

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3-48-56

Цитирование: Саевец В.В., Таратонов А.В., Привалов А.В., Важенин А.В., Ульрих Е.А. Современные подходы к лечению распространенных форм рака яичников с применением гипертермической химиоперфузии под контролем ПЭТ-КТ. Собственный опыт. Злокачественные опухоли. 2019;9 (3):48-56.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ РАКА ЯИЧНИКОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ХИМИОПЕРФУЗИИ ПОД КОНТРОЛЕМ ПЭТ-КТ. СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

В.В. Саевец¹, А.В. Таратонов¹, А.В. Привалов¹, А.В. Важенин¹, Е.А. Ульрих^{2,3}

1. ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия

2. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

3. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

Резюме:

Актуальность. Злокачественные опухоли яичников занимают 8 место в структуре заболеваемости и 6 место по смертности среди онкологических заболеваний у женщин. Выживаемость больных раком яичников зависит от объема хирургического вмешательства и величины остаточной опухоли. В настоящее время при лечении злокачественных опухолей яичников принята «агрессивная» хирургическая тактика, направленная на удаление всех макроскопически определяемых опухолевых очагов с последующей региональной химиотерапией. Однако результаты лечения остаются неудовлетворительными, что диктует необходимость поиска новых, альтернативных методов лечения. Одним из таких методов является внедрение в клиническую практику внутрибрюшной гипертермической химиотерапии.

Цель исследования. Оценить эффективность гипертермической химиоперфузии в комплексном лечении больных распространенными формами рака яичников после интервальных оптимальных хирургических вмешательств.

Материалы и методы. За период с января 2014 по февраль 2019 гг. проведено ретроспективное одноцентровое нерандомизированное исследование на базе ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины». Материалом для исследования послужили результаты лечения и наблюдения 61 пациентки с местнораспространенным раком яичников IIIA-C стадии. Распространенность опухолевого процесса оценивалась согласно классификации FIGO и TNM (2009 г.). Перед началом лечения всем пациенткам проводилось обследование, включающее ПЭТ-КТ, определение BRCA мутации. На первом этапе всем больным проведено 3 цикла неoadъювантной химиотерапии (НАПХТ) по схеме: паклитаксел 175 мг/м², карбоплатин AUC 5–6 каждые 3 недели. На втором этапе была выполнена циторедуктивная операция, после чего все пациентки были разделены на 3 группы. Это был последовательный набор больных; в первую группу вошло 15 (24,6%) пациенток, которым проведена гипертермическая химиоперфузия (HIPEC) с препаратом паклитаксел 100 мг/м², во вторую — 20 (32,8%) больных с HIPEC препаратом цисплатин 100 мг/м², тогда как еще 26 пациенток (42,6%) оказались в группе контроля без проведения HIPEC. За конечную точку было взята выживаемость без прогрессирования как время от даты постановки диагноза до установления прогрессирования заболевания по данным объективных методов обследования.

Результаты исследования. Проанализированы результаты лечения после химиотерапии 1 линии с интервальным хирургическим лечением. Согласно критериям RESIST 1.1, в первой группе зарегистрирован полный ответ у 16 больных (45,7% случаев), частичный ответ у 12 (34,2%), стабилизация заболевания у 4 (11,4%), прогрессирование у 3 пациенток (8,5% случаев). Во второй группе полный ответ зафиксирован у 13 больных (50% случаев), частичный ответ — у 7 (26,9%), стабилизация — у 3 (11,5%) и прогрессирование также в 11,5% случаев.

Заключение. В настоящее время основным прогностическим фактором, влияющим на продолжительность жизни больных распространенными формами рака яичников, является выполнение полных циторедуктивных операций. Однако HIPEC с препаратом цисплатин, как дополнительная опция к «агрессивному» хирургическому лечению, позволяет обеспечить тенденцию к увеличению медианы продолжительности жизни больных.

Ключевые слова: рак яичников, гипертермическая химиоперфузия, комплексное лечение.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные опухоли яичников занимают 8 место в структуре заболеваемости и 6 место по смертности среди онкологических заболеваний у женщин. Ежегодно в мире диагностируется около 220 тыс. новых случаев рака яичников и около 150 тыс. летальных исходов от данного заболевания среди опухолей женской репродуктивной системы [9]. Известно, что на момент установления диагноза злокачественной опухоли яичников канцероматоз брюшины имеется у 65–70% больных, так как распространение опухоли происходит за счет интраперитонеальной диссеминации в пределах брюшной полости, которая преобладает над гематогенным и лимфогенным путями и характеризуется длительным отсутствием клинических проявлений болезни [8]. В связи с этим стандартным методом лечения является выполнение максимально возможного удаления опухоли — циторедуктивной операции в объеме экстирпации матки с придатками, удаления большого сальника, перитонэктомии и других вовлеченных в опухолевый процесс очагов с последующим проведением химиотерапии на основе препаратов платины. Исход операции зависит от объема остаточной опухоли, данный факт подтвержден большим количеством исследований. Так, в рандомизированном клиническом исследовании, представленном немецким ученым А. du Bois, полная циторедукция существенно увеличивает продолжительность жизни больной. Медиана продолжительности жизни пациенток после полной циторедукции составила 99,1 месяца по сравнению с 29,6 месяцами после субоптимальных и неоптимальных циторедуктивных операций [19]. Данный факт диктует необходимость выполнения обширных вмешательств без оставления клинически видимой опухоли [1,2,4]. Однако, с учетом распространенности опухолевого процесса, не всегда возможно выполнить оптимальную циторедукцию на первом этапе, в связи с чем стандартным подходом в данной ситуации является проведение 3 циклов химиотерапии по схеме паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин АUC 5–6, с последующей оптимальной интервальной циторедуктивной операцией и 3 циклами консолидирующей лекарственной терапии по прежней схеме. Проведение более 3 циклов НАПХТ нецелесообразно, так как, согласно данным некоторых авторов, каждый последующий цикл лечения сокращает выживаемость пациенток в среднем на 4,1 месяца [6]. Однако результаты стандартного лечения не всегда достаточно эффективны, что диктует необходимость поиска новых методов лечения. Одним из перспективных направлений в настоящее время является методика регионарного воздействия — гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия, Hyperthermic Intra Peritoneal Chemotherapy (HIPEC). При проведении внутрибрюшинной химиотерапии концентрация препаратов в брюшной полости и в плазме крови существенно различается из-за функционирования перитонеально-плазменного барьера, что обуславливает меньшую, в сравнении с системной химиотерапией, токсич-

ность, следовательно, позволяя дать большую дозу препарата с меньшими нежелательными явлениями, при этом сам факт повышения температуры до 42°C положительно влияет на эффективность проведения внутрибрюшинной химиотерапии благодаря увеличению глубины проникновения цитостатиков, модификации их фармакологических свойств и собственной противоопухолевой активности гипертермии [5]. На эффективность терапии также влияют время экспозиции, дозированное введение и способ доставки лекарственного препарата. Так, введение половины дозы митомицина С в первые 30 мин и по одной ее четверти на 30 и 60 мин, увеличивало накопление и цитотоксический эффект препарата [4]. Проведенная коллективом авторов из Санкт-Петербургского государственного университета имени Н.Н. Павлова серия экспериментов на биологических моделях показала, что концентрация цисплатина в брюшине растет с увеличением времени экспозиции препарата [5]. Существует две основные методики выполнения HIPEC — открытая и закрытая. В большинстве открытых методик используют расширение брюшной полости для увеличения объема перфузата и улучшения «омываемости» органов брюшной полости, что достигается различными методами. При этом открытый способ имеет свои недостатки, такие как потеря тепла через открытую лапаротомную рану, возможность утечки цитостатиков, риск для здоровья сотрудников, находящихся в операционной, и риск рецидива опухоли в месте соприкосновения расширителя с тканями. Перед закрытой перфузией брюшная полость после циторедукции зашивается, что предотвращает утечку цитостатика и потерю тепла в окружающую среду во время процедуры. Также эта техника дает возможность увеличить пенетрацию молекул лекарственного средства за счет увеличения внутрибрюшного давления. Приверженцы закрытого способа указывают на возможность равномерного распространения раствора в животе за счет внешнего массажа брюшной полости, изменения положения тела больного и увеличения объемной скорости перфузии [1,2,4,5,8].

Чаще всего при HIPEC используются препараты платины (цисплатин, оксалиплатин), митомицин С, доксорубицин. Эти препараты обладают эффектом синергии совместно с гипертермией. Наиболее изученным и часто применяемым препаратом для проведения внутрибрюшной химиотерапии является цисплатин, который эффективен как в условиях гипертермии, так и в условиях нормальных температур, и хорошо зарекомендовал себя в лечении канцероматоза при раке яичников, желудка и мезотелиомы брюшины. Оксалиплатин, в отличие от цисплатина и митомицина С, нестабилен в растворах хлорида натрия и поэтому используется преимущественно в растворах глюкозы, что может приводить к выраженной гипергликемии и электролитным расстройствам в процессе проведения внутрибрюшинной химиотерапии. Доксорубицин обладает большей молекулярной массой по сравнению с другими препаратами, что объясняет его пролонгированный эффект в тканях брюшины ввиду более медленного выведения, а при его внутри-

Собственные исследования

брюшном применении он не обладает кардиотоксичностью в отличие от внутривенного введения [4].

До сих пор нет единого протокола проведения HIPEC, разные клиники проводят эту процедуру, используя разные препараты, режимы дозирования и методики. Это несколько затрудняет внедрение HIPEC в более широкую клиническую практику и усложняет анализ небольших моноцентровых исследований [12].

Анализ исследований, посвященных HIPEC у пациенток с III A-C стадией эпителиального рака яичников, показал, что HIPEC имеет сопоставимую токсичность с таковой при сочетании оптимальной циторедуктивной операции и системной химиотерапии, однако дает выигрыш как по времени до прогрессирования, так и по медиане общей выживаемости [15,16].

Имеются данные о купировании асцита, ассоциированного с диссеминацией злокачественного новообразования по брюшине путем использования HIPEC, что делает эту методику интересной не только в плане попытки радикального лечения, но, возможно, и как варианта симптоматической терапии [1].

Таким образом, гипертермическая внутрибрюшная химиотерапия, как этап комплексного лечения, может проводиться в послеоперационном периоде после выполненной оптимальной циторедукции.

Цель исследования

Оценить эффективность гипертермической химиоперфузии в комплексном лечении больных распространенными формами рака яичников после интервальных оптимальных хирургических вмешательств.

Материалы и методы

С января 2014 года по февраль 2019 года нами проведено ретроспективное одноцентровое нерандомизированное исследование на базе ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины». Материалом для исследования послужили результаты наблюдений за 61 пациенткой с установленным диагнозом рака яичников IIIA-C стадии. Распространенность опухолевого процесса оценивалась согласно классификации FIGO и TNM (2009 г.). Перед началом лечения всем пациенткам проводилось обследование, включающее ПЭТ-КТ. На первом этапе все больные получили 3 цикла НАПХТ по схеме паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин АУС 5–6, 21-дневный цикл. Проведение 3 циклов НАПХТ было обусловлено распространенностью опухолевого процесса и невозможностью выполнить оптимальную циторедук-

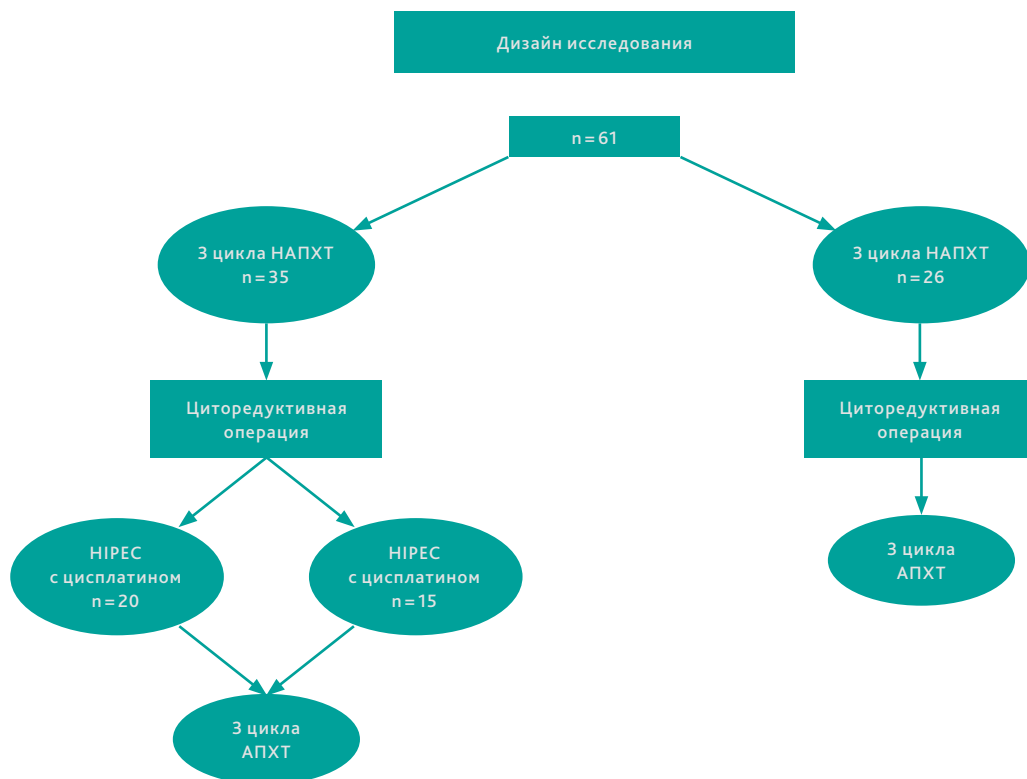


Рисунок 1. Общий дизайн исследования.

ХТ — химиотерапия;

HIPEC — гипертермическая химиоперфузия.

Таблица 1. Распределение по возрасту и стадиям

	Группа 1, n=35			Группа 2, n=26		
	29–35 лет	35–45 лет	45–65 лет	29–35 лет	35–45 лет	45–65 лет
IIIA стадия	4 (11,4%)	12 (34,2%)	10 (28,5%)	1 (3,8%)	11 (42%)	8 (30,7%)
IIIB стадия	0	1 (2,8%)	1 (2,8%)	0	1 (3,8%)	0
IIIC стадия	1 (2,8%)	4 (11,4%)	2 (5,7%)	0	3 (11,5%)	3 (11,5%)

тивную операцию на первом этапе. На втором этапе всем пациенткам произведена максимальная циторедукция, а на третьем — 3 цикла адъювантной ПХТ по прежней схеме. Все больные в общей сложности получили 6 циклов противоопухолевой лекарственной терапии с интервалом 21 день.

В зависимости от проведенного лечения все пациентки были разделены на 3 группы (рис. 1).

В первую группу включены 35 (57,4%) пациенток, которым проведена HIPEC с паклитаксолом 100 мг/м² или цисплатином 100 мг/м², в послеоперационном периоде стандартная лекарственная терапия проведена через 12–14 дней по схеме паклитаксел 175 мг/м² и карбоплатин AUC 5–6. Во второй группе оказались 26 (42,6%) пациенток в качестве группы контроля (без HIPEC), в данной группе адъювантная химиотерапия начата на 11–13 сутки после операции. Перфузия проводилась по закрытой методике на аппарате PerformerHT (Rand) с объемной скоростью 1000 мл в минуту в течение 60 минут по сформированному временному контуру раствором, состоящим из растворенного в 7000 мл изотонического (0,9%) раствора хлорида натрия химиопрепарата в условиях гипертермии при температуре 42° С.

Возраст пациенток варьировал от 29 до 65 лет, медиана возраста составила 41,2 лет. Соматический статус на момент лечения — ECOG 0–1. Распределение по возрасту и стадиям представлено в табл. 1.

Степень дифференцировки опухоли определялась после диагностической лапароскопии. Распределение по степени дифференцировки опухоли представлено в табл. 2.

Всем пациенткам на первом этапе проведено 3 цикла химиотерапии по схеме паклитаксел 175 мг/м² и карбоплатин AUC 5–6. Следующим этапом выполнялось хирургическое лечение.

В исследуемой группе с HIPEC у 25 больных из 35 (71,4%) при лапаротомии был диагностирован рак яичников IIIA стадии, и индекс перитонеального канцероматоза (PCI —

peritoneal cancer index) не превышал 10. Опухоль была ограничена пределами малого таза, а при микроскопическом исследовании выявлены перитонеальные метастазы за пределами малого таза. Этим пациентам было выполнено хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками и удаление большого сальника, у 5 больных выполнялась перитонеумэктомия малого таза.

У 9 из 35 (25,7%) больных, при лапаротомии установлена IIIC стадия процесса; размер перитонеальных метастазов составлял более 2 см в диаметре при выраженном канцероматозе париетальной и висцеральной брюшины; при этом операции выполнялись в оптимальном объеме. У этой категории больных распространенность процесса оказалась наиболее вариабельной при одной и той же стадии. Таким образом, объем операции варьировал от стандартной экстирпации матки с придатками и удаления большого сальника до обширных по своему объему и травматичности операций (расширенных при поражении забрюшинных лимфатических узлов и комбинированных операций при инвазии опухолей в соседние или отдаленные органы и структуры в пределах брюшной полости: удаление метастазов в Дугласовом пространстве с формированием противоестественного ануса, холецистэктомия, аппендэктомия, удаление метастазов с серозной оболочки прямой кишки, операция Гартмана), а PCI колебался от 18 до 30. Всем этим больным выполнялась частичная или полная перитонеумэктомия.

У двух больных злокачественный процесс представлял собой опухолевый конгломерат с инфильтративным ростом, при котором удалось выполнить только неоптимальную циторедукцию, поскольку инфильтративный рост по брюшине захватывал практически все зоны, большой и малый сальник, толстый и тонкий кишечник (PCI — 100).

Полноту циторедукции оценивали интраоперационно, в зависимости от индекса перитонеального канцероматоза. В целях унификации и удобства применения разных величин оценки полноты циторедукций при РЯ, в дан-

Таблица 2. Распределение по степени дифференцировки опухоли

Степень дифференцировки опухоли	Группа 1, n=35	Группа 2, n=26
G1	19 (54,2%)	16 (61%)
G2	10 (28,5%)	8 (30,7%)
G3	6 (17,1%)	2 (7,6%)

Таблица 3. Объем циторедукции

Циторедукция	Группа 1, n=35	Группа 2, n=26
Оптимальная	25 (71,4%)	20 (76,9%)
Субоптимальная	8 (22,8%)	4 (15,3%)
Неоптимальная	2 (5,7%)	2 (7,6%)

Собственные исследования

ной работе был использован индекс СС (Completeness of Cytorreduction — полнота циторедукции).

Полная (оптимальная) циторедукция СС1 означает, что имеются остаточные опухолевые очаги размерами менее 2,5 мм, при субоптимальной СС2 циторедукции очаги имеют размеры 2,5 мм — 2,5 см, при неоптимальной СС3 — более 2,5 см, либо наличием сливных нерезектабельных опухолевых очагов в любой части брюшной полости и малого таза. Считается, что при СС1 размер опухолевых узлов не влияет на проникновение химиопрепарата при внутрибрюшной химиотерапии, поэтому при выполнении интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии циторедукцию в объеме СС1 расценивают как полную.

В исследуемой группе оптимальная циторедукция была достигнута у 25 пациенток, субоптимальная — у 8, и неоптимальная операция выполнена у 2 пациенток.

В группе контроля оптимальная циторедукция была достигнута у 20 пациенток, субоптимальная — у 4, неоптимальная операция выполнена у 2 пациенток. (см. табл. 3).

До начала лечения, а также после третьего и шестого циклов противоопухолевой лекарственной терапии пациенткам проводилось обследование, включающее КТ брюшной полости и забрюшинного пространства, КТ малого таза, грудной клетки или ПЭТ-КТ всего тела, осмотр онкогинеколога, контроль уровня маркера СА-125. После окончания специального лечения наблюдение проводилось с интервалом в три месяца в течение двух лет с данными УЗИ малого таза, брюшной полости, осмотра гинеколога, СА-125. При росте СА-125 выполнялось углубленное обследование, включающее КТ или ПЭТ — КТ.

У всех пациенток во время лечения токсических реакций III и IV степени не наблюдалось. Оценка производилась по шкале токсичности химиопрепаратов (NCI CTC).

Остальные побочные эффекты выявлялись нечасто, они приведены в табл. 4.

Большую часть нежелательных эффектов во всех группах больных составляли слабость I ст., анемия I ст., тошнота I ст. Статистически значимые различия побочных эффектов наблюдались во второй группе после проведения HIPEC с цисплатином — 25% против 7,6% в третьей группе и 0% в первой группе соответственно. Обращает на себя внима-

ние больший процент нефротоксичности в группе с HIPEC. Статистически значимых различий в развитии побочных эффектов, за исключением нефротоксичности, в группах не было, это объясняется использованием одинаковых схем химиотерапии и доз цитостатических средств. Вследствие токсических реакций, лечение прерывалось у пациенток на срок от 2 до 4 дней. После восстановления показателей крови и купирования токсических реакций до 1 степени лечение возобновлялось.

Специфическими осложнениями после проведения HIPEC был более длительный парез кишечника, нефротоксичность 1 степени.

Эффективность лечения оценивали по критериям RESIST 1.1 на основании данных КТ и по маркеру СА-125 согласно критерию Rustin. Эффективность проводимого лечения оценивалась через 3 месяца. Критерии оценки включали следующее:

- частичный ответ (Partial Response — PR) — уменьшение суммы диаметров очагов не менее чем на 30%;
- полный ответ (Complete Response — CR) — исчезновение всех очагов; любой из прежде увеличенных лимфатических узлов должен иметь короткую ось менее 10 мм;
- прогрессирование заболевания (Progressive Disease — PD) — увеличение размеров на 20% и более суммы диаметров основных очагов (> 5 мм); появление одного или нескольких новых очагов; безусловная прогрессия нецелевых очагов.
- стабилизация заболевания (Stable Disease — SD) — все остальное.

Результаты исследования

Проанализированы результаты лечения после 6 циклов ПХТ с интервальным хирургическим лечением. Согласно критериям RESIST 1.1, в первой группе зарегистрирован полный ответ у 16 больных (45,7%), частичный ответ у 12 (34,2%) и стабилизация заболевания у 4 больных (11,4%), прогрессирование — у 3 (8,5%) пациенток.

Во второй группе полный ответ составил 50% случаев, частичный ответ — 26,9%, стабилизация — 3 (11,5%), прогрессирование у 3 (11,5%) соответственно.

Таблица 4. Характеристика нежелательных реакций после проведения специального лечения (6 циклов ПХТ)

Нежелательные реакции	Группа 1, n = 35		Группа 3, n = 26	
	абс.	%	абс.	%
Гранулоцитопения I ст.	11	63,3	11	42
Гранулоцитопения II ст.	6	36,6	6	23
Тошнота I ст.	13	76,6	8	30,7
Нефротоксичность II ст.	7	25	2	7,6
Слабость I ст.	22	66,6	14	53,8
Анемия I ст.	10	46	5	19,2
Алоpecia II ст.	35	100	26	100

Таблица 5. Общая и безрецидивная выживаемости в зависимости от стадии

	Группа 1, n=35		Группа 2, n=26		P
	Общая выживаемость	Безрецидивная выживаемость	Общая выживаемость	Безрецидивная выживаемость	
IIIA/B стадия	46 мес.	27 мес.	32 мес.	24 мес.	0,03
IIIC стадия	30 мес.	19 мес.	29 мес.	20 мес.	0,21

Общая и безрецидивная выживаемости в зависимости от стадии представлено в табл. 5.

Медиана общей выживаемости в первой группе 46 месяцев, во второй — 32 мес.

Анализ общей выживаемости представлен на рис. 2.

Дискуссия

Медиана продолжительности жизни была выше в группе с препаратом цисплатин, что, вероятно, связано с противоопухолевым действием цитостатика, который хорошо растворяется в воде, имеет низкую молекулярную массу, хорошо проходит через перитонельный барьер, в результате чего превышает пиковую концентрацию в брюшной полости в 20 раз по сравнению со стандартным внутривенным введением. Препарат цисплатин быстро пенетрирует в кровеносное русло, достигая максимальной системной концентрации. В отличие от группы HIPEC с препаратом паклитаксел, где медиана выживаемости ниже, что, вероятно, связано с действием препарата паклитаксел, который имеет большую молекулярную массу — 853 дальтон, плохо растворяется в воде и практически не проходит через перитонеальный барьер, и, следовательно, оказывает минимальное системное действие. В связи с выше сказанным, вероятно, стоит отказаться от внутрибрюшного введения препарата паклитаксел и продолжить исследование HIPEC с препаратом цисплатин при условии первичной оптимальной циторедукции у больных с распространёнными формами рака яичников.

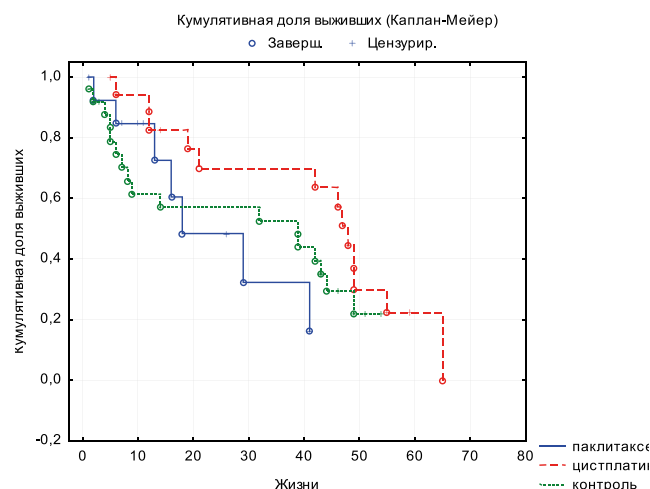


Рисунок 2. Общая выживаемость больных.

Заключение

В настоящее время основным прогностическим фактором, влияющим на продолжительность жизни больных распространенными формами рака яичников, является выполнение полных циторедуктивных операций. Однако HIPEC с препаратом цисплатин, как дополнительная опция к «агрессивному» хирургическому лечению, позволяет обеспечить тенденцию к увеличению медианы продолжительности жизни больных.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Валерия В. Саевец, к. м. н., врач-онколог отделения онкологии гинекологии ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия, e-mail: lalili2013@mail.ru

Алексей В. Таратонов, врач-онколог отделения онкологии гинекологии ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия, e-mail: lex7402@yandex.ru

Алексей В. Привалов, д. м. н., заместитель главного врача по инновационной работе, профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, Россия

Андрей В. Важенин, д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, академик РАН, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный врач ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия, e-mail: chelonco@mail.ru

Елена А. Ульрих, д. м. н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, врач высшей категории онкогинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-48-56

For citation: Saevets V. V., Taratonov A. V., Privalov A. V., Vazhenin A. V., Chernova L. F. Current approaches to the treatment of advanced ovarian cancer using PET / CT-guided hyperthermic chemoperfusion. A clinical experience. Malignant Tumours. 2019;9(3):48–56 (In Russ)

CURRENT APPROACHES TO THE TREATMENT OF ADVANCED OVARIAN CANCER USING PET / CT-GUIDED HYPERTHERMIC CHEMOPERFUSION. A CLINICAL EXPERIENCE

V. V. Saevets¹, A. V. Taratonov¹, A. V. Privalov¹, A. V. Vazhenin¹, E. A. Ulrikh^{2, 3}

1. Chelyabinsk Regional Clinical Centre of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

2. National Medical Research Centre of Oncology named after N. N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

3. North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Abstract:

Background. Ovarian malignancies constitute the 8th most common cancer in women with regard to morbidity and the 6th most common with regard to mortality. Survival of patients with ovarian cancer depends on the type of surgery and the size of the residual tumour. An «aggressive» surgical approach is currently adopted in the treatment of ovarian malignancies, which is aimed at removing all visible tumour lesions and subsequent regional chemotherapy. However, outcomes of treatment remain unsatisfactory, which indicates a need for a search for new, alternative treatment methods. Intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion is one of such methods being introduced into clinical practice.

Purpose. To evaluate the effectiveness of hyperthermic chemoperfusion in complex therapy regimens for patients with advanced ovarian cancer after optimal interval surgery.

Materials and methods. A retrospective, single-centre, non-randomized study was conducted at the State Budgetary Institution of Health Care Chelyabinsk Regional Clinical Centre of Oncology and Nuclear Medicine from January 2014 to February 2019. The study material included data from an observation of 61 patients diagnosed with ovarian cancer stage IIIA–C. Tumours were staged according to the FIGO / TNM classification (2009). Prior to initiation of therapy, all patients underwent an examination that included PET / CT and BRCA mutation testing. At the first stage, all subjects received 3 cycles of neoadjuvant combination chemotherapy (NACCT) according to the following regimen: paclitaxel 175 mg / m² and carboplatin AUC 5–6 every 3 weeks.

At the second stage, all patients had cytoreductive surgery and then were divided into 3 groups. Study enrollment was sequential: Group 1 consisted of 15 subjects (24.6%) who were treated with hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) with paclitaxel 100 mg / m², Group 2 included 20 patients (32.8%) receiving HIPEC with cisplatin 100 mg / m², and Group 3 was composed of 26 control patients (42.6%) who had no HIPEC. Progression-free survival, i. e., the time from the date of diagnosis to disease progression as established using objective methods, was used as the study endpoint.

Study results. Treatment outcomes after first-line chemotherapy with interval surgery were analyzed. According to the RESIST 1.1 criteria, in Group 1 16 patients (45.7%) had complete response, 12 subjects (34.2%) had partial response, 4 patients (11.4%) had disease stabilization, while disease progression was observed in 3 cases (8.5%). In Group 2, complete response, partial response, disease stabilization, and progression were observed in 13 (50%), 7 (26.9%), 3 (11.5%), and 3 (11.5%) cases, respectively.

Key words: ovarian cancer, hyperthermic chemoperfusion, complex treatment.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Valeriya V. Saevets, MD, PhD, Oncologist, Department of Gynaecological Oncology, Chelyabinsk Regional Clinical Centre of Oncology and Nuclear Medicine, Teaching Assistant, Department of Oncology, Radiation Diagnostics, and Radiation Therapy, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia, e-mail: lalili2013@mail.ru

Aleksey V. Taratunov, Oncologist, Department of Gynaecological Oncology, Chelyabinsk Regional Clinical Centre of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia, e-mail: lex7402@yandex.ru

Aleksey V. Privalov, MD, PhD, DSc, Deputy Physician-in-Chief for Innovation, Professor, Department of Oncology, Radiation Diagnostics, and Radiation Therapy, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia.

Andrey V. Vazhenin, MD, PhD, DSc, Prof., Honoured Doctor of the Russian Federation, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of Oncology, Radiation Diagnostics, and Radiation Therapy, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Physician-in-Chief, Chelyabinsk Regional Clinical Centre of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia, e-mail: chelonco@mail.ru

Elena A. Ulrikh, MD, PhD, DSc, Professor Department of Oncology North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Highest Category Physician, Department of Gynaecological Oncology, National Medical Research Centre of Oncology named after N. N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Гусейнов К. Д., Беляев А. М., Сенчик К. Ю., Максимов С. Я., Урманчеева А. Ф., Гафтон Г. И., Микая Н. А., Беляева О. А., Киреева Г. С., Городнова Т. В., Матвеева Н. С. Гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия в лечении рецидивов рака яичника. Вопросы онкологии. 2014; 60 (3): 343 – 347.
2. Захаренко А. А., Беляев М. А., Трушин А. А., Зайцев Д. А., Тен О. А., Натха А. С., Рыбальченко А. С., Купенская Т. В., Вовин К. Н., Багненко С. Ф. Сравнительный анализ эффективности различных методов регионарной внутрибрюшинной химиотерапии. Вопросы онкологии. 2018; (64): 266 – 271.
3. Захаренко А. А., Зайцев Д. А., Беляев М. А., Трушин А. А., Тен О. А., Вовин К. Н., Натха А. С., Рыбальченко В. А. Современная стратегия лечения больных с канцероматозом брюшины. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. 2017;24 (4): 7 – 12. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2017-24-4-7-12>
4. Захаренко А. А., Зайцев Д. А., Натха А. С., Беляев М. А., Трушин А. А., Тен О. А., Рыбальченко В. А. Внутрибрюшинная химиотерапия — современное видение проблемы. Вопросы онкологии. 2017; 63 (5): 707 – 712.
5. Захаренко А. А., Натха А. С., Трушин А. А., Беляев М. А., Тен О. А., Зайцев Д. А., Данилов И. Н., Вовин К. Н. Аэрозольная внутрибрюшинная химиотерапия — новый эффективный способ лечения канцероматоза брюшины. (Обзор литературы). Биомедицинский журнал. 2015; (16):834 – 849.
6. Роль циторедуктивных операций в лечении распространенного рака яичников (обзор литературы) [Текст] / Танделов Р. К., Сельчук В. Ю., Морхов К. Ю. // Современная онкология: Журнал кафедры онкологии РМА ПО для непрерывного последилового образования. — 2018. — т. 20, № 1. — С. 5 – 10
7. Каприн А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Петровой Г. В. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. — илл. — 250 с.
8. Каприн А. Д., Хомяков В. М., Рябов А. Б., Болотина Л. В., Иванов А. В., Уткина А. Б., Черемисов В. В., Колобаев И. В., Чайка А. В., Соболев Д. Д., Королева Л. А. Внутрибрюшинная аэрозольная химиотерапия под давлением (ВАХД) — инновационный метод лечения больных с перитонеальным канцероматозом. Исследования и практика в медицине. 2016;3 (2):22 – 30. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2016-3-2-3>
9. Кедрова А. Г., Леваков С. А., Красильников С. Э., Максименко Т. А., Вознесенский В. И., Герасимов А. В., Астахов Д. А., Косый В. В., Нечаева О. Е. Особенности современной внутрибрюшинной терапии у больных раком яичников. Опухоли женской репродуктивной системы. 2016;12 (1):85 – 93. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2016-12-1-85-93>
10. Степанов И. В., Падеров Ю. М., Афанасьев С. Г. Перитонеальный канцероматоз. Сибирский онкологический журнал. 2014; (5):45 – 53.
11. Тюляндина А. С., Буйденко В. Ю., Жордания К. И., Паниченко И. В., Кузнецов В. В., Стенина М. Б., Тюляндина С. А. Первый опыт использования внутрибрюшинной химиотерапии у больных распространенным раком яичников. Опухоли женской репродуктивной системы. 2011; (3):99 – 104. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2011-03-99-104>
12. Тюляндина А. С. Клинические и биологические основы выбора рациональной терапии распространенного рака яичников: Авторефер. дисс. канд. мед. наук. — Москва, 2018.
13. Chiva L. M., Gonzalez-Martin A., A critical appraisal of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of advanced and recurrent ovarian cancer. Gynecol. Oncol. 2015, 136 (1), 130 – 135 (Jan).

Собственные исследования

14. Girshally R., Demtrüder C., nurettinAlbayrak, n. et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) as a neoadjuvant therapy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy // World J. surg. oncol. 2016; 14 (1). 253. 1–9.
15. Jewel A., McMahon M., Khabele D. Heated Intraperitoneal Chemotherapy in the Management of Advanced Ovarian Cancer. 2018, 10 (9), 296; doi:10.3390/cancers10090296
16. Provencher D. M., Gallagher C. J., Parulekar W. R., Ledermann J. A., Armstrong D. K., Brundage M., Gourley C. OV21/PETROC: A randomized Gynecologic Cancer Intergroup phase II study of intraperitoneal versus intravenous chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer. Ann. Oncol. 2018, 29, 431–438.
17. Van Driel W. J., Koole S. N., Sonke G. S. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. N. Engl. J. Med. 2018, 378, 1363–1364.
18. du Bois A et al. AGO-OVAR 12: a randomized placebo -controlled gcig/engot -intergroup phase III trial of standard frontline chemotherapy ± nintedanib for advanced ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2013; 23 (Suppl. 8). № 2
19. du Bois, A. Standard first -line chemotherapy with or without nintedanib for advanced ovarian cancer (AGO-OVAR12): a randomised, double-blind, placebo controlled phase 3 trial / A. du Bois, G. Kristensen, I. Roy-Coquard et al. // Lancet Oncol. –2016. –17. –P. 78–89.