

ТЕХНОЛОГИИ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ И ФИЗИЧЕСКОЙ ЦИТОРЕДУКЦИИ В СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЯИЧНИКОВ

Г.В. Хамитова

ГОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет, г.Казань,
кафедра акушерства и гинекологии

Хамитова Гульшат Валиевна, доцент кафедры акушерства
и гинекологии КГМУ, канд. мед. наук,
420012, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул.Бутлерова, 49,
тел. 8 (843) 36-06-52,
e-mail: khgv67@mail.ru

В настоящее время возможности лечения рака яичников с использованием традиционных подходов не позволяют добиться значительного улучшения результатов пятилетней выживаемости больных. Для совершенствования лечения больных раком яичников разработаны и апробированы в клинике онкологии методы пролонгированной локорегионарной химиотерапии и физической циторедакции с применением методов сонотумордеструкции и аспирации. Выполнение сонотуморциторедакции после первичной циторедактивной операции у больных раком яичников позволяет уменьшить размеры остаточной опухоли после первичного хирургического вмешательства, незначительно увеличивая продолжительность операции и операционную кровопотерю. Применение технологии комбинированной лекарственной и физической сонотуморредукции не вызывает побочных реакций, связанных с системной токсичностью химиопрепарата, не оказывает влияния на среднюю продолжительность послеоперационного койко-дня, в динамике после лечения у большей части больных наблюдается снижение СА-125 до референтных значений.

Ключевые слова: рак яичников, циторедактивная операция, сонотумордеструкция и аспирация, локорегионарная пролонгированная химиотерапия.

MEDICAL AND PHYSICAL LONG-TERM DEBULKING TECHNOLOGIES IN OVARIAN CARCINOMA TREATMENT IMPROVEMENT

G.V. Khamitova

Kazan State Medical University, Obstetrics and Gynecology Chair

At present possibilities of ovarian carcinoma treatment with the use of traditional approaches do not let get significant results in five-year survival rate improvement. Such methods as long-term loco-regional chemotherapy and the debulking method with the use of acousto-tumor destruction and aspiration were developed and piloted within the walls of the Oncology clinic to improve the ovarian carcinoma treatment results. Acousto-tumor debulking completed after the primary debulking surgery of ovarian carcinoma patients let reduce residual tumor dimension after the first surgery, slightly increasing the surgery time and the blood-loss during the surgery. The application of medical and physical acousto-tumor debulking neither provokes by-reactions associated with system chemical toxicity nor influences postoperative bed-day time. After the treatment most patients show CA-125 coming down to referential meanings.

The key word: ovarian carcinoma, debulking operation, acousto-tumor destruction and aspiration, loco-regional long-term therapy.

Введение

Рак яичников имеет самую высокую летальность среди гинекологического рака, так как почти 75% случаев заболевания диагностируются в запущенных стадиях болезни, что вызвано неясными клиническими проявлениями и недостатком эффективных ранних методов диагностики. Самый важный прогностический фактор у больных раком яичников – остаточная опухоль после первичной операции [2,5]. В настоящее время возможности лечения рака яичников с использованием традиционных подходов не позволяют добиться значительного улучшения результатов пятилетней выживаемости больных.

Преимуществом метода ультразвуковой кавитационной аспирации, который может быть использован для увеличения степени циторедукции при раке яичников, является возможность направленного, сфокусированного подведения канцерцидной дозы ультразвука высокой частоты непосредственно к остаточным опухолям для минимизации их объема [1,3,6]. С учетом вышеизложенного актуальным является определение показаний для применения ультразвуковой хирургии при раке яичников с целью расширения потенциальных возможностей лечения больных.

В послеоперационном периоде проводится химиотерапия, число курсов которой определяется индивидуально, а успех ее зависит от степени циторедукции. Несмотря на выполнение на I этапе оптимальной циторедуктивной операции, под данным рандомизированного исследования GOG, у 70% больных после окончания лечения карбоплатином в комбинации с паклитакселом возникает рецидив заболевания при медиане выживаемости до прогрессирования менее 2 лет и медиане выживаемости после рецидива 23 месяца [4]. На наш взгляд, повышение эффекта химиотерапии может быть достигнуто за счет создания местного депо цитостатика с использованием химиопрепаратов, синергичных с препаратами платины. При комбинированном применении методов пролонгированной лекарственной и физической абляции при раке яичников следует ожидать повышения степени циторедукции и улучшения результатов лечения больных.

Цель исследования – усовершенствовать методы лечения рака яичников на основе разработки технологий пролонгированной лекарственной и физической циторедукции.

Материалы и методы

Клиническая апробация метода сонотуморциторедукции проведена у 58 пациенток с установленным диагнозом рака яичников II (n=11) и III (n=47) стадий. Средний возраст исследуемых составил $54,4 \pm 1,6$ лет. Перед проведением хирургического лечения выполняли ультразвуковое исследование и/или компьютерную томографию органов брюшной полости и малого таза, рентгенографию органов грудной клетки, эндоскопическое исследование органов желудочно-кишечного тракта, определяли уровень СА-125, морфологическую принадлежность опухоли (лапароскопия с биопсией), оценивали состояние кроветворения

на основании определения общего анализа крови с лейкоцитарной формулой, функцию печени и почек (биохимический анализ крови).

Всем пациенткам после ревизии органов брюшной полости и малого таза выполняли первичную циторедуктивную операцию в стандартном объеме. Оптимальность циторедуктивной операции определяли согласно Международному консенсусу по раку яичников (1998) и рекомендациям GOG (США). Объем остаточной опухоли 1 см и менее соответствовал оптимальной циторедуктивной операции, при остаточной опухоли более 1 см операцию рассценивали как субоптимальную.

После оценки количества и размеров метастатических очагов, которые не могли быть иссечены хирургическим путем, проводилась ультразвуковая тумордеструкция и аспирация остаточных опухолевых масс с использованием ультразвуковых аппаратов «SCULPTURE» фирмы SMEI (Италия), сертифицированного в ЕЕС № 0068/ETI-DM/057-99 (частота пьезоэлектрического преобразователя 19 кГц, мощность 99 Вт) и LySonix 3000® с PulseSelect™ (частота 22,5 кГц, производство США).

Аппараты состоят из УЗ генератора, преобразователя (трансдуктора) и твердых титановых зондов. С помощью УЗ генератора амплитуда автоматически настраивается под различные титановые типы зондов, посредством которых происходит передача УЗ вибраций к тканям. Зонд представляет собой трубку из прочного титана, который является наиболее биосовместимым металлом и обеспечивает максимальную отдачу. Это касается и вырабатываемой УЗ энергии и деструкции опухолевых клеток.

Для локорегионарной химиотерапии была разработана лекарственная форма 5-фторурацила совместно с сотрудниками кафедры фармацевтической технологии с курсом биотехнологии и кафедры хирургии и онкологии с курсами ИПО Башкирского государственного медицинского университета. Лекарственная форма содержит химиопрепарат 5-фторурацил (5-ФУ) и инъекционный пролонгированный растворитель. Для клинической апробации разработанной лекарственной формы у больных раком яичников были изготовлены образцы лекарственных форм, содержащие 5-фторурацил в дозах 100, 200, 500, 1000, 1500 мг. Радиационную стерилизацию полученных образцов проводили с помощью радиационно-технологического комплекса на базе линейного ускорителя электронов ЛУ-10-20, разработанном и изготовленном в Российском Федеральном Ядерном центре (г. Саров). Для стерилизации исследуемых материалов применяли облучение потоком быстрых электронов дозой 25 кГр в течение 2 часов 10 минут. Все образцы облучали однократно.

После первичной циторедуктивной операции и выполнения сонотумордеструкции в клетчаточные пространства вводили курсовую дозу пролонгированной лекарственной формы 5-фторурацила, создавая депо химиопрепарата.

Критериями оценки эффективности, безопасности и переносимости комбинированной лекар-

твенной и физической циторедукции являлись размеры остаточных опухолей до и после вмешательства, средняя продолжительность операции, объем операционной кровопотери, биохимические показатели крови до и через 1 неделю после операции, средние значения СА-125 через 1 и 3 месяца после операции.

Статистическая обработка результатов проводилась на ПЭВМ с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0 for Windows». Для описания количественных данных вычислялась средняя (M), ошибка средней (m). При оценке достоверности средних величин применялся коэффициент Стьюдента t .

Результаты и обсуждение

Клиническая апробация технологии сонотумор-деструкции и аспирации проводилась у 58 больных раком яичников при II и III стадиях опухолевого процесса. При ревизии органов малого таза и брюшной полости обнаружены плотные сращения опухоли с висцеральной и париетальной брюшиной в 19 случаях, асцит - в 11 наблюдениях, средний объем которого составил $2,52 \pm 0,18$ л. Изолированные макроскопические признаки метастатического поражения большого сальника имелись у 21 больной, в остальных случаях наблюдались комбинированные метастатические поражения окружающих тканей (таблица 1).

На первом этапе всем пациенткам выполнялись первичные циторедуктивные операции в различных объемах (таблица 2).

После выполнения первичной циторедуктивной операции проводилась поэтапная сонотумор-деструкция (СТД) и аспирация остаточных опухолевых очагов (рис. 1). Ультразвук при заданных параметрах разрушал опухолевые клетки, не затрагивая сосуды, мышцы, прилежащие ткани. Опухолевая ткань, превращенная в эмульсию, удалялась из обрабатываемого участка механически при помощи аспирации с незначительным разрежением (0,2-0,3 бар). Разрушение и аспирация 1 см³ опухолевой ткани в среднем занимали $23,5 \pm 0,29$ сек. Несмотря на то, что нагревание является компонентом процесса, температура рассеивалась в окружающих тканях и не являлась клинически значимой при таком уровне поставляемой энергии. Правильное использование техники не приводило к осложнениям от применения УЗ энергии. При проведении процедуры СТД избегали статического положения зонда перпендикулярно сосудисто-нервным пучкам в течение времени более 10 сек., так как это могло привести к повреждению стенок сосудов и развитию кровотечений.

Эффективность и безопасность процедуры сонотумор-деструкции и аспирации оценивались во время и после операции (таблица 3).

При оценке статуса по EGOG-WHO до лечения в 1 балл оценивали общее состояние 35 больных, в 2 балла - 20 больных, в 3 балла - 3 больных. Через 1 месяц после лечения в 1 балл оценивали общее состояние 39 больных, в 2 балла - 19 больных.

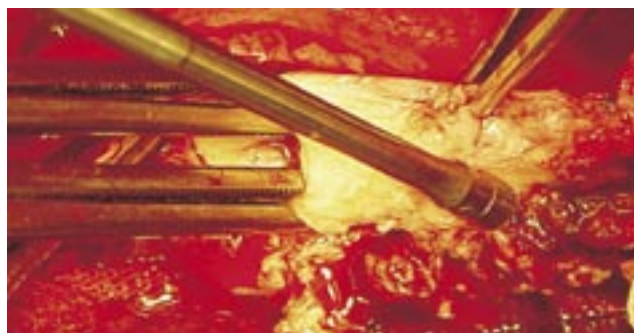


Рис. 1. Ультразвуковое разрушение и аспирация остаточной опухоли

Таблица 1
Локализация и тип метастазов при первичном хирургическом лечении

№	Характер метастатического поражения	Число наблюдений
1	Макроскопические метастазы в большой сальник	21
2	Метастазы в брыжейку червеобразного отростка, метастазы в большой сальник	1
3	Метастазы в брыжейку тонкой кишки, метастазы в большой сальник	3
4	Прорастание брыжейки сигмовидной кишки, метастазы по брюшине толстой и тонкой кишки, в большой сальник	3
5	Макроскопические единичные метастазы по брюшине малого таза и/или дугласова пространства	11
6	Множественные метастазы по брюшине малого таза, пузырно-маточной складки, дугласова пространства, брюшной полости, брюшине толстой и тонкой кишки, в большой сальник	12
7	Канцероматоз брюшины, метастазы в большой сальник	7

Таблица 2
Объем первичных хирургических вмешательств

№	Вид операции	Количество больных
1	Экстирпация матки с придатками, резекция большого сальника	13
2	Ампутация матки с придатками, резекция большого сальника	37
3	Ампутация матки с придатками, резекция большого сальника, аппендэктомия	1
4	Двухсторонняя аднексэктомия, резекция большого сальника, резекция тонкой кишки	2
5	Ампутация матки с придатками, резекция большого сальника, резекция тонкой кишки	1
6	Удаление опухоли яичника, резекция большого сальника	2
7	Двухсторонняя аднексэктомия, резекция большого сальника	1
8	Аднексэктомия, резекция большого сальника	1

Таблица 3

Интра- и послеоперационные критерии эффективности и безопасности технологии сонотумордеструкции и аспирации

Параметры	До СТД	После СТД
Размер остаточной опухоли после первичной циторедуктивной операции (см)	$2,2 \pm 0,08$	$0,9 \pm 0,03^*$
Операционная кровопотеря (мл)	$250,32 \pm 1,4$	$275,21 \pm 1,2^*$
Средняя продолжительность операции (мин.)	$79,4 \pm 1,64$	$104,5 \pm 1,87^*$

* - $p < 0,001$

Технология пролонгированной локорегионарной лекарственной циторедукции с использованием разработанной новой лекарственной формы 5-фторурацила была апробирована в комбинации с технологией сонотумордеструкции и аспирации у 58 больных. В качестве контроля служили данные стандартного обследования и лечения 100 больных раком яичников. В клетчаточные пространства вводили курсовую дозу пролонгированной формы 5-фторурацила, создавая депо химиопрепарата.

Пациенткам, которым интраоперационно вводилась пролонгированная лекарственная форма 5-фторурацила, дальнейшее введение химиопрепарата проводили в системном режиме в комбинации с препаратами платины. В динамике проводился контроль эффективности и безопасности лечения (таблица 4). Проявления гематологической, почечной, печеночной токсичности после лечения зарегистрированы не были в ранние и поздние сроки после его окончания.

По сравнению с контрольной группой, концентрация СА-125 в динамике у большей части больных, которым была проведена сонотумордеструкция и введение пролонгированной лекарственной формы химиопрепарата, определялась на предельно низких уровнях (таблица 5).

Таким образом, разработанные технологии пролонгированной локорегионарной лекарственной и физической циторедукции могут быть использованы для достижения оптимальной циторедукции как дополняющие стандартные методы лечения рака яичников.

Выводы

1. Выполнение сонотуморциторедукции после первичной циторедуктивной операции у больных раком яичников позволяет уменьшить размеры остаточной опухоли после первичного хирургического вмешательства, незначительно увеличивая продолжительность операции и операционную кровопотерю, не оказывая влияния на среднюю продолжительность послеоперационного койко-дня.

2. Применение технологии комбинированной лекарственной и физической сонотуморредукции у больных раком яичников после первичной хирургической циторедуктивной операции не вызывает побочных реакций, связанных с системной токсичностью химиопрепарата, не оказывает влияния на среднюю продолжительность послеоперационного

Таблица 4

Послеоперационные критерии оценки безопасности технологии комбинированной лекарственной и физической циторедукции

Параметры	Контрольная группа	Основная группа (через 7 дней)	Основная группа (через 1 мес.)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$4,09 \pm 0,04$	$4,03 \pm 0,05$	$4,28 \pm 0,02^*$
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$1,10 \pm 0,02$	$1,02 \pm 0,06$	$1,02 \pm 0,04^*$
Тромбоциты	$272,4 \pm 0,42$	$274,2 \pm 0,44^*$	$270,2 \pm 0,62^*$
Гемоглобин	$112,4 \pm 0,04$	$115,2 \pm 0,06^*$	$112,2 \pm 0,09^*$
Эритроциты	$4,2 \pm 0,03$	$4,1 \pm 0,02^*$	$4,1 \pm 0,03^*$
Общий белок, г/л	$68,6 \pm 0,94$	$66,1 \pm 1,04$	$67,4 \pm 1,02$
Общий билирубин, ммоль/л	$9,81 \pm 0,06$	$9,87 \pm 0,02$	$9,73 \pm 0,04$
Мочевина, ммоль/л	$5,23 \pm 0,05$	$5,64 \pm 0,03^*$	$5,54 \pm 0,06^*$
Креатинин, ммоль/л	$70,4 \pm 1,34$	$71,2 \pm 1,44$	$68,5 \pm 1,28$

* - $p < 0,05$

Таблица 5

Критерии оценки эффективности технологии комбинированной лекарственной и физической циторедукции

Параметры	Основная группа	Контрольная группа
Средняя продолжительность послеоперационного койко-дня	$21,2 \pm 0,05$	$20,7 \pm 0,04^*$
Количество больных с референтными значениями СА-125 (0-35 МЕ/мл) до операции, %	$15,8 \pm 0,03$	$17,0 \pm 0,04^*$
Количество больных с референтными значениями СА-125 (0-35 МЕ/мл) через 1 месяц после операции, %	$46,6 \pm 0,05$	$38,0 \pm 0,06^*$
Количество больных с референтными значениями СА-125 (0-35 МЕ/мл) через 3 месяца после операции, %	$75,4 \pm 0,04$	$69,0 \pm 0,04^*$

* - $p < 0,001$

койко-дня, в динамике после лечения у большей части больных наблюдается снижение СА-125 до референтных значений.

Список литературы

1. Adelson M.D. Cytoreduction of small intestine metastases using the Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator // J Gynecol Surg. - 1995. - Vol. 11(4). - P. 197-200.
2. Angioli R., Palaia I., Damiani P., Montera R., Benedetti Panici P. [Up-date on cytoreductive surgery in the management of advanced ovarian cancer] // Minerva Ginecol. - 2006. - Vol. 58(6). - P.459-470.

3. Deppe G., Malviya V.K., Malone J.M. Jr, Christensen C.W. Debulking of pelvic and para-aortic lymph node metastases in ovarian cancer with the cavitron ultrasonic surgical aspirator // *Obstet Gynecol.* – 1990. – Vol. 76(6). – P. 1140-1142.

4. Guastalla JP, Pujade-Lauraine E, Weber B. Efficacy and safety of the paclitaxel and carboplatin combination in patients with previously treated advanced ovarian carcinoma. A multicenter GINECO (Group d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des

Cancers Ovariens) phase II study // *Ann Oncol.* – 1998. – Vol.9(1). – P.37-43.

5. Roberts W.S. Cytoreductive Surgery in Ovarian Cancer: Why, When, and How? // *Cancer Control.* – 1996. – Vol.3(2). – P. 130-136.

6. Tentes A.A., Mirelis C.G., Markakidis S.K. Long-term survival in advanced ovarian carcinoma following cytoreductive surgery with standard peritonectomy procedures // *Int J Gynecol Cancer.* – 2006. – Vol.16(2). – P. 490-495.