уменьшению объема опухоли на 40 % и повышает уровень 5-летней выживаемости до 59,3 % при РШМ III стадии. Имеются данные о выполнении НАХТ 134 больным МР РШМ на фоне сочетанной лучевой терапии, у 87 из которых после введения химиопрепаратов (схемы «САР» и «СР») была произведена окклюзия внутренних подвздошных артерий. Полная ремиссия длитель-

ностью в 36 мес была отмечена в 22,4 % случаев, частичная – в 77,6 % [8].

Доказана эффективность проведения внутриартериальной НАХТ с эмболизацией в комбинированном лечении больных раком простаты, легкого, яичников и остеогенной саркомой [1, 6]. Эмболизация маточных артерий с успехом используется достаточно широко в акушерско-гинекологической практике для остановки послеродовых кровотечений и лечения миом матки [9, 13].

Цель исследования – оценить непосредственную и отдаленную эффективность неoadьювантной химиотерапии с химиоэмболизацией маточных артерий с первично нерезектабельным местно распространенным раком шейки матки.

Материал и методы

В основную группу вошли 55 женщин в возрасте от 29 до 60 лет (средний возраст – 44,9 года). Рак шейки матки ПВ стадии был диагностирован у 25 (45,5 %), ПВ – у 28 (50,9 %), IV – у 2 (3,6 %) пациенток. Основным гистотипом явился плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки – 47 (85,5 %), аденогенная карцинома диагностирована в 7 (12,7 %), недифференцированный рак – в 1 (1,8 %) случае.

Комплексный метод лечения включал 2 или 3 курса НАХТ, один из которых сочетался с химиоэмболизацией маточных артерий (ХЭМА), последующим сеансом контактной лучевой терапии (КЛТ) на аппарате «MicroSelectron-HDR» в дозе 10 Гр в точке А и операцией, объем которой зависел от находок во время ревизии. Вопрос об облучении малого таза и парааортальных лимфатических узлов решали после гистологического исследования удаленных тканей. В случае отсутствия резектабельности опухоли через 3 нед после НАХТ с ХЭМА пациентке 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-й, 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 доксорубин – 90 мг/м². В каждую маточную артерию вводили половину суммарной дозы доксорубина. После проведения НАХТ с ХЭМА осуществляли МРТ органов малого таза, гинекологический осмотр женщины, и консилиум врачей решал вопрос о возможности выполнения хирургического вмешательства.

В исследовании оценивали резектабельность опухоли после неoadьювантных воздействий, осложнения и показатели продолжительности жизни пациенток. Изучали общую наблюдаемую выживаемость (ОНВ), а также выживаемость, свободную от рецидивов и метастазов (ВСР и ВСМ). Статистический анализ полученных результатов выполнен с использованием компьютерных пакетов статистических программ STATISTICA (версия 8.0, «StatSoft», США) [10]. Для анализа выживаемости использовался метод Kaplan – Meier.

Результаты исследования и обсуждение

Изучение темпов и полноты регрессии опухоли под влиянием НАХТ выявило их зависимость от чувствительности к химиотерапии, исходных размеров патологического очага и количества курсов лечения. Один курс лечения проведен у 1 (1,8 %) женщины, 2 – у 35 (63,7 %), 3 – у 18 (32,7 %), 4 – у 1 (1,8 %). Опухоль стала резектабельной после одного курса НАХТ у 1 (2,0 %) пациентки, после 2 – у 29 (69,0 %), после 3 – у 12 (28,6 %). Следует отметить, что после НАХТ с химиоэмболизацией двух маточных артерий чаще создавались условия для оперативного вмешательства. После одновременной окклюзии 2 маточных артерий появилась возможность выполнить операцию 30 (83,3 %) из 36 женщин, при химиоэмболизации одного сосуда – у 12 (63,1 %) из 19.

В результате 42 пациентки из 55 (76,4 %) были прооперированы. У 40 из них выполнена гистерэктомия III типа, у 2 – передняя экзентерация таза. При этом у 38 (90,5 %) из 42 женщин оперативное вмешательство было радикальным. Продолжительность операции варьировала от 2 ч 40 мин до 5 ч 20 мин, в среднем – 3 ч 45 мин; экзентерация таза продолжалась 6 ч и 7 ч 35 мин. Средняя кровопотеря – 670 мл. Интраоперационных осложнений не отмечено. В ходе оперативного вмешательства установлено замещение опухолевых инфильтратов фиброзно-склеротическими тканями, что технически осложняло выделение мочеточников из парацервикальных тканей. Ранние послеоперационные осложнения отмечены у 5 (11,9 %) пациенток. Наблюдали атонию мочевыводящих путей – в 5 (11,9 %), некроэпителиит влагалища – в 1 (2,4 %), лимфатические кисты – в 2 (4,8 %) случаях. Остальным 13 больным провели курс СЛТ из-за невозможности операции в силу больших размеров опухоли.

После хирургического вмешательства местнорегионарные рецидивы и отдаленные метастазы появились у 9 (21,4 %) женщин, в 4 (9,5 %) случаях имели место рецидивы в зоне оперативного вмешательства, в 5 (11,9 %) – метастазы в легких и лимфатических узлах. Среди больных, которым после НАХТ с ХЭМА была проведена СЛТ, в ближайшие сроки после лечения у 4 (30,8 %) опухолевый процесс прогрессировал в зоне РШМ, у

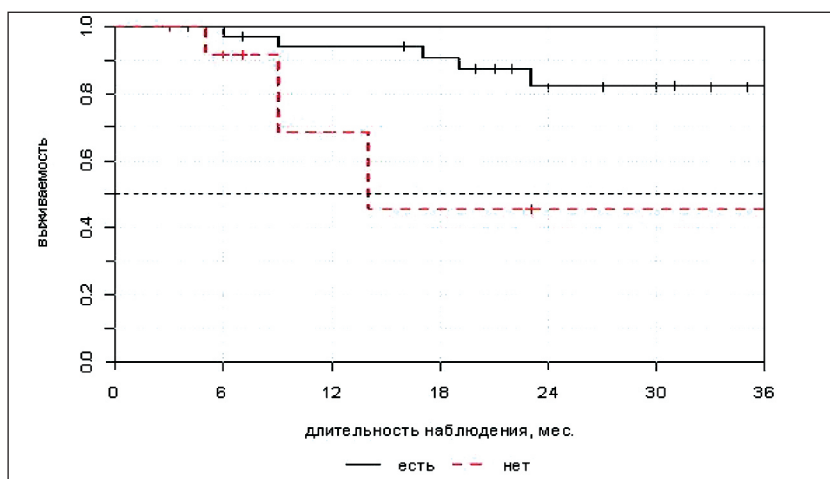


Рис. 1. Общая наблюдаемая выживаемость ОНВ после НАХТ с ХЭМА и операции (есть) или СЛТ (нет)

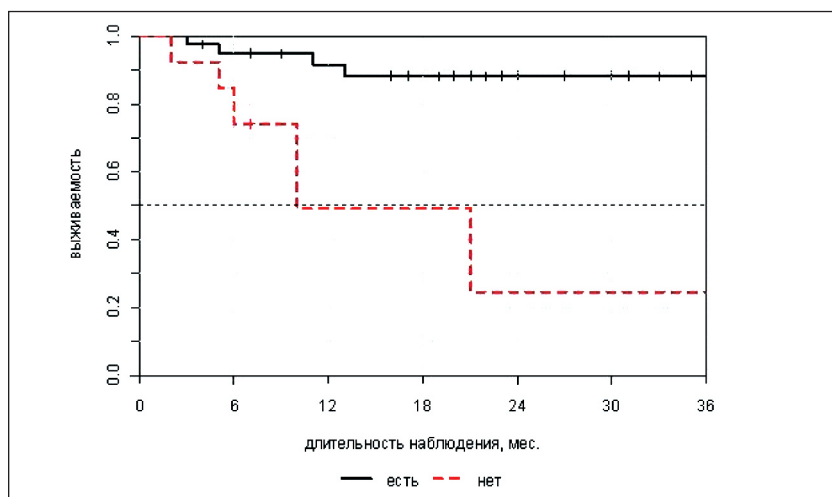


Рис. 2. Выживаемость, свободная от метастазов после НАХТ с ХЭМА и операции (есть) и СЛТ (нет)

1 (7,7%) появились метастазы в лимфатических узлах подмышечной области.

Расчет ОНВ в течение 1, 2 и 3-го года наблюдений (рис. 1) показал, что если после НАХТ с ХЭМА выполняли хирургическое вмешательство, то показатели выживаемости составили $94,0 \pm 4,1$ %, $82,3 \pm 7,5$ % и $82,0 \pm 7,5$ %, в то время как у больных без операции – $68,8 \pm 20,7$ %, $45,8 \pm 23,6$ % и $45,8 \pm 23,3$ соответственно ($p=0,005$).

Показатель ВСП при выполнении хирургического этапа комбинированного лечения на первом году наблюдения оказался равным $91,1 \pm 4,9$ %, на втором – $84,6 \pm 6,4$ %, на третьем – $84,6 \pm 6,4$ %. При нерезектабельных опухолях у больных, получавших НАХТ с ХЭМА с последующим курсом лучевой терапии, этот же показатель на первом году наблюдения составил 100 %, но резко снижался через 6 мес и через 18 мес после лечения равнялся $66,7 \pm 27,2$ % ($p=0,72$).

Погодовая ВСМ у больных после НАХТ, ХЭМА и хирургического вмешательства на первом году наблюдения была равна $91,6 \pm 4,7$ %, на втором – $88,4 \pm 5,5$ %, на третьем – $88,4 \pm 5,5$ %. При не-

резектабельности опухоли годовые показатели ВСМ оказались значительно ниже и составили – $49,4 \pm 22,0$ %, $24,7 \pm 20,6$ % и $24,7 \pm 20,6$ % соответственно ($p=0,001$) (рис. 2).

Таким образом, применение НАХТ с одновременной ХЭМА двух маточных артерий при нерезектабельном РШМ обуславливает возможность последующего удаления опухоли у 83,3 % пациенток. Проведение НАХТ, ХЭМА и последующей операции у больных с исходно нерезектабельным РШМ обеспечивает удовлетворительные показатели 3-летней выживаемости (ОНВ, ВСП, ВСМ), которые равны 82,3, 84,6 и 88,4 % соответственно. В случае, если хирургическое вмешательство невыполнимо и проведен нестандартный курс СЛТ, результаты ниже на 52,3, 10,5 и 25,4 % соответственно. Представленный метод лечения показан пациенткам с нерезектабельным РШМ, сочетающимся с аденомиозом, миомой матки, опухолями яичников, воспалением придатков матки и спаечным процессом после перенесенных ранее операций.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вашкевич Л.Б. и др.* Рентгеноэндоваскулярные вмешательства при неoadъювантном лечении больных с местно-распространенными саркомами мягких тканей и костей // Актуальные проблемы онкологии и мед. радиологии. Минск, 2000. С. 245–253.
2. *Исаев И.Г., Гулиев Э.Г., Акперов К.С.* Лучевая терапия рака шейки матки при наличии метастазов в регионарных лимфоузлах // Евразийский онкологический журнал. Тезисы VII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии. Казань, 2014. № 3. С. 552–553.
3. *Косенко И.А.* Рак шейки матки с неблагоприятным прогнозом. Гомель: Гомельский государственный медицинский университет, 2007. 192 с.
4. *Косенко И.А.* Оптимизация лучевого и комплексного лечения больных раком шейки матки с неблагоприятным прогнозом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Минск, 2000. 44 с.
5. *Краец О.А., Базаева И.Я., Хохлова С.В.* Современная стратегия лечения местно-распространенного рака шейки матки // Евразийский онкологический журнал. Тезисы VII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии. Казань, 2014. № 3. С. 560–561.
6. *Переводчикова Н.И.* Изменение арсенала противоопухолевых препаратов за последние 15 лет и современные возможности химиотерапии опухолевых заболеваний // Материалы IX Российского онкологического конгресса. М., 2005. С. 64–68.
7. *Сабекья И.М., Столярова И.В., Винокуров В.Л.* Роль рентгеноэндоваскулярных вмешательств в комбинированном лечении больных местно-распространенным раком шейки матки // Вопросы онкологии. 2004. Т. 50, № 5. С. 590–594.
8. *Столярова И.В.* Интервенционные радиологические вмешательства у больных раком матки // Материалы научно-практической конференции «Роль лучевой терапии в гинекологической онкологии». Обнинск, 2002. С. 187–188.
9. *Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М.* Миома матки. М., 2006. 176 с.
10. *Халафян А.А.* Statistica 6. Статистический анализ данных. М., 2008. 512 с.
11. *Beneditti-Paniti P., Bellati F., Mancini N., Pernice M., Plotti F., Di Donato V., Calcagno M., Zullo M.A., Muzii L., Angioli R.* Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in patients affected stage IVA cervical cancer // Ann. Surg. Oncol. 2007. Vol. 14 (9). P. 2643–2648.
12. *Beneditti-Paniti P., Bellati F., Pastore M., Mancini N., Musella A., Pauselli S., Angelucci M., Muzii L., Angioli R.* An update in neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer // Gynecol Oncol. 2007. Vol. 107 (1). P. 20–22.
13. *Karpenko A.A., Borisova O.G., Gur'eva V.A., Molchanova I.V.* Endovascular surgery in the treatment of patients with myoma uteri // Angiol. Sosud. Khir. 2004. Vol. 10 (2). P. 36–39.

Поступила 6.07.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Косенко Ирина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела онкогинекологии, ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Республика Беларусь. E-mail: Ikosenko@tut.by. SPIN-код: 3790-4811.

Литвинова Татьяна Михайловна, доктор медицинских наук, доцент кафедры онкологии Белорусского государственного медицинского университета, Республика Беларусь.

Матылевич Ольга Павловна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела онкогинекологии, ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Республика Беларусь. E-mail: omatylevich@tut.by.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

NEW OPPORTUNITIES FOR SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH INITIALLY UNRESECTABLE UTERINE CERVIX CANCER

I.A. Kosenko¹, T.M. Litvinova², O.P. Matylevich¹

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk¹

Belarusian State Medical University, Minsk²

223040, Lesnoy, Minsk District, Republic of Belarus. E-mail: Ikosenko@tut.by¹

Abstract

A new multimodality approach has been developed for management of locally advanced cervical cancer, including neoadjuvant chemotherapy with chemoembolization of two uterine arteries, a subsequent brachytherapy treatment at a dose of 10 Gy and type III hysterectomy or pelvic exenteration; this approach has made it possible to attain tumor resectability in 83.3 % of the cases, to avoid severe toxic, intraoperative and postoperative morbidities with a 90.5 % radicality of surgical intervention. This method produces satisfactory rates of 3-year overall observed survival, recurrence-free survival and metastasis-free survival being 82.3 %, 84.6 % and 88.4 % respectively.

Key words: unresectable cervical cancer, surgical treatment, chemotherapy, embolization, neoadjuvant treatment, survival.

REFERENCES

1. *Vashkevich L.B. et al.* Endovascular interventions for neoadjuvant treatment of patients with locally advanced soft tissue sarcomas and bone // Actual problems of oncology and medical radiology. Minsk, 2000. P. 245–253. [in Russian]
2. *Isaev I.G., Guliev Je.G., Akperov K.S.* Radiation therapy for cervical cancer in the presence of metastatic regional lymph node // Evrazijskij onkologicheskij zhurnal. 2014. № 3. P. 552–553. [in Russian]
3. *Kosenko I.A.* Cervical cancer with a poor prognosis. Gomel. Gomel State Medical University, 2007. 192 p. [in Russian]

4. *Kosenko I.A.* Optimization of radiation and complex treatment of patients with cervical cancer shirts with poor prognosis: Author. Dis. ... Dr. med. sciences. Minsk, 2000. 44 p. [in Russian]
5. *Kravec O.A., Bazaeva I.Ja., Hohlova S.V.* Современная стратегия лечения местно-распространенного рака шейки матки // *Evrziskij onkologicheskij zhurnal*. 2014. № 3. P. 560–561. [in Russian]
6. *Perevodchikova N.I.* Change the arsenal of anticancer drugs in the past 15 years, and modern possibilities of chemotherapy of tumor diseases // Proceedings of the IX Russian Congress of the Cancer. M., 2005. P. 64–68. [in Russian]
7. *Sabekija I.M., Stoljarova I.V., Vinokurov V.L.* The role of X-ray endovascular interventions in the combined treatment of patients with locally advanced cervical cancer // *Voprosy onkologii*. 2004. Vol. 50 (5). P. 590–594. [in Russian]
8. *Stoljarova I.V.* Interventional radiological intervention in patients with uterine cancer // Proceedings of the scientific-practical conference «The role of radiation therapy in gynecologic oncology». Obninsk, 2002. P. 187–188. [in Russian]
9. *Tihomirov A.L., Lubnin D.M.* Uterine fibroids. M., 2006. 176 p. [in Russian]
10. *Halaffan A.A.* Statistica 6. Statistical analysis of the data. M., 2008. 512 p. [in Russian]
11. *Beneditti-Paniti P., Bellati F., Mancini N., Pernice M., Plotti F., Di Donato V., Calcagno M., Zullo M.A., Muzii L., Angioli R.* Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in patients affected stage IVA cervical cancer // *Ann. Surg. Oncol.* 2007. Vol. 14 (9). P. 2643–2648.
12. *Beneditti-Paniti P., Bellati F., Pastore M., Mancini N., Musella A., Pauselli S., Angelucci M., Muzii L., Angioli R.* An update in neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer // *Gynecol Oncol.* 2007. Vol. 107 (1). P. 20–22.
13. *Karpenko A.A., Borisova O.G., Gur'eva V.A., Molchanova I.V.* Endovascular surgery in the treatment of patients with myoma uteri // *Angiol. Sosud. Khir.* 2004. Vol. 10 (2). P. 36–39.

ABOUT THE AUTHORS

Kosenko Irina A., MD, Professor, Principal Researcher, Gynecological Oncology Department, N.N. Alexandrov Republic Scientific-Practical Center of Oncology and Medical Radiology, Republic of Belarus. E-mail: Ikosenko@tut.by. SPIN-code: 3790-4811.

Litvinova Tatiana M., MD, DSc, Associate Professor of the Oncology Department, Belarus State Medical University, Republic of Belarus.

Matylevich Olga P., MD, PhD, Leading Researcher, Oncology Department, Belarus State Medical University, Republic of Belarus. E-mail: omatylevich@tut.by.