

A. I. Rybin, O. V. Kuznetsova, V. E. Maximovskiy

СУЧАСНІ СТРАТЕГІЇ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ТАЗОВИЙ КАНЦЕРОМАТОЗ, ЗУМОВЛЕНИЙ РАКОМ ЯЄЧНИКІВ

Одеський національний медичний університет

Summary. Rybin A. I., Kuznetsova O. V., Maximovskiy V. E. **MODERN STRATEGIES OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH PELVIC CANCEROMATOSIS CAUSED BY THE OVARIAN CANCER.** In the article the authors show their own experience with the technique of intraoperative intraperitoneal hipertermichnoyi himioperfuziyi (HIPEC) in patients with disseminated ovarian cancer. 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.

Реферат. Рыбин А. И., Кузнецова А. В., Максимовский В. Е. **СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТАЗОВЫХ КАНЦЕРОМАТОЗА, ОБУСЛОВЛЕННЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ.** В статье представлен собственный опыт авторов по применению методики интраоперационной гипертермичной интраперитонеальной химиоперфузии (HIPEC) у больных распространенным раком яичников. На основании анализа 25 клинических случаев авторы отмечают, что разработанная методика является инновационной и эффективной. На фоне многих преимуществ метода не было обнаружено различий в токсичности применяемых препаратов между традиционной терапией РЯ и усовершенствованной методике с применением HIPEC. Авторы полагают, что гипертермия является одним из возможных механизмов преодоления резистентности к платине.

Ключевые слова: тазовый канцероматоз, рак яичников, лечение, оптимизация, интраоперационная гипертермична интраперитонеально химио

Реферат. Рибін А. І., Кузнецова О. В., Максимовський В. Є. **СУЧАСНІ СТРАТЕГІЇ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ТАЗОВИЙ КАНЦЕРОМАТОЗ, ЗУМОВЛЕНИЙ РАКОМ ЯЄЧНИКІВ.** У статті автори показують власний досвід застосування методики інтраопераційної гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії (HIPEC) у хворих на розповсюджений рак яєчників. На підставі аналізу 25 клінічних випадків автори зазначають, що розроблена методика є інноваційною та ефективною. На фоні багатьох переваг методу не було виявлено відмінностей в токсичності застосовуваних препаратів між традиційною терапією РЯ і вдосконаленою методикою із застосуванням HIPEC. Автори вважають, що гіпертермія, є одним з можливих механізмів подолання резистентності до платини.

Ключові слова: тазовий канцероматоз, рак яєчників, лікування, оптимізація, інтраопераційна гіпертермічна інтраперитонеальна хіміоперфузія.

Актуальність роботи. За даними вітчизняних та зарубіжних авторів проблема тазового канцероматозу у 75-85% випадків обумовлена раком яєчників (РЯ). РЯ на сьогоднішній день являється найбільш агресивною пухлиною жіночої статеві системи, що обумовлено вкрай низькою 5-ти річною виживаністю хворих з данною патологією, що не перевищує 25-29%. Не зважаючи на відносно стабільні показники захворюваності РЯ, за показниками смертності РЯ випереджує рак тіла і шийки матки, займаючи 5 місце серед причин смерті зі всіх пухлин у жінок. Щорічно в світі реєструється більше 165000 нових випадків РЯ, і більше 100 тис жінок гинуть від злоякісних новоутворень яєчників. Летальність хворих РЯ на першому році після встановлення діагнозу складає 35%. Дані обставини пояснюються асимптоматичним перебігом на ранніх стадіях, що призводить до пізньої діагностики захворювання, коли виконання радикального оперативного втручання не представляється можливим [1; 2; 5; 8].

На сьогоднішній день «золотим стандартом» лікування РЯ стадій ІВ-ІІС являється оперативне втручання з наступним курсом післяопераційної хіміотерапії. Не дивлячись на те, що РЯ відноситься до числа найбільш чутливих до хіміотерапії пухлин, до 40% пацієток з даним захворюванням являється первинно-резистентними до платинової хіміотерапії [1; 3; 4]. Навіть при виконанні оптимальної циторедуктивної операції з подальшим призначенням хіміотерапії препаратами платини (хіміотерапія первинної лінії) з досягненням ефекта повної регресії і нормалізації рівнів пухлинних маркерів, 5-ти річне виживання хворих РЯ ІІІ стадії складає 20-25%, а ІV стадії – не перевищує 10% [9; 10]. Це означає, що, не дивлячись на відсутність клінічних ознак захворювання, у більшості хворих в перші 2-3 роки після закінчення хіміотерапії першої лінії слід очікувати прогресування захворювання. Частота об'єктивного ефекта коливається в межах 10-25%, а медіана тривалості життя складає - 7-18 міс. Більшість вітчизняних і зарубіжних авторів сходяться на думці, що максимально можлива циторедукція являється основним аспектом успішного лікування пацієток з РЯ [1; 3; 4; 7; 11]. Ця концепція зумовлена локорегіонарним перебігом канцероматозу очеревини у хворих РЯ. Видалення максимально можливого об'єму пухлини покращує хіміочувливість, доповнення циторедукції внутрішньочеревною гіпертермічною хіміоперфузією дозволяє знищити мікроскопічні вогнища карциноматозу. Таким чином, удосконалення методик хірургічного і комбінованого лікування хворих РЯ являється надзвичайно актуальною і нагальною проблемою сучасної онкогінекології.

Метою даного дослідження є оцінка ефективності використання гіпертермічної інтраперитонеальної хіміотерапії і циторедуктивної хірургії в лікуванні хворих РЯ, ускладненого канцероматозом очеревини.

Матеріал і методи дослідження. Протягом 2015-18рр. на базах кафедри хірургії №4 з курсом онкології Одеського національного медичного університету виконано 37 оперативних втручань з використанням гіпертермічної інтраперитонеальної хіміотерапії (НІРЕС). У всіх хворих була діагностована серозна аденокарцинома яєчників стадії ІІІА-ІІС. Вік пацієток коливався від 21 до 59 років, об'єм оперативного втручання був оцінений як оптимальна циторедукція. Порівняльний аналіз проводився з 25 пацієтками (група контролю) з РЯ аналогічних стадій після оперативного втручання без використання методики НІРЕС. В подальшому пацієтки обох груп отримували 4-6 курсів ад'ювантної ПХТ. Процедура НІРЕС виконувалась за допомогою апарату RanD Perfomer HT.

Performer HT – це мультифункціональна спеціалізована хіміотерапія, орієнтована на підтримку декількох режимів терапії, заснованих на екстракорпоральному циркулюванні крові/рідини. Хіміотерапевтичні препарати, за визначенням, являються токсичними і їх використання в високих концентраціях може бути пов'язане з виникненням побічних ефектів терапії. Локальна регіональна хіміотерапія дозволяє створити набагато більш високі цільові концентрації в злоякісному вогнищі, 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 і моніторировать в онлайн-режимі.



Рис. 1. Показники роботи системи: цільова температура – 44,0 С, об'єм – 1500,0 мл, II фаза роботи (із 6 –см. Лінійку в верхній частині монітора) – нагрів розчину

Оперативне втручання полягало у видаленні усіх видимих пухлинних осередків. Компонентами циторедукції вважаються перитонектомія (парієтальна, вісцеральна) або електровапоризація очеревини, та мультівісцеральні резекції. Після хірургічного етапу в черевну порожнину встановлюються 5-6 силіконових дренажів, температурні датчики, рана зашивається. Перфузія проводиться за допомогою двох pomp, нагрівача і стерильного закритого контура.

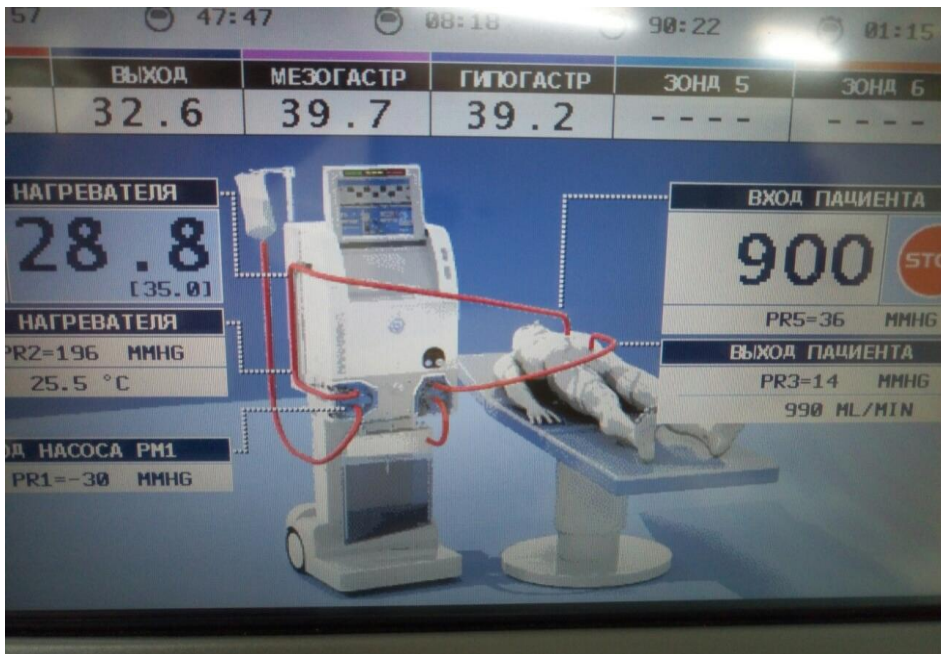


Рис. 2. Схема виконання процедури HIPEC

Після досягнення інтраабдомінальної температури, як мінімум, 41 С, мітоміцин С 25 мг/мл, цисплатин 100 мг/мл розчиняються в 5000,0 мл перфузата, що циркулює зі швидкістю 700-800 мл/хв протягом 60-90 хвилин. Середній об'єм перфузата, який знаходиться в черевній порожнині щосекундно складає близько 3000 мл. Інтраабдомінальна

температура коливається від 41°C до 43°C. Фаза охолодження черевної порожнини і фаза промивання від хіміопрепаратів займає максимально до 5-10 хвилин. Пацієнт переводиться на одну добу в реанімаційне відділення для проведення інтенсивної терапії і спостереження. Всім пацієнткам інтраопераційно визначали індекс перитонеального канцероматоза, індекс повноти циторедукції. Критеріями ефективності проведеного лікування були показники якості життя та ступеню токсичності препаратів.

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



Рис. 3. Вид операційного поля після встановлення 5 промивних ПХВ дренажів і антраабдомінальних температурних зондів

Результати дослідження. З огляду на рандомізований відбір пацієнок у досліджувані групи, слід зазначити, що з 37 пацієнок основної групи 29 хворих були з ІІС-стадією захворювання, 5 жінок мали ІІА-стадію й у 3 пацієнок була виявлена ІІВ-стадія раку яєчників. Розподіл пацієнок контрольної групи по стадіях був наступним: з 25 пацієнок другої групи 13 хворих були з ІІС-стадією захворювання, 12 жінок мали ІІА-стадію, ще у 2 пацієнок була виявлена ІІВ-стадія раку яєчників. Індекс перитонеального канцероматозу (РСІ) в основній групі був 1-10 (28,0%) та 10-20 (72,0%). У групі контролю аналогічний показник вірогідно не відрізнявся та склав 36,0% та 64,0%. Індекс повноти циторедукції також не відрізнявся між групами і склав 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 місяців після закінчення лікування не показав статистично достовірні розходження (Таблиця 1).

Слід зазначити, що в основній групі нами не було виявлено жодного випадку алергічних або побічних реакцій у пацієнок основної групи. У 9 (36,0%) пацієнок першої групи протягом першої доби спостереження після проведення НІРЕС була виявлена гіпертермічна реакція (підйом температури тіла до 38,0 °С протягом 6-7 годин), яку купірували прийомом нестероїдних протизапальних препаратів. Необхідно також підкреслити, що 5 (20,0%) пацієнок скаржилися на почуття болю і дискомфорту в області введення промивних дренажів.

Таблиця 1

Якість життя хворих на рак яєчників, що 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 (РФФ)	28,42±13,43	21,01±14,23
Фізичні болі (Б)	46,29±16,23	41,27±20,11
Сприйняття загального стану здоров'я (ЗЗ)	35,33±14,76	33,72±23,27
Енергійність (життєздатність) (Ж)	49,85±24,16	44,25±34,26
Соціальне функціонування (СФ)	65,42±26,16	63,12±22,39
Рольові обмеження внаслідок емоційних проблем (РЕФ)	42,11±15,46	44,25±17,24
Психічне здоров'я (ПЗ)	66,32±22,26	59,32±22,26

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

Таблиця 2

Токсичність комбінації хіміопрепаратів в основній групі (n=37)

Від токсичності	Ступінь токсичності				Всього
	I	II	III	IV	
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 в групі контролю

Від токсичності	Ступінь токсичності				Всього
	I	II	III	IV	
Лейкопенія	10 (40,%)	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,%)	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%

Отримані результати свідчать показують, що ступінь гематологічної токсичності хіміопрепаратів вірогідно не відрізнялась у пацієток обох груп. Стосовно гастроінтестинальної токсичності, ми не отримали вірогідної різниці між групами, що вивчались. Необхідно підкреслити, що відсоток розвитку стоматиту в першій групі також вірогідно нижчий за аналогічного показника в групі контролю.

Середня тривалість післяопераційного перебування хворих в стаціонарі склала - 9,1 ліжко-днів і достовірно не відрізнялась від такої у хворих з РЯ без проведення НІРЕС.

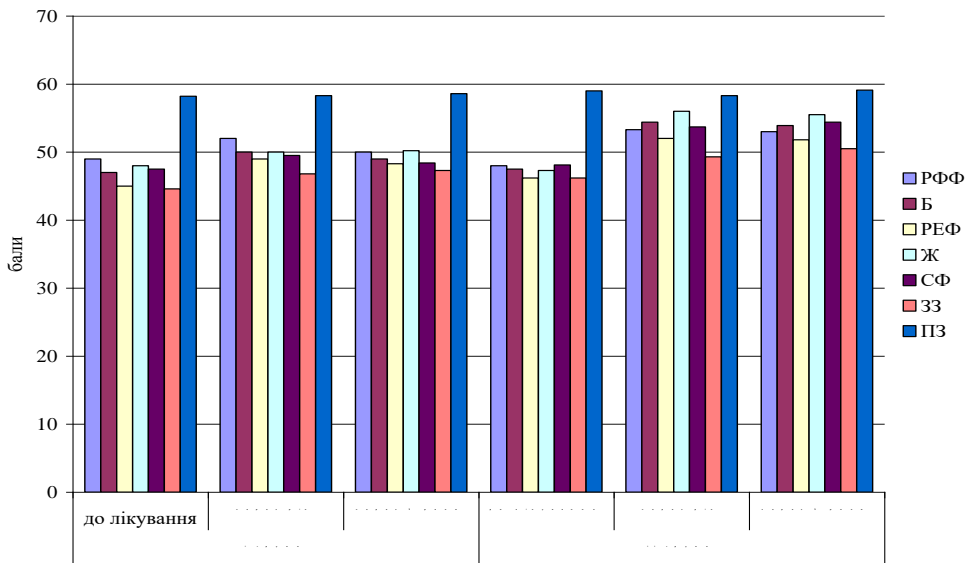


Рис. 4. Динаміка показників якості життя хворих, що були залучені до дослідження

Висновки. Використання внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії після виконання циторедукції є ефективним ті відносно безпечним. Проте, сприятливий прогноз у пацієток з РЯ ША – ПС можливий тільки після оптимальної циторедуктивної операції. Всі пацієнтки відмітили переносимість запропонованої методики. Ми також не відмітили відмінностей в токсичності застосовуваних препаратів між традиційної терапією РЯ і вдосконаленою методикою з використанням НІРЕС.

Література:

1. Ивченко А.Л. Рак яичников: современные аспекты диагностики. Харківська хірургічна школа. 2015. 4(73): 147-51.
2. Клиническая онкогинекология / под ред. В.П. Козаченко. – М.: Медицина, 2005. – 376с.: ил.
3. Рак яичников: концепция патогенеза и принципы терапии. / Л.А Ашрафян, В.И. Киселев, Е.Л. Муйжнек [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. - 2015. - Т. 4. № 3. - С. 73-81.
4. Рак в Україні, 2014-2015. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / гол. ред. О.О. Колеснік; авт.: З.П. Федоренко, Ю.Й. Михайлович, Л.О. Гулак [та ін.]. -К., 2016. - № 17. - 144 с.
5. Свинцицкий В.С. (2015) Серозный рак яичников: тестирование мутаций генов BRCA1 и BRCA2 в Украине. Евразийский онкологический журнал (прилож.): 79–82.
6. Халафян А.А. Statistica 6. Статистический анализ данных / А.А. Халафян М.: ООО «Бином- Пресс», 2008; - 512 с.
7. A metabolomic approach to identifying platinum resistance in ovarian cancer. / LM Poisson, A Munkarah, H Madi [et al.] // J Ovarian Res. - 2015 – Vol. 8 – P. 13.
8. Developing the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0. / Ustün TB, Chatterji S, Kostanjsek N [et al.] // Bull World Health Organ. - 2010 – Vol. 88(11) – P. 815-823.
9. Etude de la qualite de vie dans les neoplasies ovariennes: outils et enjeux. / Bryand A, Hamidou Z, Paget-Bailly S [et al.] // Gynecol Obstet Fertil. 2015 Feb;43(2):151-7.
10. Hippisley-Cox J. Independent external validation of QCancer (Ovarian). / Hippisley-Cox J, Coupland C. // Eur J Cancer Care (Engl). - 2013 – Vol. 22(4) – P. 559-560.
11. Management of peritoneal surface malignancy using intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery / Pual H. Sugarbaker. – The Ludann Company Grand Rapids, Michigan, USA, 1998. – 59 p.

12. Studying platinum sensitivity and resistance in high-grade serous ovarian cancer: Different models for different questions. / NG Alkema, GB Wisman, AG van der Zee [et al.] // Drug Resist Updat. - 2016 – Vol. 24 – P. 55-69.

13. The Added Value of Analyzing Pooled Health-Related Quality of Life Data: A Review of the EORTC PROBE Initiative. / Zikos E, Coens C, Quinten C [et al.] // J Natl Cancer Inst. - 2015 – Vol. 108(5) – P. 39-41.

Робота надійшла до редакції 04.05.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.

УДК 616.62-003.7-089.879

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3967730>

Р. В. Стецишин

ВИКОРИСТАННЯ ЛАЗЕРНОЇ УРЕТЕРОЛІТОТРИПСІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ «СКЛАДНИХ КАМЕНІВ» СЕЧОВОДІВ

Харківська медична академія післядипломної освіти

Summary. Stetsyshyn R. V. **USE OF LASER URETEROLITHOTRIPSY IN THE TREATMENT OF COMPLEX URETERAL STONES.** - *Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education.* - e-mail: torak@gmail.com. Contact laser lithotripsy performed in 243 patients with complex ureteral stones. Efficiency of ureterolithotripsy procedures in patients with complex ureteral stones when using laser lithotripter was high, amounting to 92.2% (that is, the status of the status of «stone free» was achieved in 224 cases out of 243). Intraoperative complications during laser ureterolithotripsy marked only in 17 (7.0%) cases, all of these complications were not severe. Inability to achieve the "stone free" status occurred in only 23 (9.5%) of 243 patients. Using laser contact ureterolithotripsy improves results of complex treatment of ureteral stones, reduce the amount of intraoperative, early and late postoperative complications.

Key words: ureteral stone, laser contact ureterolithotripsy

Реферат. Стецишин Р. В. **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛАЗЕРНОЙ УРЕТЕРОЛИТОТРИПСИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ «СЛОЖНЫХ КАМЕНЕЙ» МОЧЕТОЧНИКОВ.** - Харьковская медицинская академия последипломного образования. Лазерная контактная литотрипсия выполнена 243 пациентам со сложными камнями мочеточников. Эффективность процедуры уретеролитотрипсии у пациентов со сложными камнями мочеточника при использовании лазерного литотриптора составила 92,2%, статус «stone free» был достигнут в 224 случаях из 243. Интраоперационные осложнения во время лазерной уретеролитотрипсии отмечены у 17 (7,0%) больных, причем все эти осложнения не были тяжелыми. Невозможность достижения статуса "stone free" имела место у 23 (9,5%) из 243 пациентов. Использование лазерной контактной уретеролитотрипсии способствует улучшению результатов лечения сложных камней мочеточника, снижению количества интраоперационных, ранних и поздних послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: камни мочеточника, лазерная контактная литотрипсия.

Реферат. Стецишин Р. В. **ВИКОРИСТАННЯ ЛАЗЕРНОЇ УРЕТЕРОЛІТОТРИПСІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ «СКЛАДНИХ КАМЕНІВ» СЕЧОВОДІВ.** Лазерна контактна літотрипсія виконана 243 пацієнтам зі складними каменями сечоводів. Ефективність процедури уретеролітотрипсії у пацієнтів із складними каменями сечоводу