



COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RESULTS OF PERSONALISED TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED OVARIAN CANCER

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ПЕРСОНІФІКОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РОЗПОВСЮДЖЕНИЙ РАК ЯЄЧНИКІВ

Rybin A. / Рибін А.І.

Doctor of Medical Sciences, Professor / Доктор медичних наук, Професор

ORCID: 0000-0002-1145-6690

Kuznetsova O. / Кузнецова О.В.

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor / Кандидат медичних наук, доцент

ORCID: 0000-0001-5084-3290

Maksimovsky V. / Максимовський В.Є.

Doctor of Medical Sciences, Professor / Доктор медичних наук, Професор

ORCID: 0000-0003-3778-4868

Zamyshlyak V. / Замишляк В.І.

ORCID: 0009-0001-1588-182X

Odessa National Medical University

Одеський національний медичний університет

Одеса, Україна

Резюме. Авторами проведений аналіз результатів лікування хворих на розповсюджений рак яєчників в залежності від виконаного хірургічного доступу та результатів використання HIPEC. Дослідження проводилось на базі Університетської клініки Одеського національного медичного університету. Порівняно дані 104 пацієнтів з РЯ, яким оперативне втручання було виконано лапароскопічним хірургічним доступом (L-CRS) (54 хворих) та хворих, яким було виконано операцію з лапаротомним доступом (O-CRS) (50 хворих). Показано, що лапароскопічний доступ дозволив зменшити частоту післяопераційних ускладнень II–IV ступеня за Clavien-Dindo з 56,4 % до 27,8 % ($\chi^2=14,56$; $p < 0,001$), тривалість стаціонарного лікування (в середньому $(5,4 \pm 1,2)$ дні проти $(10,1 \pm 2,3)$ дні ($t = 14,58$; $p < 0,001$) та термін до початку ад'ювантної хіміотерапії $(4,1 \pm 1,2)$ тижні і $(7,2 \pm 1,5)$ тижні відповідно ($t = 14,29$; $p < 0,001$) без істотної різниці у післяопераційній смертності. Техніка HIPEC продемонструвала свою клінічну безпеку при лікуванні перитонеального канцероматозу різних первинних локалізацій.

Ключові слова: рак яєчників, лікування, циторедуція, лапароскопія, HIPEC.

Рак яєчників є однією з найагресивніших та найменш контрольованих форм злоякісних новоутворень жіночої репродуктивної системи. За даними ВООЗ, щорічно у світі реєструється понад 300 тисяч нових випадків, причому більше ніж 70% з них виявляються вже на III–IV стадіях захворювання. В Україні рак яєчників посідає п'яте місце серед онкогінекологічних патологій за частотою та друге — за смертністю, що свідчить про його значущу соціально-медичну проблему. Висока летальність пов'язана із безсимптомним початком хвороби, пізнім зверненням та значними труднощами у досягненні повної резекції пухлинного процесу [1-3, 8, 11-13].



Золотим стандартом лікування епітеліального раку яєчників є комбінація циторедуктивної хірургії та платиновмісної хіміотерапії. Проте тривалий час тривають дискусії щодо вибору оптимальної тактики хірургічного втручання: первинна циторедукція (Primary Debulking Surgery, PDS) чи відтермінована циторедукція (Interval Debulking Surgery, IDS) після неoad'ювантної хіміотерапії (NACT). Деякі дослідження демонструють переваги PDS за умови досягнення повної циторедукції, однак у клінічній практиці це можливо лише у 30–50% пацієнток. У пацієнтів із розповсюдженим процесом, ускладненою анатомією або тяжким загальним станом більш доцільною є стратегія NACT з подальшим виконанням IDS, яка має нижчу операційну травматичність при зіставних онкологічних результатах [4, 5, 7-9, 17].

У цьому контексті дедалі більше уваги привертає метод гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії (HIPEC, або HIPEC). Суть цього підходу полягає у введенні підігрітих до 41–43°C хіміопрепаратів безпосередньо у черевну порожнину після циторедукції, що дозволяє досягти високої локальної концентрації препарату, посилити цитотоксичний ефект та подолати хіміорезистентність. Дані останніх рандомізованих клінічних досліджень свідчать про потенційне поліпшення безрецидивної та загальної виживаності при використанні HIPEC у поєднанні з IDS, особливо у пацієнток із III стадією захворювання після NACT [2, 3, 6, 10, 14].

Водночас питання ефективності HIPEC у різних клінічних сценаріях (PDS vs IDS, первинний або рецидивний процес, повна або субоптимальна циторедукція) залишаються відкритими. Існує також потреба в об'єктивному аналізі ускладнень, пов'язаних з виконанням HIPEC, таких як нефротоксичність, ризик перитоніту, гематологічна токсичність. Більшість доступних даних отримано в умовах мультицентрових західних досліджень, тоді як в Україні досвід впровадження HIPEC є відносно новим і недостатньо систематизованим [2, 4, 8, 18].

Отже, аналіз результатів лікування хворих на розповсюджений рак яєчників із врахуванням типу хірургічного доступу (PDS або IDS) та використання



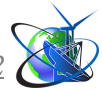
HIPEC є надзвичайно актуальним. Це дозволить оцінити доцільність і ефективність сучасних мультидисциплінарних підходів у реальних клінічних умовах, сприятиме покращенню індивідуалізованого планування терапії та підвищенню онкологічної настороженості серед лікарів.

Метою роботи було проведення порівняльного аналізу результатів лікування хворих на розповсюджений рак яєчників в залежності від виконаного хірургічного доступу та результатів використання HIPEC.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проводилось на базі Університетської клініки Одеського національного медичного університету. Порівняно дані 104 пацієнтів з РЯ, яким оперативне втручання було виконано лапароскопічним хірургічним доступом (L-CRS) (54 хворих) та хворих, яким було виконано операцію з лапаротомним доступом (O-CRS) (50 хворих). Критерії відбору були однаковими. Проаналізовано післяопераційні та онкологічні результати. Також були проаналізовані клінічні результати лікування 57 хворих з РЯ та перитонеальним канцероматозом, яким було виконано циторедуктивне оперативне втручання (CRS) + гіпертермічну інтраперитонеальну хіміоперфузію (HIPEC). Кожний хворий з перитонеальним канцероматозом, якому виконувалась процедура HIPEC, на доопераційному етапі був оцінений за шкалою Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), шкалою Карновського та шкалою Американського суспільства анестезіологів (ASA). Крім того, було досліджено 104 хворих з перитонеальним канцероматозом, що був обумовлений первинним РЯ (57 пацієнтів, яким було виконано CRS + ад'ювантна хіміотерапія (ACT), та 57 пацієнтів, яким було виконано CRS + HIPEC + ACT).

Результати дослідження. Лапароскопічне оперативне втручання на діагностичному етапі показане для виключення пацієнтів, яким неможливо виконати циторедукцію в оптимальному обсязі, а на лікувальному – у пацієнтів з пухлинами, доступними для лапароскопічного видалення, та індексом перитонеального канцероматозу (PCI) ≤ 10 .

У групі L-CRS було визначено коротший період стаціонарного лікування (в



середньому ($5,4 \pm 1,2$) (3–15) днів проти ($10,1 \pm 2,3$) (4–35) днів ($p < 0,05$) та менший інтервал до початку ад'ювантної хіміотерапії (в середньому ($4,1 \pm 1,2$) (3–7) тижнів і в середньому ($7,2 \pm 1,5$) (4–33) тижнів відповідно) ($p < 0,05$), ніж у групі O-CRS. В дослідженні не було виявлено статистично значущої різниці у параметрах тривалості операції, періопераційної гемотрасфузії та післяопераційної смертності. У групі L-CRS не було ранніх локорегіонарних рецидивів. Виживаність, оцінена за методикою Каплан-Майєра, статистично не відрізнялась між обома групами ($p > 0,05$).

Лапароскопічний доступ дозволив зменшити частоту післяопераційних ускладнень II–IV ступеня за Clavien-Dindo з 56,4 % до 27,8 % ($\chi^2=14,56$; $p < 0,001$), тривалість стаціонарного лікування (в середньому ($5,4 \pm 1,2$) дні проти ($10,1 \pm 2,3$) дні ($t = 14,58$; $p < 0,001$) та термін до початку ад'ювантної хіміотерапії ($4,1 \pm 1,2$) тижні і ($7,2 \pm 1,5$) тижні відповідно ($t = 14,29$; $p < 0,001$) без істотної різниці у післяопераційній смертності.

Планування виконання HIPEC після CRS починається на доопераційному етапі, а остаточне рішення щодо проведення HIPEC приймається після виконання циторедуктивного етапу операції. Однак, на сьогодні немає загальновизнаних рекомендацій щодо критеріїв відбору пацієнтів для проведення CRS + HIPEC.

При плануванні тактики лікування значну роль відігравало визначення PCI у передопераційному періоді за допомогою інтраскопічних методів дослідження. При порівнянні частоти виникнення післяопераційних ускладнень II–IV ступенів тяжкості за Clavien-Dindo серед хворих з ECOG 0, ECOG 1 та ECOG 2 статусами $\chi^2 = 6,295$, $p = 0,043$. При порівнянні частоти виникнення післяопераційних ускладнень серед хворих з оцінкою 100–90 %, 80–70 % та 60–50 % за шкалою Карновського $\chi^2 = 6,988$; $p = 0,031$. При порівнянні частоти виникнення післяопераційних ускладнень серед хворих з ASA I–IV $\chi^2 = 8,126$; $p = 0,044$. Отже, можна рекомендувати оцінку за шкалою ECOG, за шкалою Карновського та шкалою ASA, як один з доопераційних критеріїв вибору хворих для виконання CRS + HIPEC. Хворі з оцінкою ECOG 0–1, 100–70 % за шкалою Карновського та



ASA I–III є кращими кандидатами для виконання CRS + HIPEC, адже їх початковий соматичний статус дозволяє їм переносити такі оперативні втручання з меншою ймовірністю виникнення післяопераційних ускладнень. Вік пацієнта < 65 років можна також віднести до доопераційних критеріїв відбору хворих для виконання CRS + HIPEC ($p = 0,031$). Однак, такий критерій не можна вважати абсолютним і необхідно індивідуально оцінювати соматичний статус кожного з пацієнта старечого та похилого віку.

Беручи до уваги можливу глибину проникнення цитостатиків за даними інших досліджень, виконання HIPEC є патогенетично виправданим при досягненні CC 0 та CC 1 циторедукції. А отже, при фінальній оцінці повноти циторедукції після видалення усієї резектабельної пухлинної маси стає зрозумілим доцільність виконання HIPEC. Таким чином абсолютним критерієм відбору пацієнтів для виконання процедури HIPEC є досягнення CC 0–1. Важливим критерієм для прийняття рішення щодо доцільності виконання HIPEC є PCI хворого, адже високий PCI асоційований з меншим процентом CC 0 – CC 1 циторедукцій. При порівнянні частоти досягнення CC 0–1 у хворих з $PCI < 10$, $10 \leq PCI \leq 20$ та $PCI > 20$ $\chi^2 = 7,359$; $p = 0,026$.

Середня тривалість перебування на стаціонарному лікуванні серед хворих, яким було виконано CRS + HIPEC + АСТ становила $(12,4 \pm 5,1)$ днів, що більше, ніж серед хворих, яким було виконано CRS + АСТ, $(9,7 \pm 5,9)$ днів ($p < 0,01$). Післяопераційні ускладнення II–IV ступеня за Clavien-Dindo мали місце серед 50,2 % хворих без HIPEC та серед 56,1 %, яким було виконано HIPEC ($p > 0,05$ ($\phi^*_{\text{emp}} = 0,653$), тобто статистично значущої різниці не отримано). При аналізі ранніх післяопераційних ускладнень у пацієнтів після HIPEC гіпертермія та гостра ниркова недостатність зустрічалися частіше, ніж у хворих без HIPEC (для обох ускладнень $p < 0,05$), що, ймовірно, було спричинено впливом хіміотерапевтичних препаратів та тривалою експозицією гіпертермічних розчинів у черевній порожнині. Загальна смертність становила 2,0 % серед хворих без HIPEC та 0 % – у хворих після HIPEC ($p > 0,05$ ($\phi^*_{\text{emp.}} = 0,626$), тобто статистично значущої різниці не отримано).



Застосування HIPEC сприяло погіршенню відновлення кишкової функції в післяопераційному періоді (відновлення перистальтики через $(1,9 \pm 0,5)$ (1–4) днів без HIPEC проти $(3,5 \pm 1,0)$ (1–6) днів після HIPEC та дефекація через $(3,4 \pm 0,8)$ (2–8) днів проти $(5,6 \pm 1,2)$ (3–10) днів відповідно ($p < 0,01$).

При дослідженні якості життя у пацієнтів з РЯ та перитонеальним канцероматозом за SF-36 відсутня значна різниця в параметрах фізичного та психічного показників здоров'я у пацієнтів без HIPEC та після HIPEC на всіх етапах анкетування (до спеціального лікування, через 3 дні після операції, через 20 днів після операції, до четвертого циклу хіміотерапії та через 1 міс. після завершення хіміотерапії) ($p > 0,05$) (рис.1).

Аналогічним чином хворі були анкетовані за QLQ-C30, отримані дані були проаналізовані відповідно до рекомендацій групи EORTC. Статистично значущої різниці між показниками функціональних, симптоматичних шкал та показником загальної якості життя до початку спеціального лікування серед хворих не було ($p > 0,05$).

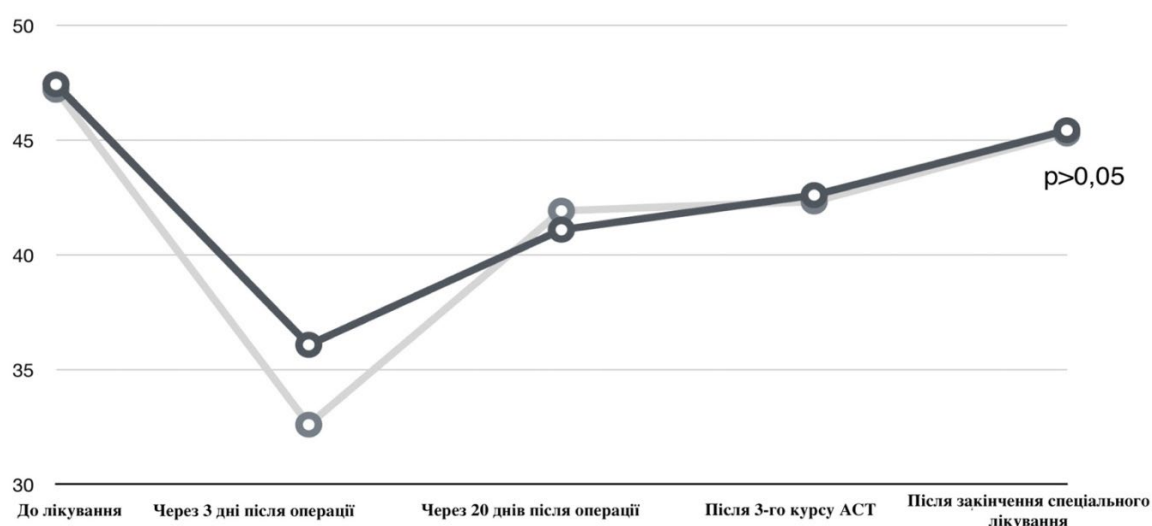


Рис. 1. Значення фізичного компонента здоров'я SF-36 у пацієнтів групи CRS + АСТ – темно-сірий колір та групи CRS + HIPEC + АСТ – світло-сірий колір на всіх етапах лікування.

У ранньому післяопераційному періоді було отримано істотне збільшення показників за шкал болю ($p < 0,05$), нудоти та блювання ($p < 0,05$), затримки



стулу ($p < 0,05$) у пацієнтів, які перенесли НІРЕС. Порівнюючи параметри функціональних шкал, інших симптомних шкал та загального рівня якості життя, різниця між хворими, які перенесли НІРЕС та хворими без НІРЕС, статистично незначна ($p > 0,05$). При порівнянні хворих немає суттєвої різниці між функціональними, симптомними шкалами та загальною якістю життя у пізньому післяопераційному періоді, після четвертого курсу АСТ та через 1 міс. після АСТ ($p > 0,05$).

Отримані результати дослідження свідчать про важливість вибору оптимального хірургічного підходу та доцільність використання НІРЕС при лікуванні хворих на розповсюджений рак яєчників. Порівняння ефективності різних хірургічних доступів (традиційної лапаротомії та малоінвазивної хірургії) показало, що при адекватному відборі пацієнтів лапароскопічне втручання може забезпечити результати, співставні з відкритими операціями, при меншій інвазивності та коротшому післяопераційному періоді. Проте в умовах масивного пухлинного ураження традиційна лапаротомія залишається методом вибору для досягнення оптимального циторедуктивного ефекту.

Важливо підкреслити, що додавання НІРЕС до циторедуктивної хірургії дозволило покращити безрецидивну виживаність та знизити частоту внутрішньочеревних рецидивів у пацієнток, яким вдалося досягти повної або субоптимальної циторедукції. Це узгоджується з результатами міжнародних досліджень (van Driel et al., 2018; Spiliotis et al., 2015), які демонструють переваги НІРЕС у пацієнток з III стадією раку яєчників. У нашій когорті пацієнток, яким проводилася НІРЕС, було зафіксовано статистично достовірне подовження медіани безрецидивного періоду та загальної виживаності у порівнянні з тими, хто не отримував дану терапію.

Однак використання НІРЕС супроводжується підвищеними вимогами до кваліфікації хірургічної команди, а також до матеріально-технічного забезпечення. Деякі пацієнти відчували тимчасові ускладнення, пов'язані з хіміоперфузією (нейтропенія, діарея, транзиторна ниркова недостатність), проте загальний профіль безпеки був прийнятним.



Отримані результати також підтверджують, що найважливішим прогностичним фактором залишається ступінь циторедукції. Пацієнтки з відсутністю макроскопічних залишків пухлини мали значно кращі результати незалежно від типу хірургічного доступу чи використання HIPEC. Це ще раз підкреслює необхідність мультидисциплінарного підходу та ретельної передопераційної оцінки для планування агресивної, але виправданої хірургії.

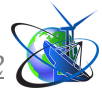
У перспективі доцільним є подальше дослідження персоналізованого підходу до вибору кандидаток для HIPEC, з урахуванням молекулярних підтипів пухлини, BRCA-статусу та індексу перитонеального карциноматозу (PCI). Також заслуговують уваги питання якості життя після лікування, оскільки інтенсифікація терапії не повинна погіршувати функціональний стан пацієнтів.

Висновки.

1. Лапароскопічний доступ дозволив зменшити частоту післяопераційних ускладнень II–IV ступеня за Clavien-Dindo з 56,4 % до 27,8 % ($\chi^2=14,56$; $p < 0,001$), тривалість стаціонарного лікування (в середньому $5,4 \pm 1,2$) дні проти $10,1 \pm 2,3$ дні ($t = 14,58$; $p < 0,001$) та термін до початку ад'ювантної хіміотерапії $4,1 \pm 1,2$ тижні і $7,2 \pm 1,5$ тижні відповідно ($t = 14,29$; $p < 0,001$) без істотної різниці у післяопераційній смертності.

2. Погіршення якості життя пацієнтів, які перенесли HIPEC, через збільшення показників болю, нудоти та блювання, затримки стулу та шлунково-кишкових симптомів спостерігалось лише в ранньому післяопераційному періоді. На наступних стадіях спеціального лікування та після його завершення не спостерігалось погіршення якості життя серед пацієнтів, які перенесли HIPEC, порівняно з контрольною групою.

3. Техніка HIPEC продемонструвала свою клінічну безпеку при лікуванні перитонеального канцероматозу різних первинних локалізацій.



Перелік літератури.

1. Рибін А.І., Демідчик Р.Я. Якість життя хворих на рак яєчників після проведеної циторедуктивної хірургії та хіміотерапії // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2018. - №4 (54)ю – С. 59-63.
2. Рибін А.І., Кузнецова О.В., Максимовський В.Є. Сучасні стратегії хірургічного лікування хворих на тазовий канцероматоз, зумовлений раком яєчників // Вісник морської медицини. – 2020. - №2 (87). - С. 55-61.
3. Рибін А. (2022). Результати персоніфікованого лікування раку яєчників у хворих з карциноматозом очеревини // Репродуктивне здоров'я жінки, (7), 35–40. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2022.272470>.
4. Ткаченко О.І., Рибін А.І., Кузнецова О.В., Максимовський В.Є. Сучасні стратегії хірургічного лікування хворих на рак яєчника з тазовим канцероматозом // Клиническая онкология. – 2018. – Т.8, №3 (31). – С. 1-7. <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/7250>.
5. Переваги діагностичної лапароскопії при поширеному раку яєчників / ВГ Дубініна, АІ Рибін, ОВ Лук'янчук//Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.-2012.-№ 1.-С. 114-116. http://nbuv.gov.ua/UJRN/appatg_2012_1_40.
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
7. Bondar O., Rybin A. The experience and results of cytoreductive surgery and HIPEC used in advanced ovarian cancer / ScienceRise. – 2020. - №5. – P. 19-23. <https://doi.org/10.21303/2313-8416.2020.001458>.
8. Bondar O., Rybin A., Patskov A. The quality of life of ovarian cancer patients as an indication of effectiveness of platinum-based adjuvant chemotherapy // Georgian medical news. – 2021. - №11 (320). – P. 32-36. <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/10608>.
9. Cortez AJ, Tudre P, Kujawa KA, Lisowska KM. Advances in ovarian cancer therapy. Cancer Chemother Pharmacol. 2018; 81(1): 17–38. doi: 10.1007/s00280-017-



3501-8.

10. Oncogynecology / A.I. Rybin and oth.,. – Odessa, ONMedU, 2013. – 200.
<http://repo.odmu.edu.ua:80/xmlui/handle/123456789/1299>

11. Di Vita M, Cappellani A, Piccolo G, Zanghi A, Cavallaro A, Bertola G, et al. The role of HIPEC in the treatment of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: between lights and shadows. *Anticancer Drugs*. 2015; 26(2):123-138. <https://doi.org/10.1097/cad.0000000000000179>.

12. Santillan A, Karam AK, Li AJ, Giuntoli R 2nd, Gardner GJ, Cass I, Karlan BY, Bristow RE. Secondary cytoreductive surgery for isolated nodal recurrence in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2007;104(3):686-690. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.10.020>.

13. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg*. 1995;221(1):29-42. <https://doi.org/10.1097/00000658-199501000-00004>.

14. Deraco M, Baratti D, Kusamura S, Laterza B, Balestra MR. Surgical technique of parietal and visceral peritonectomy for peritoneal surface malignancies. *J Surg Oncol*. 2009;100(4):321-328. <https://doi.org/10.1002/jso.21388>.

15. Deraco M, Kusamura S, Virzì S, Puccio F, Macrì A, Famulari C, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer: Multiinstitutional phase-II trial. *Gynecol Oncol*. 2011;122(2):215-220. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.05.004>

16. Deraco M, Virzì S, Iusco D, Puccio F, Macrì A, Famulari C, et al. Secondary cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent epithelial ovarian cancer: a multi-institutional study. *BJOG*. 2012;119(7):800-809. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.03207>.

17. Diab Y, Muallem MZ. Targeted Therapy in Ovarian Cancer. A Comprehensive Systematic Review of Literature. *Anticancer Research* June 2017, 37 (6) 2809-2815. doi: 10.21873/anticancer.11631.

18. Chandra A, Pius P, Nabeel M, Nair M, Vishwanatha JK. Ovarian cancer: Current status and strategies for improving therapeutic outcomes. *Cancer Med*. 2019 Nov; 8(16): 7018–7031. doi: 10.1002/cam4.2560.



Abstract. Summary. The authors analysed the results of treatment of patients with advanced ovarian cancer depending on the surgical approach used and the results of NIRES application. The study was conducted at the University Clinic of Odessa National Medical University. The data of 104 patients with OC who underwent laparoscopic surgical access (L-CRS) (54 patients) and patients who underwent laparotomy access (O-CRS) (50 patients) were compared. It was shown that laparoscopic access reduced the incidence of postoperative complications of II–IV degrees according to Clavien-Dindo from 56.4% to 27.8% ($\chi^2=14.56$; $p < 0.001$), the duration of hospitalisation (on average (5.4 ± 1.2) days versus (10.1 ± 2.3) days ($t = 14.58$; $p < 0.001$) and the time to the start of adjuvant chemotherapy (4.1 ± 1.2) weeks and (7.2 ± 1.5) weeks, respectively ($t = 14.29$; $p < 0.001$) without a significant difference in postoperative mortality. The HIPEC technique has demonstrated its clinical safety in the treatment of peritoneal carcinomatosis of various primary localisations.

Key words: ovarian cancer, treatment, cytoreduction, laparoscopy, HIPEC.