

**К.В. Яринич,
О.Ю. Столярова**

БЕЗПОСЕРЕДНІ РЕЗУЛЬТАТИ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ АСЦИТНОЇ ФОРМИ РАКУ ЯЄЧНИКІВ ІІІ–ІV СТАДІЇ

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького

кафедра онкології

(зав.– академік АМН України, д.мед.н., проф. Г.В.Бондар)

кафедра онкології і радіології ФІПО

(зав. – чл.-кор. АМН України, д. мед. н., проф. Ю.В. Думанський)

Кіровоградський обласний онкологічний диспансер

Ключові слова: рак яєчників,
асцит, циторедуктивна операція,
хіміотерапія

Keywords: ovarian cancer, ascitis,
cytoreductive operation,
chemotherapy

Резюме. Проведен сравнительный анализ непосредственных результатов лечения больных асцитной формой рака яичников (АФРЯ) ІІІ – ІV стадии. 64 больных исследуемой группы (ІГ) получили комбинированное лечение с использованием паллиативных циторедуктивных операций и полихимиотерапии, 73 пациентки контрольной группы (КГ) – только полихимиотерапией. Клиническая ремиссия наступила в 84,4%±4,5% случаев после комбинированного лечения и в 50,7%±5,9% - после самостоятельной полихимиотерапии, $p<0,05$. Полная регрессия опухоли была у 10,9%±3,9% пациенток ІГ и у 1,4%±1,4% - КГ; частичная регрессия – у 46,9%±6,2% в ІГ и у 24,7%±5,0% - в КГ. Прекращение накопления асцитической жидкости отмечалось в 78,1%±5,2% случаев при проведении комбинированного лечения, в том числе в 28,1%±5,6% - после паллиативной циторедуктивной операции. При проведении самостоятельной полихимиотерапии клинические проявления асцита исчезли только у 45,2%±5,8% пациенток, $p<0,05$. Лучшие результаты в ІГ получены как при ІІІ, так и при ІV стадии. Это позволяет сделать вывод о том, что комбинированное лечение, включающее в себя паллиативные циторедуктивные операции, позволяет рассчитывать на непосредственный клинический эффект у достоверно большего числа больных асцитной формой рака яичников ІІІ - ІV стадии, чем при проведении самостоятельной полихимиотерапии.

Summary. The comparative analysis of direct results of treatment of patients with the water form of cancer of ovaries (WFCO) of the ІІІ - ІV stage was conducted. 64 patients of the explored group (EG) underwent the combined treatment with the use of palliative cytoreductive operations and polychemotherapy, 73 patients of control group (CG) - only polychemotherapy. Clinical remission was in 84,4%±4,5% of cases after the combined treatment and in 50,7%±5,9% - after independent polychemotherapy, $p<0,05$. Complete regression of tumour had 10,9%±3,9% of EG patients and 1,4%±1,4% of CG; partial regression had 46,9%±6,2% of EG and 24,7%±5,0% of CG. Cessation of accumulation of ascitic liquid was registered in 78,1%±5,2% of cases in the course of the combined treatment, including 28,1%±5,6% - after the palliative cytoreductive operation. In the course of independent polychemotherapy, clinical manifestations of ascites disappeared only in 45,2%±5,8% of patients, $p<0,05$. The best results in EG were received both at the ІІІ and at the ІV stage. It allows to draw a conclusion that the combined treatment including palliative cytoreductive operations allows to expect a direct clinical effect in reliably greater number of patients with ascites form of ovarian cancer of the ІІІ - ІV stage, than in those patients who receive independent polychemotherapy.

Рак яєчників є однією з актуальних проблем сучасної онкології. Він належить до числа найбільш розповсюджених злоякісних новоутворень у жінок [4]. Щорічно в Україні реєструється майже 4000 нових випадків раку цієї локалізації. Незважаючи на широке впровадження в практику ехографії, комп'ютерної та магнітно-ре-

зонансної томографії, визначення пухлинного маркера СА 125, кардинально вирішити проблему ранньої діагностики РЯ не вдається: у 60% випадків діагноз встановлюється на ІІІ-ІV стадії, а 32% хворих помирає протягом першого року після встановлення діагнозу [5].

Віддалені результати лікування таких хворих не задовольняють клініцистів. Причинами цього є вкрай агресивні властивості пухлин яєчників, пізня діагностика, а також недостатня ефективність відомих методів лікування.

Особливі труднощі виникають у виборі тактики лікування хворих на асцитну форму раку яєчників III-IV стадії пухлинного процесу.

АФРЯ характеризується вираженою дисемінацією по очеревині, раннім метастазуванням, що погіршує перебіг та прогноз цього захворювання, тож асцит визначається несприятливим прогностичним фактором [6]. У зв'язку з цим багатьма дослідниками виділяється „асцитна форма раку яєчників”.

Вибір тактики лікування у такої категорії хворих викликає значні труднощі. До цього часу немає єдиної точки зору щодо доречності виконання циторедуктивних хірургічних втручань у хворих на розповсюджений рак яєчників при наявності асциту [3] у зв'язку з тим, що досягнення оптимальної і субоптимальної циторедукції в цьому випадку представляє значні труднощі, зумовлені широким розповсюдженням пухлинного процесу. Рідко вдається виконати екстирпацію чи надпівову ампутацію матки з придатками. Частіше оперативне втручання обмежується видаленням тільки частини пухлинної маси. Операції такого обсягу необхідно було б називати паліативними циторедуктивними втручаннями.

Теоретичні обґрунтування для проведення циторедуктивних операцій при РЯ мають давню історію. Міжнародним Раковим Співтовариством (IGCS) було прийнято угоду про термінологію для „хірургічних процедур” при розповсюдженному ракові яєчників. Виходячи з обсягу остаточної пухлини, сформульовані поняття про оптимальну та субоптимальну циторедукції. Але, на жаль, трактування цих понять у різних авторів різне [1].

При ракові яєчників, практично на будь-якій стадії, часто використовується комбінований метод лікування, який включає в себе хірургічне втручання та поліхіміотерапію. Оперативному лікуванню приділяється першочергове значення з точки зору встановлення ступеня розповсюдження пухлинного процесу і максимального видалення первинної пухлини та десемінантів.

Нами проведено дослідження, метою якого є вивчення ефективності комбінованого лікування, що включає в себе паліативні циторедуктивні операції у поєднанні з поліхіміотерапією, у хворих на асцитну форму раку яєчників III-IV стадії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

До дослідження включено 137 пацієнток, що лікувалися у Донецькому обласному протипухлинному центрі з 1997р. по 2007р.

Всіх хворих було розділено на дві групи:

до I (дослідної) групи увійшли 64 пацієнтки АФРЯ III-IV стадії, які отримували комбіноване лікування (поліхіміотерапія з наступною паліативною циторедуктивною операцією та поліхіміотерапією);

до II (контрольної) групи увійшли 73 пацієнтки АФРЯ III-IV стадії, які отримували тільки поліхіміотерапію.

До паліативних циторедуктивних операцій (ПЦО) були віднесені операції в обсязі оваріоектомії з видаленням/резекцією сальника; оваріоектомії без видалення/резекції сальника; часткового відсічення пухлини з видаленням/резекцією сальника або без видалення/резекції останнього; резекції/видалення сальника.

Використовувався внутрішньовенний та ендолімфатичний метод введення хіміопрепаратів. Ендолімфатична хіміотерапія виконувалась шляхом катетеризації глибоких лімфатичних судин стегна за методикою, розробленою на кафедрі онкології і кафедрі онкології та радіології ФПО Донецького національного медичного університету ім.М.Горького та в Донецькому обласному протипухлинному центрі [2]. Використовувались циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил, карбопластин, цисплатин у звичайних дозах.

Середній вік пацієнток становив $54,3 \pm 0,8$ року (від 21 до 78 років). Більше половини ($51,1 \pm 4,3\%$) склали хворі у віці старше 60 років.

У 69 ($54,4 \pm 4,3\%$) жінок були супутні захворювання. Загалом у 69 хворих було 79 захворювань, які належать до різних класів Міжнародної класифікації хвороб (МКХ-10). Серед них провідне місце посідають захворювання серцево-судинної системи ($70,9 \pm 5,1\%$).

У 93 ($67,9 \pm 4,0\%$) хворих була III, а у 44 ($32,1 \pm 4,0\%$) - IV стадія пухлини (за системою TNM 5 перегляду і FIGO).

У всіх хворих первинна пухлина належала до категорії T3c, тобто був уражений один чи два яєчники, були наявні внутрішньочеревні метастази, як у тазі, так і за його межами більше 2 сантиметрів у найбільшому розмірі. У 100% випадків було наявне численне метастатичне ураження очеревини, діафрагми, сальника.

У 65 ($47,4 \pm 4,3\%$) пацієнтів були метастази у регіонарні лімфатичні вузли – N1; у 72 ($52,6 \pm 4,3\%$) – метастази розцінювались як Nx, оскільки даних для їх оцінки було недостатньо.

При IV стадії пухлинного процесу були віддалені метастази у плевру (47,7±7,5%), печінку (38,6±7,3%), пупок (9,1±4,3%), надключичні лімфатичні вузли (4,5±3,1%).

Двобічне ураження яєчників було у 92,7±2,2% випадків.

Морфологічна структура пухлин була представлена епітеліальними карциномами (серозні злоякісні пухлини - 89,7±2,3%, недиференційовані карциноми - 8,8±2,4%, муцинозні карциноми - 1,5±1,0%).

В цілому, загальний стан хворих при первинному зверненні розцінювався, як задовільний у 35,8±4,1%, середнього ступеня тяжкості – у 48,9±4,3%, тяжкий – у 15,3±3,1% випадків.

Клінічні прояви асцити у вигляді збільшення живота були у 100,0% пацієнток, наявність симптому флюктуації – у 92,7±2,2%, випинання пупка – у 66,4±4,0%.

За основними прогностичними ознаками склад дослідної та контрольної груп був ідентичним. Наявні відмінності не були статистично значущими.

Представлена клінічна характеристика свідчить про те, що пацієнти, включені до дослідження, є достатньо тяжким контингентом хворих, для яких операція є додатковою важкою фізичною і моральною травмою.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Безпосередні результати лікування хворих на АФРЯ III-IV стадії розцінювались за загальноприйнятими та рекомендованими ВОЗ критеріями оцінок ефективності лікування онкологічних захворювань. До цих критеріїв належить – регресія пухлини (повна або часткова), стабілізація пухлинного процесу, прогресування на фоні лікування.

Клінічна ремісія у вигляді регресії пухлини та стабілізації пухлинного процесу була отримана в ДГ у 84,4±4,5%, а в КГ – у 50,7±5,9% пацієнток (p<0,05). Відповідно прогресування на фоні лікування у 3,2 рази рідше зустрічалось у ДГ - 15,6±4,5%, ніж у КГ - 49,3±5,9% (таб. 1).

Таблиця 1

Безпосередні результати лікування хворих на асцитну форму раку яєчників III – IV стадії залежно від виду лікування (%)

Безпосередні результати лікування	Комбіноване лікування	Поліхіміотерапія
Клінічна ремісія	84,4±4,5	50,7±5,9
Прогресування на фоні лікування	15,6±4,5	49,3±5,9
Всього	100,0	100,0

Клінічна ремісія у вигляді регресії пухлини у ДГ отримана у 57,8±6,2%, а в КГ – у 26,0±5,1% пацієнток. В т.ч., повна регресія пухлини у ДГ була у 10,9±3,9%, а в КГ - 1,4±1,4% випадків; часткова – у 46,9±6,2% і в 24,7±5,0% випадків відповідно. Відмінності показників статистично значущі, p<0,05.

Стабілізація пухлинного росту зустрічалась з однаковою частотою в обох групах: ДГ – 26,6±5,5%, КГ – 24,7±5,0% (таб. 2).

Таблиця 2

Вид клінічної ремісії у хворих на асцитну форму раку яєчників III – IV стадії залежно від виду лікування (%)

Вид клінічної ремісії	Комбіноване лікування	Поліхіміотерапія
повна регресія пухлини	10,9±3,9	1,4±1,4
часткова регресія пухлини	46,9±6,2	24,7±5,0
стабілізація пухлинного процесу	26,6±5,5	24,7±5,0

Клінічна ремісія при проведенні комбінованого лікування, порівняно із самостійною поліхіміотерапією, статистично значущо частіше спостерігалось як при III, так і при IV стадії пухлинного процесу (табл.3).

Необхідно відзначити, що при проведенні комбінованого лікування, яке містило паліативну циторедуктивну операцію, частота клінічних ремісій майже однакова як при III, так і при IV стадії (86,0±5,3% і 81,0±8,6% відповідно). При самостійній поліхіміотерапії частота клінічних ремісій при III стадії статистично значущо в два рази перевищує частоту клінічних ремісій при IV стадії: 60,0±6,9% і 30,4±9,6% відповідно, p<0,05 (табл.3).

Таблиця 3

Частота клінічних ремісій у хворих на асцитну форму раку яєчників залежно від стадії і виду лікування (%)

Стадія	Комбіноване лікування	Поліхіміотерапія
III стадія	86,0±5,3	60,0±6,9
IV стадія	81,0±8,6	30,4±9,6

При комбінованому лікуванні у хворих з III стадією пухлинного процесу клінічна ремісія статистично значущо частіше виявляється у вигляді регресії пухлини (72,1±6,8%), ніж у вигляді стабілізації пухлинного процесу (14,0±5,3%), $p < 0,05$; при IV стадії частіше спостерігається стабілізація пухлинного процесу (52,4±10,9%), ніж регресія (28,6±9,9%), однак відмінності не є статистично значущими, $p > 0,05$.

Після самостійної поліхіміотерапії клінічна регресія у вигляді регресії пухлини та у вигляді стабілізації зустрічається приблизно однаково часто як при III стадії, так і при IV стадії пухлини, наявні відмінності не є статистично значущими, $p > 0,05$ (табл. 4).

В обох групах відзначається зниження числа випадків клінічної ремісії в міру збільшення віку пацієнток (табл.5).

Таблиця 4

Вид клінічної ремісії у хворих на асцитну форму раку яєчників залежно від стадії і виду лікування (%)

Вид клінічної ремісії	Комбіноване лікування		Поліхіміотерапія	
	III стадія	IV стадія	III стадія	IV стадія
Всього	86,0±5,3	81,0±8,6	60,0±6,9	30,4±9,6
Регресія	72,1±6,8	28,6±9,9	32,0±6,6	13,0±7,0
Стабілізація	14,0±5,3	52,4±10,9	28,0±6,3	17,4±7,9

Припинення накопичення асцитної рідини відзначалось у 78,1±5,2% пацієнток на АФРЯ III – IV стадії, у тих, що отримували комбіноване лікування : у 43,8±6,2% випадків клінічні вияви асциту зникали в процесі передопераційної поліхіміотерапії, ще в 28,1±5,6% випадків – після паліативної циторедуктивної операції і в 6,3±3,0% - після післяопераційної поліхіміотерапії. При проведенні самостійної поліхіміотерапії клінічні вияви асциту зникали тільки у 45,2±5,8% пацієнток, $p < 0,05$ (табл. 6).

З 64 прооперованих хворих у 2 (3,1±2,2%) були ускладнення, пов'язані з оперативним втручанням: це інтраопераційна кровотеча (1 випадок), зупинена в процесі операції, і післяопераційна кровотеча (1 випадок), для зупинки якої була виконана релапаротомія. Летальних випадків після операцій не було.

У 3 (2,2±1,3%) хворих катетеризація лімфатичних судин стегна не вдалася, у результаті чого була виконана катетеризація лімфатичних судин на іншому боці.

У процесі лікування проводилась медикаментозна профілактика ускладнень хіміотерапії. У результаті були наявні тільки цитопенії легкого та середнього ступеня тяжкості.

Таблиця 5

Частота клінічної ремісії у хворих на асцитну форму раку яєчників III – IV стадії залежно від виду лікування та віку

Вікова група	Клінічна ремісія (%)	
	Комбіноване лікування	Поліхіміотерапія
До 30 років	100,0	100,0
30 – 39	100,0	80,0±17,9
40 – 49	88,9±10,5	66,7±13,1
50 – 59	92,9±6,9	44,4±11,7
60 – 69	79,2±8,3	48,1±9,6
70 – 79	70,0±14,5	33,3±15,7
Всього	84,4±4,5	50,7±5,9

Таким чином, статистично значущо кращі безпосередні результати лікування хворих на АФРЯ III-IV стадії були отримані при проведенні комбінованого лікування порівняно з самостійною поліхіміотерапією. Оскільки основна від-

мінність дослідної групи (комбіноване лікування) від контрольної групи (самостійна поліхіміотерапія) полягала в тому, що комбіноване лікування включало в себе паліативні циторедуктивні операції, кращі результати можна віднести за рахунок хірургічного компонента лікування. Це дозволяє зробити висновок про те, що комбіноване лікування, яке включає в себе паліативні циторедуктивні операції, при асцитній формі раку яєчників III-IV стадії дозволяє розраховувати на безпосередній клінічний ефект у достовірно більшого числа хворих, ніж при проведенні самостійної хіміотерапії.

Таблиця 6

Зміни у накопиченні асциту у хворих на АФРЯ III – IV стадій залежно від виду лікування

Критерії оцінки «поводження» асциту	Комбіноване лікування	Поліхіміотерапія
I (зникли клінічні вияви асциту, %)	78,1±5,2	45,2±5,8
II (збереглись клінічні вияви асциту, %)	21,9±5,2	54,8±5,8
Всього	100,0	100,0

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Винокуров В.Л. Рак яєчників: закономірності метастазування и вибор адекватного лечения больных / В.Л. Винокуров. – СПб: ООО Изд-во «ФОЛИАНТ», 2004. – 336с.
2. Ендолімфатична та сполучена хіміотерапія злоякісних ноіоутворень: 12-річний досвід / В.В. Шевченко, О.В. Борота, О.Ф. Забудкін, В.В. Комендант // Архив клинич. и эксперим. медицины. – 2000. – Т.9, №4. – С.476-482.
3. Жордания К.И. Некоторые аспекты хирургического лечения рака яєчників / К.И. Жордания // Практическая онкология. – 2000. – №4. – С.19-24.
4. Противоопухолева аутовакцина в комплексном лечении больных раком яєчника / Л.И. Воробьева, В.С. Свиницкий, Г.П. Потебня, Е.Г. Шляхова // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ Ч.2. – Минск, 2004. – С. 195.
5. Рак в Україні, 2007 – 2008 // Бюл. нац. канцерреестру України. – 2009. – №9.
6. Сухіна О.М. Ефективність застосування променевої терапії в комплексному лікуванні хворих на рак яєчника / О.М. Сухіна // Онкология.-2001.-Т.3, №1. - С40-43.

