

УДК: 616.381-006

<sup>1,2</sup> Радостев С.И., <sup>1,2,3</sup> Шелехов А.В., <sup>1,2,3</sup> Дворниченко В.В.,  
<sup>1,2,3</sup> Мориков Д.Д., <sup>1,3</sup> Медведников А.А., <sup>1,3</sup> Лазарева Е.О.

## ЛЕЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЯИЧНИКОВ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областной онкологический диспансер», 664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32;

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России, 664022, г. Иркутск, ул. 3 июля, 8;

<sup>3</sup> Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 664000, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100

**Цель исследования.** Настоящее исследование посвящено опыту применения технологии циторедуктивной хирургии и технологии интраоперационной интраперитонеальной гипертермической химиотерапии (ГИИХ) в практике работы Иркутского Онкологического диспансера.

**Материалы и методы.** 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 (ГИИХ) (66 человек). Лечению подвергались пациентки с диагнозом рак яичников 3с стадии. 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.

**Результаты.** В результате анализа доказано увеличение безрецидивной выживаемости с 10 месяцев в группе контроля до 13-19 месяцев в основной группе. Также значимо увеличивается количество осложнений III-IV класса при выполнении процедуры ГИИХ (с 5% до 22%).

**Заключение.** Исследование носит проспективно-ретроспективный характер, набор в группы проведен, начиная с 2013 года. Наблюдение за исследуемыми группами продолжается. Ожидаемыми результатами будет значимое расхождение общей и безрецидивной выживаемости в исследуемых группах.

**Ключевые слова:** рак яичников, полные и оптимальные циторедуктивные операции, индекс перитонеального канцероматоза, гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиотерапия.

<sup>1,2</sup> Radostev S.I., <sup>1,2,3</sup> Shelekhov A.V., <sup>1,2,3</sup> Dvornichenko V.V.,  
<sup>1,2,3</sup> Morikov D.D., <sup>1,3</sup> Medvednikov A.A., <sup>1,3</sup> Lazareva E.O.

## TREATMENT OF ADVANCED OVARIAN CANCER AT THE PRESENT STAGE

<sup>1</sup> Regional Cancer Center, 664035, Irkutsk, Russia, 32, Frunze street;

<sup>2</sup> Irkutsk state Medical university, 664022, Irkutsk, Russia, 8, 3 July street;

<sup>3</sup> Russian Medical academy of Continuous Professional education of the Ministry of Health of the Russian Federation, 664000, Irkutsk, Russia, 100, mikroryon Yubileiny

**The aim of the research.** This study is devoted to the experience of using the technology of cytoreductive surgery and the technology of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the practice of the Irkutsk Cancer clinic.

**Materials and methods.** All patients are represented by 2 groups: the clinical comparison group – patients who underwent suboptimal cytoreduction (fifty-three people), and the main group – patients who performed

*optimal or full cytoreductive volume and in some cases underwent intraoperative hyperthermic chemotherapy (HIPEC) (66 people). Patients diagnosed with stage 3c ovarian cancer were treated. A mandatory condition for selection was the presence of a verified carcinomatous lesion of the peritoneum, a resectable process, and the General status of patients. In the primary analysis of these groups was considered time periods (period before surgery, duration of surgery, postoperative hospital stays), and the presence and character of complications in the post-operative period. Data on relapse-free and overall survival in all groups are presented.*

**Results.** *As a result of the analysis, the increase in relapse-free survival from 10 months in the control group to 13-19 months in the main group was proved. There is also a significant increase in the number of complications of class III-IV when performing the HIPEC procedure (from 5% to 22%).*

**Conclusion.** *The study is of a prospective and retrospective nature, and the groups were recruited starting in 2013. Monitoring of the study groups continues. The expected results will be a significant discrepancy between overall and relapse-free survival in the study groups.*

**Keyword:** *ovarian cancer, complete and optimal cytoreductive operations, peritoneal carcinomatosis index, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.*

В настоящий момент распространенные формы рака всех локализаций с перитонеальным канцероматозом (рак яичников, колопроктологический рак, рак поджелудочной железы, рак желудка) имеют стойкую тенденцию к увеличению встречаемости во всех слоях населения (от 10 до 70% от общего числа больных с впервые выявленными злокачественными новообразованиями) [1]. Пациентам в большинстве случаев безрезультативно назначаются схемы химиотерапии, не дающие однозначной стабилизации процесса. В этих условиях перспективным направлением является поиск все более совершенных и радикальных вариантов лечения на первых этапах, даже при запущенных и распространенных формах рака. Следует также подчеркнуть, что имплантационные метастазы наиболее характерны для таких заболеваний, как рак яичников и рак желудка [1].

В настоящий момент рак яичников занимает 9-е место в структуре онкологической заболеваемости, а летальность больных раком яичников на первом году после установления диагноза составляет 21% (занимает 8-е место в структуре смертности среди женщин). Заболеваемость раком яичников увеличилась с 56,9 случаев на 100000 населения в 2003 году до 74,5 в 2017 году и до 76,2 в 2018 году [2].

В 60-70% случаев заболевание диагностируется на 3-4 стадии, что связано со «стертой» клинической картиной заболевания на ранних стадиях. Зачастую это больные молодого возраста и общесоматически сохранные. 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 [3].

Данный оперативный объем показан при 1-2 стадиях заболевания, но у большинства пациенток на момент установки диагноза отмечается 3 стадия заболевания, где экстирпация матки и резекция большого сальника не может являться адекватной хирургической опцией. Все большее количество хирургов-онкологов склоняется к выбору максимально возможного циторедуктивного вмешательства, с удалением всех визуально определяемых очагов опухолевого отсева [4], что качественным образом влияет на общую продолжительность жизни и безрецидивную выживаемость [5]. Прогнозы по безрецидивной выживаемости в долгосрочной перспективе не превышают 15% [6].

В настоящее время физические методы воздействия плотно вошли в хирургическую практику. Так, например, процедура ГИИХ (гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиотерапия, англ - HIPEC) совмещает в себе вариант теплового воздействия на опухоль путем подведения в брюшную полость стерильных нагретых растворов, дополняемая введением химиотерапевтического агента на определенном этапе, оказывающего непосредственное лечебное воздействие на опухолевые клетки. В совокупности химиотерапевтическое воздействие потенцируется гипертермической

составляющей. Все большее распространение и упоминание в литературе данной процедуры не осталось без внимания.

Значимость проблемы канцероматоза, нерешенные вопросы теоретического и практического применения современных оперативных и хирургических возможностей предопределили содержание настоящего исследования.

**Цели исследования.** Анализ лечения больных раком яичников 3с стадии с различными вариантами выполнения оперативных пособий, а также с включением в формат лечения методики ГИИХ. Определить факторы, влияющие на результативность проводимого лечения, продолжительность безрецидивного периода и общую выживаемость. Разработка актуальной программы лечения данной группы пациентов.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 119 пациенток, с диагнозом рак яичников 3с стадии; проведено клиническое сравнение в параллельных группах. Согласно разработанному нами алгоритму, помимо выполнения диагностических этапов и проведения неоадьювантной химиотерапии основным методом является непосредственно хирургическое полное удаление всех опухолевых очагов. В настоящий момент существует отработанная последовательность методики циторедуктивной хирургии, которая применяется вне зависимости от выбранного сценария лечения. Единственным значимым моментом радикальности хирургического лечения считается вариант выполнения полной элиминации опухоли из организма (Методика выполнения циторедуктивной операции СС-0 (полная циторедукция)).

При первичном анализе групп в расчет брались временные показатели (период до операции, продолжительность операции, послеоперационный койко-день), а также наличие и характер осложнений в п/о периоде. Приведены данные по безрецидивной и общей выживаемости во всех группах.

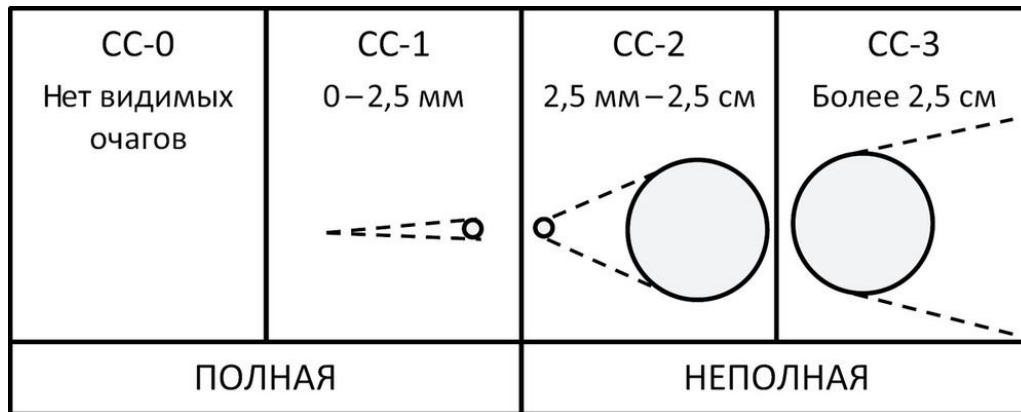
Главными задачами являются разработка современного актуального алгоритма ведения таких больных, как наиболее перспективной группы пациентов, подлежащих выполнению полных и оптимальных циторедуктивных вмешательств, а также освоение и внедрение в практику работы методики ГИИХ. Процедура интраоперационной гипертермической химиотерапии выполнялась на аппарате Performer HT (RAND, Italy) согласно описанной ранее методике [7].

Для распределения пациентов на исследуемые группы нами использована классификация циторедуктивных хирургических вмешательств Российского общества онкологии (2020 г.) [8].

Полная циторедуктивная операция (СС-0) – выполнение экстирпации матки с придатками, удаление большого сальника, а также всех видимых проявлений опухолевого процесса без макроскопически определяемых остаточных опухолевых масс.

Оптимальная циторедуктивная операция (СС-1) – выполнение экстирпации матки с придатками, удаление большого сальника, а также видимых проявлений опухолевого процесса с макроскопически определяемыми остаточными опухолевыми узлами, каждый из которых имеет диаметр не более 10 мм.

Субоптимальная циторедуктивная операция (СС-2; СС-3) – экстирпации матки с придатками, удаление большого сальника, проявлений опухолевого процесса с макроскопически определяемыми остаточными узлами, из которых хотя бы один более 10 мм в диаметре.



**Рис. 1** Варианты выполнения циторедуктивных вмешательств в зависимости от размера остаточной опухоли

Согласно данной классификации, больные, включенные в исследования, были распределены на 2 группы. Группа клинического сравнения (далее Контр): пациентки с диагнозом рак яичников 3с стадии – 53 человека, где первым этапом проводили 3 курса неоадьювантной химиотерапии; далее выполнялась субоптимальная циторедуктивная операция (СС-2; СС-3) в объеме экстирпации матки с придатками, резекции большого сальника. Затем по этой же схеме в послеоперационном периоде проводилась адьювантная химиотерапия в объеме 3 курсов. Эта группа набрана за период 2013-2016 гг. Данная лечебная тактика до 2016 года в ГБУЗ ООД являлась основной.

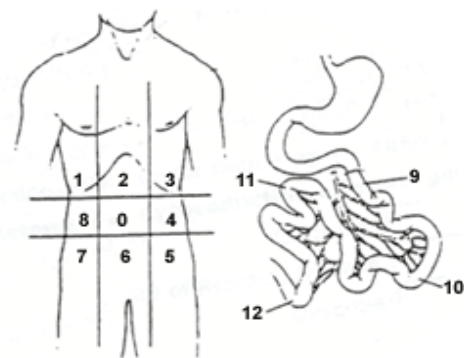
Основная группа – пациентки с диагнозом рак яичников 3с стадии (n = 66), где обязательным компонентом операции было циторедуктивное вмешательство в объеме полной или оптимальной циторедукции (СС-0; СС-1), включающее не только экстирпацию матки с придатками, оментэктомия, но и удаление всех органов, вовлеченных в опухолевый процесс. Данная группа набрана за период 2016 - 2020 гг.

Основная группа подразделялась на основную группу 1 (далее ЦХ) и основную групп 2 (далее ГИИХ).

ЦХ – пациентки с диагнозом рак яичников III С стадии (n = 39), где выполнялась схема интервальной циторедукции: после 3 курсов неоадьювантной химиотерапии, выполнялось оперативное вмешательство в объеме полной или оптимальной циторедукции (СС-0; СС-1), далее по этой же схеме в послеоперационном периоде проводилась адьювантная химиотерапия в объеме 3 курсов.

ГИИХ – пациентки, с диагнозом рак яичников 3с стадии, (n = 27), где выполнялась схема первичной циторедукции: первым этапом выполнялась циторедуктивная операция с технологией ГИИХ в объеме полной или оптимальной циторедукции (СС-0; СС-1), затем в послеоперационном периоде 6 курсов адьювантной химиотерапии.

Размер импланта для перитонеального индекса	
0	Нет опухоли
1	Имплант $\leq 0.5$ см
2	Имплант $\leq 5.0$ см
3	Имплант $> 5.0$ см или слияние имплантов



**Рис. 2** Схема подсчета индекса перитонеального канцероматоза (PCI)

Всем пациенткам до этапа лечения проведено стандартное обследование по органам и системам, включающее верификацию злокачественного процесса. Пациенткам основной группы обязательно выполнялась диагностическая лапароскопия с обязательным подсчетом индекса перитонеального канцероматоза (PCI). PCI 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.

Стадирование рака яичников проводилось по классификации FIGO (Национальная федерация акушерства и гинекологии, FIGO (2014) и TNM (8-е издание, 2017)). В качестве режима неоадьювантной и адьювантной химиотерапии использована следующая схема: Доцетаксел 75 мг/ м<sup>2</sup> в /в 1 час в 1-ый день, цисплатин 75 мг / м<sup>2</sup> в/ в 2 часа в 1-ый день каждые 3 недели.

Статистическая обработка результатов осуществлялись с использованием персонального компьютера и пакета программ Microsoft Office Excel 2007, Microsoft Office Word 2007, IBM SPSS Statistics 17.0. В качестве оценки статистической значимости различий при нормальном распределении признака использовали критерий t Стьюдента. При анализе различий величин, распределение которых отличалось от нормального, использовали критерий U Манна-Уитни. Статистический анализ выживаемости проводили по методу построения кривых Каплана-Мейера. Для анализа кривых выживаемости применяли лог-ранговый критерий (Log rank), Критерий Бреслоу (Breslow), Критерий Tarone-Ware. Различия между группами признавались значимыми при значении  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждения:** Клиническому наблюдению подверглись 119 пациентов из 3-х групп: группа клинического сравнения (Контр – 53 человека), группа интервальной циторедукции (ЦХ – 39 человек) и группа первичной циторедукции с ГИИХ (ГИИХ – 27 человек). Медиана возраста в группе клинического сравнения составила  $54,6 \pm 1,5$  лет, в основной группе 1 –  $57,4 \pm 2,0$  лет, в основной группе 2 –  $55,0 \pm 2,1$  лет.

Выполнение полного и оптимального объема циторедуктивных операций в нашей клинике стало применяться сравнительно недавно, с 2016 года. За период с 2013 по 2016 годы всем пациенткам выполнялся субоптимальный объем циторедукции. Начиная с 2016 года, и по сей день любой циторедуктивный объем операции при выбранной патологии обязательно является полным либо оптимальным в своем исполнении.

Анализ индекса перитонеального канцероматоза показал значимые различия данной величины в исследуемых группах ( $p=0,001$ ) (таб. 1). Происходит увеличение данного показателя соответственно в группах клинического сравнения – интервальной циторедукции – первичной циторедукции с ГИИХ.

Таблица 1

Характеристика групп по индексу перитонеального канцероматоза

Группы	Средний показатель (M±SD)	Минимум	Максимум
Контр	$6,5 \pm 0,5$	2	15
ЦХ	$9,3 \pm 0,8$	3	22
ГИИХ	$13,0 \pm 0,9$	5	25

Общее время операции также имело тенденцию к увеличению в названных группах по причине больших оперативных объемов и выполнении процедуры ГИИХ при первичной циторедукции ( $p=0,001$ ). Величина кровопотери подчеркивает общие моменты агрессивной хирургической концепции циторедуктивной хирургии и прямо пропорциональна общему объему удаляемых органомкомплексов в основной группе 1 и 2 ( $p=0,001$ ). Статистически значимых различий по разнице объемов инфузии эритроцитарной массы (ЭрМ) в исследовании не отмечено ( $p=0,469$ ). Имеются данные о разнице объемов и частоты назначения свежезамороженной плазмы (СЗП) ( $p=0,002$ ) (необходимость назначения плазмы при циторедуктивной операции составила от 61 до 100% при средних объемах на 1 пособие от 944 до 1619 мл) (таб. 2). Отмечается вполне логичная закономерность в увеличении

койко-дня у пациентов, перенесших большие оперативные объемы, тем более в сочетании с ГИИХ ( $p = 0,001$ ). Послеоперационный койко-день в группах Контр – ЦХ – ГИИХ составил соответственно  $7,8 \pm 0,4$  -  $14,7 \pm 0,7$  -  $23,7 \pm 0,7$ .

Таблица 2

Характеристика групп по различным параметрам (M±SD)

Группы	Время операции (мин)	Кровопотеря (мл)	СЗП (мл)	ЭрМ (мл)
Контр	$82,8 \pm 3,5$	$116,9 \pm 22,3$	$470 \pm 63,7$	$409,6 \pm 63,8$
ЦХ	$184,2 \pm 12,8$	$1106,4 \pm 160,3$	$944 \pm 89,7$	$610,6 \pm 92,0$
ГИИХ	$450,5 \pm 15,0$	$1005,5 \pm 110,0$	$1619 \pm 112,5$	$513,1 \pm 57,5$

При анализе послеоперационных осложнений III-IV степени по классификации Clavien-Dindo в основной группе 2 (первичная циторедукция с ГИИХ) их общее количество на группу составило 22,2%. Этот показатель значимо отличался от группы клинического сравнения (5,7%) и основной группы 1 (5,1%).

На данном этапе медианы наблюдения по группам распределились следующим образом: Контр – 23 мес., ЦХ – 11 мес, ГИИХ – 9 мес. Медиана наступления рецидива в послеоперационном периоде в контрольной группе составляла  $10 \pm 1,3$  мес., в то время как в группах после интервальной циторедукции и первичной циторедукции с ГИИХ на  $13 \pm 1,5$  мес и  $19 \pm 6,3$  мес. соответственно. Анализ безрецидивной выживаемости показал, что в первые 6 месяцев в группах Контр – ЦХ – ГИИХ этот показатель составил соответственно 63,2% – 88,0% – 90,4%. Одногодичная безрецидивная выживаемость соответственно равнялась 37,5% – 63,2% – 60,1% ( $p=0,013$  (Контр/ГИИХ) и  $p=0,048$  (Контр/ЦХ)). На сегодняшнем этапе лечения у нас нет статистически значимых различий по общей выживаемости в исследуемых группах ( $p=0,219$  (Контр/ГИИХ) и  $p=0,881$  (Контр/ЦХ)). Это объясняется малым периодом наблюдения в основных группах (набор производился начиная с 2016 года и носит проспективный характер). Средние величины общей выживаемости в контрольной группе составляют  $37,7 \pm 4,1$  мес., против  $24,5 \pm 1,8$  мес. и  $24,1 \pm 2,2$  мес. в ЦХ и ГИИХ соответственно.

**Заключение.** Циторедуктивные операции и методы интраоперационной внутрибрюшинной гипертермической химиотерапии – перспективные методы лечения больных с перитонеальным карциноматозом при раке яичников. Выигрышным, с нашей точки зрения, является возможность выполнения полной циторедукции и проведения первого курса лечебного воздействия химиопрепаратом на оставшиеся опухолевые клетки непосредственно во время проведения оперативного вмешательства. В проведенном нами исследовании медиана безрецидивной выживаемости составила от 13 до 20 месяцев на основную группу. Индекс перитонеального канцероматоза является важным показателем, определяющим лечебную тактику и прогноз при распространенном раке яичников. Выполнение неполного объема циторедукции увеличивает процент рецидива заболевания: 62,5% рецидивов на 1-м году наблюдения в сравнении с 36,8 – 39,9% при выполнении полной или оптимальной циторедукции. Однако процент послеоперационных осложнений и койко-день достоверно увеличивается при выполнении первичной циторедукции.

#### Список литературы:

1. Соломенный С.В., Минигазимов Р.С. Перитонеальный канцероматоз. Обзор мирового опыта. Креативная хирургия и онкология. 2013. 4. 115-119.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 18-28
3. Aebi S., Castiglione M. Newly and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009. 20(4). 21-3.

4. 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. 103-111.
5. 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. 25. 3621-7.
6. Dood RL, Zhao Y, Armbruster SD, et al. Определение траекторий выживаемости у пациентов с солидными опухолями: научно обоснованный подход. JAMA Oncol. 2018. 4. 1519-26.
7. Шелехов А.В., Дворниченко В.В., Радостев С.И. Опыт применения технологии циторедуктивной хирургии с методом интраоперационной интраперитонеальной гипертермической химиотерапии в лечении больных распространенным раком яичников. Сибирский онкологический журнал. 2018. 17 (3). 58-63.
8. Клинические рекомендации. Рак яичников/рак маточной трубы/первичный рак брюшины. [https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak\\_jaichnikov\\_matochnoj\\_truby.pdf](https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_jaichnikov_matochnoj_truby.pdf). Дата обращения 15.05.2020 г.

#### References:

1. Solomenny S.V., Minigazimov R.S. Peritoneal carcinomatosis. Overview of world experience. Kreativnaya hirurgiya i onkologiya. 2013. 4. 115-119. in Russian.
2. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. State of cancer care in Russia in 2018. M.: MNIOI im. P.A. Gercena filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii, 2019. 18-28. in Russian.
3. Aebi S., Castiglione M. Newly and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009. 20 (4). 21-3.
4. Kormosh N.G., Laktionov K.P., Kerzhkovskaya N.S. Optimal cytoreductive surgery in primary ovarian cancer patients of stages III-IV. Opuholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy. 2010. 4. 103-111. in Russian.
5. 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. 25. 3621-7.
6. Dood RL, Zhao Y, Armbruster SD, et al. Determining survival trajectories in patients with solid tumors: a science-based approach. JAMA Oncol. 2018. 4. 1519-26.
7. Shelekhov A.V., Dvornichenko V.V., Radostev S.I. Experience in using cytoreductive surgery technology with intraoperative intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in the treatment of patients with advanced ovarian cancer. Sibirskiy onkologicheskij zhurnal. 2018. 17 (3). 58-63. in Russian.
8. Clinical recommendations ovarian cancer/fallopian tube cancer/primary peritoneal cancer. [https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak\\_jaichnikov\\_matochnoj\\_truby.pdf](https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_jaichnikov_matochnoj_truby.pdf). in Russian.