

ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЯ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В.В. Кучеров – [ORCID: 0000-0002-8400-6615]
к.м.н., Заслуженный врач Российской Федерации, зав.отд.РХМДиЛ¹
***С.Ю. Даниленко** – [ORCID: 0000-0003-3746-2703]
студентка²
Л.И. Крикунова – [ORCID: 0000-0003-1842-156X]
д.м.н., профессор, зав.отд. лучевых и комбинированных методов лечения
гинекологических заболеваний¹
Ф.А. Трифонов – [ORCID: 0000-0002-1592-0585]
врач по РЭДЛ¹
А.П. Петросян – [ORCID: 0000-0002-7663-0362]
врач по РЭДЛ¹
Д.О. Надинский – [ORCID: 0000-0001-7889-9608]
врач по РЭДЛ¹

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

249036 Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, 4

²Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»

249040 Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Студгородок, 1

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

- химиоэмболизация маточных артерий
- рак шейки матки
- лучевая терапия
- химиотерапия

АННОТАЦИЯ:

Рак шейки матки (РШМ) — одно из самых распространенных онкологических заболеваний в мире, для лечения которого применяется множество способов. Активно используются лучевая терапия (ЛТ), химиотерапия (ХТ), хирургическое лечение. Но, несмотря на определенные успехи, остаётся ряд нерешённых проблем. Для их решения изучается метод химиоэмболизации маточных артерий (ХЭМА). Этот вариант лечения представляется как один из перспективных методов в комплексной и комбинированной лучевой терапии первичного и рецидивного рака шейки матки. Это позволяет с минимальной травматичностью и частотой рецидивов остановить кровотечение и уменьшить размеры опухоли. В работе выполнен анализ данных мировой литературы о применении эмболизации и химиоэмболизации, а также результаты лечения с применением ХЭМА.

Для цитирования: Кучеров В.В., Даниленко С.Ю., Крикунова Л.И., Трифонов Ф.А., Петросян А.П., Надинский Д.О. «ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЯ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)» //Ж. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ, 2020;14(2):46–55

CHEMOEMBOLIZATION OF UTERINE ARTERIES IN TREATMENT OF CERVICAL CANCER (LITERATURE REVIEW)

Kucherov V.V. – [ORCID: 0000-0002-8400-6615]
MD, PhD¹
***Danilenko S.Yu.** – [ORCID: 0000-0003-3746-2703]
Student²
Krikunova L.I. – [ORCID: 0000-0003-1842-156X]
MD, PhD, professor¹
Trifonov F.A. – [ORCID: 0000-0002-1592-0585]
MD¹
Petrosyan A.P. – [ORCID: 0000-0002-7663-0362]
MD¹
Nadinsky D.O. – [ORCID: 0000-0001-7889-9608]
MD¹

¹Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation

4, Koroleva str., Obninsk, Kaluga region, Russian Federation, 249036

²National Research Nuclear University (NRNU) of MEPHI Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering (OINPE)

1, Studgorodok str., Obninsk, Kaluga region, Russian Federation, 249040

KEY-WORDS:

- uterine chemoembolization
- cervical cancer
- radiation therapy
- chemotherapy

ABSTRACT:

Cervical cancer (CC) is one of the most common oncological disease in the world. There are lots of methods to treat it. Often we use radiation therapy (RT), chemotherapy (CT), surgical treatment. However, when on one hand we have successes, on the other hand we have a number of unsolved problems. To solve them, we study the method of chemoembolization of uterine arteries (CUA). This treatment option is being studied as one of promising methods in the complex or combined radiation treatment of primary and recurrent cervical cancer. This allows, with minimal trauma and relapse rate, to stop bleeding and reduce the size of the tumor. In this article a number of literature sources about using embolization or chemoembolization and results of treatment with CUA has been analyzed.

Введение

Рак шейки матки (РШМ) — одно из самых распространенных онкологических заболеваний в мире. В России, рак шейки матки на 2018 год — занимает 6 место (4,8%) [1]. По данным глобальной статистики среди 180 стран мира РШМ занимает 4 место, доля которого составляет 3,2%, летальность — 3,3% [2]. Последние годы характеризуются ростом заболеваемости РШМ, среди женщин репродуктивного возраста, при этом резко увеличивается количество инвазивных форм заболевания. Летальность в течение года с момента установления диагноза РШМ составляет 13,8% [1].

Выбор тактики лечения зависит от стадии РШМ, количества неблагоприятных факторов прогноза заболевания, наличия соматических патологий и др.

Одним из методов терапии рака шейки матки является химиотерапия и преимущество отдается платиносодержащим схемам лечения. Во многие протоколы лечения РШМ включается неоадъювантная химиотерапия (НХТ), которая позволяет в дальнейшем проводить хирургическое лечение и повышать среднюю безрецидивную выживаемость [3-5]. После НХТ возможно выполнить радикальную операцию у больных с первично неоперабельным РШМ [3-7]. НХТ не увеличивает частоту и выраженность интра- и послеоперационных осложнений [3].

Кроме поздних стадий заболевания и больших размеров опухоли, существует еще одна проблема, которая угрожает жизни пациенток с РШМ — это кровотечение и оно осложняет течение рака шейки матки в 55-83,5% случаев [8,9]. В 11 % случаев оно имеет профузный характер и требует проведения экстренных мероприятий [3]. Кроме того, резкое и значительное снижение гемоглобина также ограничивает возможности проведения противоопухолевой терапии.

Не смотря на большое количество существующих методов лечения, которые представлены в клинических рекомендациях NCCN и других руководствах по практической онкологии, нет методов, направленных на решение данных проблем. Но благодаря интервенционной онкологии это стало возможным. Таким методом является химиоэмболизация маточных артерий (ХЭМА). ХЭМА — это вариант ХТ, который чаще не является самостоятельным методом лечения. Его можно использовать только при тех стадиях РШМ, при

которых одним из методов лечения рекомендована химиотерапия. С помощью ХЭМА можно решить две проблемы:

- 1) остановка кровотечений;
- 2) уменьшение объема опухоли.

Эмболизация маточных артерий (ЭМА) в гинекологии начала применяться с 1970 г., когда S. Smith применил ее для того, чтобы в послеоперационном периоде остановить маточное кровотечение. Однако первое сообщение в литературе об ЭМА было сделано J. Oliver и соавт. только в 1979 г. [10]. В настоящее время ЭМА активно применяется для остановки кровотечений, возникших в послеродовом периоде, при пузырьном заносе, после оперативных вмешательств (кесарево сечение, гистерэктомия, миомэктомия), когда консервативные методы оказываются неэффективными [11]. В России, эмболизацию впервые применили в 1982 г. в гинекологическом отделении Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии АМН СССР, совместно со специалистами рентгенохирургических методов диагностики и лечения Института хирургии им. А.В. Вишневского АМН СССР в качестве предоперационной подготовки у пациенток с артериовенозными ангиодисплазиями таза. Затем, эмболизацию использовали как эффективный способ остановки массивных послеродовых кровотечений.

Говоря о применении химиотерапевтических агентов для лечения РШМ отметим, что в 1997 и 2009 гг. на животных моделях было доказано увеличение накопления препаратов платины (цисплатина и карбоплатина соответственно) в опухоли при использовании интраартериальных методов доставки [12]. Многочисленные работы посвящены изучению эффективности методики, связанной с более прицельной доставкой химиотерапевтического препарата к опухоли.

Внутриартериальная химиотерапия при РШМ используется более 20 лет. По данным литературных источников [13-15] проведение внутриартериальной химиотерапии в сочетании с эмболизацией маточных артерий улучшает результаты комплексного лечения и улучшает условия проведения хирургических вмешательств. Метод является мало травматичным с низкой частотой осложнений.

Однако для получения максимального эффекта от

химиоэмболизации необходимо учитывать такие показатели как морфологический вариант опухоли, степень дифференцировки, размеры образования, степени распространения, ее происхождение, локализацию, чувствительность ткани к химиопрепаратам, объем васкуляризации а также вид эмболизирующего агента. Существует несколько вариантов эмболизатов для ХЭМА – это масляные рентгеноконтрастные препараты и микросферы.

Масляный рентгеноконтрастный препарат (МРП) представляет собой сложные эфиры жирных кислот, легко смешивающиеся с химиопрепаратами. Особенность МРП заключается в том, что он не вызывает необратимую эмболизацию сосудов. Из масляных рентгеноконтрастных препаратов в настоящее время применяются Липиодол (lipiodol) или Йодолипол. Это маслянистая жидкость желтого или буровато-желтого цвета. Чаще всего Липиодол используют как носитель химиопрепаратов при проведении трансартериальной химиоэмболизации печеночных артерий [16].

Этот вид химиоэмболизации может поддерживать достаточно высокие концентрации химиопрепарата в опухоли в течение несколько часов или дней.

Химиоэмболизация микросферами

Полимерные микросферы, которые способны насыщаться или адсорбировать на своей поверхности противоопухолевый препарат, относятся к классу DEB: Drug eluting beads и применяются для проведения селективной, высокоточной химиоэмболизации при лечении онкологических заболеваний в качестве эмболизирующей системы доставки лекарств.

До операции химиопрепарат адсорбируют на микросферах. Их диаметр подбирается в соответствии с диаметром микрососудистого русла опухоли. Далее микросферы вводят через катетер, который под контролем ангиографической установки подводят к артерии, питающей опухоль. Насыщенные микросферы закупоривают микрососудистое русло опухоли, что позволяет, во-первых, остановить кровоток, а во-вторых, увеличить концентрацию химиопрепарата в опухоли. При такой методике препарат может поддерживаться в терапевтически значимой дозе до месяца. В настоящее время на рынке представлено несколько разновидностей микросфер.

Микросферы DC Bead (Biocompatibles) производят из полимерного поливинил алкоголь гидрогеля, усовершенствованного добавлением сульфокислоты, что позволяет полимеризировать их для создания сферических частиц различного размера (диаметром от 100 до 900 мкм), и насыщаются доксорубицином непосредственно при изготовлении в количестве 37,5 мг на один флакон [17].

HepaSphere™ (Гепасферы) – это эмболизационный материал с высокими абсорбционными свойствами. Они представляют собой точно калиброванные частицы сферической формы, размером 50-100 мкм,

состоящие из суперабсорбирующего полимера (САП). При контакте с различными жидкостями (плазмой крови, не ионными контрастными препаратами, раствором цитостатика или физиологическим раствором – кроме воды) Гепасферы способны абсорбировать их с 4-х кратным увеличением диаметра частиц, т.е. размер сухих микросфер 50-100 мкм увеличивается до 200-400 мкм, что соответствует 64-х кратному увеличению объема. После набухания размер Гепасфер остается стабильным даже после высвобождения лекарственного препарата. Особая структура САП позволяет эффективно насыщать химиопрепаратом не только поверхность, но и весь объем микросферы.

Life Pearl (Terumo) – выполнены из полиэтиленгликоля (PEG). Данные микросферы используются при лечении первичного и вторичного рака печени. Особенность LifePearl в том, что они являются биосовместимыми, гидрофильными, точно откалиброванными и способны контролировать загрузку и высвобождение химиотерапевтических агентов. Микросферы LifePearl предоставляют больше вариантов лечения для интервенционных радиологов, выполняющих трансартериальную химиоэмболизацию (TACE) с микросферами с лекарственным покрытием (DEM-TACE). Технология LifePearl в настоящее время представляет собой единственный метод использования микросфер с лекарственным покрытием с возможностью загрузки четырех химиотерапевтических агентов: доксорубицина, идарубицина, эпирубицина и иринотекана. Еще одной особенностью данного эмболизата является точная калибровка для большего контроля химиоэмболизации (100, 200 и 400 мкм). Кроме того, загруженные лекарственным препаратом LifePearl дольше остаются в состоянии суспензии.

Химиотерапевтические препараты

При системной и регионарной химиотерапии, в лечении РШМ применяют такие препараты, как: карбоплатин, доксорубицин, митомицин, эпирубицин, метотрексат, цисплатин, фторурацил, винкристин, гемцитабин.

Карбоплатин – цитотоксический препарат алкилирующего действия. При РШМ применяется как в составе химиолучевой терапии в виде 30 минутных инфузий еженедельно, так и в монорежиме, где эффективность его составляет 28%. Кроме того, карбоплатин может использоваться в комбинации с Ифосфамидом.

Цисплатин – противоопухолевый препарат, производное платины. Имеет более широкое применение при РШМ, чем карбоплатин. При химиолучевом лечении используется как 60-минутная инфузия так и с гидратацией. А также, возможно использование препарата в монокимиотерапии и комбинированной терапии с топотеканом или фторурацилом.

Фторурацил используется в стандартных режимах или в виде длительной в/в либо внутриартериальной

инфузий 1 г/м²/сут непрерывно в 1-5-й день цикла. Повторение циклов каждые 3 недели.

В комбинированной терапии, помимо цисплатина и карбоплатина, может использоваться: иринотекан, фторурацил, балеомицин, паклитаксел, доцетаксел, гемцитабин, винорелбин.

Эффективность отдельных противоопухолевых препаратов в монокимиотерапии при раке шейки матки составляет от 10 до 40%: цисплатин — 15-25%, фторурацил — 20%, ифосфамид — 31 %, карбоплатин — 28%, паклитаксел — 17%, доцетаксел — 13%, иринотекан (Кампто) — 21% (у больных, прежде получавших химиотерапию), гемцитабин (Гемзар) — 11-18%, эпирубицин (Фарморубицин) — 48% (в дозе 120 мг/м²), топотекан — 19%, винорелбин — 18% [18-20].

Внутриартериальные методы лечения РШМ

В мировой литературе имеется множество публикаций, посвященных внутриартериальным методам лечения РШМ. В большинстве из них описаны исследования, проведенные у больных с признаками кровотечений. Так, например, Арыбжановым Д.Т. и соавт., проведена клиническая оценка эффективности артериальной эмболизации, как метода гемостаза у 20 больных раком шейки матки. Пациентки были в возрасте от 33 до 48 лет, у всех больных была IIa-IIb стадия заболевания. Вышеуказанная методика лечения показала свою эффективность у всех 20 (100%) больных.

У 5 пациенток отмечена остановка кровотечения из опухоли шейки матки, у 8 больных отмечено купирование болевого синдрома внизу живота, 14 больных радикально прооперированы [21].

В исследованиях Суворовой Ю.В. и соавт. [22] эмболизация внутренних подвздошных артерий (ВПА) была выполнена у 8 женщин, из них у трех с рецидивом рака шейки матки III стадии (лучевое лечение осуществлялось за 1-2 мес. до момента настоящего поступления) и у пяти первичных больных раком шейки матки III стадии и раком эндометрия I стадии. В первые-вторые сутки после артериальной эмболизации кровотечения остановилось у 6 пациенток, у двух остальных наблюдались небольшие кровянистые выделения в течение 4 и 7 дней.

Постэмболизационный синдром проявлялся кратковременными умеренно выраженными болями в низу живота и повышением температуры тела. В дальнейшем всем женщинам проводили лучевое лечение и системную химиотерапию. В отдаленные сроки (11-48 мес.) у 7 из 8 пациенток рецидива кровотечения не было [22-23].

В исследованиях Таразова П.Г. и соавт. [24] выполнялись срочные (10 пациенток) и экстренные (4 пациентки) ангиография и эмболизация ВПА у женщин в возрасте от 31 до 74 лет с диагнозом рак шейки (9 больных) и тела (5 больных) матки. Во всех случаях наблюдалось угрожающее жизни кровотечение, резистентное к гемостатической терапии. Ангиографию

таза осуществляли по стандартной методике путем катетеризации бедренной артерии по Сельдингеру. Эмболизаты использовали в различных сочетаниях, добиваясь полной окклюзии сосудов, кровоснабжающих опухоль. Кровотечение остановилось у всех 14 пациенток в первые 1-3 ч после процедуры. Постэмболизационный синдром в виде болей или тяжести внизу живота и повышения температуры тела до 38° С не требовал специального лечения и купировался самостоятельно через 2-8 суток. У 1 больной после эмболизации отмечались парестезии в ягодичной области, а еще у 1 пациентки процедура осложнилась некрозом слизистой верхней трети влагалища, который успешно ликвидирован консервативно. У 3 из 4 больных с операбельной опухолью через 2-8 недель произведена экстирпация матки с придатками. Через 2-4 недели после эмболизации отмечались уменьшение размеров опухоли на 50 % и более у 2, на 25-50 % у 4, стабилизация у 3 и прогрессирование у 2 из 11 не оперированных больных. Рецидив геморрагии наблюдался в 2 из 4 случаев эмболизации ствола ВПА спиральями и аутогемостатиками. Массивное кровотечение через 1 месяц возникло у 1 женщины [24].

Весьма перспективным выглядит применение рентгеноэндоваскулярных технологий для лечения больных РШМ с использованием ХЭМА. Имеются сведения о применении регионарной внутриартериальной химиотерапии и химиоэмболизации, показывающие повышение эффективности лучевого лечения больных с РШМ.

Так, в исследовании Кедровой А.Г. и соавт. было пролечено 37 больных с первичным и рецидивирующим РШМ II стадии. В качестве ХЭ были взяты раствор из 2 флаконов микроэмболов HepaSphere 100 мкм (Bioshere Medical, Франция), насыщенных по 50 мг доксорубицином или иринотеканом 100 мг/5 мл. По результатам проводимого исследования выяснилось, что остановить кровотечение удалось во всех случаях. Лечение оказало циторедуктивный эффект на злокачественные опухоли шейки матки. Также результаты показали, что в отличие от простой эмболизации артерий, методика химиоэмболизации гепасферами не оказывает выраженной ишемии и гипоксии ткани, что позволяет проводить дальнейшую системную химиотерапию или лучевую терапию, добиваясь максимального эффекта. Осложнений, связанных с эмболизацией, не отмечено [25].

У других исследователей, Шаховой Е.Б., Канишевой Н.В. и соавт. проводился одновременный анализ двух методик лечения 10 пациенток с местнораспространенным РШМ:

- 1) Первично выполнена ХЭМА, дополнена в последующем курсами ЛТ и СХТ — 6 (60%) пациенток;
- 2) ХЭМА, выполняемая пациенткам после проведения сеансов лучевой терапии (ЛТ) и системной химиотерапии (СХТ) — 4 (40%) пациентки;

ХЭМА выполнялась по следующей схеме: на первом этапе выполнялась химиоинфузия (ХИ) препарата гемцитабина по 500 мг в левую и правую маточную артерию в течение 60 минут, а на втором - выполнялась нетотальная окклюзия левой и правой маточных артерий эмболизационным материалом PVA от 300 до 1180 микрон или кровоостанавливающей гемостатической губкой.

В данном исследовании в первой группе получили достоверный, подтвержденный МРТ-исследованием частичный ответ на химиотерапию у 5 (83%) пациенток и полный ответ - у одной пациентки. Наиболее заметная динамика прослеживалась в отношении сагиттального и поперечного размеров опухоли (сагиттальный - исходно $5,6 \pm 2,1$ мм; сагиттальный - через три месяца $3,0 \pm 1,1$ мм; $p=0,043$; поперечный - исходно $5,2 \pm 1,3$ мм; поперечный - через три месяца $2,7 \pm 2,0$ мм; $p=0,043$).

Во второй группе у 3 (75%) пациенток отмечалась недостоверная регрессия опухоли. В одном случае наблюдалось прогрессирование опухолевого роста. В одном случае было выявлено увеличение СР и ВР опухоли спустя три месяца после вторичной ХЭМА (СР до операции 9,0 мм; ВР через три месяца 4,5 мм; $p=0,285$; СР до операции 9,4 мм; ВР через три месяца 5,1 мм; $p=0,285$) [26].

Положительная динамика, наблюдаемая в первой группе, может быть объяснена тем, что наиболее выраженный регресс опухоли выявляется именно при первичном выполнении ХЭМА, дополненной в последующем курсами ЛТ и СХТ. Регионарная неоадьювантная химиотерапия оказывает более мощное, по сравнению с системным введением цитостатических препаратов, разрушающее воздействие на раковые клетки [27].

В работах Байназаровой А.А., Якубовой М.Б. и соавт. (2009 г.) было пролечено 20 больных с первичным РШМ в стадии 2а-2б (T2 N0 M0-T2b N0 M0). ХЭ производилась под рентгенологическим контролем селективной катетеризацией маточных артерий по Сельдингеру, по схеме Таксотер 75 мг/м^2 + Цисплатин 100 мг/м^2 , по 2 цикла с интервалом 4-5 недель.

Далее селективно катетеризировали маточную артерию на стороне исследования (слева) и производили эмболизацию кусочками гемостатической губки. Методика оказалась эффективной у всех больных (100%): у 7 была отмечена остановка кровотечения из опухоли на следующие сутки после процедуры, у 8 купирован болевой синдром внизу живота. При контрольном осмотре через 1 месяц у всех женщин констатирована частичная регрессия опухоли с уменьшением опухолевого узла по данным контрольного УЗИ на 40-60%. Пять больных успешно прооперированы (радикальная расширенная гистерэктомия) Осложнений, связанных с эмболизацией, не отмечено [28].

В другом исследовании Байназаровой А.А., Якубовой М.Б. (2010 г.) и соавт. уже было изучено 30 пациенток с таким же диагнозом, но в отличие от предыдущего

исследования, проводилось одинаковое лечение. В устья внутренней подвздошной артерии (ВПА) вводили болюсно химиопрепараты со скоростью 2 мл/с. В основном применяли схему FAP (Фторурацил 1 г/м^2 , Адрибластин 60 мг/м^2 , Цисплатин 80 мг/м^2). Далее селективно катетеризировали маточную артерию на стороне исследования (слева) и производили эмболизацию кусочками гемостатической губки.

Методика оказалась эффективна у всех 30 (100%) больных. Осложнений не выявлено. У 7 пациенток была отмечена остановка кровотечения из опухоли шейки матки на следующие сутки после процедуры. У 13 - купирование болевого синдрома внизу живота. При контрольном осмотре через 1 месяц у всех пациенток установлена частичная регрессия опухоли с уменьшением опухолевого узла по данным контрольного УЗИ на 40-60%. 24 пациентки успешно прооперированы (радикальная расширенная гистерэктомия) [29].

В исследование Косенко И.А. и соавт. было включено 22 первичные пациентки с местнораспространенным РШМ IIb-IIIb стадий (средний возраст - 44,7 года).

Пациенткам проводили 2 системно-регионарных курса неоадьювантной химиотерапии (НХТ) с интервалом 21-28 дней. В 1-й день лечения внутривенно вводили цисплатин в дозе 70 мг/м^2 , на 3-й день проводили суперселективную масляную химиоэмболизацию маточных артерий (ХЭМА) болюсным введением суспензии, состоящей из гемцитабина (в расчете 500 мг/м^2), липиодола (10 мл) и омнипака (10 мл), а затем ХТ.

Спустя 3-4 недели после завершения 2-го курса НХТ по клиническим данным и результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) проводили оценку противоопухолевого эффекта.

По итогу, у 16 из 22 пациенток опухоль стала резектабельной. У 6 пациенток процесс был расценен как нерезектабельный. После завершения неоадьювантных воздействий 19 пациенткам выполнено хирургическое вмешательство в объеме гистерэктомии III типа, 1- передняя экзентерация таза. У 17 (85%) из 20 больных опухоль удалена в пределах здоровых тканей (R0). Таким образом, авторы делают вывод, что использование 2 курсов НХТ с ХЭМА позволяет добиться резектабельности у 72,7% пациенток; после дополнительного воздействия в целом по группе прооперировано 90,9% женщин [30].

Бабаева Н.А. и соавт. проводили селективную ХЭМА с использованием карбоплатина АUC-4 49 больным с местнораспространенным РШМ IV-IIIb стадий (средний возраст - 45,8 года). Средний объем шейки матки до лечения составил $88,3 \text{ см}^3$. Преобладали больные с экзофитными формами роста опухоли (44%). Установлено значительное уменьшение объема опухоли после ХЭМА - он составил от 16 см^3 до 63 см^3 , в среднем - $36,6 \text{ см}^3$. Наибольшее снижение объема (на 76,3%) отмечено у пациенток с экзофитными фор-

мами заболевания. Данных о возможных осложнениях не указано.

Через 21 день после ХЭМА 10 (20,4%) пациенткам, у которых отсутствовала инфильтрация параметральной клетчатки и объем опухоли уменьшился на 50% и более, было проведено хирургическое лечение в объеме расширенной экстирпации матки с придатками/без придатков. После завершения 2 курсов полихимиотерапии у 39 пациенток, 25 – произвели радикальное хирургическое, у которых после комплексной неoadьювантной терапии удалось добиться значительного уменьшения объема опухоли и резорбции параметральных инфильтратов.

У 14(28,6%) больных с остаточной параметральной инфильтрацией или уменьшением объема опухоли шейки матки менее чем на 50% был проведен курс сочетанной лучевой терапии.

По данным гистологического исследования послеоперационного материала, лечебный патоморфоз в опухоли выявлен во всех 35 наблюдениях. Патоморфоз 1-й степени отмечен у 42,8%, 2-й степени – у 31,4%, 3-4-й степени – у 25,8% пациенток [31].

В исследованиях Столяровой И.В. и Винокурова В.Л. проводилась оценка эффективности регионарной артериальной химиоэмболизации в комплексной терапии у 95 больных местно-распространенными формами рака шейки и тела матки [23, 32].

После ХЭМА кровотечение было остановлено у всех больных, что позволило реализовать в полном объеме стандартные программы лучевой терапии. У пациенток с выраженной анемией отмечено улучшение гематологических показателей периферической крови. Контрольное ангиографическое исследование показало уменьшение размеров опухоли на 25-50 % по сравнению с исходными данными. Анализ отдаленных (трех-летних) результатов лечения позволил констатировать повышение выживаемости больных, лучевое лечение которых сочеталось с применением рентгеноэндоваскулярных вмешательств (47 и 36 % в контроле) [23].

Суворова Ю.В. в своей работе по ХЭМА пришла к выводу, что регионарная химиотерапия в сочетании с артериальной эмболизацией при неоперабельном раке шейки матки в 100% случае приводит к уменьшению экзофитного компонента опухоли и создает условия для проведения внутрисполостной лучевой терапии. А также, уменьшает число полных ответов и длительность безрецидивного периода (11,4±8,79 мес. против 20±7,4 мес., $P<0,05$) у больных с ранней стадией опухолевого процесса, не оказывая влияния на показатели выживаемости. Артериальная окклюзия купирует опухолевое кровотечение у 97% пациенток [9].

Аналогичные результаты приводят и зарубежные авторы.

Так, в публикациях Tian Z.Z., Li S. и соавт. ретроспективно исследовали 735 женщин с первичным РШМ, из них –299 были со II стадией, 359 – III стадии и 77-IVa ста-

дии. 126 пациентов прошли ХЭМА, 103 – химиоинфузию (ХИ) до лучевой терапии и 506 – только радикальную лучевую терапию. Были проанализированы токсические реакции, выживаемость и нарушение тазовых функций.

Авторы пришли к выводу, что частота местных рецидивов и отдаленных метастазов, была наименьшей в группе ХЭМА и более высокой в группе ХИ [33].

Другие исследователи во главе с Yu Li продемонстрировали результаты лечения 175 пациенток с местнораспространенным РШМ. Было выделено две группы. Первая группа (92 пациентки) лечилась методом двусторонней химиоэмболизации маточных артерий. 65 из них подверглись радикальной гистерэктомии через две недели после ХЭМА, 37 из которых получили 192Гр высокодозную внутрисполостную лучевую терапию за 1-2 недели до радикальной гистерэктомии.

Вторую группу (83 пациентки) лечили двусторонней ХИ внутренней подвздошной артерий. По результатам данного исследования авторы утверждают, что ХЭМА с неoadьювантной лучевой терапией позволяет в разы уменьшить объем опухоли местно-распространенного рака шейки матки по сравнению с внутриаартериальной инфузионной химиотерапией [34].

Song J., Chen W. проводили сравнительный анализ трансартериальной химиоэмболизации гранулами с лекарственным покрытием (20 пациенток) в сравнении с синхронной химиолучевой терапией при раке шейки матки (20 пациенток). Не было никакой разницы в ответах на лечение, выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость между двумя группами. Пребывание в стационаре было короче, прямые медицинские расходы были ниже, а частота резекции была выше в первой группе, чем в группе химиолучевой терапии (все $P<0,05$). В группе с ХЭМА было зарегистрировано меньше нежелательных явлений, чем в группе с синхронной химиолучевой терапией.

Авторы пришли к выводу, что у пациенток из группы ХЭМА удалось добиться быстрой эффективности, лучшей переносимости, меньшего количества госпитализаций и затрат на лечение, а также более высоких показателей резекции, чем у пациенток из группы синхронной химиолучевой терапией [35].

Таким образом, в настоящее время нет четко обоснованного и однозначного представления об особенностях воздействия и необходимой дозировке лекарственных препаратов, применяемых для ХЭМА. Так, в большинстве исследований использовались препараты платины в различных дозировках (цисплатин 70-100 мг/м², карбоплатин АUC 4), как в монорежиме, так и в комбинациях с другими химиопрепаратами.

Несмотря на широкий спектр мнений различных авторов и существенные различия в трактовке полученных результатов лечения с использованием ХЭМА при РШМ, следует признать большие перспективы данного метода. Быстрое восстановление показателей крови и

уменьшение объема опухоли за счет снижения ее кровоснабжения позволяют не только в оптимальные сроки продолжить лечение, но и провести радикальную хирургическую операцию у большинства больных с последующим полноценным курсом лучевой терапии [36].

Заключение

Эмболизация маточных артерий является эффективным и безопасным способом остановки кровотечений у больных раком шейки матки. Химиоэмболизация маточных артерий – метод, позволяющий в большом проценте случаев добиться хорошего местного ответа,

выражающегося в значительном уменьшении объема опухоли за счет создания дополнительной ишемизации и увеличения концентрации химиопрепарата в опухоли. В связи с этим, химиоэмболизацию маточных артерий следует рассматривать, как возможный дополнительный метод в комбинированном и комплексном лечении пациенток с раком шейки матки. Кроме того, химиоэмболизация позволяет с минимальной травматичностью и частотой рецидивов снизить кровоточивость, а зачастую полностью устранить кровянистые выделения.

Однако, следует признать, что эффективность данного метода не доказана полноценными многоцентровыми и рандомизированными исследованиями. ■

Список литературы

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2019; 236.
- Lindsey A.T., Ahmedin J., Rebecca L. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018; 68: 394-424.
- Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И. и др. Хирургический этап как один из основных компонентов в комплексном лечении рака шейки матки IIb-IIIb стадии. *Российский онкологический журнал*. 2007; (3): 21-25.
- Benedetti-Panici P., Greggy S., Colombo A., et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study. *J Clin Oncol*. 2002; (20): 179-188.
- Benedetti-Panici P.L., Zullo M.A., Muzii L., et al. The role of neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in the treatment of locally advanced cervical cancer. *Eur J Gynecol Oncol*. 2003; 24 (6): 467-470.
- Duenas-Gonzalez A., Lopez-Graniel C., Gonzalez-Enciso A., et al. A phase II study of multimodality treatment for locally advanced cervical cancer: neoadjuvant carboplatin and paclitaxel followed by radical hysterectomy and adjuvant cisplatin chemoradiation. *Ann Oncol*. 2003; 14 (8): 1278-1284.
- Sananes C., Giaroli A., Soderini A., et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy and post-operative adjuvant chemotherapy in the treatment of carcinoma of the cervix uteri: long-term follow-up of a pilot study. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1998; 19 (4): 368-373.
- Павлов А.С., Костромина К.Н. Рак шейки матки (лучевая терапия). М.: Медицина; 1983; 160.
- Суворова Ю.В. Роль ангиографии и артериальной эмболизации при злокачественных опухолях матки и мочевого пузыря, осложненных кровотечением: Автореферат к диссертации на соискание степени канд.мед.наук. 1998; 24.
- Oliver J. Jr., Lance J. Selective embolization to control massive hemorrhage following pelvic surgery. *Am J Obstet Gyn*. 1979; (135): 431-2.
- Ravina J. H., Merland J. J., Herbreteau D. et al. Pre-operative embolization of uterine fibroma. Preliminary results (10 cases). *Pres Med* 1994; (23): 1540.
- Chen C., Wang W., Zhou H. et al. Pharmacokinetic comparison between systemic and local chemotherapy by carboplatin in dogs. Department of Obstetrics and Gynecology, Nanfang Hospital, Guangdong Province, PR China. *Reprod Sci*. 2009; Nov.
- Косенко И.А., Матылевич О.П., Дударев В.С. и др. Эффективность комплексного лечения местнораспространенного рака шейки с использованием химиоэмболизации маточных артерий. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2012; (1): 15-19.
- Сабекия И.М., Столярова И.В., Винокуров В.М. Роль рентгеноэндоваскулярных вмешательств в комбинированном лечении больных местнораспространенным раком шейки матки. *Вопросы онкологии*. 2004; (5): 590-594.
- Kobayashi K., Furukawa A., Takahashi M., Murata K. Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy for locally advanced uterine cervical cancer: clinical efficacy and factors influencing response. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2003; 26 (3): 234-241.
- Комов Д.В., Рошин Е.М., Кучинский Г.А. и др.

Итоги первой фазы клинических исследований комплекса доxorубин-эстрон у больных со злокачественными новообразованиями печени при химиоэмболизации с липиодолом. *Вестник ОНЦ АМН России*. 1997; (4): 34–37.

17. Huang K., Zhou Q., Wang R. et al. Doxorubicin-eluting beads versus conventional transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 29 (5): 920-925.

18. Личиницер М.Р., Гуторов С.Л. Новые Подходы к химиотерапевтическому лечению онкологических больных. *Журнал Oncology.ru (интернет-ресурс)*. 2011; 13.

<https://rosoncoweb.ru/library/chemotherapy/001.pdf>

19. Дмитриев В.Н., Голивец Т.П., Сухотерин И.В. и др. Химиотерапия опухолей женской репродуктивной системы: определения и методологические аспекты. *Научные ведомости БелГУ, Серия Медицина Фармация*. 2011; 22(177): 234-244.

20. Thigpen J., Blessing H., Homesley et al. Phase III trial of doxorubicin +/- cisplatin in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynaecologic Oncology group study. *Proceedings of ASCO*. 1993; (12): 261.

21. Арыбжанов Д.Т., Байназарова А.А., Кулакеев О.К. Эмболизация маточных артерий при лечении больных раком шейки матки. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2009; (2): 39-41.

22. Суворова Ю.В., Таразов П.Г., Жаринов Г.М. Артериальная эмболизация при хроническом кровотечении у больных раком матки. *Вопросы онкологии*. 1996; 42 (4): 59-61.

23. Суворова Ю.В., Таразов П.Г. Артериальная эмболизация при опухолях матки и мочевого пузыря, осложненных кровотечением. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 1999; (2): 79–80.

24. Таразов П.Г., Суворова Ю.В., Некласова Н.Ю. Артериальная эмболизация при злокачественных опухолях матки, осложненных кровотечением. *Акушерство и гинекология*. 1996; (3): 39.

25. Кедрова А.Г., Лебедев Д.П., Шабловский О.Р. и др. Современная химиоэмболизация сосудов малого таза как этап лечения злокачественных опухолей тела и шейки матки. *Клиническая практика*. 2016; (2).

26. Шахов Е.Б., Канищева Н.В., Ермолаева А.М. и др. Первый опыт применения селективной химиоэмболизации маточных артерий у пациенток с раком шейки

матки. *Онкология. Журнал Медицинский Альманах*. 2016; (2): 124-126.

27. Налгиева Ф.Х., Шаназаров Н.А. Проблема лечения осложненного рака шейки матки на современном этапе. *Фундаментальные исследования*. 2011; 11 (1): 221-226

28. Байназарова А.А., Якубова М.Б., Кулакеев О.К. и др. Эмболизация маточных артерий при лечении больных раком шейки матки. *Онкология. Медицинский вестник Башкортостана*. 2009; (2): 39-41.

29. Байназарова А.А., Якубова М.Б., Кулакеев О.К. и др. Эмболизация маточных артерий при лечении больных раком шейки матки. *Онкология. Тюменский медицинский журнал*. 2010; (3-4): 37-39.

30. Косенко И.А., Жаврид Э.А., Матылевич О.П. и др. Непосредственные результаты хирургического вмешательства после неoadьювантной полихимиотерапии с селективной химиоэмболизацией. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2009; (3-4): 121-124.

31. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. 2002; 544.

32. Столярова И.В., Винокуров В.Л. Современные возможности химиолучевой терапии в лечении распространенного рака матки. *VII Росс. онкол. конгресс 25-27 ноября 2003: материалы конгресса*. – М., 2003; 198.

33. Tian Z.Z., Li S., Wang Y., et al. Investigation of uterine arterial chemoembolization and uterine arterial infusion chemotherapy for advanced cervical cancer before radical radiotherapy: a long-term follow-up study. *Arch Gynecol Obstet*. 2014; 290. (1): 155-162.

34. 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*. 2009; 28 (4): 402-407.

35. 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.

36. Бабаева Н.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И., и др. Роль селективной химиоэмболизации маточных артерий в комплексном лечении местнораспространенного рака шейки матки. *Доктор.Ру*. 2018; 2 (146): 20-25.

References

1. Kaprin AD, Starinskij VV, Petrova GV. The state of cancer care for the population of Russia in 2018. – M.: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITS radiologii» Minzdrava Rossii, 2019; 236 [In Russ].
2. Lindsey AT, Ahmedin J, Rebecca L. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018; (68): 394-424.
3. Ashrafyan LA, Antonova IB, Aleshikova OI et al. Surgical stage as one of the main components in the complex treatment of cervical cancer stage IIb-IIIb. *Russian journal of oncology*. 2007; (3): 21-25 [In Russ].
4. Benedetti-Panici P, Greggy S, Colombo A et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study. *J Clin Oncol*. 2002; (20): 179-188.
5. Benedetti-Panici PL, Zullo MA, Muzii L et al. The role of neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in the treatment of locally advanced cervical cancer. *Eur J Gynecol Oncol*. 2003; 24 (6): 467-470.
6. Duenas-Gonzalez A, Lopez-Graniel C, Gonzalez-Enciso A et al. A phase II study of multimodality treatment for locally advanced cervical cancer: neoadjuvant carboplatin and paclitaxel followed by radical hysterectomy and adjuvant cisplatin chemoradiation. *Ann Oncol*. 2003; 14 (8): 1278-1284.
7. Sananes C, Giaroli A, Soderini A et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy and post-operative adjuvant chemotherapy in the treatment of carcinoma of the cervix uteri: long-term follow-up of a pilot study. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1998; 19 (40): 368-373.
8. Pavlov AS, Kostromina KN. Cervical cancer (radiation therapy). *Meditsina*. 1983; 160 [In Russ].
9. Suvorova JuV. The role of angiography and arterial embolization in malignant tumors of the uterus and bladder complicated by bleeding. *Avtoref. dis. kand. med. nauk*. 1998; 24 [In Russ].
10. Oliver JJr, Lance J. Selective embolization to control massive hemorrhage following pelvic surgery. *Am J Obstet Gyn*. 1979; (135): 431-432.
11. Ravina JH, Merland JJ, Herbreteau D. et al. Preoperative embolization of uterine fibroma. *Pres Med*. 1994; (23): 1540.
12. Chen C, Wang W, Zhou H et al. Pharmacokinetic comparison between systemic and local chemotherapy by carboplatin in dogs. Department of Obstetrics and Gynecology, Nanfang Hospital, Guangdong Province, PR China. *Reprod Sci*. 2009; Nov.
13. Kosenko IA, Matylevich OP, Dudarev VS et al. The effectiveness of complex treatment of locally advanced cervical cancer using uterine artery chemoembolization. *Oncological journal named P.A. Gertsena*. 2012; (10): 15-19 [In Russ].
14. Sabekiya IM, Stolyarova IV, Vinokurov VM. Role of endovascular interventions in combined treatment of patients with locally advanced cervical cancer. *Oncology issues*. 2004; (5): 590-594 [In Russ].
15. Kobayashi K, Furukawa A, Takahashi M, Murata K. Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy for locally advanced uterine cervical cancer: clinical efficacy and factors influencing response. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2003; 26 (3): 234-241.
16. Komov DV, Roshhin EM, Kuchinskij GA et al. Results of the first phase of clinical studies of the doxorubicin-estrone complex in patients with malignant neoplasms of the liver during chemoembolization with lipiodol. *Bulletin of the ONTs AMS of Russia*. 1997; (4): 34-37 [In Russ].
17. Huang K, Zhou Q, Wang R et al. Doxorubicin-eluting beads versus conventional transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 29 (5): 920-925.
18. Lichinitser MR, Gutorov SL. A new approach to chemotherapeutic treatment of cancer. *Jornal Oncology.ru (internet source)*. 2011; 13 [In Russ].
<https://rosoncweb.ru/library/chemotherapy/001.pdf>
19. Dmitriev VN, Golivets TP, Sukhoterin IV et al. Chemotherapy of tumors of the female reproductive system: definitions and methodological aspects. Scientific statements of BSU, *Medicine Pharmacy*. 2011; 22(177): 234-244 [In Russ].
20. Thigpen J, Blessing H, Homesley et al. Phase III trial of doxorubicin +/- cisplatin in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynaecologic Oncology group study. *Proceedings of ASCO*. 1993; 12: 261.
21. Arybzhonov DT, Bajnazarova AA, Kulakeev OK. Embolization of uterine arteries in the treatment of patients with cervical cancer. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2009; (2): 39-41 [In Russ].
22. Suvorova JuV, Tarazov PG, Zharinov GM. Arterial embolization in chronic bleeding in patients with uterine cancer. *Oncology issues*. 1996; 42 (4): 59-61 [In Russ].
23. Suvorova JuV, Tarazov PG. Arterial embolization in uterine and bladder tumors complicated by bleeding. *Palliative medicine and rehabilitation*. 199; (2): 79-80 [In Russ].
24. Tarazov PG, Suvorova JuV, Neklasova NY. Arterial embolization in malignant tumors of the uterus complicated by bleeding. *Obstetrics and gynecology*. 1996; (3): 39 [In Russ].
25. Kedrova AG, Lebedev DP, Shablovskij OR et al. Modern chemoembolization of the pelvic vessels as a stage in the treatment of malignant tumors of the body and cervix. *Clinical practice*. 2016; (2) [In Russ].
26. Shakhov EB, Kanishheva NV, Ermolaeva AM et al. The first experience of using selective chemoembolization of the uterine arteries in patients with cervical cancer.

Oncology. *Medical Almanac Journal*. 2016; (2): 124-126 [In Russ].

27. Nalgieva FK, Shanazarov NA. The problem of treatment of complicated cervical cancer at the present stage. *Basic research*. 2011; 1 (11): 221-226 [In Russ].

28. Bajnazarova AA, Yakubova MB, Kulakeev OK et al. Embolization of uterine arteries in the treatment of patients with cervical cancer. *Oncology. Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2009. (2): 39-41 [In Russ].

29. Bajnazarova AA, Yakubova MB, Kulakeev OK et al. Embolization of uterine arteries in the treatment of patients with cervical cancer. *Oncology. Tyumen Medical Journal*. 2010; (3-4): 37-39 [In Russ].

30. Kosenko IA, ZHavrid EA, Matylevich OP et al. Immediate results of surgical intervention after neoadjuvant polychemotherapy with selective chemoembolization. *Tumors of the female reproductive system*. 2009; (3-4): 121-124 [In Russ].

31. Bokhman YV. *Oncology guide*. 2002; 544 [In Russ].

32. Stolyarova IV, Vinokurov VL. Modern possibilities of chemoradiation therapy in the treatment of advanced uter-

ine cancer. *VII Ross. onkol. kongress 25-27 noyabrya 2003: Congress materials*. 2003; 198 [In Russ].

33. Tian ZZ, Li S, Wang Y et al. Investigation of uterine arterial chemoembolization and uterine arterial infusion chemotherapy for advanced cervical cancer before radical radiotherapy: a long-term follow-up study. *Arch Gynecol Obstet*. 2014; 290 (1): 155-162.

34. Yu L, Tan GS, Xiang XH 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*. 2009; 28 (4): 402-407.

35. 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.

36. Babaeva NA, Antonova IB, Aleshikova OI et al. The role of selective chemoembolization of the uterine arteries in the complex treatment of locally advanced cervical cancer. *Doctor.Ru*. 2018. 146 (2): 20-25 [In Russ].