

Доцільність застосування циторедуктивної хірургії та гіпертермічної внутрішньочеревної хіміотерапії у хворих на рак яєчника. Дискусійні аспекти

О.П. Манжура^{1,2}, Д.С. Осинський¹, І.В. Кухар¹, Є.В. Майстренко¹, С.П. Меренцев¹,
В.Є. Міцкевич¹, Л.В. Гарасимчук, Ю.А. Чайка¹, А.В. Кондратенко¹

¹Комунальне некомерційне підприємство «Київський міський клінічний онкологічний центр», Київ, Україна

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Анотація. Лікування розповсюдженого раку яєчника зазвичай включає циторедуктивну хірургію та системну хіміотерапію у поєднанні з таргетною. Результати лікування на сьогодні є невтішними, смертність становить 9,0 на 100 тис. жіночого населення незалежно від віку. Це спонукало до вивчення нових методів лікування, а саме гіпертермічної внутрішньочеревної хіміотерапії у поєднанні з циторедукцією. Ми провели аналіз літературних даних та різних досліджень, згідно з якими при застосуванні гіпертермічної внутрішньочеревної хіміотерапії у поєднанні з циторедукцією безрецидивна виживаність хворих на розповсюджений рак яєчника підвищується на 3,5 міс, а загальна виживаність — на 11,8 міс.

Ключові слова: рак яєчника, гіпертермічна внутрішньочеревна хіміотерапія, циторедуктивна хірургія, безрецидивна та загальна виживаність.

Вступ

Рак яєчника (РЯ) займає 7-ме місце серед усіх злоякісних захворювань у жінок в світі. За попередній рік, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я та European Cancer Information System, захворюваність на РЯ у світі становила 6,6 на 100 тис. жіночого населення (313 956 вперше виявлених випадків). В Україні РЯ займає 6-те місце — 18,6 на 100 тис. жіночого населення (3545 випадків). Загалом РЯ є великою проблемою, оскільки приблизно у 65–70% випадках виявляється в розповсюджених стадіях (III–IV) [1–4].

Згідно з міжнародними протоколами застосовують наступні методи лікування РЯ: хіміотерапевтичне, хірургічне, а також використовують таргетну терапію та інколи опромінення за Strip-технікою. Однак, незважаючи на різноманітні схеми хіміотерапії та застосування таргетної терапії, хірургічний компонент в обсязі оптимальної циторедукції (cytoreductive surgery — CRS) є основним. І навіть у цьому випадку результати загальної виживаності та смертності є невтішними. Смертність від РЯ, незалежно від стадії, у світі займає 8-ме місце серед онкологічних захворювань і становить 2,8 на 100 тис. серед всього населення (20 7252 випадків), в Україні — 9,0 на 100 тис. жіночого населення (1713 випадків) незалежно від віку [1–3, 5, 6].

Саме тому в останні десятиріччя активно дискутується питання щодо поєднання CRS та гіпертермічної внутрішньочеревної хіміотерапії (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy — HIPEC) із застосуванням хіміопрепарату (цисплатини).

Ф. Хіе та співавтори (2020) стверджують, що якщо застосовувати цисплатину у мінімальній дозі 75 мг/м² площі поверхні тіла, то знижується ймовірність виникнення нефротоксичності при тривалості HIPEC протягом 1–2 год. При застосуванні цисплатину у дозі 100 мг/м² протягом 1 год підвищується нефротоксичність, що призводить до загрози для життя пацієнтки, адже гіпертермія збільшує швидкість поглинання цисплатину на 16,3% [7].

На відміну від попередніх авторів, L.M. Chambers та співавтори (2020) описують застосування цисплатину в дозі 100 мг/м² окремо або в комбінації з паклітакселом 135–175 мг/м² із загальним часом перфузії 90 хв. Вони стверджують, що при застосуванні таких схем під час HIPEC ризик виникнення нефротоксичності мінімальний. Однак під час процедури необхідна пильна увага до контролю температури тіла та глікемії, оскільки можуть виникати електролітні порушення, включаючи гіперглікемію, молочнокислий ацидоз та гіпокаліємію. Постійний моніторинг

стану пацієнтів та попередження порушень, що виникають під час HIPEC, надзвичайно важливі для зняття ризику розвитку ускладнень та смертності пацієнтів [8].

Автори публікації «Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for ovarian cancer recurrence: systematic review and meta-analysis» стверджують, що у жінок з рецидивуючим РЯ застосування HIPEC разом з циторедукційною хірургією та хіміотерапією значно покращує загальну однорічну виживаність (overall survival — OS) порівняно з протоколами без HIPEC [9].

У публікації J. Spiliotis та співавторів (2021) зазначено, що HIPEC є альтернативою у жінок із запущеним РЯ. Є труднощі з включенням HIPEC у стандарт медичної допомоги через різницю та нестандартизацію різних досліджень та протоколів. Тому вони сподіваються, що подальші дослідження в цьому напрямку дадуть більше інформації стосовно застосування HIPEC при первинному та рецидивуючому РЯ [10].

Аналізуючи дані ретроспективного дослідження щодо HIPEC за участю 112 пацієнток із РЯ, яким проведено циторедуктивну хірургію та HIPEC в період 2005–2019 рр., доведено, що результати виживаності однакові у хворих з та без HIPEC. Тому автори наполягають на проведенні рандомізованих досліджень [11].

M. Friedrich та співавтори (2020) зробили оцінку побічних ефектів HIPEC при РЯ і дійшли висновку, що при РЯ може знадобитися багаторазове хірургічне втручання для макроскопічного знищення пухлинної тканини в комбінації з HIPEC, що в поєднанні покращує виживаність пацієнток з перитонеальним канцероматозом [12].

S.N. Koole та співавтори (2021) у публікації «Health-related quality of life after interval cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with stage III ovarian cancer» зазначають, що додавання HIPEC до інтервальної циторедукційної хірургії (CRS) позитивно впливає на якість життя (Health-Related Quality of Life — HRQoL) пацієнток із РЯ. Результати щодо покращення HRQoL разом із поліпшенням безрецидивного періоду (recurrence-free survival — RFS) та OS підтримують життєздатність HIPEC як важливого варіанту лікування у цій популяції пацієнток [13].

У багатоцентровому відкритому рандомізованому дослідженні фази III вивчали ефективність поєднання HIPEC з інтервальною CRS у пацієнток з РЯ III стадії, які отримували неоад'ювантну хіміотерапію. У дослідженні взяли участь 245 пацієнток, середній період спостереження — 4,7 року. Дизайн дослідження наступ-

ний: пацієнтки отримували 3 курси неоад'ювантної хіміотерапії (карбоплатин+паклітаксел у стандартних дозах) з наступним етапом інтервальної CRS з або без проведення HIPEC з цисплатиною (100 мг/м²). Рандомізацію проводили під час операції у випадках повної або оптимальної циторедукції. Після операції проводили 3 цикли ад'ювантної хіміотерапії з карбоплатиною та паклітакселем. Первинною метою була оцінка RFS, вторинною — оцінка загальної виживаності і профілю побічних ефектів. Під час лікування рецидив захворювання відмічений у 110 із 123 пацієнток (89%), які отримали тільки CRS (група хірургічного втручання), та у 99 із 122 (81%) пацієнток, які отримували CRS+HIPEC (група хірургічного втручання+HIPEC) (коефіцієнт ризику рецидиву захворювання або смерті 0,66; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,50–0,87; $p=0,003$). RFS становила 10,7 міс у групі CRS та 14,2 міс у групі CRS+HIPEC. Померли 76 хворих (62%) хірургічної групи та 61 пацієнтка (50%) у групі хірургічного втручання+HIPEC (коефіцієнт ризику 0,67; 95% ДІ 0,48–0,94; $p=0,02$). Середня загальна виживаність становила 33,9 міс у групі хірургічного втручання та 45,7 міс — у групі хірургічного втручання+HIPEC. Частка пацієнток, у яких виявлено побічні ефекти 3-го або 4-го ступеня, була подібною у двох групах (25 та 27% у групі хірургічного втручання та хірургічного втручання+HIPEC відповідно; $p=0,76$).

Таким чином, додавання HIPEC до інтервальної CRS при лікуванні пацієнток з епітеліальним РЯ ІІІ стадії зумовило більш тривалу безрецидивну виживаність (на 3,5 міс) та загальну виживаність (на 11,8 міс) та не призвело до розвитку більш високого рівня побічних ефектів [14].

Як показано в таблиці, додавання HIPEC до CRS збільшує RFS на 10–11,8 міс, 3-річну виживаність — на 7,6–15,5%, тоді як 5-річна виживаність підвищується на 10,5–14,5% [15–17]. Наразі триває випробування OVHIPEC-2, яке розпочалося у січні 2020 р., а первинні аналізи очікуються в 2026 р. [18].

Таблиця Порівняльна характеристика результатів лікування методом CRS та HIPEC на основі різних літературних джерел [15–17]

Метод лікування	Тривалість RFS, міс	3-річна виживаність, % хворих	5-річна виживаність, % хворих
CRS	29,2–33,9	31,1–57,4	42,3–53,9
CRS+HIPEC	19,2–45,7	46,6–65,0	52,8–68,4

Клінічний випадок

Хвора В., 1963 р.н. у серпні 2018 р. звернулася за медичною допомогою у комунальне некомерційне підприємство «Київський міський клінічний онкологічний центр», гінекологічне відділення. Скарги на постійний ниючий біль помірної інтенсивності в ділянці гіпогастрії, збільшення живота в об'ємі, зменшення маси тіла на 6–7 кг за 3 міс, задишку при ходьбі, запаморочення, загальну слабкість.

На момент госпіталізації об'єктивний стан відносно задовільний. Індекс маси тіла — 28 кг/м².

При гінекологічному огляді зовнішні статеві органи розвинуті правильно, патології не виявлено, шийка матки епітелізована.

Цитологічне дослідження від 08.07.2018 р. № 25683/18: «Шийка матки: клітини плоского епітелію поверхневого типу. Цервікальний канал: групи клітин залозистого епітелію, ознаки гіперплазії».

При пальпації *per vaginam*: у малому тазі в єдиному пухлинному конгломераті визначається матка з додатками, збільшені до 10х10 см у діаметрі, щільної структури, бугристість у задньому склепінні.

Комп'ютерна томографія трьох зон (органів грудної порожнини, органів малого таза, органів черевної порожнини) з внутрішньовенним контрастуванням від 12.07.2018 р.: «Двобічний рак яєчника (101х95х101 мм) з метастатичними пошкодженнями тазової очеревини. Асцит».

Онкомаркери від 12.07.2018 р.: CA-125 — 588,9 МЕ/мл, HE 4 — 2065 пмоль/л.

02.08.2018 р. виконана діагностична лапароскопія, біопсія яєчників. Патогістологічний висновок від 10.08.2018 р. № 59649-54: «Серозна карцинома обох яєчників high grade».

Проведено 3 курси неоад'ювантної поліхіміотерапії за схемою: паклітаксел 280 мг, карбоплатин 450 мг.

Комп'ютерна томографія трьох зон (органів грудної порожнини, органів малого таза, органів черевної порожнини) з внутрішньовенним контрастуванням від 27.10.2018 р.: «Зменшення пухлин яєчників до 65х50х65 мм, канцероматоз великого сальника значно зменшився».

Онкомаркери від 29.10.2018 р.: CA-125 — 50 МЕ/мл, HE 4 — 1460 пмоль/л.

Операція 08.11.2018 р.: оптимальна циторедукція R0, пангістеректомія ІІ типу з оментектомією, HIPEC (цисплатин 100 мг/м²).

Патогістологічне дослідження від 15.11.2018 р. № 84921-43/18: «Серозна карцинома обох яєчників G3, лікувальний патоморфоз ІІ ст. Сальник: повнокровний. Маткові труби: повнокровні. Вузлово лейоміома, поліп ендометрія кістозно-атрофічного типу. Цервікальний канал: наботові кісти. Шийка матки: паракератоз багатошарового плоского епітелію».

Надалі пацієнтка отримала 4 курси ад'ювантної поліхіміотерапії за такою схемою: паклітаксел 280 мг/м², цисплатин 100 мг/м². Лікування закінчила у квітні 2019 р.

Плановий огляд 03.03.2019 р. після оперативного лікування: даних щодо рецидиву не виявлено, культя піхви сформована, епітелізована, інфільтратів у малому тазі не виявлено.

При повторному огляді від 01.07.2019 р. при пальпації *per vaginam*: культя піхви сформована, епітелізована, інфільтратів у малому тазі не виявлено.

Комп'ютерна томографія трьох зон від 26.06.2019 р.: «Даних щодо локального рецидиву і вісцеральних метастазів не виявлено. Рубцеві зміни у правій молочній залозі та правій пахвовій ділянці».

Онкомаркери від 05.06.2019 р.: CA-125 — 9,0 МЕ/мл, HE 4 — 43,7 пмоль/л. При наступному огляді в динаміці від 11.03.2020 р.: CA-125 — 10 МЕ/мл.

Ультразвукове дослідження органів малого таза й органів черевної порожнини: «Даних щодо рецидиву не виявлено».

Огляд від 29.03.2021 р.: CA-125 — 11 МЕ/мл, HE 4 — 81 пмоль/л.

Комп'ютерна томографія трьох зон від 28.04.2021 р.: «Даних щодо рецидиву та вісцеральних метастазів не виявлено».

Висновок

Метод HIPEC, застосований у хворих на розповсюджений РЯ, демонструє кращі показники виживаності та безрецидивного періоду, але потребує подальшого вивчення.

Список використаної літератури/References:

- ecis.jrc.ec.europa.eu/.
- www.ncru.inf.ua/publications/index.htm.
- World Health Organization (2020) Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2019 (who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghes-leading-causes-of-death).
- Committee on Gynecologic Practice, Society of Gynecologic Oncology (2017) Committee Opinion No. 716: The role of the obstetrician-gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer in women at average risk. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet. Gynecol., 130(3): 146–149.
- Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. (2018) Global and Regional Estimates of the Incidence and Mortality for 38 Cancers: GLOBOCAN 2018. International Agency for Research on Cancer/World Health Organization.
- Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. (2019) Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods Int. J. Cancer, 144: 1941–1953.
- Xie F., Van Boocklaer J., Colin P. et al. (2020) PKPD Modeling and Dosing Considerations in Advanced Ovarian Cancer Patients Treated with Cisplatin-Based Intraoperative Intraperitoneal Chemotherapy. The AAPS J., 22(5): 1–12.
- Chambers L.M., Costales A.B., Crean-Tate K. et al. (2020) A guide to establishing a hyperthermic intraperitoneal chemotherapy program in gynecologic oncology. Gynecol. Oncol., 158(3): 794–802. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.06.487.

9. Cianci S., Riemma G., Ronsini C. et al. (2020) Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for ovarian cancer recurrence: systematic review and meta-analysis. *gs.amegroups.com/article/view/44562/html*.
10. Spiliotis J., Iavazzo Ch., Fotiou A. et al. (2021) Upfront or intermediate treatment of advanced ovarian cancer patients with cytoreduction plus HIPEC: Results of a retrospective study. *J. Surg. Oncol.*, 123(2): 630–637. doi: 10.1002/jso.26280.
11. Mishra M., Singh N., Ghatage P. (2021) Past, Present, and Future of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Ovarian Cancer. *Cureus*, 13(6): e15563. doi:10.7759/cureus.15563
12. Friedrich M., Zinn W., Kolnsberg L. et al. (2020) Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Ovarian Cancer: Evaluation of Side Effects in a Single Institution Cohort. *Anticancer Res.*, 40(3): 1481–1486. doi: 10.21873/anticancer.14092.
13. Koole S.N., Kieffer J.M., Sikorska K. et al. (2021) Health-related quality of life after interval cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with stage III ovarian cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 47(1): 101–107.
14. van Driel W.J., Koole S.N., Sikorska K. et al. (2018) Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *New Engl. J. Med.*, 378(3): 230–240.
15. Lustosa R.J.C., Batista Th.P., Carneiro V.C.G. et al. (2020) Quality of life in a phase 2 trial of short-course hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) at interval debulking surgery for high tumor burden ovarian cancer. *Rev. Col. Bras. Cir.*, 47: e20202534. doi: 10.1590/0100-6991e-20202534.
16. Lei Z., Wang Y., Wang J. et al. (2020) Evaluation of cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for stage III epithelial ovarian cancer. *JAMA Netw Open*, 3(8): e2013940.
17. Helm C.W., Richard S.D., Pan J. et al. (2010) Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: first report of the HYPER-O registry. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 20(1): 61–69. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181c50cde.
18. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03772028.

Відомості про авторів:

Манжура Олена Петрівна — кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, завідувач відділення онкогінекології КПН «Київський міський клінічний онкологічний центр», Київ, Україна. Головний консультант з онкогінекології ДОЗ м. Києва.

Осинський Дмитро Сергійович — доктор медичних наук, лікар хірург-онколог вищої категорії, лікар з організації і управління охороною здоров'я вищої категорії, головний спеціаліст з онкології ДОЗ м. Києва, заступник директора з амбулаторно-поліклінічної роботи КПН «Київський міський клінічний онкологічний центр», Київ, Україна.

Кухар Ігор Володимирович — лікар хірург-онколог, мамолог КПН «Київський міський клінічний онкологічний центр», Клініка «Здорова сім'я», Київ, Україна.

Майстренко Євгеній Віталійович — лікар хірург, онколог-гінеколог КПН «Київський міський клінічний онкологічний центр», Київ, Україна.

Меренцев Сергій Павлович — лікар хірург-онколог КПН «Київський міський клінічний онкологічний центр», Київ, Україна.

Міцкевич Валентина Євгенівна — кандидат медичних наук, лікар онколог-гінеколог КПН «Київський міський клінічний онкологічний центр», Київ, Україна.

Гарасимчук Лілія Володимирівна — лікар акушер-гінеколог, Київ, Україна.

Чайка Юлія Анатоліївна — лікар онколог-гінеколог КПН «Київський міський клінічний онкологічний центр», Київ, Україна.

Кондратенко Андрій Віталійович — виконував обов'язки директора КПН «Київський міський клінічний онкологічний центр», Київ, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Манжура Олена Петрівна
03115, Київ, вул. Верховинна, 69
E-mail: manzhuraelena@gmail.com

Expediency of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with ovarian cancer. Discussion aspects

O.P. Manzhura^{1,2}, D.S. Osynsky¹, I.V. Kuhar¹, Ye.V. Maistrenko¹, S.P. Merentsev¹, V.Ye. Mickiewicz¹, L.V. Garasymchuk, Yu.A. Chaika¹, A.V. Kondratenko¹

¹KNP «Kyiv City Clinical Oncology Center», Kyiv, Ukraine

²O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract. Treatment for advanced ovarian cancer usually involves cytoreductive surgery and systemic chemotherapy in combination with targeted. The results of treatment are still disappointing and rate of mortality 9.0 per 100,000 female population, regardless of age. This led to the study of new treatments, namely, hyperthermic intra-abdominal chemotherapy in combination with cytoreductive. We have analyzed various studies and studies based on which the use of HIPEC combination with cytoreduction recurrence-free survival for patients with advanced ovarian cancer by 3.5 months and the overall survival rate by 11.8 months.

Key words: ovarian cancer, hyperthermic intra-abdominal chemotherapy, cytoreductive surgery, relapse-free and overall survival.

Information about the authors:

Manzhura Olena P. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Oncogynecology of KNP «Kyiv City Clinical Oncology Center», Associate Professor of the Department of Oncology of the O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine. Chief Consultant in Oncogynecology of the Kyiv Healthcare Department.

Osynsky Dmytro S. — Doctor of Medical Sciences, Surgeon-Oncologist of the highest category, Doctor of Organization and Management of the highest category of health care, Chief Specialist of Kyiv Healthcare Department, Deputy Director of Outpatient Clinic of KNP «Kyiv City Clinical Oncology Center», Kyiv, Ukraine.

Kuhar Ihor V. — Surgeon-Oncologist, Mammologist of KNP «Kyiv City Clinical Oncology Center», Clinic «Healthy Family», Kyiv, Ukraine.

Maistrenko Yevheniy V. — Surgeon, Oncologist-Gynecologist of KNP «Kyiv City Clinical Oncology Center», Kyiv, Ukraine.

Merentsev Serhiy P. — Oncologist Surgeon of KNP «Kyiv City Clinical Oncology Center», Kyiv, Ukraine.

Mickiewicz Valentyna Ye. — Candidate of Medical Sciences, Oncologist-Gynecologist of KNP «Kyiv City Clinical Oncology Center», Kyiv, Ukraine.

Garasymchuk Lilia V. — Obstetrician-Gynecologist, Kyiv, Ukraine.

Chaika Yuliya A. — Oncologist-Gynecologist of KNP «Kyiv City Clinical Oncology Center», Kyiv, Ukraine.

Kondratenko Andriy V. — Acting Director of KNP «Kyiv City Clinical Oncology Center», Kyiv, Ukraine.

Address for correspondence:

Olena Manzhura
03115, Kyiv, Verkhovynna str., 69
E-mail: manzhuraelena@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 09.08.2021

Прийнято до друку/Accepted: 19.08.2021