

Л.І. Воробйова

А.Б. Вінницька

О.Г. Югрінов

К.О. Галахін

Л.О. Гулак

Т.М. Козаренко

Інститут онкології

АМН України, Київ, Україна

**Ключові слова:** рак шийки матки, внутрішньоартеріальна поліхіміотерапія, внутрішньовенна поліхіміотерапія, патоморфоз пухлини, лікування.

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ ВНУТРІШНЬОАРТЕРІАЛЬНОЇ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК ШИЙКИ МАТКИ

**Резюме.** Внутрішньоартеріальна поліхіміотерапія (ВАПХТ) на першому етапі комбінованого лікування застосована у 39 хворих на рак шийки матки (РШМ). Контрольну групу склали 19 хворих на РШМ, яким на першому етапі провели курс внутрішньовенної ПХТ. Застосування ВАПХТ виявилось більш ефективним за безпосередніми результатами гістологічного та клінічного дослідження (особливо у хворих з ендocerвікальними формами РШМ), однак це не відбилось на загальних показниках 5-річної виживаності та безрецидивного перебігу.

### ВСТУП

Рак шийки матки (РШМ) — одна з найбільш поширених пухлин у жінок. В Україні РШМ займає друге місце в структурі онкогінекологічної захворюваності і складає 17,6 на 100 тис. жіночого населення. За останні роки при стабільно високій захворюваності відзначають омолодження контингенту хворих, а також невідповідно високу летальність до 1 року (20,1%), що свідчить про збільшення кількості хворих, у яких на момент встановлення діагнозу вже наявний РШМ місцево-поширених стадій. Серед жінок працездатного віку РШМ посідає одне з перших місць за смертністю (щороку в Україні вмирають близько 3000 хворих), що є соціальною проблемою і свідчить про необхідність покращання як діагностики, так і лікування.

Незважаючи на високу ефективність хірургічного та променевого методів лікування хворих на РШМ, переважна більшість пацієнток з несприятливим перебігом захворювання не можуть бутивилікувані тільки шляхом поєднання цих двох методів. Насамперед мова йде про РШМ ІВ2–ІІВ стадій зі значним локальним поширенням та метастатичним ураженням лімфатичних вузлів. З метою покращання віддалених результатів багато дослідників при лікуванні хворих на РШМ застосовували хіміотерапію (ХТ) [1–4]. Таке лікування може бути суттєвим доповненням до хірургічного втручання та/або променевої терапії (ПТ). У зв'язку з частим виявленням місцево-поширених форм РШМ (стадії ІВ2–ІІВ), резистентності пухлини до променевої та системної ХТ виникла необхідність у додатковому впливі сучасними протипухлинними препаратами безпосередньо на вогнища пухлинного росту. Метод селективного підведення цитостатичних препаратів, який полягає в катетеризації артерії, що кровопостачає уражену пухлиною шийку матки, дозволяє досягти їх високих концентрацій в зоні пухлини і знизити ступінь загальнорезорбтивних реакцій [5, 6].

Мета дослідження — оцінити ефективність передопераційної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії (ВАПХТ) у комбінованому лікуванні хворих на РШМ ІВ2–ІІВ стадій за безпосередніми (клінічний та морфологічний ефект) та віддаленими результатами.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

ВАПХТ на першому етапі комбінованого лікування хворих на РШМ застосована у 39 жінок віком 23–64 роки. Вік більшості хворих — 20 (51,3%) — становив 35–44 роки. За морфологічною будовою як плоскоклітинний рак були ідентифіковані 33 (84,6%), як аденокарциноми — 5 (12,8%) пухлин, 1 (2,6%) пухлина мала змішану будову — аденосквамозний рак. За характером росту пухлини розподілялись таким чином: екзофітні — 21 (53,8%), ендofітні — 17 (43,6%), змішана — 1 (2,6%). У 18 (46,2%) хворих рак розвинувся на ectocerвіксі, у 21 (53,8%) — у цервікальному каналі. Розподіл пацієнток за стадіями захворювання наведено в табл. 1. Більшості хворих — 31 (74,5%) — призначали один курс передопераційної ВАПХТ, 8 (25,5%) — два. У 30 (76,9%) хворих курси ВАПХТ поєднували з ПТ на ділянку таза до 30 Гр (у разовій вогнищевій дозі — РВД — 2,0–2,1 Гр). В таких випадках ВАПХТ виконувала роль індукційної терапії.

Таблиця 1  
Розподіл хворих, які одержували ВАПХТ, за стадією РШМ

Стадія захворювання	Кількість хворих	%
T1BN0M0	14	35,9
T1BN1M0	2	5,1
T2N0M0	5	12,8
T2N1M0	2	5,1
T2AN0M0	7	17,9
T2AN1M0	2	5,1
T2BN0M0	4	10,3
T2BN1M0	3	7,8
Всього	39	100

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Внутрішньовенну поліхіміотерапію (ВПХТ) в передопераційний період проведено 19 хворим на РШМ, вік яких був від 37 до 65 років. За стадією захворювання жінок розподілили таким чином: T1N0M0 — 9 (47,4%), T2N0M0 — 8 (42,1%), T1N1M0 — 2 (10,5%). Усі пухлини були верифіковані як плоскоклітинний рак. 11 (57,9%) хворих одержали ВПХТ у поєднанні з ПТ.

**Методика ВАПХТ.** В умовах рентгенівської операційної проводили катетеризацію обох маткових артерій трансфеморальним доступом. Для цього застосовували спеціальні катетери та провідники, контралатеральний та прилатеральний способи зондування. За неможливості катетеризації маткових артерій катетери залишали у внутрішніх клубових артеріях (передній порції). Характер неоваскуляризації у пухлині оцінювали під час ангіографічного дослідження. Катетер встановлювали на 3–4 дні, інфузію цитостатиків проводили щоденно за допомогою дозатора в наступних дозах: цисплатин ( $100 \text{ мг/м}^2$ ) або карбоплатин ( $450 \text{ мг/м}^2$ ), циклофосфамід ( $1200 \text{ мг/м}^2$ ), метотрексат ( $80 \text{ мг/м}^2$ ), доксорубіцин — ( $60 \text{ мг/м}^2$ ), флуороурацил ( $1000 \text{ мг/м}^2$ ). При плоскоклітинних карциномах до схеми додавали блеоміцин у дозі  $45 \text{ мг/м}^2$ . У разі необхідності з метою гіпергідратації під час введення препаратів платини проводили внутрішньовенну інфузію розчинів глюкози, антиеметичних засобів, кортикостероїдів, вітамінів груп В і С. Після закінчення циклу ВАПХТ проводили повторне ангіографічне дослідження і катетери видаляли. Циторедуктивний ефект лікування оцінювали через 10–14 днів. Оперативне втручання виконували через 21 день після закінчення останнього курсу ВАПХТ.

**Методика ВПХТ** полягає у введенні цитостатичних препаратів у венозне русло шляхом пункції ліктьової (частіше) або підключичної вени. Курс ВПХТ комбінацією з трьох препаратів — цисплатин (у дозі  $80 \text{ мг/м}^2$ ), а також метотрексат ( $80 \text{ мг/м}^2$ ) та циклофосфамід ( $1000 \text{ мг/м}^2$ ) — проводили протягом 1 дня. Цитостатичні препарати вводили протягом 4–5 год на фоні пре- та постгідратації із застосуванням антиеметичних засобів та кортикостероїдів. Дистанційну телегамматерапію проводили з двох зустрічних полів 14–16 см, 16–18 см у статичному режимі 5 разів на тиждень до сумарної вогнищевої дози (СВД) 30 Гр (РВД — 2,1–2,1 Гр). Оперативне втручання виконували через 5–7 днів при ізольованому застосуванні ВПХТ та через 14–21 день після останнього сеансу опромінювання при хіміопроменевому лікуванні.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ефективність застосування ВАПХТ як передопераційного методу лікування оцінювали за безпосередніми та віддаленими результатами. Оскільки переважно пухлини мали ендоепітний ріст та ендоепітальну локалізацію, основними методами оцінки безпосереднього циторедуктивного ефекту було клінічне бімануальне та ультразвукове дослідження. ЯМР-діагностику пухлинного ураження шийки мат-

ки було проведено 7 хворим, 3 із них — з порівняльними дослідженнями до та після лікування.

Повного клінічного регресування пухлини, як і прогресування процесу, не було виявлено в жодному випадку. Зменшення об'єму пухлини більш ніж на половину ( $\geq 50\%$ ) зафіксовано у 21 (53,8%) хворої, серед них у 8 — після проведення 2 курсів ВАПХТ. Стабілізацію процесу відзначали у 18 (46,2%) пацієнток.

Клінічні дані щодо оцінки безпосереднього впливу ВАПХТ на пухлину корелювали з гістологічними відповідями на проведене лікування. Так, серед 21 хворої з частковим циторедуктивним ефектом обсяг життєздатної паренхіми пухлини (ОЖПП) склав  $21,3 \pm 3,8\%$  (досліджено операційний матеріал 15 хворих). Стабілізацію процесу відзначено в 18 випадках, ОЖПП був достовірно більшим (досліджено операційний матеріал 14 хворих). Порівняльні дані клінічної та гістологічної відповіді на застосування ВАПХТ представлені в табл. 2. Середній показник ОЖПП у групі пацієнток, яким проводили ВАПХТ, склав  $33,4 \pm 4,2\%$ .

Таблиця 2  
Ефективність ВАПХТ за безпосередніми результатами

Клінічна відповідь	Кількість хворих		Гістологічна відповідь (ОЖПП), %
	Абс. число	%	
Часткова регресія (зменшення об'єму пухлини $\geq 50\%$ )	21	53,8	$21,3 \pm 3,8$
Стабілізація процесу	18	46,2	$46,2 \pm 3,9^*$

\*  $p = 0,019$ .

Згідно з даними, наведеними вище, у 53,8% хворих діагностовано ендоепітальну форму РШМ. Оскільки ця форма РШМ є складною для діагностики, її виявляють при значному первинному поширенні, коли шийка матки може бути більшою за тіло матки в декілька разів (так звані bulky cervix). За такої локалізації пухлини більше потенціальних можливостей для інвазії у підлеглу строму та лімфогенного метастазування, а, отже, її перебіг несприятливий. Дані аналізу безпосередніх результатів ВАПХТ залежно від локалізації пухлини (на ектоцервіксі або у цервікальному каналі) наведені в табл. 3. Кращий безпосередній ефект застосування ВАПХТ відзначено у хворих з пухлинним ураженням ендоепітуса.

Після проведення ВПХТ безпосередній результат лікування був гіршим. ОЖПП у групі хворих, які одержали тільки ВПХТ, склав  $67,7 \pm 2,9\%$  ( $p < 0,01$  порівняно з ефектом ВАПХТ), а в групі поєданого лікування (ВПХТ + ПТ) —  $48,6 \pm 3,1\%$  ( $p = 0,012$  порівняно з ефектом ВПХТ;  $p < 0,05$  порівняно з ВАХТ). При клінічній оцінці циторедуктивного ефекту у хво-

Таблиця 3  
Ефективність ВАПХТ за безпосередніми результатами залежно від локалізації РШМ

Локалізація РШМ	Клінічна відповідь, абсолютне число хворих, %		Гістологічна відповідь, % ОЖПП
	Часткова регресія	Стабілізація процесу	
Ектоцервікс	7 (43,75)	9 (56,25)	$37,1 \pm 4,0$
Ендоепітальна	14 (60,9)	9 (39,1)	$18,1 \pm 3,3^*$

\*  $p < 0,05$ .

рих цієї групи не відзначено вираженої відповіді на проведення ізольованої системної ВПХТ за даними як бімануального обстеження, так і УЗД. Під час УЗД виявлено зменшення перифокального запалення, що виражалось у більш чіткій візуалізації меж пухлини, появи в ній ділянок з ехопозитивним компонентом. При поєднанні ПХТ з ПТ клінічний ефект різного ступеня спостерігали в усіх 11 хворих: частковий — у 5 (45,5%), стабілізація — у 6 (54,5%). Кореляції клінічного та морфологічного циторедуктивного ефекту у хворих цієї групи не відзначено.

З метою оцінки впливу на лікувальний патоморфоз ізольованого застосування передопераційної дистанційної ПТ у 12 хворих на РШМ визначено ОЖПП, який склав  $57,4 \pm 3,7\%$ , тобто був статистично достовірно ( $p < 0,01$ ) більшим, ніж у групі ВАПХТ, але меншим ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з ізольованим застосуванням ВПХТ.

Показник 5-річної виживаності хворих після ВАПХТ склав  $72,6 \pm 7,4\%$ , а безрецидивну виживаність протягом 5 років зафіксовано у  $67,4 \pm 7,7\%$  пацієнток. При N0 ці показники були відповідно  $82,2 \pm 7,2$  та  $79,2 \pm 7,6\%$ . При аналізі виживаності залежно від стадії захворювання виявлено, що при стадії T1B2 вона становила  $92,7 \pm 6,9\%$ , а при T2A–B —  $72,5 \pm 11,8\%$  (за умови N0). П'ятирічний безрецидивний перебіг захворювання спостерігали у  $85,7 \pm 9,3$  та  $68,4 \pm 10,1\%$  пацієнток відповідно. Аналіз віддалених результатів лікування в групі хворих із застосуванням ВПХТ показав, що 5-річної виживаності досягли  $81,6 \pm 5,2\%$  хворих, а без рецидиву протягом 5 років жили  $79,5 \pm 4,1\%$  хворих (для обох показників при порівнянні з узагальненими показниками групи пацієнток, яким проводили ВАПХТ,  $p > 0,1$ ).

Оскільки під час аналізу безпосередніх результатів застосування ВАПХТ кращий ефект відзначено в групі пацієнток з ендцервікальними формами РШМ (див. табл. 3), було співставлено показники ОЖПП та 5-річної виживаності у хворих цієї групи. Не виявлено відмінності між хворими з малим ( $18,1 \pm 3,3\%$ ) та великим (без вираженої гістологічної відповіді) ОЖПП за показниками 5-річної виживаності —  $71,2 \pm 3,9$  та  $72,0 \pm 2,8\%$  відповідно. Також не було відмінності за тривалістю безрецидивного періоду:  $64,2 \pm 5,5$  та  $66,2 \pm 6,4\%$  відповідно.

Враховуючи, що до групи із застосуванням ВАПХТ було включено вдвічі більше хворих з метастатичним ураженням регіонарних лімфатичних вузлів (23,1% проти 10,5% в групі з застосуванням ВПХТ), отримані результати свідчать про перспективність передопераційного застосування ВАПХТ в комбінованому лікуванні хворих на РШМ IB2–IIB стадій.

## ВИСНОВКИ

1. Застосування у передопераційний період ВАПХТ порівняно з ВПХТ достовірно підвищувало показники девіталізації пухлини, резектабельність останньої, покращувало умови абластики під час проведення хірургічного лікування.

2. За безпосередніми результатами гістологічного та клінічного дослідження методика ВАПХТ виявилась більш ефективною у хворих з ендцервікальними формами РШМ, однак це не відбилося на показниках 5-річної виживаності та тривалості безрецидивного періоду.

3. Застосування на першому етапі комбінованого лікування хворих на РШМ IB2–IIB стадій ВАПХТ є одним з перспективних шляхів покращання результатів лікування. В той же час отримані дані свідчать про необхідність подальшого пошуку, вдосконалення та індивідуалізації схем і режимів ВАПХТ, які б більш виражено впливали на віддалені результати лікування.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Nagata Y, Okajima K, Kokubo M, *et al.* Clinical results of transcatheter arterial infusion for uterine cervical cancer. *Am J Clin Oncol* 1999; **22** (1): 97–102.
2. Nogushi M, Murata R, Sagoh T, *et al.* Intraarterial chemotherapy combined with radiation therapy for advanced cancer of the uterine cervix. *Gan To Kagaku Ryoho* 1998; **25** (9): 1314–7.
3. Вишнева Е, Косенко И. Отдаленные результаты комплексной терапии больных раком шейки матки с неблагоприятным прогнозом. *Вопр онкол* 1999; **45** (4): 420–3.
4. Usuki N, Hirokawa K, Tashiro T, *et al.* Intraarterial chemotherapy for uterine cervical adenocarcinoma: evaluation of its efficacy as neoadjuvant therapy *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1999; **59** (12): 670–3.
5. Столярова ИВ. Интервенционные радиологические вмешательства у больных раком матки. Роль лучевой терапии в гинекологической онкологии. *Материалы науч-практ конф.* 2–3 апреля 2002 г., Обнинск 2002. 187 с.
6. Saito M, Takeda S, Ikeba K, *et al.* Neoadjuvant intraarterial chemotherapy with carboplatin and etoposide for cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 1999; **9**: (Suppl 1) 17.

## EFFICACY OF PRE-SURGERY INTRAARTERIAL POLYCHEMOTHERAPY IN TREATMENT OF PATIENTS WITH CERVICAL CARCINOMA

L.I. Vorobjova, A.B. Vinnytska, O.G. Yuhrinov, K.O. Galakhin, L.O. Gulak, T.M. Kozarenko

**Summary.** Intraarterial polychemotherapy (IAPCT) was administered in 39 patients with cervical carcinoma at the first stage of combined treatment. 19 patients with cervical carcinoma subjected to intravenous polychemotherapy (IVPCT) at the first stage comprised the control group. The IAPCT technique proved to be efficient based on direct results of histologic and clinical investigation but failed to improve the 5-year survival rate and the relapse-free course.

**Key Words:** cervical carcinoma, intraarterial polychemotherapy, intravenous polychemotherapy, tumor pathomorphosis, treatment.

### Адреса для листування:

Воробйова Л.І.  
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43  
Інститут онкології АМН України,  
відділення онкогінекології