

*А.В. Шелехов, В.В. Дворниченко, С.И. Радостев, Р.И. Расулов, Д.Д. Мориков,
А.Г. Захаров, А.А. Медведников, И.В. Ушакова*

Циторедуктивные операции в лечении распространенного рака яичников: сравнительный анализ результатов

ГБУЗ «Областной диспансер», Иркутск

Представлен первый опыт применения технологии циторедуктивной хирургии и технологии интраоперационной интраперитонеальной гипертермической химиотерапии (ГИИХ) в практике работы иркутского онкологического диспансера. Все пациенты представлены 2-мя группами: группа клинического сравнения — пациенты, подвергшиеся субоптимальной циторедукции (53 человека), и основная группа — пациенты, которым выполнен оптимальный либо полный циторедуктивный объем и в ряде случаев проведена процедура интраоперационной гипертермической химиотерапии (32 человека). Лечение подвергались пациентки с диагнозом рак яичников. Обязательным условием отбора являлось наличие верифицированного канцероматозного поражения брюшины, резектабельный процесс, общий статус больных. При первичном анализе этих групп в расчет брались временные показатели (период до операции, продолжительность операции, послеоперационный койко-день), а также наличие и характер осложнений в послеоперационном периоде. Приведены данные по безрецидивной и общей выживаемости во всех группах. В статье дано полное последовательное описание методики проведения процедуры интраоперационной гипертермической химиотерапии. Исследование носит проспективный характер, наблюдение за исследуемыми группами продолжается. Ожидаемыми результатами будет значимое расхождение общей и безрецидивной выживаемости в исследуемых группах.

Ключевые слова: рак яичников, канцероматоз брюшины, циторедуктивные операции, интраоперационная гипертермическая химиотерапия

Актуальность проблемы

В настоящее время рак яичников занимает 7-е место в структуре онкологической смертности у женщин, а летальность больных раком яичников на первом году после установления диагноза составляет 20,9%. Заболеваемость раком яичников

увеличилась с 56,9 случаев на 100000 населения в 2007 году до 74,6 в 2017 году [1]. Порядка 60% всех впервые установленных диагнозов приходится на 3 и 4 стадию заболевания. Стандартом хирургического лечения рака яичников принято понимать следующий оперативный объем: экстирпация матки с придатками и оментэктомия, которая на практике выполняется в объеме резекции большого сальника, парааортальной и тазовой лимфодиссекции, в сочетании с полифокальной биопсией брюшины [5]. Данный оперативный объем показан при I-II стадиях заболевания, однако у большинства пациенток на момент установки диагноза отмечается III стадия заболевания, где экстирпация матки и резекция большого сальника не может являться адекватной хирургической опцией. Все больше хирургов-онкологов склоняется к выбору максимально возможного циторедуктивного вмешательства, с удалением всех визуально определяемых очагов опухолевого отсева [2], что качественным образом влияет на общую продолжительность жизни и безрецидивную выживаемость [7].

Цель работы

Внедрение в практику ГБУЗ ООД г. Иркутска применения циторедуктивных оперативных пособий при раке яичников 3с стадии.

Материалы и методы

Данное исследование носит характер проспективного, выполнено на базе ГБУЗ ООД г. Иркутска период работы 2013–2018 гг.

В исследование было включено 85 пациентов, с диагнозом рак яичников 3с стадии. Всем пациентам до этапа лечения проведено стандартное обследование по органам и системам, включающее верификацию злокачественного процесса. В качестве режима неоадьювантной и адьювантной химиотерапии использована следующая схема: Доцетаксел 75 мг/м² в/в 1 час в первый день, цисплатин 75 мг/м² в/в 2 часа в первый день каждые 3 недели. Кроме использования стандартных и комбинированных хирургических вмешательств, нами применена процедура интраоперационной гипертермической химиотерапии. Температурные режимы на процедуре варьировались в пределах от 40,5°C до 42,5°C согласно датчику, установленному в брюшной полости. Препараты выбора были обоснованы рядом исследований [3, 4]. Нами использован препарат Цисплатин из дозировки 75

мг/м² [6]. Методика проведения процедуры заключалась в подборе оптимального объема лаважной жидкости, а также в выборе и подсчете дозировки химиопрепарата [4]. Затем после осуществления оперативного объема пациентам производилась постановка дренажных систем: 2 дренажа по диафрагмальной поверхности (устанавливались на подачу раствора) и 2 дренажа в малый таз (устанавливались на аспирацию). Постановка температурных зондов выполнялась на вход и выход дренажной системы, 1 датчик устанавливался в брюшную полость и 1 датчик — в пищевод. После достижения необходимой температуры жидкости (порядка 41,5 — 42°C) начинался процесс заполнения брюшной полости и проведение циркуляции раствора до достижения фазы «плато». Примерно этот промежуток времени варьируется в пределах 15-30 мин в зависимости от роста-весовых показателей. Обязательным моментом интраоперационного пособия является дополнительный обогрев пациента воздушной пушкой при температуре 45°C. После достижения заданной температуры производилось введение необходимой дозировки химиопрепарата в циркулирующую среду. Время рабочей процедуры во всех случаях составляло 90 мин, скорость потока колебалась в пределах 1000-1500 мл в мин. После окончания процедуры циркуляции, производился забор раствора из полости живота без дополнительного омывания стерильными растворами. Дренажи устанавливались на сброс, средний срок их постановки составлял 4-6 дней.

После проведенного комплексного лечения, все пациенты проходят диспансерное наблюдение с обязательным контролем уровня онкомаркеров в динамике, выполнения всего объема необходимых диагностических процедур. Первый контрольный осмотр у пациентов проводился через 4 нед по окончании курса адъювантной химиотерапии. В дальнейшем кратность обследования составляла 3 мес. на протяжении первого года после окончания лечения, и на последующие два года — 1 раз в 4 мес.

Достоверность различий непараметрических данных оценивали по критерию согласия (χ^2). За минимальный порог принимали вероятность $p=0,95$. Ниже этого уровня различия считали недостоверными. Расчет параметров эффективности предложенных методов лечения производили в соответствии с требованиями CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials). Выживаемость пациентов в клинических группах рассчитана методом Капалана-Мейера.

Результаты работы

Пациенты, включенные в исследование, были распределены на 2 группы. Группа клинического сравнения: пациентки с диагнозом рак яичников 3с стадии — 53 человека, где первым этапом проводили 3 курса неoadъювантной химиотерапии; далее выполнялось оперативное вмешательство в объеме экстирпация матки с придатками, резекция большого сальника. Затем по этой же схеме в послеоперационном периоде проводилась адъювантная химиотерапия в объеме 3 курсов. Эта группа набрана за период 2013-2018 гг.

Основная группа — пациентки с диагнозом рак яичников 3с стадии ($n = 32$), где обязательным компонентом операции было циторедуктивное вмешательство, включающее не только экстирпацию матки с придатками, оментэктомия, но и удаление части органов, вовлеченных в опухолевый процесс. Данная группа набрана за период 2016 — 2018 гг.

В свою очередь, эта группа подразделялась на основную группу 1, 18 пациентов, подвергшиеся только выполнению циторедуктивной хирургии, после 3 курсов неoadъювантной химиотерапии. В последующем пациенткам в послеоперационном периоде проводилась адъювантная химиотерапия в объеме 3 курсов.

Основная группа 2 — пациентки, с диагнозом рак яичников 3с стадии, 14 человек, которым первым этапом выполнялась циторедуктивная операция с технологией интраоперационной гипертермической химиотерапии, затем в послеоперационном периоде 6 курсов адъювантной химиотерапии.

Всем пациентам основной группы выполнялась диагностическая лапароскопия с обязательным подсчетом индекса перитонеального канцероматоза. Индекса перитонеального канцероматоза являлся основным критерием распределения пациентов в основной группе по подгруппам 1 и 2. Для его определения вычисляли максимальный размер опухолевого узла для каждой из 13 областей париетальной и висцеральной брюшины.

При индексе перитонеального канцероматоза до 14 включительно пациенткам первым этапом выполнялся оптимальный циторедуктивный объем операции. При индексе перитонеального канцероматоза более 14, пациентов включали в основную группу 1, где лечение начинали с 3 курсов неoadъювантной химиотерапии, так как выполнение пациентам данной группы полной или оптимальной циторедукции было сомнительным.

Стадирование рака яичников проводилось по классификации FIGO (издание 2010 г).

Медиана возраста в группе клинического сравнения составила 55 лет, в основной группе — 56 лет. При сравнительном анализе группы клинического сравнения и основной группы нами не обнаружено достоверных различий при распределении пациентов по возрасту.

Для анализа результатов неoadъювантной химиотерапии в группе клинического сравнения и основной группе нами использована система RECIST 1.1.

Таблица 1. Анализ результатов неoadъювантной химиотерапии в исследуемых группах по системе RECIST 1.1.

Группы	Ответ		
	Частичный	Стабилизация	Прогрессирование
ГКС*	14	35	4
ОГ**	7	8	3

* ГКС — группа клинического сравнения

** ОГ — основная группа

При сравнительном анализе результатов неoadъювантной химиотерапии в группе клинического сравнения и в основной группе нами не выявлено достоверных различий ($p=0,471$).

Таблица 2. Объем циторедукции в исследуемых группах

Группы	Объем циторедукции		
	Полная (макроскопически опухоль не определяется)	Оптимальная (размер остаточной опухоли ≤ 10 мм)	Субоптимальная (размер остаточной опухоли > 1 см)
ГКС*	0	0	53
ОГ**	30	2	0

* ГКС — группа клинического сравнения
 ** ОГ — основная группа

Выполнение полного и оптимального объема циторедуктивных операций в нашей клинике стало применяться сравнительно недавно, с 2016 года. За период с 2013 по 2016 годы пациенткам выполнялся субоптимальный объем циторедукции.

Таблица 3. Медиана продолжительности операции, индекс перитонеального канцероматоза, послеоперационного периода в исследуемых группах

Группы	Продолжительность операции (мин)	Индекс перитонеального канцероматоза	Послеоперационный период (в койко-днях)
ГКС*	105	7,5	7
ОГ 1**	237,5	8	12
ОГ 2***	470	11,5	22

* ГКС — группа клинического сравнения
 ** ОГ 1 — основная группа 1
 *** ОГ 2 — основная группа 2

При анализе представленной таблицы, в последовательности группа клинического сравнения — основная группа 1 — основная группа 2, происходит увеличение медианы продолжительности операции ($p=0,005$), индекса перитонеального канцероматоза ($p=0,009$), послеоперационного периода ($p=0,013$), что свидетельствует о более затруднительных условиях для выполнения циторедукции в основной группе 2 (пациенты без проведения неоадьювантной химиотерапии).

Таблица 4. Объем оперативного вмешательства в исследуемых группах

Оперативные объемы	ГКС* (n = 53)	ОГ 1** (n = 18)	ОГ 2*** (n = 14)
Экстирпация матки с придатками	53 (100%)	18 (100%)	14 (100%)
Оментэктомия	53 (100%)	18 (100%)	14 (100%)
Перитонеумэктомия	0	18 (100%)	14 (100%)
Резекция прямой кишки	0	7 (38,9%)	10 (71,4%)
Резекция ободочной кишки	0	1 (5,5%)	4 (28,6%)
Резекция тонкой кишки	0	3 (16,7%)	6 (42,8%)
Резекция мочевого пузыря и мочеточника	0	2 (11,1%)	2 (14,3%)
Спленэктомия	0	1 (5,5%)	3 (21,4%)
Аппендэктомия	0	0	1 (7,1%)

* ГКС — группа клинического сравнения
 ** ОГ 1 — основная группа 1
 *** ОГ 2 — основная группа 2

Как видно из данных представленной таблицы, наибольший процент комбинированных операций выполнялся в основной группе 2, затем в основной группе 1.

Таблица 5. Послеоперационные осложнения в исследуемых группах

Осложнения	ГКС*	ОГ 1**	ОГ 2***
Флегмона передней брюшной стенки	1	-	-
Внутрибрюшной абсцесс	1	-	-
Внутрибрюшная гематома	-	-	1
Несостоятельность анастомоза	-	-	1
панцитопения	-	-	1
Инфаркт миокарда	-	-	1
Общий % осложнений	3,8	0	28,6

* ГКС — группа клинического сравнения
 ** ОГ 1 — основная группа 1
 *** ОГ 2 — основная группа 2

При анализе послеоперационных осложнений достоверно больше осложнений диагностировано в основной группе 2, в этой же группе одна пациентка умерла, вследствие развития послеоперационного перитонита (несостоятельность колоректального анастомоза).

Таблица 6. Этапы лечения пациентов ОГ после циторедуктивной хирургии (по состоянию на апрель 2018 г.)

Этап	ОГ 1* (всего 18)	ОГ 2** (всего 13) 1 — смерть в п/о периоде
Получают химиотерапию	6 (33,3%)	8 (61,5%)
Наблюдаются	6 (33,3%)	5 (38,5%)
Выявлена прогрессия	4 (22,2%)	0
Не явились на прием (пропали)	0	0
Умерли	2 (11,1%)	0
Медиана наблюдения (мес.)	8,0	4,5

* ОГ 1 — основная группа 1
 ** ОГ 2 — основная группа 2

При анализе рецидивов заболевания выявлено, что на 1-ом году наблюдения в группе клинического сравнения у 31 пациента зарегистрирован рецидив рака яичников, что составило 58,5% больных от общего числа пациенток, медиана возникновения рецидива составила 6 месяцев.

В основной группе 1 рецидив заболевания выявлен у 4 пациенток (22,2%), медиана возникновения рецидива составила 7 мес., что достоверно отличается от результатов группы клинического сравнения ($p=0,001$). В основной группе 2 рецидивов заболевания на момент осмотра не выявлено. Снижение относительного риска развития рецидива заболевания в 1-ый год наблюдения в основной группе 1 составил 87,6% при доверительном интервале 95% от 1,077 до 6,432 в сравнении с группой клинического сравнения.

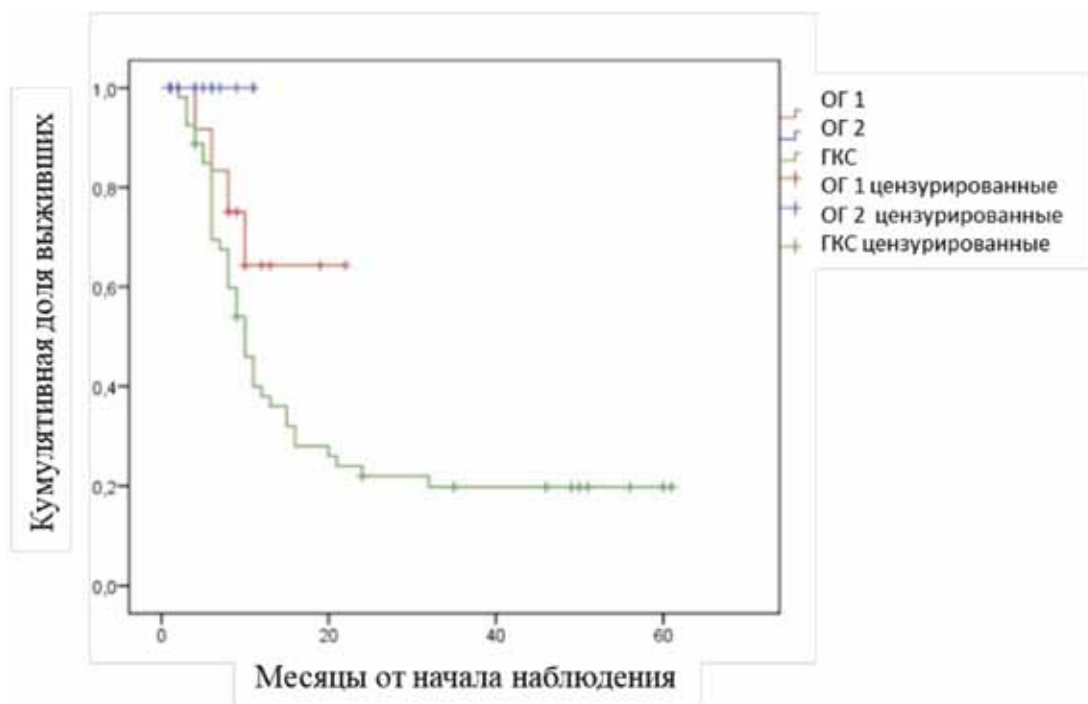


Рис. 1. Расчет безрецидивной выживаемости по методу Каплана-Майера

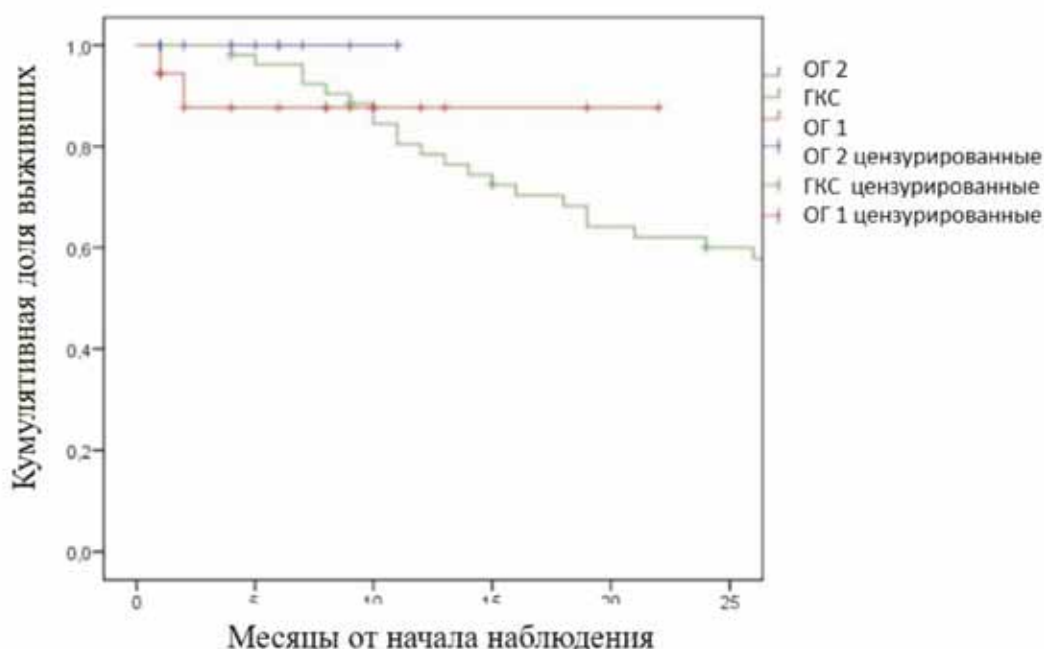


Рис. 2. Расчет функции дожития в исследуемых группах по методу Каплана-Майера

Как следует, из представленного рисунка кумулятивная доля выживших в основной группе 2 за 12 месяцев достоверно отличается от группы клинического сравнения и основной группы 1.

Обсуждение

Индекс перитонеального канцероматоза является важным показателем, определяющим лечеб-

ную тактику и прогноз при распространенном раке яичников. Выигрышным с нашей точки зрения является возможность выполнения полной циторедукции на 1-м этапе комплексного лечения рака яичников с последующим проведением адъювантной химиотерапии. Оптимальная, а лучше полная циторедукция позволяет в большей степени уменьшить объем резистентной опухолевой массы со слабым кровотоком и свести его

к минимуму, и провести первый курс лечебно-го воздействия химиопрепаратом на оставшиеся опухолевые клетки. Выполнение неполного объема циторедукции достоверно увеличивает процент рецидива заболевания: 58,5% рецидивов на 1-м году наблюдения в сравнении с 22,2% при выполнении полной или оптимальной циторедукции, отсутствие рецидива заболевания, при первоначально выполненной полной циторедукции. Однако, процент послеоперационных осложнений и койко-день достоверно увеличивается при выполнении первичной циторедукции. Воздействие интраоперационной гипертермической химиотерапией после циторедукции опухоли позволит рассчитывать на улучшение результатов лечения. В настоящей статье представлен первый опыт применения новых технологий в клинической практике одного онкологического центра, но уже сейчас можно отметить, что применение процедуры циторедуктивной хирургии непременно должно отображать мультидисциплинарный подход к лечению, с обязательным участием врачей разных специальностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. — С. 18.
2. Кормош Н.Г., Лактионов К.П., Кержковская Н.С. Оптимальная циторедуктивная хирургия у первичных больных раком яичников III-IV стадий // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2010. — № 4. — С. 103-111.
3. Покатаев И.А., Кормош Н.Г., Михина З.П. и др. Современная концепция лечения рецидивов рака яичников. Опыт хирургии, лекарственного лечения, лучевой терапии // Вестник Московского Онкологического Общества. — 2014. — № 1. — С. 3-8.
4. Савинова А.Р., Гатауллин И.Г. Индивидуальный подход к лечению рака яичников // Казанский медицинский журнал. — 2016. — Vol. 97(3). — С. 388-393.
5. Aebi S., Castiglione M. Newly and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up // Ann Oncol. — 2009. — Vol. 20(4). — P. 21-23.
6. Piso P., Dahlke M-H., Loss M., Schlitt H.J. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer // World Journal of Surgical Oncology. — 2004. — Vol. 2. — P. 21.
7. Winter W.E.3rd, Maxell G.L., Tian C. et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study // J. Clin. Oncol. — 2007. — Vol. 25. — P. 3621-3627.

Поступила в редакцию 15.06.2018 г.

*A.V. Shelekhov, V.V. Dvornichenko, S.I. Radostev,
R.I. Rasulov, D.D. Morikov, A.G. Zaharov,
A.A. Medvednikov, I.V. Ushakova*

Cytoreductive surgery in the treatment of advanced ovarian cancer: a comparative analysis of the results

State Budgetary Institution of Health Care "Regional Oncological Hospital"
Chief medical officer Professor Victoria Dvornichenko
Irkutsk

The first experience of cytoreductive surgery technology and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) usage in the practice of Irkutsk Regional Cancer Center. All subjects were divided into 2 groups: the group of clinical comparison – the patients after suboptimal cytoreduction (53 persons), and the main group – the patients after optimal or complete debulking operation and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in some cases (32 persons). The subjects had ovarian cancer. The indispensable prerequisite of picking was confirmed carcinomatous peritoneal spread, resectable process, overall status. The primary analysis assay included time factors such as preoperation period, operation time, postoperative bed-days, in plus, complications and their character in postoperative period. In the article there are statistics of disease-free and overall survival in all groups and full consistent outline of the intraoperative hyperthermic chemotherapy method. The research has prospective character, observation continued. Expected results will be significant difference of disease-free and overall survival in the groups of interest.

Key words: ovarian cancer, peritoneal sarcomatosis, cytoreductive surgery, intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy