

ОНКОЛОГИЯ ONCOLOGY

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА HIPEC В ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЁННОГО КАНЦЕРОМАТОЗНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ (РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Радостев С.И.^{1,2},
Коломиец Л.А.³,
Шелехов А.В.¹,
Зубков Р.А.^{1,2},
Морилов Д.Д.^{1,2},
Медведников А.А.^{1,2,4}

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет»

Минздрава России (664003, г. Иркутск, Красного Восстания, 1, Россия)

² ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32, Россия)

³ Научно-исследовательский институт онкологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский центр РАН» (634009, г. Томск, Кооперативный пер., 5, Россия)

⁴ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Автор, ответственный за переписку:

Радостев Сергей Иванович,

e-mail: radosergey@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Высокая распространённость запущенных форм онкологических заболеваний в настоящий момент требует новых лечебных подходов. Только благодаря современным высокотехнологичным вмешательствам возможно улучшить результаты проводимого лечения.

Цель исследования. Изучить результаты лечения больных раком яичников с явлениями перитонеального канцероматоза с применением метода HIPEC (Hyperthermic IntraPeritoneal Chemotherapy).

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Иркутска. В исследовании приняли участие 88 пациентов. Пациенты были поделены на 2 группы: 1-я – первичная циторедуктивная операция (CRS, cytoreductive surgery) с методом HIPEC (41 пациент); 2-я – первичная циторедуктивная операция (47 пациентов). Важнейшим критерием был индекс перитонеального канцероматоза (PCI, peritoneal cancer index). При индексе $PCI \leq 14$ определяли формат циторедуктивного вмешательства – с HIPEC или без него.

Результаты. Анализ PCI показал различия величины в исследуемых группах (CRS – $10,17 \pm 0,952$; CRS + HIPEC – $12,93 \pm 0,744$; $p = 0,002$). Отмечается увеличение койко-дня у пациентов, перенёвших большие оперативные объёмы в сочетании с HIPEC ($21,8 \pm 0,9$ против $14,5 \pm 0,6$ дня в группе CRS; $p = 0,001$). Больше время операции приходилось на группу с HIPEC ($394,88 \pm 19,935$ мин против $172,98 \pm 11,514$ мин в группе CRS; $p = 0,001$). Отмечается прирост общего процента послеоперационных осложнений в группе с применением HIPEC – до 26,8 %, при этом не показывающий статистически значимой разницы с группой CRS – 8,5 % ($p = 0,082$). Медиана наступления рецидива в группе CRS + HIPEC составила $26 \pm 4,3$ мес., в то время как в группе CRS – $18 \pm 2,6$ мес.

Заключение. Применение метода HIPEC доказало свою значимость в увеличении сроков безрецидивной выживаемости.

Ключевые слова: рак яичников, циторедуктивные операции, HIPEC, гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиотерапия

Для цитирования: Радостев С.И., Коломиец Л.А., Шелехов А.В., Зубков Р.А., Морилов Д.Д., Медведников А.А. Перспективы применения метода HIPEC в лечении распространённого канцероматозного поражения при раке яичников (ретроспективное исследование). *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(2): 152-160. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.15

Статья поступила: 15.01.2024

Статья принята: 17.05.2024

Статья опубликована: 31.05.2024

HIPEC APPLICATION POTENTIAL IN THE TREATMENT OF EXTENSIVE CARCINOMATOSIS IN OVARIAN CANCER (RETROSPECTIVE STUDY)

Radostev S.I.^{1,2},
Kolomiets L.A.³,
Shelekhov A.V.¹,
Zubkov R.A.^{1,2},
Morikov D.D.^{1,2},
Medvednikov A.A.^{1,2,4}

¹ Irkutsk State Medical University
(Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

² Irkutsk Regional Cancer Center
(Frunze str. 32, Irkutsk 664035,
Russian Federation)

³ Cancer Research Institute,
Tomsk National Research Medical Center
of the Russian Academy of Sciences
(Kooperativny lane 5, Tomsk 634009,
Russian Federation)

⁴ Irkutsk State Medical Academy
of Postgraduate Education –
Branch Campus of the Russian Medical
Academy of Continuing Professional
Education (Yubileyny 100, Irkutsk 664049,
Russian Federation)

Corresponding author:
Sergei I. Radostev,
e-mail: radosergey@yandex.ru

ABSTRACT

Background. The high prevalence of advanced forms of cancer currently requires new treatment approaches. Only modern high-tech surgical procedures can provide means for improving the results of treatment.

The aim. To study the results of treatment of patients with ovarian cancer with symptoms of peritoneal carcinomatosis using the HIPEC (Hyperthermic IntraPeritoneal Chemotherapy) method.

Materials and methods. The study was conducted in Irkutsk Regional Cancer Center and included 88 patients. They were divided into 2 groups: group 1 – primary cytoreductive surgery (CRS) with the HIPEC method (41 patients); group 2 – primary cytoreductive surgery (47 patients). The most important criterion was the peritoneal cancer index (PCI). If the PCI was ≤ 14 , we chose cytoreductive surgery with or without HIPEC.

Results. PCI analysis showed differences in its values between the study groups (CRS – 10.17 ± 0.952 ; CRS + HIPEC – 12.93 ± 0.744 ; $p = 0.002$). There was an increase in length of stay in patients who underwent major surgeries in combination with HIPEC (21.8 ± 0.9 days versus 14.5 ± 0.6 days in the CRS group; $p = 0.001$). The CRS + HIPEC group had a longer duration of surgery (394.88 ± 19.935 min vs. 172.98 ± 11.514 min in the CRS group; $p = 0.001$). There was an increase in the overall percentage of postoperative complications in the CRS + HIPEC group – up to 26.8% without statistically significant differences with the CRS group – 8.5% ($p = 0.082$). The median time of relapse onset in the CRS + HIPEC group was 26 ± 4.3 months, while in the CRS group it was 18 ± 2.6 months.

Conclusion. Using HIPEC method has proven its significance in increasing disease-free survival.

Key words: ovarian cancer, cytoreductive surgery, HIPEC, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

Received: 15.01.2024
Accepted: 17.05.2024
Published: 31.05.2024

For citation: Radostev S.I., Kolomiets L.A., Shelekhov A.V., Zubkov R.A., Morikov D.D., Medvednikov A.A. HIPEC application potential in the treatment of extensive carcinomatosis in ovarian cancer (retrospective study). *Acta biomedica scientifica*. 2024;9(2): 152-160. doi: 10.29413/ABS.2024-9.2.15

ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников (РЯ) остаётся актуальной, сложной и социально значимой проблемой. Так, в 2022 г. в Российской Федерации выявлено 12 189 новых случаев заболевания. Среди впервые выявленных больных РЯ преобладают пациенты с III–IV стадиями заболевания, доля III стадии в этот период составила 37 %, IV стадии – 19,9 %. По данным 2022 г., смертность в первый год от момента постановки диагноза рак яичников составила 17,1 % [1]. Заболеваемость раком яичников высока в развитых странах. Число новых случаев рака яичников, выявляемых за год, составляет 295 414 (6,6 % всех форм рака среди женщин), смертность – 184 799 случаев (3,9 % в структуре смертности от рака у женщин) [2]. Широкое применение и совершенствование как фармакотерапии, так и хирургического лечения позволяет с оптимизмом смотреть на возможность решения этой проблемы. Раннее метастазирование в брюшину с развитием канцероматоза является весьма типичным вариантом прогрессирования рака яичников [3]. Особенности распространения канцероматозного асцита и его локализация в более отдалённых местах, а также наличие участков брюшины с повышенной абсорбирующей способностью (таких как большой сальник и брюшина верхнего этажа брюшной полости) предполагают высокую вероятность повреждения опухолевыми депозитами определённых зон [4]. Неблагоприятный прогноз в этой ситуации требует более радикальных и современных методов лечения. Наиболее эффективное лечение запущенной стадии заболевания предполагает максимальные усилия по уменьшению опухолевой массы посредством хирургического вмешательства с последующими циклами внутривенной химиотерапии. Внутривенное введение химиотерапевтических препаратов обеспечивает немедленную доставку лекарств на поверхность брюшины и может улучшить результаты лечения за счёт более эффективной элиминации остаточных микроскопических опухолевых клеток в сравнении с внутривенным введением химиотерапевтических препаратов [5].

Методика применения гипертермической интраоперационной интраперитонеальной химиотерапии (HIPEC, Hyperthermic IntraPeritoneal Chemotherapy, или в русскоязычной литературе – ГИИХ) в сочетании с циторедуктивной операцией (CRS, cytoreductive surgery) является весьма перспективным методом лечения распространённого рака яичников. Эта техника была стандартизирована в 1995 г. Р.Н. Sugarbaker [6]. Некоторые рандомизированные исследования показали преимущество циторедукции перед традиционной системной химиотерапией у пациентов с канцероматозом брюшины [7]. Важным моментом лечения является определение показаний к различным вариантам хирургического и химиотерапевтического лечения. Одним из определяющих параметров является индекс PCI (peritoneal cancer index), система оценки которого легко доступна, воспроизводима и применима в клинической практике. В его основе лежит условное разделение брюшной полости на 13 отделов, каждый из которых соответству-

ет определённым органам и тканям, покрытым брюшиной. Расчёт PCI применяют для объективного анализа распространённости канцероматоза брюшины. Индекс перитонеального канцероматоза брюшины – величина, определяющая размеры очага поражения и распространение злокачественных новообразований по поверхности брюшины. Для определения PCI используется размер поражения (РП) – размер канцероматозного узла:

РП 0 – опухолевое поражение канцероматозного узла брюшины визуально отсутствует;

РП 1 – канцероматозный узел на поверхности брюшины размером до 0,5 см;

РП 2 – канцероматозный узел на поверхности брюшины размером от 0,5 до 5,0 см;

РП 3 – канцероматозный узел на поверхности брюшины размером 5,0 см и более, при наличии слияния канцероматозных узлов это поражение оценивается как РП 3.

Для оценки распространённости поражения оценивают, в каких участках брюшной полости присутствуют канцероматозные узелки. В общей сложности насчитывается 13 регионов брюшной полости:

0 – центральный сегмент брюшины;

1 – правое поддиафрагмальное пространство;

2 – эпигастрий;

3 – левое поддиафрагмальное пространство;

4 – левый фланг;

5 – левая подвздошная область;

6 – малый таз;

7 – правая подвздошная область;

8 – правый фланг;

9 – тощая кишка верхнего этажа брюшной полости;

10 – тощая кишка нижнего этажа брюшной полости;

11 – подвздошная кишка верхнего этажа брюшной полости;

12 – подвздошная кишка нижнего этажа брюшной полости.

Произведение РП (0, 1, 2 или 3) на число поражённых участков брюшной полости и составит показатель PCI (рис. 1). Таким образом, максимальный показатель канцероматоза брюшины составит $3 \times 13 = 39$.

В критериях возможности выполнения CRS следует также учитывать локализацию канцероматозного поражения. Наличие множественных высыпаний мелких размеров в области брыжейки тонкой кишки является одним из самых неблагоприятных факторов независимо от суммарного общего балла [8, 9]. Для упрощения применения выделен отдельный параметр, соответствующий локусам 9–12 (поражение тонкого кишечника) – sb-PCI. Его определение и значение более 3–5 баллов признаётся фактором невозможности выполнения полных и оптимальных циторедукций [10].

Также продолжается активный поиск решения вопроса выживаемости без прогрессирования и уменьшения риска смерти от рака яичников. Зачастую рак яичников в послеоперационном течении сопровождается ранним рецидивом и прогрессией заболевания. Некоторые исследования публикуют данные о более чем 2-летней безрецидивной выживаемости у пациентов с распространённым опухолевым поражением брюшины [11].

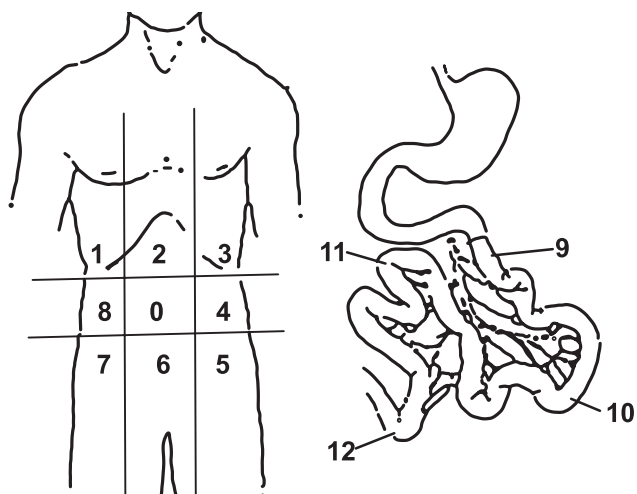


РИС. 1.

Визуальное распределение локусов перитонеальной поверхности согласно классификации PCI¹

FIG. 1.

Visual distribution of peritoneal surface loci according to PCI classification¹

Формулирование стандарта выполнения циторедуктивных оперативных пособий в сочетании с гипертермической интраоперационной интروперитонеальной перфузией цитостатиков, расширение и уточнение показаний для этого сложного метода способствуют успешному процессу лечения пациентов с диссеминированными формами рака яичников.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение результатов лечения больных раком яичников с явлениями перитонеального канцероматоза с применением метода HIPEC.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование носило ретроспективный характер и было утверждено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (выписка из протокола № 1 от 24.02.2021). Всего было включено 88 пациентов, набранных в период с 2017 по 2023 г. Все эти пациенты были разделены на группы, получившие первичную циторедуктивную операцию с методом HIPEC (CRS + HIPEC; 41 пациент) или только первичную циторедуктивную операцию (CRS; 47 пациентов).

Клинически группы представлены пациентками с первичным диагнозом: рак яичников IIIC стадии, без грубых декомпенсаций сопутствующей патологии (оценка по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0–1). Всем пациентам выполнялся необходимый минимум инструментальных обследований (мультиспиральная компьютерная томография, фиброколоноскопии, фиброгастроскопия, анализ онкомаркеров) для исключения синхронных опухолей и определения объема предстоящих вмешательств. Проведение на первом этапе диагностических лапароскопий позволяло оценить возможность выполнения первичной циторедуктивной операции и провести расчёт PCI.

Самым распространённым методом введения химиотерапевтического препарата в брюшную полость во время операции и физического воздействия на остаточные опухолевые депозиты является HIPEC (рис. 2).

Основные принципы этого метода основаны на идее действия химиотерапевтического препарата и одновременном потенцировании высоких температур, при которых происходит денатурация белков в поверхностных слоях опухолевых клеток, что в конечном итоге благоприятно влияет на способность проникновения химиотерапевтического препарата [12]. Метод HIPEC сопровождается непрерывной циркуляцией и сменой

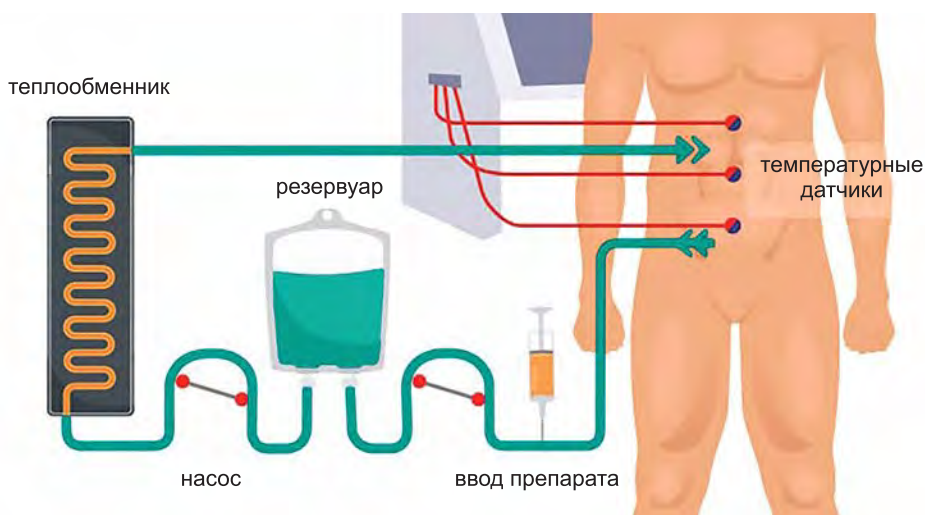


РИС. 2. Общая схема выполнения HIPEC²

FIG. 2. General scheme of HIPEC procedure²

¹ Источник: Sugarbaker PH. Technical handbook for the integration of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical management of gastrointestinal and gynecologic malignancy; 4th ed. 200. Рисунок отредактирован в соответствии с принятыми в клинике COI.

² Источник: <https://www.c-inform.info/news/id/100408>.

промывной жидкости в брюшной полости. Традиционно для выполнения процедуры HIPEC выбирают из двух основных вариантов: открытый («колизейный») метод и закрытый метод (при котором брюшная полость послойно ушивается наглухо). В качестве основы растворов чаще рекомендуют использовать 0,9%-й раствор NaCl. Достижение температуры циркулирующей жидкости 41–43 °C способствует наиболее благоприятному и безопасному воздействию на ткани, поскольку именно такие температуры позволяют добиться желаемого эффекта процедуры и обеспечить проникновение химиотерапевтического препарата в ткани на уровне 2–3 мм [13]. Проникновение на такую глубину может вызвать онколитический эффект на остаточные опухолевые клетки независимо от фазы клеточного цикла [14]. Среднюю скорость циркуляции растворов выбирают в диапазоне от 600 до 1500 мл/мин. Стандартным временем циркуляции растворов считают период 60–120 мин. Цисплатин является основным активным химиотерапевтическим препаратом для HIPEC при лечении распространенного рака яичников, который показал свою эффективность во многих исследованиях в качестве препарата острой фазы [15].

В исследовании группы были распределены в зависимости от локализации и степени опухолевого поражения. При анализе индекса PCI важно было определить его подтип sb-PCI. Таким образом, при $PCI > 14$ и визуальном определении неоперабельного процесса при диагностической лапароскопии больной был направлен на 3 курса неоадьювантной химиотерапии. При $PCI \leq 14$ определяли формат циторедуктивного вмешательства – с HIPEC или без него. Возможность проведения HIPEC определялась следующими параметрами:

- письменное согласие пациентки на использование в лечении метода HIPEC;
- $PCI < 14$ при отсутствии множественного мелкогиперэхогенного изменения большого количества сегментов брюшины (нерезектабельных на операционном этапе);
- индекс поражения тонкой кишки и брыжейки тонкой кишки $sb-PCI < 5$;
- наличие узлового утолщения и сегментарной обструкции тонкой кишки не более чем в одном участке по данным радиологических методов исследования;
- предполагаемое удаление большого числа перитонеальных поверхностей (сегменты брюшины 0–8 в количестве не менее 3 локусов);
- расположение канцероматозного поражения в отдаленных местах брюшной полости (поражение как нижнего, так и верхнего этажа брюшной полости), что в свою очередь могло предполагать недостаточную визуализацию и труднодоступность опухолевых узлов для их адекватного удаления и несло риск наличия остаточной опухолевой массы;
- оценка риска анестезиологического профиля больного $ECOG \leq 2$, так как применение цитостатических препаратов несёт риски интра- и послеоперационных осложнений (нефротоксичность, нейротоксичность и пр.)

Оперативный объём выполнялся по онкологическим канонам с удалением всех визуально определяемых опухолевых конгломератов. Нередко, помимо гистерэктомии, с придатками удаляли петли тонкой кишки, левый/правый изгибы ободочной кишки, прямую кишку и другие поражённые органы. Проведение циторедукции в полном или оптимальном объёме предполагает формат CC-0 и CC-1, при котором визуально не определяется остаточная опухоль или размер срезов опухоли не превышает 2,5 мм. Важным элементом циторедуктивного вмешательства было выполнение удаления разных локусов брюшины (верхний этаж брюшной полости, нижний этаж брюшной полости, большой сальник, тонкий кишечник). Имеется существенная разница в удалённых сегментах, так как оставшаяся брюшина обладает высокой абсорбционной способностью и может препятствовать правильному осуществлению HIPEC из-за постоянного захвата циркулирующих растворов в кровотоки. Гипертермическая интраоперационная внутрибрюшинная химиотерапия была выбрана нами в закрытом варианте, когда брюшная полость наглухо зашивалась, а после подключения насосной системы к дренажным конструкциям и выходным датчикам температуры начиналась циркуляция нагретых растворов. Объём вводимых растворов составляет 3–4 л на процедуру. В качестве химиотерапевтического препарата при HIPEC использовали цисплатин из расчёта 75 мг/м². Общая продолжительность процедуры составила 90 мин с последующим дренированием брюшной полости.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с использованием персонального компьютера и пакета программ MS Excel 2019 (Microsoft Corp., США), MS Word 2019 (Microsoft Corp., США), SPSS Statistics 23.0 (IBM Corp., США) и проводилась по стандартным методикам. На первом этапе при обработке результатов проводился анализ выборки на нормальность распределения с применением критерия Колмогорова – Смирнова. В качестве оценки статистической значимости различий параметрических величин использовали t-критерий подсчёта Стьюдента. При анализе непараметрических величин использовали U-критерий Манна – Уитни. Различия между группами учитывались при показателях асимптотической значимости менее 0,05.

В выборках также оценивали закон распределения количественных показателей. Медиана использовалась в группах со статистически значимым отличием от нормального распределения. Если же статистически значимые отличия в законе нормального распределения отсутствовали, применяли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (σ) и стандартную ошибку среднего (SEM).

Анализ корреляции построен по принципу оценки Пирсона. Оценка данного показателя проводилась по принципу подсчёта двухстороннего критерия значимости данного показателя.

Статистический анализ выживаемости проводили по методу построения кривых Каплана – Мейера. Для анализа кривых выживаемости применяли Лог-ранговый критерий (Log rank), критерий Бреслоу (Breslow), критерий Tarone – Ware. Различия между группами признавались статистически значимыми при значении $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На базе Онкоцентра г. Иркутска проведён анализ включённых в исследование больных раком яичника с явлениями перитонеального канцероматоза, согласно распределению по группам: 1-я группа (CRS + HIPEC) – 41 человек; 2-я группа (CRS) – 47 человек.

Медиана возраста в группах составила: CRS + HIPEC – $54,00 \pm 1,7$ года; CRS – $56,96 \pm 1,9$ года ($p = 0,264$). PCI статистически значимо различался в исследуемых группах и составил в группе CRS $10,17 \pm 0,952$, в группе CRS + HIPEC – $12,93 \pm 0,744$ ($p = 0,002$). Имелась тенденция увеличения времени операции при проведении метода HIPEC ($394,88 \pm 19,935$ против $172,98 \pm 11,514$ мин в группе CRS; $p = 0,001$).

Характеристика выполненных резекций по группам имела некоторое различие в определённых оперативных объёмах (табл. 1).

Нижний этаж брюшной полости (сегменты 4–8) в клиническом течении заболевания является основным, поскольку первичное метастазирование происходит преимущественно именно там (Дугласово пространство, илеоцекальные карманы, боковые каналы брюшной полости, паховые и подвздошные ямки). Сегмент 0 соответствует большому сальнику, поэтому в сравнительно большом проценте случаев подвергался резекции (от 26 % до 73 % по группам). Удаление сегментов верхнего этажа брюшной полости присутствовало в 17–66 % случаев. Резекция оставшихся сегментов (сегменты 9–12, которые соответствуют висцеральному листку брюшины тонкой кишки и её брыжейки) требовалась при наличии не более одного стенозирующего полнослойного роста опухоли на тонкой кишке, что при поражении этих сегментов встречается не часто. Чаще при поражении тонкой кишки приходилось сталкиваться с наличием милиарного множествен-

ного мелкого поражения, что говорит о невозможности выполнения полного циторедуктивного объёма. Чаще удалению большого количества перитонеальной поверхности подвергались пациентки в группе CRS + HIPEC. Анализ послеоперационного периода выявил увеличение продолжительности послеоперационного койко-дня. Отмечается увеличение койко-дня у пациентов, перенёсших большие оперативные объёмы в сочетании с HIPEC ($21,8 \pm 0,9$ против $14,5 \pm 0,6$ дня в группе CRS; $p = 0,001$). При анализе послеоперационных осложнений по классификации Clavien – Dindo отмечается прирост общего процента в группе с применением HIPEC до 26,8 % без статистически значимой разницы с группой CRS – 8,5 % ($p = 0,082$) (табл. 2).

В дальнейшем всем пациентам была выполнена адъювантная химиотерапия в объёме минимум 3 курсов на первом этапе, спустя 5 недель от момента оперативного пособия. Каждый пациент подвергался регулярному осмотру и обследованию в профильном кабинете. Группы и их статистические параметры по общему состоянию представлены в таблице 3.

Полученные данные наступления рецидива заболевания и сроков до него составили в группе CRS + HIPEC $26 \pm 4,3$ мес., в то время как в группе CRS – $18 \pm 2,6$ мес. (рис. 3). Доказано статистически значимое увеличение выживаемости без прогрессирования при применении CRS + HIPEC в сравнении с остальными группами, даже несмотря на большее количество осложнений при применении указанного метода ($p = 0,024$).

Средние величины общей выживаемости в исследуемых группах составляют: CRS + HIPEC – $47,3 \pm 3,5$ мес., CRS – $50,8 \pm 4,2$ мес. (рис. 4). Анализ не показал статистической значимости различий общей выживаемости в исследуемых группах ($p = 0,202$). Возможно, это продиктовано сравнительно малым периодом наблюдения, поскольку медиана общей выживаемости в группах пока не достигнута.

ТАБЛИЦА 1
ОБЪЁМ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА
В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

Оперативные объёмы	CRS + HIPEC ($n = 41$)	CRS ($n = 47$)
Экстирпация матки с придатками	41 (100 %)	47 (100 %)
Оментэктомия	41 (100 %)	47 (100 %)
Перитонеумэктомия	41 (100 %)	46 (98 %)
Резекция прямой кишки	23 (56 %)	12 (26 %)
Резекция ободочной кишки	8 (19 %)	3 (6,3 %)
Резекция тонкой кишки	7 (17 %)	3 (6,3 %)
Резекция мочевого пузыря и мочеточника	1 (2,4 %)	6 (12,6 %)
Спленэктомия	2 (4,8 %)	4 (8,5 %)
Аппендэктомия	3 (7,2 %)	1 (2,1 %)
Резекция купола диафрагмы	7 (17 %)	6 (12,6 %)
Холецистэктомия	1 (2,4 %)	2 (4,2 %)
Резекция артерии с протезированием	0	1 (2,1 %)

TABLE 1
EXTENT OF THE SURGERY IN THE STUDY GROUPS

ТАБЛИЦА 2
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ
В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

Осложнения	CRS + HIPEC	CRS
Асцит	–	1
Водно-электролитные нарушения	1	1
Парез кишечника	1	–
Внутрибрюшная гематома	2	–
Пневмоторакс	1	–
Псевдомембранный колит	1	–
Гематома послеоперационного шва	–	1
Эвентрация тонкой кишки	2	1
Внутрибрюшное кровотечение	1	–
Инфаркт миокарда	1	–
Панцитопения + острая почечная недостаточность	1	–
Общий % осложнений	26,8 %	8,5 %

TABLE 2
POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN THE STUDY GROUPS

ТАБЛИЦА 3
ЭТАПЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПРОВЕДЁННОГО
ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Параметры	CRS + HIPEC (n = 41)	CRS (n = 47)
Адъювантная химиотерапия	41 (100 %)	47 (100 %)
Живы	32 (78,0 %)	31 (65,9 %)
Умерли	8 (19,5 %)	15 (31,9 %)
Выбыли (другие регионы)	1 (2,4 %)	1 (2,1 %)
Рецидив	22 (53,6 %)	34 (72,3 %)
Медиана наблюдения (мес.)	25 (95% ДИ: 14,9–35,0)	27 (95% ДИ: 20,2–33,7)

TABLE 3
STAGES OF TREATMENT OF PATIENTS
AFTER THE SURGERY

Примечание. 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал.

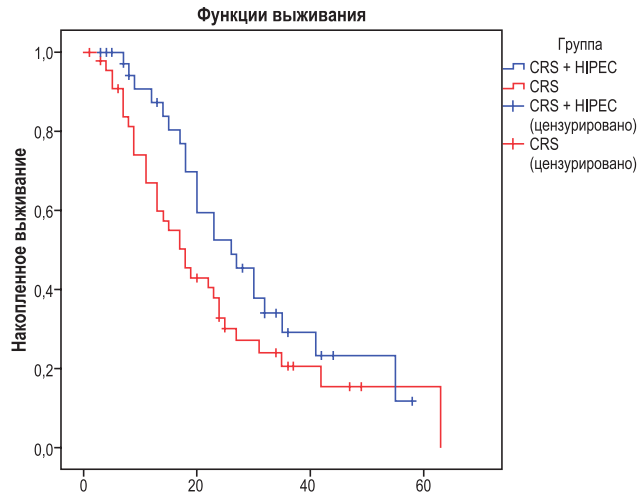


РИС. 3.
Диаграммы выживаемости без прогрессирования заболевания в исследуемых группах по методу Каплана – Майера

FIG. 3.
Diagrams of disease-free survival plotted using Kaplan – Meier method

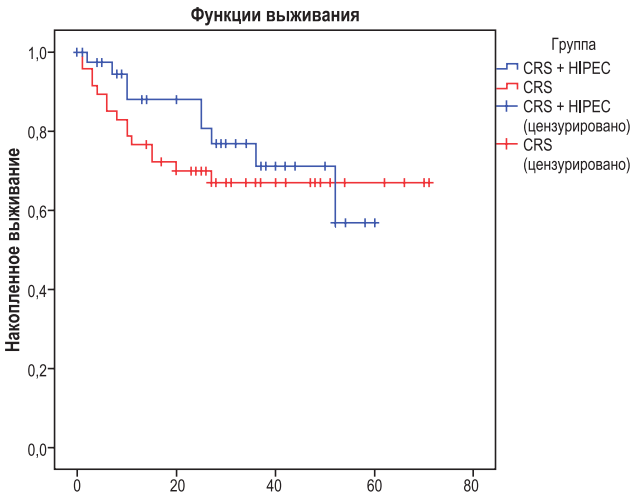


РИС. 4.
Диаграммы общей выживаемости в исследуемых группах по методу Каплана – Майера

FIG. 4.
Diagrams of overall survival plotted using Kaplan – Meier method

ОБСУЖДЕНИЕ

Циторедукция с методом HIPEC – перспективный подход в лечении больных раком яичников с явлениями перитонеального канцероматоза. Эта методика развилась и была стандартизована в конце XX века и в настоящее время широко применяется в клиниках по всему миру. Рандомизированные исследования убедительно доказали преимущество метода циторедукции у некоторой категории больных по сравнению с традиционной системной химиотерапией. Одним из основных рандомизированных исследований, которые показали преимущество данной комбинации методов, является исследование OVHIPEC-1, проведённое Нидерландским институтом рака в 2007–2016 гг. и доказавшее увеличение общей и безрецидивной выживаемости на протяжении последующих многих лет наблюдения [16]. Эта группа исследователей проводит в настоящее время следующее исследование (OVHIPEC-2) согласно современным изменениям в подходах к химиотерапии. Основной набор пациентов завершится лишь в 2025 г. Исследование проводится на базе клиник Голландии и Бельгии. Также существуют более ранние упоминания эффективности данных методов [17]. Некоторые рандомизированные исследования говорят, напротив, об увеличении лишь общей выживаемости и неизменности выживаемости без прогрессирования [18]. Оперативное лечение больных с перитонеальным канцероматозом требует особого внимания к выставлению показаний к операции, ведению больных во время операции и анестезиологическим подходам, оперативным приёмам циторедукции и послеоперационному ведению и реабилитации пациентов. Циторедуктивные операции в большом проценте случаев, помимо банального гинекологического объёма, предполагают ещё и дополнение резекциями тонкой и толстой кишки (от 6 % до 56 %), а также резекции других поражённых органов. Важным моментом при полном проращении диафрагмы опухолевой тканью является необходимость дополнительного дренирования и адекватной герметизации плевральной полости, поскольку при несоблюдении этих условий при повышенном гидравлическом давлении во время процедуры HIPEC возможно попадание растворов в свободную плевральную полость и создание утечки активного объёма циркулирующей среды, что не позволит провести процедуру.

Только комплексный подход к внедрению такого сложного и объёмного процесса лечения позволяет добиваться хороших результатов лечения данной категории больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Индекс перитонеального канцероматоза является важным показателем, определяющим лечебную тактику и прогноз при распространённом раке яичников. Выигрышным, с нашей точки зрения, является возможность выполнения полной циторедукции с применением процедуры HIPEC на 1-м этапе комплексного лечения рака яичников с последующим проведением адъювантной химиотерапии. Именно такой подход показал статистически

значимый прирост в первую очередь безрецидивной выживаемости у пациентов. Грамотный персонифицированный подход к больным с определением чётких критериев для выполнения того или иного плана лечения является важнейшим компонентом правильного лечения столь непростой когорты больных. Именно отсутствие чётких показаний к проведению метода HIPEC в современной медицинской практике создаёт столь большую разнородность результатов исследований, публикуемых в мире. Только продолжая наборы групп и углубляясь в патофизиологические аспекты процедуры с применением современных методов, возможно добиться прорывных результатов.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. *Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2023. [Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. *The state of cancer care for the population of Russia in 2022*. Moscow; 2023. (In Russ.)].
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(6): 394-424. doi: 10.3322/caac.21492
- Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021; 155(Suppl 1): 61-85. doi: 10.1002/ijgo.13878
- Nougaret S, Addley HC, Colombo PE, Fujii S, Al Sharif SS, Tirumani SH, et al. Ovarian carcinomatosis: How the radiologist can help plan the surgical approach. *Radiographics*. 2012; 32(6): 1775-1800; discussion 1800-1803. doi: 10.1148/rg.326125511
- Antonio CCP, Alida GG, Elena GG, Rocío GS, Jerónimo MG, Luis ARJ, et al. Cytoreductive surgery with or without HIPEC after neo-adjuvant chemotherapy in ovarian cancer: A phase 3 clinical trial. *Ann Surg Oncol*. 2022; 29(4): 2617-2625. doi: 10.1245/s10434-021-11087-7
- Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg*. 1995; 221(1): 29-42. doi: 10.1097/00000658-199501000-00004
- van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(3): 230-240. doi: 10.1056/NEJMoa1708618
- Spiliotis J, Iavazzo C, Fotiou A, Kopanakis N, Terra A, Efstathiou E, et al. Upfront or intermediate treatment of advanced ovarian cancer patients with cytoreduction plus HIPEC: Results of a retrospective study. *J Surg Oncol*. 2021; 123(2): 630-637. doi: 10.1002/jso.26280
- Rosendahl M, Harter P, Bjørn SF, Høgdaal C. Specific regions, rather than the entire peritoneal carcinosis index, are predictive of complete resection and survival in advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2018; 28(2): 316-322. doi: 10.1097/IGC.0000000000001173
- Iavazzo C, Fotiou A, Psomiadou V, Lekka S, Katsanos D, Spiliotis J. Small bowel PCI score as a prognostic factor of ovarian cancer patients undergoing cytoreductive surgery (CRS) with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), a retrospective

analysis of 130 patients. *Indian J Surg Oncol*. 2021; 12(2): 258-265. doi: 10.1007/s13193-021-01304-w

11. Walker JL, Brady MF, Wenzel L, Fleming GF, Huang HQ, Di Silvestro PA, et al. Randomized trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy plus bevacizumab in advanced ovarian carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2019; 37(16): 1380-1390. doi: 10.1200/JCO.18.01568

12. Захаренко А.А., Беляев М.А., Трушин А.А., Зайцев Д.А., Тен О.А., Натха А.С., и др. Сравнительный анализ эффективности различных методов регионарной внутрибрюшинной химиотерапии. *Вопросы онкологии*. 2018; 64(2): 266-271. [Zakharenko AA, Belyaev MA, Trushin AA, Zaytsev DA, Ten OA, Natkha AS, et al. Comparative analysis of the efficacy of various methods of regional intraperitoneal chemotherapy. *Problems in Oncology*. 2018; 64(2): 266-271. (In Russ.).

13. Helderma RFCP, Löke DR, Kok HP, Oei AL, Tanis PJ, Franken NAPK, et al. Variation in clinical application of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: A review. *Cancers (Basel)*. 2019; 11(1): 78. doi: 10.3390/cancers11010078

14. Sugarbaker PH, Van der Speeten K, Stuart OA. Pharmacologic rationale for treatments of peritoneal surface malignancy from colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2010; 2(1): 19-30. doi: 10.4251/wjgo.v2.i1.19

15. de Bree E, Tsiftsis DD. Experimental and pharmacokinetic studies in intraperitoneal chemotherapy: From laboratory bench to bedside. *Recent Results Cancer Res*. 2007; 169: 53-73. doi: 10.1007/978-3-540-30760-0_5

16. Aronson SL, Lopez-Yurda M, Koole SN, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer (OVHIPEC-1): Final survival analysis of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023; 24(10): 1109-1118. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00396-0

17. Muñoz-Casares FC, Medina-Fernández FJ, Arjona-Sánchez Á, Casado-Adam Á, Sánchez-Hidalgo JM, Rubio MJ, et al. Peritonectomy procedures and HIPEC in the treatment of peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer: Long-term outcomes and perspectives from a high-volume center. *Eur J Surg Oncol*. 2016; 42(2): 224-233. doi: 10.1016/j.ejso.2015.11.006

18. Filis P, Mauri D, Markozannes G, Tolia M, Filis N, Tsilidis K. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the management of primary advanced and recurrent ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *ESMO Open*. 2022; 7(5): 100586. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100586

Сведения об авторах

Радостев Сергей Иванович – ассистент кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-хирург, онколог, эндоскопист, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», e-mail: radosergey@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9299-0002>

Коломиец Лариса Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский центр РАН»; профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6854-8940>

Шелехов Алексей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: avshirkru@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6666-5951>

Зубков Роман Александрович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный врач, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», e-mail: ood@iood.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7083-2695>

Мориков Дмитрий Дмитриевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии-реаниматологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий отделением анестезиологии и реанимации, № 4, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», e-mail: mdd71@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7814-511X>

Медведников Андрей Александрович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий отделением абдоминальной онкологии № 3 ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»; ассистент кафедры онкологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: bidgo@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4795-4904>

Information about the authors

Sergei I. Radostev – Teaching Assistant at the Department of Intermediate-Level Surgery, Irkutsk State Medical University; Surgeon, Oncologist, Endoscopist, Irkutsk Regional Cancer Center, e-mail: radosergey@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9299-0002>

Larisa A. Kolomiets – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Gynecology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Professor at the Department of Oncology, Siberian State Medical University, e-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6854-8940>

Aleksei V. Shelekhov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Irkutsk State Medical University, e-mail: avshirkru@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6666-5951>

Roman A. Zubkov – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Oncology and Radiation Therapy, Irkutsk State Medical University; Head Physician, Irkutsk Regional Cancer Center, e-mail: ood@iood.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7083-2695>

Dmitry D. Morikov – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Anesthesiology and Reanimatology, Irkutsk State Medical University; Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine No. 4, Irkutsk Regional Cancer Center, e-mail: mdd71@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7814-511X>

Andrey A. Medvednikov – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Oncology and Radiation Therapy, Irkutsk State Medical University; Head of the Department of Abdominal Oncology No. 3, Irkutsk Regional Cancer Center; Teaching Assistant at the Department of Oncology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: bidgo@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4795-4904>