

В.С. Свінцицький

Інститут онкології
АМН України, Київ, Україна

Ключові слова: злоякісні пухлини яєчника, неоад'ювантна хіміотерапія, проміжна циторедуктивна операція, оптимальна циторедукція.

ВПЛИВ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ НА РЕЗУЛЬТАТИ ПРОМІЖНИХ ЦИТОРЕДУКТИВНИХ ОПЕРАЦІЙ У ХВОРИХ НА ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ ЯЄЧНИКА

Резюме. У статті наведений аналіз комплексного лікування 857 хворих із заданими формами злоякісних пухлин яєчника (ЗПЯ), яким на першому етапі лікування проводили неоад'ювантну хіміотерапію. Проведення такої хіміотерапії дозволяє покращити резектабельність пухлини, суб'єктивний статус і якість життя хворих на ЗПЯ, збільшити частоту виконання оптимальних циторедукцій. Аналіз загальної 5-річної виживаності пацієнтів із ЗПЯ показав, що для всіх хворих після неоад'ювантної хіміотерапії цей показник становить 17,1%. Розмір залишкової пухлини після проміжної циторедуктивної операції є найважливішим прогностичним фактором, що впливає на виживаність хворих із заданими формами ЗПЯ.

ВСТУП

Стандартним лікуванням даної патології є комбінація хірургічного й хіміотерапевтичного компонентів. Однак послідовність їх застосування постійно обговорюється і є основою дискусій серед онкогінекологів. Потенційно всім хворим на злоякісні пухлини яєчника (ЗПЯ) III–IV стадії необхідно виконувати первинну циторедуктивну операцію, мета якої — максимальне видалення первинної пухлини та осередків дисемінації у черевній порожнині. Вона включає екстирпацію матки з придатками, надпівову ампутацію матки або двобічну аднексектомію з обов'язковим субтотальним видаленням великого сальника, але операція в оптимальному обсязі здійснена тільки у 50% хворих на ЗПЯ і тільки у 10–15% пацієнтів — з заданими формами захворювання. Після первинної циторедуктивної операції проводять 6 курсів хіміотерапії (ХТ) першої лінії, що включає похідні платини та таксани [1–2].

Нерідко за результатами клінічного обстеження (дані УЗД, колоноскопії, іригоскопії, екскреторної урографії, ангіографії, комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії) виявляють ознаки, що свідчать про те, що виконання циторедуктивної операції сумнівне: наявність пухлини, що росте в заочеревинний простір, множинні метастази в брижах або по очеревині тонкого й товстого кишечника, метастази у воротах печінки. Як правило, перераховані ознаки визначають у пацієнтів з нерухомим пухлинним конгломератом з інфільтративним характером росту, що заповнює всю порожнину таза. Наявність таких масивних пухлинних утворень у черевній порожнині зумовлює різке зниження компенсаторних можливостей організму. Пацієнти з розповсюдженим пухлинним процесом та масивною дисемінацією — це найбільш важкий контингент хворих на ЗПЯ, тому що на мо-

мент початку лікування у більшості з них виражені асцит, плеврит, імуносупресія й пухлинна інтоксикація, що погіршують загальний статус і якість життя пацієнтів [3–6].

Передопераційна ХТ дає можливість уповільнити перебіг асциту і плевриту, підвищити резектабельність пухлини за рахунок її редукції, абластичності хірургічного втручання внаслідок елімінації субклінічних осередків, визначити індивідуальну чутливість пухлини до використаних цитостатиків, прогнозувати клінічний перебіг захворювання, покращити суб'єктивний статус і якість життя хворих [7–8].

Метаданої роботи — аналіз впливу неоад'ювантної ХТ на результати проміжних циторедуктивних операцій та віддалені результати лікування пацієнтів із ЗПЯ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У відділенні онкогінекології Інституту онкології АМН України проведено дослідження, метою якого було визначення ефективності неоад'ювантної платино- і таксановмісної поліхіміотерапії (ПХТ), а також шляхів введення цитостатиків та її вплив на результати комплексного лікування хворих на поширені форми ЗПЯ.

У дослідження включено 857 хворих на розповсюджені форми ЗПЯ (II–IV стадія) віком від 11 до 81 року (середній вік пацієнок $48,7 \pm 5,8$ року), яким на першому етапі лікування проводили неоад'ювантну ХТ. З 857 первинних хворих у 72 (8,3%) встановлена II стадія захворювання, у 534 (61,9%) — III стадія, у 251 (29,8%) — IV стадія. У 631 (76,6%) хворих діагностовані епітеліальні пухлини (ЕЗПЯ), 66 (7,7%) — пухлини строми статевих органів (ПССТ), 71 (8,3%) герміногенні пухлини (ГЗПЯ),

89 (10,4%) — інші гістологічні типи пухлин яєчника (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл хворих за віком та морфологією пухлин

Вік	Гістотип пухлин									
	ЕЗПЯ		ПССТ		ГЗПЯ		Інші		Усього	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
< 19	0	—	7	10,6	2	2,8	0	0,0	9	1,1
20–29	3	0,5	5	7,6	6	8,5	0	0,0	14	1,6
30–39	31	4,9	8	12,1	21	29,9	2	2,2	62	7,2
40–49	98	15,5	14	21,2	29	40,8	30	33,7	172	20,1
50–59	269	42,6	20	30,3	13	18,3	4	4,5	306	35,7
60–69	198	31,4	9	13,6	0	0,0	43	48,3	250	29,2
> 70	23	3,6	3	4,5	0	0,0	17	19,3	43	5,1
Усього	631	100,0	66	100,0	71	100,0	89	100,0	857	100,0

Як видно з даних табл. 1, 63% хворих були найбільш працездатного віку (30–60 років), з них 27% — репродуктивного. Вік переважної більшості пацієнок із ЕЗПЯ (58,1%) становив 40–60 років. У 576 (67,2%) діагностували асцит, плеврит — у 215 (25,1%) пацієнок (158 — односторонній і 57 — двосторонній), метастази у печінці або в селезінці — у 75 (8,7%) і 16 (1,9%) хворих відповідно. У 41 (4,8%) пацієнтки виявлено ураження пупкового кільця. У 251 (29,8%) хворої відзначали поєднання кількох ознак, що визначають IV стадію захворювання: ураження діафрагми, селезінки, печінки, проростання пухлиною передньої черевної стінки, метастази в легенях та інших органах.

У переважної більшості пацієнок (73,6%) виявлені епітеліальні ЗПЯ, з них гістотип пухлини у 82,9% — серозний, у 5,4% — муцинозний, у 7,3% — мезонефроїдний, 2,4% — змішаний та ін. Розподіл хворих залежно від одержуваних схем передопераційної хіміотерапії наведено у табл. 2. Більшість пацієнок як НАХТ одержували стандартні платиновмісні режими СР/САР — 552 (64,4%) хворих і СС — 146 (17,0%), платиноксановмісні режими ТР, ТС, ДР — 110 (12,8%), інші режими ХТ — 45 (5,7%) пацієнок.

Таблиця 2

Розподіл хворих залежно від схем передопераційної ХТ

Схеми ХТ		Кількість хворих	
		абс. число	%
Платиновмісні схеми:			
СР/САР	Цисплатин 100 мг/м ² , циклофосфамід 600 мг/м ² , або цисплатин 100 мг/м ² , циклофосфамід 600 мг/м ² , доксорубіцин 40 мг/м ²	552	64,4
СС	Карбоплатин АУС-6, циклофосфамід 600 мг/м ²	146	17,0
Усього		698	81,4
Платиноксановмісні схеми:			
ТР	Паклітаксел 175 мг/м ² , цисплатин 100 мг/м ²	55	6,4
ТС	Паклітаксел 175 мг/м ² , карбоплатин АУС-5-6,	34	3,4
ДР	Доцетаксел 75 мг/м ² , цисплатин 100 мг/м ²	21	2,5
Усього		110	12,8
ВЕР	Цисплатин 20 мг/м ² та етопозид 100 мг/м ² в/в 1–5 дні, повтор циклу через 3 тиж, 4 цикли, блеоцин 30 мг в/в 1, 8, 15 дні кожні 3 тиж.	12	1,4
Інші схеми	Гемцитабін, топотекан, оксаліплатин, доксорубіцин	37	4,3
Усього		857	100

З метою підвищення ефективності НАХТ розроблено спосіб лікування хворих на розповсюджені

ЗПЯ шляхом передопераційного (неоад'ювантного) післяопераційного (ад'ювантного) комбінованого (внутрішньовенного (в/в) та одночасно — ендоабдомінального (е/а)) введення цитостатиків, що дає можливість досягти значно вищої концентрації (у 10 разів) цитостатиків на поверхні та в судинній мережі первинної пухлини, її метастазів, редукції пухлини із зниженням системного токсичного ефекту (zareєстрований у Державному реєстрі патентів України).

Пацієнтам цієї групи проводили парацентез і евакуували асцитичну рідину із черевної порожнини. Через троакар або голку діаметром 3–4 мм у черевну порожнину імплантували підключичний катер (мікроіригатор) для проведення е/а хіміотерапії. Після цитологічного дослідження асцитичної рідини і встановлення діагнозу в черевну порожнину через імплантований катетер вводили 100 мг/м² цисплатину і одночасно в/в — 800 мг/м² циклофосфаміду 2 циклами з інтервалом 3 тиж.

Через 14 днів після закінчення ХТ виконували хірургічне втручання в обсязі пангістеректомії з пухлинами яєчника, оментектомії. У черевну порожнину імплантували мікроіригатор для проведення е/а ХТ.

Через 7 днів після операції 2 циклами з інтервалом 3 тиж у черевну порожнину через імплантований мікроіригатор вводили 100 мг/м² цисплатину та одночасно в/в 800 мг/м² циклофосфаміду.

Після проведення 2 циклів комбінованої ад'ювантної ХТ видаляли мікроіригатор; хіміопрепарати (цисплатин — 100 мг/м², циклофосфамід — 800 мг/м²) вводили в/в 4 циклами з інтервалом 3 тиж.

На прикладі серозної сосочкової цистаденокарциноми яєчника вивчено лікувальний патоморфоз ЗПЯ після НАХТ.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У 63,4% пацієнтів із задавненими ЗПЯ відзначений позитивний ефект проведення НАХТ: зменшення асциту, повне його зникнення відзначено у 89,8% випадків, зменшився обсяг пухлинних осередків, вимірюваних при ультразвуковому дослідженні, покращився суб'єктивний статус і якість життя хворих.

Більш ефективна НАХТ була у хворих на ПССТ та ГЗПЯ — 72,7% та 71,8% відповідно. У пацієнтів з ЕЗПЯ ефективність НАХТ дещо нижча — 61,6% випадків, більш ефективну передопераційну ХТ відзначали при серозному гістотипі ЕЗПЯ — 66,2%, мало-ефективну при муцинозному гістотипі — 38,2% та мезонефроїдному — 32,6%.

При неефективній НАХТ відзначали симптоми накопичення асциту, збільшення розмірів пухлин, компресії кишечника, астенізації та інтоксикації. Більш ефективна НАХТ у пацієнок з захворюванням III стадії — у 67,2% випадків, менш ефективна з IV стадією — 44,6%.

Зменшення СА-125 від 57 до 81% від первинних показників після НАХТ віддзеркалює високу ефективність лікування, що підтверджено зниженням маркера на 68% і більше від початкової величини у 58,4% хворих. На 75% маркер знизився у 24,9% пацієнток. Зниження маркера < 50% у процесі неoad'ювантної хіміотерапії, що є несприятливим чинником прогнозу перебігу захворювання, відзначено у 13,3% хворих. Безперечним успіхом проведеного лікування є значне зниження середнього рівня пухлинного маркера СА-125, що перед операцією становив $231,9 \pm 7,9$ од./мл, що майже в 2 рази нижче, ніж у групі без НАХТ.

Усім 857 хворим після НАХТ проводили проміжні циторедуктивні операції.

Основним чинником, що впливає на результати лікування і виживаність хворих, є розмір резидуальної пухлини, тому для вивчення прогностичної значущості цього показника всі 857 пацієнток з II–IV стадією залежно від типу виконаної операції розподілені на 4 групи, що наведено в табл. 3.

Таблиця 3
Типи проміжних циторедуктивних операцій (ПрЦРО), виконаних у хворих на ЗПЯ

Тип ПрЦРО	Кількість хворих	
	абс. число	%
Стандартні	475	55,4
Комбіновані	255	29,8
Розширені	73	8,5
Інші (частіше паліативні)	54	6,3
Усього	857	100,0

Під час хірургічного втручання виявлене наступне розповсюдження пухлинного процесу у хворих: метастази: по очеревині — 528 (61,6%); у великому сальнику — 571 (66,6%); у печінці — 41 (4,8%); селезінці — 27 (3,2%); у лімфатичних вузлах — 129 (15,1%); плевриті — 12 (1,4%); асциті — 26 (3,0%).

Стандартні операції, що включали пангістеректомію та резекцію сальника або оментектомію, виконані у більшості хворих (55,4%) на розповсюджені форми ЗПЯ.

До цієї групи увійшли 475 пацієнток віком від 11 до 80 років. Середній вік становив $50,7 \pm 2,5$ року. Розподіл за стадіями у даній групі наступний: III стадія ЗПЯ діагностована у 86,9% пацієнток, а IV — у 13,1%.

Стандартний обсяг включав чотири варіанти хірургічних втручань (табл. 4).

Таблиця 4
Стандартні операції, що проводили хворим на ЗПЯ після НАХТ

Тип операції	Кількість хворих	
	абс. число	%
Суправагінальна ампутація матки з придатками та резекція сальника	17	3,6
Суправагінальна ампутація матки з придатками та оментектомія	28	5,9
Екстирпація матки з придатками та резекція великого сальника	174	36,6
Екстирпація матки з придатками та оментектомія	256	53,9
Усього	475	100

Проведено аналіз радикальності виконаних операцій. Встановлено, що оптимальна циторедуктив-

на операція (макроскопічно залишкову пухлину не виявляли) виконана у 91 (19,2%) хворого; субоптимальна циторедуктивна операція (макроскопічно залишкова пухлина < 1 см) — у 299 (62,9%) пацієнтів; неоптимальна циторедуктивна операція (макроскопічно залишкова пухлина > 1 см) — 85 (17,9%).

Найбільша кількість оптимальних, стандартних операцій виконана в обсязі пангістеректомії та оментектомії 57 (62,6%) хворих. При виконанні суправагінальної ампутації матки з придатками з резекцією великого сальника оптимально прооперовано тільки 5 (5,5%) пацієнтів. Максимального обсягу циторедукції досягнуто при видаленні великого сальника (табл. 5).

Таблиця 5
Ступінь циторедукції у хворих на ЗПЯ після НАХТ та стандартного обсягу проміжних циторедуктивних операцій

Тип операції	Кількість хворих							
	абс. кількість	%	Оптимальна		Субоптимальна		Неоптимальна	
			абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Суправагінальна ампутація матки з придатками та резекція сальника	17	3,6	1	1,1	8	2,7	8	9,4
Суправагінальна ампутація матки з придатками та оментектомія	28	5,9	4	4,4	17	5,7	7	8,2
Пангістеректомія та резекція сальника	174	36,6	29	31,9	107	35,8	38	44,8
Пангістеректомія та оментектомія	256	53,9	57	62,6	167	55,8	32	37,6
			91	100,0	299	100,0	85	100,0
Усі операції	475	100,0	91	19,2	299	62,9	85	17,9

Комбіновані операції виконані у 255 хворих віком від 29 до 79 років. Середній вік становив $51,2 \pm 8,5$ року. Розподіл за стадіями у групі комбінованих операцій наступний: III стадію ЗПЯ встановлено у 206 (80,8%) пацієнток, а IV — 49 (9,2%). Характеристика обсягів проміжних циторедуктивних комбінованих операцій, крім пангістеректомії та оментектомії, наведена у табл. 6.

Таблиця 6
Обсяг комбінованих проміжних циторедуктивних операцій у хворих на ЗПЯ після НАХТ

Обсяг проміжних циторедуктивних операцій, крім пангістеректомії та оментектомії	Кількість хворих	
	абс. число	%
Часткова тазова перитонектомія	79	31,0
Видалення імплантативних метастазів на очеревині	41	16,1
Екстирпація кукси шийки матки з придатками та частковою тазовою перитонектомією	14	5,5
Апендектомія	18	7,1
Спленектомія	14	5,5
Резекція тонкої кишки	32	12,5
Правостороння геміколектомія	23	9,0
Лівостороння геміколектомія	21	8,2
Операція Гартмана	24	9,4
Резекція ректосигмоїдного відділу товстої кишки	37	14,9
Атипові резекції печінки	23	9,0
Нефректомія	1	0,4
Резекція сечового міхура	24	9,4
Резекція передньої черевної стінки з пухлиною	27	10,4
Гастроентероанастомоз	3	1,2
Ілеотрансверзоанастомоз	11	4,3
Нефростомія	2	0,8
Формування трансверзостомі	9	3,5
Послданні комбіновані втручання	193	75,7

Показаннями для виконання комбінованих операцій є: наявність резектабельної пухлини на сусідніх органах і тканинах після виконання стандартного обсягу хірургічного втручання та залишкові пухлини, що впливають на нормальну функцію сусідніх органів, які неможливо видалити без резекції сусідніх органів після видалення основної маси первинної пухлини.

Обсяг комбінованого хірургічного втручання у групах варіював, крім пангістеректомії та видалення великого сальника, від апендектомії до правобічної чи лівобічної геміколектомії, причому часом у поєднанні з іншими хірургічними втручаннями, тому що при ревізії органів черевної порожнини у 80% хворих виявлено пухлинне ураження тонкої кишки — у 32 (12,5%); товстої — у 125 (49,3%); поєднане ураження — у 193 (75,7%) пацієнток.

У всіх випадках при ураженні тонкої кишки відзначали залучення клубової кишки, а при залученні товстої кишки переважно уражались ректосигмоїдний і попереково-ободовий відділи.

За результатами гістологічного дослідження у 97 (38,1%) пацієнток підтверджене залучення кишки у пухлинний процес. Це дозволило зробити висновки, що наявність макроскопічного залучення кишки у більшості випадків пов'язана з її метастатичним ураженням або проростанням, яке вимагало застосування відповідного хірургічного підходу. Апендектомію виконували у 18 (7,1%) хворих при наявності макроскопічного залучення червоподібного відростка у пухлинний процес. При дослідженні гістологічної будови пухлини встановлено, що метастазували або проростали у червоподібний відросток частіше мучинозні пухлини — 77,7% (14/18).

Залучення сечовивідних шляхів у пухлинний процес відзначали у 26 (10,2%) хворих. У 24 (9,4%) пацієнток встановили залучення сечового міхура у пухлинний конгломерат, а у 2 (0,8%) — сечовода. У такій клінічній ситуації виконували резекцію сечового міхура 24 (9,4%) хворим і нефростомію — 2 (0,8%).

Для аналізу радикальності оперативних втручань у даній групі використовували критерії, описані раніше, що дозволило одержати наступні результати (табл. 7).

Таблиця 7
Ступінь циторедукції після комбінованих проміжних циторедуктивних втручань

Тип операції	Кількість хворих		Кількість хворих					
	абс. число	%	Оптимальна		Субоптимальна		Неоптимальна	
			абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Тазова перитонектомія	81	31,7	37	14,4	35	13,7	9	3,6
Резекція печінки або спленектомія	37	14,5	19	7,5	11	4,3	7	2,7
Операції на кишечнику	106	41,6	49	19,1	36	14,1	21	8,3
Інші комбіновані хірургічні втручання	31	12,2	16	6,2	8	3,1	7	2,7
Усього	255	100,0	121	47,2	90	35,3	44	17,3

Оптимальні комбіновані хірургічні втручання виконані у 121 (47,6%) пацієнтки, в основному за ра-

хунок оментектомії — у 79 (31,0%), резекції ураженої кишки — у 105 (41,5%) та тазової перитонектомії — у 93 (36,5%), субоптимальні — у 90 (35,3%) та неоптимальні — у 44 (17,3%) хворих відповідно.

Використання розробленої методики тазової перитонектомії з ретроградною екстирпацією матки дозволяє зберегти цілісність ректосигмоїдного відділу товстого кишечника без зменшення принципу радикалізму у хворих на ЗПЯ, збільшити кількість оптимальних операцій у пацієнтів з розповсюдженими формами ЗПЯ.

За результатами дослідження у 70 (66,0%) випадках резекцію кишечника проведено з первинним анастомозуванням, з них у 5 (7,1%) — із застосуванням циркулярного степлера, у 36 (34,7%) — з формуванням стоми.

У 37 (14,5%) хворих комбіновані операції пов'язані з резекцією печінки та спленектомією.

Розширені операції операції виконані 73 хворим на ЗПЯ віком від 18 до 74 років. Середній вік становив $50,7 \pm 7,9$ року. Показаннями до виконання розширених операцій є наявність збільшених лімфовузлів (клубових або парааортальних) при відсутності залишкової пухлини у черевній порожнині після виконання стандартного обсягу або при виконанні хірургічного втручання, що супроводжувалось вродженням первинної пухлини у заочеревинний простір. Теоретичною передумовою для розширення обсягу операції є дані про лімфогенне метастазування ЗПЯ. Так, частота ураження заочеревинних лімфовузлів у пацієнтів із ЗПЯ III–IV стадії за даними літератури становить 63–82%. Враховуючи шляхи лімфогенного метастазування при ЗПЯ, виконували різні хірургічні втручання у поєднанні з пангістеректомією та оментектомією — від резекції збільшених клубових лімфовузлів до клубово-парааортальної лімфаденектомії. Характеристика варіантів розширених проміжних циторедуктивних хірургічних втручань наведена у табл. 8.

Таблиця 8
Типи лімфаденектомій, що виконували хворим на ЗПЯ після НАХТ

Тип лімфаденектомії	Кількість хворих							
	абс. число	%	Оптимальна		Субоптимальна		Неоптимальна	
			абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Тазова	40	54,8	29	39,8	8	11,0	3	4,1
Парааортальна	4	5,4	2	2,7	2	2,7	—	0,0
Пахова	29	39,8	16	21,9	10	13,7	3	4,1
Усього	73	100,0	47	64,4	20	27,4	6	8,2

Найчастіше відзначали збільшення клубових та парааортальних лімфовузлів, тому виконання пангістеректомії, оментектомії, клубово-парааортальної лімфаденектомії сприяло проведенню умовно радикальних операцій більше ніж у 60% пацієнток із ЗПЯ.

Наші результати підтверджують дані інших дослідників, які для досягнення радикалізму хірургічних втручань при розповсюджених формах ЗПЯ на-

голошують на виконанні комбінованих та розширених операцій [9–10]. Розподіл хворих на ЗПЯ після проміжних циторедуктивних операцій залежно від ступені циторедукції наведено у табл. 9. Детальний аналіз результатів первинних ЦРО у пацієнок із ЗПЯ наведено раніше [11].

Таблиця 9
Розподіл хворих за ступенем циторедукції після ПрЦРО

Тип операції	Кількість хворих					
	Оптимальна		Субоптимальна		Неоптимальна	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Група хворих після первинних ЦРО						
Стандартні	30	9,9	211	69,6	62	20,5
Комбіновані	52	41,3	44	34,9	30	23,8
Розширені	16	59,3	7	25,9	4	14,8
Інші	3	5,0	11	18,3	46	76,7
Група хворих після проміжних ЦРО						
Стандартні	91	19,2	299	62,9	85	17,9
Комбіновані	121	47,6	90	35,3	44	17,5
Розширені	47	64,3	20	27,4	6	8,2
Інші	3	5,5	8	14,8	43	79,6

Загальний ефект неoad'ювантної ХТ становив 71,6%. Ефективність платиновмісних схем становила 68,5%, платинотаксановмісних — 81,8%, а інших схем — 70,5%. Використання таксанів у передопераційній ХТ пов'язано перш за все з більш важкими хворими у цій групі, тому що часто неoad'ювантну ХТ таксанами починали тільки при найпоширеніших процесах, тоді як СР/САР уже увійшли до стандартів первинного лікування. Включення таксанів у схеми неoad'ювантної ХТ підвищує ефективність хірургічного втручання у 13,3% порівняно тільки з платиновмісними схемами ($p < 0,05$). Схеми НАХТ, після яких виконані оптимальні проміжні циторедуктивні втручання, наведені у табл. 10.

Таблиця 10
Схеми НАХТ, після яких виконані оптимальні проміжні циторедуктивні втручання

Схема НАХТ	Кількість хворих після оптимальних ПрЦРО	
	абс. число	%
Платиновмісні	92	35,5
Платинотаксановмісні	119	45,9
Інші схеми	51	18,6
Усього хворих	262	100,0

При аналізі даних групи хворих, що одержували НАХТ, яким виконано хірургічні втручання в оптимальному обсязі, 45,9% пацієнок одержали таксаноплатиновмісні схеми, 35,5% — платиновмісні та 18,6% — інші схеми НАХТ (різниця статистично достовірна $p < 0,05$).

Оскільки головним принципом визначення ефективності застосування методик неoad'ювантної ХТ при мікроскопічному дослідженні серозних ЕЗПЯ є наявність структурних незворотніх змін пухлини або наявність залишкового, структурно-збереженого пухлинного компонента, то для об'єктивізації результатів оцінки лікувального патоморфозу серозних ЕЗПЯ виконана морфологія останнього, оскільки визначення часткового вмісту резидуальної пухлинної паренхіми дозволяє більш точно визначити не тільки ступінь безпосереднього антибластомного впливу на пухлину, а і прогнозувати подальший пе-

ребіг захворювання. Морфометрична оцінка ефективності неoad'ювантної ХТ проведена у 147 хворих на серозні ЕЗПЯ (табл. 11).

Таблиця 11
Морфометричні показники залежно від методики НАХТ у хворих на серозні епітеліальні пухлини

Методика неoad'ювантної ХТ	Кількість хворих	Дольовий вміст резидуальної пухлинної паренхіми
в/в	41	38,8 ± 7,7
е/а	47	27,1 ± 6,9
Комбінована:		
платиновмісна ХТ (n = 38)	59	19,1 ± 6,4
платинотаксановмісна ХТ (n = 21)		15,2 ± 6,4
Контроль	35	46,5 ± 6,7

Виходячи з отриманих результатів морфометричної оцінки лікувального патоморфозу серозних ЕЗПЯ очевидно, що в/в застосування ХТ не має статистично вірогідного впливу на серозні пухлини і простежується тільки тенденція до зниження у них вмісту резидуальної паренхіми, що залишилась після неoad'ювантного лікування ($p > 0,05$). Проте е/а ХТ із застосуванням аналогічних хіміопрепаратів приводить до вірогідного зниження вмісту пухлинної паренхіми в серозних ЕЗПЯ при порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$), а при застосуванні комбінованої методики і з групою, де проводили в/в ХТ ($p < 0,05$).

Підсумовуючи результати проведеного морфологічного дослідження серозних ЕЗПЯ при неoad'ювантному впливі ХТ, слід очікувати зменшення післяопераційної частоти метастазування внаслідок суттєвої втрати пухлинної паренхіми на етапі передопераційного протипухлинного лікування. Ступінь лікувального патоморфозу залежно від методики НАХТ наведено в табл. 12.

Таблиця 12
Лікувальний патоморфоз ЗПЯ залежно від методики проведення НАХТ

Ступінь лікувального патоморфозу	Кількість досліджених пухлин									
	НАХТ в/в ХТ		НАХТ е/а		НАХТ комб		Усього			
	абс. число	%	абс. число	%	Платиновмісна		Платинотаксановмісна			
					абс. число	%	абс. число	%		
Слабкий	22	53,7	19	40,4	9	26,5	4	19,1	54	37,7
Помірний	14	34,1	19	40,4	14	41,2	9	42,8	56	39,2
Виразений	5	12,2	7	14,9	10	29,4	7	33,3	29	20,3
Пухлина не визначається	—	0,0	2	4,3	1	2,9	1	4,8	4	2,8
Усього	41	100,0	47	100,0	38	100,0	21	100,0	143	100,0

Так, у хворих досліджуваних груп у 62,3% випадків виявлено значний лікувальний патоморфоз, що свідчить про високу чутливість пухлин до НАХТ. Найвищі показники вираженого лікувального патоморфозу зафіксовано в групах, у яких проводили комбіновану НАХТ: 32,3% при платиновмісних схемах ХТ та 38,1% — при платинотаксановмісних схемах порівняно з в/в та е/а платиновмісними схемами (12,2% та 19,1% відповідно, $p < 0,05$).

Дані таблиці свідчать про статистично вірогідний ефект неoad'ювантної терапії хворих на сероз-

Показники безрецидивної виживаності хворих на ЗПЯ після НАХТ

Інтервал	Безрецидивна виживаність хворих на ЗПЯ	
	абс. число	%
Після первинних ЦРО		
Вихідні	516	100,0
12	319	61,8 ± 2,7
24	207	40,1 ± 3,2
36	113	21,9 ± 2,8
48	94	18,2 ± 2,6
60	61	11,8 ± 2,3
Після проміжних ЦРО		
Вихідні	857	100,0
12	667	78,0 ± 2,7
24	386	45,2 ± 3,2
36	227	26,6 ± 2,8
48	178	20,7 ± 2,6
60	124	14,5 ± 2,3

З одержаних результатів зрозуміло, що хворі з групи з НАХТ-терапією, не дивлячись на гірший прогноз, що був на початку лікування, після закінчення лікування і при відновленні пухлинного зростання мали сприятливі перспективи подальшого перебігу хвороби. При аналізі впливу різних чинників на виникнення рецидивів або прогресування у хворих з поширеними стадіями ЕЗПЯ встановлено, що на цей процес істотно впливає характер циторедуктивної операції, ступінь лікарського патоморфозу, ефективність первинного лікування, рівень СА-125 після закінчення лікування.

При аналізі загальної 5-річної виживаності встановлено, що для всіх хворих після НАХТ вона становить 17,1%. Виявлений значний діапазон віддалених показників лікування хворих цієї групи залежно від стадії захворювання, гістотипу пухлини, радикальності виконаних проміжних циторедуктивних хірургічних втручань. Так, 5-річна виживаність хворих на ІІВ стадію захворювання становила 57,2% (медіана виживаності — 54,7 міс), на ІІІ стадію — 31,5% (медіана виживаності — 25,6 міс), на ІV стадії — всього 17,6% (медіана виживаності — 17,3 міс) ($p < 0,05$).

Значно відрізнялись показники виживаності хворих залежно від обсягу виконаних проміжних циторедуктивних хірургічних втручань: медіана виживаності хворих після стандартних операцій становила 18,7 міс, комбінованих — 23,7 міс, розширених — 27,1 міс, тоді як після паліативних хірургічних втручань — тільки 9,6 міс ($p < 0,05$).

Значно відрізнялись показники 5-річної виживаності і від розмірів залишкової пухлини після проміжних ЦРО. Так, у хворих на ЗПЯ після НАХТ та за відсутності макроскопічних ознак резидуальної пухлини загальна 5-річна виживаність становила 36,9%, тоді як при мінімальній залишковій пухлині (< 1 см) — 17,1%, а при значній залишковій пухлині (> 1 см) — тільки 10,2% ($p < 0,05$) (табл. 15). Ці дані дають позитивну відповідь на головне питання, що дійсно агресивна хірургічна операція покращує виживаність хворих на ЗПЯ після проміжних комбінованих циторедуктивних втручань.

ні епітеліальні ЗПЯ при комбінованому введенні цитостатиків. Проведення передопераційної неoad'ювантної комбінованої ХТ значно зменшувало темпи накопичення асцити і плевриту, збільшувало резектабельність пухлини за рахунок її редукції, дозволяло частіше виконати оптимальні хірургічні втручання у хворих на ЕЗПЯ.

Досягнення вищих концентрацій цитостатиків у пухлині при сполученні в/в та е/а введень препаратів сприяли підвищенню абластичності хірургічного втручання. За ступенем елімінації пухлинних осередків визначали індивідуальну чутливість пухлини до цитостатиків.

Післяопераційне ад'ювантне комбіноване введення хіміопрепаратів дозволяє досягти їх високих концентрацій у черевній порожнині, що деструктивно впливає на мікроскопічні залишки осередків пухлини на серозних покритвах органів черевної порожнини.

Аналіз показників виживаності залежно від методики НАХТ переконливо свідчить про переваги комбінованої: зокрема 3-річна виживаність хворих на розповсюджені форми ЗПЯ після НАХТ та ПрЦРО — 41,2% порівняно з контрольною групою — 10,2% ($p < 0,05$), НАХТ в/в — 15,2 ($p < 0,05$), НАХТ е/а — 26,7% ($p > 0,05$).

Показники 3-річної безрецидивної виживаності хворих на серозні ЕЗПЯ при використанні комбінованої передопераційної терапії (табл. 13) у 2 рази вищі показників контрольної групи і значно кращі показників в інших групах.

Таблиця 13

Показники безрецидивної виживаності хворих на серозні ЕЗПЯ залежно від методики НАХТ

Показник виживаності (міс)	Контрольна група (без НАХТ)	НАХТ в/в	НАХТ е/а	НАХТ комбінована
12	42,1 ± 3,6	50,7 ± 3,4	68,3 ± 3,7	80,1 ± 3,4
24	30,5 ± 5,7	42,5 ± 4,7	57,8 ± 4,5	67,5 ± 5,7
36	10,2 ± 5,4	15,2 ± 5,4	26,7 ± 5,6	41,2 ± 5,4

На ефективність терапії істотно впливають такі чинники, як кількість оптимальних і субоптимальних циторедуктивних операцій і ступінь лікарського патоморфозу пухлини, яка може передбачити ефект первинного лікування. Так, при вираженому лікарського патоморфозі досягнута 36,7% 3-річна виживаність хворих на розповсюджені форми ЗПЯ, то при помірному ступені — 17,2%, а при слабкому — лише 12,2%.

Об'єктивнішим показником, здатним оцінити роль неoad'ювантної терапії у комбінованому лікуванні хворих на дисеміновані форми ЗПЯ, є не загальна, а безрецидивна виживаність, оскільки на загальну виживаність мають безпосередній вплив разом з іншими прогностичними чинниками і цитостатики, що використовують у 2-й і 3-й лінії терапії. Безрецидивна виживаність хворих на ЗПЯ після проміжних циторедуктивних операцій на 1-й рік після закінчення спеціального лікування становила 78%, на 2-й — 45,2%, на 3-й — 26,6%, на 4-й — 20,7%, на 5-й — 14,5%, медіана виживаності — 31,9 міс (табл. 14).

Таблиця 15

Показники загальної 5-річної виживаності хворих на ЗПЯ залежно від ступеня проміжної циторедукції

Інтервал	Загальна 5-річна виживаність хворих					
	Оптимальна		Субоптимальна		Неоптимальна	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Вихідні	361	0,0	696		316	0,0
12	273	75,6 ± 6,7	477	69,7 ± 3,0	201	63,6 ± 6,4
24	55	63,2 ± 7,6	294	43,0 ± 3,2	109	34,7 ± 6,7
36	219	48,0 ± 7,9	216	31,6 ± 3,1	67	20,4 ± 5,7
48	141	40,5 ± 7,8	162	23,7 ± 2,8	45	14,3 ± 4,9
60	127	36,9 ± 7,6	117	17,1 ± 2,5	32	10,2 ± 4,3

На основі проведеного аналізу константують невелику кількість параортальних лімфаденектомій, виконаних хворим на ЗПЯ. Це пов'язано з технічними проблемами виконання цього втручання та великою кількістю інтраопераційних та післяопераційних ускладнень при його проведенні. Але результати після розширених операцій вселяють надію, що в майбутньому розширення показань до проведення регіонарної лімфаденектомії, опанування ретельною хірургічною технікою та досвідом виконання цих складних втручань принесе користь у лікуванні хворих на ЗПЯ, особливо в молодшій віковій групі.

Найбільш сприятливий перебіг має захворювання у хворих після НАХТ на герміногенні пухлини: загальна 5-річна виживаність хворих становила 53,7%, з них II стадії — 57,9%, III — 46,7%, IV — 24,6%.

ВИСНОВКИ

Загальний ефект НАХТ становив 71,6%, при використанні платиновмісних схем — 68,5%, платино-таксановмісних — 81,8%, інших схем — 70,5%. Після проведення НАХТ проміжні циторедуктивні операції виконували в оптимальному обсязі 45,9% хворим, які одержали таксаноплатиновмісні схеми, 35,5% — платиновмісні та 18,6% — інші схеми НАХТ (різниця статистично достовірна $p < 0,05$). Включення таксанів у схеми НАХТ підвищує ефективність хірургічного втручання порівняно тільки з платиновмісними схемами на 13,3% ($p < 0,05$).

Кращі показники значного лікувального патоморфозу серозних ЕЗПЯ зафіксовані у групах, у яких проводили комбіновану НАХТ: 32,3% при платиновмісних схемах ХТ та 38,1% — при платиноксановмісних схемах порівняно з в/в та е/а платиновмісними схемами — 12,2 та 19,1% відповідно ($p < 0,05$).

Суттєво відрізняються показники виживаності хворих залежно від обсягу виконаних проміжних циторедуктивних хірургічних втручань: медіана виживаності хворих після стандартних операцій складає 18,7 міс, комбінованих — 23,7 міс, розширених — 27,1 міс, після паліативних хірургічних втручань тільки — 9,6 міс ($p < 0,05$).

У хворих на ЗПЯ після проведеної НАХТ за відсутності макроскопічних ознак резидуальної пухлини в результаті проміжної циторедуктивної операції загальна

5-річна виживаність становила 36,9%, при мінімальній залишковій пухлині (< 1 см) — 17,1%, а при значній залишковій пухлині (> 1 см) тільки 10,2% ($p < 0,05$).

Проведення НАХТ дозволяє покращити не тільки суб'єктивний статус хворих, але значно підвищує резектабельність пухлин, збільшує частоту виконання оптимальних циторедуктивних операцій, покращує віддалені результати лікування хворих на ЗПЯ. Тобто, не зважаючи на несприятливий прогноз хворих на дисеміновані ЗПЯ, після проведення НАХТ виникають більш сприятливі перспективи подальшого перебігу хвороби.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бохман ЯВ. Руководство по онкогинекологии. СПб: Фолиант, 2002. 540 с.
2. Блюменберг АГ. Диссеминированные формы рака яичников (лечение и факторы прогноза). [Дис ... д-ра мед наук]. М: 2002. 270 с.
3. Гарин АМ, Горбунова ВА, Бычков МИ и др. Химиотерапия опухолевых заболеваний / Под ред НИ Переводчиковой / 2000. 225 с.
4. Жордания КИ. Совр онкол 2000; 2 (2): 51–2.
5. Новикова ЕГ, Корнеева ИА. Неoadьювантная химиотерапия в лечении распространенного рака яичников. Матер VII Рос онкол конфер Минск, 27 ноября 2003.
6. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. J Clin Oncol 2002; 20: 1248–59.
7. Chambers SK. Systematic lymphadenectomy in advanced epithelial ovarian cancer: two decades of uncertainty resolved. J Natl Cancer Inst 2005; 97: 548–9.
8. Crawford CS, Vasey PA, Paul J, et al. Does aggressive surgery only benefit patients with less advanced ovarian cancer? Results from an international comparison within the SCOTROC-1 trial. J Clin Oncol 2005; 23: 8802–11.
9. Gronlund B, Lundvall L, Christensen IJ, et al. Surgical cytoreduction in recurrent ovarian carcinoma in patients with complete response to paclitaxel-platinum. Eur J Surgical Oncology 2005; 31: 67–73.
10. Gungor M, Ortac F, Arvas M, et al. The role of secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. Gynecol Oncol 2005; 97: 74–9.
11. Свінціцький ВС. Результати превинних циторедуктивних операцій у хворих на злоякісні пухлини яєчника. Онкологія 2007; 9 (2): 133–8.

EFFECT OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY ON THE OUTCOME OF SURGERY IN PATIENTS WITH OVARIAN MALIGNANCIES TUMORS

V.S. Svintytsky

Summary. The article presents the analysis of complex treatment of 857 patients with advanced ovarian malignancies tumours (OMT) who received neoadjuvant therapy on first stage of the treatment. Neoadjuvant chemotherapy allows improving resectability of tumors and increases frequency of cytoreductions, improves objective status and life quality of patients with OMT. The analysis of overall 5-year survival of patients with OMT was found to be 17.1%. Residual tumor size after intermediate cytoreductive operation is the most significant predictive factor affecting survival of patients with advanced OMT.

Key Words: ovarian malignancies tumours, neoadjuvant chemotherapy, intermediate cytoreductive operation, optimum cytoreductive operation.