

О.І. Ткаченко, А.І. Рибін, О.В. Кузнецова, В.Є. Максимовський

Сучасні стратегії хірургічного лікування хворих на рак яєчника з тазовим канцероматозом

Одеський національний медичний університет

Одержано 07.09.2018

Прийнято до друку 28.09.2018

У статті показано власний досвід застосування методики інтраопераційної гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії (HIPEC) у хворих на поширений рак яєчника. На підставі аналізу 25 клінічних випадків зазначено, що розроблена методика є інноваційною та ефективною. На фоні багатьох переваг методу не виявлено відмінностей у токсичності застосовуваних препаратів між традиційною терапією хворих на рак яєчника і вдосконаленою методикою із використанням HIPEC. Вважається, що гіпертермія є одним з можливих механізмів подолання резистентності до платини.

Ключові слова: канцероматоз таза; рак яєчника; лікування; оптимізація; інтраопераційна гіпертермічна інтраперитонеальна хіміоперфузія.

АКТУАЛЬНІСТЬ

Рак яєчника (РЯ) є складною медико-соціальною проблемою. За даними популяційних канцер-реєстрів країн Європи, однорічна виживаність хворих на РЯ становить 63%, трирічна — 41%, п'ятирічна — лише 35%. Відзначено в останнє десятиліття підвищення п'ятирічної виживаності хворих на РЯ в Європі на 3% (з 32 до 35%), а в США — на 4% (з 35 до 39%) зумовлене не стільки покращенням діагностики, скільки ефективним застосуванням платиновмісної хіміотерапії в лікуванні дисемінованих форм РЯ та герміногенних пухлин [1, 2, 5, 8].

Більше 70% всіх випадків РЯ реєструють на пізніх стадіях захворювання, що значно погіршує прогноз дожиття. Світовий стандарт лікування РЯ передбачає поєднання хірургічної циторедукції та застосування комбінованої терапії паклітакселом та карбоплатином [1, 3, 4]. Навіть при виконанні оптимальної циторедуктивної операції з подальшим призначенням хіміотерапії препаратами платини (хіміотерапія першої лінії) з досягненням ефекту повної регресії і нормалізації рівнів пухлинних маркерів 5-річна виживаність хворих на РЯ III стадії становить 20–25%, а IV стадії — не перевищує 10% [9, 10]. Більшість хворих на РЯ добре відповідають на терапію препаратами першої лінії, але близько 30% пацієнток мають платинорезистентні або платинорефрактерні пухлини. Для них різні дослідники пропонують застосовувати підтримуючу терапію, комбінації інших протипухлинних препаратів, таргетну молекулярну терапію та імунотерапію. Тобто, попри відсутність клінічних ознак захворювання, у більшості пацієнток у перші 2–3 роки після закінчення хіміотерапії першої лінії слід очікувати прогресування хвороби. Частота об'єктивного ефекту коливається в межах 10–25%, а медіана тривалості життя становить 7–18 міс. Більшість вітчизняних і зарубіжних авторів сходяться на думці, що максимально можлива циторедукція є основним аспектом успішного лікування пацієнток з РЯ [1, 3, 4, 7, 11]. Але оперативних втручань таких обсягів виконується лише 10–15% при РЯ, і якісна хіміотерапія має дуже важливе значення в плані подальшого прогнозу захворювання [6, 12, 13]. Таким чином, удосконалення методик хірургічного і комбінованого лікування хворих на РЯ — надзвичайно актуальна і нагальна проблема сучасної онкогінекології.

Метою дослідження є оцінка ефективності використання гіпертермічної інтраперитонеальної хіміотерапії (HIPEC) та циторедуктивної хірургії в лікуванні хворих на РЯ, що поєднуються із канцероматозом черевини.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Протягом 2015–2018 рр. на базах кафедри хірургії № 4 з курсом онкології Одеського національного медич-

ного університету виконано 37 оперативних втручань з використанням HIPEC. У всіх хворих діагностовано серозну аденокарциному яєчника IIIA–IIIC стадії. Вік пацієнток коливався від 21 до 59 років, обсяг оперативного втручання був оцінений як субоптимальна циторедуктивна операція. Порівняльний аналіз проводився з 25 пацієнтками (група контролю) з РЯ аналогічних стадій після оперативного втручання без використання методики HIPEC. У подальшому пацієнтки обох груп отримували 4–6 курсів ад'ювантної поліхіміотерапії. Процедуру HIPEC виконували за допомогою апарата Perfomer LRT.

Performer LRT — це мультифункціональна спеціалізована хіміотерапія, орієнтована на підтримку декількох режимів терапії, заснованих на екстракорпоральному циркулюванні крові/рідини. Хіміотерапевтичні препарати, за визначенням, є токсичними, і їх застосування у високих концентраціях може бути пов'язане з виникненням побічних ефектів терапії. Локальна регіонарна хіміотерапія дозволяє створити набагато більш високі цільові концентрації в злоякісному вогнищі, однак існує єдине «але»: препарати повинні бути захищені від негайного вимивання із зони їх локальної активності. Циркуляторні параметри (такі як температура, об'єм, швидкість інфузії) можуть бути легко відкориговані та моніторуватися в онлайн-режимі (рис. 1).

Процедура внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії виконується наступним чином. Цей вид лікування складається з перфузування порожнини живота хіміотерапевтичним агентом (зазвичай — цисплатин або мітоміцин С) при температурі 42,5 °C і середній швидкості потоку 800/900 мл/хв протягом 60–90 хв. Лікування призначається після циторедуктивної хірургічної операції з приводу перитонеального канцероматозу або саркоматозу, причиною яких є гастроінтестинальною карциномою або карциномою яєчника, псевдоміксомомою, перитонеальною мезотеліомою. Іншими можливими режимами є ізольована гіпертермія кінцівок (41,5 °C, 60–90 хв) і гемофільтрація (нормотемпературна, 20 хв). Після хірургічного видалення якомога більшого об'єму пухлинної тканини 5 силіконових трубок поміщають у черевну порожнину, температурні датчики розміщують у черевній порожнині вище мезоколона і в тазу, операційну рану зашивають залишковими швами. Процедуру HIPEC виконують на апараті RAND Perfomer (Модена, Італія) за допомогою двох pomp (насоси, які нагнітають і евакуюють рідину із черевної порожнини), температурного охолоджувача і стерильного закритого контуру (рис. 2).

Після досягнення інтраабдомінальної температури як мінімум 42 °C мітоміцин С 25 мг/мл, цисплатин 100 мг/мл роз-

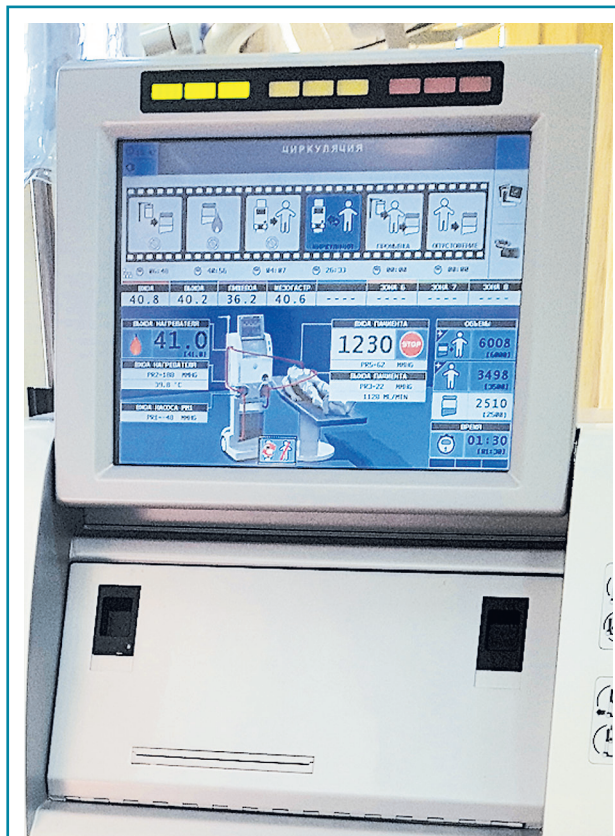


Рис. 1. Показники роботи системи: цільова температура — 41,0 °С, об'єм — 1230,0 мл, IV фаза роботи (із шестисантиметровою лінійкою у верхній частині монітора) — циркуляція



Рис. 3. Вид операційного поля після встановлення 5-пробних полівінілхлоридних дренажів та інтраабдомінальних температурних зондів

Якість життя хворих оцінювали за допомогою методики Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36). Обробку даних проводили, використовуючи статистичну програму «Біостат». Побічні ефекти комбінації лікування оцінювали окремо в розрахунку на кількість хворих та кількість курсів хіміотерапії.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

З огляду на рандомізований відбір пацієнок у досліджувані групи слід зазначити, що із 37 пацієнок основної групи 29 хворих були з ІІС стадією захворювання, 5 жінок мали ІІІА стадію, а у 3 пацієнок була виявлена ІІВ стадія РЯ. Розподіл пацієнок контрольної групи за стадіями був таким: із 25 пацієнок групи контролю 13 хворих були з ІІС стадією, 10 жінок мали ІІІА стадію, а у 2 пацієнок була виявлена ІІВ стадія РЯ. Індекс перитонеального канцероматозу в основній групі становив LS-1 (28,0%) та LS-2 (72,0%). У групі контролю аналогічний показник вірогідно не відрізнявся та сягав 36,0% (LS-1) та 64,0% (LS-2). Індекс повноти циторедукції також не відрізнявся між групами і становив у основній групі СС-1 (28,0%) та СС-2 (72,0%), не відрізняючись від аналогічного показника у контрольній групі (СС-1 — 36,0%, СС-2 — 64,0%).

Порівняльний аналіз показників якості життя у досліджуваних групах через 6 міс після закінчення лікування не показав статистично достовірних відмінностей (табл. 1).

Таблиця 1. Якість життя хворих на РЯ, які отримують ад'ювантну хіміотерапію, M±m

Шкала SF-36	Основна група (n=37)	Контрольна група (n=25)
Фізична активність	34,08±21,14	31,88±19,44
Рольові обмеження внаслідок фізичних проблем	28,42±13,43	21,01±14,23
Фізичний біль	46,29±16,23	41,27±20,11
Сприйняття загального стану здоров'я	35,33±14,76	33,72±23,27
Енергійність (життєздатність)	49,85±24,16	44,25±34,26
Соціальне функціонування	65,42±26,16	63,12±22,39
Рольові обмеження внаслідок емоційних проблем	42,11±15,46	44,25±17,24
Психічне здоров'я	66,32±22,26	59,32±22,26

За результатами порівняльного аналізу зазначених показників нами не виявлено жодного випадку алергічних або побічних реакцій у пацієнок із поширеним РЯ основної групи. У 9 (24,3%) пацієнок основної групи, в якій використовували НІРЕС, протягом першої доби спостереження після проведення НІРЕС відмічено гіпертермічну реакцію (підвищення температури тіла до 38,0 °С протягом 6–7 год), яку купірували



Рис. 2. Схема виконання процедури НІРЕС

чиняють у 5000,0 мл перфузату, який циркулює зі швидкістю 700–800 мл/хв протягом 60 хв. Середній об'єм перфузату, який міститься в черевній порожнині, щосекундно становить близько 3000 мл. Інтраабдомінальна температура коливається від 41 °С до 43 °С. Фаза охолодження черевної порожнини і фаза промивання від хіміопрепаратів займають максимально до 5–10 хв (рис. 3). Пацієнта переводять на одну добу в реанімаційне відділення для проведення інтенсивної терапії і спостереження.

У всіх пацієнок інтраопераційно визначали індекс перитонеального канцероматозу, а також індекс повноти циторедукції. Критеріями ефективності проведеного лікування були показники якості життя та ступеня токсичності препаратів.

Таблиця 2. Токсичність комбінації хіміопрепаратів в основній групі (n=37)

Вид токсичності	Ступінь токсичності				Усього, %
	I, n (%)	II, n (%)	III, n (%)	IV, n (%)	
Лейкопенія	13 (35,1)	7 (18,8)	4 (10,8)	3 (8,1)	72,8
Нейтропенія	12 (32,4)	6 (16,2)	5 (13,5)	—	62,1
Анемія	3 (8,1)	2 (5,4)	—	—	13,5
Тромбоцитопенія	6 (16,2)	—	—	—	16,2
Нудота	7 (18,9)	5 (13,5)	5 (13,5)	—	45,9
Блювання	16 (43,2)	1 (2,7)	1 (2,7)	—	48,6
Діарея	3 (8,1)	—	—	—	8,1
Стоматити	8 (21,6)	1 (2,7)	—	—	24,3

Таблиця 3. Токсичність комбінації хіміопрепаратів у групі контролю (n=25)

Вид токсичності	Ступінь токсичності				Усього, %
	I, n (%)	II, n (%)	III, n (%)	IV, n (%)	
Лейкопенія	10 (40,0)	8 (32,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	80,0
Нейтропенія	11 (44,0)	4 (16,0)	2 (8,0)	1 (4,0)	72,0
Анемія	5 (20,0)	4 (16,0)	4 (16,0)	—	52,0
Тромбоцитопенія	4 (16,0)	—	—	—	8,0
Нудота	7 (28,0)	4 (16,0)	4 (16,0)	—	60,0
Блювання	10 (40,0)	4 (16,0)	1 (4,0)	—	60,0
Діарея	3 (12,0)	—	—	—	12,0
Стоматити	2 (8,0)	4 (16,0)	1 (4,0)	—	28,0

прийомом нестероїдних протизапальних препаратів. Також слід підкреслити, що 5 (13,5%) пацієнок скаржилися на біль і дискомфорт в ділянці введення промивних дренажів.

Порівняльний аналіз ступеня токсичності застосовуваних хіміопрепаратів в обох групах показав наступне (табл. 2, 3).

Отримані нами результати свідчать, що ступінь гематологічної токсичності хіміопрепаратів вірогідно не відрізнявся у пацієнок обох груп. Стосовно гастроінтестинальної токсичності ми не отримали вірогідної різниці між групами дослідження. Варто зазначити також, що відсоток наявності стоматиту в основній групі також вірогідно нижчий за аналогічний показник в групі контролю.

Середня тривалість післяопераційного перебування хворих основної групи в стаціонарі становила 8,9 ліжко-дня і достовірно не відрізнялася від такої у хворих на РЯ без проведення НІРЕС (контроль) (рис. 4).

ВИСНОВКИ

1. Застосування НІРЕС у хворих на поширений РЯ у подданні з канцероматозом очередини вірогідно підвищує якість життя хворих на РЯ.

2. Ефективність методики НІРЕС підтверджена лише у пацієнок з РЯ ІІА–ІІС стадії, яким проведена оптимальна або субоптимальна циторедуктивна операція.

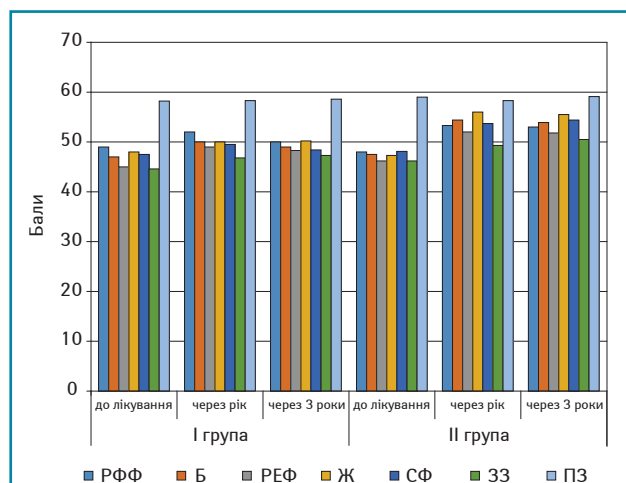


Рис. 4. Динаміка показників якості життя хворих, що були залучені до дослідження. РФФ — рольове фізичне функціонування; Б — фізичний біль; РЕФ — рольове емоційне функціонування; Ж — життєздатність; СФ — соціальне функціонування; ЗЗ — загальне здоров'я; ПЗ — психічне здоров'я

3. Слід відмітити відсутність ускладнень у післяопераційний період у досліджуваних групах та добру переносимість запропонованої методики в основній групі.

4. Не зареєстровано відмінностей у токсичності застосовуваних препаратів між традиційною терапією РЯ і вдосконаленою методикою з використанням НІРЕС.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Ивченко А.Л. (2015) Рак яичников: современные аспекты диагностики. Харьковська хірургічна школа, 4(73): 147–151.
2. Козаченко В.П. (2005) Клиническая онкогинекология. М.: Медицина, 376 с.
3. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. и др. (2015) Рак яичников: концепция патогенеза и принципы терапии. Журнал им. П.А. Герцена, 4(3): 73–81.
4. Федоренко З.П., Михайлович Ю.И., Гулак Л.О. та ін. (2018) Рак в Україні 2016–2017. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл. Нац. канцер-реєстру України, 19, 136 с.
5. Свиницкий В.С. (2015) Серозный рак яичников: тестирование мутаций генов BRCA1 и BRCA2 в Украине. Евразийский онкологический журнал (прилож.): 79–82.
6. Халафян А.А. (2008) Statistica 6. Статистический анализ данных. М.: ООО «Бином-Пресс», 512 с.
7. Poisson L.M., Munkarah A., Madi H. et al. (2015) A metabolomic approach to identifying platinum resistance in ovarian cancer. J. Ovarian Res., 8: 13.
8. Ustün T.B., Chatterji S., Kostanjsek N. et al. (2010) Developing the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0. Bul. World Health Organ., 88(11): 815–823.
9. Bryand A., Hamidou Z., Paget-Bailly S. et al. (2015) Etude de la qualite de vie dans les neoplasies ovariennes: outils et enjeux. Gynecol. Obstet. Fertil., 43(2): 151–157.
10. Hippitsley-Cox J., Coupland C. (2013) Independent external validation of QCAncer (Ovarian). Eur. J. Cancer Care (Engl.), 22(4): 559–560.
11. Sugarbaker P.H. (1998) Management of peritoneal surface malignancy using intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery. Ludann Company Grand Rapids, Michigan, USA, 59 p.
12. Alkema N.G., Wisman G.B., van der Zee A.G. et al. (2016) Studying platinum sensitivity and resistance in high-grade serous ovarian cancer: Different models for different questions. Drug. Resist. Updat., 24: 55–69.
13. Zikos E., Coens C., Quinten C. et al. (2015) The added value of analyzing pooled health-related quality of life data: a review of the EORTC PROBE Initiative. J. Natl. Cancer Inst., 108(5): 39–41.

Современные стратегии хирургического лечения больных раком яичника с тазовым канцероматозом

А.И. Ткаченко, А.И. Рыбин, О.В. Кузнецова, В.Е. Максимовский
Одесский национальный медицинский университет

Резюме. В статье показан собственный опыт применения методики интраоперационной гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (НІРЕС) у больных распространенным раком яичника. На основании анализа 25 клинических случаев отмечено, что разработанная методика является инновационной и эффективной. На фоне многих преимуществ метода не выявлено различий в токсичности применяемых препаратов между традиционной терапией больных раком яичника и усовершенствованной методикой с использованием НІРЕС. Как полагают, гипертермия является одним из возможных механизмов преодоления резистентности к платине.

Ключевые слова: канцероматоз таза; рак яичника; лечение; оптимизация; интраоперационная гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия.

Modern strategies of surgical treatment of patients with ovarian cancer combined with pelvic carcinomatosis

O.I. Tkachenko, A.I. Rybin, O.V. Kuznetsova, V.E. Maximovsky
Odesa National Medical University

Summary. In the article, the own experience with the technique of intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) in patients with disseminated ovarian cancer is shown. Based on analysis of 25 clinical cases, the authors note that the technique is innovative and effective. Having the many advantages of the method found no difference in the toxicity of the drugs between traditional and advanced ovarian cancer treatment method using HIPEC. The authors consider that hyperthermia is one of the possible mechanisms for overcoming resistance to platinum.

Key words: pelvic canceromatosis; ovarian cancer; treatment; optimization; intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion.

*Адреса:
Рибін Андрій Ігорович
65023, Одеса, Валіховський пров., 2
Одеський національний медичний університет
Тел.: 048-720-26-17
E-mail: Andriy.Rybin@gmail.com*

*Correspondence:
Rybin Andrii
2 Valikhovsky Lane, Odessa 65028
Odessa National Medical University
Tel.: 048-720-26-17
E-mail: Andriy.Rybin@gmail.com*