

РЕЗУЛЬТАТЫ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ИРИНОТЕКАНОМ И КАРБОПЛАТИНОМ С ПОСЛЕДУЮЩИМ ХИРУРГИЧЕСКИМ ЛЕЧЕНИЕМ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ II–IVA СТАДИЙ

OUTCOME OF NEOADJUVANT INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY AND RADICAL HYSTERECTOMY FOR TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER

**Sh. Parsyan
G. Manikhas
A. Lisyanskaya
K. Cham**

Summary. This paper highlights the issues and problems of treatment of locally advanced cervical cancer. Long-term results of complex treatment of 156 patients with stage 2–4 cervical cancer with neoadjuvant intra-arterial chemotherapy followed by surgical treatment are presented. The possibility and purpose of intra-arterial chemotherapy as the first stage of the complex treatment of locally advanced cervical cancer have been studied. The indications of the use of neoadjuvant intra-arterial chemotherapy are substantiated and pathologies-clinical prognostic factors of the prognosis of treatment of patients with locally advanced cervical cancer are revealed.

Keywords: locally advanced cervical cancer, neoadjuvant intra-arterial chemotherapy, irinotecan (CPT-11), carboplatin.

Парсян Шаген Гарегинович

Врач онколог, аспирант, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург
shah-parsian@yandex.ru

Манихас Георгий Моисеевич

Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Лисянская Алла Сергеевна

К.м.н., доцент, СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

Чам Карине Гургеновна

Врач онколог, аспирант, ФГБУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Аннотация. В данной работе освещаются вопросы и проблемы лечения местнораспространенного рака шейки матки (MP-РШМ). Приведены отдаленные результаты комплексного лечения 156 больных с РШМ II — IVA стадий с применением неоадьювантной внутриартериальной химиотерапии (ВА-НАХТ) с последующим хирургическим лечением. Изучены возможность и цель применения внутриартериальной химиотерапии в качестве первого этапа комплексного лечения MP-РШМ. Обоснованы показания применения ВА-НАХТ и выявлены патолого-клинические прогностические факторы прогноза лечения больных с MP-РШМ.

Ключевые слова: местно-распространенный рак шейки матки, неоадьювантная внутриартериальная химиотерапия, иринотекан, карбоплатин.

Введение

Рак шейки матки (РШМ) все еще остается одной из наиболее распространенных форм новообразований женских половых органов, занимая 4 место среди всех раков у женщин. Ежегодно в мире регистрируется 528~<000 новых больных РШМ и 266~<000 смертей от этого заболевания (7,9% от общего числа женщин с ЗНО) [1]. В 2016 г. в России было зарегистрировано 17212 новых случаев рака шейки матки (5,3% от всех ЗНО у женщин), умерло 6592 (4,8% от всех ЗНО у женщин) [2]. К сожалению, отмечается тенденция к омоложению РШМ и существенна роль РШМ в смертности женщин моложе

30 лет (4,2%), а в возрастной группе 30–39 лет и вовсе занимает первое место (24,3%) [2]. При общем казалось бы стабильном уровне заболеваемости увеличивается количество РШМ у женщин репродуктивного возраста, среди которых чаще диагностируют III–IV ст. Частота местнораспространенного рака шейки матки (MP-РШМ) по данным разных авторов составляет примерно от 41.2 до 70% [3,4,8].

Внедрение в клиническую практику ХЛТ привело к увеличению эффективности лечения больных с РШМ. В целом, следует отметить улучшение результатов терапии и для больных с MP-РШМ — в среднем на 10% [5].

Таблица 1. Характеристика пациентов N153

Возраст пациентов	39,6±7,5 (20–60)				
Стадия по FIGO					
II	84 (55%)				
III	66 (43%)				
IVA	3 (2%)				
Гистологическая структура	G1	G2	G3	Не изв.	Все /%
Плоскоклеточная	9	88	31	8	136 / 89%
Аденокарцинома	5	5	0		10 / 6,4%
Смешанная	0	2	4		6 / 4%
Недефинированная					1 / 0,6%
Объем начальной опухоли					
<80	78 (51%)				
≥80	75 (49%)				

Но, не смотря на внедрение разных профилактических программ, повышение эффективности лечения, результаты все равно остаются, мягко говоря, не удовлетворительными.

В настоящее время 2–3 цикла НАХТ с последующим хирургическим лечением является одним из методов лечения с массивными опухолями шейки матки (IB2-IVA по FIGO), хотя, до сих пор не существует стандартной схемы неоадьювантной химиотерапии[6,7].

Рядом клинических исследований показали эффективность и приемлемую токсичность комбинации иринотекана (Кампто) и цисплатина в лечении распространенном и рецидивном РШМ[9,10] достигая общего ответа от 59% до 82.9%[11–14].

Преимуществом регионарной химиотерапии является создание высоких концентраций химиопрепаратов в органе мишени около 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[29]. В результате так называемого эффекта «первого прохождения», около 50% химиопрепарата задерживается в области орошения катетеризированной артерии и только 50% препаратов попадает в системной кровоток. Таким образом, повышается концентрация препаратов в самой опухоли и одновременно снижается системная токсичность[15,16]. РШМ имеет несколько характеристик в связи с чем является идеальным «кандидатом» для применения интервенционных процедур: 1) для РШМ характерно относительно продолжительное местное распространение, высокая частота первичной неизлечимости и преимущественно местные рецидивы; 2) РШМ достаточно продолжительно реагирует на химиотерапию и 3) сосуды, питающие опухоли матки доступны и удобны при ангиографическом визуализации [18].

Изучая фармакокинетику цисплатина, было выявлено, что тазовое внутриартериальное введение приводит к более высокой местной концентрации, чем системное введение[19]. Причем пиковая концентрация и AUC1.7 и 1.5 раза, соответственно, выше, чем при внутривенном введении[20].

Это связана еще и с тем, что связывание цисплатина с белками плазмы крови и опухолевой ткани очень высоко, и при внутриартериальной химиотерапии реализуется эффект так называемого «первого прохождения», создавая повышенные концентрации в опухолевых клетках[16,17]. Более того, ВА-НАХТ показывает повышенную эффективность лечения по отношению регионарных лимфоузлов: при IIB стадии метастатически измененные лимфоузлы выявлены у 12.5–22%, при III — IV стадии около 12.5–35% больных, что намного меньше, чем без проведения НАХТ (до 60%)[10,11,21,21].

Цель исследования

Оценка эффективности неоадьювантной внутриартериальной химиотерапии с использованием комбинации иринотекана и карбоплатина при комплексном лечении РШМ II–IVAcт.

Материалы и методы

Материалами настоящего исследования послужили клинические данные обследования, лечения и динамического наблюдения 153 больных МР-РШМ IIB-IVA стадий. Больные подверглись лечению в онкогинекологическом и радиохирургическом отделениях СПбГБУЗ Городской клинической онкологической диспансер в период с 2010 по 2016 годы включительно. Больным выполнялось внутриартериальная регионарная химиоинфузия в маточные артерии с обеих сторон с последующей радикальной операцией (Вертегейма-Мейгса, Piver III) или

Таблица 2. Общая токсичность НАХТ N=153

Токсичность (n /%)	Степень токсичности			
	I	II	III	IV
Гематологическая				
Лейкопения	20,5	62	9,4	0
Нейтропения	31,6	35	27,4	3
Анемия	38	52	7,5	0
Тромбоцитопения	51,4	37	0	0
Желудочно-кишечная				
Тошнота, рвота	61,5	29	9,5	0
Диарея	28	58	0	0

Таблица 3. Регресс опухоли по Recist 1.1

FIGO	ПР	ЧР	СТ	ПРГ	Всего
II	9(15%)	47(77%)	5(8%)	0	61
III-IV	6(14%)	27(62%)	8(17%)	3(7%)	44
	15(14.3%)	74(70.5%)	13(12.4%)	3(2.8%)	105

Таблица 4.

Стадия	Радикальная операция	Нерадикальная операция	ХЛТ	всего
IIB	64 (76%)	3 (4%)	17 (20%)	84
IIIB	41 (62%)	9 (14%)	16 (24%)	66
IVA	1 (33.3%)	1(33.3%)	1(33.3%)	3
Всего	106 (69%)	13 (8,5%)	34 (22,5%)	153

радикальным курсом химиолучевой терапии, в зависимости от клинического ответа опухоли на НАХТ.

Возраст больных колебался от 20 до 60 лет, средний возраст составил $39,6 \pm 7,5$ лет. Преобладали плоскоклеточный рак (89%) и аденокарцинома (6,4%). Перед началом химиотерапии средний объем опухоли составил 154 см^3 а средний диаметр — 4,8см, при этом опухоли с большим объемом ($\geq 80 \text{ см}^3$) в группе оказались почти у половины пациентов 75 (49%). Общие характеристики больных представлены в таблице 1.

Для оценки эффекта от проводимого лечения применялись критерии RECIST 1.1(2009) с помощью МРТ и УЗИ малого таза до и после НАХТ. Химиоинфузия проводилась с помощью Инфузомата фмс «В. Braun» со скоростью 300–500мл/ч в течении 4–5 часов. В качестве НАХТ использовалась комбинация Карбоплатина — АUC6 — внутриаартериально в 1й день и Иринутокана — 200мг/м² внутривенно в 1й день, каждый 21 день. Операцию Вертгейма выполняли в основном после 2-х курсов ВА-НАХТ. Неоперабельные больные получали стандартную химиолучевую терапию на основе цисплатина.

Результаты и обсуждения.

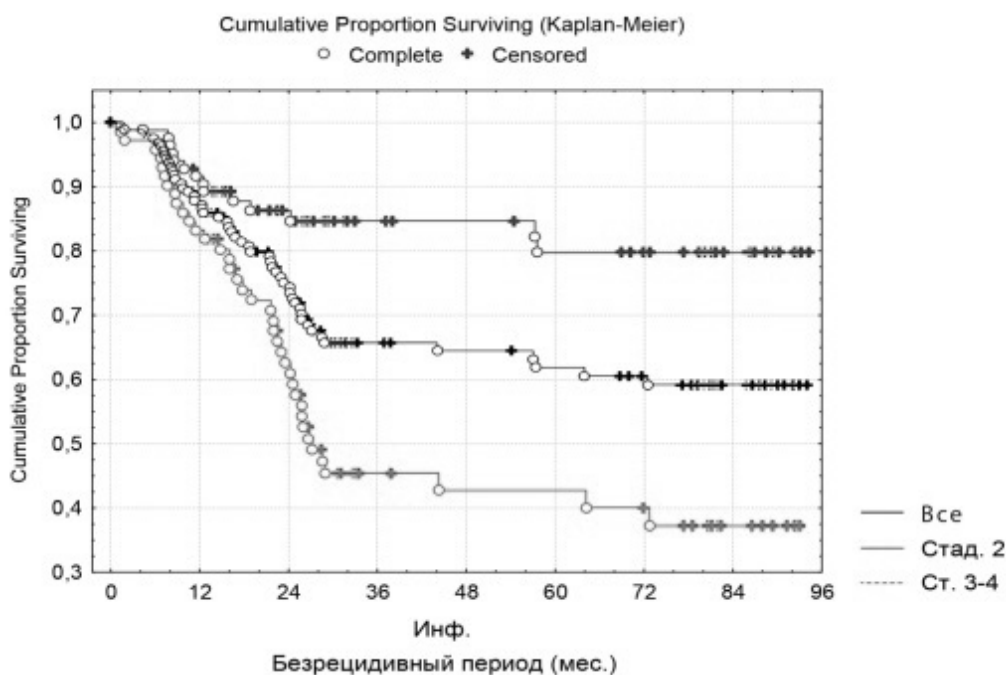
153 пациента получили 295 циклов ВА-НАХТ. Большая часть пациентов 136 (89%) получили по 2 цикла химиотерапии, 14 (9%) пациента — по 1 цикла ВАХТ, 3 (2%) — по 3 цикла ВАХТ. Основными проявлениями токсичности были лейкопения и нейтропения — 92% и 97% пациентов соответственно, в основном I-II степени (таб. 2).

Общий ответ (ПР+ЧР) на ВА-НАХТ составил 85% при этом полный регресс выявлен у 14,3% пациентов. Неудачи случились у 3(2,8%) пациентов, у которых выявлено прогрессирующее во время НАХТ и в дальнейшем переведены на лучевое отделение для получения ХЛТ (таб. 3).

Операбельность составила 69% для всех стадий, 13(8,5%) больным удалось выполнить простую экстирпацию матки с биопсией регионарных лимфоузлов в связи с интраоперационно выявленными находками (неудаляемая инфильтрация параметриев). Остальные 22,5% пациента признаны не операбельным и получили радикальный курс ХЛТ.

Таблица 5.

Послеоперационные осложнения	№ (%)
Атония мочевого пузыря	33(31%)
Длительная лимфоррея и лимфокисты	10(9%)
Гематома и расхождение п/опер швов	3(3%)
Прикультевая гематома	6(5,6%)
Некроз и нагноение культи влагалища	2(1,6%)
Без осложнений	65(61%)
	106



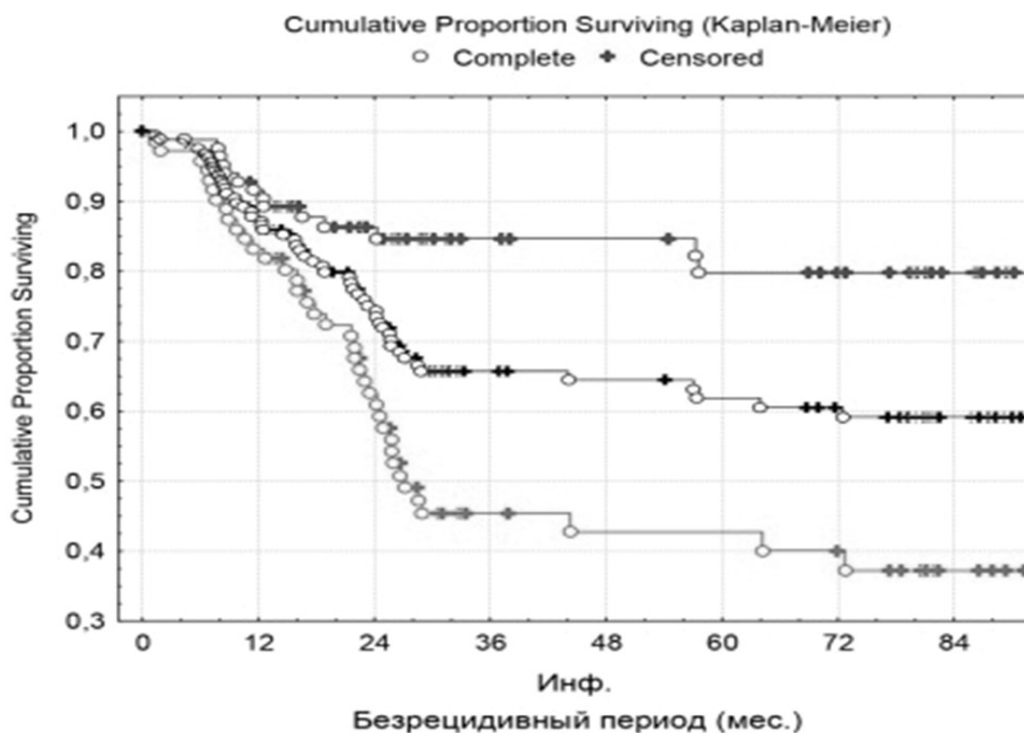
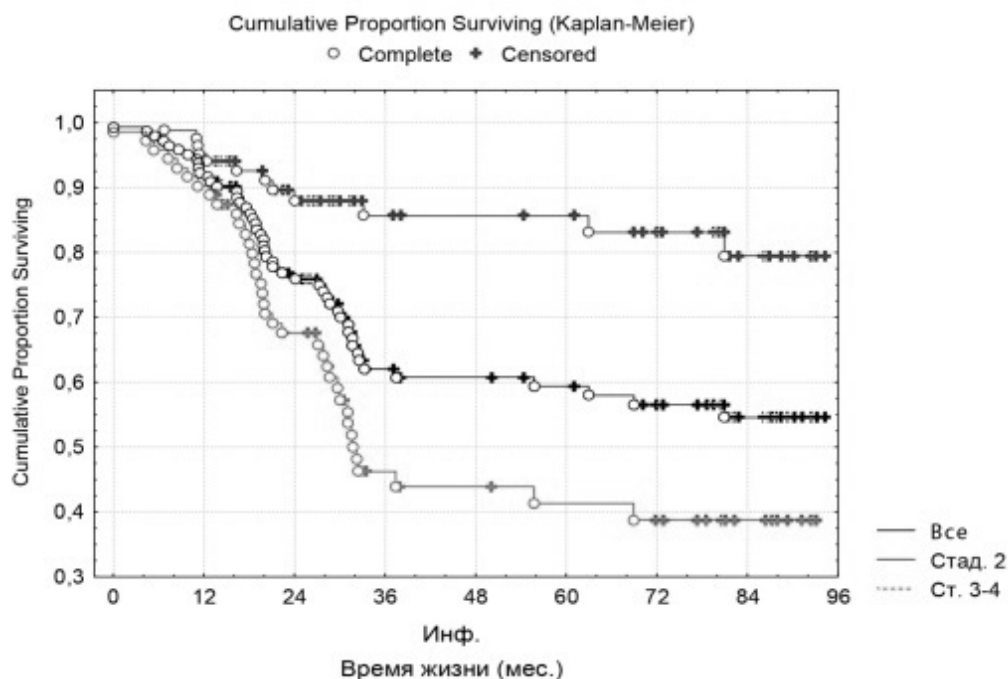
Послеоперационные осложнения представлены в таб. 5. Продолжительность операции составила 170мин.±5мин, кровопотеря составила 600мл. В среднем, при лимфодиссекции удалялось 20(15–40) лимфоузлов. Метастазы в регионарных лимфоузлах выявлено у 29,5% пациентов. Между тем, при II ст.— 23%, при III и IVA ст.— 36%, что намного меньше, чем без проведения НАХТ (до 60%), которые приводятся в мировой литературе[15,30–32,39]. Лечебный патоморфоз изучен у 93 больных: полный и выраженный патоморфоз выявлен в 15% случаев, умеренный патоморфоз у 21,5%, а в 58% случаев — незначительные проявления лечебного патоморфоза.

Изучая в 115 операциях удаленные придатки матки на предмет метастазирования, не в одном из препаратов метастатические изменения не было выявлено. У 4-х пациентов придатки сохранены с выполнением транс-

позиции последних за пределами малого таза и зоны облучения.

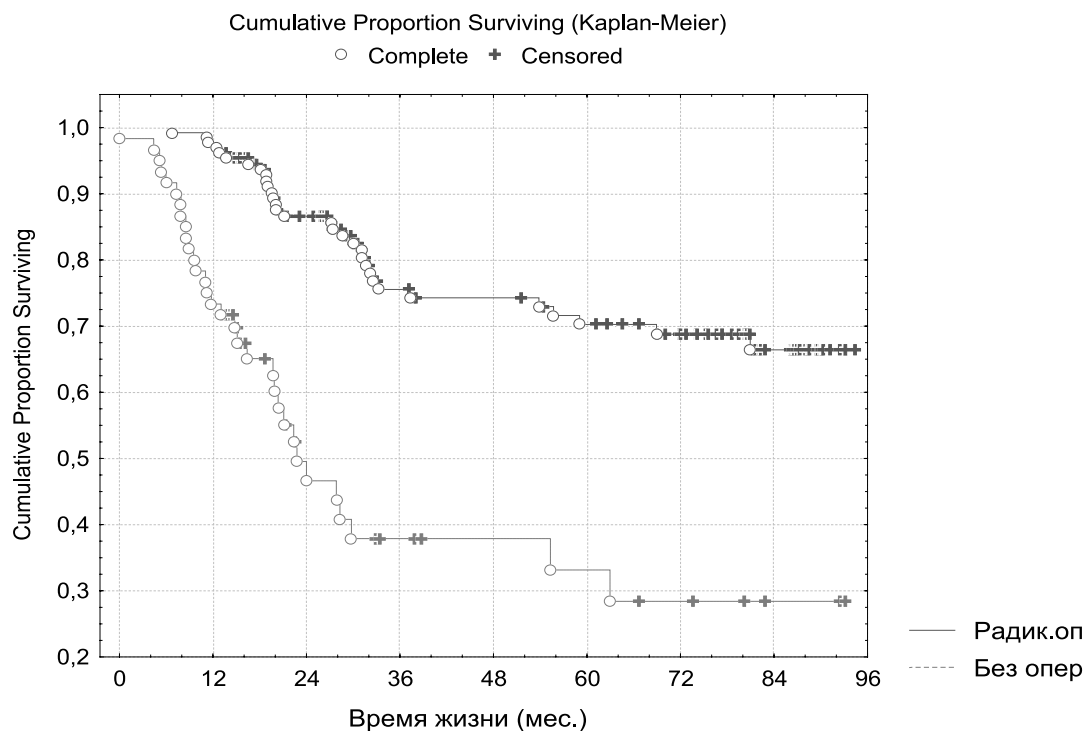
В послеоперационном периоде 7 пациента не нуждались в адъювантной терапии, 68 пациента получили только дистанционную лучевую терапию, 1 пациент — только химиотерапию и 30 — химиотерапию и лучевую терапию.

1, 3 и 5-летняя общая выживаемость составила 93%, 66,4% и 64% соответственно. При этом прогноз жизни III–IV стадий сильно отличается от прогноза жизни при II стадии (5-летняя выживаемость — 41,5% против 83,6% соответственно) (График 1). 1, 3 и 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 88%, 65% и 61,3% соответственно. При III–IV стадий 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 40,5% против 78% при II стадии (Графики 1 и 2).



Одним из факторов, влияющий на прогноз жизни выявлен как начальный объем опухоли: пациенты с большими опухолями, объем которых $\geq 80 \text{ см}^3$ имели статистически достоверный худший прогноз: 5 летняя общая и безрецидивная выживаемость пациентов с большими опухолями (объем $\geq 80 \text{ см}^3$) составила 61,4% и 54,7% против 74,6% и 73% соответственно при малых опухолях $< 80 \text{ см}^3$ ($P > 0.05$) (График 3)

В литературе сложилось разноречивые мнения о влиянии возраста пациента на прогноз жизни. В некоторых работах сообщается о крайне неблагоприятном клиническом течении РШМ у молодых женщин (20–29 лет), неудовлетворительные результаты лечения и выявления до 6 раз больше метастатических измененных тазовых л/узлов [24–26]. Ряд других авторов не выявили достаточно значимого влияния возраста пациента на прогноз лечения [27–29].



В настоящем исследовании, значимых различий по общей и безрецидивной выживаемости не было выявлено $P > 0.05$, показывая отсутствие различия прогноза лечения относительно возраста. На операбельность и прогноз лечения не повлияли дифференцировка (Grade) опухоли и лечебный патоморфоз опухолевой ткани. Лечебный патоморфоз не связан был и с дифференцировкой опухоли $P > 0.05$.

Пациенты, которые получили ХЛТ, имели статистически достоверный худший прогноз по сравнению с радикально прооперированными больными: 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость — 30% и 28,3% против 71% и 68% соответственно ($P > 0.001$). «Циторедуктивная» операция не улучшила прогноз жизни пациентов (5-летняя выживаемость — 26,1%) и статистический не отличается от прогноза пациентов, которые после НАХТ получили ХЛТ ($P < 0.05$). Создается впечатление, что неоадьювантная химиотерапия представляется неким фильтром, с помощью которого выявляются изначально неблагоприятные пациенты, которые не ответили на НАХТ и тем самым, служит индикатором худшего прогноза для этих пациентов.

Заключение

Внутриартериальная химиотерапия по схеме иринотекан и карбоплатин является относительно безопасным методом лечения больных МР-РШМ с приемлемой токсичностью и обладает высоким цитотоксическим действием, общим ответом 84,8%, выполнение которого при II–IVA стадий в качестве первого этапа позволяет выполнить радикальную операцию 69% изначально неоперабельных больных.

Прогностическим фактором выявлен объем начальной опухоли: Неким фактором прогноза является клинический ответ на НАХТ. Возраст больных, дифференцировка опухоли и лечебный патоморфоз после НАХТ не повлияли на прогноз жизни.

Внутриартериальная химиотерапия с последующим хирургическим лечением показывает хорошие отдаленные результаты при лечении МР-РШМ и вполне, может являться альтернативой ХЛТ при МР-РШМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Torre L.A., Bray F., Siegel R. L. Global Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65:87–108.
2. Злокачественные новообразования в России в 2016г (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. © Коллектив авторов, 2018 г. © МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, 2018 г.
3. Клиническая онкогинекология: Руководство для врачей / Под ред. В. П. Козаченко — 2-е изд., (Издательство Бином), 2016. — 109–173
4. Benedet J.L., Odicino F., Maisonneuve P., et al. Carcinoma of the cervix uteri // *Int J of Gynecol and Obstet.* — 2003. — V.83(Suppl. 1). — P. 27–39.

5. Гранов А.М., В. Л. Винокуров 2012: Практическая онкология: Руководство для врачей.// с 101–108. Quinn et al. 2006)
6. Gui T. et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical carcinoma: which is better, intravenous or intra-arterial?// *OncoTargets and Therapy* 2014;7~<2155–2160
7. Loizzi V, Cormio G, Vicino M, et al. Neoadjuvant chemotherapy: an alternative option of treatment for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Obstet Invest.* 2007;65:96Y103
8. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. Ленинград: Медицина, 1989.-464с.:
9. Chitapanarux I, Tonusin A, Sukthomya V, et al. Phase II clinical study of irinotecan and cisplatin as first-line chemotherapy in metastatic or recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2003;89:402Y407
10. Sugiyama T., T. Nishida et al. Neoadjuvant Intraarterial Chemotherapy Followed by Radical Hysterectomy and/or Radiotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer. *GYNECOLOGIC ONCOLOGY*69, 130–136 (1998)
11. Sugiyama T, Nishida T, Kumagai S, Nishino S, Fujivoshi K, Okura N, Yakushiji M, Hiura M and Umesaki N: Combination chemotherapy with irinotecan and cisplatin as neoadjuvant in locally advanced cervical cancer. *Br J Cancer* 81: 95–98, 1999
12. Tabahiro Shoji, Eriko Takatori, Yoko Furutake et al. Phase II clinical study of neoadjuvant chemotherapy with radical hysterectomy for cervical cancer with a bulky mass. *Int J Clin Oncol* (2016) 21:1120–1127
13. Satoshi Yamaguchi, Ryuichiro Nishimura, Nobuo Yaegashi et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy with irinotecan hydrochloride and nedaplatin followed by radical hysterectomy for bulky stage Ib2 to IIb, cervical squamous cell carcinoma: Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG 1065) *ONCOLGY REPORTS*28: 487–493, 2012
14. Yufeng Ren, Yanfang Li, Lihong Liu et al. A Modified Shortened Administration Schedule for Neoadjuvant Chemotherapy With Irinotecan and Cisplatin in Locally Advanced Cervical Cance. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21: 685–689
15. Chen CL, Tan DC, Liang LZ. Comparison of tissue drug concentration in arterial/venous chemotherapy for cervical cancer[J]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 1995,30 (5):298.
16. Chen HSG, Gross JF. Intraarterial infusion of anticancer drugs: theoretic aspects of drug delivery and review of responses. *Cancer Treat Rep* 1980;64:31–40.
17. Collins JM. Pharmacologic rationale for regional drug delivery. *J Clin Oncol* 1984;2:498–504
18. Sang-Yoon Park et al. Phase I/II Study of Neoadjuvant Intraarterial Chemotherapy with Mitomycin-C, Vincristine, and Cisplatin in Patients with Stage IIb Bulky Cervical Carcinoma. *CANCER* September 1, 1995, Volume 76, No.5
19. Carlson JA, Litterer C, Greenberg R, Day TG, Masterson BJ. Platinum tissue concentrations following intra-arterial and intravenous cis-diamminedichloroplatinum II in New Zealand white rabbits. *Am Obstet Gynecol* 1984; 148:313–7.
20. Qin Wu, Yi Zhang. Neoadjuvant intra-arterial infusion chemotherapy followed by surgery in patients with locally advanced cervical cancer. *Chinese-German Journal of Clinical Oncology* September 2009, Vol. 8, No. 9, P537–P540.
21. Benedetti-Panici P, Gregg S, Scambia G, Ragusa G, Baiocchi G, Battaglia F, Coronetta F, Mancuso S: High-dose cisplatin and bleomycin neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery in locally advanced cervical carcinoma: A preliminary report. *Gynecol Oncol* 41:212–216, 1991
22. T. Gui, K. Shen et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical carcinoma: which is better, intravenous or intra-arterial? *OncoTargets and Therapy* 2014;7~<2155–2160
23. Scarabelli C, Zarreli A, Gallo A, Visentin MC: Multimodal treatment with neoadjuvant intraarterial chemotherapy and radical surgery in patients with stage IIIB-IVA cervical cancer. A preliminary study. *Cancer* 76: 1019–1026, 1995
24. Kottmeier H.-L. et al: Surgical and radiation treatment of carcinoma of the uterine cervix. *Ginecol Clinic of the Radiumhemmet.* 2, vol. 43, 1964. [42]
25. Orlandi C, Costa S, Terzano P et al: Presurgical assessment and therapy of microinvasive carcinoma of the cervix. *Gynecol oncol* 59: 255–260, 1995
26. Rutledge F N, Mitchell M F, Munsell M et al: Youth as a prognostic factor in carcinoma of the cervix: a matched analysis. *Gynecol Oncol* 44: 123, 1992
27. Kyriakos Michael, Kempson, Richard L. et al: Carcinoma of the cervix in young women. *Obstetrics & Gynecology.* 1971.
28. Mitchell P. A., Waggoner S., Rotsnensch J et al: Cervical cancer in the elderly treated with radiation therapy. *Gynecol Oncol* 71: 291, 1998
29. Гранов А. М. Давыдов М. И. и др. Интервенционная радиология в онкологии: Научно-практическое издание. — СПб: ООО «Издательство ФОЛИНАТ». 2013. С 389–400
30. Кузнецов В. В., Лебедев А. И. и др. Хирургия инвазивного рака шейки матки. *Практическая Онкология* // Т. 3, № 3–2002г)

© Парсян Шаген Гарегинович (shah-parsian@yandex.ru), Манихас Георгий Моисеевич,

Лисянская Алла Сергеевна, Чам Карине Гургеновна.

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»