

В.С. Свінцицький, д.м.н., професор, Національний інститут раку, м. Київ

Комплексне лікування хворих на злоякісні пухлини яєчника

Продовження. Початок в № 3.

Результати та обговорення

Органозберігаюче лікування хворих на ЗПЯ початкових стадій

Ретроспективний аналіз результатів лікування хворих на ЗПЯ початкових стадій та визначення морфологічних чинників перебігу хвороби дозволили удосконалити методику лікування цієї категорії хворих. Під час операції проводили хірургічне стадіювання і, якщо стадія хвороби відповідала градації $T_{1a}N_0M_0$ за TNM, виконували тільки одностороннє видалення придатків матки на боці ураження і біопсію контралатерального яєчника, резекцію сальника з терміновим інтраопераційним морфологічним дослідженням. На 7-8-й день післяопераційного періоду проводили стандартну в/в ПХТ за схемою РС. Застосування розробленого органозберігаючого методу лікування хворих на ЗПЯ IA стадії препаубертатного і репродуктивного віку дозволило зберегти репродуктивну функцію та запобігти розвитку післякастраційного синдрому, а показники 5-річної виживаності за цього підходу не відрізняються від таких після виконання стандартних операцій (ПГЕ, ОЕ) і становлять $89,2 \pm 9,9$ та $86,3 \pm 5,5$ відповідно ($p > 0,05$) (рис. 1).

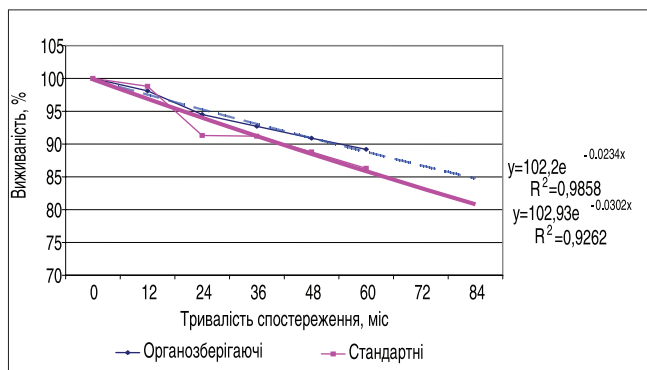


Рис. 1. Показники виживаності хворих на ЗПЯ IA стадії після органозберігаючих і стандартних операцій

У випадку високодиференційованих ПССТ, дисгерміном, високодиференційованої муцинозної пухлини стадії $T_{1a}N_0M_0$ обмежувалися лише хірургічним втручанням. Комбінований метод лікування включав АХТ, перед проведенням якої уточнювали морфологічну структуру пухлин яєчника та враховували несприятливі чинники прогнозу. ПХТ призначали хворим з потенційно більш злоякісними пухлинами (пухлина ендодермального синуса, епітеліальні мезонефроїдні пухлини), з пухлинами низького ступеня диференціювання, а також за наявності факторів, що можуть несприятливо впливати на прогноз хвороби (порушення цілісності капсули пухлини, великі розміри новоутворень, наявність полісерозиту). Проводили 4-6 курсів ПХТ.

Аналіз віддалених результатів органозберігаючого лікування пацієнок з початковими формами ЗПЯ різного гістологічного типу представлено в таблиці 2.

Тривалість спостереження, міс	Виживаність, %		
	ЕЗПЯ	ПССТ	ГЗПЯ
12	96,3±3,7	97,8±2,1	96,6±3,4
24	92,6±5,6	93,1±4,2	92,8±7,2
36	88,2±6,8	88,3±7,0	91,7±8,3
48	82,4±7,5	86,9±7,5	88,3±8,6
60	72,1±8,4	82,4±7,5	84,5±8,9

Отже, за представленими в таблиці даними, 5-річна виживаність хворих на ЗПЯ I стадії не залежить від гістологічного типу пухлини ($p < 0,05$ для кожного терміну спостереження).

У 15 хворих репродуктивного віку, яким було проведено органозберігаюче лікування (одностороння аднексектомія), настала вагітність (у 12 – одна, у 3 – дві). У 7 хворих вагітність закінчилася нормальними пологам. Решті пацієнок за їх бажанням було проведено штучне переривання вагітності у термін від 6 до 11 тиж. Усі хворі після пологів перебувають під спостереженням без ознак рецидиву захворювання понад 5 років.

За результатами проведених досліджень доповнено перелік відомих раніше ознак початкових ЗПЯ (серозного, муцинозного, ендометриального раку, гранульозоклітинних пухлин) такими, як розмір пухлини (до 10 см), інтактна поверхня без папіл і розривів, високий ступінь диференціювання клітин, низька щільність васкуляризації, відсутність асцитів та пухлинних клітин за наявності невеликої кількості асцитичної рідини. Слід відзначити, що стан щільності судин (гіпер- або гіповаскуляризація), виявлений у сосочках початкових форм ЗПЯ під час мікроскопічного дослідження операційного матеріалу, є одним з основних чинників прогнозу.

Первинне хірургічне лікування пацієнок із занедбанними формами ЗПЯ

З метою підвищення ступеня радикальності первинних ЦРО у пацієнок із занедбанними формами ЗПЯ застосовували комбіновані ЦРО, що, крім ПГЕ і видалення великого сальника, включали хірургічне втручання на інших органах.

Показаннями до виконання комбінованих операцій були пухлини з розповсюдженням на сусідні органи і тканини після виконання стандартного обсягу хірургічного втручання; залишкові пухлини, що порушують функції суміжних органів, які неможливо радикально видалити без резекції останніх після видалення основної маси первинної пухлини.

Комбіновані ПЦРО виконані 126 хворим I групи. Вік хворих варіював від 29 до 79 років (середній вік – $51,2 \pm 8,5$ року). У 102 (81,0%) хворих мала місце III стадія захворювання, у 24 (19,0%) – IV. Під час операції виявлені пухлинні ураження тонкої кишки у 25 (19,8%) хворих, товстої – у 89 (70,6%); поєднане ураження відзначалося у 47 (37,3%) пацієнок. У 12 (9,5%) хворих комбіновані операції були пов'язані з резекцією печінки, у 12 (9,5%) – зі спленектомією. Відзначено залучення в пухлинний процес сечовивідних шляхів у 8 (6,4%) пацієнок, сечового міхура – у 6 (4,8%), сечоводу – у 2 (1,6%) хворих. У цих випадках резекція сечового міхура виконана 6 (4,8%), нефректомія – 2 (1,6%) хворим.

Розроблено метод хірургічного лікування пацієнок із занедбанними формами ЗПЯ – тазову перитонектомію (ТПЕ), яка включала видалення матки з ураженими яєчниками й метастазами єдиним блоком та пухлинних імплантатів, що локалізувалися на очеревині дуglasового простору, ректосигмоїдного відділу товстої кишки, сечового міхура (рис. 2).

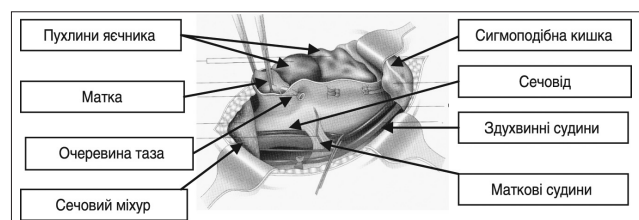


Рис. 2. Схематичне зображення операції ретроперитонеальної ПГЕ та ТПЕ

Виконання ретроперитонеальної ПГЕ і ТПЕ I типу дає можливість у більшості випадків виконати оптимальну циторедукцію без резекції кишечника, якщо пухлина розташована тільки на серозних покровках без інфільтрації м'язової оболонки; видалити уражені осередки очеревини в ділянці ректосигмоїдного відділу товстої кишки. За наявності інвазії пухлинною глибоких шарів товстої кишки виконувалася ТПЕ II типу, що додатково включала нижню передню резекцію прямої кишки з первинною реконструкцією (первинним анастомозуванням, у т. ч. з використанням циркулярного степлера) (рис. 3).

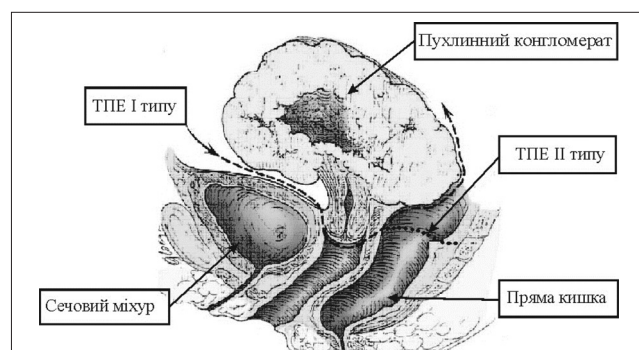


Рис. 3. Схематичне зображення операції ТПЕ I та II типу

Аналіз ефективності проведених ПЦРО показав, що зі 126 пацієнок із занедбанними формами ЗПЯ оптимальні хірургічні втручання виконані у 52 (41,3%), субоптимальні – у 44 (34,9%), неоптимальні – у 30 (23,8%) хворих (табл. 3).

Оптимальні комбіновані хірургічні втручання у хворих на ЗПЯ проведені переважно завдяки ОЕ, яку виконано у 46 (36,5%) пацієнок, резекції ураженої кишки – у 21 (40,4%) та ТПЕ – у 18 (34,6%).

Таблиця 3. Варіанти комбінованих ПЦРО у лікуванні хворих на ЗПЯ

Обсяг хірургічного втручання	Оптимальні		Субоптимальні		Неоптимальні	
	n	%	n	%	n	%
ПГЕ та ОЕ + ТПЕ (n=31)	18	14,3	7	5,6	6	4,8
ПГЕ та ОЕ + резекція печінки або спленектомія (n=24)	7	5,6	12	9,4	5	4,0
ПГЕ та ОЕ + операції на кишечнику (n=58)	21	16,6	23	18,3	14	11,0
ПГЕ і ОЕ та інші комбіновані хірургічні втручання (n=13)	6	4,8	2	1,6	5	4,0
Разом (n=126)	52	41,3	44	34,9	30	23,8



В.С. Свінцицький

Враховуючи шляхи лімфогенного метастазування у разі ЗПЯ, виконували розширені хірургічні втручання в поєднанні з ПГЕ та ОЕ – від селективного видалення клубових лімфатичних вузлів до клубово-параортальної лімфодисекції.

Із 27 хворих, яким були виконані розширені ПЦРО, у 16 (59,3%) пацієнок втручання були оптимальними, у 7 (25,9%) – субоптимальними і лише у 4 (14,8%) – неоптимальними. Виконання оптимального варіанта хірургічного втручання стало можливим за ПГЕ + ОЕ + ТПЕ у 9 (33,3%) із 27 оперованих хворих. Оптимальні розширені операції виконані у 59,3% хворих, що у 6 разів перевищує відповідний показник (9,9%) у групі хворих, яким проводилися стандартні хірургічні втручання.

Результати проведених досліджень свідчать, що радикальність ПЦРО у пацієнок із занедбанними формами ЗПЯ можна підвищити шляхом виконання комбінованих та розширених операцій. Розширення обсягу ПЦРО у хворих не впливає негативно на їх загальний стан. Слід відзначити, що тривалість операції, величина крововтрати та термін перебування хворої в стаціонарі вірогідно не залежать від варіанта ПЦРО (оптимальна, субоптимальна, неоптимальна).

Частоту виникнення рецидивів захворювання аналізували з урахуванням типу виконаних операцій. Рецидиви в перші 2 роки після ПЦРО у випадку оптимальних стандартних операцій виникли у 33,3% хворих, субоптимальних – у 45%, неоптимальних – у 82,3%; після комбінованих оптимальних – у 23,1% пацієнок, субоптимальних – у 54,5%, неоптимальних – у 76,7%; після розширених оптимальних ПЦРО – у 18,8%, субоптимальних – у 71,4%, неоптимальних – у 100,0% прогресування захворювання.

Встановлено статистично вірогідний зв'язок між частотою виникнення рецидивів захворювання та радикальністю хірургічного втручання. Найменша частота рецидивів захворювання мала місце за виконання розширених оптимальних операцій – 18,8% ($p < 0,05$). Тому можна стверджувати, що виконання хірургічних втручань таких обсягів є перспективним і може забезпечити покращення віддалених результатів лікування пацієнок із занедбанними формами ЗПЯ.

Поріг операбельності хворих на ЗПЯ залежить від багатьох чинників, а впровадження запропонованих нами хірургічних методик дозволило досягти оптимальної та субоптимальної циторедукції (відповідно у 26,4 та 50,3% випадків) навіть у випадку занедбаних форм хвороби. Аналіз результатів хірургічних втручань у контрольній I групі показав, що у пацієнок із занедбанними формами ЗПЯ стандартна операція була оптимальною у 5,8% випадків, субоптимальною – у 40,9%, неоптимальною – у 12,0% випадків.

Проведений аналіз 5-річної виживаності пацієнок із занедбанними формами ЗПЯ з урахуванням типу ПЦРО (рис. 4) показав, що після оптимальних ЦРО вона становить $41,4 \pm 7,3$ %, після субоптимальних – $14,7 \pm 2,1$ %, натомість після неоптимальних ЦРО – лише $7,5 \pm 4,3$ %, ($p < 0,05$).

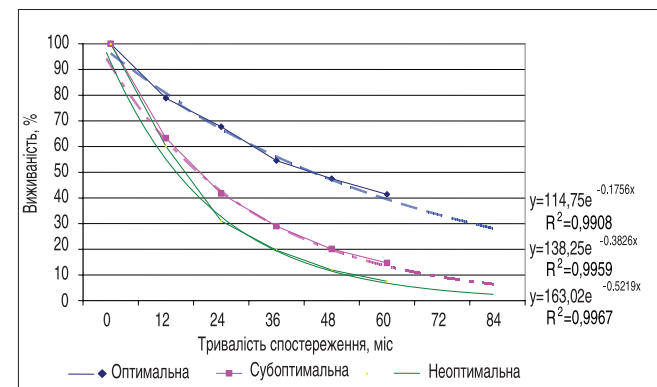


Рис. 4. Виживаність пацієнок із занедбанними формами ЗПЯ залежно від типу виконаної ПЦРО

Отримані результати мають велике практичне значення, оскільки відмова від виконання первинної циторедукції через розповсюдженість пухлинного процесу у хворих на ЗПЯ є необґрунтованою. Основна умова для виконання первинної циторедукції полягає в необхідності ретельного відбору хворих із занедбанними формами ЗПЯ на основі комплексного обстеження з використанням ендоскопічних і променевих методів та визначенням сонографічних критеріїв операбельності, а за наявності несприятливих чинників лікування слід розпочинати з НАХТ, після чого проводити ПЦРО.

Продовження на стор. 14.

В.С. Свінціцький, д.м.н., професор, Національний інститут раку, м. Київ

Комплексне лікування хворих на злоякісні пухлини яєчника

Продовження. Початок на стор. 13.

Вплив НАХТ на безпосередні та віддалені результати лікування хворих із занедбанними формами ЗПЯ

Одним із підходів у лікуванні пацієнток із занедбанними формами ЗПЯ є проведення НАХТ, яка дозволяє уповільнити темпи накопичення рідини у разі асцити та плеврити, збільшити резектабельність пухлини завдяки її редукції, підвищити радикальність хірургічного втручання, покращити суб'єктивний стан і якість життя хворих. НАХТ у таких випадках є альтернативою ПЦРО і створює умови для хірургічного втручання у первинних хворих з неоперабельними пухлинами, тобто для проведення ПрЦРО.

Для оптимізації методик НАХТ та шляхів її введення у лікуванні хворих на серозні ЕЗПЯ проаналізовано безпосередні та віддалені результати терапії, досліджено лікувальний патоморфоз після її проведення (табл. 4). Такий аналіз дозволив встановити не лише ступінь антибластомного впливу НАХТ на пухлину, а й чутливість її до цитостатиків та прогноз захворювання.

Таблиця 4. Морфометрична оцінка ефективності НАХТ залежно від способу введення цитостатиків у хворих на серозні ЕЗПЯ

Спосіб НАХТ	Схема ХТ	Кількість хворих, n	Відносний обсяг резидуальної паренхіми, %
Внутрішньовенна	Платиновмісна	89	38,8±7,7
Комбінована (в/в + е/а)	Платиновмісна	38	19,1±6,3*
	Платиноксановмісна	21	15,2±6,1*
Контроль		35 (тільки операція)	46,5±6,7

Примітка: * $p < 0,05$ порівняно з відповідним показником у хворих контрольної групи.

Так, за в/в НАХТ простежується тенденція зменшення до 38,8±7,7% вмісту резидуальної паренхіми в пухлинах порівняно з контролем (46,5±6,7%; $p > 0,05$); вищі показники патоморфозу серозних ЕЗПЯ під впливом цитостатиків спостерігались у хворих, яким проводилася комбінована НАХТ платиновмісними (19,1±6,3%) та платиноксановмісними схемами (15,2±6,1%), порівняно з внутрішньовенним введенням ($p < 0,05$).

Отримані дані свідчать про значну ефективність НАХТ у лікуванні хворих на серозні ЕЗПЯ, особливо за комбінованого введення цитостатиків: кількість хворих, які прожили без рецидивів 12-36 міс, значно більша в разі застосування комбінованої НАХТ, ніж у контролі та в групі, де проводилася в/в ПХТ (табл. 5).

Таблиця 5. Показники безрецидивної виживаності хворих (%) на ЕЗПЯ залежно від способу проведення НАХТ

Тривалість спостереження, міс	Контрольна група (без НАХТ)	Спосіб введення цитостатиків	
		в/в	комбінований
12	42,1±3,6	50,7±3,4	80,1±3,4
24	30,5±5,7	42,5±4,7	67,5±5,7
36	10,2±5,3	15,2±5,4	41,2±5,1

У 857 хворих на ЗПЯ II-IV стадії (II група), у яких через розповсюдженість пухлинного процесу було неможливим проведення ПЦРО, першим етапом лікування стало проведення неoad'ювантною ПХТ, після якої виконували ПрЦРО, а потім проводили ад'ювантну ПХТ. Проведення НАХТ у цій групі хворих дозволило на 9% частіше виконувати оптимальні ЦРО, незважаючи на те що пухлинний процес у них був більш розповсюдженим порівняно з таким у хворих I групи.

Проміжні оптимальні комбіновані хірургічні втручання виконані у 121 (47,6%) хворої на ЗПЯ, в основному за рахунок ОЕ (79 (31,0%) пацієнток), резекція ураженої кишки – у 105 (41,5%) жінок, ТПЕ – у 93 (36,5%), субоптимальні операції – у 90 (35,3%), неоптимальні – у 44 (17,3%) хворих ($p < 0,05$). Резекція пухлини з ураженими сусідніми органами дала можливість виконати оптимальні ПрЦРО у 52 (41,3%) хворих, тобто на 31,4% частіше, ніж за виконання стандартних операцій (9,9%) ($p < 0,05$).

Із 475 хворих контрольної групи, яким були проведені проміжні стандартні операції, рецидиви виникли у 227 (47,8%); після 255 комбінованих операцій – у 102 (40,0%) пацієнток, після 73 розширених – у 30 (41,1%). Після паліативних ПрЦРО у 47 (87,0%) з 54 хворих спостерігалася прогресування захворювання. Слід зазначити, що частота рецидивів у перші 2 роки після проміжних стандартних оптимальних операцій становила 29,7%, субоптимальних стандартних – 43,1%; після неоптимальних стандартних у 83,5% пацієнток спостерігалася прогресування захворювання ($p < 0,05$).

Отримані результати свідчать, що виконання агресивних хірургічних втручань є перспективним і може забезпечити покращення віддалених результатів лікування хворих із занедбанними формами ЗПЯ, які були неоперабельними до початку лікування.

Безрецидивний період у цього контингенту хворих після проведеної НАХТ та ПрЦРО збільшився в середньому на

5,5 міс порівняно з таким у хворих, у яких не проводилася НАХТ, і становив відповідно 12,8±2,4 та 7,3±2,1 міс ($p < 0,05$). Отримані результати підтверджують той факт, що пацієнтки із занедбанними формами ЗПЯ, особливо із занедбанними ЕЗПЯ та несприятливим прогнозом до початку лікування, після проведення НАХТ та ПрЦРО мають перспективи подальшого більш сприятливого перебігу захворювання. Це дає підстави до широкого застосування неoad'ювантних методів у лікуванні.

Проведений аналіз 5-річної загальної виживаності хворих I групи показав, що її значення становило 27,9% з медіаною виживаності 34,9 міс. Виявлена значна варіабельність показників виживаності після комбінованого лікування залежно від стадії хвороби, гістологічного типу пухлини, радикальності виконаних первинних циторедуктивних хірургічних втручань. Так, серед хворих на ЗПЯ ІВ-С стадії після комбінованого лікування 5-річний період пережили 45,6% хворих, ІІ стадії – 26,0% ($p < 0,05$).

Отримані вірогідні дані, які свідчать, що проведення хворим із занедбанними формами ЗПЯ комбінованої платиноксановмісної АХТ після оптимальної ПЦРО дає можливість досягти 5-річної виживаності в 42,3% випадків, після неоптимальної ПЦРО і платиноксановмісної ХТ – у 15,8%, а при проведенні в/в ХТ – лише в 9,9% випадків ($p < 0,05$).

Лікування хворих з рецидивами ЗПЯ

Проблема лікування хворих на ЗПЯ з рецидивами залишається однією з найскладніших в онкогінекології. Це обумовлено значним розповсюдженням пухлинного процесу, ускладненнями первинного лікування, наявністю пухлинної інтоксикації.

Нами проаналізовано медичні карти амбулаторних хворих (форма 025/0) та медичні карти стаціонарних хворих (форма 003/0) із рецидивами занедбаних форм ЗПЯ ($n=461$), вивчені зміни рівнів пухлинних маркерів, результати трансабдомінальної і трансвагінальної сонографії в динаміці спостереження, безпосередні та віддалені результати лікування. Хворих на ЗПЯ з рецидивами розділено на 2 групи залежно від методу лікування. У таблиці 6 представлена класифікація рецидивів за терміном виникнення і локалізацією (T.W. Burke et al., 2000).

Таблиця 6. Розподіл рецидивів за класифікацією (Burke T.W. et al., 2000) у хворих із занедбанними формами ЗПЯ

Тип рецидиву	Кількість хворих (n=461)					
	1-ша група		2-га група		разом	
	n	%	n	%	n	%
Термін виникнення рецидиву, міс						
Ранній (<12 міс)	13	12,1	127	36,0	140	30,4
Пізній (≥12 міс)	95	87,9	226	64,0	321	69,6
Локалізація рецидиву						
Ендоабдомінальний	63	58,3	284	80,5	347	75,3
Заочеревинний	18	16,7	37	10,5	55	11,9
Змішаний	27	25,0	32	9,0	59	12,8
Разом	108	100,0	353	100,0	461	100,0

До I-ї групи увійшли 108 (23,4%) хворих із рецидивами, яким проводилося комбіноване лікування, що включало виконання повторної ЦРО з метою максимального видалення рецидивної пухлини та ХТ 2-ї лінії; до 2-ї – 353 (76,6%) пацієнтки, у яких через генералізацію пухлинного процесу проводили тільки ХТ. Середній вік пацієнток становив 59,2±3,3 року. Найчастіше в обох групах мали місце рецидиви абдомінального та змішаного типів, кількість пізніх рецидивів у 2,3 раза перевищувала кількість ранніх. Враховуючи різноманітність локалізації і розповсюдженість метастазів по парієтальній і вісцеральній очеревині та діафрагмі, визначені ультразвукові характеристики абсолютних і відносних сонографічних ознак неоперабельності хворих з рецидивами ЗПЯ для планування лікування, ігнорування яких не дозволяє адекватно спланувати терапевтичний процес і часто призводить до експлоративних лапаротомій.

За деякими непрямыми ознаками під час сонографії діагностували вросання рецидивної пухлини в кишку (шільні злуки, відсутність перистальтики, деформація стінки кишки за рахунок новоутворення). У разі деформації стінки сечового міхура, недостатнього його наповнення, а також за наявності пієлоектазії чи гідронефрозу за сонографічними даними діагностували пухлинну інфільтрацію міхуроматкової клітковини та можливе проростання пухлини в сечовий міхур. Для уточнення діагнозу та встановлення розповсюдженості пухлини, особливо якщо хворій планувалася повторна ЦРО, сонографічне дослідження доповнювали комп'ютерною томографією, а за показаннями – магнітно-резонансною томографією для підвищення інформативності передопераційного обстеження. Слід зауважити, що ультразвукове дослідження (УЗД) як найбільш доступний метод має бути обов'язковим у рамках моніторингу хворих на ЗПЯ.

Характер і частота рецидивів у хворих на ЕЗПЯ у випадку проведення повторної ЦРО представлені в таблиці 7.

Таблиця 7. Характер і частота рецидивів у хворих на ЕЗПЯ, виявлених під час повторних ЦРО

Локалізація та характер рецидивної пухлини	Частота рецидивів, n (%)
Імплантаційні пухлини на серозних оболонках, жирових підвісках та брижі кишкового	33 (30,5)
Рецидивна пухлина із залученням у пухлинний конгломерат товстого кишечника, сечового міхура, піхви	29 (26,9)
Поодинокі солідні пухлини	19 (17,6)
Рецидиви в ділянці троакарних та післяопераційних ран	4 (3,7)
Рецидив пухлини із залученням піхви та прямої кишки	8 (7,4)

Ознаки рецидивного процесу виявлені у 108 хворих на ЕЗПЯ, з них у 93 (86,1%) жінок рецидиви локалізувались у малому тазі. Найчастіше спостерігались імплантаційні пухлини на серозних оболонках, жирових підвісках товстого та брижі тонкого кишечника (30,5% випадків) і рецидивні пухлини із залученням у пухлинний конгломерат товстого кишечника, сечового міхура, піхви (26,9%). Порівняльний аналіз клінічних даних та результатів УЗД з трансвагінальним і трансабдомінальним скануванням дозволив визначити ультразвукові ознаки рецидиву хвороби.

За допомогою ретроспективного аналізу даних сонографічного дослідження черевної порожнини, заочеревинного простору і малого таза у 353 пацієнток із рецидивами ЗПЯ визначені сонографічні критерії ефективності лікування цієї категорії хворих. Динамічний сонографічний контроль ефективності лікування хворих з рецидивами здійснювали після кожних 2 курсів цитостатичної терапії, а за необхідності – після кожного курсу. Встановлено, що в 173 (49%) пацієнток із рецидивами ЗПЯ після проведеного лікування зменшився розмір пухлини на 15-30%, у 48 (13,6%) – більш ніж у 2 рази, контури пухлинних утворень змінювалися від розмитих до чіткіших, зникала або зменшувалася кількість вільної рідини в черевній порожнині і плевральних синусах.

Узагальнюючи результати проведених клініко-сонографічних зіставлень, можна констатувати, що подібні комплексні дослідження значно розширюють існуючі уявлення про можливість сонографічного методу не лише для уточнюючої діагностики локалізації рецидивів ЗПЯ, а й для оцінки ефективності лікування таких хворих. Погляди онкологів щодо хірургічних втручань у разі рецидивів ЗПЯ неодноразові. Є дані, які свідчать, що за умов виконання ПЦРО статистично вірогідно збільшується виживаність хворих з рецидивами ЗПЯ (V. Benigno, 2010; L. Gortzak-Uzan, 2010); натомість дослідженнями М.Е. Potteret і співавт. (1991) та S. Kehoe і співавт. (1996) не підтверджена ефективність комбінованого лікування рецидивів.

Аналіз частоти виникнення рецидивів з урахуванням віку хворих та гістологічного типу пухлини показав, що найчастіше рецидиви виникали у хворих із занедбанними формами ЕЗПЯ віком 40-59 років (53,8%), рідше – у хворих віком до 19 (2,6%) і понад 70 років (6,9%). Частота рецидивів була вищою у пацієнток з ЕЗПЯ, ніж у осіб з пухлинами іншої гістогенезу (75,1% – ЕЗПЯ, 3,5% – ПССТ, 3,9% – герміногенні пухлини). Аналіз результатів повторних циторедуктивних втручань показав, що зі 108 хворих із рецидивами ЗПЯ лише у 20 (18,5%) пацієнток були виконані оптимальні ЦРО, у 23 (21,3%) – субоптимальні, у 65 (60,2%) – неоптимальні; тобто у більшості випадків проведені неоптимальні операції (табл. 8).

Таблиця 8. Медіана виживаності хворих на ЗПЯ з рецидивами залежно від типу ЦРО та віку (n=108)

Тип операції	Кількість хворих, n (%)	Медіана виживаності, міс	Тривалість спостереження, міс	Середній вік, років
Оптимальна	20 (18,5)	38,3	65,5	47,6±2,9 (25-76)
Субоптимальна	23 (21,3)	13,7	28,1	55,7±2,5 (32-79)
Неоптимальна	65 (60,2)	10,3	13,6	51,1±1,6 (19-77)

Оптимальність ЦРО забезпечило виконання ОЕ, резекції товстого або тонкого кишечника, тазової перитонеотомії I або II типу. Медіана виживаності була значно більшою (38,3 міс) у хворих після оптимальних повторних ЦРО порівняно з такою у пацієнток на після субоптимальних (13,7 міс) або неоптимальних (10,3 міс) втручань. Криві виживаності (рис. 5) залежно від радикальності повторних

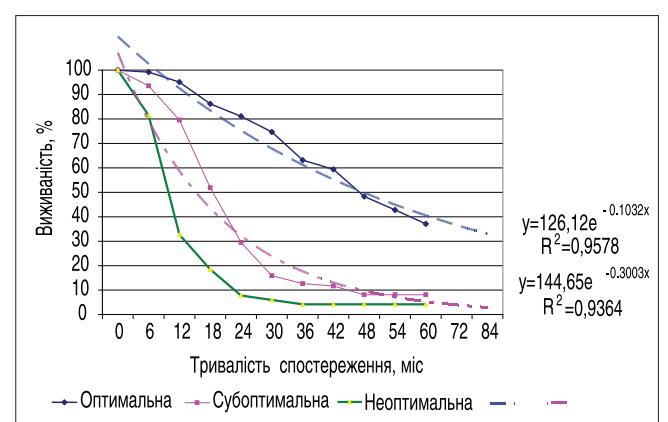


Рис. 5. Виживаність хворих з рецидивами ЗПЯ залежно від радикальності повторної ЦРО

ЦРО значно відрізняються: найвища виживаність спостерігалась у хворих після оптимальних операцій.

У хворих на ЗПЯ з рецидивами 1-ї групи тривалість збереження ефекту лікування залежала від типу оперативного втручання і становила 14,3-21,6 міс після оптимальної, 9,9-12,9 міс після субоптимальної, 7,4-9,3 міс після неоптимальної операції. У хворих 2-ї групи цей показник залежав від стадії пухлинного процесу: об'єктивна і клінічна відповіді пухлини на ПХТ були значно нижчі у хворих на ЗПЯ IV стадії порівняно з такими у пацієнток із ЗПЯ III стадії. Найбільш інформативним був показник прогресування хвороби на тлі лікування, що спостерігалось у 54,8% хворих на ЗПЯ IV стадії і лише у 10,3% пацієнток із захворюванням III стадії. Різними були й інші показники: у випадку рецидиву у хворих на ЗПЯ III стадії повна регресія пухлини досягнута в 24,2% випадків, часткова регресія – 27,6%, стабілізація процесу відбулася в 37,9% хворих; натомість у разі рецидиву ЗПЯ IV стадії – відповідно в 16,1; 9,7; 19,4% випадків ($p < 0,05$).

Слід зазначити, що у 21 (19,4%) хворої зі 108 оперованих мали місце післяопераційні ускладнення. Найчастішими були вторинне заживлення рани (4,6%), серцево-судинні ускладнення (3,7%), кровотечі (3,7%). Такі ускладнення, як кишкова непрохідність і тромбоемболія гілок легеневої артерії, спостерігалися з однаковою частотою (по 2,8% випадків). Через 7-8 днів після оперативного лікування призначалися 5-6 курсів ПХТ.

Отже, отримані дані вказують, що повторні ЦРО можуть бути ефективними у значній кількості хворих з рецидивами ЗПЯ, проте для цього необхідний ретельний відбір пацієнток на основі комплексного обстеження органів черевної порожнини та заочеревинного простору з використанням ендоскопічних і променевих методів, а також визначення сонографічних критеріїв операбельності. Наявність декількох локалізацій рецидивних пухлин, асцитів та/або плевриту, незважаючи на відносно задовільний стан хворих, є несприятливими прогностичними чинниками.

Методика паліативного лікування хворих із занедбанними формами ЗПЯ

Актуальною проблемою онкогінекології є паліативне лікування хворих на ЗПЯ з метою поліпшення якості їх життя. Наводимо результати лікування 427 хворих із занедбанними формами ЗПЯ віком 17-79 років із застосуванням спеціальних методів у 230 (53,8%) хворих, паліативного лікування метастазів ЗПЯ у печінці у 155 (36,3%) жінок; не отримували спеціального лікування 33 (7,7%) пацієнтки. Термін спостереження за хворими становив від 7,4 до 23,6 міс.

Майже у 80% уперше виявлених хворих на ЕЗПЯ має місце занедбана форма захворювання, у т. ч. з метастатичним ураженням печінки (близько 10%). Основним методом лікування хворих на ЗПЯ з метастазами в печінці є 3-4 курси системної ХТ (цисплатин + циклофосфан або паклітаксел + цисплатин).

Оскільки виживаність таких хворих не перевищує 5-6 міс після встановлення діагнозу, нами удосконалена методика селективного введення оксаліплатину (50 мг/м²) в печінкову артерію. Всього у відділенні онкогінекології Національного інституту раку з 2000 до 2010 року було проліковано 155 хворих на ЕЗПЯ з метастазами в печінці. 111 хворим проводилася внутрішньочеревинна ПХТ за різними схемами (23 з них – оксаліплатином); 27 пацієнткам – внутрішньоартеріальна ХТ (з них 15 – оксаліплатином). Результати останньої показали вищу ефективність у разі застосування оксаліплатину – регресія пухлини після першого і другого введення препарату, ніж на тлі введення оксаліплатину внутрішньочеревинно. Проведені комп'ютерна томографія та УЗД печінки показали, що після внутрішньоартеріального введення оксаліплатину зменшувалися ступінь васкуляризації метастазів і розміри печінки, судинна система печінки стала більш організованою.

Нами проведено аналіз виживаності цієї категорії хворих залежно від методу лікування. Показники 1-річної виживаності хворих на ЕЗПЯ з метастазами в печінці після внутрішньоартеріальної ХТ на 20% вищі, ніж у хворих, яким проводилася внутрішньочеревинна ХТ, і достовірно не відрізняються від аналогічних показників у хворих, яким була проведена резекція печінки ($p > 0,05$; рис. 6).

Слід відзначити, що у хворих, яким проводилася внутрішньоартеріальна ХТ, метастази в печінці визнані нерезектабельними. Отже, внутрішньоартеріальна ХТ у хворих

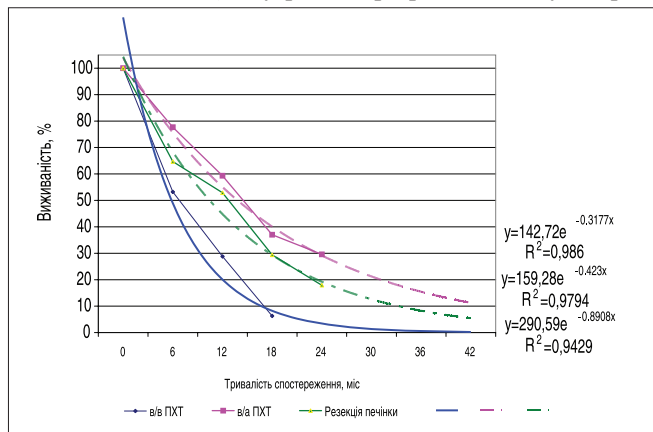


Рис. 6. Виживаність хворих на ЗПЯ з метастазами в печінці залежно від методу лікування

з метастазами в печінці дає можливість суттєво покращити ефективність лікування (безпосередні та віддалені результати), знизити системну токсичність оксаліплатину і підвищити концентрацію препарату, що надходить до метастазів, зменшивши у 1,5 раза разову та сумарну дози порівняно з внутрішньочеревинним введенням цитостатика.

Агресивні хірургічні втручання та лімфодисекції у хворих із занедбанними формами ЗПЯ позитивно впливають на віддалені результати лікування, частота виконання оптимальної ЦРО у 6 разів перевищує таку в групі хворих, яким проводилися стандартні операції. Максимальне видалення пухлини у хворих із занедбанними формами ЗПЯ незалежно від типу ЦРО забезпечує кращі результати загальної виживаності. Відмова від виконання первинної циторедукції через розповсюдженість пухлинного процесу є необґрунтованою. Слід констатувати, що на сьогодні не існує такої схеми ХТ, що могла б компенсувати недоліки хірургічного втручання. Виживаність хворих з рецидивами ЗПЯ залежить від радикальності повторної циторедукції. Завдяки запровадженню нових технологій лікування хворих і нових схем ПХТ динаміка виживаності хворих із занедбанними пухлинними процесами є позитивною.

Висновки

1. Хворим на злویкісні пухлини яєчника IA стадії репродуктивного віку показане органозберігаюче лікування з метою збереження репродуктивної функції та запобігання післякастраційного синдрому; показники 5-річної виживаності за використання цього підходу не відрізняються від таких після виконання стандартних операцій (ПТЕ, ОЕ) і становлять 89,2±9,9 та 86,3±5,5% відповідно ($p > 0,05$).

2. Застосування розширених і комбінованих первинних циторедуктивних хірургічних втручань у хворих із занедбанними формами ЗПЯ збільшує кількість оптимальних операцій (резидуальна пухлина макроскопічно відсутня) з 9,9% (за виконання стандартних хірургічних втручань) до 59,3 та 41,3% відповідно ($p < 0,05$). Оптимальна ЦРО забезпечує 5-річну виживаність у 41,4±7,3% пацієнток, субоптимальна (резидуальна пухлина < 1 см) – у 14,7±2,1%, неоптимальна (резидуальна пухлина > 1 см) – у 7,5±4,3% хворих.

3. Використання ад'ювантного комбінованого (внутрішньочеревинного та внутрішньочеревинної) платиновмісної ХТ після оптимальної ПЦРО у хворих із занедбанними формами ЗПЯ дозволяє досягти 5-річної виживаності у 37,8±2,9% хворих, тоді як застосування внутрішньочеревинної ХТ – у 29,2±2,3% пацієнток ($p < 0,05$).

4. Застосуванням комбінованої (внутрішньочеревинної та внутрішньочеревинної) платиновмісної НАХТ у хворих із занедбанними формами ЗПЯ після оптимальних проміжних ЦРО досягається 3-річна безрецидивна виживаність у 41,2±5,1%, натомість у разі внутрішньочеревинної ХТ – у 15,2±5,4% пацієнток ($p < 0,05$).

5. У випадку виконання проміжних ЦРО у хворих із занедбанними формами ЗПЯ застосування тазової перитонектомії (видалення одним блоком пухлини яєчника, матки з придатками та очеревини таза з імплантаційними метастазами) приводить до оптимальної циторедукції у 46,1% випадків, стандартних хірургічних втручань – у 19,2% ($p < 0,05$).

6. Оптимальні повторні ЦРО у хворих із рецидивами ЗПЯ підвищують 3-річну виживаність з 8,2±1,6 до 63,2±7,6%, 5-річну – з 5,5±2,1 до 37,1±7,4% порівняно із застосуванням тільки ХТ 2-ї лінії ($p < 0,05$).

Практичні рекомендації

1. Рекомендується проводити хірургічне стадіювання пухлинного процесу для уточнення його розповсюдженості та враховувати макроскопічні особливості пухлин, що є необхідною умовою для визначення тактики лікування хворих на ЗПЯ. Для характеристики початкових ЗПЯ доцільно використовувати такі ознаки: розмір пухлини (до 10 см), інтактну капсулу, високий ступінь диференціювання клітин, низьку щільність васкуляризації, відсутність полісерозиту.
2. У випадку хірургічного лікування хворих рекомендується враховувати критерії оптимальної ЦРО, якими є відсутність візуальних ознак залишкової пухлини в черевній порожнині, малому тазі та заочеревинному просторі; субоптимальної ЦРО – наявність залишкової пухлини до 1 см у найбільшому вимірі; неоптимальної ЦРО – наявність залишкової пухлини > 1 см у найбільшому вимірі.
3. Результати власних досліджень свідчать, що радикальність ПЦРО у разі занедбаних форм ЗПЯ можна підвищити шляхом виконання комбінованих та розширених операцій, особливо застосування тазової перитонектомії I та II типу.
4. Проведення дослідження дає підстави для більш широкого застосування неад'ювантних методів у лікуванні хворих із занедбанними формами ЗПЯ з несприятливим прогнозом до початку лікування, що позитивно впливає на віддалені результати терапії.

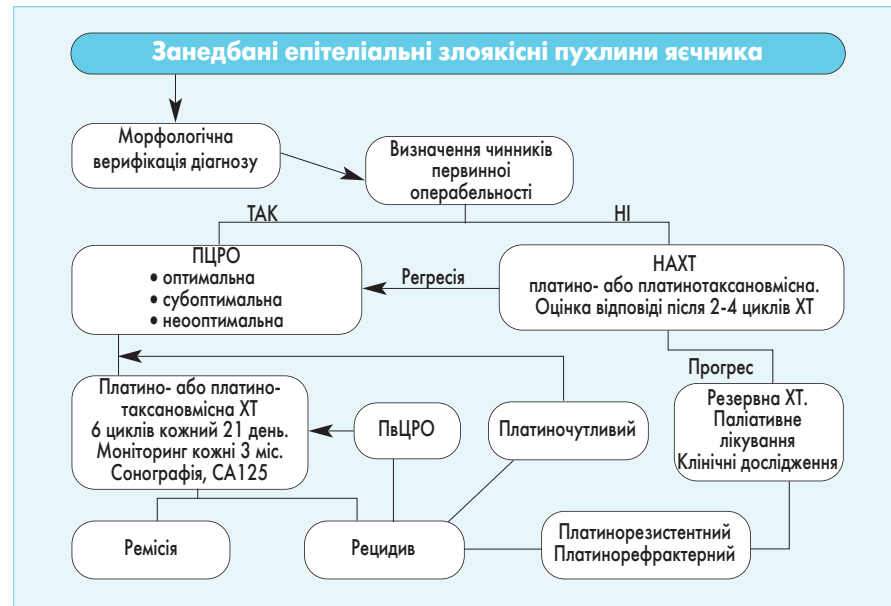


Рис. 7. Алгоритм лікування хворих із занедбанними формами ЕЗПЯ

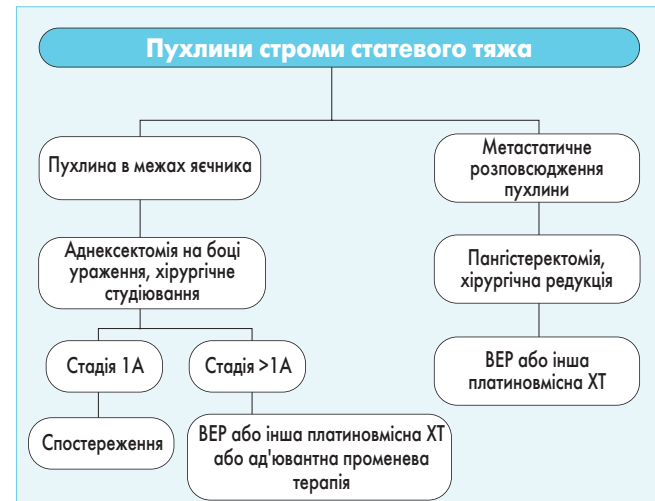


Рис. 8. Алгоритм лікування хворих на пухлини строми статевого тяжа

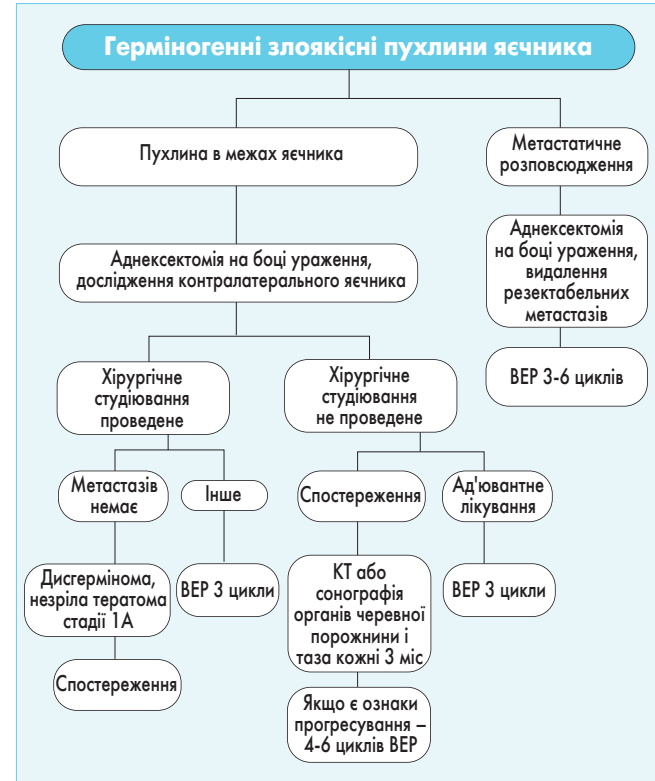


Рис. 9. Алгоритм лікування хворих на герміногенні ЗПЯ

5. Рекомендується застосовувати комбіноване введення цитостатиків (внутрішньочеревинно циклофосфан 800 мг/м² та одночасно ендободинально цисплатин 100 мг/м²), що дає можливість збільшити на 4% 5-річну виживаність хворих із занедбанними формами ЗПЯ порівняно зі стандартним введенням цитостатиків.
6. Хворим на ЗПЯ з метастазами в печінці доцільно проводити внутрішньоартеріальну ХТ оксаліплатином, що сприяє підвищенню показників 1-річної виживаності.
7. Імуногістохімічні дослідження експресії молекулярних маркерів проліферації та резистентності до цитостатиків доцільно проводити в патоморфологічних лабораторіях онкодиспансерів для визначення індивідуальних біологічних характеристик пухлин, що мають значення для оцінки прогнозу у хворих на ЗПЯ. Експресія білків P-gp, GST має практичне значення для визначення чутливості пухлинної тканини до проти-пухлинної терапії, що слід враховувати під час планування медикаментозного лікування хворих із занедбанними формами ЗПЯ.
8. Рекомендується до впровадження розроблений стандартний хірургічний протокол у хворих на пухлини яєчника та запропоновані алгоритми лікування хворих на ЗПЯ різного генезу (рис. 7-9).