

ГЕМАТО- И НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЁННОМ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ: ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

HEMATO- AND NEPHROTOXICITY OF UTERINE ARTERY CHEMOEMBOLIZATION IN LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER: SAFETY ASSESSMENT AND PROGNOSTIC MARKERS

F. Trifonov
S. Ivanov
V. Kucherov
A. Petrosyan
D. Nadinsky
I. Igolnikov
A. Stekhova

Summary. Relevance. Locally advanced cervical cancer (LACC) complicated by bleeding is a serious clinical problem that limits the possibilities of standard therapy. In this regard, uterine artery chemoembolization (UAC) is considered a promising method of local action, providing hemostasis and delivery of a chemotherapy drug directly to the tumor tissue. However, data on its toxicity and prognostic markers of efficacy remain insufficient. Materials and methods. A retrospective analysis of 69 patients with stage IIA–IIB LACC who received UAC using cisplatin and lipiodol was performed. Safety assessment included monitoring of hematological and biochemical parameters before and after the procedure. Efficacy was assessed by the degree of tumor regression according to transvaginal ultrasound after 10–14 days. Results. The method showed a satisfactory safety profile: no pronounced hematological and nephrotoxicity was noted. The average tumor regression was 57 %. Significant predictors of high efficiency of CEMA were: age over 43 years, left uterine artery diameter ≥ 2.71 mm, increased length of the afferent vessel, artery volume and cisplatin dose over 92 mg/m^2 . Conclusion. CEMA demonstrated clinical efficacy and low toxicity, which allows us to consider it as a safe component of combined or palliative treatment for cervical cancer complicated by bleeding. The established prognostic markers can be used to personalize therapy.

Keywords: cervical cancer, chemoembolization, toxicity, tumor bleeding, tumor regression, prognostic markers.

Трифонов Федор Александрович
 врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ НМИЦ радиологии МЗ РФ
dr.trifonov.mrrc@gmail.com

Иванов Сергей Анатольевич
 доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный врач РФ, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, главный внештатный специалист-онколог ЦФО Минздрава России
ivanov.obninsk@mail.ru

Кучеров Валерий Владимирович
 к.м.н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ НМИЦ радиологии МЗ РФ
v.v.kucherov@gmail.com

Петросян Артур Павлович
 к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ НМИЦ радиологии МЗ РФ
79533162464@yandex.ru

Надинский Дмитрий Олегович
 врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ НМИЦ радиологии МЗ РФ
dr.nadinskiy@gmail.com

Игольников Илья Борисович
 врач сердечно-сосудистый хирург, отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ НМИЦ радиологии МЗ РФ
igolnikovib@gmail.com

Стехова Армина Тиграновна
 врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ НМИЦ радиологии МЗ РФ
armina.doc@mail.ru



Аннотация. Актуальность. Местнораспространённый рак шейки матки (МРШМ), осложнённый кровотечением, представляет собой серьёзную клиническую проблему, ограничивающую возможности стандартной терапии. В связи с этим химиоэмболизация маточных артерий (ХЭМА) рассматривается как перспективный метод локального воздействия, обеспечивающий гемостаз и доставку химиопрепарата непосредственно в опухолевую ткань. Однако данные о его токсичности и прогностических маркерах эффективности остаются недостаточными. **Материалы и методы.** Проведён ретроспективный анализ 69 пациенток с МРШМ стадий IIA–IIIB, получивших ХЭМА с применением цисплатина и липиодола. Оценка безопасности включала мониторинг гематологических и биохимических показателей до и после процедуры. Эффективность оценивалась по степени регрессии опухоли по данным трансвагинального УЗИ через 10–14 дней. **Результаты.** Метод показал удовлетворительный профиль безопасности: выраженная гематологическая и нефротоксичность не отмечена. Средняя регрессия опухоли составила 57 %. Значимыми предикторами высокой эффективности ХЭМА стали: возраст старше 43 лет, диаметр маточной артерии слева $\geq 2,71$ мм, увеличенная длина аfferентного сосуда, объём артерии и доза цисплатина свыше 92 mg/m^2 . **Заключение.** ХЭМА продемонстрировала клиническую результативность и низкий уровень токсичности, что позволяет рассматривать её как безопасный компонент комбинированного или паллиативного лечения при МРШМ, осложнённом кровотечением. Установленные прогностические маркеры могут быть использованы для персонализации терапии.

Ключевые слова: рак шейки матки, химиоэмболизация, токсичность, опухоловое кровотечение, регрессия опухоли, прогностические маркеры.

Введение

Рак шейки матки (РШМ) остаётся одной из ведущих причин онкологической заболеваемости и смертности среди женщин во всём мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно регистрируется более 600 тысяч новых случаев РШМ [1], причём наибольшая заболеваемость наблюдается среди женщин репродуктивного и социально активного возраста [2]. В Российской Федерации РШМ занимает пятое место в структуре женской онкопатологии, причём до 30 % впервые выявленных случаев приходится на поздние стадии заболевания, что значительно ухудшает прогноз и ограничивает терапевтические возможности [2, 3].

Стандартными методами лечения РШМ являются хирургическое вмешательство, лучевая терапия (ЛТ), химиотерапия (ХТ) и их комбинации [4]. Однако при местнораспространённых формах радикальное хирургическое лечение невозможно, а ЛТ и ХТ сопровождаются выраженным побочными эффектами и нередко оказываются недостаточно эффективными [5]. Кроме того, у значительной части пациенток с МРШМ развивается кровотечение, обусловленное хрупкостью опухолевых сосудов, распространённость которого, по данным литературы, достигает 100 % [6, 7].

Кровотечения не только ухудшают качество жизни и увеличивают риск летального исхода, но и ограничивают проведение плановой лучевой терапии [8, 9]. В этой связи всё большее внимание уделяется альтернативным малоинвазивным методам, таким как химиоэмболизация маточных артерий (ХЭМА). ХЭМА позволяет одновременно достигать локальной доставки химиопрепарата и контролировать кровоснабжение опухоли за счёт эмболизации сосудов [7, 10, 11].

Особенно перспективным является применение липиодола в качестве эмболизирующего агента, обеспечивающего временную облитерацию сосудов без их полной обструкции [12]. Это позволяет создать гипоксические условия в опухоли и повысить локальную концентрацию химиопрепарата [13, 14].

Несмотря на очевидные преимущества, и распространяющиеся сведения о его использовании, метод ХЭМА остаётся малоизученным. Практически отсутствуют данные о его токсичности в отношении гемопоэза и почечной функции, что затрудняет объективную оценку его безопасности [15]. Также остаётся нерешённым вопрос о прогностических маркерах эффективности ХЭМА — анатомические характеристики сосудов, дозировка препаратов, возраст и другие клинические параметры могут играть роль в индивидуальном ответе на лечение [15, 16].

Таким образом, изучение гемато- и нефротоксичности ХЭМА, а также определение клинико-анатомических предикторов эффективности метода являются актуальными задачами, имеющими как научное, так и практическое значение. Представленная работа направлена на восполнение этих пробелов путём ретроспективного анализа клинических данных пациенток с МРШМ, осложнённым кровотечением, получивших лечение методом ХЭМА.

Материалы и методы

Настоящее исследование представляет собой ретроспективный однорукавный анализ, проведённый на базе отделения лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний МРНЦ им. А.Ф. Цыба в период с 2019 по 2022 гг. В исследование были включены 69 пациенток в возрасте от 24 до 74 лет (средний возраст — $47,7 \pm 1,4$ года) с морфологически верифицированным диагнозом местнораспространённого рака шейки матки стадий IIA–IIIB (по классификации FIGO и TNM).

Критериями включения являлись — наличие кровотечения (в т.ч. профузного) на момент обращения; отсутствие признаков отдалённых метастазов; ECOG ≤ 2 ; информированное согласие на проведение процедуры химиоэмболизации.

Все пациентки получали химиоэмболизацию маточных артерий (ХЭМА) с применением цисплатина в дозе 50 mg/m^2 и липофильного эмболизирующего агента — липиодола. Процедура проводилась суперселективно, с катетеризацией правой и левой маточных артерий и контролем распределения липиодола с использованием плоскодетекторной КТ.

Методы оценки эффективности и безопасности лечения включали

- Ультразвуковое исследование органов малого таза (ТВ УЗИ) до и через 10–14 дней после процедуры с расчётом объема опухоли (по формуле $V = a \times b \times c \times \pi / 6$).
- Общий анализ крови и биохимические показатели (мочевина, креатинин) до ХЭМА, через 3–5 дней после и при поступлении на последующий этап лечения.
- Гематологическая токсичность оценивалась по степени изменений уровня гемоглобина, лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов.
- Нефротоксичность определялась по уровню креатинина и мочевины в динамике.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием Python 3.8 и пакетов statsmodels, scipy, а также SPSS v.23. Проверка нормальности распределения

осуществлялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для сравнений использовались критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса.

Для анализа взаимосвязей между клинико-анатомическими факторами и эффективностью лечения использовались — ROC-анализ (для оценки диагностической ценности параметров, таких как возраст и диаметр артерий); одно- и многофакторный регрессионный анализ (для определения прогностических факторов регрессии опухоли).

Под эффективностью лечения понималась степень уменьшения объёма опухоли после ХЭМА по данным ТВ УЗИ. Все изменения оценивались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

После проведённой химиоэмболизации маточных артерий у всех 69 пациенток было зафиксировано статистически достоверное уменьшение объема опухоли. Средняя эффективность лечения составила 57,0 %, что отражало степень регрессии опухоли по данным трансвагинального УЗИ через 10–14 дней после процедуры.

Токсичность процедуры

ХЭМА продемонстрировала удовлетворительный профиль безопасности. По данным лабораторного мониторинга — гематологическая токсичность была минимальной. После процедуры наблюдалось временное повышение уровня лейкоцитов (лейкоцитоз), обусловленное реакцией на интервенционное вмешательство. Данный эффект носил преходящий характер и не требовал специализированной коррекции. Нефротоксичность не отмечалась, показатели мочевины и креатинина на всех этапах (до и после ХЭМА, а также при поступлении на ЛТ) оставались в пределах возрастной нормы, без признаков острой или хронической почечной дисфункции.

Прогностические факторы эффективности

При анализе взаимосвязей между клинико-анатомическими параметрами и уровнем опухолевой регрессии были выявлены следующие статистически значимые предикторы.

- Возраст старше 45 лет ассоциировался с более выраженным лечебным эффектом: в данной подгруппе эффективность ХЭМА составила 62,7 %, тогда как у пациенток младше 45 лет — 51,4 % ($p = 0,012$). ROC-анализ показал, что порог в 43 года был прогностически значимым для регрессии опухоли $>50\%$ ($AUC = 0,730$, $p < 0,0001$).
- Диаметр маточной артерии (МА) слева $\geq 2,71$ мм достоверно прогнозировал регрессию опухоли.

ли >60 % ($p<0,05$, чувствительность/специфичность — 68 %).

Среди других значимых факторов были выявлены — длина афферентного сосуда слева: чем она была больше, тем выше оказывалась эффективность процедуры; доза цисплатина: при дозах $>92 \text{ мг}/\text{м}^2$ достигался лучший лечебный ответ; объём МА слева также положительно коррелировал с уровнем регрессии опухоли ($p<0,05$).

Зависимости между эффективностью лечения и стадией опухоли (FIGO/TNM), гистологическим типом, формой роста опухоли или временем рентгеноскопии установлено не было.

Обсуждение

Полученные в настоящем исследовании результаты подтверждают высокую клиническую ценность химиоэмболизации маточных артерий как эффективного и безопасного метода локального воздействия при местнораспространённом раке шейки матки, осложнённом кровотечением.

Средняя эффективность лечения в виде регрессии опухоли составила 57 %, что сопоставимо с результатами, представленными в литературе. Так, в исследовании Bi и соавт. (2021), изучавшем DEB-TACE у пациенток с МРШМ, также была зафиксирована выраженная опухолевая регрессия, при этом не отмечено серьёзных осложнений [15]. В работе Song и соавт. (2019), где ХЭМА сравнивалась с химиолучевой терапией (ХЛТ), авторы показали схожие онкологические исходы, но лучшую переносимость и экономическую эффективность ХЭМА [14]. Yu и соавт. (2009) продемонстрировали более выраженное уменьшение объема опухоли в группе ХЭМА по сравнению с внутриартериальной инфузационной ХТ (64,1 % против 47 %) [17].

Особый интерес представляют результаты Косенко и соавт. (2012; 2015), в которых ХЭМА с использованием цисплатина приводила к повышению резектабельности опухоли у пациенток с МРШМ до 83,3 % [18, 19]. При этом частота гематологических осложнений составляла 20–56 %, включая анемию, лейкопению и тромбоцитопению. В настоящем исследовании выраженной гемато- и нефротоксичности выявлено не было, что, вероятно, связано с выбором препарата и техники эмболизации.

Преимущества метода, использованного в настоящей работе, связаны с применением липофильного эмболизирующего агента — липиодола. В отличие от твердых микросфер, липиодол вызывает временную облитерацию артерий и одновременно обеспечивает депонирование химиопрепарата в опухоли, создавая условия для ишемии и локального воздействия препарата. Это по-

зволяет снизить риск некроза окружающих тканей и сохранить возможность дальнейшего комбинированного лечения (van Breugel et al., 2019) [11].

Дополнительной ценностью проведённого исследования является идентификация предикторов эффективности ХЭМА, что может способствовать персонализации терапии. Установлены значимые прогностические факторы: возраст, диаметр и объём маточной артерии слева, длина афферента и доза цисплатина, что может использоваться для стратификации риска и прогноза.

Тем не менее, работа имеет ряд ограничений — ретроспективный характер исследования, что снижает уровень доказательности; относительно малый объем выборки ($n=69$), ограничивающий возможность широкого обобщения результатов; отсутствие контрольной группы, что не позволяет сделать прямое сравнение с другими методами лечения (например, ХЛТ или системной ХТ).

В дальнейшем необходимы проспективные рандомизированные исследования с большим числом наблюдений, а также оценка долгосрочных онкологических исходов (выживаемость, контроль заболевания, качество жизни).

Выводы

Химиоэмболизация маточных артерий с применением цисплатина и липиодола продемонстрировала высокую клиническую эффективность (средняя регрессия опухоли — 57 %) и удовлетворительный профиль безопасности. На всех этапах наблюдения не выявлено выраженной гематологической и нефротоксичности, а зарегистрированные изменения лабораторных показателей носили транзиторный характер и не требовали специальной коррекции.

В ходе проведённого анализа были выявлены предикторы высокой эффективности ХЭМА, к числу которых относятся — возраст пациентки >43 лет, что ассоцииировалось с более выраженной регрессией опухоли; анатомические характеристики сосудистого русла, включая диаметр маточной артерии слева $\geq 2,71$ мм, увеличенную длину афферентного сосуда и объём МА; доза цисплатина $>92 \text{ мг}/\text{м}^2$, положительно коррелирующая с опухолевым ответом.

Учитывая минимальную токсичность и клиническую результативность, ХЭМА может быть рекомендована как компонент комбинированного или паллиативного лечения пациенток с местнораспространённым раком шейки матки, осложнённым кровотечением, особенно в случаях, когда проведение стандартной лучевой терапии затруднено или противопоказано.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L., et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health.* — 2020. — V. 8(2). — P. e191–e203.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с.
3. Петрова Г.В., Старинский В.В., Гречева О.П. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 г. по данным федерального статистического наблюдения // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2019. Т. 8, №1. С. 32–40.
4. Burmeister C.A., Khan S.F., Schäfer G., et al. Cervical cancer therapies: Current challenges and future perspectives. // *Tumour Virus Res.* — 2022. — V. 13. — P. 200238
5. Moreno-Acosta P., Vallard A., Carrillo S., et al. Biomarkers of resistance to radiation therapy: a prospective study in cervical carcinoma. // *Radiat Oncol.* — 2017. — V. 12(1). — P. 120.
6. Eleje G.U., Eke A.C., Igberase G.O., et al. Palliative interventions for controlling vaginal bleeding in advanced cervical cancer // *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 3:CD011000. DOI: 10.1002/14651858.CD011000.pub2.
7. Alméciga A., Rodriguez J., Beltrán J., et al. Emergency Embolization of Pelvic Vessels in Patients With Locally Advanced Cervical Cancer and Massive Vaginal Bleeding: A Case Series in a Latin American Oncological Center // *JCO Glob Oncol.* 2020;6:1376–1383. DOI: 10.1200/JGO.20.00106.
8. Серова Л.Г., Хмелевский Е.В., Бойко А.В., и др. Вариант комбинированного лечения местнораспространенного рака шейки матки с неoadъювантной регионарной химиотерапией // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2022;11(1):17–22.
9. Рухляда Н.Н., Бирюкова Е.И. Неотложная специализированная помощь больным с раком шейки матки // Медицина: теория и практика. 2017;2(1):33–42.
10. Chen C.S., Park S., Shin J.H., et al. Endovascular treatment for the control of active vaginal bleeding from uterine cervical cancer treated with radiotherapy. // *Acta Radiol.* — 2018. — V. 59(11). — P. 1336–1342.
11. Aishanjiang D., Han L., Niyazi M., Hou Q. Clinical analysis of uterine arterial interventional chemoembolization combined with radiotherapy in mid-advanced cervical cancer // *J BUON.* 2021;26(3):656–662.
12. van Breugel J.M.M., Geschwind J.F., Mirpour S., et al. Therapeutic application of lipiodol for transarterial chemoembolization in a VX2 rabbit liver tumor model // *Theranostics.* 2019;9(13):3674–3686. DOI: 10.7150/thno.33368.
13. Tanaka T., Terai Y., Fujiwara S., et al. Neoadjuvant intraarterial chemotherapy using an original four-lumen double-balloon catheter for locally advanced uterine cervical cancer // *Oncotarget.* 2018;9(28):19794–19804. DOI: 10.18632/oncotarget.24337.
14. Song J., Chen W., Zhu X., et al. Short-term efficacy, safety, and cost-effectiveness of transarterial chemoembolization with drug-eluting beads versus synchronous radiochemotherapy for cervical cancer // *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;147(1):29–35. DOI: 10.1002/ijgo.12855.
15. Bi Y., Wang Y., Zhang J., et al. Clinical outcomes of uterine arterial chemoembolization with drug-eluting beads for advanced-stage or recurrent cervical cancer // *Abdom Radiol (NY).* 2021;46(12):5715–5722. DOI: 10.1007/s00261-021-03100-9.
16. Raba G., Szczupak K., Stabiszewski P., Skibinski W. Vascular changes responsible for the reduced effectiveness of obliteration of uterine arteries in women with advanced cervical cancer // *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2015;10(2):229–232. DOI: 10.5114/wiitm.2015.52905.
17. Yu L., Tan G.S., Xiang X.H., et al. Comparison of uterine artery chemoembolization and internal iliac arterial infusion chemotherapy for the combining treatment for women with locally advanced cervical cancer // *Ai Zheng (Chin J Cancer).* 2009;28(4):402–407.
18. Косенко И.А., Литвинова Т.М., Матылевич О.П. Эффективность комплексного лечения местнораспространенного рака шейки матки с использованием химиоэмболизации маточных артерий // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2012;1:15–19.
19. Косенко И.А., Литвинова Т.М., Дударев В.С., и др. Особенности неoadъювантной химиоэмболизации при местнораспространенном раке шейки матки // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2015;4(40):76–83.

© Трифонов Федор Александрович (dr.trifonov.mrrc@gmail.com); Иванов Сергей Анатольевич (ivanov.obninsk@mail.ru);
 Кучеров Валерий Владимирович (v.v.kucherov@gmail.com); Петросян Артур Павлович (79533162464@yandex.ru);
 Надинский Дмитрий Олегович (dr.nadinskiy@gmail.com); Игольников Илья Борисович (igolnikovib@gmail.com);
 Стхова Армина Тиграновна (armina.doc@mail.ru)
 Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»