

Оригинальная статья

@ Саевец В.В., Привалов А.В., Важенин А.В., Семенов Ю.А., Шмидт А.В., 2021

УДК: 618.11-006:615.277.3

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-28-35

ЛЕЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ РАКА ЯИЧНИКОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМБИНАЦИИ ВНУТРИБРЮШНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

В.В. Саевец^{1, 2}, А.В. Привалов^{1, 2}, А.В. Важенин^{1, 2}, Ю.А. Семенов^{2, 3}, А.В. Шмидт^{1, 2}¹ ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,
г. Челябинск, Российская Федерация² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,³ Министерство здравоохранения Челябинской области, г. Челябинск, Российская Федерация

Введение. Рак яичников является ведущей причиной смерти от гинекологических злокачественных новообразований: однолетняя относительная выживаемость с 3-й и 4-й стадиями заболевания составляет 20%. Результаты лечения остаются неудовлетворительными, что диктует необходимость поиска новых методов лечения. **Цель исследования** — оценка эффективности применения ГИИХ (гипертермическая интраперитонеальная интраоперационная химиоперфузия, HIPEC) у пациенток с диагнозом «рак яичников» IIIA-C стадии заболевания. **Материалы и методы.** Ретроспективно исследованы 117 больных с раком яичников IIIA-C стадии, пролеченных на базе Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины с января 2014 по март 2021 года. Всем пациенткам проведено 3 цикла неoadъювантной химиотерапии (НАПХТ) по схеме «паклитаксел + карбоплатин» (PCb) с последующим хирургическим лечением в объеме максимальной циторедуктивной операции. Сформировано две группы исследования: 1 — случаи с проведением ГИИХ (N=57), 2 — без ГИИХ (N=60). На 14-16 сутки после операции всем пациенткам проведено 3 цикла адъювантной химиотерапии по схеме PCb. **Результаты.** Обнаружено достоверное увеличение общей выживаемости в первой группе пациенток с методикой HIPEC. Данная методика позволяет увеличить выживаемость больных на 14 месяцев при IIIA-B стадии ($p < 0,05$). При III-C стадии статистически достоверной разницы в выживаемости пациенток не получено. Отмечена тенденция к увеличению выживаемости на 5 месяцев ($p > 0,05$), что связано с выраженной распространенностью опухолевого процесса и технической невозможностью удаления опухоли. **Обсуждение.** Во время проведения ГИИХ концентрация препаратов в брюшной полости и в плазме крови существенно различается из-за функционирования перитонеально-плазменного барьера, что обуславливает меньшую в сравнении с системной химиотерапией токсичность, а значит позволяет дать большую дозу препарата с меньшими нежелательными явлениями, а сам факт гипертермии (42°C) положительно влияет на эффективность проведения внутрибрюшной химиотерапии. На сегодняшний день методика не вошла в клинические рекомендации на территории Российской Федерации, но данные зарубежной литературы, в том числе рандомизированные исследования, показали высокую ее эффективность. **Заключение.** Полученные в ходе нашего исследования результаты демонстрируют эффективность ГИИХ в виде увеличения общей и безрецидивной выживаемости при приемлемой токсичности.

Ключевые слова: рак яичников, гипертермическая интраперитонеальная интраоперационная химиоперфузия, HIPEC.

Цитирование: Лечение распространенных форм рака яичников с применением комбинации внутрибрюшной химиотерапии / В.В. Саевец, А.В. Привалов, А.В. Важенин [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 28-35. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-XX-XX.

Cite as: Treatment of advanced-stage ovarian cancer including combination of intra-abdominal chemotherapy / V. V. Saevets, A. V. Privalov, A. V. Vazhenin [et al.] // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (2). – P. 28-35. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-28-35.

Рукопись поступила: 12.05.2021. Принята в печать: 13.05.2021

TREATMENT OF ADVANCED-STAGE OVARIAN CANCER INCLUDING COMBINATION OF INTRA-ABDOMINAL CHEMOTHERAPYV.V. Saevets^{1, 2}, A.V. Privalov^{1, 2}, A.V. Vazhenin^{1, 2}, Y.A. Semenov^{2, 3}, A.V. Shmidt^{1, 2}¹ Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russian Federation² South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation³ Ministry of Health of the Chelyabinsk region, Chelyabinsk, Russian Federation

Introduction. Ovarian cancer is the leading cause of death from gynecological malignancies: the one-year relative survival rate with stages 3 and 4 of the disease is 20%. The results of treatment remain unsatisfactory, which dictates the need to find new methods of treatment. The aim of the study was to evaluate the effectiveness of the use of HIH (hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemoperfusion, HIPEC) in patients with the diagnosis of: ovarian cancer IIIA-From the stage of the disease. **Materials and methods.** 117 cases of stage IIIA-C ovarian cancer treated at the Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine from January 2014 to March 2021 were retrospectively studied. All patients underwent 3 cycles of neoadjuvant chemotherapy (NAPHT) according to the paclitaxel+carboplatin (PCb) scheme, followed by surgical treatment to the extent of maximum cytoreductive surgery. Two study groups were formed: 1 — cases with GIH (N=57), 2-without GIH (N=60). On the 14-16 day after the operation, all patients underwent 3 cycles of adjuvant chemotherapy according to the PCb scheme. **Results.** A significant increase in overall survival was found in the first group of patients with HIPEC. This technique allows to increase the survival rate of patients for 14 months at stage IIIA-B (p<0.05). At stage IIIC, there was no statistically significant difference in the survival rate of patients. There was a tendency to increase the survival rate by 5 months (p>0.05), which is associated with the pronounced prevalence of the tumor process and the technical impossibility of removing the tumor. **Discussion.** The concentration of drugs in the abdominal cavity and in the blood plasma significantly differs due to the functioning of the peritoneal-plasma barrier, which leads to a lower toxicity in comparison with systemic chemotherapy, and therefore allows you to give a large dose of the drug with fewer adverse events, and the fact of hyperthermia (42°C) has a positive effect on the effectiveness of intraperitoneal chemotherapy. To date, this method has not been included in the clinical recommendations on the territory of the Russian Federation, but data from foreign literature, including randomized trials, have shown the high effectiveness of this method. **Conclusion.** The results obtained in the course of our study demonstrate the effectiveness of this technique, in the form of an increase in overall and relapse-free survival with acceptable toxicity.

Keywords: ovarian cancer, hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemoperfusion, HIPEC.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре заболеваемости онкологическими заболеваниями в мире рак яичников (РЯ) стабильно удерживает восьмое место, а по показателям смертности от онкогинекологических заболеваний — седьмое место. Показатели выживаемости пациенток с РЯ зависят от распространенности опухолевого процесса, его стадии, объема хирургического лечения, этапа, на котором оно выполнено, от проведения противоопухолевой лекарственной терапии в адьювантом режиме в точно установленные сроки [1].

В Российской Федерации РЯ занимает девятое место, что составляет 4,1% среди женского населения. Распространенность рака яичников на 2019 год составила 78,7 на 100 тыс. населения. Стандартизированный показатель на 2019 год составил 11,02 на 100 тыс. населения. Смертность на первом году жизни после установления диагноза на 2019 год составила 19,4% [2]. В Челябинской области РЯ также занимает девятое место по заболеваемости за 2020 год [3].

Высокая запущенность данного заболевания связана, прежде всего, с отсутствием скрининговых программ, скрытым течением РЯ с отсутствием клинических проявлений. Одногодичная летальность на протяжении десятков лет остается стабильной и составляет 22%. В связи с этим необходимо уделять особое внимание современным

методам инструментальной диагностики, которая позволяет отобрать категорию пациентов на первичное хирургическое лечение в объеме максимальной циторедукции [4-7].

Гипертермическая интраперитонеальная интраоперационная химиоперфузия (ГИИХ, HIPEC) является потенциально эффективным методом воздействия на микроскопические опухолевые очаги опухоли по брюшине и проводится одновременно с циторедуктивной операцией. Гипертермия оказывает непосредственно цитотоксическое воздействие на опухолевые клетки и индуцирует белки теплового шока. Последние выступают в качестве рецепторов для натуральных киллеров; активируют их, влияя на апоптоз опухолевых клеток и ингибирование ангиогенеза. Важно отметить, что гипертермия также влияет на РЯ с BRCA2 мутацией, приводя к нарушению гомологичной рекомбинации в опухолевых клетках и последующему повышению чувствительности к соединениям платины с последующей активацией апоптоза.

Имеющийся на сегодняшний день опыт лечения рака яичников в мире базируется на результатах многоцентровых рандомизированных клинических исследований. Химиотерапия на основе препаратов платины — карбоплатин в комбинации с паклитакселом — является золотым стандартом в лечении при эпителиальном раке яичников (ЭРЯ) в комбинации с хирургическим

лечением у пациенток на первом этапе или в интервале между циклами НАПХТ у пациенток с распространенными стадиями заболевания. В ходе исследований доказано, что объем опухоли (остаточный) влияет на исход заболевания [7]. Дискуссия о роли первичных и интервальных методик продолжается более 10 лет. По данной теме проведено многочисленное количество исследований: CHORUS, EORTC-NCIC, JCOG060, а также продолжающееся исследование TRUST [4-7].

Перспективным направлением в лечении больных РЯ является таргетная терапия препаратом «Бевацизумаб», которая вошла в стандарт лечения больных РЯ с остаточной опухолью. Было отмечено, что применение препарата «Бевацизумаб» в качестве добавления к стандартной химиотерапии с последующим переходом на поддерживающую терапию препаратом «Бевацизумаб» при оценке общей и безрецидивной выживаемости не показало преимущества в основной группе исследуемых пациенток при III стадии заболевания. Однако пациентки с высоким риском прогрессирования заболевания (IV стадия) имели увеличение общей выживаемости 42,8 месяцев против 32,6 [8].

Революцию в лекарственной терапии произвели PARP-ингибиторы («Олапариб»), одобренные в 2014 году для лечения рака яичников в Соединенных Штатах Америки (США). Эффективность препарата «Олапариб» была продемонстрирована в ряде исследований [9, 10, 11]. Конечной точкой исследования Study19 была выживаемость без прогрессирования (ВБП), которая составила 8,4 мес. в группе препарата «Олапариб», в группе «плацебо» — 4,8 месяца, но увеличения продолжительности жизни отмечено не было: 29,7 месяцев против 29,9 месяцев [9, 10, 11].

В ряде исследований по оценке эффективности сочетания PARP-ингибитора препарата «Олапариб» и ингибитора ангиогенеза препарата «Бевацизумаб» [12-13] было показано, что при наличии у пациенток HRD и BRCA-мутации основное влияние на общую выживаемость оказывал препарат «Олапариб». Добавление препарата «Бевацизумаб» не влияло на продолжительность жизни данной группы пациенток: медиана ВБП в группе препаратов «Олапариб» + «Бевацизумаб» составила 28,1 месяцев, в группе только препарата «Бевацизумаб» — 16,6 месяцев [12, 13].

Одной из активно изучаемых методик является интраперитонеальное введение лекарственных препаратов в брюшную полость. С 1993 по 2021 год опубликовано более 600 работ на тему применения HIPEC при раке яичников, в том числе рандомизированные клинические исследования [14-18]. Несмотря на большой объем полученных данных, на сегодняшний день не принято единого решения о применении HIPEC в клинической практике. Не все мировые клинические рекомендации включают данный метод лечения, так как не разработан протокол его проведения. В настоящее время есть как сторонники, так и противники данного метода лечения.

В 2019 году на конгрессе European Society of Medical Oncology (ESMO) было представлено первое рандомизированное клиническое исследование, посвященное влиянию гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии (HIPEC) при рецидивирующем эпителиальном раке яичников, проведенное WJ van Driel et al. [19]. Метаанализ ретроспективных исследований при прогрессирующем или рецидивирующем эпителиальном раке

яичников не показал никакого преимущества общей выживаемости, а скорее, увеличение побочных эффектов (например, анемия, оппортунистические инфекции), исключив HIPEC из стандартного лечения.

На примере рака желудка показано, что профилактическая внутрибрюшинная химиотерапия, связанная с неoadъювантной химиотерапией, увеличивает общую и безрецидивную выживаемость у пациентов с аденокарциномой желудка без перитонеального канцероматоза. В связи с этим активно обсуждается возможность расширения критериев внутрибрюшинной химиотерапии для пациентов с высоким риском развития перитонеального канцероматоза [20].

По данным многоцентрового открытого исследования OVHIPEC [21] РЯ III стадии с выраженной распространенностью отдаленных очагов опухоли по брюшине, авторы показали эффективность HIPEC без увеличения токсичности и ухудшения качества жизни. Выживаемость без прогрессирования в группе с полной циторедукцией после проведенного неoadъювантного лечения составила 10,7 мес. против 14,2 мес. в группе с HIPEC, тогда как общая выживаемость составила 33,9 мес. и 45,7 мес. соответственно [21].

В исследовании GOG172 [18] проведен подгрупповой анализ, показавший эффективность интраперитонеальной химиотерапии в отношении эпителиального рака яичников в сочетании с BRCA-мутацией [18]. Применение HIPEC при распространенном раке яичников было отражено в ряде исследований W.J. van Driel (2018), F. Coccolini (2016), A.A. Mendivil (2017), M.J. Riggs (2020) [19-22]. Имеется ряд исследований, демонстрирующий эффективность применения HIPEC при рецидивах рака яичников G. Baiocchi (2016), M. Petrillo (2019), P. Cascales-Campos (2015), T. Safra (2014), M.S. Mikkelsen (2019), J.F. Le Brun (2014), P. Horvath (2019), Spiliotis (2015) [23-30].

На сегодняшний день существует ряд методик, которые позволяют вводить лекарственные препараты интраперитонеально. К таким методикам относят внутрибрюшную химиотерапию с предварительной имплантацией порт-системы, ГИИХ (HIPEC).

В настоящее время методика HIPEC не внесена в клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ в связи с малым опытом применения данной методики и отсутствием единого протокола проведения HIPEC. Однако на базе ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (ЧОКЦО и ЯМ) методика HIPEC внедрена в клиническую практику с 2013 года у пациенток с диагнозом «рак яичников» IIIA-C стадии заболевания после проведения 3 циклов противоопухолевой лекарственной терапии. В рамках применения данной методики были получены непосредственные и отдаленные результаты, оценены нежелательные явления.

Цель исследования — оценка эффективности применения HIPEC у пациенток с диагнозом «рак яичников» IIIA-C стадии заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе ЧОКЦО и ЯМ проведено ретроспективное одноцентровое нерандомизированное исследование по изучению эффективности методики HIPEC. Материалом для исследования послужили амбулаторные и стационарные карты пациенток, получавших лечение в онкологическом гинеко-

логическом отделении за период с января 2014 г. по март 2021 г. Проанализировано 117 историй болезни пациенток с диагнозом «рак яичников» IIIA-C стадии заболевания. В соответствии с классификацией FIGO и TNM (2009 г.) оценивалась распространенность патологического процесса. На догоспитальном этапе всем пациенткам проведено обследование согласно нормативным клиническим рекомендациям, включающим в себя обследование ЖКТ, онкомаркер СА-125, рентгенографию органов грудной клетки, исследование лабораторных клинических показателей, ЭХО-кардиографическое исследование, консультации смежных специалистов по сопутствующей патологии и ПЭТ-КТ или КТ трех зон (в зоны исследования входили грудная клетка, брюшная полость с забрюшинным пространством, органы малого таза). Все пациентки были госпитализированы с морфологически подтвержденным диагнозом «серозная карцинома яичников» (G1 или G3).

С учетом распространенности опухолевого процесса на первом этапе больным проводили 3 цикла НАПХТ по схеме паклитаксел 175 мг/м², карбоплатин АУС 5-6 21-дневный цикл.

После проведенного этапа лечения перед запланированным хирургическим лечением всем пациенткам проводили контрольное обследование, включающее в себя ПЭТ-КТ или КТ трех зон с целью оценки динамики и определения возможности выполнения хирургического лечения в объеме полной циторедукции без визуально определяемой остаточной опухоли.

На втором этапе всем пациенткам (n=117) выполнена экстирпация матки с придатками (ЭМСП), резекция большого сальника, перитонэктомия малого таза, брюшной полости, аурида пациенток — резекция диафрагмы.

После данного этапа пациентки были разделены на две группы: первая группа — 57 человек с проведением НИРЕС с препаратом цисплатин 100 мг/м²; вторая группа — 60 человек (группа контроля) без проведения НИРЕС.

На третьем этапе через 14-16 дней после операции проводилось 3 цикла консолидирующей химиотерапии по прежней схеме: паклитаксел 175 мг/м² и карбоплатин АУС 5-6. Всего всем больным проведено 6 циклов лекарственной терапии с интервалом 21 день (рис. 1).



Рис. 1. Общий дизайн исследования. НАПХТ — неoadьювантная химиотерапия, АПХТ — адьювантная химиотерапия, НИРЕС — гипертермическая химиоперфузия

В первой группе перфузию проводили по временно сформированному закрытому контуру на аппарате Performer HT с объемной скоростью 1000 мл/мин. в течение 60 минут по закрытой методике раствором, состоящим из 7 литров изотонического раствора хлорида натрия (0,9%), с введенным в него препаратом «цисплатин» в условиях гипертермии при температуре 42 °С.

Обработку результатов данного исследования проводили с использованием статистической компьютерной программы IBM SPSS Statistics 19. Распределение признаков не соответствовало нормальному закону распределения. В ходе исследования использовались непараметрические критерии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По возрасту пациентки в группах были сопоставимы. Медиана возраста составила 40,3 года (30 до 60). По стадии опухолевого процесса превалировала группа пациенток с РЯ IIIA-IIIС стадией (табл. 1).

Таблица 1
Структура 1 и 2 групп исследования в зависимости от возраста и стадии опухолевого процесса

Клиническая стадия рака яичника	Группа 1, n=57						Группа 2, n=60					
	29-35 лет		35-45 лет		45-65 лет		29-35 лет		35-45 лет		45-65 лет	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
IIa стадия	10	17,5	18	31,6	15	26,3	8	13,4	16	26,7	12	20
IIb стадия	0	0	4	7	5	8,8	2	3,3	5	8,3	6	10
IIc стадия	1	1,8	4	7	0	0	3	5	6	10	2	3,3
Итого	11	19,3	26	45,6	20	35,1	13	21,7	27	45	20	33,3

В зависимости от степени злокачественности опухоли в группах исследования преобладала карцинома высокой степени злокачественности (G3) (табл. 2, рис. 2). В обеих группах более половины случаев были представлены пациентками с карциномой высокой степени злокачественности, группы были сопоставимы.

Таблица 2
Распределение в исследуемых группах в зависимости от степени злокачественности опухоли (G)

Степень злокачественности (G) опухоли	Группа 1		Группа 2	
	абс.	%	абс.	%
G1 низкая степень злокачественности	22	38,6	27	45
G3 высокая степень злокачественности	35	61,4	33	55
Итого	57	100	60	100

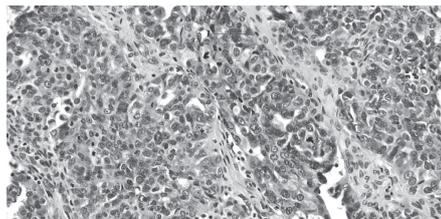


Рис. 2. Серозная карцинома яичника высокой степени злокачественности (G3). Атипичные клетки с выраженным полиморфизмом ядер, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, выраженной митотической активностью. Окраска гематоксилин и эозин, ув. 300

При выполнении операции у всех пациенток учитывали индекс перитонеального канцероматоза (PCI — peritoneal cancer index) и заполняли карты с маркировкой остаточной опухоли [32] (рис. 3).

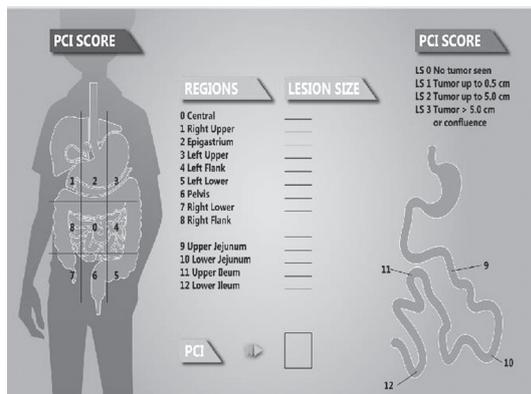


Рис. 3. Схема подсчета индекса перитонеального канцероматоза по J.E.K.R. Hentzen et al. (2020) [32]

Интраоперационно проводили оценку полноты циторедукции, исходя из индекса перитонеального канцероматоза. В настоящей работе были использованы индексы СС (от англ. Completeness of Cytoreduction — полнота циторедукции) с целью унификации применения разных величин оценки полноты циторедукций при РЯ. В первой группе с НИПЕС у 43 (75,4%) из 57 человек и во второй группе у 36 (60,1%) из 60 человек при лапаротомии установлен диагноз РЯ IIIA стадия с индексом перитонеального канцероматоза (PCI — peritoneal cancer index), не превышающим 10. Канцероматоз определяли преимущественно в области малого таза, однако при морфологическом исследовании выявлены перитонеальные метастазы по верхнему этажу брюшной полости. Всем пациенткам выполнено хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками (ЭМСП), резекция большого сальника и перитонэктомия малого таза.

В ходе дальнейшего анализа при лапаротомии диагноз РЯ IIIС стадии установлен у 5 (8,8%) из 57 больных 1 группы исследования и у 11 (18,3%) из 60 пациенток 2 группы. Это самая сложная для лечения категория пациентов вследствие распространенного перитонеального канцероматоза. Диаметр перитонеальных метастазов достигал более 2 см, зачастую очаги сливались в виде конгломератов до 10 см с выраженным канцероматозом париетальной и висцеральной брюшины. Объем хирургического лечения включал в себя экстирпацию матки с придатками с экстирпацией большого сальника (нередко со спленэктомией), тотальную перитонэктомию малого таза, брюшной полости, резекцию диафрагмы, холецистэктомию, аппендэктомию, удаление метастазов с серозной оболочки прямой кишки, операцию Гартмана. В данных группах индекс PCI колебался от 18 до 30. Объем циторедукции представлен в таблице 3.

После хирургического лечения на 14-16 сутки всем пациенткам в срок проведено 3 цикла АПХТ по прежней схеме вне зависимости от степени терапевтического патоморфоза опухоли.

После 6 циклов противоопухолевой лекарственной терапии всем пациенткам проводилось обследование: КТ брюшной

полости и забрюшинного пространства, КТ малого таза, грудной клетки или ПЭТ-КТ всего тела, осмотр онкогинеколога, контроль маркера СА-125.

У всех пациенток во время лечения токсических реакций III и IV ст. не наблюдалось, основные наблюдаемые побочные явления приведены в таблице 4.

Таблица 3
Характеристика полноты циторедукции в исследуемых группах

Циторедукция	Группа 1		Группа 2	
	абс.	%	абс.	%
Оптимальная	39	68,5	34	56,7
Субоптимальная	14	24,5	22	36,7
Неоптимальная	4	7	4	6,6
Итого	57	100	60	100

Таблица 4
Нежелательные побочные явления после проведения специального лечения (после всех 6 циклов АПХТ)

Побочные реакции	Группа 1, n=57		Группа 2, n=60	
	абс.	%	абс.	%
Гранулоцитопения I ст.	11	19,3	11	18,3
Гранулоцитопения II ст.	6	10,5	6	10
Тошнота II ст.	13	22,8	8	13,3
Нефротоксичность I ст.	7	12,3	2	3,3
Слабость I ст.	22	38,6	14	23,3
Анемия I ст.	10	17,5	5	8,3
Алопеция II ст.	57	100	60	100

По преобладанию нежелательных побочных эффектов во всех группах исследования отмечалась слабость — I ст., анемия — I ст., тошнота — I ст. Статистически значимые различия наблюдались в первой группе после проведения методики НИПЕС за счет нефротоксичности в 1 группе, которая наблюдалась у 12,3% пациенток в отличие от группы без НИПЕС. Однако нефротоксичность носила транзиторный характер и купировалась на 5-7 сутки после операции, что позволило всем пациенткам провести запланированные циклы АПХТ точно в запланированный срок.

Период наблюдения за пациентами составил 112 месяцев. В соответствии с критериями RESIST 1.1 первой группе исследования зарегистрирован полный ответ (n = 14 (32,4%)), частичный ответ (n=30 (52,6%)), стабилизация заболевания (n=6 (10,5%)), прогрессирование (n=7(12,2%)).

Во второй группе полный ответ составил n=13 (21,6%) случаев, частичный ответ — n=31 (51,6%), стабилизация — n=4 (6,6%), прогрессирование — n=12 (20%). Анализ общей выживаемости представлен на рисунках 4 и 5.

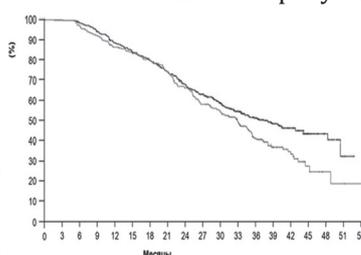


Рис. 4. Общая выживаемость при IIIA-IIIВ стадии процесса

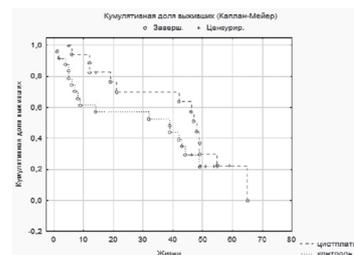


Рис. 5. Общая выживаемость при IIIC стадии процесса

При IIIA-IIIВ стадии опухолевого процесса в первой и второй группах сравнения безрецидивная выживаемость составила 37 месяцев и 34 месяца, тогда как общая выживаемость — 56 месяцев и 42 месяца соответственно.

При IIIA-IIIВ стадии опухолевого процесса в первой и второй группах сравнения безрецидивная выживаемость составила 29 и 30 месяцев, тогда как общая выживаемость — 40 и 30 месяцев соответственно.

Таким образом, мы видим достоверное увеличение общей выживаемости в первой группе пациенток с методикой HIPEC. Данная методика позволяет увеличить выживаемость больных на 14 месяцев при IIIA-В стадии ($p < 0,05$). При IIIС стадии статистически достоверной разницы в выживаемости пациенток не получено. Отмечена тенденция к увеличению выживаемости на 5 месяцев ($p > 0,05$), что связано с выраженной распространенностью опухолевого процесса и технической невозможностью удаления опухоли. Полученные результаты объясняются тем, что при отсутствии визуально определяемой опухоли максимально эффективен HIPEC.

ДИСКУССИЯ

При РЯ последние десятилетия активно разрабатывались различные сочетания хирургического и химиотерапевтического лечения. Несмотря на успехи современной химиотерапии, ведется активный поиск новых подходов к лечению данной патологии. На сегодняшний день это обусловлено трудностями лечения РЯ, высокими затратами на реализацию химиотерапевтических программ. Все вышеописанное подчеркивает необходимость разработки новых методов лечения РЯ с внедрением оригинальных методик.

В настоящее время существует два метода в лечении распространенных форм рака яичников: хирургическое лечение и противоопухолевая лекарственная терапия. Первым этапом лечения всех типов рака яичников в приоритете остается хирургический с максимальной циторедукцией опухоли [6, 7]. Однако с учетом распространенности опухолевого процесса, тяжести состояния пациенток, высокого риска послеоперационных осложнений не всегда возможно выполнить обширную операцию без остаточной опухоли на первом этапе, что диктует необходимость начала лечения с предоперационной химиотерапии с последующим циторедуктивным хирургическим вмешательством [4-7]. После хирургического этапа в дальнейшем проводится только химиотерапия. Однако довольно эффективной опцией после операции в объеме полной циторедукции является проведение интраперитонеальной гипертермической химиоперфузии методом HIPEC.

Перспективным направлением является метод ГИИХ — гипертермическая интраперитонеальная интраоперационная химиоперфузия (Hyperthermic Intra Peritoneal Chemotherapy (HIPEC)). Особенности функционирования перитонеально-плазменного барьера приводят к различиям в концентрации препаратов в брюшной полости и в плазме крови. Эти показатели значительно различаются при проведении внутрибрюшинной химиотерапии. Все это обуславливает меньшую в сравнении с системной химиотерапией токсичность и тем самым позволяет использовать

большую дозу препарата с наименьшим риском появления нежелательных побочных эффектов. Гипертермия при 42°C положительно влияет на эффективность проведения внутрибрюшинной химиотерапии, способствует увеличению глубины проникновения цитостатиков с модификацией их фармакологических свойств.

В Российской Федерации в настоящее время активно внедрен такой современный метод хирургического лечения в объеме максимальной циторедукции, без остаточной опухоли с проведением внутрибрюшной химиотерапией с предварительной имплантацией порт-системы [31]. На базе ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России была защищена работа на соискание степени доктора наук А.С. Тюляндиной [31], посвященная применению порт-системы у пациенток с РЯ Ic-IV стадией после полной и оптимальной циторедуктивных операций и при отсутствии висцеральных метастазов. Внутрибрюшинная химиотерапия в первой линии лечения позволяет достичь увеличения медианы выживаемости без прогрессирования на 11,7 месяцев с оптимальной циторедукцией, что статистически значимо, ведь медиана выживаемости без прогрессирования при стандартном внутривенном введении составила 26,9 месяцев, при внутрибрюшинном введении — 38,6 месяцев. С учетом полученных данных, у больных раком яичников Ic-IV стадий после выполнения оптимальной циторедукции при отсутствии остаточной опухоли рекомендовано применение методики ГИИХ и имплантация внутрибрюшинной порт-системы. Для последующего проведения 6-ти курсов первой линии химиотерапии с внутрибрюшинными введениями паклитаксела и препаратов платины имплантируется порт-система. Все это повышает эффективность лечения и снижает токсичность лекарственной терапии [31].

Как уже отмечалось, гипертермия благоприятствует проникновению химиопрепаратов в глубокие слои тканей, повышает цитотоксический эффект химиопрепаратов, обладает собственным противоопухолевым эффектом. Интраоперационный лаваж способствует механическому удалению из брюшной полости свободных опухолевых клеток, сгустков фибрина и крови. Интраоперационное введение способствует равномерному распределению химиопрепарата по всем отделам брюшины и тем самым способствует увеличению медианы продолжительности жизни у оптимально оперированных пациенток с распространенным опухолевым процессом. На сегодняшний день опубликовано рандомизированное исследование авторами из Нидерландов — OVHIPEC [21, 30], в котором продемонстрировано статистически достоверное увеличение общей и безрецидивной выживаемости в группе оперированных пациенток в интервале с применением HIPEC. Результаты исследования OVHIPEC являются первым важным шагом в попытке продемонстрировать эффективность HIPEC в условиях первой линии. В условиях ЧОКЦО и ЯМ данная методика внедрена с 2013 года, и полученные отдаленные результаты нашего исследования также показали эффективность методики HIPEC [33-35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак яичников диагностируется на распространенных стадиях заболевая, а с увеличением стадии процесса сокращается общая пятилетняя выживаемость данной категории больных. Основными факторами, способствующими увеличению общей и безрецидивной выживаемости, является выполнение хирургического лечения в объеме максимальной циторедукции. Однако HIPEC, как

дополнение к «агрессивному» хирургическому лечению, позволяет увеличить медиану продолжительности жизни больных при III A/B стадии на 14 месяцев. При этом данный метод не увеличивает частоту интраоперационных осложнений при приемлемой гематологической токсичности.

Источники финансирования: отсутствуют.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ovary – Global Cancer Observatory / International agency for research on cancer. – Url: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/25-Ovary-fact-sheet.pdf> (дата обращения 13.05.2021). – Text : electronic.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – М. : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2020. – 239 с.
3. Эпидемиологические особенности онкологической ситуации и показатели состояния онкологической помощи населению в Челябинской области в 2019 году : статистический сборник / А. В. Важенин, А. С. Доможирова, И. А. Аксенова, Е. В. Ратнер. – Челябинск : Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины, 2020. – 90 с.
4. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer / I. Vergote, C. G. Trope, F. Amant [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 363. – P. 943-953.
5. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial / S. Kehoe, J. Hook, M. Nankivell [et al.] // Lancet. – 2015. – Vol. 386. – P. 249-257.
6. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial : Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602 / T. Onda, T. Satoh, T. Saito [et al.] // Eur J Cancer. – 2016. – Vol. 64. – 22-31. – doi: 10.1016/j.ejca.2016.05.017.
7. TRUST: Trial of Radical Upfront Surgical Therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7) / A. Reuss, A. du Bois, P. Harter [et al.] // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2019. – Vol. 29 (8). – P. 1327-1331.
8. Oza, A. M. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): Overall survival results of a phase 3 randomised trial / A. M. Oza, A. D. Cook, J. Pfisterer // Lancet Oncol. – 2015. – Vol. 16. – P. 928-936.
9. Ledermann, J. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer / J. Ledermann, P. Harter, C. Courley // N Engl J Med. – 2012. – Vol. 366. – P. 1382-1392.
10. Chustecka. Z. Olaparib for Ovarian Cancer, No Longer in Development / Z. Chustecka // Medscape Medical News. – Url: <http://www.medscape.com/viewarticle/761004> (дата обращения 13.05.2021).
11. Ledermann, J. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial / J. Ledermann, P. Harter, C. Gourley // Lancet Oncol. – 2014. – Vol. 15 (8). – P.852-61.
12. González, M. A. Maintenance olaparib plus bevacizumab (bev) in patients (pts) with newly diagnosed advanced high-grade ovarian carcinoma (HGOC): Final analysis of second progression-free survival (PFS2) in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial // Annals of Oncology. – 2020. – Vol. 31. – P. S1142-S1215.
13. Grimm, C. Maintenance olaparib plus bevacizumab (bev) after platinum-based chemotherapy plus bev in patients (pts) with newly diagnosed advanced high-grade ovarian cancer (HGOC): Efficacy by timing of surgery and residual tumor status in the Phase III PAOLA-1 trial // SGO Meeting. – 2020. – P. 34.
14. Survival (S) of ovarian cancer (OC) patients (pts) treated on SWOG9701/GOG178: 12 versus (v) 3 cycles (C) of monthly single-agent paclitaxel (PAC) following attainment of a clinically-defined complete response (CR) to platinum (PLAT)/PAC / Md. Markman, P. Liu, S. Wilczynski [et al.] // ASCO. – 2006. – 5005 p.
15. A modified CA-125 progression criterion in ovarian cancer (OC) patients (pts) receiving maintenance treatment following complete clinical response (cCR) to primary therapy / P. Liu, J. Moon, D. S. Alberts [et al.] // ASCO. – 2006. – 5080 p.
16. Baseline quality of life (QOL) as a predictor of tolerance to intraperitoneal (IP) chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (EOC): A Gynecologic Oncology Group (GOG) study / L. B. Wenzel, H. Q. Huang, D. K. Armstrong [et al.] // ASCO. – 2006. – 5007 p.
17. Pharmacokinetic analysis of an all intraperitoneal carboplatin and paclitaxel regimen in ovarian cancer patients demonstrates favorable systemic bioavailability of both agents / C. N. Krasner, M. V. Seiden, A. F. Fuller, M. Roche // ASCO. – 2006. – 50085 p.
18. BRCA1 expression and improved survival in ovarian cancer patients treated with intraperitoneal cisplatin and paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group Study/J. L. Lesnock, K. M. Darcy, C. Tian [et al.] // Br J Cancer. – 2013. – 2. – Vol. 108 (6). – P. 1231-7. – Doi: 10.1038/bjc.2013.70.
19. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer / W. J. van Driel, S. N. Koole, K. Sikorska [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2018. – Vol. 378 (3). – P. 230-240.
20. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and neoadjuvant chemotherapy as prophylaxis of peritoneal carcinosis from advanced gastric cancer-effects on overall and disease free survival / F. Cocolini, A. Celotti, M. Ceresoli [et al.] // J. Gastrointest Oncol. – 2016. – Vol. 7 (4). – P.523-9.
21. Consolidation hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced stage ovarian carcinoma: a 3 year experience / A. A. Mendivil, M. A. Rettenmaier, L. N. Abaid [et al.] // Cancer Chemother Pharmacol. – 2017. – 80 (2). – P.405-410.
22. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. Diagnostics (Basel) / M. J. Riggs, P. K. Pandalai, J. Kim, C. S. Dietrich // Jan. – 2020. – Vol. 10 (1). – P. 43.
23. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy after Secondary Cytoreduction in Epithelial Ovarian Cancer: A Single-center Comparative Analysis / G. Baiocchi, F. O. Ferreira, H. Mantoan [et al.] // Ann Surg Oncol. – 2016. – Vol. 23 (4). – P. 1294-301.
24. Pharmacokinetics of cisplatin during open and minimally-invasive secondary cytoreductive surgery plus HIPEC in women with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a prospective study / M. Petrillo, M. Zucchetti, S. Cianci [et al.] // J. Gynecol. Oncol. – 2019. – Vol. 30 (4). – P.59.

25. HIPEC in ovarian cancer: treatment of a new era or is it the end of the pipeline? / P. Cascales-Campos, J. Gil, E. Feliciangeli, P. Parrilla // *Gynecol. Oncol.* – 2015. – Vol. 139 (2). – P. 363-8.
26. Cytoreduction surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in recurrent ovarian cancer improves progression-free survival, especially in BRCA-positive patients – a case-control study / T. Safra, D. Grisaru, M. Inbar [et al.] // *J Surg Oncol.* – 2014. – Vol. 110 (6). – P. 661-5.
27. Morbidity after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with carboplatin used for ovarian, tubal, and primary peritoneal cancer / M. S. Mikkelsen, T. Christiansen, L. K. Petersen [et al.] // *J. Surg. Oncol.* – 2019. – Vol. 120 (3). – P. 550-557.
28. Survival benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent ovarian cancer: a multi-institutional case control study / J. F. Le Brun, L. Campion, D. Berton-Rigaud [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2014. – Vol. 21 (11). – P. 3621-7.
29. Horvath P. Multiviszeral Resektionen mit und ohne HIPEC in der Karzinomchirurgie [Multivisceral resection with and without HIPEC in cancer surgery] / P. Horvath, A. Königsrainer // *Chirurg.* – 2019. – Vol. 90 (2). – P. 87-93.
30. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study / J. Spiliotis, E. Halkia, E. Lianos [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2015. – Vol. 22 (5). – P. 1570-5.
31. Тюляндина, А. С. Клинические и биологические основы выбора рациональной терапии распространенного рака яичников : автореф. дис. ... докт. мед. Наук : 14.01.12 / А. С. Тюляндина; [Место защиты: Нац. мед. исслед. центр онколог. им. Н.Н. Блохина МЗ России]. – Москва, 2018. – 259 с.
32. Delta peritoneal cancer index (ΔPCI): A new dynamic prognostic parameter for survival in patients with colorectal peritoneal metastases / J. E. K. R. Hentzen, W. Y. van der Plas, H. Kuipers [et al.] // *Eur J Surg Oncol.* – 2020. – Vol. 46 (4 Pt A). – P. 590-599. – Doi: 10.1016/j.ejso.2019.11.515.
33. Саевец, В. В. Современные подходы к лечению распространенных форм рака яичников с применением гипертермической химиоперфузии под контролем ПЭТ-КТ. Собственный опыт / В. В. Саевец, А. В. Таратонов, А. В. Привалов // *Злокачественные опухоли.* – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 48-56. – Doi 10.18027/2224-5057-2019-9-3-48-56.
34. Саевец, В. В. Обзор литературы по внутрибрюшинной химиотерапии / В. В. Саевец, А. В. Важенин, А. В. Привалов // *Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение.* – 2018. – № 1 (4). – С. 15-21.
35. Патент № 2740628 Российская Федерация, МПК А61В17/00 А61М25/00 А61Р35/00. Способ одномоментной установки внутрибрюшинной порт-системы в сочетании с интраоперационной гипертермической химиоперфузией (HIPEC), включающий интраоперационную установку внутрибрюшинной порт-системы с возможностью дальнейшего проведения нормотермической химиоперфузии через порт-систему : 2020107740 : заявл. 19.02.2020 : опубл. 18.01.2021 / А. В. Таратонов, В. В. Саевец, А. В. Привалов, А. А. Мухин ; заявитель ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.
36. Кедрова, А. Г. Персистирующий рак яичников: активная тактика лечения // X Российский онкологический конгресс : Материалы конгрессов и конференций. -- Url: <https://rosoncweb.ru/library/congress/ru/10/19.php> (дата обращения 13.05.2021). – Текст : электронный.

Сведения об авторах

Саевец Валерия Владимировна, к.м.н.
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,
г. Челябинск, Россия.
ORCID: 0000-0003-2572-2408
Email: lalili2013@mail.ru

Привалов Алексей Валерьевич, профессор, д.м.н.,
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,
г. Челябинск, Россия.
ORCID: 0000-0002-9827-5584
Email: alexprivalov@mail.ru

Важенин Андрей Владимирович,
академик РАН, профессор, д.м.н.
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,
г. Челябинск, Россия.
ORCID: 0000-0002-7807-8479
Email: onco74@chelonco.ru

Семенов Юрий Алексеевич, к.м.н.
Министерство здравоохранения Челябинской области,
г. Челябинск, Россия.
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,
г. Челябинск, Россия.

Шмидт Алла Владимировна
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,
г. Челябинск, Россия.
ORCID: 0000-0001-9642-2053
Email: smidt_av@mail.ru

Information about the authors

Valerija V. Saevets, PhD
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and
Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.
ORCID: 0000-0003-2572-2408
Email: lalili2013@mail.ru

Alexey V. Privalov, Professor, PhD Chelyabinsk Regional
Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine,
Chelyabinsk, Russia.
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.
ORCID: 0000-0002-9827-5584
Email: alexprivalov@mail.ru

Andrey V. Vazhenin,
Academician of the RAS, Professor, PhD
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.
ORCID: 0000-0002-7807-8479
Email: onco74@chelonco.ru

Yrii A. Semenov, PhD
Ministry of Health of the Chelyabinsk region,
Chelyabinsk, Russia.
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

Alla V. Shmidt
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.
ORCID: 0000-0001-9642-2053
Email: smidt_av@mail.ru