

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ПАРСЯН

Шаген Гарегинович

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

14.01.12 – Онкология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Манихас Георгий Моисеевич,

доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	10
1.1 Статистика заболеваемости и смертности	10
1.2 Лечение рака шейки матки	13
1.3 Рентгеноэндovasкулярные вмешательства в комбинированном лечении рака шейки матки	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	48
2.1 Клиническая характеристика групп больных	51
2.2 Методы обследования больных	56
2.3 Рентгеноэндovasкулярные вмешательства у больных раком шейки матки	60
2.4 Хирургическое лечение больных раком шейки матки	65
2.5 Статистическая обработка данных	68
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБЪЕКТИВНЫХ, ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ, ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	70
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	94
ВЫВОДЫ	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	107

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Рак шейки матки (РШМ), несмотря на то, что является визуальным раком и удовлетворяет всем требованиям популяционного скрининга [110], остается на лидирующих позициях заболеваемости и смертности [7]. Ежегодно в мире регистрируется 528 000 новых больных РШМ и 266 000 смертей от этого заболевания (7,9% от общего числа женщин, заболевших злокачественными новообразованиями). По данным МАИР (2014), РШМ во всем мире занимал 4-е место среди всех видов рака у женщин [116]. При общем, казалось бы стабильном уровне заболеваемости, увеличивается количество РШМ у женщин репродуктивного возраста, среди которых чаще диагностируют III-IV стадию заболевания. Частота местно-распространенного рака шейки матки (MP-РШМ), по данным разных авторов, составляет примерно от 41,2 до 70% РШМ [11, 45].

Применение многокомпонентных лечебных программ усиливает цитотоксические эффекты по отношению не только к опухоли, но и к нормальным тканям, что увеличивает частоту и тяжесть побочных реакций и осложнений. В этих условиях усиление локальной эффективности противоопухолевой терапии без увеличения ее общей токсичности представляется весьма важным. Более того, как известно, кровотечение осложняет течение РШМ в 55-83,5% случаев [11, 19], при этом, в 10-11% случаев оно имеет профузный характер и требует проведения экстренных мероприятий [19, 54]. Поскольку эффективность системной химиотерапии невелика при РШМ, в клиническую практику были внедрены различные варианты регионарной химиотерапии. РШМ является «идеальным кандидатом» для применения интервенционных процедур, в связи с относительно продолжительным местным распространением, высокой частотой первичной неизлечимости и преимущественными местными рецидивами, а сосуды, питающие опухоль матки,

доступны для ангиографии [166]. Преимуществом регионарной химиотерапии является создание высоких концентраций химиопрепаратов в органе-мишени, выше в 2,8 раза, что приводит к увеличению цитотоксического эффекта примерно в 10 раз [19, 86, 87, 88, 92]. Селективная артериальная химиоэмболизация маточных артерий при РШМ является малоинвазивным, безопасным и эффективным методом, обладающим высоким гемостатическим эффектом в сочетании с выраженным лекарственным противоопухолевым эффектом, что позволяет существенно расширить возможности последующего специального лечения [3, 27].

Выполнение селективной химиоэмболизации маточных сосудов характеризуется следующими процессами: замедление кровотока, что в итоге приводит к снижению темпа кровотока или его остановке в 95-100% случаях; уменьшение объема опухоли и параметральной инфильтрации благодаря гипоксии новообразования и пролонгированному воздействию повышенных доз химиопрепарата в зоне кровоснабжения [8, 49, 55]. На сегодняшний день предпочтительным вариантом носителя при проведении селективной химиоэмболизации являются полимерные микросферы с возможностью лекарственного насыщения. Одним из основных достоинств метода является длительное высвобождение химиопрепарата с поверхности микросфер (от 1 нед. до 2 мес.) на фоне ишемии, что обеспечивает продленное воздействие химиопрепарата на клетки опухоли [21]. Комбинация этих факторов некроза усиливает циторедуктивный эффект, что и является теоретическим основанием применения этого метода при лечении местно-распространенных форм РШМ.

В мировой литературе мало сообщений о применении селективной химиоэмболизации микросферами при местно-распространенном РШМ, которые в основном демонстрируют непосредственные результаты и не дают представления об отдаленных результатах, следовательно, многие аспекты указанного вида лечения остаются не изученными. В РФ не найдены исследования, напрямую сравнивающие и анализирующие два разных метода рентгеноэндоваскулярных вмешательств, таких как: регионарная химиоинфузия и

селективная химиоэмболизация микросферами. Таким образом, изучение вопросов практического использования разных методов РЭВВ у больных местно-распространенным раком шейки матки диктуется запросами клинической практики.

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

Научная новизна исследования

- Впервые оценена роль регионарной химиоинфузии и химиоэмболизации лекарственно-насыщаемыми микросферами в комплексном лечении больных местно-распространенным раком шейки матки.
- Проведен сравнительный анализ двух видов рентгено-эндоваскулярных вмешательств: регионарной химиоинфузии и химиоэмболизации

лекарственно-насыщаемыми микросферами при комплексном лечении местно-распространенного рака шейки матки.

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

Теоретическая и практическая значимость исследования

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

Разработан и внедрен в клиническую практику метод комплексного лечения больных местно-распространенным раком шейки матки путем проведения предоперационной системно-регионарной (регионарная химиотерапия и химиоэмболизация) полихимиотерапии. Данная методика комплексного лечения позволяет выполнить хирургическое вмешательство в объеме расширенной пангистерэктомии у больных раком шейки матки на II-IVa стадиях заболевания.

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

Методология и методы исследования

Использованная в работе методология была основана на научных исследованиях отечественных и зарубежных исследователей, посвященных диагностике и лечению местно-распространенного рака шейки матки.

Настоящая работа была основана на ретроспективном анализе результатов обследования и противоопухолевой терапии 209 пациентов, находившихся в клинике СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» с 2010 по 2016 гг. Пациенты имели морфологически верифицированный рак шейки матки II-IVa стадий. В целях получения научной информации проанализировано 209 историй болезней и амбулаторных карт, оценены результаты инструментальных и лабораторных исследований всех пациентов.

Все исследования и лечебные процедуры проводились после одобрения Локального Этического Комитета и добровольного подписания пациентом специальной формы информированного согласия. Общий массив клинических данных, в зависимости от вида проведенной эндоваскулярной химиотерапии, был разделен на две группы: группа химиоинфузии (ХИ) и группа химиоэмболизации (ХЭ). На следующем этапе больным проводилась расширенная пангистерэктомия (Вертгейма-Мейгса, River III) или радикальный курс химиолучевой терапии, в зависимости от клинического ответа заболевания на неoadьювантную региональную химиотерапию.

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

Положения, выносимые на защиту

1. Системно-регионарная внутриартериальная химиотерапия по схеме *карбоплатин, иринотекан* является относительно безопасным методом лечения с приемлемой токсичностью и обладает высоким локальным циторедуктивным действием.
2. Неoadьювантная внутриартериальная химиоинфузия по схеме *карбоплатин, иринотекан* является эффективным методом лечения больных РШМ II-IVa FIGO стадий по частоте клинического ответа, возможности выполнения радикальной операции, степени патоморфологического регресса опухоли и отдаленных результатов выживаемости.

3. Селективная химиоэмболизация в комплексном лечении рака шейки матки II стадии не имеет преимуществ в выживаемости, по сравнению с регионарной химиоинфузией и может быть методом выбора лечения при II стадии рака шейки матки, осложненной кровотечением.

Апробация работы

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

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

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

Внедрение в практику

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

Личный вклад автора

Автором лично был осуществлен подготовительный этап исследования – постановка цели и задач; сбор информации по теме диссертации, подбор и клиническое обследование пациентов, сбор и систематизация результатов инструментальных и лабораторных исследований. Диссертант принимал непосредственное участие в обследовании и лечении большинства пациентов, а также осуществлял динамическое наблюдение за ними. Самостоятельно проведен сбор, обработка и анализ полученного научного материала, сформулированы и оформлены основные научные положения диссертации и выводы. Автором подготовлены публикации по результатам проведенного исследования. Доля участия автора в получении и накоплении результатов – 100%, в статистической обработке – 100%.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 130 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, 2 глав собственного исследования, заключения, выводов и практических рекомендаций, содержит 25 таблиц и 31 рисунков. Библиографический указатель включает 222 источника, из них 69 отечественной и 153 зарубежной литературы.

Глава 1

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Статистика заболеваемости и смертности

Рак шейки матки (РШМ) все еще остается одной из наиболее распространенных форм новообразований женских половых органов. Ежегодно в мире регистрируется 528 000 новых больных РШМ и 266 000 смертей от этого заболевания (7,9% от общего числа женщин, заболевших злокачественными новообразованиями (ЗНО)). По данным МАИР (2014) РШМ, во всем мире занимает 4-ое место среди всех видов рака у женщин [100, 116].

На развивающиеся страны приходится большая часть РШМ – 78%, которая достигает 15% (в развитых странах 4,4%) от числа всех ЗНО у женщин.

Показатели заболеваемости и смертности от РШМ самые высокие в странах Африки, южнее Сахары (Зимбабве (43,1 на 100 000), Мали (25,4 на 100 000)), Юго-Восточной Азии, Латинской Америки (Колумбии (18,2 на 100 000)), а также в Центральной и Восточной Европе, а минимальные - в США, Канаде, Австралии, Финляндии, Италии (менее 3 на 100 000). Географическая вариация обусловлена различиями в скрининговой диагностике, которая способствует раннему выявлению предраковых заболеваний и инфицированности вирусом папилломы человека (ВПЧ). Определенные онкогенные типы ВПЧ (16,18) выявляются почти при 99% РШМ. Распространенность ВПЧ колеблется от 5% в Северной Америке и доходит до 21% в Африке [83].

Показатели выживаемости значительно отличаются в разных странах. Хорошие результаты отмечаются в странах с низким риском РШМ. В США эти показатели достигают до 72%. В Европе 5-летняя выживаемость у больных РШМ

составляет примерно 62%, при этом 57% зарегистрировано в Восточной Европе и 67% в Северной Европе. В развивающихся странах, где чаще выявляют РШМ в запущенных стадиях, а 5-летняя выживаемость достигает до 48%.

Как известно, самым мощным предиктором прогноза жизни у больных РШМ является стадия заболевания. Пятилетняя выживаемость РШМ при IB стадии составляет 80-93%, при IIA – 68%, IIB – 58%, IIIA – 35%, IIIB – 32%, IVA – 16% [100, 116].

Примерно у 70-80% больных РШМ диагностируется плоскоклеточный рак, у 10-20% аденокарцинома, и примерно у 10% – низкодифференцированный рак. Другие гистологические типы, в том числе смешанные (железисто-плоскоклеточный, стекловидноклеточный, нейроэндокринный и другие), встречаются не более 1%.

В 2016 г. в России было зарегистрировано 17 212 новых случаев РШМ, т.е. на долю этой патологии в структуре заболеваемости женщин ЗНО пришлось 5,3%. За период с 2006 по 2016 гг. прирост стандартизированных показателей заболеваемости в России составил 24,2%. Средний возраст больных с РШМ составил 52 года [24].

При этом вновь выявленных больных на I-II ст. диагностируется около 60%, а на III и IV ст. – примерно 30 и 9% соответственно [2].

РШМ наиболее часто выявляют в возрасте 35-65 лет. В России в 2013 г. в возрастной группе 15-39 лет доля РШМ была максимальной (21,9%), в возрастной группе 40-54 года составила 9,3% (2-ое ранговое место после рака молочной железы) [2].

В Санкт-Петербурге в 2015 г. выявлено 583 новых случая РШМ, которые составили 3,79% от всех ЗНО у женщин, занимая 10-ое ранговое место в структуре заболеваемости ЗНО [6].

Прирост стандартизированных показателей заболеваемости в Санкт-Петербурге с 2010 по 2015 гг. составил 22,1%.

Таким образом, наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости женщин имеют ЗНО органов репродуктивной системы (39,1%), при этом опухоли половых органов составляют 18,1% всех ЗНО у женщин.

В структуре смертности населения России ЗНО занимают II место (15,5%) после болезней системы кровообращения (48,7%), опередив травмы и отравления (9,3%). Удельный вес ЗНО в структуре смертности женского населения составил 14,7%. Потери от ЗНО в репродуктивном возрасте (22-44 года) в женской популяции составили 16,3%.

В структуре смертности женщин на первом месте – новообразования молочной железы (16,7%). Новообразования шейки матки занимают 9 место (4,8%), уступая новообразованиям яичников (5,6%) и новообразованиям тела матки (5%). В 2016 г. в РФ абсолютное количество умерших больных РШМ составило 6 592 женщин, т.е. 5,26 умерших на 100 000 населения. Прирост стандартизированных показателей смертности за период с 2006 по 2016 гг. составил 6,71%. Средний возраст умерших больных от РШМ был 57,7 лет. При этом в структуре смертности РШМ в разных возрастных популяционных группах отмечаются нежелательные принципиальные различия. Роль РШМ в смертности женщин моложе 30 лет составляет 4,2%. В возрасте 30-39 лет занимает первое место (24,3%), а в возрасте 40-49 лет уступает только раку молочной железы (23,1 и 15,9% соответственно) [24].

В Санкт-Петербурге в 2016 г. от РШМ умерло 267 женщины. Это количество составило 3,73% всех смертей от ЗНО у женщин, занимая 10-ое ранговое место в структуре смертности от ЗНО у женщин [6].

Таким образом, при общем, казалось бы, стабильном уровне заболеваемости увеличивается количество РШМ у женщин репродуктивного возраста, среди которых чаще диагностируют III-IV стадии. Частота местно-распространенного рака шейки матки (MP-РШМ), по данным разных авторов, составляет примерно от 41,2 до 70% [11, 45].

Проблема РШМ затрагивает наиболее активную во всех отношениях социально значимую часть женского населения нашей планеты и приобретает все

большее значение. В связи с этим требуют более тщательного пересмотра скрининговых программ по выявлению групп риска, а также разработки и широкого внедрения в практическое здравоохранение схем лечения распространенных форм заболевания [30].

В связи с более молодым возрастом этих больных, по сравнению с другими локализациями гинекологического рака, остро стоит вопрос об органосохраняющем лечении. С другой стороны, учитывая более автономное и агрессивное течение, по сравнению с гормонозависимыми опухолями, недостаточную эффективность системных методов, необходимо продолжить применять максимально радикальное местное лечение [59].

1.2 Лечение рака шейки матки

Исторически сложилось так, что лучевая терапия (ЛТ) является основным методом лечения МР-РШМ с локальным контролем при IV стадии – 88-95%, при IIВ – 70-80%, при III – 30-40%. Пятилетняя выживаемость >80% при IV стадии, 65% при IIВ и 40% при III стадии [75, 93, 172].

При МР-РШМ в основном используется сочетанная лучевая терапия (СЛТ). СЛТ используется в 67% как самостоятельный метод радикального лечения. Основным принципом реализации СЛТ является сочетание дистанционного облучения тазовых лимфатических узлов и первичного очага опухоли, и внутрисполостное лучевое воздействие, направленное непосредственно на первичный очаг. На первом этапе проводится дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на область таза РОД 2 Гр, СОД 10-20 Гр. Далее присоединяется внутрисполостная гамма-терапия по 5 Гр 2 раза в неделю, до 40-50 Гр. В дни, свободные от внутрисполостной гамма-терапии, проводится ДЛТ на зоны параметральной клетчатки РОД 2 Гр СОД 40-50 Гр. При наличии метастазов в

регионарных лимфатических узлах локальную дозу увеличивают до 55-60 Гр [11, 37, 60, 112].

Противопоказаниями к лучевому лечению по радикальной программе являются: осумкованный пиосальпинкс, острый эндометрит, параметрит, острый нефрит, пиелонефрит; хронические воспалительные заболевания мочевого пузыря и прямой кишки с частыми обострениями и изменениями их слизистой оболочки; атрезия или стеноз влагалища или пороки развития наружных половых органов, не позволяющие провести внутриволостное облучение; опухоли яичников, миома матки больших размеров [32, 41].

Несостоятельность сочетанного лучевого лечения РШМ проявляется в виде локально-регионарного рецидива в параметральной клетчатке, тазовой параметральной клетчатке, тазовых лимфатических узлах и/или как местный рецидив, с наибольшей вероятностью клинической манифестации в первые 2 года после лечения [17, 19, 20, 23].

Как известно, ЛТ недостаточно эффективно контролирует метастазы в парааортальные забрюшинные лимфоузлы, которые наблюдаются у 30% больных с местно-распространенным процессом, и не влияет на рост отдаленных метастазов.

Лечебные возможности ЛТ при МР-РШМ ограничены размерами опухоли. Установлено, что к моменту начала лечения, по мере увеличения объема первичного очага неуклонно уменьшается показатель эффективности лучевого лечения: при объеме опухоли более 15 см^3 результаты 5-летней выживаемости составили 50%, при объеме в пределах 1 см^3 – свыше 80%. При размере аденокарциномы шейки матки менее 3 см 5-летняя выживаемость больных II-III стадии составила 69,6%, при размере опухоли $\geq 3 \text{ см}$ – только 38,41%.

При РШМ T2a-T3a стадиях и железистой форме, даже при размерах первичной опухоли менее 4 см, 5-летняя выживаемость больных составляет 69,6%, а при размерах $\geq 4 \text{ см}$ – не превышает 38,4% [13, 14, 44, 63, 68].

Более того, для радикальной СЛТ критическим для эффективного лечения объемом опухоли признан объем 30 см^3 . Вдобавок к этому, большие опухоли

разрушают цервикальный канал, что осложняет или делает невозможным проведение внутриволостной брахитерапии [11, 37, 60, 112].

Пятилетняя выживаемость после ЛТ, по данным разных авторов, составляет при IIb стадии 42-64,2% [77, 190]. При III стадии – 36,7-44,4% [77, 201].

Рецидивы заболевания преимущественно локализируются в малом тазу:

- 36,2% - в параметральной клетчатке;
- 23% - в зоне первичной опухоли;
- 11% - на теле матки;
- 8,7% - в регионарных лимфоузлах.

У 21,4% больных наблюдаются отдаленные метастазы [20].

В исследовании D. Dargent et al. (2005) сравнивали две группы больных РШМ Ib2-IVa: в первой группе тазовую лимфаденэктомию выполнили до начала ЛТ, а во второй – после ее окончания. Метастазы в лимфатические узлы в первой группе были обнаружены в 39,6%, а во второй – в 17,6%, что показывает о частичной эффективности ЛТ при метастазах в лимфоузлы.

Все это явилось предпосылкой совместного применения ЛТ и химиотерапии при лечении больных с МР-РШМ [22, 155, 185].

В феврале 1999 г., после публикации результатов пяти рандомизированных исследований, National Cancer Institute рекомендовал при лечении МР-РШМ использовать химиолучевую терапию (ХЛТ) на платиновой основе [122, 157, 173, 217].

Оптимальная ЛТ, состоящая из высоких доз (80-90 Gr на очаг) в течение короткого времени (<50-55 дней), значительно влияет на результат [169].

Внедрение в клиническую практику ХЛТ на платиновой основе позволило достоверно улучшить отдаленные результаты лечения МР-РШМ при сравнении с ЛТ:

- увеличить общую выживаемость на 6% (для Ib2-II ст. – на 10%, для IIIb – на 7%, для IV – 3%);
- снизить риск смерти на 10%;

– снизить частоту рецидивов на 8% [4, 210].

Противоопухолевые препараты усиливают лучевое повреждение клеток за счет нарушения механизма репарации ДНК, синхронизацию вступления опухолевых клеток в фазы клеточного цикла, находящегося в фазе покоя, девитализирование резистентных к облучению опухолевых клеток, находящихся в гипоксии. Противоопухолевые препараты обладают цитостатическим эффектом не только в отношении первичной опухоли и регионарных метастазов, но и способны воздействовать на отдаленные метастазы [18, 35].

J.E. Sardi et al. (1998) опубликовали результаты рандомизированного контролируемого исследования, в которое были включены 295 больных РШМ ПВ стадии. Общая 7-летняя выживаемость в III группе, в которой проводили 3 цикла неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) комбинацией винкристина, блеомицина и цисплатина с последующей ЛТ, была достоверно выше, чем во II группе, в которой проводили только ЛТ. 54 против 48%. В IV группе, где после 3 циклов НАХТ проводили хирургическое лечение с последующей ЛТ, 7-летняя выживаемость была достоверно выше (65%), по сравнению с I группой [198].

Применение ХЛТ уменьшило риск смертности от РШМ на 30-50% [66, 182, 184, 210].

Следует отметить улучшение результатов терапии и для больных с местнораспространенными формами опухоли (в среднем на 10%) [12, 180].

Степень улучшения 5-летней общей выживаемости при ХЛТ уменьшается с увеличением стадии заболевания, составляя 10% при IA-IIA стадии, 7% - при ПВ стадии и 3% - при III-IV стадиях [210].

В настоящее время в США и во многих европейских центрах методом выбора при лечении РШМ ПВ-ШВ стадии является ХЛТ (FIGO, ESCO, ASCO, NCCN). Стандартом является проведение СЛТ с еженедельным введением цисплатина в дозе 40 мг/м^2 на протяжении ЛТ. ХЛТ по радикальной программе должна проводиться не более 6–7 недель в адекватных дозах (85-90 Гр на т.А, 55-60 Гр. на т.В). Увеличение продолжительности ХЛТ снижает выживаемость больных [34].

При ХЛТ выявлены следующие прогностические факторы:

- стадия заболевания;
- метастатическое изменение регионарных лимфоузлов;
- диаметр опухоли;
- предлучевой уровень гемоглобина [99, 134, 142, 167].

Самым мощным предиктором выживаемости больных, получивших лечение в связи с МР-РШМ, является стадия заболевания. Четырехлетняя безрецидивная и общая выживаемость больных, получивших химиолучевое лечение с еженедельным введением цисплатина составила 64,2 и 68,1%, соответственно, при II стадии РШМ, а при III стадии – 51,4 и 55,4% [155, 222].

При независимом многофакторном анализе S.E. Waggoner et al. (2006) стадия заболевания, дифференцировка опухоли, национальность и возраст явились прогностическими факторами безрецидивной и общей выживаемости ($p < 0,05$) больных. В данном исследовании показано, что курящие женщины имеют худший прогноз [213].

В исследовании С.А. Perez et al. (1995) продолжительность лечения выявлена как прогностический фактор при ЛТ [171].

Лимитирующим для ХЛТ, как и при СЛТ, являются размеры опухоли 5,5-6,0 см в диаметре и метастатический изменённые лимфоузлы, которые ухудшают прогноз заболевания, несмотря на размеры опухоли. При метастатически измененных увеличенных лимфоузлах соответствующие области получают разные дозы облучения, некоторые из которых будут значительно меньше оптимальных [125, 171, 208].

Несмотря на удовлетворительную переносимость ХЛТ, имеются данные об острой и отсроченной токсичности [71].

У 10-15% больных, получивших ЛТ по поводу РШМ, формируются послелучевые осложнения, в том числе развитие мочеполовых и прямокишечно-влагалищных свищей, проявление которых существенно снижает качество жизни больных [29].

По данным разных авторов, временное излечение поздних осложнений ЛТ достигается лишь у 35-65% больных, а рецидивы наблюдаются у 30-80% [38, 53, 107].

Кроме того, химиолучевое лечение оказывается эффективным не во всех случаях. Частота локальных рецидивов заболевания колеблется от 20 до 25%, а отдаленного метастазирования – от 10 до 16% [180].

Более 50% рецидивирующих больных с МР-РШМ после ХЛТ имели отдаленные метастазы [119].

В отличие от западных стран, в Японии, Южной Корее, Китае и Италии в лечении МР-РШМ вместе с ХЛТ широко используется такой альтернативный метод лечения как: предоперационная неoadъювантная химиотерапия (НАХТ) с последующей радикальной операцией [209], как правило, по методу Окабаяши (соответствующая IV типу гистерэктомии по Пивер), являясь методом выбора для пациентов РШМ IB и IIB стадий [151, 159, 208].

В России около 20% больных РШМ получают только хирургическое лечение, 50% – только лучевое, и всего лишь 32% больных подвергаются комбинированным методам лечения [40].

По сравнению с пациентами с другими локализациями ЗНО, больные, завершившие лечение в связи с РШМ, имеют одни из наиболее низких характеристик качества жизни [108].

Это связано с высокой частотой повреждений прямой кишки и мочевого пузыря, которая, в зависимости от используемых критериев учета, колеблется от 5-10%, и достигает даже 45-50% [32, 33, 53, 209].

В исследовании Е.А. Ульрих (2008) показатели качества жизни у больных РШМ после лечения в группах хирургического и комбинированного лечения были достоверно выше по шкалам «физического состояния» и «эмоционального состояния», по сравнению с пациентами после СЛТ. Полноценные сексуальные отношения однозначно влияют на качество жизни у женщин и имеют весьма важное значение для сохранения семьи после лечения РШМ. После ЛТ интимную жизнь прекратили 25% больных и развелись

30% семейных пар, в то время как после хирургического лечения больных этот процент составляет 10%.[64].

У больных, которым провели СЛТ по радикальной программе, отмечается ослабление половой функции, в связи со стенозом или облитерацией влагалища и преждевременным угасанием функции яичников [46].

Хирургическое лечение занимает особое место в лечении МР-РШМ. Преимуществами хирургического лечения является адекватное хирургическое стадирование, возможность перед ЛТ сохранить функции яичников и эластичность влагалища у молодых пациенток; при планировании адъювантной ЛТ может быть выполнена транспозиция яичников из зоны облучения. С помощью хирургического лечения можно удалить метастатически измененные лимфоузлы и потенциально радиорезистентные очаги опухоли, и тем самым улучшить общую и безрецидивную выживаемость больных [67].

У больных с МР-РШМ хирургическое вмешательство является частью комбинированного лечения и дополняется химиотерапевтическим и лучевым лечением.

История хирургического лечения РШМ насчитывает более 100 лет. Первые операции основывались на принципе: «больных, которых можно оперировать, нужно оперировать». Операция в радикальном объеме в то время оставалась практически единственным шансом на длительное излечение больных, выживаемость которых составляла около 40%, а операбельными были не более 50% больных с послеоперационной летальностью не менее 20% [12].

Основоположниками принципа радикальности для лечения РШМ являются венский гинеколог Ernst Wertheim и румынский хирург Thoma Ionescu (1902). Н. Okabayashi совместно с профессором S. Takayama в 1921 г. опубликовали собственную технику радикальной операции при РШМ, отличительной чертой которой было сохранение нервных сплетений [163, 216].

В настоящее время наиболее распространенной и часто применяемой хирургами во всем мире для лечения инвазивного РШМ является расширенная экстирпация матки с/без придатков, известная повсеместно как *операция Вертгейма*.

В отечественной специальной литературе прекрасно описана усовершенствованная операция Вертгейма Я. В. Бохманом в 1989 г., в его фундаментальном клиническом труде «Руководство по онкогинекологии» [36].

В 2007 г. комитет GCG-EORTC, а в 2008 г. D. Querleu и С. Morrow опубликовали разработанную ими более детальную версию, в которой помимо терапевтического эффекта учитываются и послеоперационные осложнения [40, 91, 178].

У молодых женщин репродуктивного возраста, у которых высока вероятность проведения послеоперационной адъювантной терапии (ЛТ или ХЛТ), для сохранения функции яичников во время хирургического лечения нужно выполнить транспозицию яичников в боковые латеральные каналы брюшной полости. Для этого мобилизуют воронко-тазовую связку яичника и закрепляют выше малого таза металлическими нитками для рентгенографического определения при планировании ЛТ. Метастазы в придатки при плоскоклеточном РШМ, при I-Ia стадиях встречаются редко.

Преждевременная менопауза выражается в ранних психоэмоциональных и вегетососудистых, средневременных дерматоурологических и поздних остеопоротических, когнитивных и кардиологических нарушениях [65].

Несмотря на транспозицию яичников, при проведении ЛТ симптомы яичниковой недостаточности выявляются у 28-70% пациентов. Вероятность развития климактерического синдрома после ЛТ возрастает, если область транспозированных яичников составляет более 3 Гр. Эта доза, по-видимому, не зависит от расстояния, на которое яичники перемещены от *linea innominata*.

Процент развития яичниковой недостаточности, даже без проведения лучевого лечения, при транспозиции яичников составляет примерно 5%. Такова и вероятность развития симптомных кист яичников [46, 65].

Аменорея является одним из серьезных осложнений химиотерапевтических препаратов. Риск аменореи во многом зависит от возраста пациентки, типа химиопрепаратов и продолжительности проведенной химиотерапии (ХТ). Для женщин моложе 35 лет развитие аменореи после химиотерапии незначительно отличается от пациенток, не получивших химиотерапию, и составляет примерно 10%. В возрасте от 35 до 40 лет этот процент увеличивается до 50%, а в возрасте выше 40 доходит до 85% [174].

Химиопрепараты приводят к необратимым повреждениям преморбидных фолликул. Гистологически это проявляется уменьшением количества фолликул, или до полной недостаточности яичников [215].

По токсическому влиянию на яичники карбоплатин, цисплатин и доксорубицин являются химиопрепаратами среднего риска – 20-80%. Сведений о токсическом влиянии иринотекана на яичники в доступной литературе не найдено [158, 199].

У молодых женщин для коррекции гипоестрогеновых явлений, связанных с преждевременной менопаузой после специального лечения по поводу РШМ, требуется обязательное назначение эстроген-заместительных (дивигель, климара, прогинова, эстрофем) или комбинированных препаратов (индивина, климодиен, ливиал). Противопоказаниями к назначениям гормонозаместительной терапии являются эпизоды венозных тромбозов, выраженная почечная недостаточность, а также семейный наследственный анамнез рака молочной железы. В этих случаях назначается альтернативная, симптоматическая терапия (седативные препараты, фитопрепараты, препараты кальция и др.) [65].

Неoadьювантная химиотерапия при лечении МР-РШМ впервые была применена Friedlander and colleagues в 1984 г. Терапевтическими предпосылками НАХТ служат:

- лучшая доставка лекарств к опухоли сосудами, не поврежденными в следствие ЛТ и операции;
- уменьшение объема первичной опухоли, с целью увеличения эффективности последующих методов лечения;

- вероятность патоморфологической оценки эффекта;
- повышение локального контроля;
- девитализация микрометастазов в лимфоузлах и других органах.

Это дало бы возможность выполнить радикальное хирургическое вмешательство при изначально неоперабельном РШМ (IIb-IVa) [42, 168, 218].

В настоящее время 2-3 цикла НАХТ с последующим хирургическим лечением являются одним из методов лечения с массивными опухолями шейки матки (Ib2-IVa по FIGO), хотя до сих пор не существует стандартной схемы НАХТ [109, 145].

В мультицентровых рандомизированных исследованиях была показана эффективность цисплатина при лечении РШМ как совместно с ЛТ, так и в качестве НАХТ, в разных комбинациях, с разными химиопрепаратами, в том числе и с иринотеканом [77].

Многочисленные многофакторные исследования позволили сделать вывод, что независимыми прогностическими факторами являются:

- стадия заболевания;
- размер опухоли;
- вовлечение параметриев и ответ опухоли на НАХТ;
- уровень онкомаркера SCC до и после НАХТ [78, 84, 202].

В рандомизированном исследовании L. He et al. (2014) выявлено, что пациенты с плоскоклеточным РШМ IIb-IVa стадий имеют лучший прогноз, чем при аденокарциноидном гистиотипе РШМ [113].

В исследовании, проведенном Namkoong et al. (1995) и Serur et al. (1997), проанализировали результаты лечения больных с МР-РШМ Ib-IIb стадий с применением предоперационной химиотерапии (винбластин + блеомицин + цисплатин, каждые 3 недели, от 2 до 5 курсов) с последующей радикальной операцией. В одной группе больные получали комплексное лечение: предоперационная химиотерапия (винбластин + блеомицин + цисплатин, каждые 3 недели, от 2 до 5 курсов) с последующей радикальной операцией. Во второй

контрольной группе больные были подвергнуты только радикальной операции. Выявлено, что частота метастазов в лимфатические узлы была меньше в группе, где больные получили комплексное лечение (7-10% против 34-37,5% соответственно, $p=0,005$) Частота рецидивов заболевания в исследовании Namkoong et al. (1995) в группе больных, которым проводилась НАХТ, оказалась равной: 18,5 против 35,5% ($p=0,004$), а безрецидивный период был более длительным – 20,6 против 17,3% ($p=0,0067$). В исследовании Serur et al. (1997) 5-летняя выживаемость составила 80 против 68,7% в контрольной группе ($p=0,162$) [16, 194].

В исследовании J. Sardi et al. (1996) основную группу (НАХТ+О) составили 53 пациента с РШМ IIIB стадии, которые после 3-х циклов НАХТ (винкристин + цисплатин + блеомицин) получали хирургическое лечение. Вторую группу составили 54 пациента (НАХТ+ЛТ), которые после циклов НАХТ получали СЛТ, а третью группу составили 54 пациента (ЛТ), получившие только СЛТ. 4-летняя безрецидивная и общая выживаемость была значимо выше в I группе (НАХТ+О) - 65 и 63%, чем во II (НАХТ+ЛТ) - 45 и 53% и в III группе (ЛТ) - 37 и 28%, соответственно.

Авторы пришли к выводу, что применение НАХТ увеличивает местный контроль, уменьшая тазовые рецидивы. Между тем, высказывают мнение о недостаточности 3-х циклов НАХТ для уменьшения процента отдаленного метастазирования. Было обнаружено, что химиорезистентные опухоли также были резистентны и к ЛТ, и поэтому такие больные даже при частичном регрессе параметральной инфильтрации должны быть прооперированы [191].

У. Kornowski, G. Gorchev (2006) сравнивали результаты лечения в двух группах больных с РШМ IIВ-IVА стадиями: больные первой группы получали только ЛТ, больные второй группы первым этапом получали 3 цикла НАХТ с последующим радикальным хирургическим лечением и послеоперационной ЛТ. Двухлетняя безрецидивная выживаемость в первой группе составила 47,3%, во второй – 76,7% [130].

При гистологическом исследовании наиболее выраженная регрессия наблюдалась в опухоли на влагалищной манжетке, затем на шейке матки и в параметриях. Хотя общий гистологически доказанный уровень полных регрессий был достаточно низок (от 0 до 13%), частота обнаружения метастазов в лимфатические узлы после операции у данной группы больных отмечена в 8-33% случаев, по сравнению с 40-80% в группах больных, не получавших НАХТ. Учитывая, что агрессивность лимфадиссекции не может быть одинаковой при всех стадиях заболевания, эти находки предполагают, что ХТ может оказывать влияние на лимфатические метастазы так же, как и на первичную опухоль. Если это действительно так, то у больных с параметральными инфильтратами можно удалять потенциально резистентные очаги и, тем самым, увеличивать безрецидивную выживаемость [43].

Yamauchi et al. (2010) проанализировали результаты лечения 42 больных РШМ с IIIВ стадией, которые получали интраартериальную НАХТ (цисплатин 75 мг/м^2 + блеомицин $17,5 \text{ мг/м}^2$ + битомицин $7,0 \text{ мг/м}^2$) с последующей радикальной операцией в первой группе (20 пациентов) и радикальное сочетанное лучевое лечение во второй группе (22 пациента). Длительность наблюдения 62 и 55 месяцев, соответственно. 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 47,4 и 48,2% для НАХТ и ЛТ, без существенных статистически значимых отличий. При НАХТ местный рецидив выявлен в 44%, а отдаленный – в 56%.

Авторы не выявили статистически значимой разницы между общей и безрецидивной выживаемостью и в субгруппах:

- онкомаркер SCC <или $\geq 10 \text{ ng/ml}$;
- ороговевающий или неороговевающий гистологический тип;
- односторонняя или двусторонняя параметральная инвазия [218].

F. Kokka et al. (2015) опубликовали результаты мета-анализа 3-х рандомизированных исследований (Benedetti-Panici, 2002, Италия; Chang, 2000, Китай; Yamauchi, 2010, Япония), включающих 571 женщину, где сравнивались результаты лечения НАХТ с последующим хирургическим

лечением и ЛТ. Авторами было показано, что риск смерти меньше у женщин, которые получали НАХТ с последующим хирургическим лечением (HR 0,71, 95% CI 0,55 to 0,93). При анализе безрецидивного периода статистически значимых различий не выявлено между группами (HR 0,75, 95% CI 0,53 to 1,05) [129].

В ретроспективном исследовании Mingzhu Yin (2010) проанализировали результаты лечения 476 женщин с РШМ Ib2-IIb стадий и было показано значительное увеличение общей и безрецидивной выживаемости больных с использованием НАХТ + радикальной операции при Ib2-IIb стадиях РШМ, по сравнению с первоначально прооперированными и, что особенно важно - больными с ХЛТ [153].

Схожие результаты были получены и в исследовании R. Angioli et al. (2012), где проанализировано лечение РШМ Ib-IIb стадий у 246 женщин с общей и безрецидивной выживаемостью – 77 и 61%, соответственно. Авторы пришли к выводу, что НАХТ + хирургическое лечение + адъювантная химиотерапия может быть выбором лечения, учитывая увеличение противоопухолевого эффекта, приемлемую токсичность и послеоперационные осложнения [72].

Интересные результаты были получены в исследовании С.Я. Максимова и др. (2016), цель которого была выявить целесообразность выполнения циторедуктивных операций в онкогинекологии, в том числе и при МР-РШМ. Проанализировав лечение 425 больных с МР-РШМ IIa-IIb стадий, выявлено достоверное увеличение общей и безрецидивной выживаемости у больных всех стадий в группах комбинированного лечения, по сравнению со стандартной СЛТ ($p < 0,01$). Наиболее отчетливо были видны преимущества дополнения ХЛТ циторедукциями в полном объеме у больных с метастатически измененными регионарными лимфоузлами ($p < 0,05$) [40].

Полученные результаты подчеркивают роль хирургического лечения при МР-РШМ, ведь удаляя метастатически измененные лимфоузлы и потенциально радиорезистентные очаги опухоли, увеличивается общая и безрецидивная выживаемость больных.

Кроме того, при рецидивах в малом тазу у больных, которые получили комплексное лечение, у клинициста в арсенале остается возможность проведения радикального курса ХЛТ [150].

Весьма перспективным цитостатиком в лечении РШМ является иринотекан (Кампто, СРТ-11), который является ингибитором топоизомеразы I.

Результаты рандомизированного исследования онкогинекологической группы (GOG) показали эффективность паклитаксела и топотекана в монорежимах, и в комбинации с цисплатином при лечении распространенного или рецидивного РШМ [156, 186, 204].

Топотекан широко используется в западных странах, а в Японии или других странах Азии используется его аналог – иринотекан [196].

Специфической мишенью для иринотекана, как и для топотекана, является фермент ДНК – топоизомераза I – ядерный фермент, играющий ключевую роль в поддержании пространственной структуры ДНК. Этот фермент образует временный комплекс лишь с одной из нитей ДНК, происходит ее разрыв и раскручивание, необходимые в период репликации. В дальнейшем этот комплекс распадается, а разобщенные нити и вновь наращенные звенья ДНК соединяются. Иринотекан стабилизирует комплекс «топоизомераза I-ДНК», препятствуя его диссоциации, разорванные нити ДНК не в состоянии соединиться, что тормозит процесс репликации и ведет поврежденные клетки в апоптоз [81, 115, 135, 214].

Несмотря на постоянный уровень топоизомеразы I во время клеточного цикла иринотекан относится к фазово-специфичным препаратам, максимально повреждая клетки, находящиеся в S-фазе клеточного цикла примерно в 1 000 раз более чем в G1 и G2 фазах [144].

Концентрация фермента различна в нормальной и опухолевой тканях, причем особенно высокое содержание топоизомеразы I в клетках - рака толстой кишки, шейки матки, пищевода, немелкоклеточного рака легкого [205].

Токсичность иринотекана хорошо проанализирована. Ранние осложнения проявляются холинергическим симптомокомплексом: повышенная потливость, слезотечение, слюнотечение, расстройство зрения, диарея, кишечные колики.

Синдром возникает в течение первых суток примерно у 85% больных. В основном, переносится не тяжело и практически не требует прерывания лечения. Эта симптоматика связана с действием пиперидиновой цепочки на ганглии вегетативной нервной системы [104].

Самыми частыми и серьезными побочными эффектами считаются диарея и угнетение кроветворения.

Более чем у 80% больных при лечении иринотеканом появляется та или иная степень диареи. Ранняя диарея появляется сразу после введения препарата и объясняется холинэргическим синдромом. Поздняя диарея обычно развивается на 4-7 сутки и имеет преимущественно секреторный, отчасти экссудативный характер. Связано это с метаболизмом препарата, когда под воздействием кишечной микробной β -глюкуронидазы «SN-38 глюкорунид» превращается в активный метаболит иринотекана – SN-38, который повреждает слизистую тонкой кишки [16].

Раннее выявление диареи и назначение лоперамида при первых же ее признаках существенно снижает частоту диареи 4-ой степени (с 24 до 9%).

Кроме того, примерно до 37% больных нуждается в специальной терапии и последующей редукции дозы препарата [70, 74, 188, 219].

Нейтропения и лейкопения осложняют примерно 55% циклов, токсичность 3-4 степени наблюдается примерно в 50% случаев. Фебрильная нейтропения встречается нечасто (4%). Анемия выявляется в 20-25% случаев, в основном, 3 степени, а тромбоцитопения – у 5% больных. Препарат менее эметогенен, чем цисплатин [16].

Большое внимание исследователей привлекает комбинация иринотекана с цисплатином, поскольку оба препарата воздействуют на синтез ДНК. Кроме того, их активность частично совпадает и перекрывается, при этом степень токсичности не совпадает. В эксперименте был показан синергизм комбинации иринотекана и цисплатина. Синергизм противоопухолевой активности этих препаратов обусловлен различными механизмами воздействия на синтез ДНК в клетках: для исправления дефектных участков ДНК, в том числе и комплексов

«цисплатин-ДНК», необходим синтез неизменной ДНК, который без достаточного количества активного фермента топоизомеразы I невозможен. Иринотекан блокирует этот фермент и подавляет синтез новых молекул ДНК, тем самым потенцируя противоопухолевый эффект цисплатина [102, 118, 152].

Ряд клинических исследований показал эффективность и приемлемую токсичность этой комбинации в лечении распространенного и рецидивного РШМ [89, 200].

В стремлении повысить противоопухолевый эффект комбинации иринотекана с платиновыми препаратами разные авторы используют разные схемы лечения, достигая общего ответа от 59 до 82,9%, с приемлемой токсичностью (таблица 1.2).

Таблица 1.2 – Эффективность комбинации иринотекана (СРТ) и платиновых препаратов в лечении местно-распространенного РШМ

Автор	Режим введения	Кол-во пациентов, стадия	Эффективность, %	PFS/OS, %
Sugiyama T. et al., 1999	СРТ 60 мг/м ² 1, 8, 15 дни CDDP 60 мг/м ² 1 день 1 раз в 4 недели	23 IB2-IIIВ	RR=78% CR=13%	–
Nishio S. et al., 2000	СРТ 60 мг/м ² 1, 8, 15 дни CDDP 60 мг/м ² 1 день 1 раз в 4 недели	16 IB2-IIIВ	RR=81,3% CR=12,5%	–
Shoji T. et al., 2010	СРТ 70 мг/м ² 1 и 8 дни CDDP 70 мг/м ² 1 день 1 раз в 3 недели	20 IB2-IIIВ	RR=70% CR=15%	–

Продолжение таблицы 1.2

Автор	Режим введения	Кол-во пациентов, стадия	Эффективность, %	PFS/OS, %
Matsumura M. et al., 2010	CPT-11 60 мг/м ² 1 и 8 дни NDP 80 мг/м ²	46 IB2-IB	RR=80,4% CR=6,5%	2-летняя PFS 91,2% 3-летняя PFS 86,1%
Ren Y. et al., 2011	CPT 80 мг/м ² 1 и 8 дни CDDP 60-70 мг/м ² 1 д или 1, 2, 3 дни	52 IB2-IVA	RR=78,8% CR=11,5%	–
Yamaguchi S. et al., 2012	CPT-11 60 мг/м ² 1 и 8 дни NDP 80 мг/м ²	68 IB2-IB	RR=75,8% CR=3%	2-летняя 73,8% 86%
Shoji T. et al., 2016	CPT 70 мг/м ² 1 и 8 дни CDDP 70 мг/м ² 1 день 1 раз в 3 недели	42 IB2-IB	RR=83,3% CR=16,7%	5-летняя 67,2% 68%
Примечание: RR – общий эффект (CR+PR); CR – полный регресс; PR – частичный регресс; CPT-11 – иринотекан; (CDDP) – цисплатин; (NDP) – нидаплатин; OS – общая выживаемость; PFS – безрецидивная выживаемость.				

Нейтропения как главное гематологически токсичное проявление при комбинации иринотекана и цисплатина является доза-лимитирующим при данной комбинации: 3-4 степень осложняет примерно 56% циклов. Анемия 3 степени встречается в 19-27% случаях.

Тромбоцитопения осложняет лечение гораздо реже (1-2 ст. – 10%).

Вторым часто встречающимся осложнением является диарея – 60%, а 3-4 стадии осложняют примерно 3,8-10% циклов.

Из негематологических осложнений тошнота и рвота 2-ой степени встречаются в 58% случаях, алопеция – у 91% пациентов, в том числе 2-ой

степени - примерно у половины. Данные системной токсичности этой комбинации, выявленные у разных авторов, представлены в таблице 1.3.

Таблица 1.3 – Системная токсичность комбинации иринотекана и цисплатина

Авторы	Sugiyama T. et al., 1999	Nishio S. et al., 2000	Shoji T. et al., 2010	Matsumura M. et al., 2010	Ren Y. et al., 2011	Yamaguchi S. et al., 2012	Shoji T. et al., 2016
Гематологическая токсичность (%)							
Лейкопения ≥ 3 ст.	27	37,5	35	17,4	–	16,7	26,2
Нейтропения ≥ 3 ст.	75	75	60	37	7,7	71,2	54,8
Анемия ≥ 3 ст.	27	37,5	20	4,34	19,2	13,6	9,5
Тромбоцитопения ≥ 3 ст.	0	0	0	0	0	7,6	2,4
Фибрильная нейтропения	–	–	10	–	1,9	1,5	4,8
Креатининемия ≥ 3 ст.	0	–	0	–	–	0	0
Не гематологическая токсичность							
Тошнота \ Рвота ≥ 3 ст.	15	56,3	10	10,8	11,5	4,5	9,5
Диарея ≥ 3 ст.	10	15,2	0	4,34	3,8	6,1	0

Запланированная интенсивность иринотекана в ранних клинических исследованиях (Sugiyama T. et al., 1999; Nishio S. et al., 2000) была 45 мг/м² в неделю, хотя в реальности составила 35 мг/м² в неделю, что было связано с редукцией дозы иринотекана или отменой введения на 8-ой или 15-ый дни из-за появляющейся токсичности. В этих исследованиях все равно был зарегистрирован хороший лечебный эффект (59-83%). При разных комбинациях у разных авторов недельная доза иринотекана отличалась (35-41 мг/м² в неделю), не приводя к ухудшению эффективности лечения при приемлемой токсичности. Авторами

было показано, что недельную дозу иринотекана без существенной потери эффективности можно уменьшить ниже 45 мг/м^2 , при этом эффективной недельной дозой считают от $35\text{-}41 \text{ мг/м}^2$ [162, 196, 200, 221].

При комбинациях, когда иринотекан используется в дозе 200 мг/м^2 в первый день цикла с платиновыми препаратами, недельная доза составляет 67 мг/м^2 .

Такая комбинация иринотекана встречается и при лечении немелкоклеточного рака легкого с приемлемой токсичностью. Такую же схему получили больные с плоскоклеточным РШМ в нашем исследовании [176].

В исследованиях Т. Shoji et al. (2010, 2016) процент больных, ответивших на НАХТ при ШВ стадии, составил 20-50% против 100 и 82,8% - при I и II стадиях, соответственно. Авторы пришли к выводу, что применение НАХТ с операцией при III стадии являлось менее эффективным методом лечения и сопровождалось более высокой частотой и тяжестью осложнений [196].

В этих условиях усиление локальной эффективности противоопухолевой терапии без увеличения ее токсичности представляется весьма значимым.

Хотя НАХТ с последующим радикальным хирургическим лечением является реальной альтернативой ХЛТ при МР-РШМ, этот метод имеет свои отрицательные стороны. В первую очередь, это гематологическая и негематологическая токсичность противоопухолевых препаратов, операционные осложнения. Кроме того у больных, которые не ответили на НАХТ, откладывается применение другого специального лечения, что ухудшает прогноз. Некоторые химиопрепараты могут иметь перекрестную резистентность с ЛТ, инициируя появление радиорезистентных опухолевых клеточных клонов [106, 145].

Учитывая важность времени начала специального лечения, НАХТ как паллиативный этап комплексного лечения МР-РШМ, должен проводиться в короткие сроки, корректируя дозы и схемы введения. Эффективность НАХТ выше, когда продолжительность циклов химиотерапии <14 дней и количество цисплатина $\geq 25 \text{ мг/м}^2$ в неделю [197, 207].

Так, вероятность излечения и общая выживаемость снижаются на 0,3-1,6 раза и 0,7% в день, соответственно, при повышении стандартных сроков лечения. Кроме того, сам факт планирования и подготовки больной к комбинированному лечению при РШМ связан с увеличением его длительности [171].

Таким образом, применение комплексного лечения у всех больных РШМ не всегда целесообразно, и прирост эффективности лечения касается лишь отдельных категорий больных. В связи с этим выбор пациентов, для которых с большой вероятностью НАХТ окажется эффективным методом лечения, приобретает важное значение [203].

1.3 Рентгеноэндоваскулярные вмешательства в комбинированном лечении рака шейки матки

Первые попытки внутрисосудистых вмешательств под рентгенологическим контролем были предприняты в нейрохирургии в середине 1920-х годов. Основопологающим моментом для дальнейшего развития этого направления являлись: разработка чрескожной пункции сосудов [201] и создание рентгеноконтрастных катетеров Р. Odman в 1959 г. В гинекологии первое сообщение о применении внутриартериальной НАХТ (ВА-НАХТ) было опубликовано Cromer et al. в 1952 г. [94].

Применение многокомпонентных программ усиливает цитотоксические эффекты по отношению не только к опухоли, но и к нормальным тканям, что увеличивает частоту и тяжесть побочных реакций и осложнений. В этих условиях усиление локальной эффективности противоопухолевой терапии без увеличения ее токсичности представляется весьма важным. Внутрисосудистые вмешательства у больных с опухолями малого таза используют с 1960-х годов, однако их широкое применение стало возможным лишь с внедрением методов интервенционной радиологии. Относительная простота и безопасность

вмешательств, малоинвазивность, селективность и высокая эффективность, за счет повышенных доз цитостатика в опухолевой ткани, определяют растущее значение этих методов в клинической практике [5].

В лечении местно-распространенного РШМ свое особое, собственное место занимает неoadьювантная внутриартериальная химиотерапия как этап комбинированного лечения [48].

Преимуществом регионарной химиотерапии является создание высоких концентраций химиопрепаратов в органе мишени приблизительно в 2,8 раза, что приводит к увеличению цитотоксического эффекта примерно в 10 раз. Это позволяет уменьшить дозу препарата на 10-15% и тем самым еще более снизить системную токсичность. В результате так называемого эффекта «первого прохождения» около 50% химиопрепарата задерживается в области орошения катетеризированной артерии и только 50% препарата попадает в системный кровоток. Таким образом, повышается концентрация препаратов в самой опухоли и одновременно снижается системная токсичность [19, 87, 88, 92].

Рак шейки матки имеет несколько характеристик, в связи с чем является «идеальным кандидатом» для применения интервенционных процедур. Во-первых, для РШМ характерно относительно продолжительное местное распространение, высокая частота первичной неизлечимости и преимущественно местные рецидивы. Во-вторых, РШМ достаточно реагирует на ХТ. И, наконец, сосуды, питающие опухоли матки, доступны для флюороскопической ангиографии [166].

Матка, маточные трубы и верхняя часть влагалища кровоснабжаются из правой и левой маточных артерий (МА) и отчасти яичниковой артерии. МА является ветвью а. hypogastrica (a. iliaca interna), она также может быть ветвью нижней ягодичной артерии или иметь начальный общий ствол с верхней ягодичной артерией, или быть ветвью нижней пузырной артерии. У ребра матки, на уровне внутреннего зева шейки матки, МА делится на восходящую и нисходящую ветви. Восходящая ветвь поднимается параллельно ребру матки, отступая от него на 0,5-1 см, отдает ветви к телу матки и на уровне трубно-

маточного угла делится на три конечные ветви: первая ветвь (фундальная) питает дно матки, вторая питает маточную трубу, направляясь вдоль нее, третья, яичниковая ветвь МА, анастомозирует у ворот яичника с яичниковой артерией по брыжеечному краю маточной трубы. Нисходящая ветвь (шеечно-влагалищная) питает стенки влагалища и шейку матки. Данная ветвь почти всегда превосходит по калибру все остальные ветви МА. Шеечно-влагалищная ветвь может быть одиночной (магистрального типа) или отходить несколькими веточками (рассыпной тип). Некоторые авторы отмечают, что эта ветвь маточной артерии чаще магистрального типа, чем рассыпного [31].

Диаметр маточной артерии варьирует у рожавших и нерожавших женщин, составляя от 1,0 мм до 2,0 мм (в среднем $1,25 \pm 0,02$ мм), а после наступления менопаузы отмечается уменьшение диаметра до 0,3-0,5 мм. От ствола маточной артерии к шейке, телу и матке отходят многочисленные артерии II порядка, более крупными из которых являются влагалищные ветви и трубные ветви, диаметр которых достигает от 0,3 до 0,5 мм. Эти артерии дихотомически делятся и охватывают матку с противоположных сторон, разделяясь на артерии IV и V порядков, диаметр которых составляет от 150 до 350 мкм [15, 50].

В связи с этим при выполнении химиоэмболизации с микросферами у больных с миомой матки или раком шейки матки часто выбирают микросферы диаметром 355-500 мкм [1, 52].

При раке шейки матки ангиографическая картина сегмента маточной артерии, расположенная в области перешейка матки, претерпевает значительные изменения. Отходящие на этом участке артерии кровоснабжают объемное образование сетью деформированных, патологических сосудов, неравномерно распределенных в опухоли. Отмечаются сегментарные окклюзии и фрагментация артерии в области объемного образования. Иногда при рассыпном типе ветвей шейки и влагалища последние могут отходить выше разветвления маточной артерии, что должно учитываться при проведении эмболизации или химиоэмболизации [62].

Основными ангиографическими признаками опухолевого поражения шейки матки являются наличие «патологических», «опухолевых» или «атипичных» сосудов. При распространенных процессах имеет место ускорение кровотока на стороне опухоли, накопление и задержка контрастного вещества в опухолевом очаге, а при инвазии в строму контрастирование цервиковагинальных сосудов, чего не наблюдается при нормоангиограмме. При инфильтрации параметральной клетчатки появляется симптом «укорочения и приподнятости горизонтальной ветви МА» [25].

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. Повышая концентрацию цисплатина в крови, повышается и противоопухолевый эффект [88, 92].

Таким образом, фармакокинетика цисплатина выявила, что тазовое внутривенное введение может привести к более высокой местной концентрации, чем системное введение [86].

Размер опухоли является независимым прогностическим фактором при проведении внутриартериальной неoadьювантной ХТ. Больные, у которых объем опухоли больше 80 см^3 , имеют статистически достоверно худший прогноз, чем больные, у которых объем опухоли меньше этих размеров [127].

Пациенты, с изначально не повышенным уровнем антигена SCC, ответили на ВА-НАХТ лучше и имели лучшую выживаемость, чем больные с повышенным SCCA [201].

При аденокарциноме или смешанных формах РШМ общий объективный ответ и прогноз больных при проведении ВА-НАХТ оказался хуже, чем при плоскоклеточном раке шейки матки [195].

Хотя, в некоторых исследованиях при небольших размерах опухоли ВА-НАХТ показал хорошую эффективность с общим объективным ответом до 90-95% [127, 201, 212].

ВА-НАХТ показывает повышенную эффективность в отношении регионарных лимфоузлов: при IIВ стадии метастатически измененные лимфоузлы выявлены у 12,5-22%, при III-IVа стадии – у около 12,5-35% больных, что намного меньше, чем без проведения НАХТ (до 60%) [76, 109, 192, 201].

В исследовании T. Gui et al. (2014) опухолевое поражение параметриев было статистически достоверно меньше ($p < 0,05$) при применении ВА-НАХТ и составило 12,5 против 38,1% при применении системной НАХТ. Хотя проценты метастатически измененных регионарных лимфоузлов в двух группах достоверно не отличались. В связи с хорошим регрессом опухолевой инфильтрации в параметральных областях в группе ВА-НАХТ процент прооперированных больных был выше (81,4 против 77,4%; $p > 0,05$). В этом исследовании авторы не выявили достоверных различий в двух группах при проценте рецидивирования, отдаленных метастазах и 5-летней выживаемости. Учитывая большие затраты при ВА-НАХТ, авторы отдают предпочтение внутривенной химиотерапии [109].

Как известно, кровотечение осложняет течение РШМ в 55-83,5% случаев [11, 19].

В 10-11% случаев оно имеет профузный характер и требует проведения экстренных мероприятий. Кровопотеря приводит к анемии, которая ухудшает течение основного заболевания, а также ограничивает применение химиотерапии и лучевой терапии [19, 55].

В случае неэффективности консервативной терапии эмболизация внутренних подвздошных артерий как надежный и малотравматичный метод гемостаза является предпочтительной альтернативой хирургическому лигированию [49, 54].

Впервые эмболизацию маточных артерий применил J.A. Oliver (1979) для остановки профузных кровотечений после родов. С 1997 г. эмболизация маточных артерий является одним из основных и эффективных методов лечения больных миомой матки [8].

При выполнении эмболизации маточных сосудов происходят следующие процессы:

- замедление кровотока (что в итоге приводит к снижению темпа кровотока или его остановке в 95-100% случаев);
- уменьшение объема опухоли и инфильтрации параметрии;
- гипоксия новообразования (способствует частичному некрозу ткани опухоли, являясь дополнительным повреждающим агентом) [49, 54].

Для интервенционной эмболизации артерий большое значение имеет выбор эмболизирующего вещества. И.Х. Рабкин в 1977 г. предложил следующую классификацию эмболизирующих веществ.

По признаку устойчивости к лизису все эмболизирующие вещества делятся на 3 группы:

- короткого действия (1-4 сутки);
- среднего действия (до 3-4 месяцев);
- длительного действия (свыше 6 месяцев).

По виду различают следующие виды эмболизирующих веществ:

- материальные калиброванные (биологические (фрагменты жировой или мышечной ткани, гемосгусток), синтетические (гидрогель, гельфоам, спонгель), органические и неорганические (полистерол, поливинилалкоголь));
- жидкие полимеризирующие и склерозирующие вещества (гистоакрил, этанол, поливиниловый спирт);
- окклюзирующие приспособления (микроспирали (Гиантурко), частицы пенополиуретана, нарезанная гемостатическая губка, смоченная 96% этанолом) [47].

Химиоэмболизация (ХЭ) сочетает эффекты химиоинфузии и эмболизации. Наиболее часто используют масляную или ХЭ с помощью лекарственно-насыщаемых микросфер типа: NeraSphere™ и DC Bead™ (DEB – drug-eluting beads) [56].

Суть маслянистой химиоэмболизации (МХЭ) заключается в том, что суспензию и эмульсию, состоящие из химиопрепарата и масляного контрастного

препарата липиодола (Lipiodol Ultrafluid), вводят селективно в маточные артерии с последующей окклюзией кусочками гемостатической губки. После внутриартериального введения маслянистый химиоэмболизат дезагрегируется по микроциркуляторному руслу, инфильтрируя как опухолевую, так и здоровую ткани малого таза. По сравнению со здоровой тканью, патологические опухолевые сосуды не имеют мышечного слоя. Отсутствует регуляция микроциркуляторного механизма, что мешает продвижению химиоэмболизата по сосудистому руслу и приводит к более длительной задержке (несколько дней или недель) в них масляного химиоэмболизата, соответственно более длительное сохранение концентрации цитостатика в опухолевой ткани. Так, из непораженных тканей поджелудочной железы химиоэмболизат уходит в течение 1 суток, тогда как в опухоли задерживается до 28 суток [19]. Однако этот метод имеет и существенные недостатки: невозможность точной дозировки химиопрепарата, поступающего в опухолевую ткань и малая стабильность химиосуспензии, которая остается стабильной лишь 4-6ч, после чего в опухоли, по сути, остается лишь липиодол [56].

Следующим этапом развития метода химиоэмболизации (ХЭ) было открытие и внедрение в клиническую практику насыщаемых микросфер, которые были внедрены в клиническую практику с 2004 года и обеспечивают более стандартизированную процедуру, по сравнению с другими видами химиоэмболизаций [137].

При ХЭ с помощью лекарственно-насыщенных микросфер химиопрепарат смешивают с микросферами DEB (Drug eluting beads – лекарственно-насыщаемые микросферы), которые представляют собой четко калиброванные (от 30-50 до 500-700 мкм), нерассасывающиеся, полиэтиленовые пористые микрочастицы. Суспензия вводится как можно селективнее в сосуды, питающие опухоль. В отличие от маслянистой, при химиоэмболизации микросферами, наблюдается более медленное и пролонгированное высвобождение химиопрепарата с поверхности микросфер, что увеличивает время воздействия химиопрепарата на опухоль с нескольких часов до нескольких дней [21, 56].

В настоящее время известны два типа микросфер с возможностью связывания химиопрепаратов на поверхности или по всему объему: сверхабсорбирующие – Herasphere (в Европе)/ QuadrasphereTM (в США) (Biosphere Medical Inc., Франция) и микросферы типа DC Bead (Biocompatibles, Великобритания) [51, 147].

Микросферы DC Bead изготавливают из полимерного гидрогеля модифицированного добавлением сульфокислоты, что позволяет методом полимеризации получать сферические гидрогелевые частицы различных стандартных размеров с содержанием воды ~95%, но с высоким содержанием отрицательно-заряженных сульфатных групп [51, 137, 198].

Поглощение доксорубина микросферами DC Bead является активным процессом, который может привести к более 99%-ной загрузке химиопрепарата в течение нескольких часов, в зависимости от концентрации лекарства и размера микросфер [141]. Отрицательно заряженные сульфатные группы взаимодействуют с положительно заряженной аминогруппой гидрохлорида доксорубина посредством ионообменного процесса, что приводит к высвобождению хлорида натрия, а также вытесняет часть воды вокруг ионных групп в гидратизированной микросфере [140, 141].

При этом, поглощение доксорубина микросферами DC Bead зависит от концентрации солей в загрузочном растворе: чем больше концентрация ионов в растворе, тем меньше достигается насыщение химиопрепарата. Высвобождение химиопрепарата с поверхности микросфер пропорционально концентрации ионов в жидкости: высвобождение лекарства повышается при высоких концентрациях ионов в жидкостной среде и практически прекращается в дистиллированной воде. Высвобождение доксорубина зависит и от размера микросфер: чем меньше диаметр микросфер, тем быстрее микросферы отдают химиопрепарат, что связано с большей поверхностью этих микросфер.

Как было выше упомянуто, при поглощении химиопрепарата (доксорубин) из микросферы DC Bead вытесняется часть молекул воды, что приводит к уменьшению размеров, при этом, чем больше диаметр микросфер, тем

значительнее уменьшение в диаметре. Например: при диаметре 700-900 мкм уменьшение составило до 35% [140].

В экспериментальных исследованиях было показано, что насыщение химиопрепаратом не влияет на кинетические характеристики микросфер и при доставке не наблюдается агрегация частиц. Доставка микросфер диаметром от 100 до 700 мкм может осуществляться через большинство доступных в настоящее время микрокатетеров толщиной 2,7-F, а большим диаметром – с помощью катетеров 3-F [141].

Доклинические и клинические исследования по химиоэмболизации с помощью микросфер DC-Bead показали более высокие локальные концентрации и более низкие системные концентрации доксорубина, по сравнению с маслянистой химиоэмболизацией Липиодолом [140, 211].

Сверхабсорбирующие гепасферы (Hepasphere) представляют собой новый тип биосовместимых, гидрофильных (абсорбирующих), нерассасывающихся микросфер, которые являются сополимером акрилата натрия, несущего карбоксильные группы, и винилового спирта. Благодаря пористой структуре, сверхабсорбирующий сухой полимер обладает уникальным свойством впитывать жидкости в объемах, в 64 раза превышающих объем микросфер в сухом виде [51, 117, 137, 198].

При контакте с изотоническим или водным раствором микросферы HepaSphere, поглощая жидкость, набухают до предсказуемых размеров, увеличиваясь в диаметре до 4-х раз: гепасферы диаметром 30-60 мкм в сухой форме набухают до размеров от 145 до 213 (148 ± 45) мкм, гепасферы от 50 до 100 мкм принимают размеры от 200 до 300-400 мкм, а в диаметре от 150 до 200 мкм – до 600-800 мкм [105, 114, 131].

В кровеносном русле, в условиях изотонической среды плазмы, микросферы имеют отрицательный заряд и обеспечивают связывание лекарственных средств с положительными зарядами, такими как: антрациклины (блеомицин, доксорубин, эпирубин), иринотекан, платиновые и другие [114, 117, 131, 143].

В отличие от микросфер DC Bead, у которых химиопрепарат связывается в основном на поверхности частиц, у гепасфер (Hepasphere) связывание химиопрепарата происходит по всему объему сферы [117, 140, 148].

При этом насыщение химиопрепаратом (цисплатин) микросферы, по-видимому, происходит довольно просто, поглощая раствор, как он есть, в отличие от механизма при DC-Bead, в котором химиопрепарат активно секвестрируется микросферой с помощью ионообменного процесса. Если это так, то чем выше концентрация химиопрепарата (цисплатина) в загрузочном растворе, тем больше будет насыщение химиопрепаратом [146].

По сравнению с другими насыщаемыми микросферами, гепасферы более «мягкие» и деформируемы, в связи с чем легко проходят через катетеры и кровеносные сосуды, принимая форму, соответствующую просвету эмболизированного сосуда [111].

Доставка набухших / насыщенных микросфер может осуществляться через большинство доступных в настоящее время микрокатетеров [114], а эластичные набухшие микросферы способны адаптироваться к архитектонике просвета сосуда, гарантируя его полную и постоянную окклюзию [114, 117, 131, 143].

Микросферы HераSphere вызывают дистальную эмболизацию, вызывая полную окклюзию просвета артерии, вплоть до 4 недель с минимальной воспалительной реакцией [79, 96].

Противоопухолевый эффект химиоэмболизации связан не только с ишемией опухолевой ткани, но и воздействием химиопрепаратов. В исследовании К.Н. Lee et al. (2010) было показано, что насыщенный лекарствами HераSphere вызывает больше некроза, чем HераSphere без насыщения химиопрепаратом: в частности, на 20% и 30% больше через 3 - 7 дней, соответственно, после эмболизации [138].

Результаты Гупта с соавт. (2011) показывают, что химиоэмболизация гепасферами приводит к более длительному высвобождению доксорубина в опухоли-мишени со значительно более низкими уровнями химиопрепарата в плазме, по сравнению с маслянистой (липиоидол) химиоэмболизацией, предполагая сохранение более высоких концентраций в опухолевой ткани:

пиковые концентрации (C_{max}) доксорубицина в плазме при NeraSphere и маслянистой химиоэмболизации составили 309,9 нг/мл против 673,4 нг/мл, соответственно. При этом, в первой группе выявлена статистически значимая более высокая концентрация химиопрепарата в опухолевой ткани в 1 день (196,5±312,8 НГ/мг) и даже на 3 и 7 дни, а измеримые уровни доксорубицина оставались в опухоли вплоть до 14 дней. С помощью флуоресценции было выявлено, что доксорубин инфильтрировал окружающую опухолевую ткань до 400-1 600 мкм [111].

Микросферы типа NeraSphere достаточно эффективно используются с платиновыми препаратами, в том числе с цисплатином, карбоплатином и оксалоплатином [146, 177, 189].

Оба типа микросфер достаточно эластичные и упругие, легко возвращаются к своей первоначальной форме после сжатия или прохождения через микрокатетер. Однако микросферы гепасфер намного мягче, чем микросферы DC-Bead, что позволяет соответствовать форме извилистых и узких сосудистых структур.

Макроскопически микросферы «вели себя» совершенно по-разному: в то время как микросферы DC-Bead оставались подвешенными в виде отдельных микросфер, микросферы NeraSphere имели тенденцию склеиваться, образуя агрегаты и сгустки. Как следствие, шарики в центре агрегатов меньшей степени насыщались химиопрепаратом, вызывая неоднородную нагрузку лекарства [117].

Более того, микросферы DC Bead сохраняли свою сферическую форму в течение всего времени проведения эксперимента. В отличие от этого, у микросфер типа Nerasphere после высвобождения препарата выявлены разрушенные микросферы. Если это происходит *in vivo*, то может ухудшить клинический эффект с точки зрения недостаточного эффекта эмболизации, по сравнению с неизмененным материалом, при этом некоторые части опухоли эмболизируются очень дистально, а некоторые другие части проксимально. Кроме того, для фрагментов малых размеров может иметь место непреднамеренное прохождение этих частиц через капилляры или

деформированные, атипичные сосуды в венозное русло с риском легочной эмболизации [117].

В мировой литературе отсутствуют проспективные, рандомизированные исследования, напрямую сравнивающие две насыщаемые микросферы между собой и другими видами химиоэмболизации, где будет учитываться и выживаемость пациентов. Немаловажно и оценка экономической эффективности, поскольку химиоэмболизация насыщаемыми микросферами, дороже, чем химиоэмболизация на основе липиодола [56, 147].

Недостатком этого метода является высокая стоимость микросфер и что более важно - это постепенное окклюзирование сосудов, что делает выполнение повторных циклов лечения более сложными или невозможными. Кроме того, химиоэмболизация микросферами наиболее эффективна при селективном введении непосредственно в питающие опухоль сосуды [56], что затруднительно при распространении опухоли шейки матки за пределами матки, инфильтрации параметров или метастатическом поражении регионарных лимфоузлов.

Химиоэмболизация насыщенными лекарствами микросферами показывает повышенную клиническую эффективность при лечении злокачественных новообразований таких локализаций как: печень [51, 95, 101], поджелудочная железа [58], легкие [123, 124], головной мозг [82, 103], молочная железа [121], костная ткань [128] и опухоли мягких тканей [160].

Внутрисосудистая эмболизация маточных артерий в гинекологии активно принимается при лечении тазовых кровотечений, связанных с артериально-сосудистыми мальформациями матки, послеродовых кровотечениях, внематочной беременности, гестационных трофобластических заболеваниях, миомы матки и при распространенном раке тела матки и РШМ [149].

Селективная артериальная химиоэмболизация маточных артерий при РШМ является малоинвазивным, безопасным и эффективным методом, обладающим высоким гемостатическим эффектом в сочетании с выраженным лекарственным противоопухолевым эффектом, что позволяет существенно расширить возможности последующего специального лечения [3, 27].

В отечественной литературе сообщения о химиоэмболизации маточных артерий микросферами при РШМ немногочисленны.

В исследованиях А.Г. Кедровой и соавт. (2016, 2019) сообщается о применении микросфер типа гепасфер (НераSphere) в лечении 16 случаев с местно-распространенными рецидивными опухолями малого таза, таких как: рецидивы саркомы и рака тела матки, яичников и шейки матки. Отмечается выраженный локальный циторедуктивный эффект этого метода, позволяющий контролировать влагалищное кровотечение в сочетании с лекарственным противоопухолевым эффектом, что ограничивает рост новообразования и прогрессирование заболевания [27, 28].

В исследовании Н.А. Бабаевой и соавт. (2017) приводятся непосредственные данные комплексного лечения 29 больных местно-распространенным РШМ Ib-IIIb стадий. В качестве первого этапа пациенты получали селективную химиоэмболизацию маточных артерий микросферами гепасфер (НераSphere) по схеме карбоплатин АUC4. Наибольший регресс опухоли отмечался через 21 день после процедуры, особенно при экзофитных опухолях. Авторы отмечают, что быстрое восстановление показателей крови и выраженный регресс опухоли позволяют в оптимальные сроки продолжить лечение с выполнением радикальной хирургической операции у большинства пациентов [3].

Zhong-ze Tian et al. (2014) в ретроспективном исследовании проанализировали воздействие разных способов внутриартериальной ХТ в неoadьювантном режиме у 735 неоперабельных больных РШМ Ib-IVa стадий. Отдаленные результаты были статистически выше в группе больных, которые получали внутриартериальную химиоинфузию, по сравнению с группой, получавшей химиоэмболизацию ($p=0,004$), и контрольной группой, получавшей радикальный курс ХЛТ ($p=0,187$).

В противоположность этому, химиоэмболизация увеличивает только 1-летнюю и 2-летнюю общую выживаемость, по сравнению с ЛТ, но показывает статистически значимое ухудшение показателей 5- и 8-годичной общей

выживаемости ($p=0,001$). Более того, химиоэмболизация, назначенная перед ЛТ, приводит к повышению процента местных рецидивов и увеличению послелучевых повреждений мочевого пузыря примерно в два раза (11,1%), чем в двух других группах. Обобщая результаты, авторы пришли к выводу, что применение внутриартериальной химиоинфузии перед ЛТ улучшает прогноз больных с МР-РШМ, а химиоэмболизация маточных артерий перед ЛТ значительно ухудшает отдаленный прогноз больных. В связи с этим авторы рекомендуют применение химиоэмболизации в определенных случаях, а именно: при неконтролируемых кровотечениях из опухоли [206].

Некоторые авторы малую эффективность химиоэмболизации связывают с тем, что при селективной химиоэмболизации маточных артерий в регионарных лимфоузлах и параметриальной клетчатке концентрация химиопрепаратов меньше, чем при регионарной химиоинфузии. Это и приводит к увеличению местно-регионарных рецидивов [120, 139].

L. Yu et al. (2009) выявили повышенный общий объективный ответ на НАХТ в группе химиоэмболизации против внутриартериальной химиоинфузии (64,1 против 47% соответственно, $p=0,023$), особенно при IB стадии – 77,8 и 41,2%, соответственно, $p=0,037$. Но при этом, при II и III стадиях этой существенной разницы не было выявлено ($p>0,05$). Преимущества не обнаружены и в общей выживаемости больных РШМ этих стадий. Авторы объясняют это таким образом: при IB стадии опухоль ограничена шейкой матки и селективная химиоинфузия маточных артерий дает более весомые преимущества, по сравнению с ПВ и выше стадиями, в виду опухолевых инфильтрированных параметриев, увеличения процента метастатически измененных лимфатических узлов и недостаточного охвата измененных тканей.

В группе химиоэмболизации частота интервенционных осложнений, таких как: повышение температуры тела и боль в животе - была статистически выше, чем в группе химиоинфузии (65 и 27% против 30 и 0%, $p<0,05$).

Авторы предполагают, что двусторонняя химиоинфузия с последующей эмболизацией может демонстрировать лучшие результаты, чем двусторонняя химиоэмболизация маточных артерий или только химиоинфузия [139].

Таким образом, анализ данных литературы показывает недостаточную эффективность существующих стандартных методов лечения больных местно-распространенными формами рака шейки матки. Перспективным направлением является внедрение в комплексное лечение этих пациентов разных методик рентгеноэндоваскулярных вмешательств в качестве неоадьювантной химиотерапии.

Относительно новым методом РЭВВ является химиоэмболизация сосудов с применением насыщенных лекарствами микросфер. В мировой литературе имеются разноречивые сведения о непосредственных и отдаленных результатах селективной химиоэмболизации. Между тем, имеются весомые теоретические предпосылки эффективности селективной химиоэмболизации микросферами для применения этого метода не только при неконтролируемых влагалищных кровотечениях РШМ в качестве эмболизирующего агента. Селективная химиоэмболизация микросферами эффективно используется в лечении других локализаций злокачественных новообразований в виду комбинирования двух циторедуктивных агентов, таких как: некроз опухоли на фоне выраженной локальной ишемии и химиотерапевтическое воздействие регионарных высоких доз химиопрепаратов. Комбинация этих факторов некроза усиливает циторедуктивный эффект, что и является теоретическим основанием применения этого метода при лечении местно-распространенных форм РШМ, не таргетируя осложнения кровотечением. В мировой и, особенно российской литературе, мало сообщений о применении селективной химиоэмболизации микросферами при местно-распространенном РШМ, следовательно, многие аспекты указанного вида лечения остаются не изученными. В РФ не найдены исследования, напрямую сравнивающие и анализирующие два разных метода рентгеноэндоваскулярных вмешательств, таких как: регионарная химиоинфузия и селективная химиоэмболизация микросферами. Более того, немногочисленны и отдельные

сообщения о применении этих методов при комплексном лечении местно-распространенного РШМ, которые в основном демонстрируют непосредственные результаты и не дают представления об отдаленных результатах. Следовательно, изучение вопросов практического использования разных методов РЭВВ у больных местно-распространенным раком шейки матки диктуется запросами клинической практики.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом настоящего исследования послужили клинические данные обследований, лечения и динамического наблюдения 209 больных местно-распространенным раком шейки матки (MP-РШМ). Лечение больных проходило в гинекологическом и радиохирургическом отделениях «Санкт-Петербургского городского онкологического клинического диспансера» в период с 2010 по 2016 гг. включительно. В процессе исследования проанализировано 209 историй болезней и амбулаторных карт, оценены результаты инструментальных и лабораторных обследований всех пациентов. Все исследования и лечебные процедуры проводились после одобрения Локальным Этическим Комитетом и добровольного подписания пациентом специальной формы информированного согласия.

У всех больных диагноз рака шейки матки был поставлен на основании морфологического (гистологического и цитологического) исследования препаратов, полученных с помощью взятия мазков, биопсии и/или электроконизации, раздельного диагностического выскабливания тела и шейки матки. Обязательному гистологическому исследованию подверглись все постоперационные препараты.

Общее состояние больных оценивалось по 5-балльной шкале ECOG (Oken M.M. et al., 1982) и индексу Карновского. В работу вошли данные о больных, статус которых был ниже 2 баллов по шкале ECOG и 60-100% - по шкале Карновского, возраст старше 18 лет.

Для оценки клинического эффекта от проведенной терапии использовались критерии RECIST 1.1 (2009): полным регрессом (ПР) считалось исчезновение всех определявшихся до начала специфической терапии опухолевых очагов и отсутствие новых в течение 4-х и более недель; частичным регрессом (ЧР) считалось уменьшение опухоли на 30% и более, сроком не менее 4-х недель

и отсутствием новых метастатических очагов. Уменьшение размеров менее чем на 30% или увеличение, не превышающее 20% общей площади опухолевого поражения, регистрировалось как стабилизация процесса (СТ). Если регистрировалось увеличение размеров опухоли более чем на 20% или появление новых метастатических очагов, это расценивалось как прогрессирование (ПРГ) заболевания [98].

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

Для оценки степени терапевтического патоморфоза рака шейки матки была проведена оценка выраженности дистрофических и некробиотических изменений опухолевых клеток, развития элементов соединительной ткани, плотность воспалительной инфильтрации и микроциркуляторного русла, согласно критериям патоморфоза опухоли по классификации Е.Ф. Лушникова (1977) (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Критерии патоморфоза опухоли по классификации Е.Ф. Лушникова

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

Общий массив клинических данных, в зависимости от вида проведенной эндоваскулярной химиотерапии, был разделен на две группы: группа химиоинфузии (ХИ) и группа химиоэмболизации (ХЭ). Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.

Группу ХИ составили 153 больных раком шейки матки II-IVA стадий, которые в качестве неoadьювантной химиотерапии получили сочетанную,

системно-регионарную полихимиотерапию: была выполнена внутриартериальная продолжительная (4-5 ч) химиоинфузия карбоплатином непосредственно в маточные артерии или в висцеральные ветви с уровня передних порций внутренних подвздошных артерий (ВПА), а системно (внутривенно) вводился химиопрепарат Иринотекан.

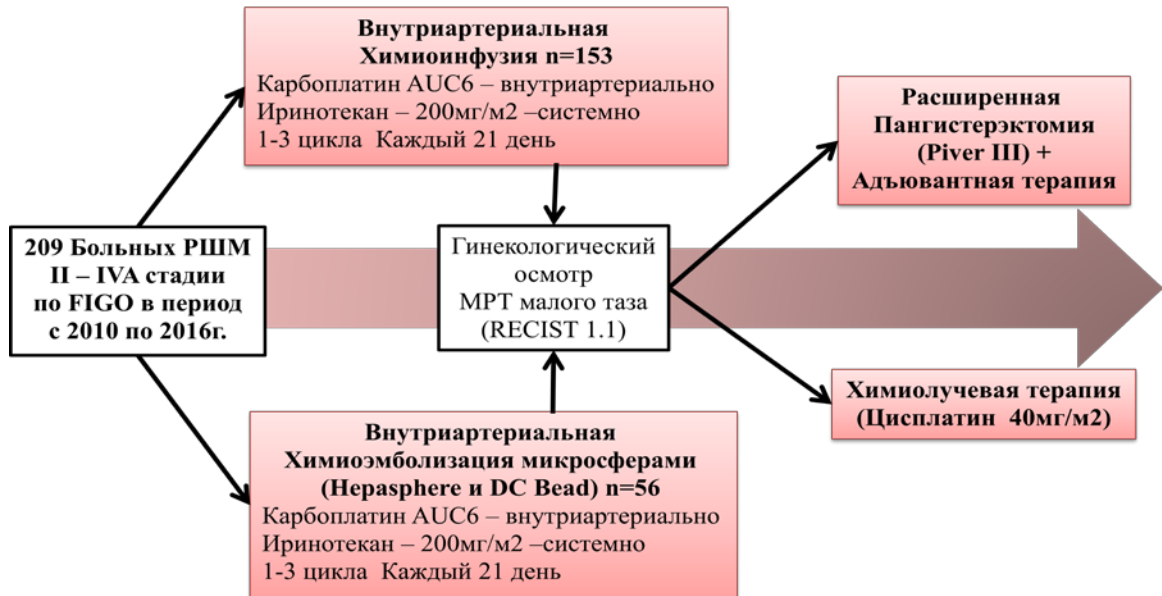


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Следующим этапом у больных, которые достаточно ответили на неоадьювантную полихимиотерапию и признаны были операбельными, было выполнение радикальной операции (Вертгейма-Мейгса, Piver III) с последующим послеоперационным лечением при необходимости. Больные, которые недостаточно ответили на предоперационную химиотерапию, были переведены в лучевое отделение для получения радикального курса химиолучевой терапии на основе платины.

Группу ХЭ составили 56 больных II-IVA стадий РШМ, которые в качестве неоадьювантной химиотерапии получили сочетанную, системно-регионарную полихимиотерапию по той же схеме (карбоплатин – регионарно, иринотекан – внутривенно), но вместо химиоинфузии в качестве регионарной химиотерапии выполнялась селективная внутриартериальная химиоэмболизация маточных артерий с обеих сторон, с использованием лекарственно-насыщенных микросфер типа

НераSphere™ или DC Bead™ разных диаметров (350-500 мкм и 500-700 мкм). Следующим этапом у больных было выполнение радикальной операции (Вертгейма-Мейгса, River III) или радикальный курс химиолучевой терапии, в зависимости от клинического ответа опухоли на неoadьювантную химиотерапию. Нужно отметить, что критерием отбора больных для проведения химиоэмболизации являлось не только влагалищное кровотечение, которое присутствовало только у 19 (34%) пациентов. Настоящая работа является ретроспективным неинтервенционным наблюдательным клиническим исследованием.

2.1 Клиническая характеристика групп больных

Возраст больных колебался от 20 до 70 лет ($40,57 \pm 8$) лет, средний возраст в группе химиоинфузии составил $39,6 \pm 7,5$ лет, в группе химиоэмболизации – $43,3 \pm 9,2$ лет ($p > 0,05$).

Распределение больных по возрасту в группах представлено в таблице 2.2 и рисунке 2.2.

Таблица 2.2 – Распределение больных по возрасту

Возраст (лет)	Группы больных			
	Группа 1 химиоинфузия		Группа 2 химиоэмболизация	
Средний возраст	$39,6 \pm 7,5$ (20-60)		$43,3 \pm 9,2$ (28-70)	
	абс. число	%	абс. число	%
20-29	13	8,5%	2	3,5%
30-39	68	45%	21	37,5%
40-49	57	37%	21	37,5%
50-59	14	9%	7	12,5%
60-70	1	0,5%	5	9%

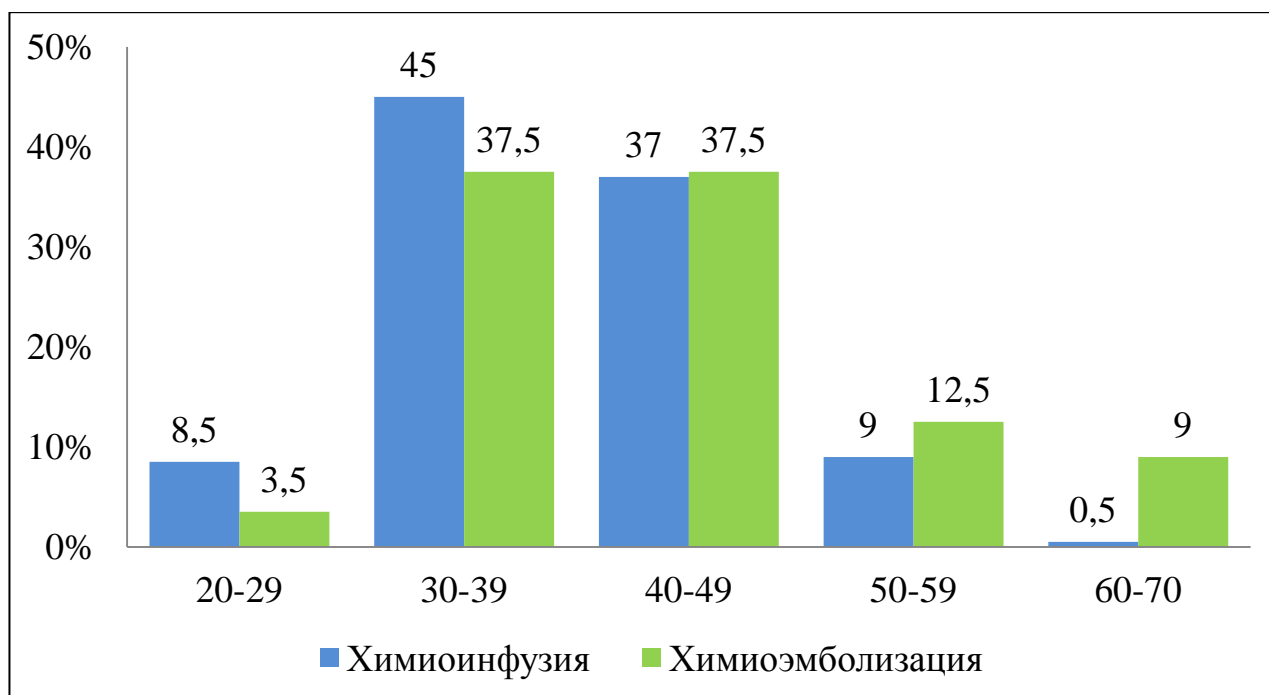


Рисунок 2.2 – Распределение больных по возрасту

Больные раком шейки матки классифицировались по стадиям, сопровождаясь по системе TNM – 7 – 2010 г. и FIGO – 2009 г. Нужно отметить, что группы по стадиям также сопоставимы ($p > 0,05$). Распределение больных по стадиям представлено в таблице 2.3 и рисунке 2.3.

Таблица 2.3 – Распределение пациентов в группах по стадиям FIGO

Группы больных	Стадия по FIGO						
	II		III		IVa	всего	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число
Химиоинфузия	84	55%	66	43%	3	2%	153
Химиоэмболизация	24	43%	31	55%	1	2%	56

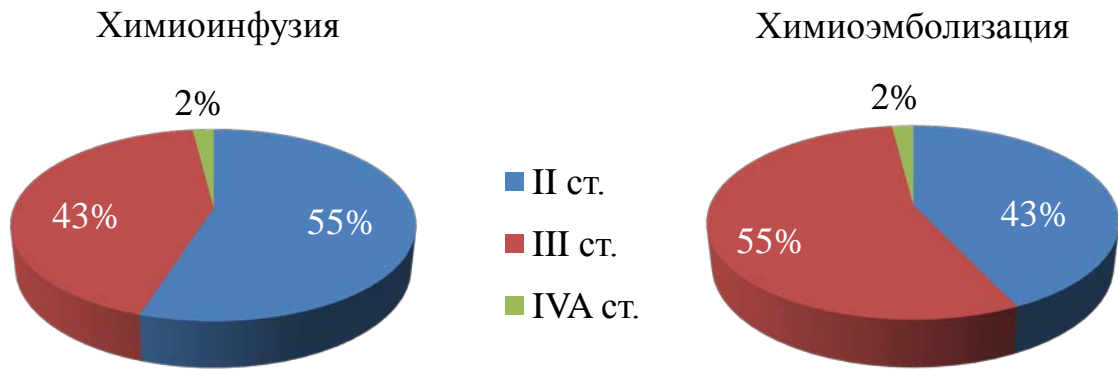


Рисунок 2.3 – Распределение пациентов раком шейки матки в группах соответственно стадиям заболевания по FIGO

В группах морфологическая картина в основном была представлена плоскоклеточным раком шейки матки: 136 (89%) и 54 (96,4%) в группах химиоинфузии и химиоэмболизации соответственно. В группе химиоинфузии встречались еще и следующие формы рака: аденокарцинома – 10 (6,4%) пациентов, смешанные (железисто-плоскоклеточный рак) формы – 6 (4%) больных и недифференцированный рак – 1 (0,6%) пациент. В группе химиоэмболизации встречались: аденокарцинома – 1 (1,8%) и недифференцированная форма – 1 (1,8%) больных. Данные статистически сопоставимы $p > 0,05$ и представлены в таблице 2.4 и рисунке 2.4.

Таблица 2.4 – Распределение больных по гистологическому строению опухоли

Варианты гистологического строения	Группы больных			
	химиоинфузия		химиоэмболизация	
	абс. число	%	абс. число	%
Плоскоклеточная форма	136	89%	54	96,4%
Смешанная форма	6	4%	0	0
Аденокарцинома	10	6,4%	1	1,8%
Недифференцированный рак	1	0,6%	1	1,8%
Всего:	153	–	56	–

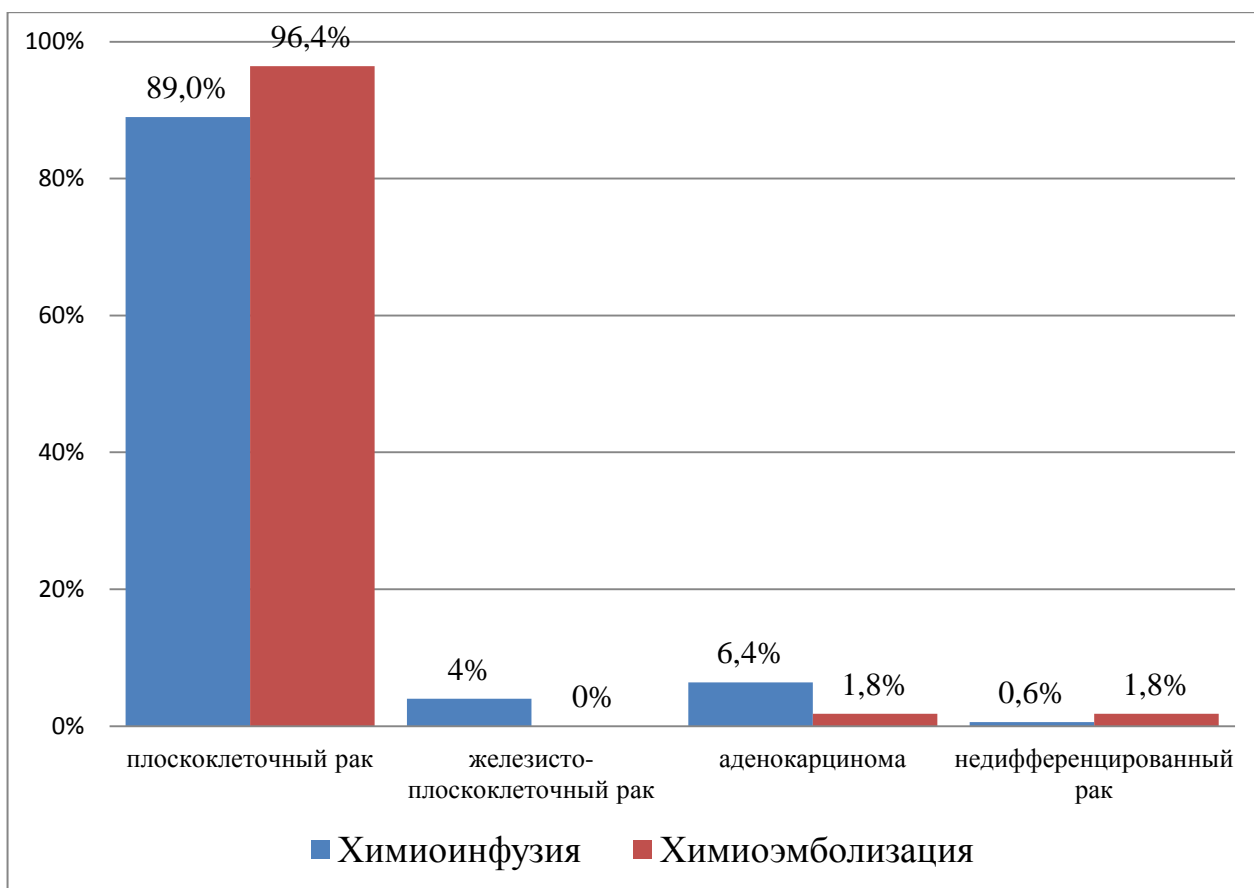


Рисунок 2.4 – Распределение больных по гистологическому строению опухоли

Степень дифференцировки опухоли в группах химиоинфузии и химиоэмболизации представлена в таблицах 2.5, 2.6 и на рисунке 2.5.

Таблица 2.5 – Степень дифференцировки опухоли в группе химиоинфузии

Варианты гистологического строения n=144	Степень дифференцировки						Всего
	G1		G2		G3		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
Плоскоклеточная форма	9	7%	88	69%	31	24%	128
Смешанная форма	0	0	2	33,3%	4	66,7%	6
Аденокарцинома	5	50%	5	50%	0	0	10
Всего	14	9,7%	95	66%	35	24,3%	144

Таблица 2.6 – Степень дифференцировки опухоли в группе химиоэмболизации

Варианты гистологического строения n=52	Степень дифференцировки						Всего
	G1		G2		G3		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
Плоскоклеточная форма	3	5,9%	34	66,7%	14	27,4%	51
Смешанная форма	0	0	0	0	0	0	0
Аденокарцинома	1	100%	0	0	0	0	1
Всего	4	7,7%	34	65,4%	14	26,9%	52

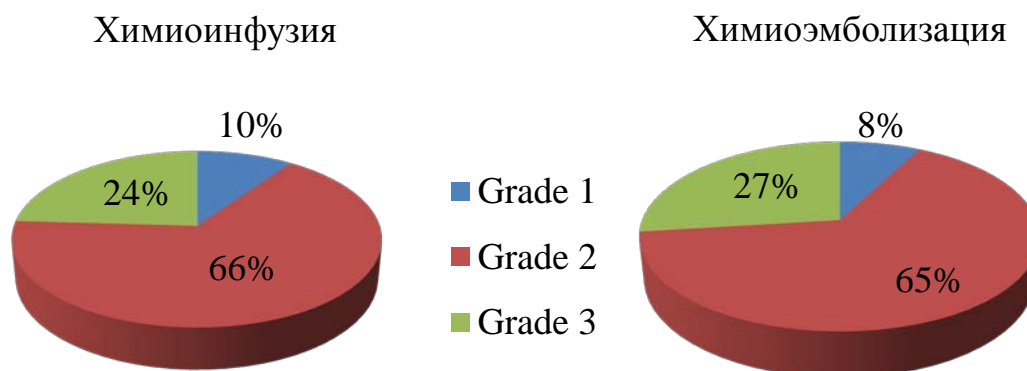


Рисунок 2.5 – Степень дифференцировки опухоли в группах

Перед началом комплексного лечения все пациенты в обязательном порядке проходили УЗИ и МРТ малого таза с контрастированием. В мировой литературе сложилось понятие о малых и больших опухолях рака шейки матки, пограничным объемом которой считают 60-80 см³ [72, 181, 220].

В нашем исследовании опухолями с малым объемом принято считать <80см³, соответственно, опухоли с объемом ≥80см³ – большими. В обеих группах большие и малые опухоли распределены практически пополам и равномерно. Данные в группах были статистически сопоставимы и представлены в таблице 2.7 и на рисунке 2.6.

Таблица 2.7 – Распределение пациентов в группах соответственно объему опухоли

Размеры опухоли	Группы	
	химиоифузия	химиоэмболизация
$p > 0,05$		
$< 80 \text{ см}^3$	78 (51%)	30 (54%)
$\geq 80 \text{ см}^3$	75 (49%)	26 (45%)

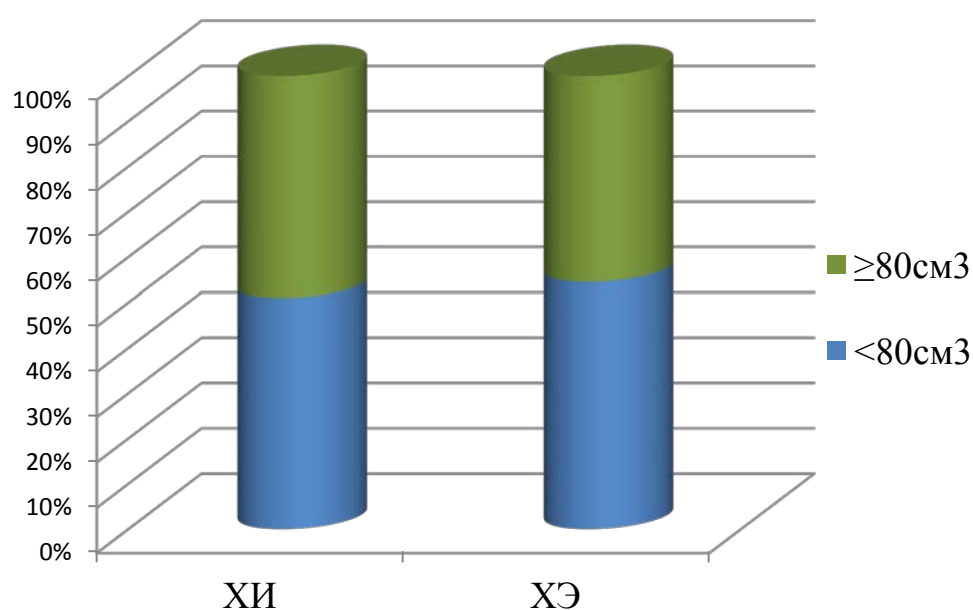


Рисунок 2.6 – Распределение пациентов по объему опухоли

2.2 Методы обследования больных

Все обследуемые больные перед началом лечения проходили весь необходимый комплекс клиничко-лабораторных методов исследования. Собирался целенаправленный и подробный анамнез заболевания, состояние репродуктивной и менструальной функции, перенесенные гинекологические и сопутствующие заболевания. Больным для определения распространенности опухолевого процесса, состояния мочевого пузыря, прямой кишки, вторичные изменения в

регионарных и отдаленных лимфатических узлах выполнялись следующие методы обследования:

- бимануальное исследование;
- цитологическое и гистологическое исследования;
- ультразвуковое исследование малого таза, брюшной полости;
- внутривенная урография;
- фиброцистоскопия;
- фиброколоноскопия;
- компьютерная томография брюшной полости с контрастированием;
- магнитно-резонансная томография малого таза и брюшной полости с контрастированием.

В настоящее время МРТ малого таза с контрастированием является методом выбора в определении распространенности опухолевого процесса при раке шейки матки IB1-IV стадий и при стадировании [58], общая точность которого составляет 77-90% [80, 175].

МРТ-исследование обладает высокой чувствительностью (91-97%) и специфичностью (91-100%) в диагностике РШМ [133].

Как известно, у почти 50-60% пациенток с раком шейки матки ПВ клиническая стадия заболевания оказывается завышенной, что связано с трудностями в дифференцировке опухолевой инфильтрации и воспалительных изменений параметриев. В таких случаях МРТ малого таза может дать ценную информацию, ввиду высокой диагностической точности этого метода, которое составляет около 88-97%, чувствительность – 44-100%, специфичность – 80-97%, отрицательная предсказательная ценность – 94-100% [80, 90, 126].

Метод также обладает высокой чувствительностью в диагностике распространения РШМ на своды влагалища (IIA стадия) – 86-93% и на стенки мочевого пузыря, прямой кишки (IVA стадия) – 71-100% и 88-91%, соответственно [85, 170, 175].

МРТ малого таза с контрастированием выполнялось до начала лечения всем 209 больным. В «Городском клиническом онкологическом диспансере» МРТ исследование выполнялось на магнито-резонансном томографе «Siemens Magnetom Espree» – 1,5 Тесла.

Для оценки эффекта лечения, контрольное МРТ исследования малого таза выполнялось после неoadьювантных курсов химиотерапии.

На рисунках 2.7, А и 2.8, А представлены МРТ картины малого таза в сагиттальной и аксиальной проекциях у пациентки В., 40 лет, с диагнозом рака шейки матки II В стадии (двухсторонний параметральный вариант, смешанная форма роста, перед лечением). Определяется объемное опухолевое образование шейки матки с переходом на ребро матки, размером 5,0×4,0 см. На рисунках 2.7, Б и 2.8, Б представлены МРТ картины малого таза в сагиттальной и аксиальной проекциях после 2-х циклов регионарной химиоинфузии. Отмечается уменьшение размеров опухолевого образования и инфильтрации параметриев.



А – перед лечением;



Б – после лечения.

Рисунок 2.7 – пациентка В., 40 лет
МРТ картина малого таза – сагиттальный срез



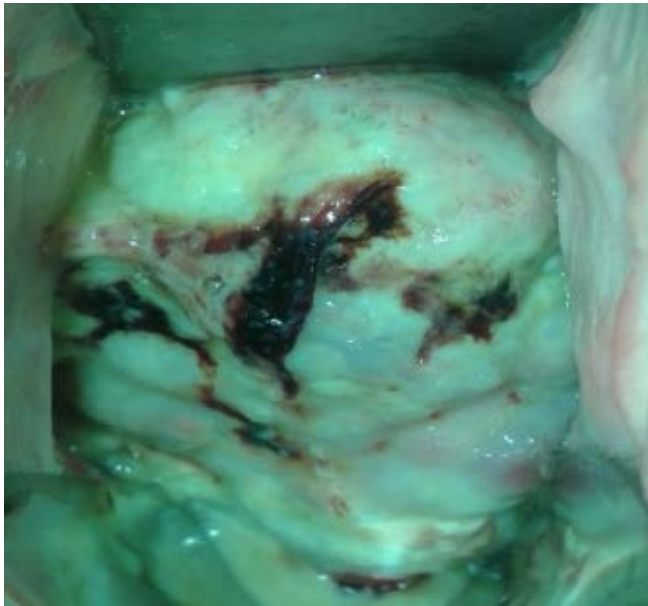
А – перед лечением;



Б – после лечения.

Рисунок 2.8 – пациентка В., 40 лет
МРТ картины малого таза – аксиальный срез

На рисунке 2.9, А представлен визуальный вид опухоли шейки матки этой же пациентки на гинекологическом осмотре при поступлении в онкогинекологическое отделение: имеется экзофитно-эндофитная опухоль шейки матки, диаметром до 4.0~4,5 см, с бугристой, легко кровоточащей поверхностью. На рисунке 2.9, Б представлен вид опухоли шейки матки после 2-х предоперационных циклов регионарной химиоинфузии: экзофитная часть опухоли практически исчезла, шейка матки сформировалась, нет явления кровотечения. При бимануальном осмотре параметральная инфильтрация значительно уменьшилась с сохранением незначительной инфильтрации левого параметрия.



А – до начала лечения;



Б – после 2-х циклов неoadъювантной регионарной химиотерапии.

Рисунок 2.9 – пациентка В., 40 лет. Визуальный вид опухоли шейки матки.

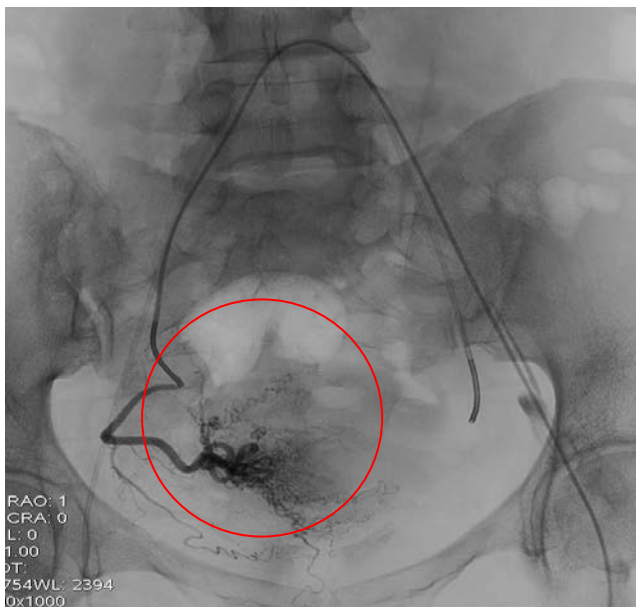
Пациентка в дальнейшем была удачно прооперирована в радикальном объеме, с последующей послеоперационной лучевой терапией.

2.3 Рентгеноэндоваскулярные вмешательства у больных раком шейки матки

Катетеризацию маточных артерий реализовывали в условиях рентгенооперационной, на ангиографическом комплексе Innova-4100 компании GE.

Накануне вечером и утром в день процедуры больным назначали очистительную клизму. Все виды процедур начинали через 0,5-1 ч после премедикации и осуществляли под местной анестезией раствором новокаина или лидокаина 0,5-1,0%.

После катетеризации бедренной артерии по методике Сельдингера в просвет артерии вводят J-образный проводник. После прохождения проводника в аорту иглу удаляют и устанавливают катетер «pigtail» размером 4-5F. Выполняется аортография на уровне почечных артерий для визуализации яичниковых артерий. Аортография дает возможность выяснить строение и место отхождения маточных артерий, сосуды, питающие опухоль и степень васкуляризации. Заменяется катетер другим катетером типа «Hook» или «Roberts» 4-5F и оставляется в маточных артериях для последующей химиоинфузии. Таким же способом катетеризируют контрлатеральную маточную артерию. Химиоинфузия проводилась с помощью Инфузомата фмс «В.Враун» со скоростью 300-500 мл/ч, в течение 4-5 часов. На рисунке 2.10 представлены ангиографические картины катетеризации маточных артерий справа и слева, соответственно, а на рисунке 2.11 – визуальный вид пациентки в операционной после постановки катетеров.



А – справа;



Б – слева.

Рисунок 2.10 – Ангиографическая картина катетеризации маточной артерий.

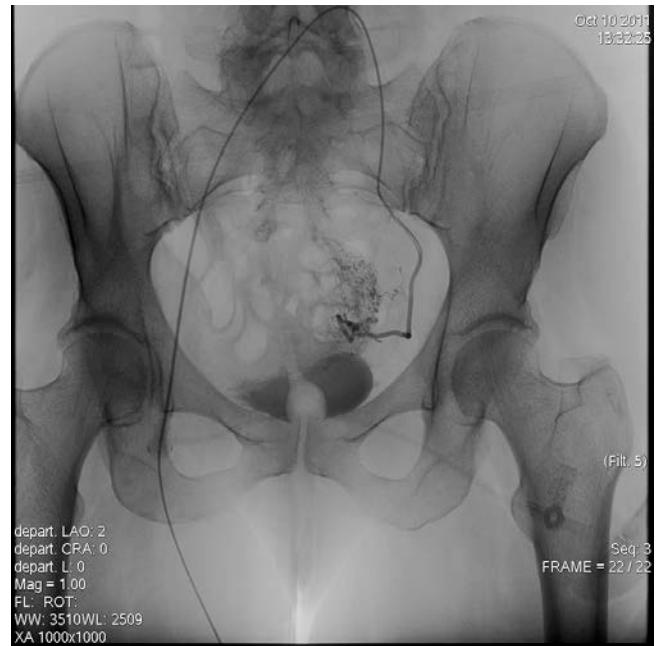


Рисунок 2.11 – Визуальный вид пациентки в операционной после постановки катетеров

При выполнении химиоэмболизации катетеризацию проводят, в основном, с одной, с правой стороны. После выполнения диагностического этапа и катетеризации маточной артерии с одной стороны, в русло артерии вводится смесь химиоэмболизата, состоящая из микросфер типа HepaSphere™ и DC Bead™ с половины необходимого количества химиопрепарата «карбоплатин» до стойкой редукции кровотока. Аналогичная процедура выполняется с противоположной стороны и в маточную артерию вводится химиоэмболизат с оставшейся половиной химиопрепарата. При этом в 22 (39%) случаев использовались микросферы типа DC Bead™, размером 300-500 мкм и 700-900 мкм, а в 34 (61%) случаев использовались микросферы типа HepaSphere™, размером 50-100 мкм в сухом виде (200-400 мкм - в насыщенном состоянии). На рисунке 2.12, А и В представлены ангиографические снимки в разных режимах правой маточной артерии, а на рисунке 2.12, Б и Г – левой маточной артерии: визуализируется патологическая, атипичная сосудистая сеть в области перешейка и шейки матки с обеих сторон.



А – правая маточная артерия



Б – левая маточная артерия

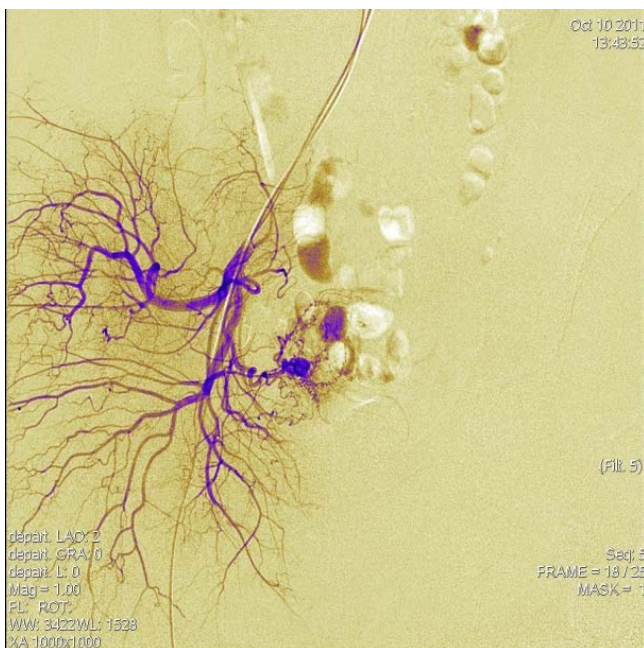
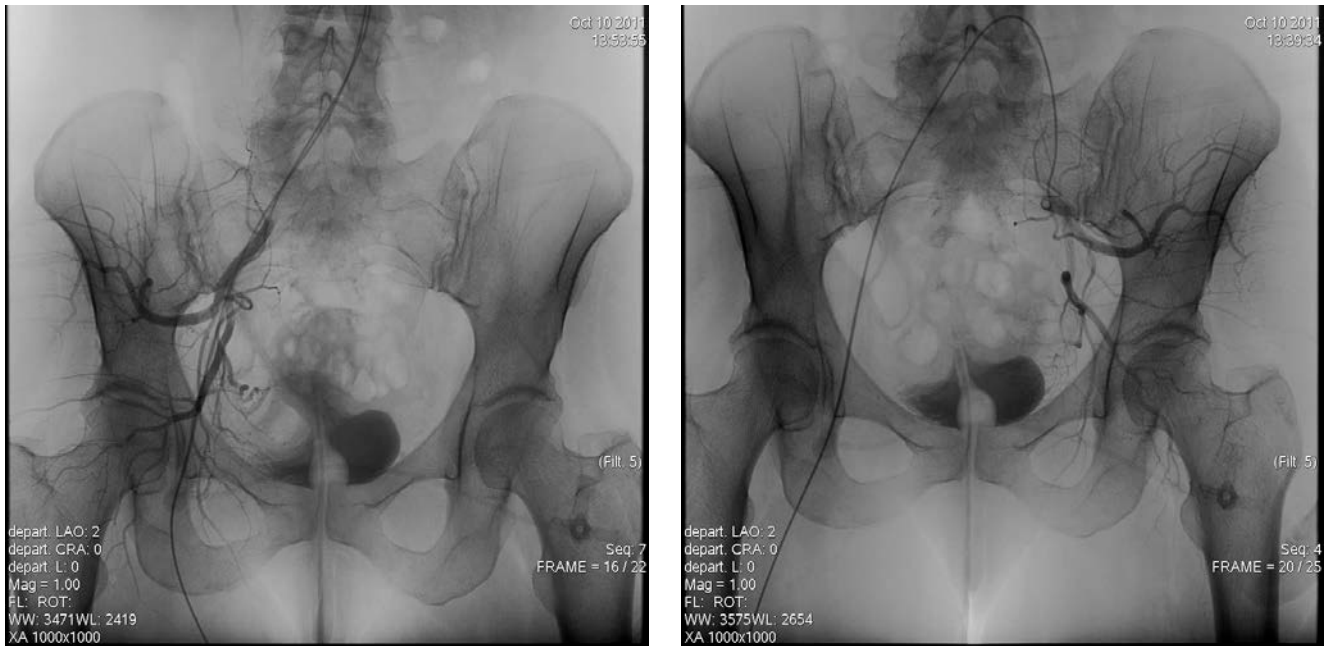
В – правая маточная артерия
в режиме DSAГ – левая маточная артерия
в режиме DSA

Рисунок 2.12 – Ангиографические снимки маточной артерии в разных режимах

На рисунке 2.13 представлены ангиографические картины маточных артерий после химиоэмболизации с помощью микросфер размером 300-500 мкм. Можно наблюдать отсутствие патологических, опухолевых сосудов после эмболизации последних и прекращением кровотока в сосудах.



А – правая маточная артерия

Б – левая маточная артерия

Рисунок 2.13 – Ангиографическая картины маточных артерий после химиоэмболизации с помощью микросфер размером 300-500 мкм

На рисунке 2.14 представлена схематическая картина химиоэмболизации маточных артерий с помощью микросфер при опухоли шейки матки.

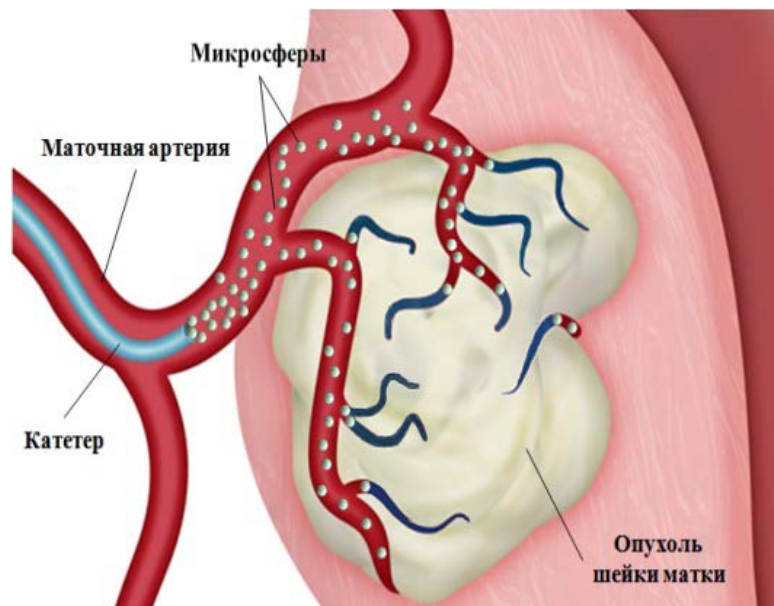


Рисунок 2.14 – Графическое представление химиоэмболизации маточной артерии при опухоли шейки матки

После удаления катетеров накладываются давящие повязки на местах катетеризации и назначается постельный режим до следующего утра. Все больные в послеинфузионный период, в течение 5 дней получали обезболивающую, антиэметическую и антикоагулянтную терапию низкомолекулярными гепаринами «Клекасан-0,4мг п/к» и антибактериальную терапию препаратами широкого спектра «Цефазолин – 1 000×2р/д в/в или в/м.

2.4 Хирургическое лечение больных раком шейки матки

Хирургическое лечение занимает особое место в лечении местно-распространенного рака шейки матки и является частью комбинированного лечения вместе с химиотерапевтической и лучевой терапией. При инвазивном раке шейки матки основным хирургическим вмешательством, соответствующим всем критериям радикальности, является расширенная экстирпация матки по методу Вертгейма или III класса по River (1974) и C1-2 тип по D. Querleu, C.P. Morrow (2008). В отечественной специальной литературе прекрасно описана усовершенствованная операция Вертгейма Я.В. Бохманом в 1989г. в фундаментальном клиническом труде «Руководство по онкогинекологии». Транстуморальное оперирование при раке шейки матки недопустимо: при интраоперационном выявлении отдаленных метастазов, неудалимых или прорастающих, а крупные сосуды метастатически измененных конгломератов поясничных, параметральных лимфоузлов, операция в радикальном объеме теряет смысл [10, 37].

В онкогинекологическом отделении «Городского клинического онкологического диспансера» в период с 2010 г. по 2016 г., больным, которые по данным гинекологического осмотра и МРТ малого таза признаны были операбельными, было произведено 145 хирургических вмешательств. Расширенную экстирпацию матки по методу Вертгейма удалось выполнить 132

больным, при этом в 6-и случаях был сохранен один или два яичника с выполнением их транспозиций. В 13 случаях не удалось выполнить операцию в радикальном объеме: выполнялась простая экстирпация матки с биопсией тазовых лимфоузлов того или иного объема, в связи со значительной инфильтрацией параметриев.

Нужно отметить, что всем больным выполняется сплошная, линейная перитонизация забрюшинных пространств. С целью контроля гемостаза и предупреждения формирования лимфатических кист проводилось активное вакуум-дренирование забрюшинных пространств путем помещения по ходу подвздошных сосудов и в запирающую ямку дренажных трубок, которые выводятся через культю влагалища и контрапертурные отверстия в подвздошных областях. Влагалищные дренажи удалялись на 3-4 сутки, а подвздошные – оставлялись до уменьшения лимфатической жидкости меньше 50 мл. После гинекологического осмотра, в условиях чистой перевязочной, в среднем на 7-10 сутки удалялись подвздошные дренажи. В послеоперационный период все больные в обязательном порядке получали антибактериальную терапию антибиотиками широкого спектра, антикоагуляционную терапию низкомолекулярным гепарином (Клексан – 0,4-0,8 мл п/к). Мочевой катетер оставляли на 7 дней, а в дальнейшем с обязательным контролем остаточной мочи утром, вечером и при необходимости. При выявлении атонии мочевого пузыря проводили лекарственную и физиотерапевтическую стимуляцию.

В послеоперационный период больные с высоким и средним риском метастазирования получили адъювантную терапию в виде дистанционной послеоперационной лучевой терапии и системной химиотерапии по схеме карбоплатин – АУС6 – внутривенно в 1-й день, иринотекан – 200 мг/м² – внутривенно в 1-й день, каждый 21 день. Системную химиотерапию получали пациенты, у которых при гистологическом исследовании послеоперационного материала выявлены метастазы в регионарных лимфоузлах или опухолевые эмболы в сосудах опухоли.

В группе химиоинфузии, в основном получили по одному циклу послеоперационной химиотерапии – 29 (19%), между тем по два цикла – только 13 (8,5%) человек. В группе химиоэмболизации картина сопоставима: по одному циклу получили 11 (20%) пациентов, а по два цикла – 3 (5%) больных. Данные представлены в таблице 2.8.

Таблица 2.8 – Распределение пациентов в соответствии с количеством проведенных послеоперационных циклов химиотерапии

Группа химиоинфузии			Группа химиоэмболизации		
Количество циклов					
1	2	всего пациентов	1	2	всего пациентов
29 (19%)	13 (8,5%)	42 (27,5%)	11 (20%)	3 (5%)	14 (25%)

Послеоперационную дистанционную лучевую терапию получила значительная часть пациентов в обеих группах, учитывая большой объем опухолей, высокую вероятность поражения параметральной клетчатки и регионарных лимфоузлов.

Таким образом, в группе химиоинфузии в послеоперационный период 7 (6,6%) пациентов не нуждались в адъювантной терапии, 68 (64%) пациентов получили только дистанционную лучевую терапию, 1 (1%) больная – только системную химиотерапию и 30 (28%) – системную химиотерапию с дальнейшей послеоперационной лучевой терапией. В группе химиоэмболизации 11 (42%) пациентов получили только дистанционную лучевую терапию, 3 (12%) больных – только системную химиотерапию, а остальные 12 (46%) – системную химиотерапию с дальнейшей послеоперационной лучевой терапией. Данные представлены в таблице 2.9.

Таблица 2.9 – Распределение больных в группах в соответствии с полученным адьювантным лечением

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

2.5 Статистическая обработка данных

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программной системы «STATISTICA for Windows» (v.10.0, statSoft Inc. (США) [9].

Общий массив данных состоит из более 50 показателей, полученных у 209 пациенток 2-х групп: группа химиоинфузии и химиоэмболизации.

Для качественных параметров (стадия заболевания, схемы пред-послеоперационной химиотерапии, тип операции, гистологическое строение, дифференцировка опухоли, характер рецидивов, смертности, метастатические поражения, лечебный патоморфоз и др.) определяли абсолютные значения и процентные доли в соответствующих задачах работы контингентам. Сопоставление их частотных (структурных) характеристик проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера.

Для описания количественных показателей (возраст, количество курсов химиотерапии, размеры опухоли, ее регресс, длительность операции, количество кровопотери и удаленных лимфатических узлов и др.) определяли средние

значения; среднеквадратические отклонения и ошибки; минимум и максимум; медианы и квартили. Их сравнение в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, медианного хи-квадрат и модуля ANOVA [61, 69].

Все различия считались достоверными при доверительной вероятности не менее 95% (уровень значимости $p < 0,05$).

Доверительный интервал для операбельности в выводах рассчитывался на основе углового преобразования Фишера.

Анализ безрецидивной и общей выживаемости пациентов в группах проводили на основе подходов к оценке функции выживания, предложенной Капланом и Мейером [9]. При анализе данных использовались следующие категории выживаемости:

- Безрецидивная выживаемость - рассчитывалась как время, прошедшее от завершения лечения до наступления первого рецидива заболевания.
- Общая выживаемость - определялась как время от начала лечения до смерти от любой причины.

В модуле «Анализ выживаемости» системы Statistica for Windows имеется пять различных (в основном, непараметрических) критериев для цензурированных данных: обобщенный (Геханом) критерий Вилкоксона, F-критерий Кокса, логарифмический ранговый критерий, а также обобщенный Пето (Peto R. и Peto J.) критерий Вилкоксона. Большинство этих критериев приводят соответствующие z-значения (значения стандартного нормального распределения); эти z-значения могут быть использованы для статистической проверки любых различий между группами. Для сравнения групп химиоинфузии и химиоэмболизации использовался многовыборочный критерий, который представляет собой развитие критерия Вилкоксона, обобщенного Геханом, критерия Вилкоксона, обобщенного Пето и логарифмически рангового критерия. Мы сравнивали общую и безрецидивную выживаемость в группах химиоинфузии и химиоэмболизации, в подгруппах: в зависимости от стадии заболевания по FIGO, от объема начальной опухоли и проведенной специальной терапии.

Глава 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБЪЕКТИВНЫХ, ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ, ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как было выше упомянуто, одним из перспективных путей повышения эффективности лечения больных местно-распространенным раком шейки матки является применение рентгеноэндоваскулярных вмешательств (РЭВВ).

В настоящем исследовании основной целью, как было указано выше, является оценка эффективности двух разных методов РЭВВ, обосновать четкие критерии и показания к применению этих методов при комплексном лечении местно-распространенного рака шейки матки.

В данном исследовании приведены результаты проведения 384 РЭВВ у 209 больных раком шейки матки II-IVA стадий как первого этапа комплексного лечения. При этом, в группе химиоинфузии выполнено 295 внутриартериальной химиоинфузий у 153 пациентов, а в другой группе – 89 химиоэмболизаций у 53 пациентов. В основном, пациенты в группах получили по 2 цикла предоперационной химиотерапии: 89% и 64% в группах химиоинфузии и химиоэмболизации соответственно (таблица 3.1 и рисунок 3.1).

Таблица 3.1 – Количество предоперационных циклов химиотерапии в группах

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

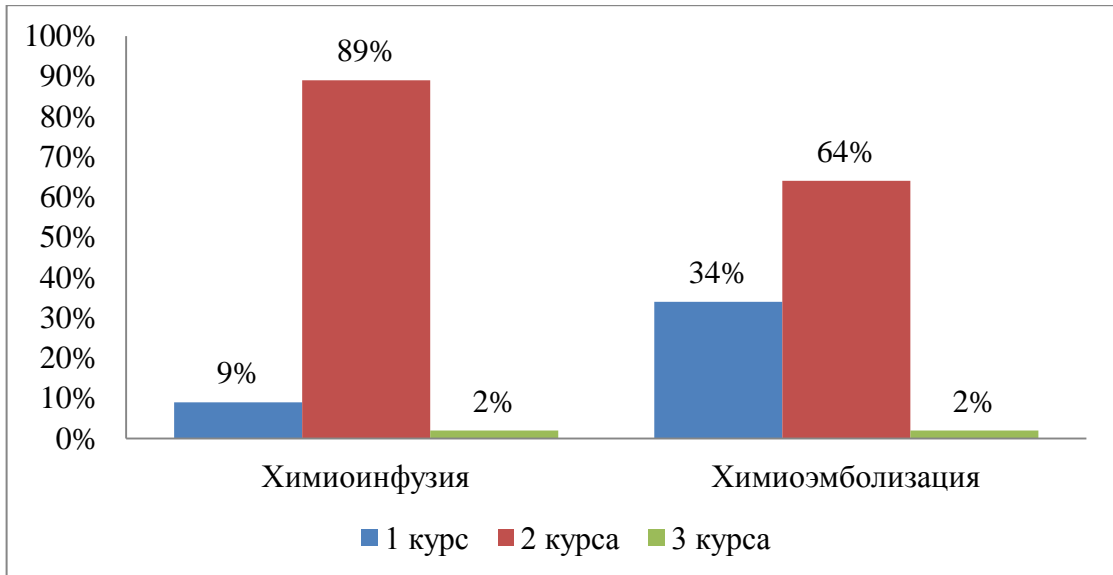


Рисунок 3.1 Количество предоперационных циклов химиотерапии в группах

При выполнении рентгеноэндоваскулярных вмешательств имеет место общая токсичность, связанная с системным проявлением химиопрепаратов и специфичными осложнениями, связанными с выполнением катетеризации, введением контрастных веществ, ишемическим синдромом и другими.

Основными проявлениями общей токсичности в обеих группах были лейкопения и нейтропения, при этом 3-4 степени осложняли 9,4% и 31,4% в группе химиоинфузии, 8,5% и 28% - в группе химиоэмболизации, соответственно. Анемия 3-4 степени выявлена у 7,5% и 6,5% пациентов группах ХИ и ХЭ, соответственно. Следует подчеркнуть достаточно высокий уровень тромбоцитопении 1-2 степени – 88,4%, для устранения которого приходилось выполнять переливание тромбоцитарной взвеси. Вышесказанные токсичные проявления явились основными дозолимитирующими осложнениями. Тошнота и рвота разной степени проявились у всех пациентов, которые купировались антиэметической терапией. У пациентов не было диареи 3-4 степени; между тем диарея 1-2 степени проявилась у 86% пациентов, симптомы которой начинались, в среднем, спустя 5-7 дней после химиотерапии. Анализируя системные осложнения в обеих группах, выявлено, что проведение химиотерапии по схеме иринотекан – 200 мг/м² и карбоплатин – АУС6 является достаточно безопасной и приемлемой комбинацией. Сравнивая токсичные

проявления при разных методах РЭВВ, значимых различий в пользу какого-то метода выявлено не было $p > 0,05$ (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Гематологическая и желудочно-кишечная токсичность химиотерапии

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

Выполнение РЭВВ является относительно безопасным вмешательством. Осложнения, связанные с техникой катетеризации сосудов, такие как: перфорация стенки сосуда, кровотечение и гематома на месте катетеризации, смещение, выпадение или закупорка катетера и другие, встречались не очень часто и легко устранялись консервативным лечением – у 7 пациентов (4,6%) в группе ХИ и 4 (7%) – в группе ХЭ ($p > 0,05$). Одним из самых грозных осложнений является тромбоз и тромбоемболия легочных артерий. В настоящем исследовании, несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию с первого дня катетеризации, у одной больной на следующий день после внутриаартериальной химиоинфузии, произошла тромбоемболия легочной артерии с последующим летальным исходом. Других серьезных и грозных осложнений не было отмечено. Осложнения, связанные с использованием рентгеноконтрастных средств, были отмечены у 3 (2%) и 1 (2%) пациентов в группах ХИ и ХЭ, соответственно

($p > 0,05$). «Ишемический синдром» проявлялся, в основном, в группе химиоэмболизации у 16 (28%) пациентов против 26 (17%) в группе химиоинфузии ($p < 0,05$). Данные представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 Специфические осложнения, связанные с выполнением РЭВВ

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

Следует отметить выраженный гемостатический эффект химиоэмболизации с помощью микросфер. В настоящем исследовании у всех 19 пациентов с влагалищным кровотечением был достигнут стабильный гемостаз (100%) в первые же дни после химиоэмболизации (в среднем к 3-4 дню), что позволило продолжить специальное онкологическое лечение этих больных.

Регресс опухоли оценивался по критериям RECIST 1.1 при помощи УЗИ и МРТ малого таза с контрастированием. Общй, объективный ответ (ПР+ЧР) на неoadьювантную внутриартериальную химиоинфузию (группа химиоинфузии) составил 84,8%, при этом уменьшение размеров опухоли не менее 30% (частичный ответ) отмечено у 74 (70,5%) пациентов, а полный ответ у 15 (14,3%). Неудачи лечения выявлены в 3 (2,8%) случаях, когда выявлен рост опухоли более чем на 20%, на фоне регионарной химиоинфузии. Эти пациенты в дальнейшем получили стандартный курс химиолучевой терапии.

В группе химиоэмболизации объективный ответ отмечен у 44 (79%) больных, при этом частичный ответ (ЧР) выявлен у 37 (66,5%), а полный ответ у 7

(12,5%) пациентов. Прогрессирование отмечено у 4 (7%) пациентов, которые в дальнейшем получили стандартный курс химиолучевой терапии. Данные объективного ответа опухоли по RECIST 1.1 представлены в таблице 3.4 и на рисунке 3.2. Существенных различий в двух группах не было выявлено $p > 0,05$.

Таблица 3.4 Клинический ответ опухоли на предоперационную химиотерапию

Степень регресса опухоли	Группа химиоинфузии			Группа химиоэмболизации		
	II стадия	III-IVa стадии	всего	II стадия	III-IVa стадии	всего
ПР	9 (15%)	6 (14%)	15 (14,3%)	4 (17%)	3 (9%)	7 (12,5%)
ЧР	47 (77%)	27 (62%)	74 (70,5)	15 (62,5%)	22 (69%)	37 (66,5%)
СТ	5 (8%)	8 (18%)	13 (12,4%)	3 (12,5%)	5 (15,6%)	8 (14%)
ПРГ	0	3 (7%)	3 (2,8%)	2 (8%)	2 (6,4%)	4 (7%)
Всего	61	44	105	24	32	56

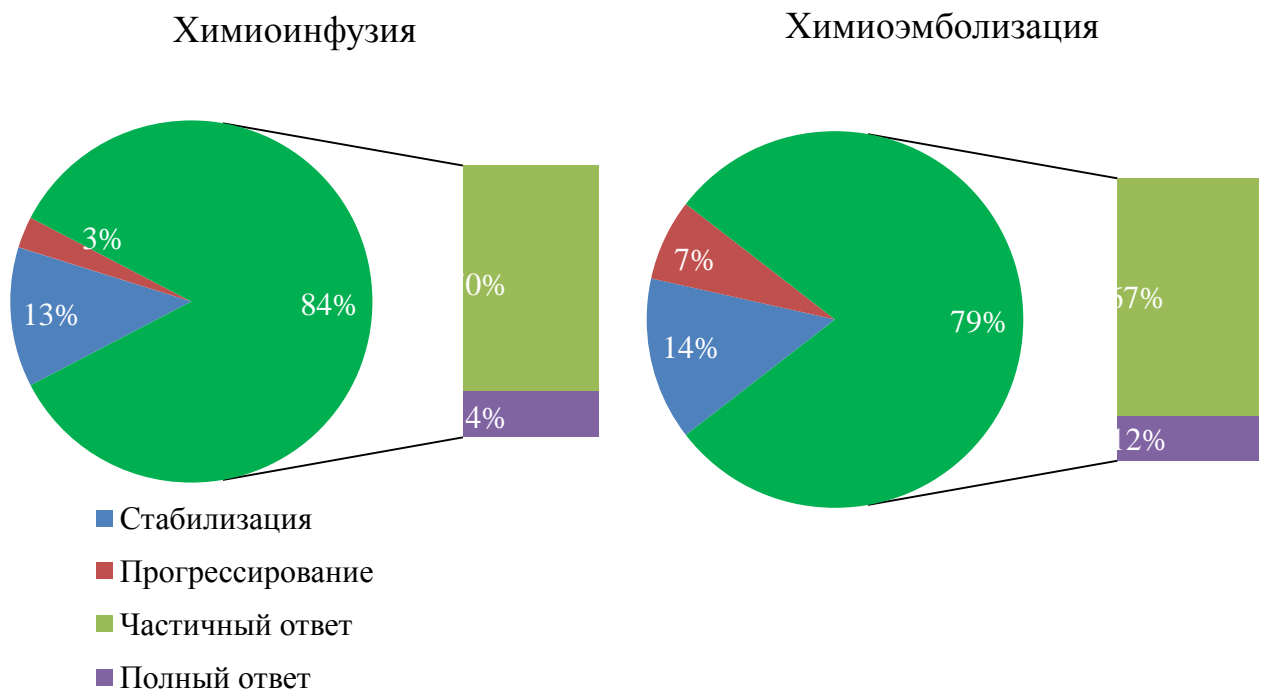


Рисунок 3.2 – Клинический ответ опухоли на предоперационную химиотерапию

Несмотря на выраженный клинический ответ на проведенную предоперационную химиотерапию в обеих группах, в группе химиоинфузии удалось выполнить расширенную пангистерэктомию 106 (69% [95% ДИ 61,5-76,1%]) пациентам, а в группе химиоэмболизации – 26 (46,4% [95% ДИ 33,6-59,6%]) больным (рисунок 3.3). Различие в группах по операбельности оказалось статистически достоверным $p < 0,01$.

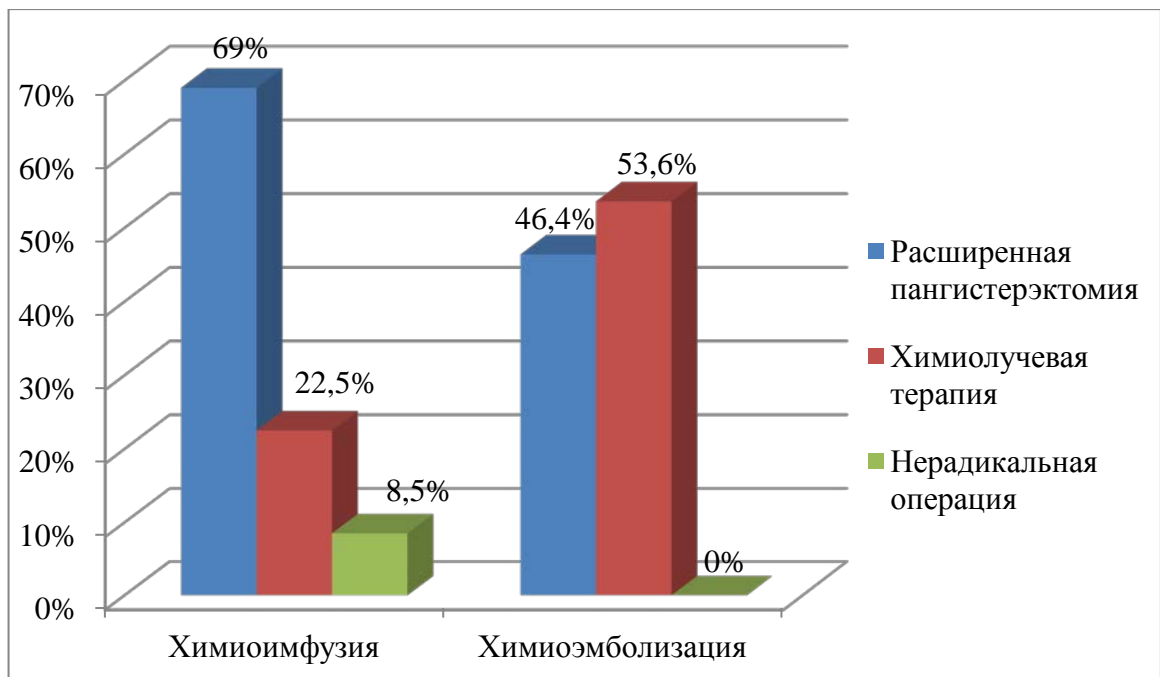


Рисунок 3.3 Распределение пациентов в соответствии с проведенным специальным лечением

В группе химиоинфузии при II стадии удалось выполнить расширенную пангистерэктомию 64 (76%) пациентам, 3 (4%) - только пангистерэктомию с биопсией лимфоузлов, а 17 (20%) больных признаны неоперабельными и получили радикальный курс химиолучевой терапии (ХЛТ). При III стадии – удалось выполнить расширенную пангистерэктомию только 41 (62%) пациенту, при этом в нерадикальном объеме прооперировано значительно больше пациентов 9 (14%), ХЛТ получили 16 (24%) больных. Из 3-х пациентов IVa стадии удалось выполнить расширенную пангистерэктомию только у 1 (33,3%) больной. Данные представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 Распределение пациентов в группе химиоинфузии в соответствии с проведенным специальным лечением

Проведенное специальное основное лечение	Стадия по FIGO			
	II	III	IVa	всего n/%
Расширенная пангистерэктомия	64 (76%)	41 (62%)	1 (33,3%)	106 (69%)
Нерадикальная операция	3 (4%)	9 (14%)	1 (33,3%)	13 (8,5%)
Химиолучевая терапия	17 (20%)	16 (24%)	1 (33,3%)	34 (22,5%)

В группе химиоэмболизации при II стадии расширенную пангистерэктомию удалось выполнить у 13 (54%) больных, остальные 11 (46%) пациентов получили химиолучевую терапию (ХЛТ). При III стадии была выполнена радикальная операция только 12 (39%) пациентов, остальным 19 (61%) пациентам провели ХЛТ. Подробные данные выполненных специальных лечений в группе химиоэмболизации представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6 Распределение пациентов в группе химиоэмболизации в соответствии с проведенным специальным лечением

Выполненное специальное лечение	Стадия по FIGO			
	II	III	IVa	Всего n/%
Радикальная операция	13 (54%)	12 (39%)	1	26 (46,4%)
Нерадикальная операция	0	0	0	0
ХЛТ	11 (46%)	19 (61%)	0	30 (53,6%)

Продолжительность радикально выполненной операции Вертгейма составила 170 ± 5 минут и 166 ± 8 минут в группах химиоинфузии и химиоэмболизации, соответственно. Объем кровопотери составил 574 мл и 633 мл в группе химиоинфузии и химиоэмболизации. Среднее количество удаленных

тазовых лимфатических узлов во время операции составило 19,9 и 19,6. Данные результатов оперативных вмешательств представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7 Результаты оперативных вмешательств

$p > 0,05$	Химиоинфузия	Химиоэмболизация
Длительность операции	170±5 мин.	166±8 мин.
Кровопотеря	574 мл	633 мл
n удаленных л/узлов	19,9	19,6
Продолжительность госпитализации	21±1,9 дней	20±1,5 дней

Ранние послеоперационные осложнения представлены в таблице 3.7. Атония мочевого пузыря, проявляющаяся в послеоперационный период и нуждающаяся в лекарственной и физиотерапевтической стимуляции, диагностирована у 33 (31%) и 10 (38,5%) пациентов группы химиоинфузии и химиоэмболизации, соответственно. Длительная атония мочевого пузыря приводила к увеличению продолжительности госпитализации и тем самым отсрочивала начало адъювантной терапии этих больных. Практически все пациенты выписывались с восстановленной функцией мочевого пузыря. Длительная лимфорей и лимфокисты (в течение госпитализации) выявлены у 10 (9%) и 3 (11,5%) больных в группах химиоинфузии и химиоэмболизации, соответственно, которые устранялись хирургическими и консервативными методами. Остальные послеоперационные осложнения отмечались в небольшом количестве и благополучно устранялись. По вышеупомянутым характеристикам выполненных операций и послеоперационным осложнениям различий между группами не было выявлено $p > 0,05$. Подробные данные представлены в таблице 3.8.

Таблица 3.8 Послеоперационные осложнения

$p > 0,05$	Химиоинфузия n/%	Химиоэмболизация n/%
Атония мочевого пузыря	33 (31%)	10 (38,5%)
Длительная лимфоррея и лимфокисты	10 (9%)	3 (11,5%)
Гематома и расхождение п/опер швов	3 (3%)	1 (3,8%)
Прикультевая гематома	6 (5,6%)	2 (7,7%)
Некроз и нагноение культи влагалища	2 (1,6%)	1 (3,8%)
Без осложнений	65 (61%)	13 (50%)

Обращает на себя внимание число пациентов с выявленными метастатически измененными регионарными лимфоузлами в группах в целом и распределение их по стадиям в самих группах; итак, в группе химиоинфузии метастазы в тазовых лимфоузлах выявлены у 36 (30,2%) пациентов, при этом при II стадии у 16 (24%) пациентов, при III-IVa стадии – у 20 (38%). Полученные результаты существенно меньше, чем у изначально прооперированных больных (до 60%), приведенных в мировой литературе [76, 109, 192, 201].

В группе химиоэмболизации метастатически измененные тазовые лимфоузлы выявлены у 11 (42%) пациентов, при этом у пациентов со II стадией с метастатически измененными л/узлами получено у 5 (38,5%), а при III-IVa стадии – у 6 (46%) больных. Примечательно то, что при анализе этих результатов выявлено, что в группе химиоинфузии выявлено достоверно меньше количество пациентов с метастатически измененными регионарными лимфоузлами, чем в группе химиоэмболизации $p < 0,05$. Это обстоятельство может послужить серьезным аргументом, влияющим на местный контроль, отдаленное метастазирование и, в целом, быть решающим фактором прогноза жизни у этих больных (таблица 3.9).

Таблица 3.9 Расположение метастатически измененных лимфоузлов по стадиям

Стадии по FIGO	Химиоинфузия	Химиоэмболизация
II ст.	16 (24%)	5 (38,5%)
III-IVa ст.	20 (38%)	6 (46%)
Всего	36 (30,2%)	11 (42%)

Как известно, степень морфологического регресса опухоли является важнейшим критерием непосредственной оценки эффективности неoadъювантного лечения, в том числе и предоперационной химиотерапии.

Лечебный патоморфоз операционного материала изучен у 93 (78%) прооперированных больных в группе химиоинфузии и у 23 (88,5%) - в группе химиоэмболизации. В обеих группах был выявлен достаточно выраженный лечебный патоморфоз опухолевой ткани. Подробные данные про опухолевый патоморфоз операционного материала в группах представлены в таблице 3.10 и рисунке 3.4. Как можно заметить, в группе химиоинфузии оптимальные проявления морфологического регресса выявлены у 34 (36,5%) пациентов: полный и выраженный патоморфоз выявлен в 14 (15%) случаях, умеренный патоморфоз – у 20 (21,5%) пациентов. Незначительные проявления морфологического регресса опухоли выявлены у 54 (58%), а в 5-и (5,5%) случаях – без признаков лечебного патоморфоза.

В группе химиоэмболизации значимые проявления морфологического регресса выявлены у 11 (48%) пациентов: полный и выраженный патоморфоз выявлен в 3 (13%) случаях, умеренный патоморфоз - у 8 (35%) пациентов. Незначительные проявления морфологического регресса выявлены у 12 (52%) пациентов. Больных с отсутствием лечебного патоморфоза в опухолевой ткани не выявлено. Можно заметить, что в группе химиоэмболизации оптимальный лечебный патоморфоз обнаружен у значительно большего количества пациентов, чем в группе химиоинфузии, что говорит о выраженном локальном циторедуктивном эффекте при химиоэмболизации. Можно предположить, что

высокий циторедуктивный эффект достигается суммированием противоопухолевого воздействия химиопрепаратов и сильного некрозирующего агента как ишемия или прекращение кровотока в опухолевой ткани. Хотя, в связи с недостаточностью данных, различия между группами оказались статистически недостоверными ($p > 0,05$).

Таблица 3.10 Лечебный патоморфоз опухоли в группах

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

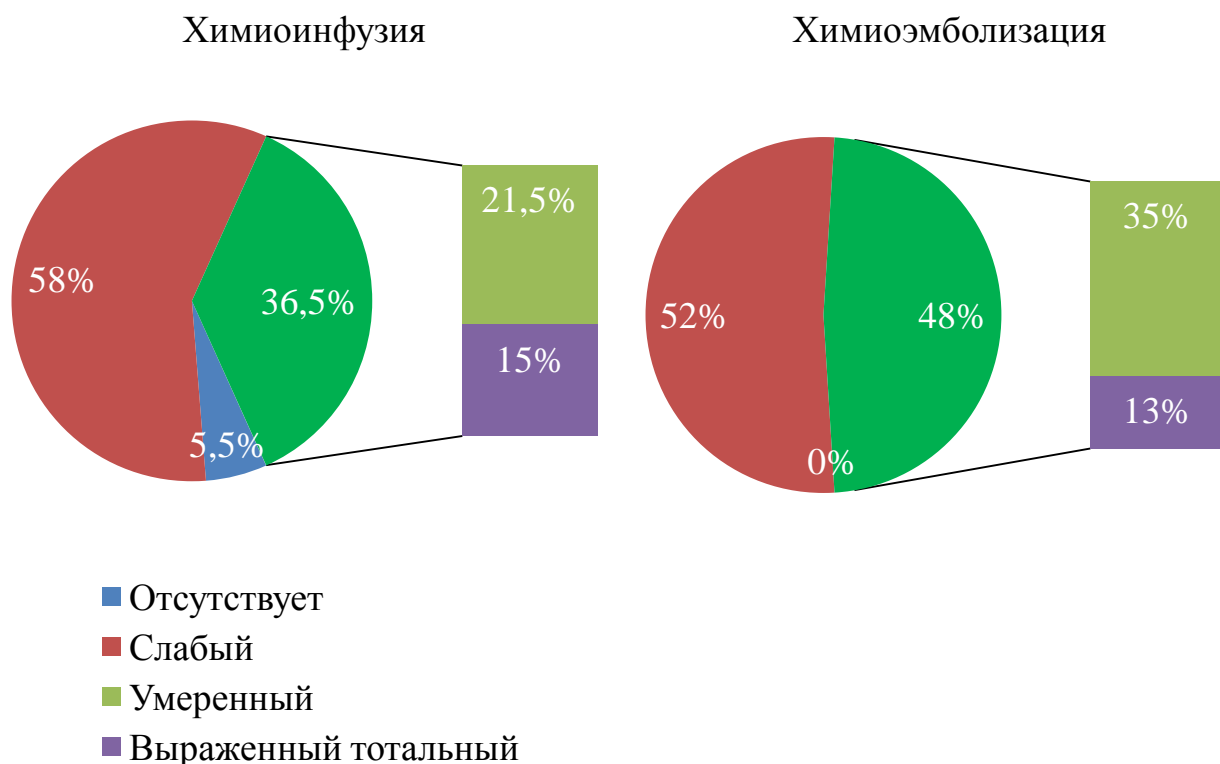


Рисунок 3.4 Лечебный патоморфоз опухоли в группах

Как мы знаем, больные раком шейки матки, по сравнению с другими локализациями злокачественных новообразований, имеют одни из наиболее

низких характеристик качества жизни [108]. Учитывая молодой возраст пациентов раком шейки матки, большая часть которых в возрасте до 45 лет, остро стоит вопрос о сохранении гормональной и/или фертильной функции яичников. У молодых женщин раком шейки матки, в возрасте до 45 лет, особенно с плоскоклеточным гистотипом, при хирургическом лечении можно выполнить транспозицию яичников выше зоны облучения (выше уровня 2-го поясничного позвонка) и тем самым сохранить гормональную функцию яичников.

В нашем исследовании в удаленных придатках матки метастатических поражений не было выявлено. У 6 молодых пациентов, у которых придатки визуально не были изменены, выполнена транспозиция яичников за пределами малого таза и зоны облучения для сохранения гормональной функции последних. Мы придерживаемся той точки зрения, что при местно-распространенном раке шейки матки более активно можно применять транспозицию яичников, тем самым повышая качество жизни этих больных.

В послеоперационном периоде больные с высоким и средним риском метастазирования получили адъювантную терапию в виде дистанционной послеоперационной лучевой терапии и системной химиотерапии по той же схеме. Системную химиотерапию получили пациенты, у которых выявлены метастазы в регионарных лимфоузлах или опухолевые эмболы в лимфатических и кровеносных сосудах опухоли. Послеоперационную дистанционную лучевую терапию получили значительная часть пациентов в обеих группах, в связи с повышенным риском местного рецидивирования. Подробные данные о выполненном послеоперационном лечении прооперированных больных представлены в Главе II в таблице 2.8. В графическом виде данные представлены на рисунке 3.5.

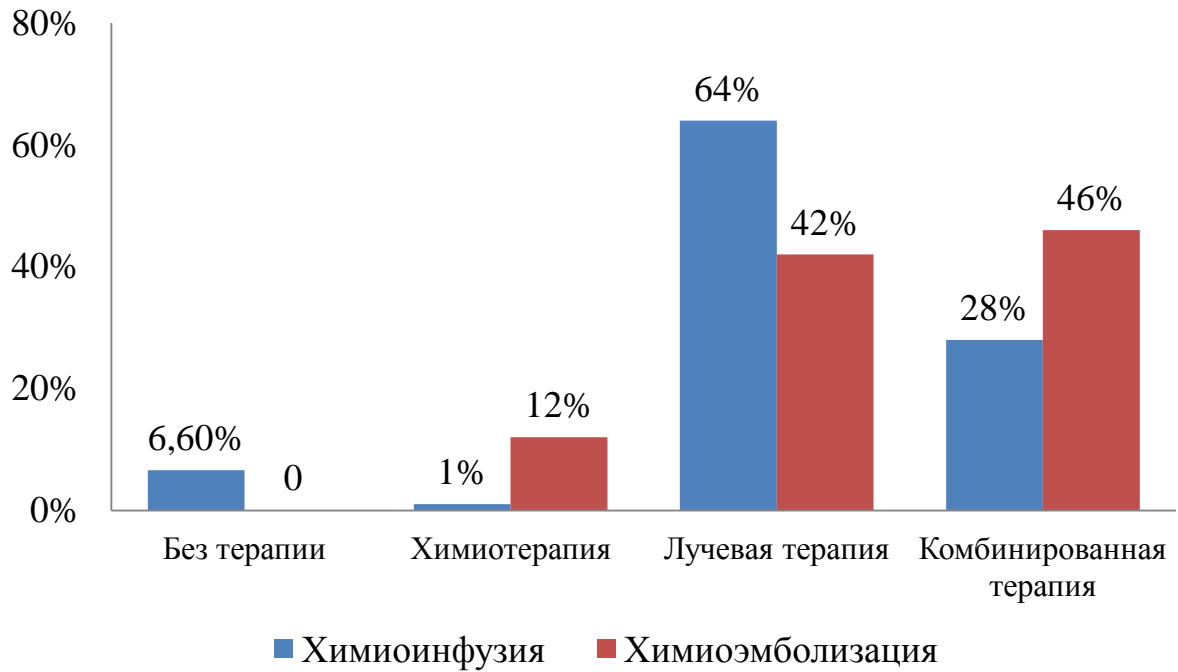


Рисунок 3.5 Распределение пациентов в соответствии с проведенным адъювантным лечением

Таким образом, можно заметить, что в группе химиоэмболизации большее число пациентов получило послеоперационную системную химиотерапию, чем в группе химиоинфузии: 58% больных против 29%, соответственно. Это связано было с тем фактом, что в группе химиоэмболизации обнаружили большее число пациентов с регионарными метастазами. В обеих группах основная часть пациентов получили дистанционную лучевую терапию: 88% - в группе химиоэмболизации и 92% – в группе химиоинфузии.

Проанализированы общая и безрецидивная выживаемость больных в обеих группах. В группе химиоинфузии 1, 3 и 5-летняя общая выживаемость составила 93% , 66,4% и 64%, соответственно. При этом прогноз жизни при III-IVa стадии значительно отличается от прогноза жизни при II стадии (5-летняя выживаемость – 41,5% против 83,6%, соответственно). Одно-, трех- и пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 88%; 65% и 61,3%, соответственно. При III-IVa стадии 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 40,5% против 78% при

II стадии. Медиана выживаемости в группе еще не достигнута. Данные представлены в таблице 3.11 и на рисунках 3.6, 3.7.

В группе химиоэмболизации 1, 3 и 5-летняя общая выживаемость составила 80,4% , 58% и 43%, соответственно. При этом прогноз жизни при III-IVa стадии значительно отличается от прогноза жизни при II стадии (5-летняя выживаемость – 21,4% против 62,4%, соответственно). Одно-, трех- и пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 73,3% , 54,6% и 42%, соответственно. При III-IVa стадии 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 20% против 57,5% при II стадии. Медиана общей выживаемости составила 54 месяца, а время до прогрессирования составило 47 месяцев. Данные представлены в таблице 3.11 и рисунках 3.6, 3.7.

Таблица 3.11 Общая и безрецидивная выживаемость пациентов в группах

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

Анализируя полученные данные, выявлено, что общая и безрецидивная выживаемость статистически достоверно лучше в группе химиоинфузии, по сравнению с группой химиоэмболизации $p < 0,04$.

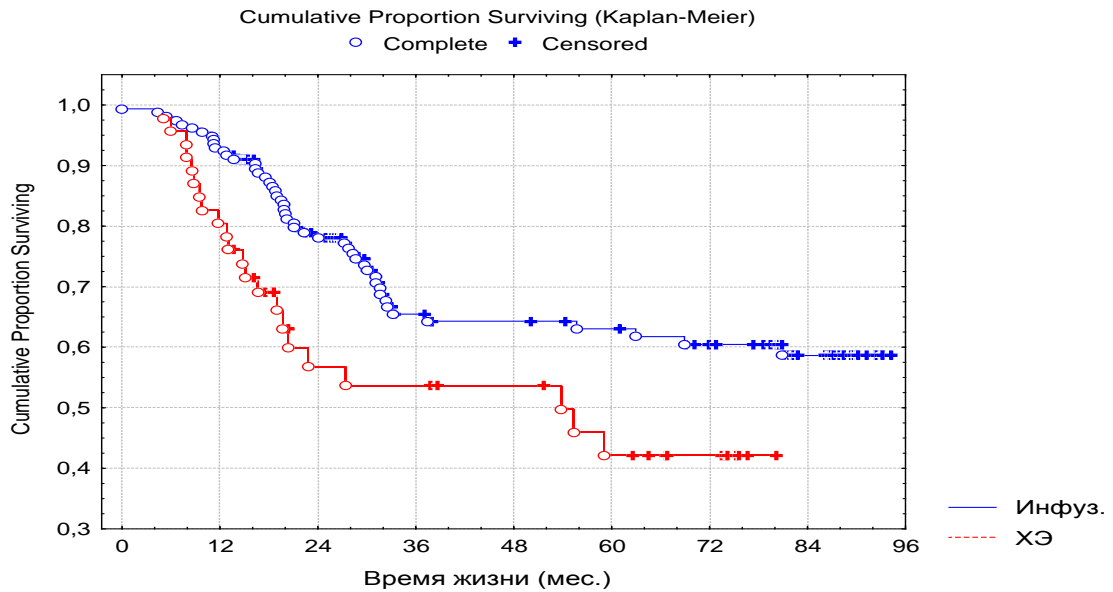


Рисунок 3.6 Общая выживаемость пациентов в группах
(кривые Каплана – Мейера).

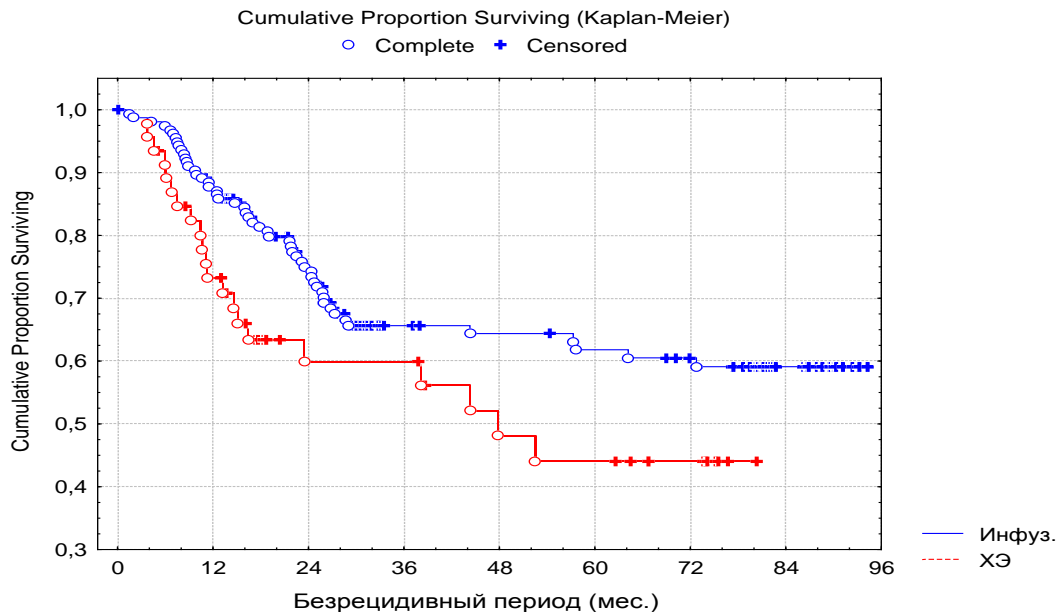


Рисунок 3.7 Безрецидивная выживаемость пациентов в группах
(кривые Каплана – Мейера)

Подгрупповой анализ общей и безрецидивной выживаемости, в зависимости от стадии, показал, что статистически значимые различия между группами имеются только при III-IVa стадиях ($p < 0,01$): 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составила 41,5% и 40,5% против 21,4% и 20%. Между тем, при II стадии значимых различий между группами не выявлено

$p > 0,05$: 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составила 83,6% и 78% против 62,4% и 57%. Данные представлены в таблице 3.11 и рисунках 3.8, 3.9 .

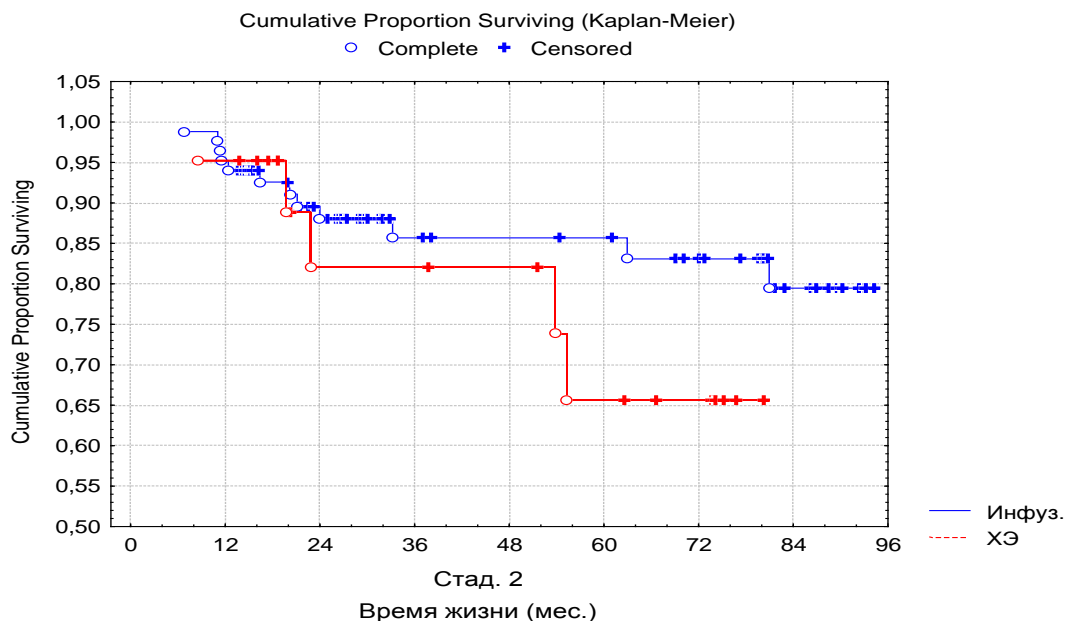


Рисунок 3.8 Общая выживаемость пациентов в группах при II стадии (кривые Каплана – Мейера)

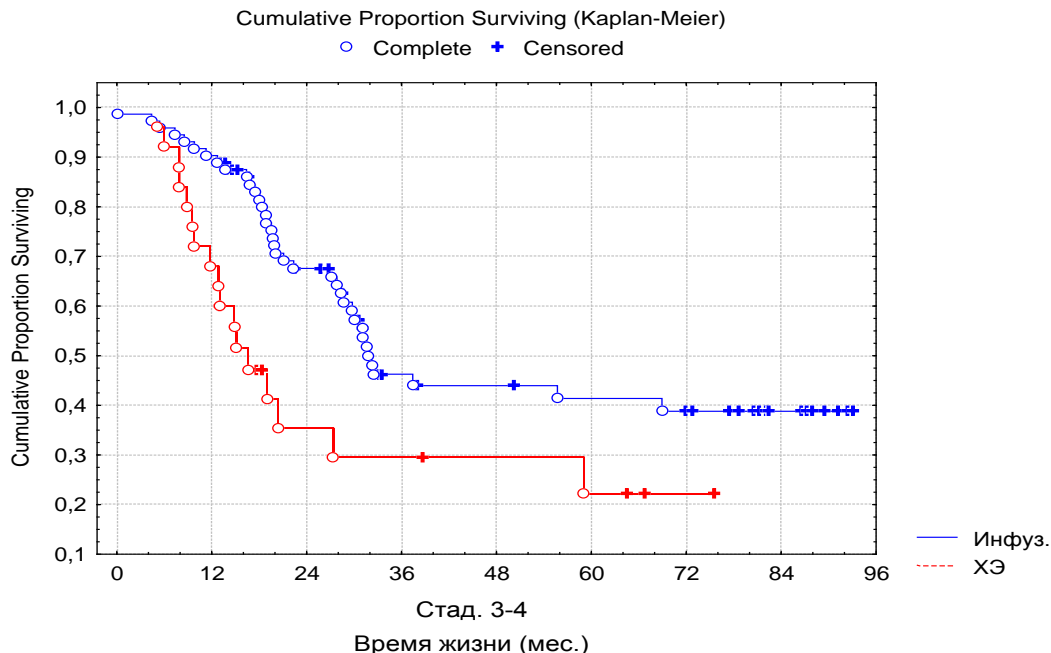


Рисунок 3.9 Общая выживаемость пациентов в группах при III-IVa стадиях (кривые Каплана – Мейера)

Как было отмечено выше, многие авторы (Angioli R. et al., 2014; Robova H. et al., 2010; Sun H. et al. 2013; Ye Q. et al. 2013) объем начальной опухоли

отмечают как один из факторов, влияющих на прогноз лечения [73, 181, 202, 220]. В настоящем исследовании также выявлена четкая взаимосвязь между размером опухоли и выживаемостью в группе химиоинфузии ($p < 0,04$): 5-летняя общая выживаемость в малых ($< 80 \text{ см}^3$) и больших ($\geq 80 \text{ см}^3$) объемах опухоли составила 74,6% против 61,4%, соответственно. Данные представлены в таблице 3.12 и рисунке 3.10.

Таблица 3.12 Общая 5-летняя выживаемость в зависимости от объема опухоли

Объем опухоли	Группы	
	химиоинфузия	химиоэмболизация
Малый объем $< 80 \text{ см}^3$	74,6%	46,8%
Большой объем $\geq 80 \text{ см}^3$	61,4%	31,4%

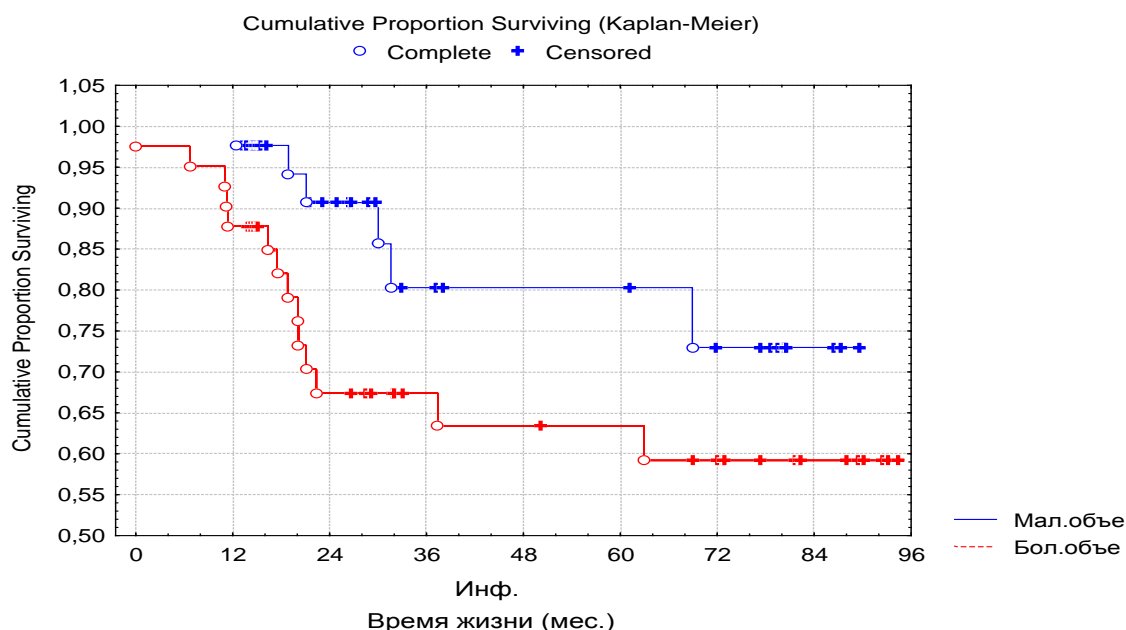


Рисунок 3.10 Общая выживаемость пациентов в группе химиоинфузии в зависимости от начального объема опухоли (кривые Каплана – Мейера)

В группе химиоэмболизации такой зависимости не было выявлено ($p > 0,05$): 5-летняя общая выживаемость в малых ($< 80 \text{ см}^3$) и больших ($\geq 80 \text{ см}^3$) объемах опухоли составила 46,8% против 31,4%, соответственно. Данные представлены в таблице 3.12 и рисунке 3.11.

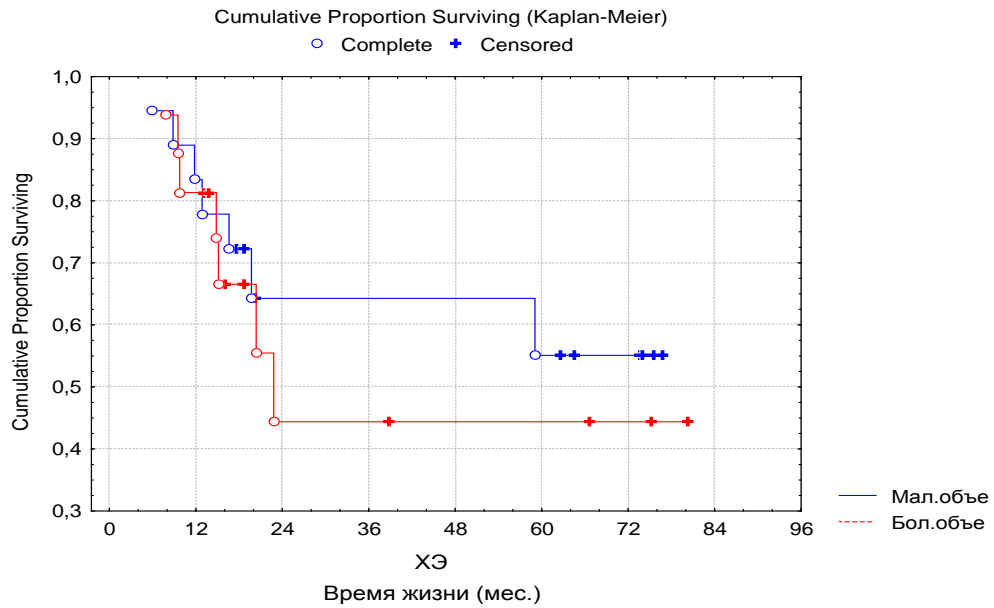


Рисунок 3.11 Общая выживаемость пациентов в группе химиоэмболизации в зависимости от начального объема опухоли (кривые Каплана – Мейера)

На рисунке 3.12 кривые выживаемости Каплана-Мейера наглядно показывают, что при малых опухолях ($<80 \text{ см}^3$) прогноз лечения статистически лучше у пациентов в группе химиоинфузии ($p < 0,01$): 5-летняя выживаемость составила 91% против 84%, соответственно.

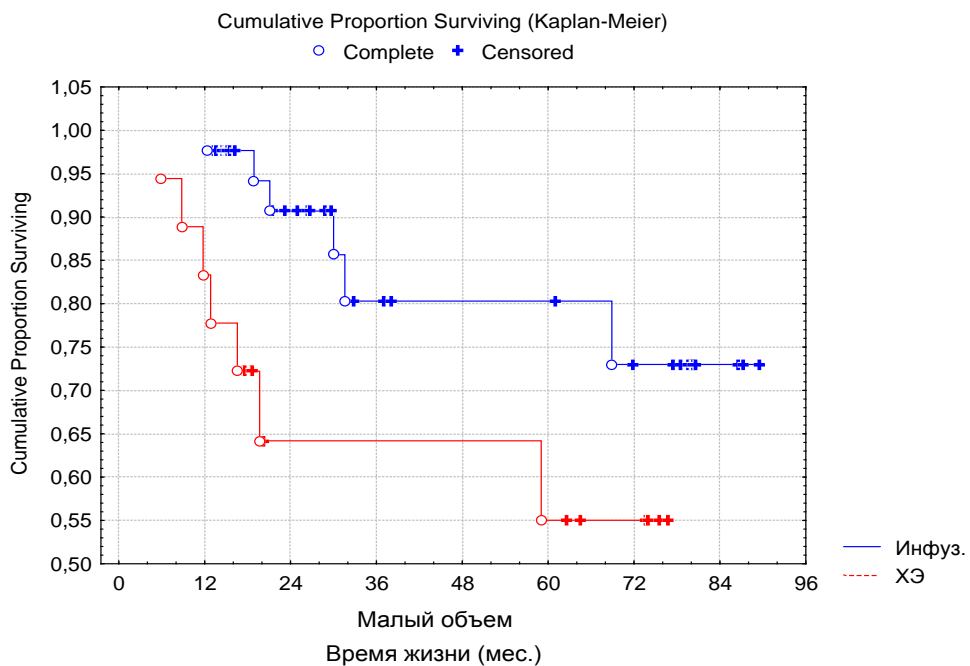


Рисунок 3.12 Общая выживаемость пациентов в группах при малых начальных опухолях (кривые Каплана – Мейера)

Между тем, при больших опухолях ($\geq 80 \text{ см}^3$), несмотря на более хорошие показатели выживаемости в группе химиоинфузии, статистически значимых различий между двумя группами не было выявлено ($p \sim 0.22$): 5-летняя выживаемость составила 61,4% против 31,4%, соответственно. Кривые выживаемости Каплана-Мейера представлены на рисунке 3.13.

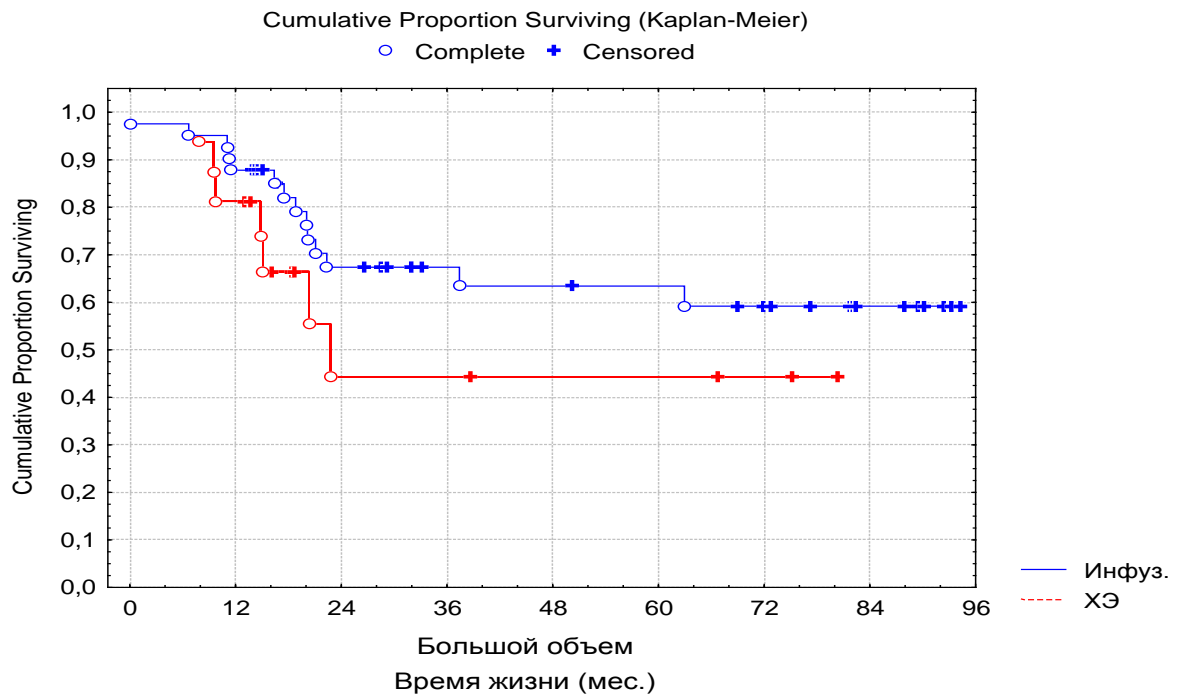


Рисунок 3.13 Общая выживаемость пациентов в группах при больших начальных опухолях (кривые Каплана – Мейера)

Как выше было показано, при III-IVa стадиях рака шейки матки в группе химиоинфузии статистически достоверно выше показатели выживаемости больных, а при II стадии значимого различия не было выявлено. В связи с этим, для определения тактики лечения пациентов раком шейки матки II стадии были проанализированы показатели выживаемости пациентов с малыми и большими опухолями в подгруппе пациентов при II стадии. Пятилетняя общая выживаемость в малых объемах составила 91% и 84% в группах химиоинфузии и химиоэмболизации, соответственно. При больших объемах опухоли: 73% и 75% в группах химиоинфузии и химиоэмболизации, соответственно. Данные представлены в таблице 3.13.

Таблица 3.13 Общая 5-летняя выживаемость в зависимости от объема опухоли при II стадии рака шейки матки

Объем начальной опухоли	Химиоинфузия	Химиоэмболизация	p
Малый объем $<80 \text{ см}^3$	91%	84%	$p>0,05$
Большой объем $\geq 80 \text{ см}^3$	73%	75%	$p>0,05$

На рисунках 3.14, 3.15 представлены кривые выживаемости Каплана-Мейера пациентов раком шейки матки при II стадии с малыми и большими опухолями, соответственно. При статистическом анализе данных значимых различий между группами не было выявлено $p>0,05$.

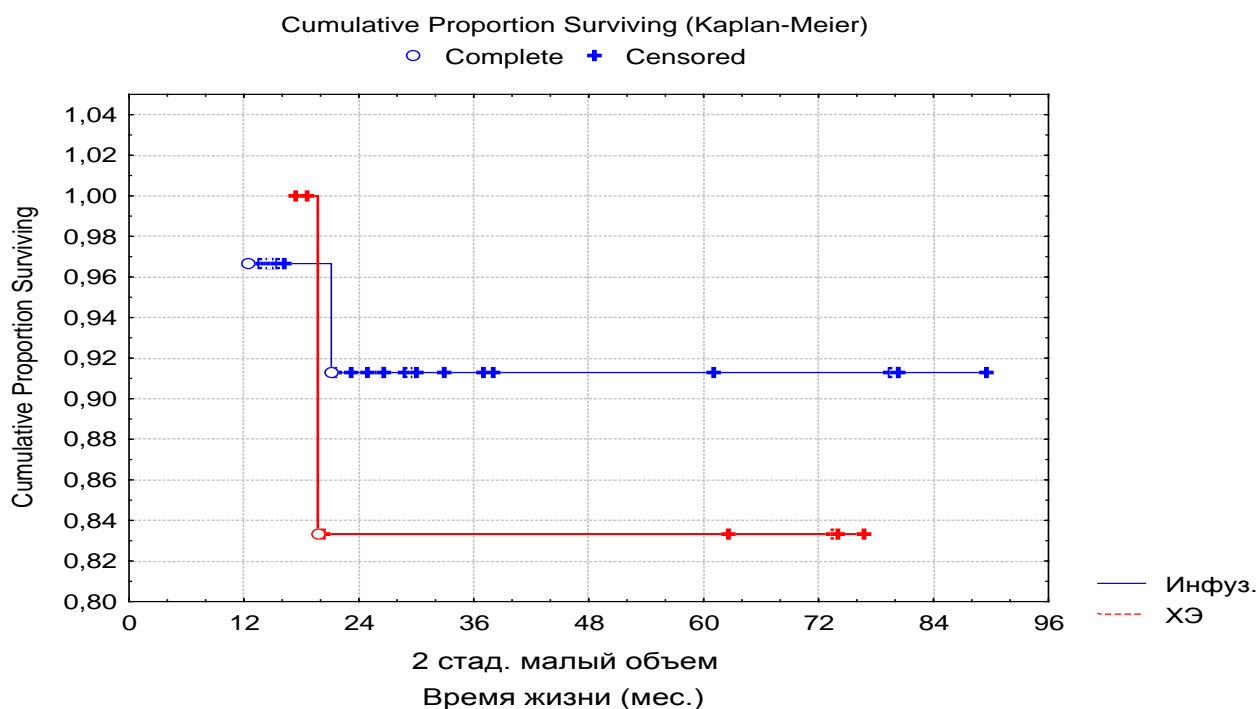


Рисунок 3.14 Общая выживаемость пациентов в группах при малых начальных опухолях II стадии РШМ (кривые Каплана – Мейера)

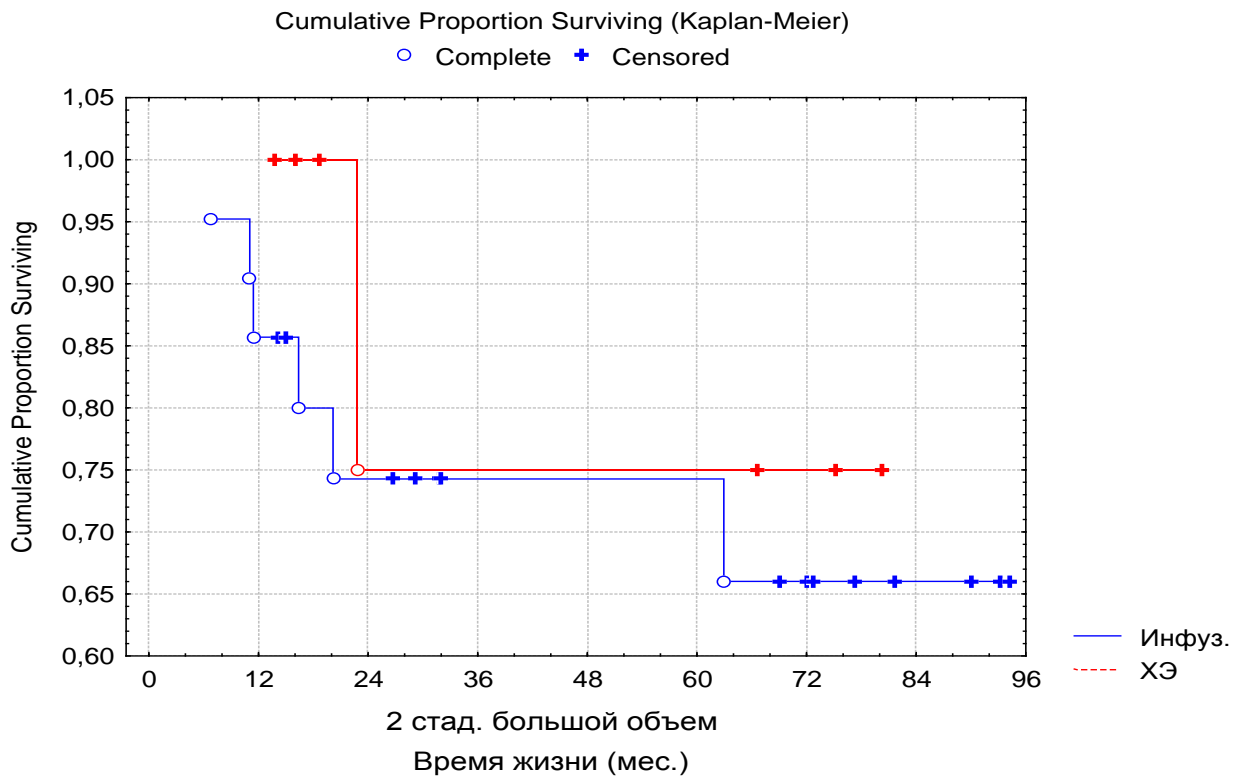


Рисунок 3.15 Общая выживаемость пациентов в группах при больших начальных опухолях II стадии РШМ (кривые Каплана – Мейера)

Полученные данные дают основание сделать вывод, что применение химиоэмболизации при комплексном лечении МР-РШМ, не имеет существенных преимуществ в прогнозе лечения больных, по сравнению с химиоинфузией.

Проанализирована выживаемость больных в зависимости от проведенного специфического лечения. Как было выше показано, в группе химиоинфузии 106 (69%) больных удалось выполнить расширенную пангистерэктомию, 13 (8,5%) пациентам выполнена только пангистерэктомия с биопсией регионарных лимфоузлов, а 34 (22,5%) пациентам – химиолучевая терапия, в связи с отсутствием условий для проведения хирургического лечения. Больные, которым удалось выполнить расширенную пангистерэктомию, имели лучший прогноз: 5-летняя выживаемость составила 72,5%, а при II стадии – 86,7% ($p < 0,01$). У пациентов, которые получили химиолучевую терапию или были прооперированы нерадикально, прогноз оказался значительно хуже: 5-летняя общая выживаемость составила 30,2% и 26,1%, соответственно. Статистически

значимых различий между последними группами не выявлено ($p>0,05$), что говорит об отсутствии положительной эффективности циторедуктивных операций при местно-распространенном РШМ. Данные представлены в таблице 3.14 и рисунке 3.16.

Таблица 3.14 Пятилетняя общая выживаемость пациентов в соответствии с проведенной специальной терапией

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

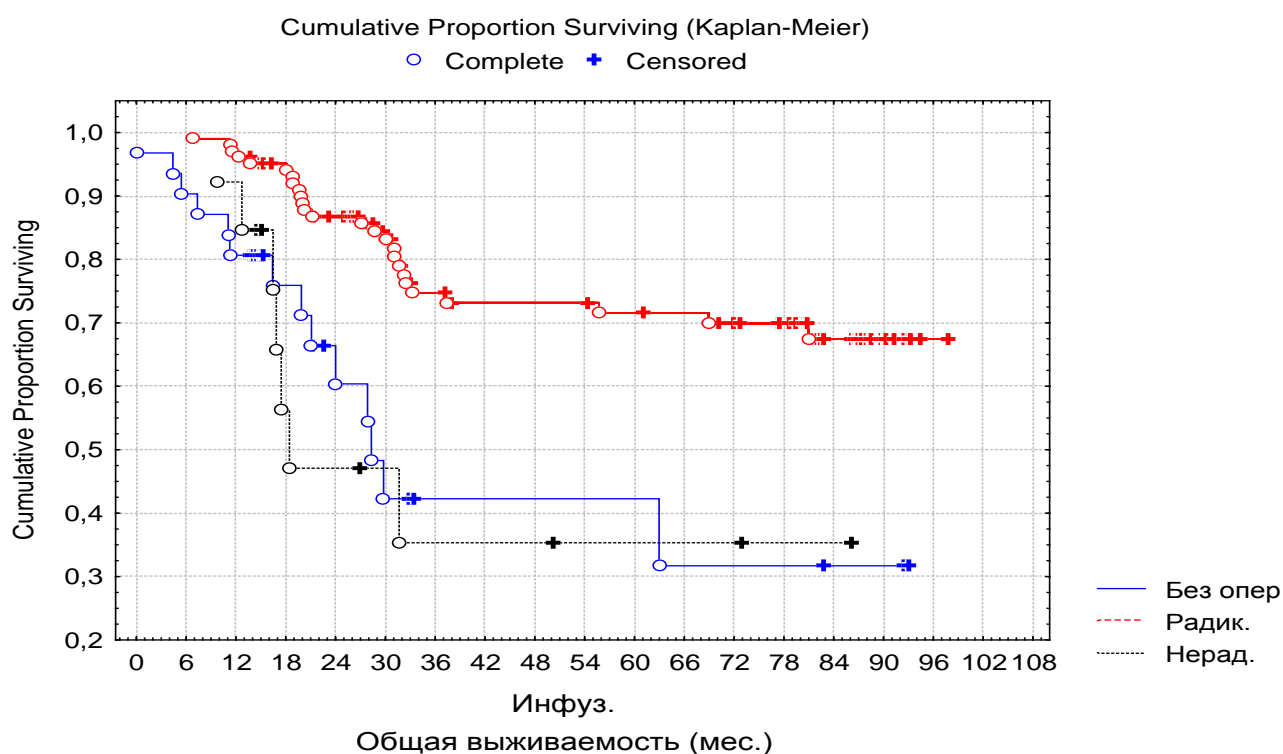


Рисунок 3.16 Общая выживаемость пациентов в группе химиоинфузии в соответствии с проведенной специальной терапией

Подобная ситуация наблюдается и в группе химиоэмболизации: пациенты, которым после неoadьювантной химиотерапии удалось выполнить расширенную пангистерэктомию, имели лучший прогноз, по сравнению с пациентами, которые недостаточно ответили на неoadьювантную химиотерапию и в дальнейшем получили химиолучевую терапию ($p < 0,001$). Данные представлены на таблице 3.14 и рисунке 3.17.

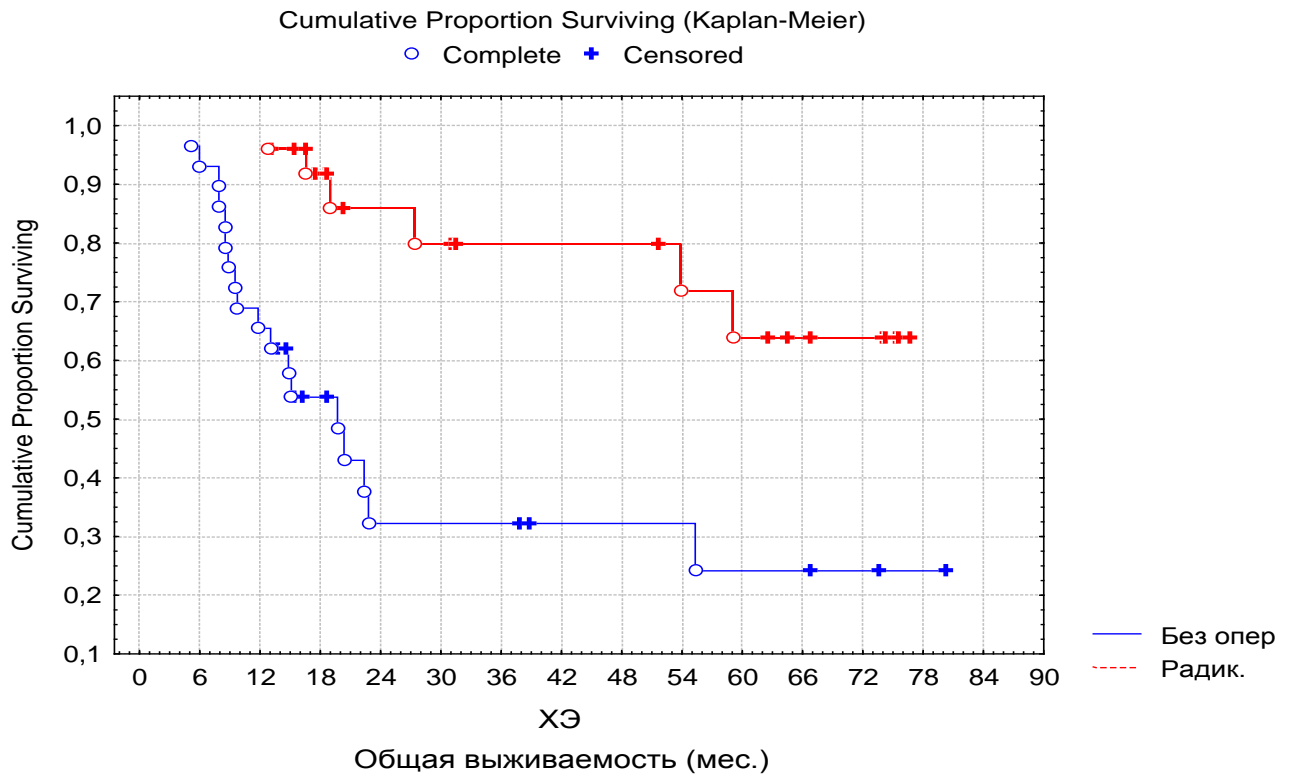


Рисунок 3.17 Общая выживаемость пациентов в группе химиоэмболизации в соответствии с проведенной специальной терапией

В литературе сложились противоречивые 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 выявление до 6 раз больше метастатически измененных тазовых лимфоузлов [40, 132, 164, 187]. Ряд других авторов не выявили достаточно значимого влияния возраста пациента на прогноз лечения [43, 136, 154]. В нашем исследовании пациенты в разных возрастных

группах имели схожий прогноз: статистически значимых различий по общей и безрецидивной выживаемости не было выявлено ($p > 0,05$). Также не было выявлено значимого влияния на операбельность и прогноз лечения таких факторов как: дифференцировка (Grade) опухоли и лечебный патоморфоз опухолевой ткани в операционном материале ($p > 0,05$). Степень химиотерапевтического лечебного патоморфоза не связана была и с дифференцировкой опухоли ($p > 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак шейки матки (РШМ), несмотря на то что является визуальной формы рака и удовлетворяет всем требованиям популяционного скрининга [110], остается на лидирующих позициях заболеваемости и смертности [7].

Ежегодно в мире регистрируется 528 000 новых больных РШМ и 266 000 смертей от этого заболевания (7,9% от общего числа женщин, заболевших злокачественными новообразованиями). По данным МАИР (2014) РШМ во всем мире занимал 4-е место среди всех видов рака у женщин [100, 116].

При общем казалось бы стабильном уровне заболеваемости, увеличивается заболеваемость РШМ у женщин репродуктивного возраста, среди которых чаще диагностируют III-IV стадию заболевания. Частота местно-распространенного рака шейки матки по данным разных авторов составляет примерно от 41% до 70% [11, 45]. Применение многокомпонентных лечебных программ усиливает цитотоксические эффекты по отношению не только к опухоли, но и к нормальным тканям, что увеличивает частоту и тяжесть побочных реакций и осложнений. В этих условиях усиление локальной эффективности противоопухолевой терапии без увеличения ее общей токсичности представляется весьма важным. Более того, как известно, кровотечение осложняет течение РШМ в 55-83,5% случаев [11, 19], при этом, в 10-11% случаев оно имеет профузный характер и требует проведения экстренных мероприятий [19, 55]. Поскольку эффективность системной химиотерапии невелика при РШМ в клиническую практику были внедрены различные варианты регионарной химиотерапии. Преимуществом регионарной химиотерапии является создание концентраций химиопрепаратов в органе мишени выше в 2,8 раза, что приводит к увеличению цитотоксического эффекта примерно в 10 раз. Это позволяет уменьшить дозу препарата на 10-15% и тем самым еще более снизить системную токсичность [19, 86-88, 92]. Селективная артериальная химиоэмболизация маточных артерий при РШМ является малоинвазивным, сравнительно

безопасным и эффективным методом, обладающим выраженным гемостатическим эффектом в сочетании с выраженным лекарственным противоопухолевым эффектом, что позволяет существенно расширить возможности последующего специального лечения [3, 27]. На сегодняшний день предпочтительным вариантом носителя при проведении селективной химиоэмболизации являются полимерные микросферы с возможностью лекарственного насыщения. Одним из основных достоинств метода является создание выраженной, стойкой, но «мягкой» эмболизации опухоли с длительным высвобождением цитостатика с поверхности микросфер (от 1 нед. до 2 мес.), что обеспечивает пролонгированное повышенное воздействие химиопрепарата на клетки опухоли [21].

В данном исследовании приведены результаты проведения 384 рентгеноэндоваскулярных вмешательств (295 внутриартериальных химиоинфузий и 89 внутриартериальных химиоэмболизаций) у 209 больных раком шейки матки II-IVa стадий – как первого этапа комплексного лечения. Настоящая работа является ретроспективным неинтервенционным наблюдательным клиническим исследованием. В зависимости от вида проведенной эндоваскулярной химиотерапии, пациенты были распределены на две группы: группа химиоинфузии и химиоэмболизации. Группу химиоинфузии составили 153 больных раком шейки матки II-IVa стадий, которые в качестве неoadьювантной химиотерапии получили сочетанную, системно-регионарную полихимиотерапию с применением внутриартериальной химиоинфузии. Группу химиоэмболизации составили 56 больных, которым в качестве регионарной химиотерапии проводилась селективная внутриартериальная химиоэмболизация маточных артерией с обеих сторон, с использованием лекарственно-насыщенных микросфер типа HeraSphere™ или DC Bead™. В обеих группах применяли схему – иринотекан – 200 мг/м^2 – внутривенно (системно), карбоплатин – AUC6 – внутриартериально, каждые - 21 день. Комбинация платиновых химиопрепаратов с иринотеканом показывает повышенную эффективность в отношении к РШМ

благодаря синергизму противоопухолевых механизмов этих препаратов [150, 162, 196, 200, 221].

Следующим этапом больным проведена радикальная операция в объеме расширенной пангистерэктомии (Вертгейма-Мейгса, River III) или радикальный курс химиолучевой терапии, в зависимости от клинического ответа опухоли на неoadьювантную химиотерапию. Нужно отметить, что критерием отбора больных для проведения химиоэмболизации являлось не только влагалищное кровотечение, которое присутствовало только у 19 (34%) пациентов.

Медиана наблюдения составила 40 ± 2 месяцев (10-98 месяцев).

Возраст больных колебался от 20 до 70 лет (средний возраст – $40,57 \pm 8$) лет, средний возраст в группе химиоинфузии составил $39,6 \pm 7,5$ лет, в группе химиоэмболизации – $43,3 \pm 9,2$ лет ($p > 0,05$).

Морфологическая картина, в основном, была представлена плоскоклеточным раком шейки матки: 136 (89%) и 54 (96,4%) в группах химиоинфузии и химиоэмболизации, соответственно.

В нашем исследовании опухолями с малым объемом принято считать $< 80 \text{ см}^3$, соответственно опухоли с объемом $\geq 80 \text{ см}^3$ – большими. В обеих группах большие и малые опухоли распределены практически пополам и равномерно.

Основными проявлениями общей системной токсичности в обеих группах были лейкопения и нейтропения, которые в III-IV степени проявились в 9,4% и 31,4% случаев в группе химиоинфузии, 8,5% и 28% – в группе химиоэмболизации, соответственно. Анемия III-IV степени выявлена у 7,5% и 6,5% пациентов в группах химиоинфузии и химиоэмболизации, соответственно. Вышеперечисленные токсичные проявления явились основными дозолимитирующими осложнениями. Тошнота и рвота III степени проявились у 9,5% и 8% пациентов в группах ХИ и ХЭ, соответственно. Диарея I-II степени проявилась у 86% пациентов в обеих группах. Полученные нами данные согласуются с результатами исследований других авторов, применяющих эту схему химиотерапии, и можно отметить, что проведение химиотерапии по схеме иринотекан – 200 мг/м^2 и карбоплатин – АУС6 является сравнительно безопасной

и приемлемой комбинацией [176, 196]. При сравнении гематологических осложнений в разных методах РЭВВ, значимых различий не было ($p>0,05$).

Выполнение РЭВВ является относительно безопасным вмешательством. Осложнения, связанные с техникой катетеризации сосудов, такие как: перфорация стенки сосуда, кровотечение и гематома на месте катетеризации, смещение, выпадение или закупорка катетера и другие, встречались не очень часто и легко устранялись консервативным лечением – у 7 пациентов (4,6%) в группе ХИ и 4 (7%) – в группе ХЭ ($p>0,05$). В нашем исследовании, несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию с первого дня катетеризации, у 1 больной на следующий день после внутриартериальной химиоинфузии, произошла тромбоэмболия легочной артерии с последующим летальным исходом. Других серьезных и грозных осложнений отмечено не было. Осложнения, связанные с использованием рентгеноконтрастных средств, проявились у 3 (2%) и 1 (2%) пациента в группах ХИ и ХЭ, соответственно ($p>0,05$). «Ишемический синдром» проявлялся, в основном, в группе химиоэмболизации у 16 (28%) пациентов против 26 (17%) в группе химиоинфузии ($p<0,05$). Химиоэмболизация микросферами показывает выраженный гемостатический эффект при влагалищных кровотечениях РШМ (от 95 до 100%) [8, 27], который полностью достигается к 3-4 дню после эмболизации. В данном исследовании у всех 19 пациентов с влагалищным кровотечением был достигнут стабильный гемостаз (100%) в первые же дни после химиоэмболизации, что позволило продолжить специальное онкологическое лечение этих больных.

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

Несмотря на отсутствие статистически значимой разницы клинического ответа, в группе химиоинфузии больше число пациентов признаны были операбельными и радикально прооперированны ($p<0,01$): 69% (95% ДИ

61,5-76,1%) против 46,4% (95% ДИ 33,6-59,6%). Это в большей степени объясняется с недостаточным регрессом опухолевой инфильтрации параметриев, что сильно затрудняет или делает невозможным выполнение расширенной пангистерэктомии в радикальном объеме и требует применения более агрессивных хирургических вмешательств. При таких случаях, применение адекватных хирургических вмешательств, таких как: экзентерация малого таза в различных объемах или атипичных резекций инфильтрированных окружающих органов и тканей, приводят к неудовлетворительным результатам выживаемости и возникновению тяжелых осложнений (до 60-70%), ухудшающих качество жизни пациентов [26, 39].

В связи с этим, больные, у которых после неoadьювантной химиотерапии отсутствовали условия для проведения расширенной пангистерэктомии, в дальнейшем получали радикальный курс химиолучевой терапии.

В группе химиоэмболизации значимый лечебный патоморфоз (выраженный + умеренный) выявлен у большего числа пациентов, чем в группе химиоинфузии (48% против 36,5%, соответственно), хотя различия оказались статистически не достоверными ($p > 0,05$).

Вышепредставленные данные косвенно и напрямую говорят о выраженном локальном циторедуктивном эффекте химиоэмболизации, что демонстрируется достаточно выраженным клиническим ответом и патоморфозом опухоли. В противоположность этому, в настоящем исследовании были получены данные о недостаточном регионарном воздействии этого метода, что проявляется недостаточным регрессом опухолевой инфильтрации параметриев и, соответственно, оперированных пациентов ($p < 0,01$). О недостаточном влиянии химиопрепаратов на параметрий и регионарные лимфатические узлы при химиоэмболизации косвенно говорит тот факт, что в этой группе после хирургического лечения выявлено большее число пациентов с метастатически измененными регионарными лимфоузлами ($p < 0,05$). Как известно, у пациентов РШМ, получивших неадьювантную химиотерапию, выявляют меньшее число больных с регионарным метастазированием, по сравнению с пациентами, которые

были прооперированы без предоперационной химиотерапии, что объясняется частичным или полным регрессом метастатических очагов в лимфатических узлах под воздействием химиопрепаратов [109, 201].

Более того, приведенные в литературе данные показывают повышенную эффективность внутриартериальной химиотерапии в отношении к регионарным лимфоузлам [109, 201].

Мы соглашаемся с авторами Y. Lei et al. (2009) и Z. Tian et al. (2014) [139, 206] и предполагаем, что микросферы, насыщенные карбоплатином, при селективной химиоэмболизации, локально эмболизируют сосуды опухоли в самой шейке матки, вызывая выраженный местный циторедуктивный эффект. Между тем, параметральная клетчатка и регионарные лимфоузлы, которые кровоснабжаются, в основном, не из маточных артерий, получают недостаточное количество или вовсе не получают химиопрепарат карбоплатин из микросфер. В дополнение к этому – в этих областях не реализуется эффект селективной эмболизации, которая сама по себе является фактором некроза опухоли. Это значительно уменьшает химиотерапевтическое воздействие на параметриальную опухолевую инфильтрацию и метастатически измененные лимфоузлы. Все это приводит к тому, что меньшее число пациентов переходит в операбельное состояние, а у оперированных пациентов выявляют большее количество регионарных метастазов, что, несомненно, сказывается на прогнозе.

В нашем исследовании полученные результаты регионарного метастазирования сопоставимы с мировыми данными [109, 201]. В группе химиоинфузии метастазы в тазовых лимфоузлах выявлены у 36 (30,2%) пациентов, а в группе химиоэмболизации – у 11 (42%) пациентов, при этом в первой группе статистически достоверно меньшее число пациентов с метастазами в регионарные лимфоузлы, чем во второй группе ($p < 0,05$). Принимая во внимание тот факт, что группы были сопоставимы по стадиям, объему опухоли, которые являются важными факторами метастазирования, то различие в группах по числу больных с регионарным метастазированием свидетельствует о недостаточном влиянии химиоэмболизации на регионарные лимфатические узлы.

В послеоперационном периоде значительная часть пациентов в обеих группах получила дистанционную лучевую терапию (92% и 88% в группах ХИ и ХЭ, $p > 0,05$), что было связано с относительно большим объемом начальной опухоли и, соответственно, с высокой вероятностью регионарного поражения.

Однако, в группе химиоэмболизации, по сравнению с группой химиоинфузии, значительно большее число пациентов получили послеоперационные курсы системной химиотерапии (58% против 29%, соответственно $p < 0,05$), что было связано с большим числом пациентов с метастатически измененными лимфоузлами.

Общая и безрецидивная выживаемость статистически достоверно лучше в группе химиоинфузии, по сравнению с группой химиоэмболизации (64% против 43%, соответственно, $p < 0,04$). Подгрупповой анализ общей и безрецидивной выживаемости, в зависимости от стадии, показал, что статистически значимые различия между группами имеются только при III-IVa стадиях: 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составила 41,5% и 40,5% против 21,4% и 20% ($p < 0,01$). Между тем, при II стадии, несмотря на значительную разницу в выживаемости, статистически достоверных различий между группами не было выявлено: 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составила 83,6% и 78% против 62,4% и 57% $p > 0,05$.

В нашем исследовании также выявлена взаимосвязь между размером опухоли и выживаемостью в группе химиоинфузии ($p < 0,04$): 5-летняя общая выживаемость в малых ($< 80 \text{ см}^3$) и больших ($\geq 80 \text{ см}^3$) объемах опухоли составила 74,6% против 61,4% , соответственно.

В группе химиоэмболизации такой зависимости не было выявлено ($p > 0,05$): 5-летняя общая выживаемость в малых ($< 80 \text{ см}^3$) и больших ($\geq 80 \text{ см}^3$) объемах опухоли составила 46,8% против 31,4% , соответственно.

При малых опухолях ($< 80 \text{ см}^3$) прогноз лечения статистически лучше у пациентов в группе химиоинфузии: 5-летняя выживаемость составила 91% против 84%, соответственно ($p < 0,01$). Между тем, при больших опухолях ($\geq 80 \text{ см}^3$),

статистически значимых различий между двумя группами не выявлено ($p \sim 0,22$): 5-летняя выживаемость – 61,4% против 31,4% , соответственно.

При II стадии РШМ статистически достоверных различий между группами в 5-летней общей выживаемости не выявлено ни при малых, ни при больших начальных опухолях ($p > 0,05$): 91% и 84% - при малых опухолях и 73% и 75% – при больших опухолях для групп ХИ и ХЭ, соответственно.

Таким образом, внутриартериальная химиоинфузия с последующим хирургическим лечением показывает хорошие отдаленные результаты лечения, сопоставимые со стандартом лечения – ХЛТ [4, 23, 155, 222] и может быть применена при лечении место-распространенного рака шейки матки, особенно у молодых женщин, или при противопоказаниях к ХЛТ. Химиоэмболизация показывает неудовлетворительные результаты при лечении РШМ III-IVa стадии и статистически значимо уступает внутриартериальной химиоинфузии, в связи с чем применение химиоэмболизации в самостоятельном виде при стадиях III-IVa стадиях нецелесообразно. Мы предполагаем, что в таких случаях химиоэмболизация должна быть дополнена еще и системным введением химиопрепаратов для достаточного воздействия на регионарные области. Такое дополнение теоретически даст возможность применить химиоэмболизацию микросферами при РШМ III-IVa стадиях осложненных кровотечением, без ухудшения непосредственных и отдаленных результатов. Подтверждение этой теории не найдено в литературе и требует дополнительных проспективных исследований.

При РШМ II стадии статистически значимых различий в выживаемости между группами не было выявлено и, несмотря на теоретические положительные предпосылки, дороговизну и сложность процедуры, химиоэмболизация не показала дополнительное увеличение эффективности лечения. В связи с этим, учитывая выраженный гемостатический эффект этой процедуры, мы считаем обоснованным применение химиоэмболизации микросферами в самостоятельном виде только при кровоточащих опухолях шейки матки II стадии.

Клинический ответ на неoadьювантную химиотерапию является прогностическим фактором в настоящем исследовании, что выявлено и в работах Q. Ye et al. (2013) и H. Robova et al. (2010) [181, 220]. Неoadьювантная химиотерапия представляется неким фильтром для выявления изначально неблагоприятных пациентов, а отсутствие достаточного ответа на НАХТ служит индикатором худшего прогноза для этих больных [220]. Больные, которым удалось выполнить расширенную пангистерэктомию, имели лучший прогноз, по сравнению с химиолучевой терапией ($p < 0,01$): 5-летняя выживаемость в группе химиоинфузии составила 72,5% и 30,2%, а в группе химиоэмболизации – 60,2% и 22,8%, соответственно.

В нашем исследовании пациенты в разных возрастных группах имели схожий прогноз: статистически значимых различий по общей и безрецидивной выживаемости не было выявлено ($p > 0,05$). На выживаемость также не повлияли такие прогностические факторы как: дифференцировка опухоли и лечебный патоморфоз ($p > 0,05$).

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

ВЫВОДЫ

1. Системно-регионарная внутриартериальная химиотерапия рака шейки матки по схеме карбоплатин, иринотекан является относительно безопасным методом лечения с приемлемой токсичностью и обладает высоким локальным циторедуктивным действием.
2. Применение неoadьювантной системно-регионарной химиотерапии по схеме карбоплатин, иринотекан дает возможность выполнения радикального хирургического вмешательства в 69% случаев в группе химиоинфузии и 46,4% случаев - в группе химиоэмболизации при РШМ II-IVa стадий ($p < 0,01$).
3. Группа химиоинфузии, по сравнению с группой химиоэмболизации, имеет статистически достоверно лучшие показатели общей и безрецидивной выживаемости (5-летняя 63,9% и 61% против 43% и 42%, соответственно) ($p < 0,05$).
4. Селективная химиоэмболизация микросферами демонстрирует выраженный гемостатический эффект (100%) , и применение этого метода при лечении РШМ II стадии не ухудшает прогноз лечения больных, по сравнению с группой химиоинфузии (5-летняя общая выживаемость – 83,6% против 62,4% $p > 0,05$).
5. Прогностическими факторами установлены объем первичной опухоли и клинический ответ на неoadьювантную химиотерапию. Возраст больных, дифференцировка и лечебный патоморфоз опухолевой ткани не повлияли на общую и безрецидивную выживаемость.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В лечении больных местно-распространенным РШМ может быть использован многокомпонентный подход: применение сочетанной (внутриартериально-системная) неoadьювантной химиотерапии по схеме карбоплатин, иринотекан с последующим хирургическим лечением.
2. В случаях невозможности проведения химиоинфузии при влагалищном кровотечении у больных РШМ II стадии, проведение селективной химиоэмболизации микросферами позволяет купировать или предотвратить кровотечение в сочетании с достаточным противоопухолевым эффектом химиопрепаратов.
3. В случаях кровотечения, при III-IVa стадиях РШМ применение химиоэмболизации микросферами в самостоятельном виде нецелесообразно ввиду недостаточного регионарного контроля.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВА-НАХТ	– внутриартериальная неoadъювантная химиотерапия
ВПЧ	– вирус папилломы человека
ДИ	– доверительный интервал
ДЛТ	– дистанционная лучевая терапия
ЗНО	– злокачественные новообразования
ЛТ	– лучевая терапия
МА	– маточная артерия
МАИР	– Международное агентство по изучению рака
МР-РШМ	– местно-распространенный рак шейки матки
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МХЭ	– маслянистая химиоэмболизация
НАХТ	– неoadъювантная химиотерапия
ПР	– полный регресс
ПРГ	– прогрессирование процесса
РОД	– разовая очаговая доза
РШМ	– рак шейки матки
РЭВВ	– рентгеноэндоваскулярные вмешательства
СЛТ	– сочетанная лучевая терапия
СОД	– суммарная очаговая доза
СТ	– стабилизация процесса
ХИ	– химиоинфузия
ХЛТ	– химиолучевая терапия
ХТ	– химиотерапия
ХЭ	– химиоэмболизация
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЧР	– частичный регресс
CDDP	– Цисплатин

CR	– полный регресс
NDP	– Нидаплатин
OS	– общая выживаемость
PFS	– безрецидивная выживаемость
PR	– частичный регресс
RR	– общий эффект
SCC	– Squamous cell carcinoma (плоскоклеточный рак)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян, Л.В. Лучевая диагностика и терапия в акушерстве и гинекологии. Национальное руководство по лучевой диагностике и терапии / Л.В. Адамян [и др.]. – М., 2012. – Гл. 15. – С. 656.
2. Аксель, Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России / Е.М. Аксель // Онкогинекология. – 2015. – № 1. – С. 6-15.
3. Бабаева, Н.А. Роль химиоэмболизации маточных артерий в лечении местнораспространенного рака шейки матки: аналитический обзор / Н.А. Бабаева [и др.] // Акушерство и Гинекология. – 2017. – Т. 15, № 1. – С. 16-21.
4. Базаева, И.Я. Эффективность комбинированных цисплатинсодержащих режимов в химиолучевой терапии рака шейки матки / И.Я. Базаева [и др.] // Современ. онкология. – 2015. – № 03. – С. 100-104.
5. Байназарова, А.А. Эмболизация маточных артерий при лечении больных раком шейки матки / А.А. Байназарова [и др.] // Тюменский мед. журнал. – 2009. – Т. 4, № 2. – С. 39-41.
6. Беляев, А.М. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге и других административных территориях Северо-Западного федерального округа России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Экспресс информация. Второй выпуск / под ред. А.М. Беляева, Г.М. Манихас, В.М. Мерабишвили. – СПб.: Т8 Издательские технологии, 2016. – 208 с.
7. Берлев, И.В. Рак шейки матки / под ред. И.В. Берлева, А.Ф. Урманчеевой. – СПб.: Эко-Вектор, 2018. – 408 с.
8. Бочарникова, Н.Б. Методы остановки кровотечения из опухоли шейки матки (обзор литературы) / Н.Б. Бочарникова, А.В. Важенин, Т.А. Васильева // Сиб. онкол. журн. – 2010. – Т. 38, № 2. – С. 72-76.

9. Боровиков, В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA. Технология и методология современного анализа данных / В.П. Боровиков. – М.: «Горячая линия-Телеком», 2013. – 288 с.
10. Бохман, Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. – Л., 1989. – С. 173-271.
11. Бохман, Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. – СПб.: Фолиант, 2002. – С. 195-308.
12. Винокуров, В.Л. Практическая онкология : рук. для врачей / В.Л. Винокуров [и др.]; под ред. А.М. Гранова, В.Л. Винокурова. – СПб.: Фолиант, 2012. – 320 с.
13. Габелов, А.А. Зависимость результатов лучевого лечения больных раком шейки матки от объема опухоли / А.А. Габелов, Г.М. Жаринов // Мед. радиология. – 1981. – № 3. – С. 33-35.
14. Габелов, А.А. Зависимость результатов лучевого лечения больных раком шейки матки от скорости роста опухоли / А.А. Габелов, Г.М. Жаринов // Мед. радиология. – 1981. – № 6. – С. 35-38.
15. Гайворонский, И.В. Особенности архитектоники и морфологические характеристики маточной артерии у женщин в репродуктивном и постменопаузальном возрасте / И.В. Гайворонский, А.С. Максимов // Вестн. СПбУ. – 2008. – Сер. 11, Вып. 4. – С. 166-173.
16. Гарин, А.М. О таксотере, кампто и граноците / А.М. Гарин. – М., 1997. – С. 26-45.
17. Горбунова, В. В. Оптимизация лучевой терапии в программах химиолучевого лечения первичного рака шейки матки и рецидивов. / В.В. Горбунова, А.И. Болтенко, Л.Н. Шевченко // Радиология : Материалы VII Всерос. науч. форума. Тез. – М.: ЦМТ., 2005. – С. 95-96.
18. Горбунова, В.В. Оптимизация сочетанной лучевой терапии местно-распространенного рака шейки матки и рецидивов рака яичников с химиотерапией в терапевтическом режиме : дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.19 / Горбунова Валентина Витальевна. – М., 2002. – 152 с.

19. Гранов, А.М. Интервенционная радиология в онкологии : научно-практическое издание / А.М. Гранов [и др.]. – СПб.: Фолиант, 2013. – С. 389-400.
20. Девятченко, Т.Ф. Особенности локализации и диагностики рецидивов рака шейки матки / Т.Ф. Девятченко [и др.] // Частные вопросы практической онкологии. – 1995. – Т. 51, № 3. – С. 50-53.
21. Долгушин, Б.И. Трансартериальная химиоэмболизация микросферами с доксорубицином в лечении неоперабельных больных гепатоцеллюлярным раком (отдаленные результаты) / Б.И. Долгушин [и др.] // Анналы хирург. гепатологии. – 2013. – Т. 18, № 14. – С. 10-16.
22. Жаринов, Г.М. Лучевая терапия больных раком шейки матки : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.19 / Жаринов Геннадий Михайлович. – СПб., 1993. – 20 с.
23. Кандакова, Е.Ю. Сочетанная лучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки у больных репродуктивного возраста в условиях индукционной полихимиотерапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.19, 14.00.14 / Кандакова Елена Юрьевна. – М., 2001. – 28 с.
24. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2016 г. (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. Филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России, 2018. – 250 с.
25. Каримова, Ф.Н. Показатели ангиографии до и после внутриартериальной полихимиотерапии в мониторинге лечения местно-распространенного рака шейки матки / Ф.Н. Каримова, С.Г. Умарова, Д.З. Зикирходжаев // Сиб. онкол. журн. – 2009. – № 2. – С. 93.
26. Касенко, И.А. Экзентерация таза у больных раком шейки матки: Обзор литературы / И.А. Касенко, О.П. Матылевич // Онкологический журн. – 2008. – Т. 2, № 4. – С. 82-89.

27. Кедрова, А.Г. Современная химиоэмболизация сосудов малого таза как этап лечения злокачественных опухолей тела и шейки матки / А.Г. Кедрова [и др.] // Клин. практика. – 2016. – Т. 7, № 2. – С. 50-57.
28. Кедрова, А.Г. Химиоэмболизация с помощью гепасфер в лечении больных с рецидивными опухолями малого таза / А.Г. Кедрова [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2019. – Т. 15, № 1. – С. 35-41.
29. Клименко, К.А. Лучевые ректиты при комплексном лечении рака органов малого таза (обзор литературы) [Электронный ресурс] / К.А. Клименко, З.С. Цаллагова // Вестн. РНЦРР Минздрава России. – 2014. – Режим доступа: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v14/papers/klimenko_14.htm.
30. Козаченко, В.П. Клиническая онкогинекология : рук. для врачей / под ред. В.П. Козаченко. – 2-е изд. – М.: БИНОМ, 2016. – С. 109-111.
31. Коков, Л.С. Артериальное кровоснабжение матки и ее придатков в норме, в различные возрастные периоды и при патологических состояниях применительно к эндоваскулярной окклюзии маточной артерии / Л.С. Коков, И.И. Ситкин, Т.Е. Самойлова // Гинекология. – 2004. – № 5. – С. 259-262.
32. Костромина, К.Н. Современная стратегия лучевого лечения больных раком шейки матки / К.Н. Костромина // Материалы науч.-практ. конф. – Обнинск, 2002. – С. 107-110.
33. Костромина, К.Н. Современное состояние и перспективы развития лучевой терапии гинекологического рака / К.Н. Костромина // Мед. радиология и радиационная безопасность. – 2001. – Т. 46, № 1. – С. 48-51.
34. Кравец, А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака шейки матки [Электронный ресурс] / А. Кравец [и др.] // Ассоциация онкологов России. – 2014. – Режим доступа: <http://oncology-association.ru/docs/recomend/may2015/2/55vz-rek.pdf>.
35. Крейнина, Ю.М. Индивидуализация лучевой терапии в программах комплексного лечения рака шейки матки / Ю.М. Крейнина [и др.] // Материалы конф., посвящ. 80-летию РНЦРР. МЗ РФ. Тез. – М., 2004. – С. 131-133.

36. Кузнецов, В.В. Хирургия инвазивного рака шейки матки. / В.В. Кузнецов [и др.] // *Практ. Онкология.* – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 178-182.
37. Лебедев, А.И. Сравнительные результаты комбинированного лечения больных раком шейки матки IV стадии с применением предоперационной дистанционной и внутриволостной гамма-терапии / А.И. Лебедев [и др.] // *Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* – 2002. – № 2. – С. 12-14.
38. Лучевая терапия в лечении рака. Практическое руководство / ВОЗ. – М.: Медицина, 2000. – 338 с.
39. Майстренко, Н.А. Экзентерация малого таза в лечении местнораспространенных опухолей / Н.А. Майстренко [и др.] // *Вестн. хирургии.* – 2014. – Т. 173, № 6. – С. 37-42.
40. Максимов, С.Я. Циторедуктивные операции в онкогинекологии / С.Я. Максимов [и др.] // *Практ. онкология.* – 2016. – Т. 17, № 3. – С. 184-199.
41. Марьина, Л.А. Использование источников с высокой мощностью дозы для внутриволостного облучения онкогинекологических больных / Л.А. Марьина, В.Н. Чехонадский, О.А. Кравец // *Радиология. Лучевая диагностика и лучевая терапия на пороге третьего тысячелетия : науч. форум.* – М., 2000. – С. 384.
42. Меньшенина, А.П. Возможности оптимизации предоперационной полихимиотерапии у больных инвазивным раком шейки матки / А.П. Меньшенина [и др.] // *Журн. Злокачественные опухоли.* – 2014. – № 3. – С. 30-36.
43. Морхов, К.Ю. Химиолучевое лечение первично-неоперабельного рака шейки матки [Электронный ресурс] / К.Ю. Морхов [и др.] // *Материалы IV Рос. онкологической конф.* – М., 2010. – Режим доступа: RosOncoWeb.ru/library/congress/ru/04/56.php.
44. Муллагалиева, А.М. Комплексное лечение больных раком шейки матки с высоким риском прогрессирования с применением неoadъювантной химиолучевой терапии / А.М. Муллагалиева [и др.] // *Практ. медицина.* – 2009. – Вып. 4 (36). – С. 67-70.

45. Налгиева, Ф.Х. Проблема лечения осложненного рака шейки матки на современном этапе / Ф.Х. Налгиева, Н.А. Шахназаров // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – № 11-1. – С. 221-226.
46. Новиков, Е.Г. Клиническая онкология / М.А. Vidus [et al.]; под ред. Р.Ж. DiSaia, W.T. Creasman; пер. с англ. под ред. Е.Г. Новикова. – М.: Рид Элсивер, 2011. – Т. 1. – С. 164-217.
47. Рабкин, И.Х. Руководство по ангиографии / И.Х. Рабкин. – М.: Медицина, 1977. – С. 5-7.
48. Рерберг, А.Г. Неoadъювантная комбинированная химиотерапия у больной раком шейки матки IIIВ стадии с использованием внутриартериального введения препаратов платины / А.Г. Рерберг [и др.] // *Исследования и практика в медицине*. – 2017. – Т. 4, № 2. – С. 61-67.
49. Сабекия, И.М. Роль рентгеноэндоваскулярных вмешательств в комбинированном лечении больных местнораспространенным раком шейки матки / И.М. Сабекия, И.В. Столярова, В.М. Винокуров // *Вопр. онкологии*. – 2004. – Т. 50, № 5. – С. 590-594.
50. Санькова, И.В. Рентгеноанатомия артериальных сосудов матки в возрастном аспекте / И.В. Санькова, О.А. Каплунова, В.В. Соколов // *Медицинский вестник Юга России*. – 2011. – № 4. – С. 44-47.
51. Серегин, А.А. Рентгеноэндоваскулярная химиоэмболизация печеночной артерии – современный метод регионарной химиотерапии злокачественных поражений печени (обзор) / А.А. Серегин // *СТМ*. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 110-126.
52. Ситкин, И.И. Эмболизация маточных артерий – эффективный и безопасный метод лечения миомы матки / И.И. Ситкин // *Вестн. репродуктивного здоровья*. – 2011. – № 6. – С. 11-16.
53. Столярова, И.В. Практическая онкогинекология: избранные лекции / И.В. Столярова, В.Л. Винокуров; под ред. А.Ф. Урманчевой [и др.]. – СПб.: Центр Томм, 2008. – С. 192-199.

54. Суворова, Ю.В. Артериальная эмболизация как метод остановки кровотечения из неоперабельной опухоли матки и мочевого пузыря / Ю.В. Суворова, П.Г. Таразов // Вестн. рентгенологии и радиологии. – 1999.– № 1. – С. 30-34.
55. Суворова, Ю.В. Роль ангиографии и артериальной эмболизации при злокачественных опухолях матки и мочевого пузыря, осложненных кровотечением : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.19 / Суворова Юлия Владимировна. – СПб., 1998. – 24 с.
56. Таразов, П.Г. Методы регионарной терапии опухолей различных локализаций / П.Г. Таразов // Практик. онкология. – 2015. – Т. 16, № 4. – С. 131-139.
57. Тарачкова, Е.В. Возможности магнито-резонансной томографии в диагностике рака шейки матки / Е.В. Тарачкова [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2014. – № 3. – С. 78-86.
58. Тачалов, М.А. Возможности HIFU-терапии и суперселективной рентгенэндоваскулярной химиоэмболизации в лечении локализованного рака предстательной железы : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.23 / Тачалов Михаил Александрович. – М., 2017. – 181 с.
59. Телетаева, Г.М. Современные возможности лекарственного лечения диссеминированного рака шейки матки : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14 / Телетаева Гульфия Мидхатовна. – СПб., 2006. – 13 с.
60. Титова, В.А. Современные аспекты лучевой терапии гинекологического рака / В.А. Титова, В.В. Горбунова, Н.В. Харченко // Радиология. Лучевая диагностика и лучевая терапия на пороге третьего тысячелетия : науч.форум. – М., 2000. – С. 570-571.
61. Трухачева, Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н.В. Трухачева. – М.: ГОЭТАР-МЕдиа, 2013. – 384 с.

62. Туганбеков, Т.У. Особенности ангиоархитектоники матки и ее влияние на результаты рентгенохирургических вмешательств / Т.У. Туганбеков [и др.] // Тюменский мед. журн. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 57-62.
63. Тюляндин, С.А. Химиолучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки / С.А. Тюляндин, Л.А. Марьина // Материалы VII Рос. онкологического конгр. – М., 2003. – С. 111-115.
64. Ульрих, Е.А. Качественные характеристики жизни у молодых больных раком шейки матки после радикального лечения / Е.А. Ульрих // Сиб. онкол. журн. – 2008. – Т. 25, № 1. – С. 17-22.
65. Урманчеева, А.Ф. Гормональная реабилитация больных раком шейки матки после радикального хирургического лечения / А.Ф. Урманчеева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 1. – С. 18-22.
66. Шакирова, Э.Ж. Местнораспространенный рак шейки матки. Проблемы диагностики и лечения / Э.Ж. Шакирова [и др.] // Казанский мед. журн. – 2007. – Т. 88, № 6. – С. 627-630.
67. Шакирова, Э.Ж. Проблемы диагностики и лечения местнораспространенного РШМ / Э.Ж. Шакирова [и др.] // Онкология. Диагностика. – 2007. – Вып. 2 (21). – С. 28-31.
68. Шевченко, Л.Н. Лучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки в условиях локальной лазериндуцированной гипертермии. Литературный обзор [Электронный ресурс] // ФГУ Рос. науч. центр рентгенорадиологии Росмедтехнологий. – Режим доступа: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v10/papers/shevch_v10.htm.
69. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. Лекции для адъюнктов и аспирантов / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – СПб.: ВмедА, 2005. – 266 с.
70. Abigeres, D. Irinotecan high-dose escalation using intensive high-dose loperamide to control diarrhea / D. Abigeres [et al.] // J. Nat. Cancer Inst. – 1994. – Vol. 86. – P. 446-449.

71. Anders, J.C. Cisplatin chemotherapy (without erythropoietin) and risk of life-threatening thromboembolic events in carcinoma of the uterine cervix: the tip of the iceberg. A review of the literature / J.C. Anders, P.W. Grigsby, A.K. Singh // *Radial. Oncol.* – 2006. – Vol. 5. – P. 1-14.
72. Angioli, R. Feasibility and safety of carboplatin plus paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a pilot study / R. Angioli [et al.] // *Tumour Biol.* – 2014. – Vol. 35, № 3. – P. 2741-2746.
73. Angioli, R. Neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery followed by chemotherapy in locally advanced cervical cancer / R. Angioli [et al.] // *Gynecol. Oncology.* – 2012. – Vol. 127. – P. 290-296.
74. Armand, J.P. Irinotecan in the treatment of colorectal cancer / J.P. Armand [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 1995. – Vol. 31A. – P. 1283-1287.
75. Barillot, I. Carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiotherapy alone: a French cooperative study: update and multivariate analysis of prognostics factors / I. Barillot [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1997. – Vol. 38. – P. 969-978.
76. Benedetti-Panici, P. High-dose cisplatin and bleomycin neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery in locally advanced cervical carcinoma: A preliminary report / P. Benedetti-Panici [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 1991. – Vol. 41. – P. 212-216.
77. Benedetti-Panici, P. Neoadjuvant Chemotherapy and Radical Surgery Versus Exclusive Radiotherapy in Locally Advanced Squamous Cell Cervical Cancer: Results From the Italian Multicenter Randomized Study / P. Benedetti-Panici [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 179-188.
78. Benedetti-Panici, P. UCSC experience on neoadjuvant chemotherapy (NACT) & radical surgery (RS) in locally advanced cervical cancer (LACC): Multivariate analysis of prognostic factors / P. Benedetti-Panici [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 1994. – Vol. 41. – P. 212.
79. Bilbao, J.I. Comparative study of four different spherical embolic particles in an animal model: a morphologic and histologic evaluation / J.I. Bilbao [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2008. – Vol. 19. – P. 1625-1638.

80. Bipat, S. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review / S. Bipat [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2003. – Vol. 91, № 1. – P. 59-66.
81. Boisseau, M. Irinotecan: current status and perspectives / M. Boisseau [et al.] // *Expert Opin Inv. Drugs.* – 1996. – Vol. 5. – P. 613-626.
82. Bow, H. Local delivery of angiogenesis-inhibitor minocycline combined with radiotherapy and oral temozolomide chemotherapy in 9L glioma / H. Bow [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2014. – Vol. 120. – P. 662-669.
83. Bruni, L. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings / L. Bruni [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 202. – P. 1789-1799.
84. Buda, A. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy comparing paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin with ifosfamide and cisplatin followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the SNAP01 / A. Buda [et al.] // *J. Clin. Oncology.* – 2005. – Vol. 23, № 18. – P. 4137-4145.
85. Camisão, C.C. Magnetic resonance imaging in the staging of cervical cancer / C.C. Camisão [et al.] // *Radiol. Bras.* – 2007. – Vol. 40, № 3. – P. 207-215.
86. Carlson, J.A. Platinum tissue concentrations following intra-arterial and intravenous cis-diamminedichloroplatinum II in New Zealand white rabbits / J.A. Carlson [et al.] // *Am. Obstet. Gynecol.* – 1984. – Vol. 148. – P. 313-317.
87. Chen, C.L. Comparison of tissue drug concentration in arterial/venous chemotherapy for cervical cancer [J] / C.L. Chen, D.C. Tan, L.Z. Liang // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 1995. – Vol. 30, № 5. – P. 298.
88. Chen, H.S. Intraarterial infusion of anticancer drugs: theoretic aspects of drug delivery and review of responses / H.S. Chen, J.F. Gross // *Cancer Treat Rep.* – 1980. – Vol. 64. – P. 31-40.
89. Chitapanarux, I. Phase II clinical study of irinotecan and cisplatin as first-line chemotherapy in metastatic or recurrent cervical cancer / I. Chitapanarux [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2003. – Vol. 89. – P. 402-407.

90. Chung, H.H. Can preoperative MRI accurately evaluate nodal and parametrial invasion in early stage cervical cancer / H.H. Chung [et al.] // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 37, № 5. – P. 370-375.
91. Cibula, D. New classification system of radical hysterectomy: emphasis on a three-dimensional anatomic template for parametrial resection / D. Cibula [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2011. – Vol. 122, № 2. – P. 264-268.
92. Collins, J.M. Pharmacologic rationale for regional drug delivery / J.M. Collins // *Clin. Oncol.* – 1984. – Vol. 2. – P. 498-504.
93. Colombo, N. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / N. Colombo [et al.] // *Ann. Oncology.* – 2012. – Vol. 23, Suppl. 7. – P. 27-32.
94. Cromer, J.K. Use of intra-arterial nitrogen mustard therapy in the treatment of cervical and vaginal cancer / J.K. Cromer [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1952. – Vol. 63, Iss. 3. – P. 538-548.
95. Dhanasekaran, R. Comparison of conventional transarterial chemoembolization (TACE) and chemoembolization with doxorubicin drug eluting beads (DEB) for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) / R. Dhanasekaran [et al.] // *J. Surg. Oncol.* – 2010. – Vol. 101. – P. 476-480.
96. Dinca, H. Why do small size doxorubicin-eluting microspheres induce more tissue necrosis than larger ones? A comparative study in healthy pig / H. Dinca [et al.] // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2012. – Vol. 35. – P. S181.
97. Diver, E.J. Assessment of treatment factors and clinical outcomes in cervical cancer in older women compared to women under 65 years old / E.J. Diver [et al.] // *J. Geriatric Oncology.* – 2018. – Vol. 9, Iss. 5. – P. 516-519.
98. Eisenhauer, E.A. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1) / E.A. Eisenhauer [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2009. – Vol. 45. – P. 228-247.
99. Endo, D. Prognostic factors for patients with cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy: a retrospective analysis in a Japanese cohort / D. Endo [et al.] // *J. Gynecol. Oncol.* – 2015. – Vol. 26. – P. 12-18.

100. Ferlay, J. Globocan 2008. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base [Electronic resource] / J. Ferlay, H.R. Shin, F. Bray // Agency for Research on Cancer. – Lyon, France, 2010. – № 10. – Mode of access: <http://globocan.iarc.fr/>.
101. Fuchs, K. Drug-eluting beads loaded with antiangiogenic agents for chemoembolization: in vitro sunitinib loading and release and in vivo pharmacokinetics in an animal model / K. Fuchs [et al.] // J. Vasc. Interv. Radiol. – 2014. – Vol. 25. – P. 379-387.
102. Furuta, T. Combination therapy of CPT-11, a campotethecin derivate. With various antitumor against. L 1210 Leukemia / T. Furuta, T.Yokokura // Jpn. Cans. Chem. – 1991. – Vol. 18. – P. 393-402.
103. Gabikian, P. Radiosensitization of malignant gliomas following intracranial delivery of paclitaxel biodegradable polymer microspheres / P. Gabikian [et al.] // J. Neurosurg. – 2014. – Vol. 120. – P. 1078-1085.
104. Gandia, D. CPT-11 induced cholinergic effects in cancer patients / D. Gandia [et al.] // J. Clin. Oncol. – 1993. – Vol. 11. – P. 196-197.
105. Giannelli, G. Moving towards personalized therapy in patients with hepatocellular carcinoma: the role of the microenvironment / G. Giannelli [et al.] // Gut. – 2014. – Vol. 63, № 10. – P. 1668-1676.
106. Gonzalez-Martin, A. The current role of neoadjuvant chemotherapy in the management of cervical carcinoma / A. Gonzalez-Martin [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2008. – Vol. 110. – P. 36-40.
107. Gordon Steel, G. Basic clinical radiobiology for Radiation Oncologist / G. Gordon Steel. – L.: Edward Arnold, 1993. – 233 p.
108. Greimel, E. Assessment of quality of life of female cancer patients / E. Greimel [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2002. – Vol. 85, № 1. – P. 140-147.
109. Gui, T. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical carcinoma: which is better, intravenous or intra-arterial / T. Gui [et al.] // OncoTargets and Therapy. – 2014. – Vol. 7. – P. 2155-2160.

110. Guido, R. Secondary prevention of cervical cancer screening test / R. Guido // Clin. Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 57. – P. 292-301.
111. Gupta, S. Hepatic Arterial embolization with doxorubicinloaded superabsorbent polymer microspheres in a rabbit liver tumor model / S. Gupta [et al.] // Cardiovasc. Intervent. Radiol. – 2011. – Vol. 34. – P. 1021-1030.
112. Harima, Y. A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma / Y. Harima [et al.] // Int. J. Hyperthermia. – 2001. – Vol. 17. – P. 97-105.
113. He, L. The efficacy of neoadjuvant chemotherapy in different histological types of cervical cancer / L. He [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2014. – Vol. 134. – P. 419-425.
114. Hidaka, K. Elastic characteristics of microspherical embolic agents used for vascular interventional radiology / K. Hidaka [et al.] // J. Mech. Behav. Biomed. Mater. – 2010. – Vol. 3, № 7. – P. 497-503.
115. Hsiang, Y.H. Arrest of replication forks by drugs – stabilized Topoisomerase I DNA cleavable complexes as a mechanism of cell killing by camptothecin / Y.H. Hsiang [et al.] // Con. Resp. – 1989. – Vol. 49. – P. 5077-5082.
116. Jemal, A. Global cancer statistics / A. Jemal [et al.] // CA Cancer J. Clin. – 2011. – Vol. 61. – P. 69-90.
117. Jordan, O. Comparative study of chemoembolization loadable beads: in vitro drug release and physical properties of DC bead and hepasphere loaded with doxorubicin and irinotecan / O. Jordan [et al.] // J. Vasc. Interv. Radiol. – 2010. – Vol. 21, № 7. – P. 1084-1090.
118. Kano, Y. Effects of CPT-11 in combination with other anticancer agents in culture / Y. Kano [et al.] // Int. J. Cancer. – 1992. – Vol. 50. – P. 604-610.
119. Kawaguchia, R. Comparison of neoadjuvant intraarterial chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in patients with stage IIIB uterine cervical cancer / R. Kawaguchia [et al.] // World J. Oncol. – 2013. – Vol. 4, № 6. – P. 221-229.
120. Kawase, S. Intra-arterial cisplatin/ nedaplatin and intravenous 5-fluorouracil with concurrent radiation therapy for patients with high-risk uterine cervical cancer / S. Kawase [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2006. – Vol. 102, № 3. – P. 493-499.

121. Kennoki, N. Transcatheter arterial chemoembolization with spherical embolic material for locally advanced breast cancer: first report of HepaSphere™ treatment for primary breast cancer / N. Kennoki [et al.] // *BJR Case Rep.* – 2016. – Vol. 2. – P. 20150417.
122. Keys, H.M. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma / H.M. Keys [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340, № 15. – P. 1154-1161.
123. Kim, I. Doxorubicin-loaded highly porous large PLGA microparticles as a sustained-release inhalation system for the treatment of metastatic lung cancer / I. Kim [et al.] // *Biomaterials.* – 2012. – Vol. 33. – P. 5574-5583.
124. Kim, I. Doxorubicin-loaded porous PLGA microparticles with surface attached TRAIL for the inhalation treatment of metastatic lung cancer / I. Kim [et al.] // *Biomaterials.* – 2013. – Vol. 34. – P. 6444-6453.
125. Kim, T.E. Outcomes and prognostic factors of cervical cancer after concurrent chemoradiation / T.E. Kim [et al.] // *J. Obstet Gynaecol. Res.* – 2012. – Vol. 38. – P. 1315-1320.
126. Kim, S.H. Invasion of the urinary bladder by uterine cervical carcinoma: evaluation with MR imaging / S.H. Kim, M.C. Han // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 1997. – Vol. 168, № 2. – P. 393-397.
127. Kobayashi, K. Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy for locally advanced uterine cervical cancer: clinical efficacy and factors influencing response / K. Kobayashi [et al.] // *Cardiovasc. Intervent Radiol.* – 2003. – Vol. 26. – P. 234-241.
128. Koike, Y. Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) or Embolization (TAE) for Symptomatic Bone Metastases as a Palliative Treatment / Y. Koike, K. Takizawa, Y. Ogawa // *Cardiovasc. Intervent Radiol.* – 2011. – Vol. 34. – P. 793-801.
129. Kokka, F. Hysterectomy with radiotherapy or chemotherapy or both for women with locally advanced cervical cancer / F. Kokka [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – Vol. 7, № 4. – P. 1-54.

130. Kornovski, Y. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery and radiotherapy vs. pelvic irradiation in patients with cervical cancer FIGO stage IIB – IVA / Y. Kornovski, G. Gorchev // J. B.U.O.N: Official journal of the Balkan union of oncology. – 2006. – Vol. 11, № 3. – P. 291-297.
131. Kos, S. Elution characteristics of doxorubicin-loaded microspheres differ by drug-loading method and microsphere size / S. Kos [et al.] // J. Vasc. Interv. Radiol. – 2011. – Vol. 22, № 3. – P. 361-368.
132. Kottmeier H.-L. Surgical and radiation treatment of carcinoma of the uterine cervix / H.-L. Kottmeier [et al.] // Ginecol. Clin. Radiumhemmet. – 1964. – Vol. 43. – P. 1-48.
133. Kuang, F. The value of apparent diffusion coefficient in the assessment of cervical cancer / F. Kuang [et al.] // Eur. Radiol. – 2013. – Vol. 23, № 4. – P. 1050-1058.
134. Kudaka, W. Long-term results and prognostic factors in patients with stage III–IVA squamous cell carcinoma of the cervix treated with concurrent chemoradiotherapy from a single institution study / W. Kudaka [et al.] // Int. J. Clin. Oncol. – 2013. – Vol. 18. – P. 916-921.
135. Kunimoto, T. Antitumor activity of 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-10-piperidino]carbonyloxy-camptothecin, a novel water-soluble derivative of camptothecin, against murine tumors / T. Kunimoto [et al.] // Cancer Res. – 1987. – Vol. 47. – P. 5944-5947.
136. Kyriakos, M. Carcinoma of the cervix in young women / M. Kyriakos [et al.] // Obstet. Gynecology. – 1971. – Vol. 38. – P. 930-944.
137. Lammer, J. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study / J. Lammer [et al.] // Cardiovasc. Intervent. Radiol. – 2010. – Vol. 33, № 1. – P. 41-52.
138. Lee, K.H. Doxorubicin-loaded QuadraSphere microspheres: plasma pharmacokinetics and intratumoral drug concentration in an animal model of liver cancer / K.H. Lee [et al.] // Cardiovasc. Intervent. Radiol. – 2010. – Vol. 33. – P. 576-582.

139. Lei, Y. Comparison of uterine artery chemoembolization and internal iliac arterial infusion chemotherapy for the combining treatment for women with locally advanced cervical cancer / Y. Lei [et al.] // *Chinese J. Cancer.* – 2009. – Vol. 28, № 4. – P. 1-8.
140. Lewis, A.L. DC bead: in vitro characterization of a drug-delivery device for transarterial chemoembolization / A.L. Lewis [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2006. – Vol. 17. – P. 335-342.
141. Lewis, A.L. Doxorubicin eluting beads – 1: effects of drug loading on bead characteristics and drug distribution / A.L. Lewis [et al.] // *J. Mater Sci. Mater Med.* – 2007. – Vol. 18. – P. 1691-1699.
142. Lim, A. Outcomes of chemoradiotherapy in cervical cancer – the Western Australian experience / A. Lim, S. Sia // *Int. J. Radiat Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – Vol. 82. – P. 1431-1438.
143. Liu, D.M. Optimization of doxorubicin loading for superabsorbent polymer microspheres: in vitro analysis / D.M. Liu [et al.] // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2012. – Vol. 35, № 2. – P. 391-398.
144. Liu, L.F. Topoisomerase I targeting mechanism of inhibition and cytotoxicity / L.F. Liu // *World Conf. Clin. Pharm. and Ther. Highlihts Sat. Symp.: Appr. To Canc. Treat. by Topoisomerase I Inhib.* – Tokyo, 1992. – P. 6-9.
145. Loizzi, V. Neoadjuvant chemotherapy: an alternative option of treatment for locally advanced cervical cancer / V. Loizzi [et al.] // *Gynecol. Obstet Invest.* – 2008. – Vol. 65, № 2. – P. 96-103.
146. Maeda, N. In vitro characterization of cisplatin-loaded superabsorbent polymer microspheres designed for chemoembolization / N. Maeda [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2010. – Vol. 21, № 6. – P. 877-881.
147. Malagari, K. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with HepaSphere™ / K. Malagari [et al.] // *Hepatic Oncology.* – 2015. – Vol. 2, № 2. – P. 43-53.
148. Malagari, K. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with HepaSphere 30-60 µm. Safety and efficacy study / K. Malagari [et al.] // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2014. – Vol. 37, № 1. – P. 165-175.

149. Malik, S.N. Role of Uterine Artery Embolization in the Management of Cervical Cancer: Review Article / S.N. Malik, M. Shams // *J. Cancer Sci. Ther.* – 2012. – Vol. 4, № 6. – P. 167-169.
150. Matsumura, M. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy plus postoperative chemotherapy but no radiotherapy for Stage IB2–IIB cervical cancer – Irinotecan and platinum chemotherapy / M. Matsumura [et al.] // *Gynecologic Oncology.* – 2010. – Vol. 119. – P. 212-216.
151. Mikami, M. Surgical principles for managing stage IB2, IIA2, and IIB uterine cervical cancer (Bulky Tumors) in Japan: a survey of the Japanese Gynecologic Oncology Group / M. Mikami [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2014. – Vol. 24. – P. 1333-1340.
152. Minagawa, Y. Synergistic enhancement of cisplatin cytotoxicity by SN-38, an active metabolite of CPT-11, for cisplatin-resistant HeLa cells / Y. Minagawa [et al.] // *Jpn. J. Cancer Res.* – 1994. – Vol. 85. – P. 966-971.
153. Mingzhu, Y. The long-term efficacy of neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy compared with radical surgery alone or concurrent chemoradiotherapy on locally advanced-stage cervical cancer / Y. Mingzhu [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2011. – Vol. 21. – P. 92-99.
154. Mitchell, P.A. Cervical cancer in the elderly treated with radiation therapy / P.A. Mitchell [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 1998. – Vol. 71. – P. 291.
155. Monk, B.J. Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: state of the art and future directions / B.J. Monk, K.S. Tewari, W.J. Koh // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25, № 20. – P. 2952-2965.
156. Moore, D.H. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix. A Gynecologic Oncology Group study / D.H. Moore [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 3113-3119.
157. Morris, M. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer / M. Morris [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340, № 15. – P. 1137-1143.

158. Munoz, E. Ovarian stimulation in patients with breast cancer / E. Munoz [et al.] // *Ecancer*. – 2015. – Vol. 9. – P. 504.
159. Nagase, S. Evidence-based guidelines for treatment of cervical cancer in Japan: Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO) 2007 edition / S. Nagase [et al.] // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 15. – P. 117-124.
160. Nakanishi, K. Transarterial embolization (TAE) of sacral giant cell Tumor (GCT) using spherical permanent embolic material superabsorbant polymer microsphere (SAP-MS) / K. Nakanishi [et al.] // *SpringerPlus*. – 2013. – Vol. 2. – P. 666.
161. Namkoong, S.E. Comparative study of the patients with locally advanced stage I and II cervical cancer treated by radical surgery with and without preoperative adjuvant chemotherapy / S.E. Namkoong [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 1995. – Vol. 59. – P. 136.
162. Nishio, S. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and CPT-11 for advanced cervical cancer / S. Nishio [et al.] // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2000. – Vol. 27. – P. 429-435.
163. Okabayshi, H. Radical hysterectomy for cancer of cervix uteri. Modification of the Takayama operation / H. Okabayshi // *Surg Gynecol. Obstet.* – 1921. – Vol. 33. – P. 335-341.
164. Orlandi, C. Presurgical assessment and therapy of microinvasive carcinoma of the cervix / C. Orlandi [et al.] // *Gynecol. oncol.* – 1995. – Vol. 59. – P. 255-260.
165. Park, J. Concurrent chemoradiotherapy or radiotherapy alone for locally advanced cervical cancer in elderly women / J. Park [et al.] // *Tumori Journal*. – 2010. – Vol. 96, Iss. 6. – P. 959-965.
166. Park, S.Y. Phase I/II Study of neoadjuvant intraarterial chemotherapy with mitomycin-C, vincristine, and cisplatin in patients with stage IIb bulky cervical carcinoma / S.Y. Park [et al.] // *Cancer*. – 1995. – Vol. 76, № 5. – P. 814-823.
167. Parker, K. Five years' experience treating locally advanced cervical cancer with concurrent chemoradiotherapy and high-dose-rate brachytherapy: results from a single institution / K. Parker [et al.] // *Int. J. Radiat Oncol. Biol. Phys.* – 2009. – Vol. 74. – P. 140-146.

168. Pattaranutaporn, P. Phase II study of concurrent gemcitabine and radiotherapy in locally advanced stage IIIb cervical carcinoma / P. Pattaranutaporn [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2001. – Vol. 81. – P. 404-407.
169. Pearcey, R. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix / R. Pearcey [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20, № 4. – P. 966-972.
170. Pecorelli, S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium / S. Pecorelli // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2009. – Vol. 105, № 2. – P. 103-104.
171. Perez, C.A. Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy / C.A. Perez [et al.] // *Int. J. Radiat Oncol. Biol. Phys.* – 1995. – Vol. 32. – P. 1275-1288.
172. Perez, C.A. Tumor size, irradiation dose, and longterm outcome of carcinoma of uterine cervix / C.A. Perez [et al.] // *Int. J. Radiat Oncol. Biol. Phys.* – 1998. – Vol. 41. – P. 307-317.
173. Peters, W.A. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix / W.A. Peters [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 1606-1613.
174. Petrek, J.A. Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study / J.A. Petrek [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 1045-1051.
175. Petsuksiri, J. Advanced imaging applications for locally advanced cervical cancer / J. Petsuksiri [et al.] // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2012. – Vol. 13, № 5. – P. 713-718.
176. Pillot, A. A Phase II Study of Irinotecan and Carboplatin in Advanced Non-small Cell Lung Cancer with Pharmacogenomic Analysis: Final Report. Giancarlo / A. Pillot [et al.] // *J. Thoracic Oncology.* – 2006. – Vol. 1, № 9. – P. 972-978.

177. Poggi, G. Transepatic arterial cchemoenbolizatyion with oxaliplatin-eluting microspheres for unresectable hepatic tumors / G. Poggi [et al.] // *Anticancer Res.* – 2008. – Vol. 28. – P. 3835-3842.
178. Querleu, D. Classification of radical hysterectomy / D. Querleu, C.P. Morrow // *Lancet Oncol.* – 2008. – Vol. 9. – P. 297-303.
179. Quinn, B.A. Increasing age predicts poor cervical cancer prognosis with subsequent effect on treatment and overall survival / B.A. Quinn [et al.] // *Brachytherapy.* – 2018. – Vol. 18, Iss. 1. – P. 29-37.
180. Quinn, M.A. Carcinoma of the cervix uteri / M.A. Quinn [et al.] // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2006. – Vol. 95, Suppl. 1. – P. 43-103.
181. Robova, H. The role of neoadjuvant chemotherapy and surgery in cervical cancer / H. Robova [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2010. – Vol. 20, № 11, Suppl. 2. – P. 42-46.
182. Rose, P.G. Chemoradiation for locally advanced cervical cancer: does it help / P.G. Rose, B.N. Bundy // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20, № 4. – P. 891-893.
183. Rose, P.G. Concurrent chemoradiation for locally advanced carcinoma of the cervix: where are we in 2006? / P.G. Rose // *Ann. Oncology.* – 2006. – Vol. 17, Suppl. 10. – P. 224-229.
184. Rose, P.G. Concurrent cisplatinbased radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer / P.G. Rose [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340, № 15. – P. 1144-1153.
185. Rose, P.G. Locally advanced cervical carcinoma: the role of chemoradiation / P.G. Rose // *Semin. Oncol.* – 1994. – Vol. 21. – P. 47-53.
186. Rose, P.G. Paclitaxel and cisplatin as first-line therapy in recurrent or advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study / P.G. Rose [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 2676-2680.
187. Rutledge, F.N. Youth as a prognostic factor in carcinoma of the cervix: a matched analysis / F.N. Rutledge [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 1992. – Vol. 44. – P. 123.

188. Sakata, Y. Preventive effect of TJ-14, a Kampto medicine on diarrhea induced by irinotecan / Y. Sakata, H. Suzuki, T. Kamataki // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 1994. – Vol. 21. – P. 1578.
189. Saki, A. Switching the loaded agent from epirubicin to cisplatin: salvage transcatheter arterial chemoembolization with drug-eluting microspheres for unresectable hepatocellular carcinoma / A. Saki, S. Hori // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2012. – Vol. 35, № 3. – P. 555-562.
190. Sardi, J. Neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage IIB: a randomized controlled trial / J. Sardi [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer*. – 1998. – Vol. 8. – P. 441-450.
191. Sardi, J. Randomized trial with neoadjuvant chemotherapy in stage IIB squamous carcinoma cervix uteri: an unexpected therapeutic management / J. Sardi [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer*. – 1996. – Vol. 6. – P. 85-93.
192. Scarabelli, C. Multimodal treatment with neoadjuvant intraarterial chemotherapy and radical surgery in patients with stage IIB-IVA cervical cancer. A preliminary study / C. Scarabelli [et al.] // *Cancer*. – 1995. – Vol. 76. – P. 1019-1026.
193. Seldinger, S.I. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique / S.I. Seldinger // *Acta Radio*. – 1953. – Vol. 39, № 5. – P. 368-376.
194. Serur, I. Neoadjuvant chemotherapy in stage Ib2 squamous cell carcinoma of the cervix / I. Serur [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 1997. – Vol. 65. – P. 348.
195. Shoji, K. Neoadjuvant intraarterial chemotherapy for stage IIB-IIIB cervical cancer in Japanese women / K. Shoji [et al.] // *Exp. Therap. Medicine*. – 2010. – Vol. 1. – P. 651-655.
196. Shoji, T. Phase II clinical study of neoadjuvant chemotherapy with CDDP/CPT-11 regimen in combination with radical hysterectomy for cervical cancer with a bulky mass / T. Shoji [et al.] // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 2. – P. 1120-1127.
197. Shoji, T. Phase II study of tri-weekly cisplatin and irinotecan as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer / T. Shoji [et al.] // *Oncology Letters*. – 2010. – Vol. 1. – P. 515-519.

198. Skowasch, M. Midterm follow-up after DC-BEADTM-TACE of hepatocellular carcinoma (HCC) / M. Skowasch [et al.] // *Eur. J. Radiol.* – 2012. – Vol. 81, № 12. – P. 3857-3861.
199. Sonmezer, M. Fertility preservation in female patients / M. Sonmezer, K. Oktay // *Hum Reprod Update.* – 2004. – Vol. 10. – P. 251.
200. Sugiyama, T. Combination chemotherapy with irinotecan and cisplatin as neoadjuvant in locally advanced cervical cancer / T. Sugiyama [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 1999. – Vol. 81. – P. 95-98.
201. Sugiyama, T. Neoadjuvant Intra-arterial Chemotherapy Followed by Radical Hysterectomy and/or Radiotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer / T. Sugiyama [et al.] // *Gynecol. Oncology.* – 1998. – Vol. 69. – P. 130-136.
202. Sun, H. Potential molecular mechanisms for improved prognosis and outcome with neoadjuvant chemotherapy prior to laparoscopic radical hysterectomy for patients with cervical cancer / H. Sun [et al.] // *Cell. Physiol. Biochem.* – 2013. – Vol. 32, № 5. – P. 1528-1540.
203. Takashi, I. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer / I. Takashi [et al.] // *Chin. J. Cancer Res.* – 2016. – Vol. 28, № 2. – P. 235-240.
204. Takeuchi, S. A late phase II study of CPT-11 for uterine cervical cancer and ovarian cancer. Research Groups of CPT-11 in Gynecologic Cancers / S. Takeuchi [et al.] // *Gan To Kagaku Ryoho.* – 1991. – Vol. 18. – P. 1681-1689.
205. Tanizawa, A. Comparison of topoisomerase I inhibition, DNA damage, and cytotoxicity of camptothecin derivatives presently in clinical trials / A. Tanizawa [et al.] // *J. Nat. Canc. Inst.* – 1994. – Vol. 86. – P. 836-842.
206. Tian, Z. Investigation of uterine arterial chemoembolization and uterine arterial infusion chemotherapy for advanced cervical cancer before radical radiotherapy: a long-term follow-up study / Z. Tian [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2014. – Vol. 290, № 1. – P. 155-162.
207. Tierney, J. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials / J. Tierney // *Eur. J. Cancer.* – 2003. – Vol. 39. – P. 2470-2486.

208. Todo, Y. Concurrent chemoradiotherapy for cervical cancer: background including evidence-based data, pitfalls of the data, limitation of treatment in certain groups / Y. Todo, H. Watari // *Chinese J. Cancer Res.* – 2016. – Vol. 28, № 2. – P. 221-227.
209. Turina, M. Frequency and Surgical Management of Chronic Complications Related to Pelvic Radiation / M. Turina [et al.] // *Arch. Surg.* – 2008. – Vol. 143, № 1. – P. 46-52.
210. Vale, C. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. Chemoradiotherapy for cervical cancer meta-analysis collaboration / C. Vale [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26, № 35. – P. 5802-5812.
211. Varela, M. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics / M. Varela [et al.] // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 46. – P. 474-481.
212. Usuki, N. Intraarterial chemotherapy for uterine cervical adenocarcinoma: Evaluation of its efficacy as neoadjuvant therapy / N. Usuki [et al.] // *Nippon Act Radiol.* – 1999. – Vol. 59. – P. 670-673.
213. Waggoner, S.E. Association between cigarette smoking and prognosis in locally advanced cervical carcinoma treated with chemoradiation: a gynecologic oncology group study / S.E. Waggoner [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2006. – Vol. 103. – P. 853-858.
214. Wall, M.E. Plant antitumor agents. I. The isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from *camptotheca acuminata* / M.E. Wall [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 1999. – Vol. 88. – P. 3888-3890.
215. Warne, G.L. Cyclophosphamide induced ovarian failure / G.L. Warne [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1973. – Vol. 289. – P. 1159.
216. Wertheim, E. The extended abdominal operation for carcinoma uteri (based on 500 cases) / E. Wertheim // *Am. J. Obstet Dis Women Childh.* – 1912. – Vol. 66, № 2. – P. 169-232.

217. Whitney, C.W. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study / C.W. Whitney [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17, № 5. – P. 1339-1348.
218. Yamauchi, N. A randomized trial of neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus radiotherapy alone in stage IIIb carcinoma of the uterine cervix / N. Yamauchi [et al.] // *J. Gynecol. Surgery.* – 2010. – Vol. 26, № 2. – P. 105-113.
219. Ychou, M. A phase II randomized study of CPT-11 in colorectal cancer refractory to 5-FU with preventive treatment of delayed diarrhea using acetorphan / M. Ychou [et al.] // *Proc. ASCO.* – 1996. – Abstr. 488. – P. 488.
220. Ye, Q. Responsiveness of neoadjuvant chemotherapy before surgery predicts favorable prognosis for cervical cancer / Q. Ye, H.X. Yuan, H.L. Chen // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 139, № 11. – P. 1887-1898.
221. Yufeng, R. A Modified Shortened Administration Schedule for Neoadjuvant Chemotherapy With Irinotecan and Cisplatin in Locally Advanced Cervical Cancer / R. Yufeng [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2011. – Vol. 21. – P. 685-689.
222. Zola, P. Treatment of early cervical cancer: survival, complications and economical aspects / P. Zola [et al.] // *Сиб. онкол. журн.* – 2012. – Vol. 51, № 3. – P. 5-13.