

В.Г. Дубініна, А.І. Рибін, О.В. Лук'янчук, О.В. Кузнецова

ОПТИМІЗАЦІЯ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКІВ

Одеський національний медичний університет, Україна

Реферат. Проведений аналіз результатів застосування гіпертермічної інтраперитонеальної хіміотерапії в ад'ювантному режимі у хворих на рак яєчників шляхом оцінки показників ефективності й токсичності застосованого методу. Показано, що частота розвитку тромбоцитопенії у хворих на рак яєчників була вірогідно нижчою в основній групі, тоді як підвищення температури тіла у хворих на рак яєчників достовірно рідше зустрічалося в контрольній групі. Щодо інших показників токсичності проведеної терапії, достовірних розходжень між хворими на рак яєчників, яким проводилась гіпертермічна інтраперитонеальна хіміотерапія в ад'ювантному режимі, і пацієнтками з раком яєчників, які отримували традиційну ад'ювантну хіміотерапію, отримано не було.

Ключові слова: рак яєчників, лікування, інтраперитонеальна хіміотерапія, гіпертермія

Проблема діагностики та лікування злоякісних новоутворень яєчників є одним із найскладніших питань онкогінекології. У більшості хворих на рак яєчників (РЯ) захворювання виявляється на пізніх стадіях, а результати лікування залишаються невтішними. Незважаючи на високу чутливість багатьох сучасних методів діагностики, їх специфічність є недостатньою для диференціації доброякісного і злоякісного процесів у яєчниках [1, 5, 6].

За даними вітчизняних і закордонних авторів, загальна п'ятирічна виживаність хворих на РЯ не перевищує 35-40%. Поміж усіх злоякісних новоутворів у жінок РЯ посідає сьоме місце за частотою, становлячи 4-6%. За даними Міжнародного агентства по вивченню раку, щорічно у світі реєструється більше 165 тис. нових випадків РЯ, і понад 100 тис. жінок гинуть від злоякісних новоутворів яєчників. За показниками смертності, РЯ випереджає рак тіла і шийки матки, посідаючи 5-е місце серед причин смерті від усіх пухлин у жінок. Летальність хворих на РЯ на першому році після встановлення діагнозу дорівнює 35%. За даними популяційних ракових реєстрів країн Європи, однолітня виживаність хворих на рак яєчників становить 63%, трирічна – 41%, п'ятирічна – 35%. При наявності ознак високого ризику рецидивів (низький ступінь диференціювання, залучення капсули до пухлинного процесу, наявність пухлини на зовнішній поверхні яєчника, позитивний цитологічний результат при змивах та біоптатах очеревини, наявність асцитів) ризик виникнення рецидиву після оперативного втручання сягає 65-70% [2, 4, 6].

За останнє десятиліття помічене в Європі збільшення п'ятирічної виживаності хворих на злоякісні пухлини яєчників на 3% (з 32% до 35%), а у США – на 4% (з 36% до 39%) пояснюється не стільки удосконаленням діагно-

стики, скільки ефективним застосуванням платинової хіміотерапії в лікуванні дисемінованих форм раку яєчників та герміногенних пухлин [1, 3, 5, 13, 15].

Згідно з рекомендаціями FIGO й ESMO [1, 2, 4-6], на сьогоднішній день «золотим стандартом» лікування РЯ стадій IC-IIIС є оперативне втручання з наступним курсом післяопераційної хіміотерапії. При цьому препаратом вибору на даний час є препарати платини.

У 1990-2000 рр. основні надії щодо профілактики й лікування канцероматозу очеревини покладали на внутрішньочеревинну хіміотерапію. Теоретичним обґрунтуванням внутрішньочеревинного проведення хіміотерапії є можливість створення значної концентрації протипухлинних препаратів у перитонеальній рідині, у 1,5-3,6 рази перевищуючій їхню концентрацію у плазмі крові при внутрішньовенному введенні. Це дозволяє розраховувати на подолання лікарської стійкості пухлинних клітин і менш виражені побічні системні ефекти хіміотерапії.

Аналіз літератури і власних клінічних спостережень показує, що найбільш перспективним методом комбінованого лікування РЯ в плані профілактики та лікування інтраперитонеальної дисемінації пухлинного процесу є гіпертермічна інтраперитонеальна хіміотерапія (ГІХ). Указаний метод поєднує два незалежних компоненти – інтраперитонеальне введення хіміопрепаратів та гіпертермічну перфузію, що потенціюють «канцероцидний» ефект один одного. Опубліковані матеріали досліджень онкологічних клінік з Японії, США та Європи з інтраперитонеальної хіміотерапії дозволяють з певним оптимізмом подивитися на можливість профілактики перитонеального канцероматозу, надання лікувальної допомоги хворим з високим ризиком імплантаційного метастазування [10-12, 17].

За даними ряду авторів, сьогодні маємо значні успіхи в лікуванні інтраперитонеального канцероматозу при раку ободової кишки, яєчників, псевдоміксомі очеревини. Менш успішні результати при місцевопоширеному та дисемінованому раку шлунка, що свідчить про необхідність подальших досліджень у даній області. Досвід інтраперитонеального введення хіміопрепаратів вітчизняних і закордонних клінік показав, що інтраперитонеальна хіміотерапія, незважаючи на методичні труднощі, не супроводжується збільшенням післяопераційних ускладнень і летальності [16, 18].

Таким чином, на даний час ГІХ дає можливість впливати на зони лімфогенного метаста-

зування і може розглядатися як ефективний метод комбінованого лікування хворих на РЯ.

Метою даної роботи є узагальнення й аналіз результатів застосування гіпертермічної інтраперитонеальної хіміотерапії в ад'ювантному режимі у хворих на рак яєчників в Одеському обласному онкологічному диспансері шляхом оцінки показників ефективності й токсичності застосовуваного методу.

Матеріал та методи

Протягом 2012-2013 років у відділеннях онкогінекології та поліхіміотерапії Одеського обласного онкологічного диспансеру ГІХ була проведена 32 пацієнткам з гістологічно верифікованим

Таблиця 1. Порівняльна оцінка ефективності гіпертермічної інтраперитонеальної хіміотерапії

Показник	Основна група (n=32)	Контрольна група (n=50)	p
Медіана часу без прогресування, місяці	27,7	17,8	<0.05
Медіана загальної тривалості життя, місяці	30,0	22,3	<0.05

епітеліальним РЯ (стадія IIIA-IIIС) в ад'ювантному режимі. Групу контролю склали 50 хворих на РЯ, які одержували традиційну ад'ювантну ПХТ. Критерієм залучення у дослідження став такий обсяг оперативного втручання, як оптимальна циторедукція (максимальні розміри утворень, що залишилися, не перевищували 1 см). Середній вік пацієнток склав $54 \pm 5,1$ років і вірогідно не відрізнявся між групами. ГІХ проводилася пацієнткам на 8-у добу післяопераційного періоду наступним чином: паклітаксел у дозуванні з розрахунку 60 мг/м^2 вводився хворим у черевну порожнину через перитонеальний катетер (післяопераційний дренаж) максимально швидко на 2000 мл підігрітого до 38°C фізіологічного розчину чи 5% розчину глюкози. Потім додатково вводили 1000 мл фізіологічного розчину чи 5% розчину глюкози. Таким чином здійснювалося 6 циклів кожний 21 день. Необхідною умовою була зміна положення хворої кожні 15 хвилин після інфузії протягом 2 годин (положення лежачи на животі, на правому і лівому боці, на спині). Катетер після введення видалявся без евакуації введеного розчину. На фоні здійснення ГІХ хворим вводили не менше 1000 мл фізіологічного розчину внутрішньо крапельно й рекомендували багато пити для досягнення діурезу більше 100

мл/годину. Після припинення інтраперитонеального введення паклітакселу йшло системне застосування цисплатину: цисплатин з розрахунку 75 мг/м^2 у 250 мл фізіологічного розчину вводився внутрішньовенно крапельно протягом 30–60 хвилин на 5-у добу через кожен 21 день протягом 3 циклів.

Статистичний аналіз здійснювали за допомогою програмного продукту компанії Stat Soft Statistica 5.5. Результати обчислювали на ЕОМ Pentium-III 800.

Результати та обговорення
З огляду на рандомізований відбір пацієнток у досліджувані групи, слід зазначити, що з 32 пацієнток основної групи 19 (59,4%) хворих були з ІІС стадією захворювання, 9 (28,1%) жінок мали ІІА стадію та у 4 (12,5%) пацієнток була виявлена ІІВ стадія раку яєчників

Розподіл пацієнток контрольної групи за стадіями був наступним. З 50 пацієнток основної групи 31 хвора (62,0%) була з ІІС стадією захворювання, 13 жінок (26,0%) мали ІІА стадію та у 6 пацієнток (12,0%) була виявлена ІІВ стадія раку яєчників. Таким чином, нами не була виявлена достовірна різниця між внутрішньогруповим процентним розподілом стадій РЯ в основній і контрольній групах.

Отже, досліджувані групи були зіставлювані й порівнювані за досліджуваними характеристиками.

Для оцінки ефективності проведеного лікування та його порівняльного аналізу ми використали такі показники, як медіана часу без прогресування та

Таблиця 2. Порівняльна оцінка токсичності гіпертермічної інтраперитонеальної хіміотерапії

Побічний ефект	Основна група (n=32)	Контрольна група (n=50)	p
Лейкопенія, %	71,9	76,0	>0.05
Тромбоцитопенія, %	12,5	36,0	<0.05
Збоку ЖКТ, %	43,8	42,0	>0.05
Метаболічні, %	28,1	34,0	>0.05
Збоку нервової системи, %	9,3	10,0	>0.05
Стомлюваність, %	9,3	8,0	>0.05
Інфекційні ускладнення, %	12,5	10,0	>0.05
Біль, %	3,1	6,0	>0.05
Збоку серцево-судинної системи, %	3,1	10,0	>0.05
Гіпертермія, %	43,8	10,0	<0.05

медіана загальної тривалості життя хворих. Порівняльна ефективність проведеного лікування у пацієнок досліджуваних груп показана в таблиці 1.

Для оцінки токсичності проведеної ГІХ хворих на РЯ були проаналізовані основні гематологічні та негематологічні побічні ефекти. Порівняльний аналіз токсичності проведеного лікування у пацієнок обох груп показано у таблиці 2.

Одержані нами результати показали, що частота розвитку тромбоцитопенії у хворих на РЯ була вірогідно нижчою в основній групі, тоді як підвищення температури тіла у хворих на РЯ вірогідно менше зустрічалось в контрольній групі. Щодо інших показників токсичності проведеної терапії ми не одержали достовірної різниці між хворими на РЯ, яким проводили ГІХ в ад'ювантному режимі, та пацієнтками з РЯ, що одержували традиційну ад'ювантну хіміотерапію.

Узагальнюючи вищесказане, слід зазначити, що досвід, накопичений при лікуванні РЯ, дозволяє стверджувати, що у більшості пацієнок ймовірність широкого раннього поширення пухлинних клітин по очеревині досить висока. При індукції механізму інтраперитонеальної дисемінації хірургічне лікування, навіть у розширеному й розширено-комбінованому варіантах, втрачає своє головне призначення – виконання радикальної операції, незважаючи на можливість видалення всіх візуально обумовлених вогнищ. Таким чином, з огляду на поширене захворювання у абсолютної більшості пацієнтів, хірургічне лікування, навіть розцінюване як радикальне, іноді має суцього паліативний характер. Сукупність цих даних дозволяє зрозуміти, наскільки актуальною є розробка ефективної методики комбінованої терапії місцевопоширеного та дисемінованого РЯ. На сьогоднішній день сумісне застосування гіпертермії та хіміотерапії дозволяє без погіршення безпосередніх поліпшити віддалені результати лікування. Досвід, накопичений у різних онкологічних клініках, дозволяє розглядати комбінацію розширених операцій з наступною гіпертермічною інтраперитонеальною хіміотерапією як один із найбільш перспективних напрямків лікування місцевопоширених та дисемінованих пухлин черевної порожнини, зокрема РЯ, і рекомендувати його для розробки й упровадження в клінічну практику.

Таким чином, за нашими даними, проведення гіпертермічної інтраперитонеальної хіміотерапії в ад'ювантному режимі у хворих на рак яєчників вірогідно збільшує ефективність післяопераційної хіміотерапії. Вивчення показників гематологічної токсичності гіпертермічної інтраперитонеальної хіміотерапії в ад'ювантному режимі у хворих на рак яєчників показало вірогідно нижчий відсоток розвитку тромбоцитопенії у основній групі. Вивчення показників негематологічної токсичності гіпертермічної інтраперитонеальної хіміотерапії в ад'ювантному режимі у хворих на рак яєчників не показало вірогідних розбіжностей у порівнянні з традиційною післяопераційною хіміотерапією, окрім частоти розвитку гіпертермічної реакції, яка була вищою у основній групі.

V.G. Dubinina, A.I. Rybin,
O.V. Lukyanchuk, O. V. Kuznetsova

Optimization of combined treatment of patients with ovarian cancer

There has been performed analysis of application of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy by adjuvant mode of patients with ovarian cancer by evaluating efficacy and toxicity of the method. The incidence of thrombocytopenia in patients with ovarian cancer was significantly lower in the main group, while increased body temperature in patients with ovarian cancer was significantly less common in the control group. As to the rest indices of toxicity of the therapy there were revealed no significant differences between patients with ovarian cancer who underwent hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in adjuvant mode, and female patients with ovarian cancer who were treated with conventional adjuvant chemotherapy (University clinic. — 2013. — Vol.9, №1. — P. 26-29).

Keywords: ovarian cancer, treatment, intraperitoneal chemotherapy and hyperthermia.

В.Г. Дубинина, А.И. Рыбин,
О.В. Лукьянчук, О.В. Кузнецова

Оптимизация комбинированного лечения больных раком яичников

Проведен анализ результатов применения гипертермической интраперитонеальной химиотерапии в адьювантном режиме у больных раком яичников путем оценки показателей эффективности и токсичности применяемого метода. Показано, что частота развития тромбоцитопении у больных раком яичников была достоверно ниже в основной группе, тогда как повышение температуры тела у больных раком яичников достоверно реже встречалось в контрольной группе. Относительно остальных показателей токсичности проводимой терапии достоверных различий между больными раком яичников, которым проводилась гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия в адьювантном режиме, и пациентками с раком яичников, получающими традиционную адьювантную химиотерапию, получено не было (Университетская клиника. — 2013. — Т.9, №1. — С. 26-29).

Ключевые слова: рак яичников, лечение, интраперитонеальная химиотерапия, гипертермия.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. — СПб.: «ООО Издательство Фолиант», 2002. — 542 с.
2. Воробьева Л.И. Организация онкогинекологической помощи в Украине // Рак в Украине: эпидемиологичні та організаційні аспекти проблеми. — К., 1997. — С. 91-92.
3. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д. Современная стратегия хирургического лечения рака желудка // Современная онкология. — 2000. — Т. 2, № 1. — С. 4-12.
4. Запорожан В.Н. Акушерство и гинекология. В двух книгах. — К.: Здоров'я, 2001. — 820 с.
5. Запорожан В.М., Цегельський М.Р. Гінекологічна патологія: Атлас: Навч. Посібник. — Одеса: Одес. Держ. Мед. ун-т, 2002. — 308с.
6. Клиническая онкогинекология: Руководство для врачей / Под ред. В.П. Козаченко. — М.: Медицина, 2005. — 376с.
7. Dudar T.E., Jain R.K. Differential response of normal and tumour microcirculation to hyperthermia // Cancer Res. — 1984. — Vol. 44. — P. 605-612.
8. Fujimoto S., Kobayashi K., Takahashi M. et al. Effects on tumour microcirculation in mice of misonidazole and tumour necrosis factor plus hyperthermia // Brit. J. Cancer. — 1992. — Vol. 65. — P. 33-36.
9. Hahn G.M., Strande D.P. Cytotoxic effects of hyperthermia and adriamycin on Chinese hamster cells // J. Natl. Cancer Inst. — 1976. — Vol. 57. — P. 1063-1067.

10. *Hamazoe R., Maeta M., Kaibara N.* Intraperitoneal thermochemotherapy for prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer // *Cancer (Philad.)*. – 1994. – Vol. 73. – P. 2048 – 2052.
11. *Hermans J., Bonenkamp J.J., Boon M.C. et al.* Adjuvant chemotherapy after curative resections for gastric cancer: Meta analysis of randomised trials// *J. Clin. Oncol.* – 1993. – Vol. 11. – P. 1441 – 1447.
12. *Hiratsuka M., Furukawa H., Iwanaga T. et al.* Intraperitoneal high dose chemotherapy with mitomycin C in patients with positive peritoneal lavage cytology. In proceeding of 2nd International Gastric Cancer Congress, Munich, Germany, 1997. – Monduzzi Editore, 1997. – Vol. 2. – P. 1349 – 1352.
13. *Loggie B.W., Fleming R.A.* Complications of heated intraperitoneal chemotherapy and strategies for prevention. In *Peritoneal canceromatosis: principles of management*. By P.H. Sugarbaker (eds.). – NY: Kluwer Academic Publishers, 1996. – 125 p.
14. *Los G., Sminia P., Wondergem J.* Optimisation of intraperitoneal cisplatin therapy with regional hyperthermia in rats// *Europ. J. Cancer.* – 1991. – Vol. 27. – P. 472 – 477.
15. *Okada M., Kojima S., Murakami M.* Human Gastric Carcinoma: Prognosis in relation to macroscopic and microscopic features of the primary tumour// *J. Natl. Cancer Inst.* – 1983. – Vol. 71. – P. 275 – 279.
16. *Shiu M.H., Fortner J.G.* Treatment of implanted peritoneal canceromatosis in rats by continuous hyperthermic peritoneal perfusion in combination with an anticancer drug// *Cancer Res.* – 1980. – Vol. 44. – P. 4081 – 4084.
17. *Sugarbaker P.H.* Management of peritoneal surface malignancy using intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery – Michigan: Ludann Company, 1998. – 53p.
18. *Zaffaroni N., Villa R., Orlandi L. et al.* Effects of hyperthermia on the formation and removal of DNA interstrand cross-links induced by melfalan in primary cultures of human malignant melanoma// *Int. J. Hyperthermia,* – 1992. – Vol. 8. – P. 341 – 349.