

Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения «Санкт-
Петербургский
клинический научно-
практический центр
специализированных
видов медицинской
помощи (онкологический)»

РОЛЬ ПОВТОРНЫХ ЛАПАРОТОМИЙ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧНИКОВ

С.Я. Максимов, А.С. Хаджимба, А.А. Ильин, И.В. Соболев

Лечение рецидивов рака яичников, развивающихся почти у 70% больных, является, наверное, самой сложной и далекой от решения проблемой в онкогинекологии.

По данным Всемирной организации здравоохранения (2013 г.) в 2012 году было зарегистрировано 238719 новых случаев рака яичников и 151905 смертей от этого заболевания. В России рак яичников стабильно занимает второе место по заболеваемости среди опухолей органов репродуктивной системы (13373 новых случаев в 2012 г.) и составляет 22,60⁰/₀₀₀₀. Прирост заболеваемости раком яичников за последние 10 лет составил 13,2% [2].

Ввиду крайне агрессивного течения рака яичников, обнаружение начальных форм остаётся скорее исключением, чем правилом. По данным различных авторов, III-IV стадия заболевания устанавливается приблизительно у 60-70 % больных [1].

В лечении распространенных форм опухолей яичников ведущая роль принадлежит повышению эффективности I этапа комплексного лечения.

Неоспоримым достижением в лечении рака яичников можно считать появление в начале 80-х годов препаратов платины, а затем таксанов, позволивших повысить 5-летнюю выживаемость с 37% почти до 50%.

И все же, по образному выражению проф. Я.В. Бохмана, рак яичников остается «убийцей № 1» в онкогинекологии. По-прежнему больше половины вновь выявленных больных умирают в течение первых двух лет наблюдения.

Всё вышесказанное диктует необходимость как поиска новых путей своевременного выявления начальных форм рака яичников, так и оптимизации существующих программ комбинированного и комплексного лечения.

В этой связи важное значение имеет как можно более раннее выявление рецидивов и метастазов опухоли, а также получение максимальной информации о состоянии опухолевого процесса на всех этапах течения заболевания.

Лечение рецидивов рака яичников, развивающихся почти у 70% больных, является, наверное, самой сложной и далекой от решения проблемой в онкогинекологии.

Даже при локализованных формах рака, после проведенного, казалось бы, адекватного комбинированного лечения, 25-40% больных умирают в дальнейшем от рецидивов заболевания.

На сегодняшний день в отношении рецидивов рака яичников общепринятыми являются следующие положения:

- отсутствие единых тактических подходов и рекомендаций;
- терапия рецидивов носит паллиативный характер;
- чувствительность рака яичников к препаратам 2-й линии химиотерапии колеблется от 19-27% с последующей медианой выживаемости от 8 до 12 мес. [20].

Учитывая недостаточную эффективность системной терапии рецидивов рака яичников, ограниченные возможности лучевых методов лечения, все большее внимание уделяется изучению показаний к выполнению повторных циторедуктивных операций.

Из всех предложенных классификаций хирургических вмешательств, выполняемых по поводу злокачественных опухолей яичников, следует выделить две основные категории:

- по степени радикальности;
- по срокам их выполнения.

Общепринятой классификацией, характеризующей степень радикальности выполненной операции является классификация Vergote I.B., предложенная им в 1998 году [43].

Классификация операций по радикальности при распространенном раке яичников (Vergote I.B. et al.1998) [43].

“Оптимальная операция” – циторедуктивная операция с остаточной опухолью до 1 см

“Субоптимальная операция” – циторедуктивная операция с остаточной опухолью 1-2 см

“Неоптимальная операция” – циторедуктивная операция с остаточной опухолью более 2 см

Исследование германской гинекологической группы, охватившей более 3000 больных раком яичников IIВ-IV стадий, показало, что при выполнении полной циторедукции (без остаточных опухолевых масс) продолжительность жизни больных достигла почти 100 месяцев. В то же время при остаточной опухоли до 1 см (оптимальная циторедукция) она снизилась до 36 месяцев. При размере остаточной опухоли более 1см выживаемость не превысила 30 месяцев [8]. По данным FIGO существует достоверное различие в выживаемости больных после субоптимальных и неоптимальных циторедуктивных операций – 36 и17 мес., соответственно. Сходные результаты получены также в крупных рандомизированных исследованиях EORTC-55971 и SCOTROC-1[8].

Из представленных данных видно, что ощутимую пользу больным раком яичников приносят хирургические вмешательства, в результате которых достигается полная циторедукция. Операции же, выполненные в не-

оптимальном объеме, не улучшают отдаленные результаты лечения и, наоборот, приводят к задержке с началом системного лечения.

Показания, установленные различными авторами к повторным операциям, в том числе и по поводу рецидивов заболевания, суммированы в следующей таблице.

Все многообразие выполняемых повторных хирургических вмешательств у больных раком яичников может быть разделено на четыре группы:

- операции «Second-Look»;
- интервальные, или промежуточные, операции, уже рассмотренные выше;
- вторичные циторедуктивные операции, выполняемые по поводу рецидива заболевания;
- палиативные и симптоматические операции, выполняемые при развитии острых состояний (перитонит, кишечная непроходимость) на фоне прогрессирования заболевания.

Таблица 1.
Характеристика показаний к повторным ревизионным лапаротомиям у больных опухолями яичников (данные литературы)

Показания и цель повторной операции	Авторы
1. При отсутствии признаков рецидива для выявления остаточных масс опухоли, рецидивов и метастазов	Santoro B.T., 1961 [29], Wangenstein O.H., 1962 [12], Cain J.M. et al., 1986 [3], Gadducci A., Iaccani P., 2000 [11], Goldberg H., Stenier M., 2001 [13].
2. Нерадикальность первой операции (при отсутствии признаков рецидива) для обнаружения ранних рецидивов или метастазов у больных в ремиссии после нерадикальной операции	Gadducci A., 2000 [11], Simsek T., Pestrelli F., 2002 [34], Sugarbacer P.H., Acherman Y.I., 2002 [39]
3. Рецидив опухоли или подозрение на него для оценки степени распространения процесса и попытки удаления или маркировки оставшихся очагов опухоли	Cain J.M., 1986 [3], Canis M., Jardon K. et.al., 2001 [4], Chi D.S., Sabatini P., 2002 [6], Salan E., Almeda Z., 2002 [28], Selman A.E., Copelao K.J., 2002 [32]
4. Оценка адекватности оперативного вмешательства или необходимости продолжения лечения, рестадирование	Pfleiderer A., 1984 [42], Snow P.B., Brandt J.M., 2001 [35], Perrin L., Nicklin J., 2002 [18], Zhang Z.Y., 2003 [47]
5. Необходимость оценки эффективности химиолучевой терапии, выявление резистентности рецидивов и метастазов к проводимой терапии	Smart G.E., 1986 [19], Donato M.L., 2001 [7], Griffiths C.T., Parcos L.M., 2002 [14], Schwartz P.E., 2000 [31]
6. Ранее выполненные сберегательные операции у молодых женщин с целью ревизии процесса	Sato N., Akahia J., 2003 [30]
7. Кишечная непроходимость, спайки, «ущемление» органов для соответствующих мероприятий по их ликвидации	Sijmons E.A., Heint Z., 2000 [33], Tamussino K.F., Lim P.S., 2002 [41]

Идея и теоретическое обоснование системных релапаротомий, получивших название «*Second-Look*», принадлежат американскому хирургу Oween H. Wangensteen. Под его руководством была разработана программа проведения повторных операций (The Second-Look Program of operation), введенная в государственную систему мероприятий против рака желудка и кишечника в США еще в 1948 году [44].

Несколько позже операции «*Second-look*» стали применять у больных опухолями яичников. Обобщение первого этапа исследований школы Wangensteen по применению повторных лапаротомий было проведено Santoro B. (1961 г.) [29]. При этом хирургическое вмешательство указанного типа у 14 пациенток выполнено в бессимптомном периоде, без клинических признаков заболевания, через 6 месяцев после первичной операции по поводу гистологически подтвержденной опухоли яичников. Репрезентативные материалы получены в ряде клиник США с 1962-1971 гг. на 108 случаях. В отечественной литературе встречались лишь единичные сообщения о применении повторных операций с малым числом наблюдений (Ахметов Б.П., 1970 г. – 11 операций, Нечаева И.Д., Винокуров В.Л., 1972 г. – опыт 39 операций). Наряду с общей положительной оценкой операций «*Second-look*» высказывалось и скептическое отношение к самой идее подобных вмешательств. Некоторые авторы (Meigs J.V., 1961 [21], Kottmeier H.L., 1968 [17], Olermaer A., Sevelde P., 2001 [22], Ott H.W. et al., 2002 [23]) ставят под сомнение их целесообразность в случае хорошего эффекта от химиотерапии у больных III-IV ст., отмечая, что они не приводят к улучшению выживаемости больных.

Таким образом, операция «*Second-look*» – это диагностическая лапаротомия, которая выполняется для оценки остаточной опухоли у больных при отсутствии клинических проявлений заболевания после проведения курсов полихимиотерапии и может быть рекомендована в специально разработанных программах по лечению больных опухолями яичников.

Вторая группа – это *интервальные циторедукции*, составляющие больше половины всех повторных хирургических вмешательств у больных раком яичников.

В России большая часть интервальных циторедуктивных операций выполняется после пробных чревосечений или лапароскопий, произведенных в неспециализированных лечебных учреждениях, и 2-3 курсов неoadъювантной химиотерапии.

Другими словами, речь идет о вопросе более чем 40-летней давности: с чего начинать лечение больных раком яичников – с циторедуктивной операции или с химиотерапии?

Исходя из представленных выше результатов рандомизированных исследований, сегодня ответ на этот вопрос заключается в возможности выполнения оптимальной циторедукции. По данным упоминавшегося уже исследования EORTC, продолжительность жизни больных оказалась одинаковой и составила 30 месяцев, независимо от того, с чего начиналось лечение – с операции или с хи-

миотерапии. Частота оптимальных циторедукций была вдвое выше у больных, получивших три курса неoadъювантной химиотерапии. При сопоставлении выживаемости больных после выполненных на разных этапах оптимальных циторедукций выяснилось, что лучшие цифры продолжительности жизни продемонстрировали пациенты, прооперированные до начала системного лечения (45 и 38 мес., соответственно). В то же время, после неоптимальных циторедукций, выполненных на первом этапе лечения, больные прожили на 12 месяцев меньше, чем после оптимальных интервальных операций.

При рецидивах, возникших после комбинированного лечения, рядом авторов рассматривается возможность выполнения *вторичных циторедуктивных операций*.

В этом разделе следует упомянуть о выполнении диагностических вмешательств, связанных с подозрением на рецидив заболевания при отсутствии измеряемых опухолевых очагов. Завершенное в 2010 году исследование MRC-OV05, посвященное маркерным рецидивам, продемонстрировало нецелесообразность возобновления противоопухолевого лечения при отсутствии клинических проявлений заболевания. В то же время, именно в этой группе больных возможно выявление локальных рецидивов рака яичников, которые могут быть радикально удалены [27].

Необычайно важным исследованием, позволяющим объективно оценить целесообразность и сформулировать показания к вторичным циторедуктивным операциям, является исследование Немецкой гинекологической группы DESCTOP 1. Основным результатом этого исследования, в которое были включены почти 300 больных с рецидивами рака яичников, явилось отсутствие какого-либо увеличения продолжительности жизни больных, даже после повторных оптимальных циторедукций. При размерах остаточной опухоли до 1 см и более 1 см продолжительность жизни оказалась одинаковой и составила 19 месяцев. После полной циторедукции, т.е. без остаточной опухоли, больные прожили более 2 лет. Авторы делают вывод об эффективности только полных циторедукций [15].

Вопрос о выполнении повторных циторедуктивных операций после нерадикальных первичных хирургических вмешательств на сегодняшний день остается открытым. С одной стороны, в ряде работ продемонстрирована низкая вероятность выполнения повторной циторедукции в оптимальном объеме [25]. Кроме того, в исследовании GOG-152, посвященном изучению целесообразности выполнения интервальных операций в подобных ситуациях, продемонстрировано отсутствие какого-либо влияния на отдаленные результаты.

Правда, здесь следует оговориться, что средняя продолжительность жизни больных рецидивами рака яичников при проведении стандартного лечения составляет всего 12 мес. [20]. Таким образом, даже нерадикальные по объему повторные хирургические вмешательства способны на 5-7 месяцев продлить жизнь больных [15].

Особняком стоит вопрос о показаниях к релапаротомиям после нерадикальных операций, выполненных в неспециализированных лечебных учреждениях вследствие диагностических ошибок. Необходимость таких вмешательств с целью хирургического стадирования и достижения оптимальной циторедукции ни у кого не вызывает сомнений.

И, наконец, *паллиативные операции* при опухолях яичников выполняют в основном для облегчения состояния больной, при явлениях кишечной непроходимости на фоне спаечного процесса или прогрессирования заболевания.

Многие авторы относят все перечисленные выше оперативные вмешательства к операциям «Second-Look», что не вполне соответствует классическому определению Wangenstein.

Целая серия работ посвящена применению лапароскопии с целью раннего выявления злокачественных опухолей яичников, уточнения степени распространения процесса.

Одно из первых сообщений относится к 1979 г. и принадлежит Spinelli, применившему лапароскопию с целью установления степени распространения и «рестадирования» у 95 больных опухолями яичников [36].

В ряде публикаций положительно оценивается опыт применения лапароскопии у больных, находящихся в состоянии клинической ремиссии после комбинированного лечения. Однако, авторы отмечают, что в половине случаев при лапароскопии не удавалось достичь полного обзора малого таза и брюшной полости из-за спаечного процесса в малом тазу.

Наш опыт выполнения 180 лапароскопических операций свидетельствует о неоспоримой ценности этих вмешательств у больных опухолями яичников, т.к. в 81% случаев удалось разрешить дифференциально-диагностические трудности, отказавшись от выполнения ревизионных лапаротомий.

Вопрос о возможности применения лапароскопического доступа в хирургии рака яичников нуждается в дальнейшем уточнении. Большое количество рецидивов, port-site метастазов, развивающихся даже при начальном раке яичников, заставляет с осторожностью относиться к подобным операциям. К примеру, в Германии лапароскопия даже при I стадии рака яичников запрещена к применению, до получения результатов рандомизированных исследований.

На наш взгляд, наиболее целесообразно применение лапароскопических операций при следующих ситуациях:

1. С диагностической целью, при несоответствии клинических и эхографических данных.
2. В плане мониторинга за лечением больных опухолями яичников, находящихся в состоянии клинической ремиссии, но с положительными данными УЗИ и ростом опухолевых маркеров.
3. До начала специального лечения в случае неоперабельной опухоли для морфологического подтверждения рака яичников.

4. При рецидиве заболевания с целью уточнения степени распространения процесса.

С целью уточнения показаний, клинической оценки эффективности выполнения повторных циторедуктивных операций мы проанализировали клинико-морфологические данные, касающиеся 800 больных злокачественными опухолями яичников различных стадий, лечившихся в НИИ Онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, Городском онкологическом диспансере и в Научно-практическом онкологическом центре в период с 1998 по 2013 годы.

Исследование проведено в двух группах больных. В первую, основную, группу включены 502 больные, которые подверглись повторным операциям. Вторую, контрольную, группу составили 298 больных, которым подобные операции не выполнялись. Обе группы оказались сопоставимы по основным прогностическим признакам: стадии заболевания, возрасту и гистологическому типу опухоли. Преобладали III-IV стадии серозной (52%) и эндометриодной (13%) аденокарциномы. Среди больных, включенных в исследование, лечение было начато с операции у 91,4% больных основной и 62,3% контрольной групп. Оптимальная циторедукция достигнута у 28,6% больных 1-й группы и 48,2% у пациенток 2-й группы. После выполнения оперативного вмешательства дальнейшая терапия осуществлялась с учетом данных операционных находок и гистологического заключения. Большинство больных (77,0% и 94%, соответственно) после операции получали полихимиотерапию. Некоторым больным наряду с химиотерапией дополнительно назначали гормональное или лучевое лечение. 104 (20,4%) больные основной и 16 (5,4%) контрольной групп поступили на лечение после первичной нерадикальной операции, выполненной в неспециализированных лечебных учреждениях.

Классический «Second-look» был выполнен у 22 больных (4,4% от общего числа повторных чревосечений) III-IV ст., находящихся в состоянии клинической ремиссии, после 6-10 курсов ПХТ для решения вопроса о прекращении или продолжении лечения.

Только у 12 пациенток подтвердилась полная ремиссия. В 10 из 22 наблюдений был обнаружен рецидив заболевания. У 5 больных во время ревизионного чревосечения были выявлены множественные мелкие (до 1 см в диаметре) метастазы опухоли по брюшине тазовых органов, а у четырех наряду с ними и более крупные опухолевые массы, которые удалось частично резецировать во время операции. Учитывая операционные находки, 9 больным была продолжена химиотерапия и одной назначен курс дистанционной гамма-терапии.

Таким образом, у больных, находящихся в состоянии клинической ремиссии после проведенного адекватного комбинированного лечения, в каждом третьем наблюдении при выполнении операции «Second-look» выявлено прогрессирование заболевания.

Промежуточные циторедуктивные операции в нашем исследовании были выполнены 193 пациенткам (38,4%) после нерадикальной или пробной операции и нескольких курсов химиотерапии. Только у 87 больных (45,3%)

этой группы удалось выполнить радикальный объем оперативного вмешательства.

Вторичные циторедуктивные операции выполнены у 238 больных опухолями яичников (47,4%) случаев. Причем, у 65 из них при подозрении на рецидив заболевания после первичного лечения, и у 173 больных – при локальном рецидиве заболевания, возникшем после комбинированного лечения спустя год и более после окончания первичного лечения с целью удаления основных опухолевых масс и уточнения степени распространения процесса. У 18 из 65 (28,2%) больных, оперированных в связи с подозрением на рецидив заболевания, данных за возобновление роста опухоли не получено. У 47 из 65 больных (71,8%) рецидив подтвержден. Повторная циторедуктивная операция предпринималась при явном рецидиве опухоли у 173 больных с целью уточнения степени распространения процесса, а при технической доступности – удаления рецидивных узлов. Полную циторедукцию удалось выполнить в 14,3% наблюдений, оптимальную и субоптимальную – в 54,3%.

В последней группе, включившей 36 больных (7,2%), повторные чревосечения были выполнены в связи с хирургической патологией, требующей лапаротомии (кишечная непроходимость на фоне генерализации опухолевого процесса).

С целью оценки влияния повторных ревизионных лапаротомий на продолжительность жизни больных раком яичников в обеих группах была изучена общая и безрецидивная выживаемость.

Так, средняя длительность ремиссии у больных, подвергшихся повторным операциям, составила 28,7 мес., а у больных контрольной группы – 21,2 мес.

Практически это означает, что по длительности ремиссии существенных различий между группами не получено.

При анализе продолжительности жизни больных установлено, что в основной группе она была в 1,9 раза выше по сравнению с контрольной – $51,5 \pm 3,0$ мес. и $26,7 \pm 3,3$ мес. ($P < 0,001$). Особенно достоверно эта зависимость прослеживается при I и III стадиях заболевания.

Для оценки отдаленных результатов лечения была изучена 5-летняя выживаемость у 444 больных основной и 276 больных контрольной групп (рис. 1).

Достоверно более высокие показатели выживаемости больных основной группы были отмечены в течение всего периода наблюдений ($P < 0,05$).

При анализе отдаленных результатов лечения больных подтверждено, что 5-летняя выживаемость непосредственно зависит от величины остатков опухолевых масс после выполненных циторедуктивных операций (табл. 2).

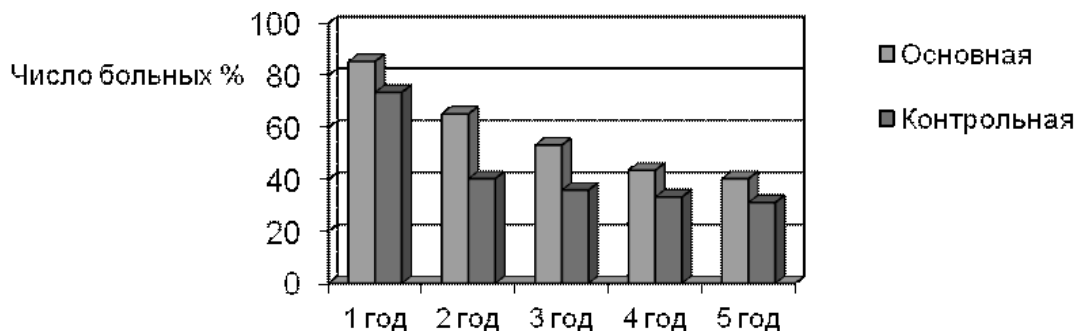
Существенное различие в выживаемости больных после различных по степени радикальности циторедуктивных операций заставляет задуматься о целесообразности изменения принятой на сегодняшний день классификации. Нам представляется, что только полную циторедукцию следует считать оптимальной. Все же операции с остаточной опухолью более 2 см не оказывают влияния на продолжительность жизни больных и должны быть признаны неоптимальными.

Таким образом, обобщая накопленный опыт выполнения повторных чревосечений, могут быть сформулированы следующие показания к ним:

1. При III-IV стадии, в состоянии клинической ремиссии после 6-10 курсов ПХТ для решения вопроса о прекращении или продолжении лечения.
2. При любых стадиях, с подозрением на рецидив заболевания с учетом данных дополнительных методов исследования.
3. На фоне клинической ремиссии после нерадикальной по объему первой операции.
4. При рецидиве заболевания с целью удаления опухолевых масс и уточнения степени распространения процесса.
5. Наличие хирургической патологии, требующей лапаротомии (кишечная непроходимость и др.).

В некоторых случаях может обсуждаться вопрос о замене лапаротомии лапароскопией.

Вопросы о показаниях и о сроках выполнения повторных лапаротомий должны решаться индивидуально в зависимости от клинической ситуации.



Выживаемость на конец каждого периода

Рис. 1. 5-летняя выживаемость больных раком яичников

Таблица 2.

Зависимость результатов лечения больных от величины остатков опухолевых масс

Величина остаточной опухоли	Число больных	5-летняя выживаемость (M±m)
Без остатков опухоли	157	72,0 ± 4,3
Менее 2 см	92	29,1 ± 2,0
Более 2 см	181	18,7± 4,3

Неудовлетворенность низкими показателями общей и безрецидивной выживаемости больных раком яичников диктует необходимость поиска новых путей. Одним из направлений повышения эффективности комбинированного лечения может оказаться применение внутрибрюшинной гипертермической перфузии, дополняющей повторные циторедуктивные операции у больных рецидивами рака яичников.

Внутрибрюшинная химиотерапия позволяет создать концентрацию цитостатического препарата в брюшной полости до 1000 раз выше, чем в плазме крови, что при снижении общей токсичности препарата сопровождается усилением его местного эффекта.

Комбинацию гипертермии с внутрибрюшной химиотерапией впервые использовал в 1980г. J.S. Spratt [37] при лечении больного с псевдомиксомой брюшины. В 1993 г. B. Salle и F. Gilly [24] одними из первых применили гипертермическую перфузию с митомицином и цисплатином для лечения больных с рецидивами рака яичников.

Существует две основные методики выполнения гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии: открытая и закрытая.

Открытая система предложена в 1991году Yonemura Y. [46] и затем модифицирована Н.Р. Sugarbaker в 1998 г. [40].

Недостатками данной методики считаются [9]:

- Потеря тепла через открытую лапаротомную рану
- Возможность утечки цитотоксических препаратов
- Риск для здоровья сотрудников
- Риск рецидива в месте соприкосновения экспандера с тканями.

При использовании закрытой системы, предложенной Koga S. в 1988 [16] г. и Fujimoto S. в 1989 г. [10] брюшная полость остается закрытой в течение всей перфузии.

Недостатком закрытой перфузии могут оказаться трудности с равномерным распределением перфузионной

жидкости. При этом авторы указывают на возможность равномерного распределения перфузата за счет внешнего массажа брюшной полости, изменения положения тела больного и увеличения объемной скорости перфузии [38].

На сегодняшний день применяются три уровня гипертермии:

- 39-41 °С (мягкая)
- 41-43 °С (истинная)
- 43-45 °С (жесткая).

В таблице 4 суммированы результаты наиболее значимых исследований, посвященных гипертермической химиоперфузии.

Основная часть публикаций посвящена гипертермическому режиму внутрибрюшной химиотерапии при температуре 41-43 °С [5, 26, 38, 39, 40] и лишь некоторые из них рассматривают мягкие или жесткие режимы гипертермической перфузии [45].

Большинство исследователей для проведения гипертермической перфузии применяют препараты платины, реже таксаны и митомицин.

Для уточнения показаний и оценки эффективности и безопасности проведения гипертермической химиоперфузии мы сравнили результаты лечения в двух группах больных рецидивами рака яичников.

В первую группу вошли 28 пациенток, у которых повторная циторедуктивная операция была дополнена гипертермической химиоперфузией. Во второй, ретроспективной, группе из 173 больных после выполнения повторной циторедуктивной операции проводилось стандартное системное лечение.

По возрасту, стадиям, гистологическим типам, характеру предшествующего лечения группы были сходными.

В табл. 3 представлена характеристика больных, подвергшихся гипертермической химиоперфузии.

Таблица 3.

Количество	28 24 (CDDP) 4(A)
Возраст	57,2 (от 48 до 71года)
Предшествующие линии ХТ	3,4 (1-7 линий)
Количество циклов ХТ	16,6 (6-31цикла)
Предшествующая циторедукция	1 – 23 чел (82,1%) 2 – 4 чел (14,3%) 3 – 1 чел (3,5%)
Общее состояние больных (шкала Карновского)	67,8% (50-80%)

Таблица 4.

Автор	№	Цитостатик и дозы	Осложнения/ повт. лапоротомия	Летальность	Выживаемость		
					б/рец мес	3- летняя	5- летняя
Rufian, 2006	30	Paclitaxel 60 mg/m ²	36(6)%	0%			
Hadi, 2006	6(60)*	Mitomycin C 10-12.5 mg/m ² or cisplatin ^a	33%	6,7%	25	46%	37%
Raspagliesi, 2006	40	Cisplatin 25 mg/m ² , mitomycin C 3.3 mg/m ² /l or cisplatin 43 mg/l + doxorubicin 15.25 mg/l	20%	0	н/о	33%	-
Reichman, 2005	13	Cisplatin 50 mg/m ²	н/о	0	10,5	-	15%
Look, 2004	28	Cisplatin + doxorubicin or mitomycin C + 5-fluorouracil ^b	12(3,5)%	0	17,3	60% 2-х/лет	-
Piso, 2004	19	Cisplatin 75 mg/m ² or or mitoxantrone 15 mg/m ²	36,8(16)%	5%	н/о	-	15%
Zanon, 2004	30	Cisplatin 100 mg/m ² or 150 mg/m ²	42(6)%	3,3%	17,1	35%	12%
Ryu, 2001	57	Carboplatin 350 mg/m ² + interferon 5*10 ⁶ IU/m ²	20,5%	3%	н/о	-	63,4%
Chatzigeorgiou, 2003	20	Cisplatin 50 mg/m ² or 75 mg/m ²	25%	10%	н/о	-	-
DeBree, 2003	19	Docetaxel 75 mg/m ²	21(16)%	10%	26	63%	42%
van der Vange, 2000	5	Cisplatin 50 mg/m ² or 70 mg/m ²	15%	0	н/о	-	-
Kober, 1996	12 (25)	Cisplatin 50 mcg/ml	22(4)%	4%	н/о	-	-

Таблица 5.

Объемы хирургических вмешательств при рецидивах рака яичников

Характер циторедуктивных операций	Операция + НИРЕС (n=28)	Операция + системное лечение (n=173)
Полная циторедукция	11 ()	(14,3%)
Оптимальная и субоптимальная циторедукции (<2 см)	6 ()	(54,3%)
Неоптимальные операции	11	

По степени радикальности вторичных циторедуктивных операций больные обеих групп распределились следующим образом (табл.5).

Перфузия производилась по закрытой методике посредством роликового перфузионного насоса с объемной скоростью 600-1200 мл в минуту по сформированному временному контуру раствором, состоящим из растворенных в 4000 мл изотонического (0,9%) раствора хлорида натрия при высокой концентрации цитостатиков: цисплатина (100 мг/м²) или доксорубицина (25 мг/м²) в условиях гипертермии (42-43°C). Поддержание достаточного температурного режима осуществлялось при помощи термостата (термобаня серии LOIP LB-200).

Послеоперационный период протекал без каких-либо значимых осложнений, за исключением группы из четырех больных с доксорубицином. У этих пациентов отмечались выраженный болевой синдром, явления кишеч-

ной непроходимости, в одном случае потребовавшим выполнения релапаротомии. В дальнейшем от применения доксорубицина мы отказались.

При анализе трехлетних результатов лечения выяснилось, что гипертермическая химиоперфузия позволяет повысить общую и безрецидивную выживаемость только после полной циторедукции (рис. 2).

Во всех остальных случаях гипертермическая химиоперфузия не повлияла ни на общую, ни на безрецидивную выживаемость.

Таким образом, мы в очередной раз убедились, что добиться достоверного увеличения продолжительности жизни больных рецидивами рака яичников возможно только при выполнении полной циторедукции, дополненной гипертермической химиоперфузией.

В заключение необходимо подчеркнуть, что планирование лечения больных рецидивами рака яичников дол-

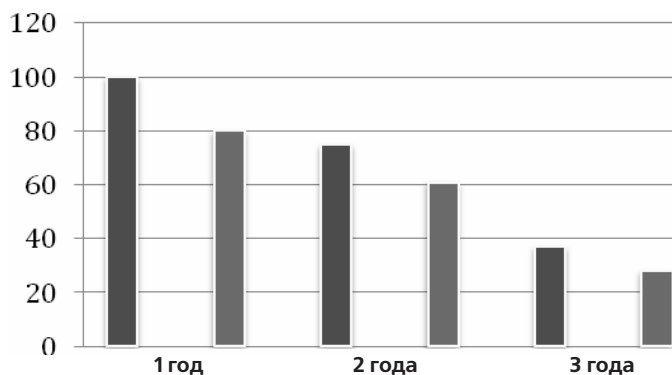


Рис. 2. Трехлетняя общая выживаемость больных раком яичников

■ оптимальная циторедукция + HIPEC
 ■ оптимальная циторедукция + системное лечение

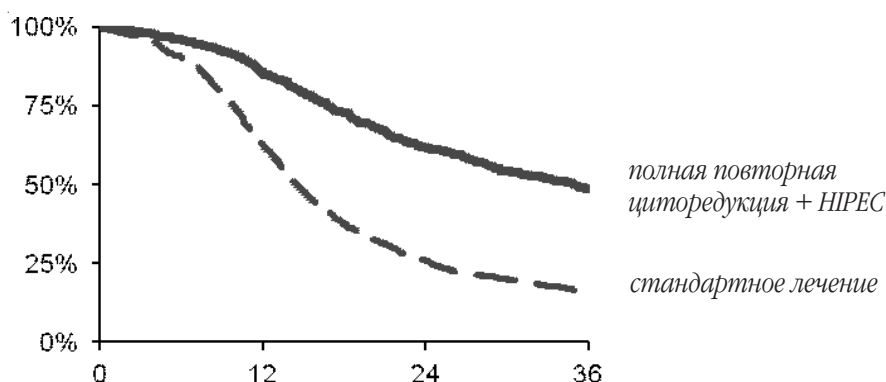


Рис. 3. 3-летняя выживаемость больных рецидивами рака яичников после полных повторных циторедукций и при стандартном лечении.

жно быть строго индивидуализировано и осуществляться только в специализированных клиниках, имеющих воз-

можность проведения комбинированных и комплексных методов лечения.

Список литературы

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – Ленинград. – 1989. – С.464–465.
2. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. СПб: Коста. – 2011. – Вып. II, Часть I. – С. 332.
3. Cain J.M., Saigo P.E., Pierce V.K., Clark D.G., Jones W.B., Smith D.H., Hakes T.B., Ochoa M., Lewis J.L. A review of second-look laparotomy for ovarian cancer // Gynecol Oncol. – 1986. – Vol. 23. – P.14–25.
4. Canis M., Jardon K., Boulleret C. et al. Prise en charge des tumeurs annexielles: place et risques de la coelioscopie // Gynecol. Obstet. Fertile. – 2001. – Vol. 29. – P.278–287.
5. Cascales Campos P.A., Gil M.J., Galindo Fernandez P.J. et al. Perioperative fast track program in intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) after cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer // Eur. J. Surg. Oncol. – 2011. – Vol.37, №6. – P.543–548.
6. Cbi D.S., Franklin C.C., Levine D.A., Akselrod F., Sabbatini P., Jarnagin W.R. et al. Improved optimal cytoreduction rates for stages IIIc and IV epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer: a change in surgical approach // Gynecol. Oncol. – 2004. – Vol.94. – P.650–654.
7. Donato M.L., Gersbenson D.M., Wharton J.T., Ippoliti C.M., Aleman A.S., Bodurka-Beyers D., Beyers M.W., Burke T.W., Levenback C.F., Wolf J.K., Freedman R.S., Bast R.C. Jr., Gajewski J.L., Champlin R.E. High-dose topotecan, melphalan, and cyclophosphamide (TMC) with stem cell support: a new regimen for the treatment of advanced ovarian cancer // Gynecol. Oncol. – 2001. – Vol.82, №3. – P.420–426.
8. Du Bois A., Reuss A., Pujade-Lauraine E., Harter P., Ray-Coquard I., Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO) // Cancer. – 2009. – Vol.6. – P.1234–1244.

9. *Elias D.* Thermic homogeneity and standardization of intraperitoneal chemohyperthermia for peritonea carcinomatosis // *Reg. Cancer Treat.* – 1996. – Vol.6. – P.161–65.
10. *Fujimoto S., Shrestha R.D., Kobayashi K., Koike S., Kokubun M., Kiuchi S., Takahashi M., Konno C., Okui K.* Combined treatment with surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion (IPHP) for far-advanced gastrointestinal cancer with peritoneal seeding // *Acta Med. Austriaca.* – 1989. – Vol.16, №3-4. – P.76–80.
11. *Gadducci A., Iacconi P., Fanucchi A., Cosio S., Teti G., Genazzani A.R.* Surgical cytoreduction during second-look laparotomy in patients with advanced ovarian cancer // *Anticancer Res.* – May-Jun. 2000. – Vol.20(3B). – P.1959–1964.
12. *Gilbersten V.A., Wangensteen O.H.* A summary of thirteen years' experience with the second look program. // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1962. – Vol.114. – P.438–442.
13. *Goldberg H., Stein M.E., Steiner M., Speercher E., Beck D., Kuten A.* Consolidation radiation therapy following cytoreductive surgery, chemotherapy and second look laparotomy for epithelial ovarian carcinoma: long term follow up // *Tumor.* – 2001. – Vol.87. – P. 248–251.
14. *Griffiths C.T., Parker L.M., Lee S., Finkler N.J.* The effect of residual mass size on response to chemotherapy after surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: long-term results // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2002. – Vol.12, №4. – P. 323–331.
15. *Harter P., Du Bois A., Habmann M. et al.* Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial // *Ann. Surg. Oncol.* – 2006. – Vol.13, №12. – P.1702–1710.
16. *Kaibara N., Maeta M., Hamazoe R., Inoue Y., Koga S.* Hyperthermia adjunct to surgery in the treatment of scirrhous carcinoma of the stomach // *Gan To Kagaku Ryoho, Japanese.* – 1988. – Vol.15, №. 4, Pt.2-2. – P.1269–1272.
17. *Kottmeier H.L.* The diagnosis and treatment of ovarian malignancies // *Arq. Patol.* – 1965. – Vol. 37, №. 1. – P. 51–64.
18. *Land R., Perrin L., Nicklin J.* Evaluation of restaging in clinical stage 1A low malignant potential ovarian tumours // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2002. – Vol.42, №4. – P.379–382.
19. *Leonard R.C., Smart G.E., Livingstone J.R., Cornbleet M.A., Kerr G.R., Fletcher S., Webb J.N., Smyth J.F.* Randomised trial comparing prednimustine with combination chemotherapy in advanced ovarian carcinoma // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 1989. – Vol.23, №2. – P.105–110.
20. *Markman M., Rothman R., Hakes T. et al.* Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin // *J. Clin. Oncol.* – 1991. – Vol.9. – P.389–393.
21. *Meigs J.V.* The surgical treatment of cancer of the ovary // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 1961. – Vol.4. – P.846–854.
22. *Olermaer A., Sevelde P.* Impact of second look laparotomy and secondary cytoreductive surgery at second-look laparotomy in ovarian cancer patients // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2001. – Vol.80, №5. – P.432–436.
23. *Ott H.W. et al.* The evaluation of the second-look operation of patients with ovarian carcinoma and tubal carcinoma by means of a retrospective comparison study // *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch.* – 2002. – Vol.42, №4. – P.217–224.
24. *Panteix G., Guillaumont M., Cherpin L., Cuichard J., Gilly F.N., Carry P.Y., Sayag A., Salle B., Brachet A., Bienvenu J. et al.* Study of the pharmacokinetics of mitomycin C in humans during intraperitoneal chemohyperthermia with special mention of the concentration in local tissues // *Oncology.* – 1993. – Vol.50, №5. – P.366–370.
25. *Rose P.R., Nerenstone F., Brady M.F. et al.* Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol.351. – P.2489–2497.
26. *Roviello F., Pinto E., Corso G. et al.* Safety and potential benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in peritoneal carcinomatosis from primary or recurrent ovarian cancer // *J. Surg. Oncol.* – 2010. – Vol.102, №6. – P.663–670.
27. *Rustin G.J., Van der Burg M.E., Griffin C.L., Guthrie D., Lamont A., Jayson G.C., Kristensen G., Mediola C., Coens C., Qian W., Parmar M.K., Swart A.M.* MRC OV05; EORTC 55955 investigators. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial // *Lancet.* – 2010. – Oct 2. – Vol.376(9747). – P.1155–1163.
28. *Salan E., Almeda Z., Mirhashemi R.* Management of reccurent ovarian cancer: evidence-basis decision // *Curr. Open. Oncol.* – 2002. – Vol.14. – P.519–527.
29. *Santoro B.T., Griffin W.O. Jr., Wangensteen O.H.* The second-look procedure in the management of ovarian malignancies and pseudomyxoma peritonei // *Surgery.* – 1961. – Vol.50. – P.354–358.
30. *Sato N., Akabira J., Kitamura T., Aoki M., Yoshinaga K., Okamura C., Utsunomiya H., Shimizu T., Niikura H., Ito K., Okamura K., Yaegashi N.* Prognostic significance of second-look laparotomy for surgically confirmed early-stage epithelial ovarian cancer: a multicenter retrospective study // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol.8, №1. – P.40–44.
31. *Schwartz P.E.* Surgery of germ cell tumours of the ovary // *Forum, Genova.* – 2000. – Vol.10, №4. – P.355–365.
32. *Selman A.E., Copeland L.J.* Surgical management of recurrent cervical cancer // *Yonsei Med. J.* – 2002. – Vol.43, №6. – P.754–762.
33. *Sijmons E.A., Heintz A.P., Odicino F., Maisonneuve P., Beller U., Benedet J.L., Creasman W.T., Ngan H.Y., Sideri M., Pecorelli S.* Carcinoma of the ovary // *J. Epidemiol. Biostat.: No abstract available.* – 2001. – Vol.6, №1. – P.107–138.
34. *Simsek T., Pestrelli F., Kaya H., Zorlu G., Trak B., Uner M., Ozbilim G. et al.* The effectivity of “paclitaxel-cisplatin” versus “cislatin-cyclophosphamide” in the treatment of advanced stage malign epithelial ovarian tumors in which optimal cytoreductive surgery were performed // *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi.* – 1999. – Vol.13, №4. – P.215–218.
35. *Snow P.B., Brandt J.M., Williams R.L.* Neural network analysis of the prediction of cancer recurrence following debulking laparotomy and chemotherapy in stages III and IV ovarian cancer // *Mol. Urol.* – 2001. – Vol.5, №4. – P.171–174.

36. *Spinelli P., Pilotti S., Luini A., Spatti G.B., Pizzetti P., de Palo G.* Laparoscopy combined with peritoneal cytology in staging and restaging ovarian carcinoma // *Tumori*. – 1979. – Oct 31. – Vol.65(5). – P. 601–610.
37. *Spratt J.S., Adcock R.A., Sherrill W., Travathen S.* Hyperthermic peritoneal perfusion system in canines // *Cancer Res.* – 1980. – Vol.40, №2. – P.253–255.
38. *Sugarbaker P.H.* Management of peritoneal surface malignancy using intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2009. – Vol.10, № 12. – P.1965–1977.
39. *Sugarbaker P.H., Acherman Y.I., Gonzalez-Moreno S.* Diagnosis and treatment of peritoneal mesothelioma: The Washington Cancer Institute experience // *Semin. Oncol.* – 2002. – Vol.29, №1. – P.51–61.
40. *Sugarbaker H.P.* Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis // *Semin. Surg. Oncol.* – 1998. – Vol.14, №.3. – P.254–261.
41. *Tamussino K.F., Lim P.C., Webb M.J. et al.* Gastrointestinal surgery in patients with ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* – 2001. – Vol.80. – P.79–84.
42. *Teufel G., Meerpohl H.G., Pfeleiderer A.* Control of the response of ovarian cancers to cytostatic therapy and the value of the second-look operation // *Onkologie*. – 1985. – Vol.8, №6. – P.356–363.
43. *Vergote I., Tropi C.G., Amant F. et al.* Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol.363. – №10. – P.943–953.
44. *Wangensteen O.H.* Forum on fundamental surgical problems // *Bull. Am. Coll. Surg.* – 1948. – Vol.33, №1. – P. 11.
45. *Yan T.D., Morris D.L.* Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for isolated colorectal peritoneal carcinomatosis: experimental therapy or standard of care? // *Ann. Surg.* – 2008. – Vol.248. – P.829–835.
46. *Yonemura Y., Fujimura T., Fushida S., Takegawa S., Kamata T., Katayama K., Kosaka T., Yamaguchi A., Miwa K., Miyazaki I.* Hyperthermo-chemotherapy combined with cytoreductive surgery for the treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination // *World J. Surg.* – 1991. – Vol.15, №4. – P.530–535. – discussion 535–536.
47. *Zhang Z.Y., Zang R.Y., Tang M.Q., Chen J.* Significance of systematic retroperitoneal lymphadenectomy at second-look laparotomy for ovarian cancer // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, Chinese*. – 2003. – Vol.38, №2. – P.69–71.