



Возможности гипертермической интраперитонеальной интраоперационной химиоперфузии в лечении рецидивирующего рака яичников

К.Д. Гусейнов¹, И.В. Берлев^{1,2}, А.М. Беляев¹, А.Ф. Урманчеева^{1,2}, Т.В. Городнова¹, Г.С. Киреева¹, М.Г. Яковлева¹, М.Г. Шихзадаева¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: анализ результатов лечения больных рецидивирующим раком яичников (РЯ) с использованием гипертермической интраперитонеальной интраоперационной химиоперфузии (hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion, HIPEC).

Дизайн: проспективное нерандомизированное исследование.

Материалы и методы. Сравнивались результаты лечения двух групп пациенток: первая группа (экспериментальная) — 92 женщины с первым рецидивом РЯ, которые в период с августа 2006 года по октябрь 2013 года получали комбинированное лечение, включавшее повторную HIPEC с последующими циклами химиотерапии; вторая группа (контрольная) — 80 больных с выявленным первым рецидивом РЯ, которые после циторедуктивных вмешательств подверглись системной химиотерапии.

Результаты. Интраоперационных осложнений, повлекших за собой тяжелые расстройства функций организма, не было. Среднее время до прогрессирования процесса зависело от объема циторедукции. После неоптимальной циторедукции в экспериментальной группе оно составило 1,4 месяца (n = 29), в контрольной группе — 2,1 месяца (n = 48) (p = 0,67); после оптимальной — 22,1 месяца (n = 63) и 4,3 месяца (n = 32) соответственно (p < 0,05). Наилучший результат наблюдался у 16 пациенток, которые после оптимальной циторедукции с интраперитонеальной гипертермической химиоперфузией и платиносодержащей химиотерапии находятся в клинической ремиссии более 32 месяцев.

Анализ общей пятилетней выживаемости показал, что в экспериментальной группе при оптимальной циторедукции она достигала 20,5%, в то время как в контрольной группе не превышала 4,3% (p < 0,05). После неоптимальной циторедукции результаты оставались одинаково неудовлетворительными.

Заключение. Вероятно, HIPEC при хирургической циторедукции со временем станет применяться в качестве обычной терапии первичного и/или рецидивирующего РЯ. Несмотря на то что данный подход к лечению этих злокачественных новообразований исследован не до конца, есть основания считать его рациональным.

Ключевые слова: рак яичников, гипертермическая абдоминальная химиоперфузия.

Вклад авторов: Гусейнов К.Д. — получение клинических данных для исследования, в том числе хирургическое лечение больных, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи; Киреева Г.С., Яковлева М.Г., Шихзадаева М.Г. — получение клинических данных для исследования, в том числе хирургическое лечение больных, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи; Берлев И.В., Беляев А.М., Урманчеева А.Ф., Городнова Т.В. — получение клинических данных для исследования, в том числе хирургическое лечение больных, анализ полученных данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Гусейнов К.Д., Берлев И.В., Беляев А.М., Урманчеева А.Ф., Городнова Т.В., Киреева Г.С., Яковлева М.Г., Шихзадаева М.Г. Возможности гипертермической интраперитонеальной интраоперационной химиоперфузии в лечении рецидивирующего рака яичников. Доктор.Ру. 2020; 19(1): 62–68. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-1-62-68

Беляев Алексей Михайлович — д. м. н., профессор, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. eLIBRARY.RU SPIN: 9445-9473. E-mail: oncl@rion.spb.ru

Берлев Игорь Викторович — д. м. н., профессор, руководитель научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6937-2740>. E-mail: iberlev@gmail.com

Городнова Татьяна Васильевна — к. м. н., научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. eLIBRARY.RU SPIN: 2661-9106. E-mail: t.gorodnova@mail.ru

Гусейнов Константин Джамильевич (автор для переписки) — к. м. н., старший научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: 9446312@gmail.com

Киреева Галина Сергеевна — к. б. н., ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. eLIBRARY.RU SPIN: 5643-6973. E-mail: oncl@rion.spb.ru

Урманчеева Адилля Феттеховна — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. eLIBRARY.RU SPIN: 4169-6011. E-mail: adaurm47@mail.ru

(Окончание на с. 63.)

Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Recurrent Ovarian Carcinoma Management

K.D. Guseinov¹, I.V. Berlev^{1,2}, A.M. Belyaev¹, A.F. Urmancheeva^{1,2}, T.V. Gorodnova¹, G.S. Kireeva¹, M.G. Yakovleva¹, M.G. Shikhzadaeva¹

¹ National Medical Scientific Centre of Oncology named after N.N. Petrov of the Ministry of Public Health of Russia; 68 Leningradskaya Str., Vil. Pesochnyy, St. Petersburg, Russian Federation 197758

² I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Russian Ministry of Health; 41 Kirochnaya St. Petersburg, Russian Federation 191015

ABSTRACT

Study Objective: to analyse management outcomes of patients with recurrent ovarian carcinoma (OC) using hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC).

Study Design: prospective study.

Materials and Methods. Therapy results for two groups of patients were compared: group I (study group) — 92 women with first OC relapse in August 2006 – October 2013 were treated with combined modality treatment (repeated HIPEC and chemotherapy); group II (control group) — 80 patients with diagnosed first OC relapse who underwent system chemotherapy following debulking intervention.

Study Results. There were no intraoperative complications resulting in severe body dysfunction. Mean time to process progression depended on extent of debulking. Following suboptimal debulking in study group, it was 1.4 month (n = 29), in control group — 2.1 months (n = 48) (p = 0.67); where optimal debulking was performed, the value made 22.1 months (n = 63) and 4.3 months (n = 32), respectively (p < 0.05). The best result was recorded in 16 patients: they had clinical remission for 32 months following optimal debulking with hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion and platinum-containing chemotherapy.

Analysis of five-year survival rate demonstrated that in study group where optimal debulking was performed, the value was 20.5%, while in control group it was up to 4.3% (p < 0.05). Sub-optimal debulking resulted in constantly unsatisfactory results.

Conclusion. It is likely that in good time HIPEC for chemical debulking will be routinely used for primary and/or recurring OC. Although this method has not been thoroughly studied in this type of malignancies, it can be considered rational.

Keywords: ovarian carcinoma, Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy.

Contribution: Guseinov, K.D. — clinical data for the study including surgical treatment of patients, data analysis, manuscript preparation, thematic publications reviewing; Kireeva, G.S., Yakovleva, M.G., Shikhzadaeva M.G. — acquisition of clinical data for the study including surgical treatment of patients, data analysis, thematic publications reviewing; Berlev, I.V., Belyaev, A.M., Urmancheeva, A.F., Gorodnova, T.V. — acquisition of clinical data for the study including surgical treatment of patients, data analysis.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Guseinov K.D., Berlev I.V., Belyaev A.M., Urmancheeva A.F., Gorodnova T.V., Kireeva G.S., Yakovleva M.G., Shikhzadaeva M.G. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Recurrent Ovarian Carcinoma Management. Doctor.Ru. 2020; 19(1): 62–68. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-1-62-68

ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников (РЯ) является вторым по частоте гинекологическим злокачественным новообразованием и занимает пятое место среди причин смерти в Европе. Более чем в 60% случаев заболевание диагностируется на III–IV стадии, когда в процесс вовлекаются органы брюшной полости, малого таза или ретроперитонеальные лимфоузлы, что обуславливает летальность на первом году с момента установления диагноза, равную 33%, и общую 5-летнюю выживаемость не выше 35–40% [1].

В большинстве случаев злокачественного течения эпителиальных опухолей яичников, на которые приходится до 90% всех опухолей яичников, диссеминация происходит путем эксфолиации опухолевых клеток с поверхности пораженной яичниковой ткани с током внутрибрюшинной жидкости и поражением париетальной и висцеральной брюшины [2, 3].

В связи с преобладанием интраперитонеального пути распространения над гематогенным и лимфогенным в многочисленных теоретических исследованиях внутрибрюшинное введение лекарств рассматривалось как стра-

тегия лечения РЯ. В исследованиях подчеркивались такие фармакологические преимущества интраперитонеальной доставки химиопрепаратов перед внутривенной, как улучшенный доступ к опухолевым клеткам, более длительный период полувыведения, повышенная интенсивность дозы, медленный клиренс в брюшной полости и достижение достаточного уровня системного воздействия [4, 5]. Однако, несмотря на то что интраперитонеальное введение повысило процент выживаемости пациенток, оно не получило широкого распространения в качестве стандарта лечения по причине вероятной токсичности, сложной логистики и высокой стоимости [6].

Гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия (hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion, HIPEC) — это метод интраоперационной интраперитонеальной доставки лекарственных агентов, который может устранить некоторые проблемы, связанные со стандартной интраперитонеальной терапией. Тем не менее вопросы эффективности, безопасности HIPEC, обоснованности стоимости и критерии отбора пациенток со злокачественными эпителиальными опухолями яичников остаются спорными [7].

Шихзадаева Марианна Гюльмагомедовна — клинический ординатор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: oncl@ion.spb.ru

Яковлева Мария Георгиевна — аспирант научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: mersend@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 62.)

HIPEC заметно отличается от послеоперационной интраперитонеальной химиотерапии тем, что это однократное введение цитостатических препаратов во время циторедуктивной операции. Такой подход был изучен при лечении пациентов с другими злокачественными новообразованиями, включая псевдомиксому брюшины, мезотелиому, а также злокачественные опухоли червеобразного отростка, желудка, ободочной и прямой кишки [8, 9].

HIPEC обладает следующими преимуществами:

- 1) послеоперационные спайки не мешают проникновению лекарственного препарата;
- 2) во время операции внутрибрюшная химиотерапия проводится в соответствии со строго стандартизированными правилами, и хирург может оптимально распределять химиопрепарат и осуществлять контроль времени выполнения манипуляции;
- 3) гипертермия увеличивает цитотоксический эффект многих химиотерапевтических агентов.

Точные цитотоксические механизмы, связанные с супранормальными температурами, в настоящий момент не изучены до конца. В первоначальных исследованиях показано, что температуры в диапазоне 42–45°C в течение 10–60 минут вызывают летальное повреждение опухолевых клеток. Токсичные эффекты включают изменения в клеточной мембране и ядре, денатурацию белка. Кроме того, гипертермия повышает чувствительность к химиотерапевтическим агентам, в частности к платине, как в чувствительных, так и в устойчивых к платине клеточных линиях.

Поскольку количество недавно опубликованных рандомизированных исследований, посвященных HIPEC и РЯ, критично мало, в настоящее время окончательно определить какие-либо преимущества в отношении выживания, связанные с этим подходом, нельзя. Систематический обзор демонстрирует неоднородность критериев включения, режимов приема лекарств, методик процедуры и методов сообщения о выживаемости [10].

Так, в 2015 году опрос 34 различных французских коллективов выявил отсутствие единообразия в методике HIPEC, несмотря на то что многие участники являлись работниками экспертных учреждений и сами обучали членов других команд. Различались подходы к выполнению гипертермической химиоперфузии (открытые или закрытые), используемое оборудование, защитные механизмы и процесс обучения [11].

Стандарт первичного лечения распространенного РЯ — первичная циторедуктивная операция, затем последующая адъювантная химиотерапия на основе платины или неоадъювантная химиотерапия с последующим интервальным циторедуктивным хирургическим вмешательством. Хотя большинство пациенток с помощью этой схемы лечения достигают первоначальной клинической ремиссии, существует необходимость в ее усовершенствовании, поскольку у подавляющего числа больных впоследствии развивается рецидив заболевания.

Выбор II линии лечения зависит от времени возникновения рецидива после окончания I линии химиотерапии, от режима I линии, общего состояния больной (с учетом тяжести сопутствующих заболеваний). Интервал времени, исчисляемый с момента окончания I линии химиотерапии до регистрации рецидива заболевания (бесплатиновый интервал, интервал без лечения), при условии регулярного обследования в период ремиссии предопределяет чувствительность к производным платины.

Однако терапия рецидивов РЯ остается одним из наиболее спорных разделов онкогинекологии. Тактические вопросы: кого, как и когда лечить — пока не решены.

В ряде исследований изучалась роль HIPEC в лечении пациенток с рецидивом РЯ. Основные параметры сравнения — результаты лечения трех групп больных: получавших HIPEC во время вторичной циторедуктивной операции, подвергшихся циторедукции с последующей химиотерапией и проходящих только системную химиотерапию без хирургического вмешательства.

В исследовании 2012 года, выполненном А. Fagotti и соавт., проведен сравнительный анализ лечения чувствительных к платине больных с рецидивирующим РЯ, которым производили циторедуктивную операцию и HIPEC на основе оксалиплатина, и пациенток с сопоставимыми клиническими и патологическими характеристиками, которые в тот же период подверглись только хирургическому вмешательству и системной химиотерапии [12].

Авторы отмечают, что у женщин, перенесших HIPEC, не было задержки с началом адъювантной химиотерапии, у 35% пациенток наблюдалась приемлемая токсичность, связанная с HIPEC. Кроме того, в течение 2 лет у всех участниц контрольной группы произошел повторный рецидив, тогда как в группе лечения HIPEC повторный рецидив развился лишь у двух третей пациенток. В экспериментальной группе зафиксированы более длительные беспродвижные периоды, и у 53% этих женщин после рецидива наблюдалась более длительная клиническая ремиссия, чем в контрольной группе.

В аналогичном исследовании 2013 года, проведенном во Франции, сравнивались пациентки с первым платиночувствительным рецидивом, которым произвели HIPEC и циторедукцию, с больными, которые не получали HIPEC, но перенесли циторедуктивную операцию. Все женщины получали системную химиотерапию до вторичного циторедуктивного вмешательства +/- HIPEC.

Было зафиксировано значимое улучшение выживаемости: 75%-ная 4-летняя выживаемость в экспериментальной группе по сравнению с 19%-ной в контрольной. Авторы пришли к выводу, что HIPEC эффективнее при более ранних рецидивах, причем наибольшую пользу она принесла пациенткам, безрецидивный интервал у которых составил менее 2 лет [13].

J. Spiliotis и соавт. опубликовали первое рандомизированное исследование, освещавшее лечение рецидивов РЯ с применением HIPEC [14]. Они рандомизировали 120 женщин с рецидивирующим заболеванием, перенесших циторедуктивные операции с или без HIPEC. Авторы исследовали как чувствительные к платине (цисплатину и паклитакселу) рецидивы, так и платинорезистентные (резистентные к схеме доксорубин/паклитаксел) формы. Всех пациенток оперировали врачи одной хирургической бригады. Общая выживаемость в группе HIPEC была значительно длиннее, чем в контрольной (26,7 против 13,4 месяца). Как и ожидалось, самая высокая общая выживаемость наблюдалась у участниц исследования после полной циторедукции и HIPEC.

В настоящее время в мире проводится 10 рандомизированных исследований II и III фазы, оценивающих как первичный, так и рецидивирующий РЯ. Эти исследования, безусловно, предоставят более полную информацию о перспективах HIPEC в лечении РЯ.

Цель данного исследования: анализ собственных результатов лечения больных рецидивирующим РЯ с использованием HIPEC.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе проведенного исследования проанализированы результаты лечения двух групп больных, получавших его на базе онкогинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Группа I (экспериментальная) — 92 пациентки с первым рецидивом РЯ, которые в период с августа 2006 года по октябрь 2013 года получали комбинированное лечение, включавшее повторную НИРЕС с последующими циклами химиотерапии. У всех участниц после повторных вмешательств проведена НИРЕС с цисплатином в дозе 100 мг/м².

Группа II (контрольная) — 80 больных с выявленным первым рецидивом РЯ, которые после циторедуктивных вмешательств подверглись системной химиотерапии.

Подробная характеристика пациенток представлена в таблице 1.

Для установления степени распространения процесса проведены стандартные клиничко-диагностические мероприятия: эхографическое обследование, спиральная КТ органов грудной и брюшной полости, ядерно-магнитная томография малого таза, эндоскопическое обследование желудка и толстой кишки.

Ведение больных в послеоперационном периоде вне зависимости от объема хирургического лечения осуществлялось

в соответствии с принятым в клинике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России единым протоколом.

С целью оценки влияния проводимого лечения на качество жизни больные заполняли русскоязычные версии опросников Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment Cancer, EORTC): общего опросника EQ-5D и специального опросника EORTC QLQ-C30. Каждая из анкет была разделена на функциональную и симптоматическую шкалы, показатели измерялись в баллах. При оценке функционального статуса большее количество баллов соответствовало лучшему качеству жизни, в симптоматической шкале — наоборот. В первый раз анкеты пациентки заполняли за сутки до операции, далее на 3-и, 7-е и 30-е сутки после нее. Все данные, полученные при заполнении опросников, проанализированы в соответствии с рекомендациями для обработки данных EORTC Group.

Циторедукция обеспечивалась выполнением повторно-го хирургического вмешательства с использованием продольного срединного разреза (до мечевидного отростка), дающего возможность полного обзора брюшной полости и широкий доступ к ней. Во время повторных чревосечений после ревизии операция производилась в том объеме, какой технически оказывался возможным с учетом необходимости выполнения максимально полного циторедуктивного вмешательства.

Завершающим этапом являлась установка дренажей (ирригаторов), представляющих собой одноканальные поливинилхлоридные трубки длиной 60 см и диаметром 16 мм с пятью отверстиями диаметром 0,5 см для притока и оттока цитостатика. Два ирригатора устанавливали в зоне малого таза, два — в брюшной полости по боковым флангам, их направляли навстречу друг другу для усиления непосредственного воздействия химиопрепарата на зону наиболее вероятного возникновения рецидива заболевания, а также для обеспечения движения перфузата и равномерного распределения его в брюшной полости и малом тазу (рис. 1, 2).

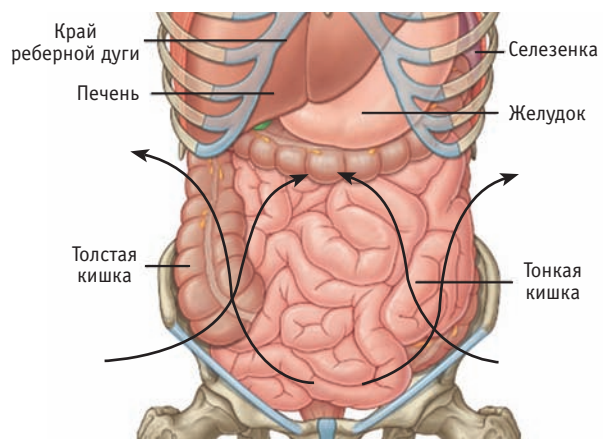
Перфузия производилась по закрытой методике посредством роликового перфузионного насоса с объемной скоростью 600–1200 мл/мин по сформированному временному контуру 4000 мл 0,9%-ного изотонического раствора хлорида натрия с высокой концентрацией цитостатиков: цисплатина (100 мг/м²) или доксорубицина (25 мг/м²) — в условиях гипертермии (42–43 °С). Поддержание нужного

Таблица 1

Характеристика пациенток с рецидивами рака яичников

Характеристики	Группа I (n = 92)	Группа II (n = 80)	P (χ ²)
Возраст, годы	57,2 (48–71)	62,4 (51–72)	0,043
Гистотип рака яичников, n (%):			0,054
• серозный	66 (71,7)	60 (75,0)	
• муцинозный	4 (4,4)	16 (20,0)	
• эндометриоидный	22 (23,9)	4 (5,0)	
Количество предшествующих линий химиотерапии у каждой из пациенток	1	1	–
Количество циклов химиотерапии у каждой из пациенток	6	6–8	–
Общее состояние по шкале Карновского, %	78,8	74,7	0,0123
Время развития рецидива, n (%):			0,035
• до 6 месяцев	20 (21,7)	32 (40,0)	
• 6–12 месяцев	60 (65,2)	42 (52,5)	
• более 12 месяцев	12 (13,1)	6 (7,5)	
Локализация рецидивов:			0,041
• местный рецидив в малом тазу	28 (30,4)	36 (45,0)	
• брюшная полость	24 (26,1)	24 (30,0)	
• карциноматоз + асцит	40 (43,5)	20 (25,0)	

Рис. 1. Схема установки дренажей



температурного режима осуществлялось при помощи термобаня (термобаня серии LOIP LB-200) (рис. 3, 4).

Последующая системная химиотерапия в группах сравнения назначалась в зависимости от времени развития рецидива: в случае платиночувствительных рецидивов проводилась платиносодержащая химиотерапия (карбоплатин (AUC 5–6) и паклитаксел (175 мг/м²) с интервалом в 21 день), при пла-

Рис. 2. Вид лапаротомной раны с установленными дренажами. Здесь и далее фотографии авторов

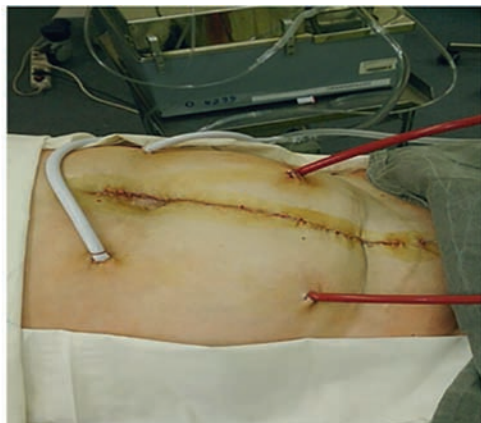


Рис. 3. Термобаня серии LOIP LB-200

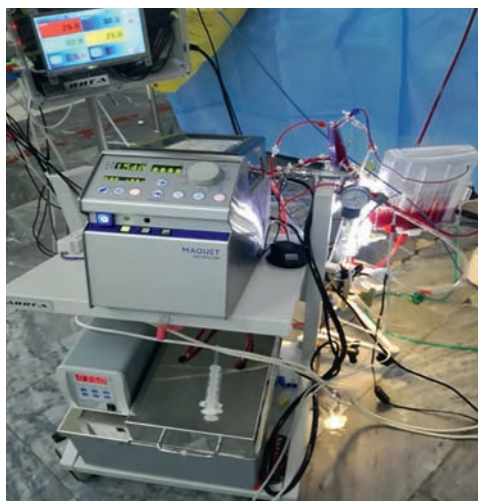
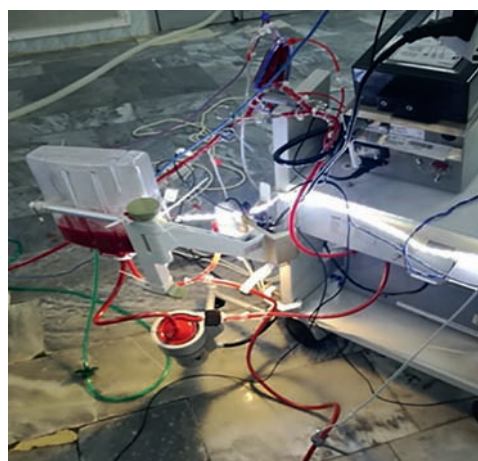


Рис. 4. Перфузионный насос



тинорезистентных рецидивах заболевания в качестве I линии терапии использовались следующие препараты: гем-цитабин 1000 мг/м² (введение в 1-й и 8-й дни) с интервалом в 21 день; топотекан 1,5 мг/м² (введение с 1-го по 5-й день) с интервалом в 21 день.

Статистическая значимость различий между показателями в сравниваемых группах оценивалась по критериям χ^2 и Стьюдента. Изучали отдаленные результаты лечения: время до прогрессирования и общую продолжительность жизни, которую вычисляли от начала лечения по методу Каплана — Мейера с момента постановки диагноза.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средняя продолжительность оперативных вмешательств составила $376,8 \pm 6,4$ минуты. При этом минимальное время операции — 210 минут, максимальное — 610 минут.

Средний объем интраоперационной кровопотери (один из косвенных показателей травматичности операции) в группе НИРЕС составил $820,5 \pm 80$ мл, минимальный — 550 мл, максимальный — 1500 мл, что было сопоставимо с показателями контрольной группы. Проведенные вмешательства носили расширенный и агрессивный характер, включали удаление рецидивных узлов, резекцию различных отделов толстой кишки у 50 (29,1%) пациенток с формированием толстокишечных анастомозов, а у 12 (7,0%) — с формированием колостом, экстирпацию культи шейки матки, краевую резекцию мочевого пузыря и селективную парааортальную лимфаденэктомию (табл. 2).

Интраоперационных осложнений, повлекших за собой тяжелые расстройства функций организма, не было. Единственным осложнением, с которым мы столкнулись у некоторых больных в ходе выполнения интраперитонеальной химиоперфузии, стало повышение внутрибрюшного давления вследствие нарушения оттока перфузионного раствора по отводящему зонду, что легко купировалось сменой положения больной, изменением объемной скорости перфузии или сменой направления потока в отводящих и приводящих дренажах.

Следует отметить, что интраоперационно не умерла ни одна больная.

Проявления нефротоксичности (табл. 3), характерные при применении цисплатина, в виде повышения уровня креатинина и мочевины на 2–7-е сутки выявлены у 34,8% больных в экспериментальной группе, они носили транзитный характер со снижением показателей на фоне инфузионной терапии с форсированием диуреза.

Ни в одном случае не потребовалось применение средств, стимулирующих гемопоэз факторов, так как показатели

Таблица 2

Объем хирургических вмешательств при рецидивах рака яичников, n (%)

Характер циторедуктивных операций	Группа I (n = 92)	Группа II (n = 80)
Полные циторедукции	11 (12,0)	9 (11,2)
Оптимальные циторедукции (≤ 1 см)	52 (56,5)	39 (48,8)
Неоптимальные циторедукции (> 1 см)	24 (26,1)	28 (35,0)
Нерезектабельные опухоли	5 (5,4)	4 (5,0)

Таблица 3

Послеоперационные осложнения, n (%)

Осложнения	Группа I (n = 92)	Группа II (n = 80)
Нефротоксичность I–II степени	32 (34,8)	2 (2,5)
Гипопротеинемия	16 (17,4)	–
Гематологическая токсичность I–II степени	24 (26,1)	–
Лихорадка (до 7 суток)	20 (21,7)	16 (20,0)
Рвота I–II степени	16 (17,4)	–
Болевой синдром (3–8 суток)	11 (12,0)	17 (21,2)
Парез кишечника (3–5 суток)	21 (22,8)	27 (33,7)
Кишечная непроходимость	5 (5,4)	7 (8,7)
Несостоятельность анастомозов	3 (3,3)	2 (2,5)
Абсцессы в брюшной полости	1 (1,1)	3 (3,7)

крови самостоятельно возвращались в границы нормы через 12–16 суток.

Рвота, как самостоятельная, так и сопровождавшая парез кишечника, связанная с эметогенным действием цисплатина, зафиксирована у 16 (17,4%) пациенток основной группы, тогда как в контрольной группе это осложнение отсутствовало. Следует отметить, что токсичность не превышала II степень, но у 4 больных рвота сохранялась более 5 суток, была тягостной и значительно ухудшала самочувствие в раннем послеоперационном периоде.

Специфической чертой раннего послеоперационного периода у больных с эметогенной реакцией на цисплатин являлся длительный (более 2–3 суток) парез кишечника, что нехарактерно для пациенток после обычных циторедуктивных операций. Дополнительные факторы, влияющие на темп восстановления функции кишечника: объем резекции полых органов и обширная лимфодиссекция забрюшинного пространства.

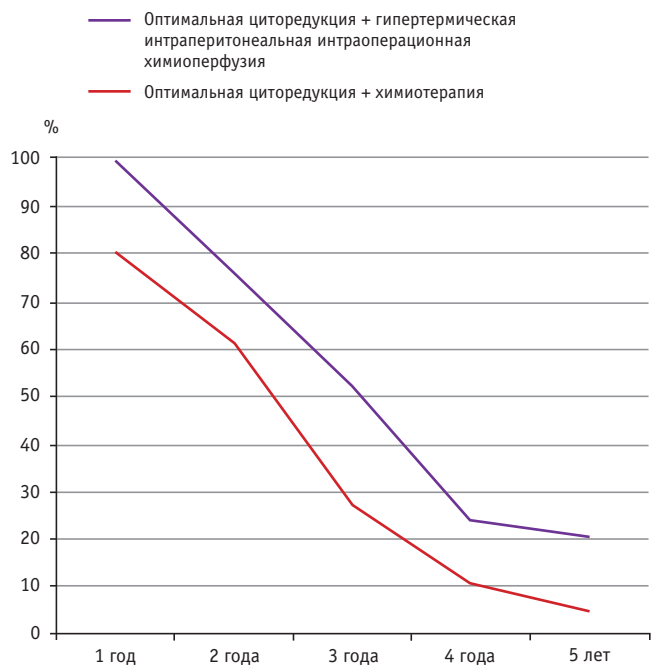
В большинстве случаев явления пареза были разрешены консервативной терапией. Кишечная непроходимость зафиксирована у 5 (5,4%) пациенток в экспериментальной группе и у 7 (8,7%) в контрольной, что стало причиной повторных хирургических вмешательств.

Анализ интервалов времени между операцией и началом системной химиотерапии не выявил значимого различия в группах сравнения и составил от 28 до 43 дней.

В начале наблюдения (3-и и 7-е сутки) показатели качества жизни (по опроснику EORTC QLQ-C30) снизились до среднего значения $77,34 \pm 0,67$ балла. Отмечались увеличение общей слабости, ограничение в выполнении повседневных дел и значительных физических нагрузок, выраженность болевого синдрома. К 30-м суткам эти показатели качества жизни возвращались к исходным значениям. В то же время зафиксировано нарастание показателей тревоги/депрессии по общему опроснику EQ-5D именно к 30-м суткам наблюдения, что может быть связано с серьезными переживаниями пациенток по поводу своей дальнейшей судьбы.

Поскольку в обеих группах начальные этапы лечения совпадали, мы посчитали целесообразным сравнивать не первичный эффект лечения, а его отсроченные результаты.

Рис. 5. Пятилетняя выживаемость больных после циторедуктивной операции



Среднее время до прогрессирования процесса непосредственно зависело от объема циторедукции. После неоптимальной циторедукции в экспериментальной группе оно составило 1,4 месяца (n = 29), в контрольной группе — 2,1 месяца (n = 48) (p = 0,67); после оптимальной — 22,1 месяца (n = 63) и 4,3 месяца (n = 32) соответственно (p < 0,05). Наилучший результат наблюдался у 16 пациенток, которые после оптимальной циторедукции с интраперитонеальной гипертермической химиоперфузией и платиносодержащей химиотерапии находятся в клинической ремиссии более 32 месяцев.

Кроме того, следует отметить купирование изнуряющего асцита у 34 больных после выполнения гипертермической химиоперфузии.

Анализ общей пятилетней выживаемости (рис. 5) показал, что в экспериментальной группе при оптимальной циторедукции она достигала 20,5%, в то время как в контрольной группе не превышала 4,3% (p < 0,05).

После неоптимальной циторедукции результаты оставались одинаково неудовлетворительными.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на огромные успехи в лечении РЯ, наблюдается высокая частота рецидивирования этого заболевания. Значит, существует настоятельная необходимость совершенствовать методы его лечения. В статье представлены результаты комбинированного лечения больных с первым рецидивом РЯ, в которое была включена НІРЕС.

Обращает на себя внимание, что в целом методика является вполне воспроизводимой и технически выполнимой.

Проведение гипертермической химиоперфузии безопасно для пациенток: различия в частоте послеоперационных осложнений, нежелательных явлений, а также в связанных с состоянием здоровья показателях качества жизни между группами были незначительны.

Анализ полученных нами результатов позволяет сказать, что НІРЕС увеличивает беспрогрессивную и общую выживаемость.

мость больных с рецидивирующим РЯ, но только при выполнении оптимальных циторедуктивных вмешательств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вероятно, гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия при хирургической циторедукции со временем

станет применяться в качестве обычной терапии первичного и/или рецидивирующего рака яичников. Несмотря на то что данный подход к лечению этих злокачественных новообразований исследован не до конца, есть основания считать его рациональным, пока не будут получены данные рандомизированных контролируемых исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России; 2019. 206 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V., eds. Cancer aid to patients in Russia in 2018. M.: Herzen Scientific and Research Institute of Oncology; 2019. 206 p. (in Russian)]
2. Урманчиева А.Ф., Кутушева Г.Ф., Ульрих Е.А. Опухоли яичника: клиника, диагностика и лечение. СПб.; 2012. 66 с. [Urmancheeva A.F., Kutusheva G.F., Ulrikh E.A. Ovarian tumours: clinical presentation, diagnosis and treatment. SPb.; 2012. 66 p. (in Russian)]
3. Lu Z., Wang J., Wientjes G.M., Au J. Intraperitoneal therapy for peritoneal cancer. *Future Oncol.* 2010; 6(10): 1625–41. DOI: 10.2217/fon.10.100
4. Dedrick R.L. Theoretical and experimental bases of intraperitoneal chemotherapy. *Semin. Oncol.* 1985; 12(3 suppl.4): S1–6.
5. Miyagi Y., Fujiwara K., Kigawa J., Itamochi H., Nagao S., Aotani E. et al. Intraperitoneal carboplatin infusion may be a pharmacologically more reasonable route than intravenous administration as a systemic chemotherapy. A comparative pharmacokinetic analysis of platinum using a new mathematical model after intraperitoneal vs. intravenous infusion of carboplatin — a Sankai Gynecology Study Group (SGSG) study. *Gynecol. Oncol.* 2005; 99(3): 591–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2005.06.055
6. Wright A.A., Cronin A., Milne D.E., Bookman M.A., Burger R.A., Cohn D.E. et al. Use and effectiveness of intraperitoneal chemotherapy for treatment of ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33(26): 2841–7. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.4776
7. Herzog T.J. The role of heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer: hope or hoax? *Ann. Surg. Oncol.* 2012; 19(13): 3998–4000. DOI: 10.1245/s10434-012-2521-1
8. Аманов С.Б., Шаназаров Н.А., Привалов А.В. Роль гипертермической интраоперационной интраперитонеальной химиоперфузии в комплексном лечении рецидивов злокачественных новообразований и канцероматоза брюшной полости. *Соврем. пробл. науки*

и образования. *Научное обозрение. Медицинские науки.* 2014; 1: 26–7. [Amanov S.B., Shanazarov N.A., Privalov A.V. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in combined therapy of recurrent malignancies and abdomen canceromatosis. "Modern problems of science and education". *Scientific review. Medical science.* 2014; 1: 26–7. (in Russian)]

9. Рухляда Н.В., Багненко С.Ф., Гринева М.В., Беляев А.М. Лечение карциноматоза брюшины негинекологического происхождения. *Вестн. хирургии им. И.И. Грекова.* 2002; 161(6): 94–9. [Rukhlyada N.V., Bagnenko S.F., Grinev M.V., Belyaev A.M. Management of non-gynaecologic abdomen canceromatosis. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2002; 161(6): 94–9. (in Russian)]
10. Hotouras A., Desai D., Bhan C., Murphy J., Lampe B., Sugarbaker P.H. Heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for patients with recurrent ovarian cancer: a systematic literature review. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2016; 26(4): 661–70. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000664
11. Ferron G., Simon L., Guyon F., Glehen O., Goere D., Elias D. et al. Professional risks when carrying out cytoreductive surgery for peritoneal malignancy with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): a French multicentric survey. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2015; 41(10): 1361–7. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.07.012
12. Fagotti A., Costantini B., Petrillo M., Vizzielli G., Fanfani F., Margariti P.A. et al. Cytoreductive surgery plus HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a case-control study on survival in patients with two year follow-up. *Gynecol. Oncol.* 2012; 127(3): 502–5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.09.020
13. Le Brun J.F., Campion L., Berton-Rigaud D., Lorimier G., Marchal F., Ferron G. et al. Survival benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent ovarian cancer: a multi-institutional case control study. *Ann. Surg. Oncol.* 2014; 21(11): 3621–7.
14. Spiliotis J., Halkia E., Lianos E., Kalantzi N., Grivas A., Efstathiou E. et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann. Surg. Oncol.* 2015; 22(5): 1570–5. DOI: 10.1245/s10434-014-4157-9

Поступила / Received: 20.12.2019

Принята к публикации / Accepted: 23.12.2019

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ / LIST OF ABBREVIATIONS

АД	— артериальное давление
в/в	— внутривенно
в/к	— внутрикочно
в/м	— внутримышечно
ВАШ	— визуальная аналоговая шкала
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ВПЧ	— вирус папилломы человека
ВРТ	— вспомогательные репродуктивные технологии
ДИ	— доверительный интервал
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких
ИКСИ	— интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида
ИМТ	— индекс массы тела
ИФА	— иммуноферментный анализ
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности

ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра
МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма
МСКТ	— мультиспиральная компьютерная томография, мультиспиральная компьютерная томограмма
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ПЭТ	— позитронно-эмиссионная томография, позитронно-эмиссионная томограмма
СД	— сахарный диабет
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФГДС	— фиброгастроуденоскопия
ХГЧ	— хорионический гонадотропин человека
ЦНС	— центральная нервная система
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЭКГ	— электрокардиография, электрокардиограмма
ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
ЭхоКГ	— эхокардиография, эхокардиограмма