

Міністерство охорони здоров'я України  
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

**Фецич Маркіян Тарасович**

УДК: 618.11-006.6-036.65-003.93-085.277-085.832:617.55

**ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ВИКОРИСТАННЯ  
ГІПЕРТЕРМІЧНОЇ ТА НОРМОТЕРМІЧНОЇ  
ВНУТРІШНЬОЧЕРЕВНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ ПІСЛЯ ЦИТОРЕДУКЦІЇ У  
ПАЦІЄНТІВ З РЕЦИДИВНИМ РАКОМ ЯЄЧНИКА**

222 – медицина  
22 – охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії  
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

---

М.Т. Фецич

Науковий керівник: Володько Наталя Антонівна, доктор медичних наук,  
професор.

Львів – 2022

## АНОТАЦІЯ

*Фецич М.Т.* Диференційований підхід до використання гіпертермічної та нормотермічної внутрішньочеревної хіміотерапії після циторедукції у пацієнтів з рецидивом раку яєчника.- Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (22 – Охорона здоров'я). – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2022.

Удосконалення методів лікування хворих на рецидивний РЯ є актуальною і складною проблемою сучасної онкогінекології, та потребує розробки індивідуальної тактики лікування з урахуванням характеристик метастатичного процесу. Перспективним є намагання підвищити ефективність комбінованого лікування хворих з рецидивом раку яєчника, шляхом диференційованого застосування циторедуктивної хірургії, з наступною гіпертермічною або нормотермічною внутрішньочеревною хіміоперфузією, а відтак системною хіміотерапією.

Представлене дослідження було проведено на кафедрі онкології і радіології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького на базі КЗ ЛОР Львівського державного онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру (клінічна база кафедри) протягом 2015-2021 років.

Згідно сформованого дизайну клінічного дослідження було проведено обстеження та лікування 102 пацієток у віці від 38 до 76 років (середній вік  $55,09 \pm 1,07$  років) з рецидивом раку яєчника та інтраперитонеальним розповсюдженням пухлинного процесу. Залежно від методу внутрішньочеревної хіміотерапії обстежені пацієнти були розподілені на 2 групи дослідження. Першу групу (група I) склали 64 хворі з рецидивом РЯ, яким була проведена гіпертермічна внутрішньочеревна хіміоперфузія. За

ступенем повноти проведеної циторедукції пацієнти групи I були стратифіковані на підгрупи – IA (32 хворі, яким було проведена ЦРО у обсязі CC 0) та IB (CC 1-3, n=32). До другої групи (група II) було віднесено 38 пацієнок, яким проводилась нормотермічна внутрішньочеревна хіміоперфузія, серед них повний об'єм циторедукції виконано 4 хворим, у решти розміри залишкових пухлин становили 2 мм і більше. Можливість виконання та ефективність нормотермічної інтраперитонеальної хіміотерапії у хворих з рецидивом РЯ після циторедукції досліджувалась вперше.

На доопераційному етапі ми досліджували роль променевої візуалізації для оцінки ступеню карциноматозу очеревини у хворих на РЯ та зокрема діагностичну цінність спіральної комп'ютерної томографії з контрастним підсиленням. Для цього ми провели ретроспективний аналіз медичної документації 81 хворої (середній вік складав  $54,8 \pm 2,1$  років).

Отримані дані порівняли з результатами інтраопераційного визначення індексу перитонеального карциноматозу за класифікацію карциноматозу очеревини (Jasquet P. та Sugarbaker P., 1996). Вони свідчили про наявність ураження очеревини в тазу у 73 обстежених жінок (90,1%), центральній ділянці живота – у 72 обстежених (89,0%). З найменшою частотою (49,3%) було документовано ураження очеревини тонкого кишечника (за винятком проксимального відділу порожньої кишки).

Встановлено, що у обстежених жінок з рецидивом РЯ перитонеальний раковий індекс коливався в межах від 3 до 36 балів та його середнє значення складало  $19,3 \pm 1,2$  балів.

Розміри перитонеальних імплантів, візуалізованих за допомогою КТ в нашій когорті, були вірно визначені у 72,8% випадків, занижені – у 24,7% та завищені – у 2,5%. Загальна чутливість КТ склала 62,0% (ДІ 56,1-67,9). Була встановлена залежність чутливості КТ від розмірів імплантаційних метастазів: кількість правдиво-позитивних результатів достовірно ( $p < 0,0001$ ) зростала при збільшенні діаметру метастазів. Чутливість КТ була найменшою (25,9%)

при розмірах пухлин менше 1,0 см, а найбільшою (87,9%) при розмірах понад 5 см.

Окремо оцінювали вплив складності циторедукції на можливість виконання інтраперитонеальної хіміоперфузії. Зокрема, в нашій когорті пацієнткам групи I було проведено від 2-х до 13-ти етапів ЦРО (у середньому  $5,3 \pm 2,4$  етапи), жінкам групи II – від 1-го до 5-ти етапів (у середньому  $1,6 \pm 0,5$  етапи). Серед жінок підгрупи I А у 100,0% випадків ( $n=32$ ) була проведена циторедукція в об'ємі СС0, у хворих підгрупи I Б ЦРО в об'ємі СС1 було виконано 13 обстеженим (40,6%), СС2 – 14 (43,8%), СС3 – 5 (15,6%). В другій групі 4 пацієнткам (10,5%) виконано повну циторедукцію- СС0, 4 хворим- СС1, найбільшій частці хворих групи II (78,9%,  $n=30$ ) проведено циторедукцію об'ємом СС2.

Результати ROC-аналізу свідчили, що при кількості етапів циторедукції вище 3 у хворих на рецидив РЯ прогнозувалось проведення гіпертермічної внутрішньочеревної ХТ, а нижче – нормотермічної (чутливість методу – 100%, специфічність – 87,2%).

Було встановлено, що показник хірургічного РСІ у пацієнток групи I А коливався від 3 до 17 та його середній рівень складав 9,3 та був статистично значуще ( $p < 0,05$ ) нижче за рівень у групі I Б (20,8, ДІ 18,0-23,0) та у хворих групи II (30,2, ДІ 24,0-35,0).

За допомогою ROC-аналізу було встановлено, що при значенні показника хірургічного РСІ під час ЦРО у хворих на рецидив РЯ нижче 24 прогнозувалось проведення гіпертермічної внутрішньочеревної ХТ, а вище – нормотермічної (чутливість методу – 88,9%, специфічність – 63,8%).

Аналіз віддалених результатів лікування хворих нашої когорти включав оцінку виживаності без прогресування РЯ та загальної виживаності у пацієнтів після ЦРО та внутрішньочеревної ХТ.

Було виявлено, що серед пацієнток після гіпертермічної внутрішньочеревної ХТ відсутність прогресування ЕРЯ протягом 6 місяців

спостереження було констатовано у 84,4%, в той час як у хворих після нормотермічної (група II) – у 60,5% ( $p < 0,05$ ); протягом 12 місяців спостереження цей показник складав 68,8% в групі I та в групі II – 39,3% ( $p < 0,05$ ), через 18 місяців – 51,4% та 28,9% ( $p < 0,05$ ), відповідно, через 24 місяців – 42,6% та 18,4% ( $p < 0,05$ ), відповідно.

Ми провели визначення взаємозв'язку показника виживаності без прогресування та віку пацієнтів досліджених груп на момент проведення внутрішньочеревної ХТ. У пацієток групи II при збільшенні віку пацієток на 10 років слід очікувати зменшення виживаності без прогресування на 7,02 місяця.

В ході виконання дисертаційної роботи здобувачем уперше досліджено особливості інтраперитонеального гомеостазу після проведення інтраопераційний гіпертермічної внутрішньочеревної хіміотерапії у пацієток з рецидивним раком яєчників.

Доведена інформативність потенційних чинників прогнозу у хворих з рецидивом раку яєчника при виборі варіанту внутрішньочеревної хіміотерапії в залежності від об'єму циторедукції.

Встановлено вірогідний вплив індексу Карновського при поступленні, радіологічного показнику PCI, кількості циклів післяопераційної ХТ, кількості курсів післяопераційної ХТ на виживання без прогресування у пацієток після ЦРО та ІВХ та віку на момент проведення внутрішньочеревної ХТ, радіологічного показнику PCI, кількості етапів циторедукції у пацієток після ЦРО та нормотермічної хіміоперфузії.

Підтверджено вірогідний вплив на загальне виживання наявності асцити, значення перитонеального ракового індексу, ступеня повноти циторедукції.

Вивчення та узагальнення клінічного досвіду діагностики та комбінованого лікування рецидивного раку яєчників дає змогу визначити

оптимальні підходи до комбінованого лікування хворих залежно від: індексу перитонеального карциноматозу та повноти циторедукції.

Встановлена залежність чутливості КТ від розмірів імплантаційних метастазів: кількість правдиво-позитивних результатів достовірно ( $p < 0,0001$ ) зростала при збільшенні діаметру метастазів.

Науково обґрунтовано диференційований алгоритм та чітко сформульовано критерії для призначення гіпертермічної або нормотермічної внутрішньочеревної хіміотерапії у хворих на рецидив РЯ.

Доведено вплив гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії на внутрішньочеревний гомеостаз, а саме вперше виявлено зниження рівня експресії TNF асцитасоційованими макрофагами у хворих на рецидивний РЯ.

Визначено критерії вибору виду внутрішньочеревої хіміоперфузії після ЦРО у пацієнток з рецидивом раку яєчника.

Результати дослідження впроваджено у навчальний процес на кафедрі онкології і радіології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та в практичну діяльність відділень абдомінальної хірургії та гінекології Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру.

**Ключові слова:** рецидив, рак яєчника, циторедукція, внутрішньочеревна хіміотерапія, хірургічне лікування.

## ANNOTATION

*Fetsych M.T.* Differential approach to the use of hyperthermic and normothermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreduction in patients with recurrent ovarian cancer. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 – Medicine (22 – Healthcare). – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2022.

Improving methods of treatment of patients with recurrent ovarian cancer (OC) is an urgent and complex problem of modern oncogynecology, and requires the development of individual treatment tactics taking into account the characteristics of the metastatic process. Increasing of the effectiveness of combined treatment of patients with recurrent ovarian cancer through the differential use of cytoreductive surgery followed by hyperthermic or normothermic intraperitoneal chemopertherapy is promising.

The study was conducted at the Department of Oncology and Radiology of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University, on the basis of the Lviv State Oncological Regional Medical and Diagnostic Center (clinical base of the department) during 2015-2021.

According to the design of the clinical study, 102 patients aged 38 to 76 years (mean age  $55.09 \pm 1.07$  years) with recurrence of ovarian cancer and intraperitoneal spread of the tumor were examined and treated. Depending on the method of intraperitoneal chemotherapy, the examined patients were divided into 2 study groups. The first group (group I) consisted of 64 patients with recurrent OC who underwent hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion. According to the degree of completeness of cytoreduction (CC), patients of group I were differentiated into subgroups - I A (32 patients who underwent CRS CC0 and IB (CC 1-3,  $n = 32$ ). The second group (group II) included 38 patients who received normothermic intraperitoneal chemotherapy. The feasibility and effectiveness of normothermic intraperitoneal chemotherapy in patients with recurrent OC after cytoreduction have been studied for the first time.

In the preoperative phase, we investigated the role of radiation imaging to assess the degree of peritoneal carcinomatosis in patients with OC and in particular the diagnostic value of spiral computed tomography with contrast enhancement. To do this, we conducted a retrospective analysis of the medical records of 81 patients (mean age was  $54.8 \pm 2.1$  years).

The obtained data were compared with the results of intraoperative determination of the peritoneal carcinomatosis index according to the classification of peritoneal carcinomatosis (7), which showed the presence of peritoneal lesions in the pelvis in 73 women (90.1%), central abdomen - in 72 patients (89.0%). Lesions of the peritoneum of the small intestine (except for the proximal part of the large intestine) were documented with the lowest frequency (49.3%).

It was found that in the examined women with recurrence of OC the peritoneal cancer index ranged from 3 to 36 points and its average value was  $19.3 \pm 1.2$  points.

The size of peritoneal implants visualized by computed tomography (CT) in our cohort was correctly determined in 72.8% of cases, underestimated - in 24.7% and overestimated - in 2.5%. The overall sensitivity of CT was 62.0% (CI 56.1-67.9).

The dependence of CT sensitivity on the size of implant metastases was found: the number of true-positive results significantly ( $p < 0.0001$ ) increased with increasing diameter of metastases. The sensitivity of CT was the lowest (25.9%) with tumor sizes less than 1.0 cm, and the highest (87.9%) with sizes larger than 5 cm.

We evaluated the impact of cytoreduction complexity and the possibility of performing intraperitoneal chemoperfusion. In particular, patients of group I underwent from 2 to 13 stages of cytoreductive surgery (CRS) (average  $5.3 \pm 2.4$  stages), women of group II - from 1 to 5 stages (average  $1.6 \pm 0.5$  stages). Among women of subgroup IA in 100.0% of cases ( $n = 32$ ) cytoreduction was performed in the volume of CC0, in patients of subgroup IB CRS CC1 was performed 13 subjects (40.6%), CC2 - 14 (43.8%), CC3 - 5 (15.6%). The largest proportion of patients in group II (78.9%,  $n = 30$ ) received cytoreduction with a volume of CC2, and 4 patients (10.5%) - CC0 and CC1.

The results of ROC-analysis showed that with the number of cytoreduction stages above 3 in patients with OC recurrence, hyperthermic intraperitoneal



chemotherapy (HIPEC) was predicted, and below - normothermic (sensitivity of the method - 100%, specificity - 87.2%).

It was found that the rate of surgical PCI in patients of group IA ranged from 3 to 17 and its average level was 9.3 and was statistically significant ( $p < 0.05$ ) lower than the level in group IB and in patients of group II.

With the help of ROC-analysis it was found that with the value of surgical PCI during CRS in patients with recurrence of OC below 24, HIPEC was predicted, and above - normothermic (sensitivity of the method - 88.9%, specificity - 63.8%) .

Analysis of long-term treatment outcomes of our cohort patients included assessment of OC progression-free survival and overall survival in patients after CRS and intraperitoneal chemotherapy.

It was found that among patients after HIPEC no progression of OC during 6 months of follow-up was found in 84.4%, while in patients after normothermic chemotherapy (group II) - in 60.5% ( $p < 0.05$ ) ; during 12 months of observation this indicator was 68.8% in group I and in group II - 39.3% ( $p < 0.05$ ), after 18 months - 51.4% and 28.9% ( $p < 0.05$ ), respectively, after 24 months - 42.6% and 18.4% ( $p < 0.05$ ), respectively.

We determined the relationship between progression-free survival and the age of patients in the study groups at the time of intraperitoneal chemotherapy. In group II patients with increasing age of patients by 10 years, a decrease in progression-free survival by 7.02 months should be expected.

In the course of the dissertation the applicant for the first time studied the features of intraperitoneal homeostasis after HIPEC in patients with recurrent ovarian cancer.

It was proved the informativeness of potential prognostic factors in patients with recurrent ovarian cancer depending on the option of intraperitoneal chemotherapy and the completeness of cytoreduction.

The dependence of CT sensitivity on the size of implant metastases was established: the number of true-positive results significantly ( $p < 0.0001$ ) increased with increasing diameter of metastases.

A differentiated algorithm for prescribing hyperthermic or normothermic intraperitoneal chemotherapy in patients with recurrent OC has been scientifically substantiated.

The study and generalization of clinical experience in the diagnosis and combined treatment of recurrent ovarian cancer allows to determine the optimal surgical approaches to patients depending on: the index of peritoneal carcinomatosis and the completeness of cytoreduction.

The probable influence of Karnowski index on admission, radiological indicator of PCI, number of cycles of postoperative chemotherapy, number of courses of postoperative chemotherapy on progression-free survival in patients with CRS and HIPEC and age at the time of intraperitoneal chemotherapy, radiological PCI, number of stages in patients after CRS and normothermic chemoperfusion.

The probable influence on the overall survival of ascites, the value of the peritoneal cancer index, the degree of completeness of cytoreduction has been confirmed.

The influence of HIPEC on intraabdominal homeostasis has been proved, namely the decrease in the level of TNF expression by ascites-associated macrophages in patients with recurrent OC was detected for the first time. Criteria for selecting the type of intraperitoneal chemoperfusion after CRS in patients with recurrent ovarian cancer have been determined.

The results of the research were introduced into the educational process at the Department of Oncology and Radiology of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University and into the practical activities of the departments of abdominal surgery and gynecology of the Lviv Oncological Regional Medical and Diagnostic Center.

**Key words:** recurrence, ovarian cancer, cytoreduction, intraperitoneal chemotherapy, surgical treatment.

**Список публікацій здобувача за темою дисертації:**

**• Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Ярема Р.Р., Фецич Т.Г., Володько Н.А., Огорчак М.А., Милян Ю.П., **Фецич М.Т.**, Циторедуктивна хірургія та НІРЕС у комбінованому лікуванні при раку яєчника, Клінічна онкологія №4(28) 2017, с. 26-32 *(Здобувач проводив збір матеріалу, його аналіз, підготував статтю до друку. Співавтори надавали консультативну допомогу).*
2. O Hural, Y Mylyan, **M.Fetsych**, R Yarema. The Efficiency of CT at Pre-Operative Evaluation Stage of PCI in Patients with Recurrent Ovarian Cancer; International Journal of Radiology & Radiation Therapy №4, 2017 *(Здобувачу належить проведення аналізу науково-фахової літератури, опрацювання та узагальнення отриманих даних, формулювання основних висновків роботи та написання статті. Співавтор надавав консультативну допомогу).*
3. Ярема Р.Р., Фецич Т.Г., Володько Н.А., Огорчак М.А., **Фецич М.Т.**, НІРЕС в комбінованому лікуванні інтраперитонеально дисемінованого раку: моноцентровий досвід проведення 215 операцій. Клінічна онкологія №1-2 (41-42) 2021, с.1-7 *(Здобувач проводив збір матеріалу, брав участь у клінічних дослідженнях, статистичному аналізі, опрацюванні та узагальненні отриманих даних, сформулював висновки роботи та підготував статтю до друку. Співавтори надавали консультативну допомогу).*

- **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

4. **Fetsych M., Yarema R., Fetsych T.,** «Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of recurrent ovarian cancer», Abstract 379, ESSO Congress №36, 14-16 September 2016, (poster session + abstract).
5. **Fetsych M., Yarema R., Volodko N., Fetsych T.,** «Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in combined treatment of ovarian cancer», ESSO Congress №38, 10-12 September 2018, (poster session + abstract)
6. **Fetsych M., Yarema R., Volodko N., Fetsych T.,** Cytoreductive surgery and HIPEC in combined treatment of ovarian cancer. European Journal of Surgical Oncology 45(2):e61-e62 · February 2019. (abstract).

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ.....	16
ВСТУП .....	18
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ РЕЦИДИВУ РАКУ ЯЄЧНИКА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ). ....	32
1.1. Епідеміологічні дані щодо поширеності, летальності та виживаності при раку яєчника та його рецидиві.....	32
1.2. Етіологічні фактори, патогенез та особливості клінічного перебігу раку яєчника.....	35
1.3. Особливості локалізації та діагностичні ознаки рецидиву раку яєчника.....	39
1.4. Сучасні принципи лікування хворих з рецидивом раку яєчника.....	46
1.4.1. Системне лікування рецидивного РЯ (хіміотерапія, таргетна терапія)...	47
1.4.2. Роль хірургічного компонента у лікуванні рецидивного раку яєчників.....	52
1.4.3. Комбіноване лікування із застосуванням внутрішньочеревної хіміотерапії.....	56
1.5. Особливості пухлинного мікрооточення при раку яєчників та його роль у підтримці виживання залишкових пухлинних вогнищ.....	63
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНИЙ МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ....	72
2.1. Загальна характеристика та дизайн дослідження .....	72
2.2. Клінічна характеристика обстежених хворих на рецидив раку яєчника з карциноматозом .....	74
2.3. Методи дослідження .....	81
2.3.1. Клініко-лабораторні методи.....	81
2.3.2. Інструментальні методи дослідження.....	82

2.3.3. Методи морфологічного дослідження пухлин яєчника.....	84
2.3.4. Отримання первинних пухлинних культур.....	84
2.3.5. Визначення рівня цитокінів.....	85
2.3.6. Отримання перитональних макрофагів .....	87
2.3.7. Отримання мезотелію.....	88
2.3.8. Визначення активності ТФР- $\beta$ за ріст-інгібуючою дією на клітину культуру CCL-64.....	89
2.4. Методи лікування.....	91
2.5. Оцінка результатів лікування .....	97
2.6. Методи статистичної обробки одержаних результатів дослідження.....	98
РОЗДІЛ 3. ДІАГНОСТИКА РЕЦИДИВУ У ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКА ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ КОМП'ЮТЕРНОЇ ТОМОГРАФІЇ.....	100
РОЗДІЛ 4. ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З РЕЦИДИВОМ РАКУ ЯЄЧНИКА З ВИКОРИСТАННЯМ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕВНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ .....	106
4.1. Характеристика проведеного лікування хворих на рецидив РЯ.....	106
4.2. Безпосередні результати лікування хворих на рецидив РЯ .....	116
4.3. Віддалені результати лікування хворих .....	123
4.3.1. Оцінка виживаності без прогресування РЯ у пацієнтів після ЦРО та внутрішньочеревної ХТ.....	123
4.3.2. Оцінка загальної виживаності після внутрішньочеревної ХТ у хворих на РЯ.....	135
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ ІНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ ПІД ДІЄЮ ХІМІОПЕРФУЗІЇ В РІЗНИХ ТЕМПЕРАТУРНИХ РЕЖИМАХ.	149
5.1. Дослідження цитокінів у біологічних зразках хворих на рецидивний рак яєчників.....	152

5.2 Вплив гіпертермії на перитонеальні макрофаги хворих з РЯ в системі <i>in vitro</i> .....	156
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	162
ВИСНОВКИ .....	177
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....	178
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	179
ДОДАТКИ.....	199

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ**

ВООЗ – всесвітня організація охорони здоров'я

ВЦО – вторинна циторедуктивна операція

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ДЗЗ- дифузно-зважені зображення

ЕРЯ - епітеліальний рак яєчників

ІГВХ - інтраопераційна гіпертермічна внутрішньочеревна хіміоперфузія

КТ – комп'ютерна томографія

МЕР – мезенхімально-епітеліальний перехід

МІ – методичний індекс

МРТ – магнітно-резонансна томографія

НВХ- нормотермічна внутрішньочеревна хіміоперфузія

ПЕ – перитонектомія

ПЕТ – позитронно-емісійна томографія

ПМ – перитонеальні метастази

ПМф – асцитасоційовані (перитоніальні) макрофаги

РНК – рибонуклеїнова кислота

РЯ – рак яєчників

СВЗРЯ -серозний високозлоякісний рак яєчників

США – Сполучені Штати Америки

УЗД – ультразвукове дослідження

ФДГ – фтордезоксиглюкоза

ФСБ – фосфатно-сольовий буфер

ХТ – хіміотерапія

ЦРО – циторедуктивна операція

ЧНП – чинник некрозу пухлин

САФ – асоційовані з раком фібробласти



CTC NCIC – Клінічні критерії токсичності канадського національного інституту раку

DAMP – секреція пошкоджених молекулярних структур

DMSO – диметилсульфоксид

EMA – Європейське агентство з лікарських засобів

FDA – Управління з контролю за продуктами та ліками у США.

GCP – good clinical practice

HIPEC – hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

IFN – інтерферон

IL – інтерлейкін

OC- ovarian cancer

PARPi – інгібітори полі(АДФ-рибозо)полімерази

PCI – peritoneal cancer index

PIPAC - pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy

PTX3 – Pentraxin 3

TAM – інфільтруючі пухлинні макрофаги

TME – мікросередовище пухлини

TIL – інфільтруючі пухлину лімфоцити

TNF – фактор некрозу пухлини

VEGF – судинний ендотеліальний фактор росту

## ВСТУП

Рак яєчників (РЯ) є актуальною проблемою сучасної онкології, що обумовлено його значним поширенням у жінок по всьому світу та переважною діагностикою вже на III та IV стадії захворювання через безсимптомний перебіг та особливості інтраперитонеального поширення на початкових стадіях захворювання, високим ризиком виникнення рецидиву та низьким показником виживаності (18, 89, 4, 132).

Щорічно у всьому світі ця патологія виявляється у 230 000 жінок, що складає 6,6 випадків на 100 000 на рік (72). За новішими даними Міжнародного агентства з дослідження раку (18), поширеність РЯ у країнах Європи коливається від 6,2 випадків на 100 000 жіночого населення у Нідерландах до 14,3 – у Литві.

В Україні у 2019 році, за даними Канцер-реєстру (2), було зареєстровано 3545 випадків захворювання на рак яєчника. Грубий показник захворюваності складав 9,9 на 100 тис. населення, а стандартизований – 9,1 на 100 тис. населення. Слід зазначити, що з числа вперше виявлених випадків РЯ III та IV стадію мали вже 62% жінок.

За даними Tian W-J et al. (148) через 5 років після діагностики РЯ виживає тільки третина хворих. Doherty J.A, et al. (41) доповіли, що 5-річна відносна виживаність при виявленні епітеліального раку яєчника на пізній стадії складає 29%, на відміну від 92% на ранній. У 2019 році в Україні грубий показник смертності був на рівні 4,8 на 100 тис. населення, стандартизований – 4,4 на 100 тис. населення. З числа вперше виявлених випадків у 2019 року, 22,7% жінок не прожили 1-го року (2).

Незважаючи на оптимальні терміни та об'єми операції та відповідну хіміотерапію першої лінії, у 70%-80% пацієток з епітеліальним раком яєчників виникає рецидив захворювання (117, 27). Ushijima K. et al. (157) повідомляють, що навіть у пацієнтів I або II стадії частота рецидивів досягає 25%, при цьому безрецидивний період коливається в широких межах: від

кількох місяців до понад 5 років. Звертає увагу, що загальна 5-річна виживаність пацієток з рецидивом раку яєчників становить лише 50%, а у випадках платино-резистентних пухлин тривалість життя не перевищує 18 місяців (153). Доведена залежність між виживаністю при рецидиві та початковою клінічною стадією РЯ, об'ємом уражень, розміром залишкової пухлини після операції, тривалістю безрецидивного періоду та методом лікування рецидиву (50, 157)

Епітеліальний рак яєчників (ЕРЯ) становить близько 90% злоякісних пухлин яєчників. Приблизно від 75% до 80% епітеліального раку яєчників мають серозний високозлоякісний гістологічний тип, рідше зустрічаються муцинозні, ендометріюїдні та світлоклітинні пухлини, рак Бреннера та недиференційований рак (38, 148). Факторами ризику ЕРЯ вважають відсутність вагітності, ранній вік менархе та пізній вік у менопаузі, сімейний анамнез ЕРЯ, куріння, доброякісні гінекологічні стани (включаючи ендометріоз, синдром полікістозу яєчників, та запальні захворювання органів малого тазу) (114). Протягом останньої декади сформулювалася теорія походження серозного високозлоякісного раку яєчників (СВЗРЯ) з епітелію фімбрій труб, яка обґрунтувала дуалістичну теорію походження РЯ.

Клінічні спостереження та фундаментальні дослідження останнього десятиліття заставили переглянути традиційну концепцію патогенезу РЯ. Все більш очевидною виявилась гетерогенність цього захворювання. На підставі ґрунтового молекулярно-генетичного та клініко-морфологічного аналізу І. М. Shih та R. Kurman (82) вперше сформулювали принципово нову дуалістичну модель патогенезу РЯ, яка розділяє всі типи яєчникових карцином на дві категорії: I тип- низькозлоякісні, II тип- високозлоякісні. До пухлин першого типу- низькозлоякісних- віднесли спочатку низькозлоякісні серозні, ендометріюїдні, муцинозні, світлоклітинні РЯ. В клінічній практиці вони зустрічаються у вигляді великих кістоподібних мас, без перитонеальної дисемінації, схильні до повільного росту та мають торпідний перебіг.

Пухлини II патогенетичного типу добре відомі клініцистам як високозляжкісні та агресивні. Їх виявляють на розповсюджених III-IV стадіях з вираженим карциноматозом, навіть якщо ураження яєчників має зовсім невеликі розміри. Для пухлин II патогенетичного типу характерна швидка прогресія та висока летальність, не дивлячись на первинно високий рівень відповіді на хіміотерапію. До них віднесли серозні низькодиференційовані високозляжкісні та низькодиференційовані ендометріюїдні карциноми. Саме вони становлять майже 75% усіх РЯ. В 95% пухлин II патогенетичного типу виявляють мутації TP-53 але не знаходять мутацій, притаманних низькозляжкісним РЯ. На момент діагностики вони демонструють значну кількість хромосомних аберацій, але в ході розвитку хвороби залишаються генетично стабільними. Згодом J. Prat виділив 5 типів епітеліальних пухлин яєчників, що мають різні генетичні порушення та можливо гістогенетичне походження.

У 2014 р. під егідою Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) було опубліковано 4-е видання класифікації пухлин жіночої статеві системи під редакцією Kurman R. et al., де основні нозологічні групи формують за категоріями: епітеліальні, стромальні, мезенхімальні пухлини, герміногенні пухлини, змішані, лімфопроліферативне захворювання, пухлиноподібні захворювання, вторинні пухлини (3). З огляду на генетичний профіль пухлин, в класифікації 2014 р. виділяють високодиференційовані серозні карциноми, куди увійшли пухлини, асоційовані з граничним ураженням у вигляді фону, і аденокарциноми, що раніше класифікували, як G1 (генетичний тип I). Низькодиференційовані серозні карциноми об'єднали пухлини, що раніше визначали, як G2 і G3 (патогенетичний тип II).

Сучасні методи діагностики зляжкісних пухлин яєчників включають дослідження динаміки рівнів пухлиноасоційованих маркерів (СА-125, HE-4 та інші) та радіологічні методи. Вони ж використовуються для моніторингу пацієнтів після лікування і виявлення рецидиву захворювання.

Ультразвукове дослідження (УЗД) з кольоровим та імпульсним доплером є першою лінією серед методів як первинної діагностики так і візуалізації рецидиву раку яєчників завдяки його широкій доступності та низькій вартості (92). Загальна чутливість УЗД при місцевому рецидиві хвороби малого тазу коливається від 45% до 85% при специфічності 60%-100% (50).

На даний час комп'ютерна томографія (КТ) з контрастуванням є методом вибору для діагностики злоякісного ураження яєчників (92). КТ має обмеження при оцінці локального рецидиву пухлини всередині малого тазу за рахунок низького контрасту м'яких тканин. Також результати цього дослідження демонструють невеликий обсяг виявлення позаяєчникових утворів <5 мм у серозному шарі стінки кишечника, брижі та очеревині, особливо за відсутності асцити. Попри ці обмеження, КТ має точність близько 70% -92% у діагностиці рецидиву РЯ (92, 47).

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) завдяки її відмінній високій роздільній здатності до м'яких тканин дозволяє розрізнити зміни після лікування та рецидив пухлини (144). МРТ є найбільш чутливою методикою виявлення місцевих рецидивів захворювання органів малого тазу, що показує високу чутливість (91%), специфічність (86%) та точність (89%) (75). Динамічна багатофазна контрастна МР-томографія є чудовим інструментом для виявлення перитонеальних метастатичних уражень (чутливість 95% та специфічність 80%). Однак, як і для КТ, чутливість МРТ значно нижча для імплантатів менше 1 см та в анатомічних місцях, де невеликі пухлинні імплантати прилягають до тканин з подібною інтенсивністю сигналу, таких, як правий піддіафрагмальний простір, сальник, корінь брижі та серозний шар стінки тонкої кишки та сечового міхура (92). Результати дослідження Michielsen К. та ін. (97) продемонстрували вищу точність дифузно-зваженої МРТ порівняно з КТ (94% проти 78%) при розпізнаванні рецидивів пухлини у складних хірургічних місцях.

Поєднання позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) з фтордезоксиглюкозою (ФДГ) та комп'ютерної томографії (КТ) є найбільш точним методом діагностики у пацієнтів із підозрою на рецидив РЯ, особливо у випадках, коли результати КТ та / або МРТ є малоінформативними. Доведено, що ПЕТ КТ має кращі показники діагностики, ніж КТ або МРТ для оцінки рецидиву захворювання. Зокрема, ПЕТ КТ виявився більш точним порівняно з іншими методами візуалізації при виявленні невеликих карциноматозних імплантатів. (92) У систематичному огляді щодо точності виявлення рецидивів очеревини при РЯ, у якому брали участь 426 пацієнтів, повідомляється про чутливість 93,94% та специфічність 93,80% при проведенні ПЕТ КТ (139). Подібні результати були отримані у мета-аналізі Limei Z. et al. (91), який включав результати 29 досліджень пацієнтів з рецидивом ЕРЯ, що повідомляли про чутливість 88,6% та специфічність 90,3% для ПЕТ КТ.

Протягом останніх декад спостерігається покращення виживаності хворих із розповсюдженим РЯ. Проте, не дивлячись на досягнення в циторедуктивній хірургії та відносно високий рівень на стандартну хіміотерапію першої лінії (комбінація паклітакселу та карбоплатину), у більшості хворих з РЯ згодом виникає рецидив РЯ (33, 16, 131). Як відмічають Kyrgiu M. et al. (84) загальний приріст рівня виживання при РЯ обумовлений головним чином лікуванням саме рецидиву, тому що загальне виживаність при рецидивах РЯ зростає, а показник виживаності без прогресування залишається незмінним. Наразі більшість з пацієнтів отримують декілька ліній системного лікування з приводу рецидиву РЯ. Водночас прийняття рішення, щодо більш оптимального методу терапії залишається складним дискусабельним питанням (33). Після консенсусу у Ванкувері у 2010 році (136) прийняття цього рішення базується насамперед на тому, чи є такі пацієнти високоплатиночутливими до використаної схеми ХТ, помірночутливими або платинорезистентними. Однак слід відзначити, що стійкість до платини – це

показник, який може змінюватись з часом, і хоча його оцінка залишається важливим у лікуванні РЯ. Ера молекулярних таргетних препаратів відкриває нові можливості у лікуванні платинорезистентних форм РЯ (33). Більше того слід враховувати інші характеристики у кожного пацієнта, такі як гістологічна будова пухлини, розповсюдженість захворювання, „тип” рецидиву (резектабельний чи нерезектабельний), місце рецидиву, безсимптомний чи симптоматичний клінічний перебіг, попередня терапія та кількість її ліній, наявність коморбідностей та літнього віку, генетичні ознаки раку, тощо. (62).

На даний момент, в клінічних випробуваннях предметом оцінки у поєднанні з хіміотерапією, за різних умов рецидиву РЯ, є такі препарати, як антитіла проти судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) (бевацизумаб), VEGF-залежний інгібітор тирозинкінази (цедіраніб) та антитіла проти ангіопоетину 1-2 людини (57). Наприкінці 2016 року на підставі результатів випробування OCEANS та GOG-0213, Управління з контролю за продуктами та ліками у США (FDA) схвалило бевацизумаб у поєднанні з хіміотерапією для жінок із платиночутливим рецидивом ЕРЯ (10).

Інгібування шляхів відновлення ДНК є альтернативною стратегією лікування ЕРЯ (57). В клітинах з пошкодженою внаслідок мутації функцією гена *BRCA* неможливе відновлення дволанцюжкових розривів ДНК за допомогою гомологічної рекомбінації. Тому саме для пацієнтів із вродженим або набутим дефіцитом гомологічної рекомбінації ефективною виявилася стратегія індукції та нагромадження одноланцюгових розривів ДНК в наслідок застосування PARP-інгібіторів. Інгібітори полі(АДФ-рибозо)полімерази (PARPi) схвалені FDA та Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) для лікування рецидиву раку яєчників. У 2014 році EMA затвердила використання олапарибу для лікування пацієток з платиночутливими РЯ, обумовленим мутацією гена *BRCA* (*BRCAm*), та високодиференційованою серозною карциномою. Також у 2014 році FDA затвердила оригінальну форму олапарибу для лікування пацієнтів із РЯ при

мутаціях зародкових ліній у *BRCAt*, які отримували 3 або більше ліній хіміотерапії (94).

Хоча системна хіміотерапія продемонструвала високу ефективність при паренхіматозних метастазах в печінку та легені, існує думка, що вона менш ефективна у пацієнтів з імплантаційними метастазами по очеревині через фармакокінетичні обмеження, погане перитонеальне нагромадження та всмоктування препарату (35, 93). Тим не менше дотепер найбільш оптимальним методом лікування первинного раку яєчників є комбінація циторедуктивної хірургічної операції з подальшою системною хіміотерапією з застосуванням препаратів на основі платини (16, 8, 72). Більшість жінок із первинним РЯ досягають ремісії за допомогою саме такого підходу (72). Теоретичним обґрунтуванням циторедуктивної хірургії є можливість видалення великих об'ємів пухлини, що мають меншу фракцію клітин у S-фазі та погану перфузію, тим самим покращуючи ефективність впливу хіміотерапевтичних засобів (8). При цьому, найважливішим незалежним прогностичним фактором загальної виживаності у жінок з РЯ є повнота циторедукції (відсутність залишкової пухлини) після первинної або інтервальної операції (43, 8, 19). Доведено, що за умови повного видалення рецидивних макроскопових пухлинних вогнищ медіана загальної виживаності може досягти 45,2 місяців при вторинній циторедуктивній операції (ВЦО) з приводу платиночутливих рецидивів РЯ (63).

Однак терапевтичне значення циторедуктивної хірургії при лікуванні рецидивного РЯ залишається дискусійним через технічну складність та потенційні ускладнення, пов'язані з хірургічним втручанням (138). Найважливішою особливістю перебігу епітеліального раку яєчників є внутрішньочеревна дисемінація (153, 69). Після стандартного лікування раку яєчників поверхня очеревини є основним місцем рецидиву захворювання (152). Пошуки шляхів до покращення радикалізму циторедуктивної операції (ЦРО) при карциноматозі очеревини привели до ідеї більш широкого



використання інтраопераційної гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії (ІГВХ) після проведення хірургічної циторедукції. ІГВХ – внутрішньочеревна хіміотерапія під час операції, яка може бути проведена в гіпертермічних умовах, оскільки лабораторні дані демонструють здатність гіпертермії посилювати ефективність хіміотерапії (153, 65, 66). Як відмічають van Driel et al. (152), гіпертермія сприяє проникненню хіміопрепаратів у очеревину та підвищує чутливість раку до них, погіршуючи відновлення ДНК у пухлинних клітинах. Гіпертермія також індукує апоптоз і активує білки теплового шоку, які служать рецепторами для природних клітин-кілерів, пригнічує ангиогенез і надає прямий цитотоксичний ефект, сприяючи денатурації білків.

Хоча історія дослідження механізмів дії та ефективності інтраперитонеальної хіміотерапії нараховує понад 40 років, лише у 2006 р. Armstrong D.K. et al. продемонструвала переконливі докази покращення безрецидивного та загального виживання первинного розповсюдженого РЯ за допомогою нормотермічної внутрішньочеревної хіміотерапії. Ефект гіпертермії створив додаткові можливості для лікування РЯ. Результати досліджень Spiliotis et al. (134), van Driel et al. (152), Iavazzo C. et al. (69) свідчать, що застосування інтраопераційної гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії при лікуванні рецидиву РЯ може сприяти покращення показників виживаності на додаткові 12 місяців, порівняно з контрольною групою. Проте навіть при макроскопових залишкових вогнищах <1 см застосування ІГВХ забезпечить нагромадження високих концентрацій хіміопрепарату за рахунок його прямої пенетрації в резидуальній пухлині. Крім того, гіпертермія має цитотоксичну дію на пухлинну тканину, яка проявляється при температурі 41–42 °С, сприяє більш глибокому проникненню хіміопрепаратів в тканини вже при температурі 39°С, збільшує цитотоксичність деяких препаратів.

Рецидив РЯ може мати різну локалізацію та типи розповсюдження. Рецидиви всередині малого тазу описані в близько 26%-50% випадків. Місцеві рецидиви часто виникають у вигляді солідних і змішаних солідно-кістозних мас у ділянці кукси піхви, Дугласовому просторі, біля сечового міхура і стінки тазу, що значно ускладнює їх діагностику (34). Однак найпоширенішим рецидивом є карциноматоз, з різною морфологічною структурою імплантатів: вузликіві ураження, ретикулонодулярна інфільтрація та тотальний карциноматоз сальника. Другою за частотою ураження при рецидиві РЯ є лімфатична тканина, а саме тазові, пара-аортальні та середостінні лімфатичні вузли (92).

Зважаючи, що найчастіше РЯ прогресує у вигляді імплантаційних перитонеальних метастазів, актуальним є детальніше вивчення механізмів, що підтримують імплантаційне метастазування, зокрема інтраперитонеального гомеостазу при РЯ та пухлинноасоційованого мікрооточення. Низка локальних факторів росту та прозапальних цитокінів сприяють виживання ракових клітин після лікування: ІЛ-1, ССЛ-2, ЧНП. Останній бере участь у процесах системного запалення та індукує апоптоз і проліферацію епітеліальних клітин (88). Проте, у хворих на РЯ, ЧНП, що в основному продукується раковими клітинами та активованими макрофагами, не проявляє подібної дії. Навпаки з певного моменту починає підтримувати прогресію та метастазування РЯ (141, 107). У експерименті *in vitro* продемонстровано, що ЧНП у високих концентраціях пригнічує проліферацію ендотеліальних клітин, а у низьких – стимулює та здатний впливати на пухлинний ріст, гальмуючи розвиток судин пухлини, внаслідок чого зменшується приплив кисню і поживних речовин до РЯ. В умовах гіпертермії (56оС) та при рН>4 цей цитокін залишається стабільним не більше ніж 10 хвилин (101). Отже зміни цитокінного спектру в умовах гіпертермії можуть впливати на інтраабдомінальний гомеостаз і перебігу РЯ.

Таким чином удосконалення методів діагностики та лікування хворих на рецидивний РЯ з урахуванням характеристик метастатичного процесу є складною проблемою онкогінекології та потребує індивідуального планування стратегії лікування, що обумовлює актуальність представленого дослідження.

**Мета дослідження:** підвищити ефективність комбінованого лікування хворих з рецидивом раку яєчника, шляхом диференційованого застосування циторедуктивної хірургії, гіпертермічної або нормотермічної внутрішньочеревної хіміотерапії.

**Завдання дослідження:**

1. З'ясувати інформативність мультізрізової спіральної компютерної томографії для своєчасної діагностики рецидиву раку РЯ у вигляді інтраперитонеальних імплантів, зокрема точність визначення індексу перитонеального карциноматозу .
2. Дослідити ефективність варіантів внутрішньочеревної хіміотерапії (гіпертермічної та нормотермічної) у пацієнтів з рецидивом раку яєчника після циторедуктивної операції.
3. Вивчити вплив повноти циторедукції на ефективність інтраопераційної гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії.
4. Визначити потенційні чинники сприятливого прогнозу у хворих на рецидив раку яєчника після циторедуктивної хірургії та внутрішньочеревної хіміотерапії.
5. Дослідити параметри інтраперитонеального гомеостазу (зокрема, рівні експресії прозапальних цитокінів) в умовах гіпертермії.
6. Розробити диференційований алгоритм для призначення гіпертермічної або нормотермічної внутрішньочеревної хіміотерапії.

**Об'єкт дослідження** – 102 жінки з рецидивом раку яєчника.

**Предмет дослідження:** показники виживаності після застосування циторедуктивної хірургії, гіпертермічної та нормотермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії.

**Методи дослідження:**

- 1. Клініко-лабораторні методи** (антропометричні дослідження, гінекологічне обстеження за стандартною методикою, роздільне діагностичне вишкрібання стінок матки та цервікального каналу з подальшим гістологічним дослідженням пухлинного матеріалу; загальний аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули і кількості тромбоцитів; біохімічний аналіз крові (визначення концентрації загального білка, сечовини і креатиніну, білірубіну, ферментів печінки, глюкози); серологічний аналіз крові (визначення RW, резус-фактора, групи крові, HbSAg); загальний аналіз сечі; динамічне визначення концентрації СА-125 та HE4 у сироватці крові (за показами).
- 2. Інструментальні методи дослідження** (оглядова рентгенографія органів грудної клітки за стандартною методикою, стандартна електрокардіографію, експертне ультразвукове обстеження, КТ, МРТ (за показами), езофагогастродуоденоскопія, ендоскопічне дослідження та візуальний огляд прямої і товстої кишок).
- 3. Методи морфологічного дослідження пухлин яєчника.** (гістологічна та цитологічна верифікація рецидиву РЯ).
- 4. Отримання первинних клітинних культур.** ( пухлинних, мезотелію, перитонеальних макрофагів)
- 5. Отримання перитональних макрофагів (ПМф).**
- 6. Визначення концентрації прозапальних цитокінів в біологічних рідинах** (асцит, дренажний вміст, супернатанти первинних клітинних культур): а)концентрації ТФР- $\beta$  за ріст-інгібуючою дією на клітинну

культуру SCL-64 б) концентрації ЧНП за цитотоксичною дією на культуру L-929

7. **Методи лікування** (циторедуктивні операції, інтраопераційна гіпертермічна внутрішньочеревна хіміоперфузія, нормотермічна внутрішньочеревна хіміотерапія).
8. **Оцінка результатів лікування** (тривалість перебування хворих у стаціонарі (ліжко-день); наявність ускладнень та летальності у післяопераційному періоді; токсичність згідно СТС NCIC; виживаність без прогресування; загальна виживаність).
9. **Методи статистичної обробки одержаних результатів дослідження** (метод аналізу ROC-кривих; критерії Фішера, хі-квадрат Пірсона, Манна-Уїтні, Краскела-Уолліса, Стьюдента; кореляційний аналіз за допомогою коефіцієнту Спірмена; метод Каплан-Мейєра; монофакторний метод ANOVA).

Дослідження було проведено з дотриманням принципів біоетики.

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

Вперше вивчено клінічну ефективність внутрішньочеревної нормотермічної хіміотерапії

Доведені потенційні чинники прогнозу у хворих на рецидив раку яєчника в залежності від варіанту внутрішньочеревної хіміотерапії та об'єму циторедукції.

Встановлена залежність чутливості КТ від розмірів імплантаційних метастазів: кількість правдиво-позитивних результатів достовірно ( $p < 0,0001$ ) зростала при збільшенні діаметру метастазів.

Вперше досліджено зміни інтраабдомінального гомеостазу після гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії та деталізовано цитокінові ланки його формування.

Науково обґрунтовано диференційований алгоритм для призначення гіпертермічної або нормотермічної внутрішньочеревної хіміотерапії у хворих на рецидив РЯ.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

Вперше розроблені та апробовані на практиці критерії вибору режиму внутрішньочеревної хіміотерапії (гіпертермічної або нормотермічної) після циторедуктивних операцій у хворих з рецидивом РЯ.

Доведений високий потенціал КТ у діагностиці карциноматозу очеревини (чутливість склала 62,0% (ДІ 56,1-67,9), специфічність – 99,0% (ДІ 98-100), точність – 75,0% (ДІ 69,8-80,2).

Продемонстровано гальмівний вплив гіпертермічного режиму внутрішньочеревної хіміоперфузії на запальні процеси, що виникають внаслідок комбінованого лікування рецидиву РЯ.

**Впровадження результатів дослідження.** Результати дисертаційної роботи впроваджено в лікувальну практику кафедри онкології і радіології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького та КЗ ЛОР Львівського державного онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру.

Матеріали дисертації використовуються у навчальному процесі на кафедрі онкології і радіології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно проведений аналіз та узагальнення літератури за темою дисертаційної роботи, інформаційно-патентний пошук, визначена актуальність, мета та сформовані завдання дисертаційного дослідження, проведено клінічні та лабораторні дослідження, статистична обробка та науковий аналіз одержаних результатів. Здобувачем написані розділи роботи, висновки та практичні рекомендації, розроблений та

апробований диференційований алгоритм для призначення гіпертермічної або нормотермічної внутрішньочеревної хіміотерапії у хворих на рецидив РЯ. У друкованих роботах разом зі співавторами участь здобувача є визначальною.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 7 наукових робіт, із них 3 у фахових наукових виданнях України, 2 – в іноземному журналі, 2 – у наукових матеріалах міжнародних і всеукраїнських конференцій

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 209 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Список джерел літератури включає 170 праць, із них 167 – іноземною мовою. Робота проілюстрована 42 таблицями та 32 рисунками.

## **РОЗДІЛ 1**

### **ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.**

#### **СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ РЕЦИДИВУ РАКУ ЯЄЧНИКА**

##### **1.1. Епідеміологічні дані щодо поширеності, летальності та виживаності при раку яєчника та його рецидиві.**

Рак яєчників вважають агресивною злоякісною пухлиною яка, за даними різних авторів, у 50-65% випадків діагностується в термінальній стадії через безсимптомний характер захворювання (117, 132, 28, 148).

Щорічно у всьому світі ця патологія виявляється у 230 000 жінок, що складає 6,6 випадків на 100 000 на рік (89, 72).

У 2018 році у Сполучених Штатах Америки (США) було зареєстровано приблизно 22 240 нових випадків раку яєчників (129). Показники захворюваності на РЯ за даними National Cancer Registry коливаються у межах від 5,4 до 8,0 на 100 000 осіб в залежності від віку. У 2018 році у США було встановлено 14 070 летальних випадків у пацієток з РЯ (129).

За новішими даними Міжнародного агентства з дослідження раку (18), поширеність РЯ у країнах Європи коливається від 6,2 випадків на 100 000 жіночого населення у Нідерландах до 14,3 – у Литві. Зазначений показник у Бельгії становить 6,4 на 100 тис., Іспанії – 6,9 на 100 тис., Франції – 7,9 на 100 тис., Австрії – 8,8 на 100 тис., Германії – 9,5 на 100 тис., Великобританії – 10,4 на 100 тис., Україні – 11,1 на 100 тис., Білорусі – 12,6 на 100 тис., Латвії – 14,1 на 100 тис.

В Україні у 2019 році, за даними Канцер-реєстру (2), було зареєстровано 3545 випадків захворювання на рак яєчника. Грубий показник захворюваності складав 9,9 на 100 тис. населення, а стандартизований – 9,1 на 100 тис. населення. У порівнянні з 2018 роком показник захворюваності виріс на 1,0%. Слід відзначити, що лише 16,3% випадків РЯ було виявлено на



профілактичних оглядах та з числа вперше виявлених випадків III та IV стадію мали вже 62% жінок.

У Львівській області в 2019 році грубий показник захворюваності складав 11,3 випадків на 100 тис. населення, стандартизований показник був на рівні 10,6 на 100 тис. населення. У 2020 році кількість зареєстрованих випадків захворювання на рак яєчника у нашому регіоні склала 217 жінок (8,7 на 100 тис. населення) (2).

У 2019 році в нашій країні загальна кількість померлих через рак яєчників склала 1713 жінок. Грубий показник смертності був на рівні 4,8 на 100 тис. населення, стандартизований – 4,4 на 100 тис. населення. З числа вперше виявлених випадків у 2019 року, 22,7% жінок не прожили 1-го року. У Львівській області в 2019 році грубий показник смертності на 100 тис. населення дорівнював 4,4, стандартизований показник – 4,1 на 100 тис. населення. У 2020 році у Львівській області було документовано 111 випадків смертей від злоякісних новоутворень яєчників (2)

За даними Tian W-J et al. (148) через 5 років після діагностики РЯ виживає тільки третина хворих. Doherty J.A, et al. (41) доповіли, що 5-річне відносна виживаність при виявленні епітеліального раку яєчника на пізній стадії складає 29%, на відміну від 92% на ранній.

Незважаючи на оптимальні терміни операції та відповідну хіміотерапію першої лінії, у 70%-80% пацієток з епітеліальним раком яєчників виникає рецидив захворювання (117, 27). Ushijima K. et al. (157) повідомляють, що навіть у пацієнтів I або II стадії частота рецидивів досягає 25%, при цьому безрецидивний період коливається в широких межах: від кількох місяців до понад 5 років. У більшості жінок РЯ рецидивує протягом перших 2 років після діагностики, навіть після оптимальної первинної циторедуктивної операції та 6-ти циклів стандартної ад'ювантної хіміотерапії (за схемою карбоплатин/паклітаксел).

Звертає увагу, що загальна 5-річна виживаність пацієнок з рецидивом раку яєчників становить лише 50%, а у випадках платино-резистентних пухлин тривалість життя не перевищує 18 місяців (153).

Результати дослідження Ushijima K (157) свідчать, що половина рецидивів відбувається більше ніж через 12 місяців після закінчення терапії першої лінії, а 25% – менше, ніж за 6 місяців. При цьому серед 110 обстежених жінок у 55% рецидив було діагностовано на первинній ділянці (таз або живіт). У випадках виникнення метастатичних уражень автори описують залучення до патологічного процесу заочеревиних вузлів печінки або селезінки, головний мозок та кістки (157).

Hogen L. et al. (2019) проаналізували дані 209 хворих з рецидивом світлоклітинного РЯ та встановили що 62% мали рецидив у кількох ділянках, у 20% діагностовано ураження лімфатичних вузлів. В цій когорті пацієнок медіана загальної виживаності становила 44,7 місяця (95% ДІ від 33,4 до 64,2) і була достовірно пов'язана з виникненням рецидивів ( $p = 0,005$ ). Медіана виживаності після рецидиву дорівнювала 18,4 місяців (95% ДІ від 12,5 до 26,7); при рецидиві у одній ділянці – 54,4 місяців (95% ДІ від 11 до 125,5); при рецидиві у декількох ділянках – 13,7 місяців (95% ДІ від 6,8 до 16,5) і 30,1 місяців при рецидивах у лімфатичні вузли (95% ДІ від 7,2 до 89) ( $p = 0,0002$ ).

Результати дослідження Gadducci A. et al. (50) демонструють статистичну залежність між виживаністю від рецидиву та початковою клінічною стадією РЯ (I, IIА проти IIВ – IV), розміром залишкової пухлини після операції ( $\leq 1$  см проти  $> 1$  см), тривалістю безрецидивного періоду ( $\leq 6$  місяців проти 6 – 12 місяців,  $> 12$  місяців) та методом лікування рецидиву (хірургічне втручання у комбінації з хіміотерапією, порівняно з іншими). Автори довели, що єдиним незалежним фактором були залишкові вогнища даного захворювання. При цьому гістологічний тип (серозний та несерозний) та ступінь диференціації пухлини (G1 проти G2, G3) не мали прогностичної значущості.

У дослідженні Ushijima K. (157) виживаність після рецидиву мала залежність від кількості уражень ( $\leq 6$  місяців проти  $> 6$  місяців), та методу лікування (хіміотерапія в комбінації з операцією та / або променевою терапією, порівняно з лише ХТ). З іншого боку, гістологічний тип (серозний чи ендометріоїдний проти муцинозної чи світлоклітинної карциноми) та початкова клінічна стадія (I, II проти III, IV) не мали жодної кореляційної залежності з інтервалом виживання після рецидиву.

## **1.2. Етіологічні фактори та патогенетичні особливості розвитку раку яєчника.**

Епітеліальний рак яєчників (ЕРЯ) становить близько 90% раку яєчників, решта 10% пухлин виникають із статевих клітин або статевих канатиків та строми яєчника. Приблизно від 75% до 80% епітеліального раку яєчників мають серозний гістологічний тип, рідше зустрічаються муцинозні, ендометріоїдні, прозорі клітини, рак Бреннера та недиференційований рак (148, 38).

Генетична схильність до ЕРЯ доведена близько у 15% хворих. Генетичні мутації раку молочної залози *BRCA1* та *BRCA2* були визначені, як такі, що беруть участь у 65-75% спадкового ЕРЯ. (41, 96, 85, 86). При цьому за даними Neff R.T. et al. (105), такі пацієнтки краще реагують на терапію і мають кращу виживаність, ніж жінки без мутації.

Синдром Лінча, аутосомно-домінантний спадковий рак яєчника складає до 10-15% випадків ЕРЯ і, як правило, асоціюється з ендометріоїдними або світлоклітинними пухлинами (41).

Факторами ризику ЕРЯ вважають відсутність вагітності, менархе у ранньому віці та менопаузу у пізньому, сімейний анамнез ЕРЯ, куріння, доброякісні гінекологічні стани (включаючи ендометріоз, синдром полікістозу яєчників, та запальні захворювання органів малого тазу) (114).

Достатньо популярною є теорія розвитку ендометріюїдних світлоклітинних карцином з вогнищ ендометріозу, запропонована Kajihara H. et al. (73) і підтверджена виявленими генетичними змінами (3). Крім того граничні серомуцинозні пухлини раніше відносились до ендоцервікального варіанту граничних муцинозних пухлин яєчника але зараз разом з ендометріюїдними і світлоклітинними карциномами складають групу «пухлин, що розвиваються з ендометріозу» (112, 3). Найважливішою ланкою патогенезу цих новоутворень є інактивуєча мутація ARID1A – гена-супресора пухлинного росту, що кодує білок BAF250a комплексу SWI-SNF-A, приймаючого участь у ремоделюванні хроматину (163). В якості причин мутації розглядають специфічне мікрооточення епітелію ендометріюїдних кіст, яке містить багато вільних радикалів кисню (результат окислення заліза) (155). Цю подію вважають одним з ранніх етапів канцерогенезу і розвитку пухлин з вогнищ ендометріозу, що, ймовірно, представляє новий генетичний патерн пухлин яєчника (3).

Нові дані щодо молекулярно-генетичних особливостей РЯ знайшли своє відображення в останній версії морфологічної класифікації пухлин жіночої статеві системи під редакцією Kurman R. et al., що була опублікована у 2014 р. під егідою Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) 4-е видання. В цій редакції основні нозологічні групи формують за категоріями: епітеліальні, стромальні, мезенхімальні пухлини, герміногенні пухлини, змішані, лімфопроліферативне захворювання, пухлиноподібні захворювання, вторинні пухлини (3). Оновлена класифікація пухлин яєчника наведена в Додатку А.

В останню класифікацію пухлин яєчника (2014) вперше додана група серомуцинозних утворень та пухлини Бреннера, що виділені в самостійну групу (3). Наразі змінився підхід до градації серозних аденокарцином. З огляду на генетичний профіль пухлин, в класифікації 2014р. виділяють високодиференційовані серозні карциноми, куди увійшли пухлини, передраками яких були пограничні пухлини, що раніше класифікували, як G1

(патогенетичний тип I). Низькодиференційовані серозні карциноми об'єднали пухлини, що раніше визначали, як G2 (патогенетичний тип II за Kurman і Shih).

З кінця 1980-х років для позначення екстраоваріального розповсюдження стали застосовувати термін «імплант» замість «метастаз». Пізніше були виділені інвазивні і неінвазивні імпланти.

Посилаючись на дослідження Bell K. et al. (14), автори класифікації 2014р. відзначають, що інвазивні імпланти значно погіршують прогноз захворювання і підкреслюють, що їх слід розцінювати, як високодиференційовану серозну карциному. В інших випадках рекомендується використовувати термін «імпланти». Таким чином ситуація неоднозначна: дане доповнення по суті виключає термін «інвазивні імпланти», проте прямої вказівки про відмову від нього немає. Відзначено достовірний зв'язок з розвитком інвазивних перитонеальних імплантів (95). Kurman R. (81) рекомендує використовувати термін «асоційоване ураження лімфатичних вузлів» або «залучення лімфатичних вузлів», так як наразі не доведено патогенетичну спільність походження пухлини яєчника і епітеліальних включень в вузлах.

У класифікації 2014 р. в групі злоякісних серозних пухлин виділені високодиференційована і низькодиференційована серозна аденокарцинома. Високодиференційована серозна аденокарцинома яєчника (раніше G1) визначена, як інвазивна карцинома з великою різноманітністю варіантів будови і відносно слабкою клітинною атипією. Опис морфологічної картини пухлини досить короткий, практично не відрізняється від опублікованого раніше, однак особливо підкреслено, що високодиференційовані серозні карциноми можуть розвиватися на тлі серозної граничної пухлини яєчника. (3).

Низькодиференційована високозлоякісна серозна карцинома – це карцинома, яка представлена клітинами з вираженою ядерною атипією, що формують сосочки та солідні поля. Мікроскопічний опис відповідає попередній редакції. У класифікації 2014 р. розширено імуногістохімічні

характеристики пухлини. На підставі оцінки експресії білка p53 виділяють два підтипи низькодиференційованих серозних аденокарцином, асоційованих з різним варіантом мутацій гена *TP53*, однак значення цих груп не обговорюється. Для диференціальної діагностики епітеліальних пухлин яєчника найбільша увага приділяється маркерами WT1, PAX8, p53, ER, PR, CDKN2A. Під час обговорення генетичного профілю низькодиференційованих серозних карцином відзначена значна частота мутацій *TP53*, *BRCA1*, *BRCA2* і висока нестабільність геному (3).

У класифікації 2014 р. серед злоякісних муцинозних пухлин відокремлюють тільки муцинозну карциному яєчника. У порівнянні з попередньою редакцією класифікації опис її практично не змінився, а морфологічний розділ був дещо розширений (за рахунок більш детального інвазивного компоненту: залозистого і крібриформного).

В групі злоякісних ендометріюїдних пухлин, у цьому виданні, було скорочено кількість нозологічних варіантів. Морфологічні характеристики ендометріюїдної аденокарциноми відповідають представленим в попередній редакції. Описано плоскоклітинне диференціювання, секреторні зміни, ділянки, що нагадують герміногенні пухлини (3).

Світлоклітинні аденокарциноми відображені менш докладно, ніж в минулому виданні, скорочено опис морфологічних змін, немає інформації про критерії градації пухлини, вилучено розділ диференціальної діагностики. Слід зазначити, що у нашій роботі ми використовували попередню версію морфологічної класифікації пухлин яєчника.

У Додатку Б представлена актуальна класифікація пухлин яєчника за TNM 8 редакції і FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics), яка відображає одночасно шляхи розповсюдження, операбельність та прогноз захворювання, що зазнали змін за останні 10 років. У нашій роботі ми використовували попередню 7 версію TNM стадіювання.

### **1.3. Особливості локалізації та діагностичні ознаки рецидиву раку яєчника.**

На сьогоднішній день значні зусилля зосереджені на створенні програм скринінгу ЕРЯ у загальній популяції, але жодна зі стратегій не є затвердженою (96). Дотепер більшість випадків РЯ (70%) діагностуються у розповсюджених стадіях, що зумовлює часте рецидивування навіть при наявності відповіді на комбіноване лікування первинного РЯ.

Рецидив РЯ може мати різні типи розповсюдження. Рецидиви всередині малого тазу описані в близько 26%-50% випадків. Місцеві рецидиви часто виступають у вигляді солідних і змішаних солідно-кістозних мас у прикуксовій ділянці, Дугласовому просторі, сечовому міхурі і стінці тазу, що значно ускладнює їх діагностику (34). Однак найпоширенішим рецидивом є карциноматоз, при якому відшаровані пухлинні клітини транспортуються по всій очеревині за допомогою її фізіологічної рідини та поширюються на її парієтальну і вісцеральну частини. Описана різна морфологічна структура імплантатів очеревини: вузликові ураження, ретикулонодулярна інфільтрація, серозні бляшки та тотальний карциноматоз сальника (92).

Найпоширеніший місцем карциноматозного ураження у пацієток з рецидивом РЯ є регіон гемідіафрагми, сальник, прямокишково-маткова заглибина, правий нижній квадрант живота, сигмовидна кишка та правий параколичний жолоб.

Другою за частотою ураження при рецидиві РЯ є лімфатична тканина, а саме тазові, пара-аортальні та середостінні лімфатичні вузли. Уражені лімфовузли мають округлу форму замість овальної, вони збільшені у розмірі (коротка вісь > 1 см) і включають осередки центрального некрозу. Найчастіше (18%-33% випадків) метастатичне ураження діагностують у регіональних парааортальних лімфатичних вузлах (148).

Гематогенне поширення не часто діагностують при ранніх рецидивах РЯ, це частіше асоціюється з більш тяжким перебігом РЯ (92). У своєму

дослідженні з 112 хворих на рецидив РЯ Kimio U. et al. (78) повідомляють про віддалене метастазування у 17% випадків; подібні результати були отримані також у дослідженні Usami T. et al. (150), де гематогенні метастази спостерігались у 22% випадків.

Найпоширенішими місцями метастатичного ураження при рецидиві РЯ є печінка і грудна порожнина (92). Метастази в печінку діагностують приблизно у 20% випадків всіх віддалених метастазів при РЯ та у 9,4% випадків серед пацієнтів, які страждають на рецидив карциноми яєчників.. Необхідно відрізняти метастази у печінку від печінкових імплантатів, що розвиваються на капсулі Гліссона (118, 100, 40). Плевральний випіт є найпоширенішим проявом метастатичного ураження грудної клітки. Тверді плевральні вузлики або плевральні потовщення також можуть бути присутніми і можуть наводити на думку про метастатичне залучення плеври.

Залучення головного мозку є рідкісним, але частота його зростає і повідомляється, що при аутопсійному дослідженні таке ураження зустрічається близько у 6% випадків (161). Ймовірність ураження головного мозку зростає при запущених серозних високозлоякісних карциномах. Кісткові метастази при раку яєчників надзвичайно рідкісні і зустрічаються приблизно у 1% первинного або рецидивного захворювання, за винятком дисгерміном. Прогноз у разі випадків метастазування в кістки є несприятливим. Повідомлялося, що медіана виживаності після клінічної діагностики метастазування в кістки становить лише 4 місяці (92). Інші рідкісні місця рецидивів включають шкіру та підшкірні тканини, тимус, щитовидну та молочну залози, сечовивідні шляхи. Серед них метастази в підшкірну клітковину є, мабуть, найчастішими, їх діагностують у 3,5% випадків (170).

Ультразвукове дослідження (УЗД) з кольоровим та імпульсним доплером представляє першу лінію серед методів візуалізації рецидиву раку яєчників (92). Рекомендовано рутинне використання трансабдомінального УЗД датчика (2-5 МГц), що надає інформацію про наявність асцити та



метастазів у селезінку або печінку. Ультразвукова та доплерівська сонографія з високою роздільною здатністю за допомогою ендовагінального датчика (5-7 МГц) дозволяє детально переглянути тазові структури, надає інформацію про морфологію, рухливість та наявність інвазії навколишніх тканин. Асцит також може бути єдиною сонографічною ознакою у жінок з рецидивом РЯ (144). Загальна чутливість УЗД при місцевому рецидиві хвороби малого тазу коливається від 45% до 85% при специфічності 60%-100% (50). УЗД також може бути корисним в проведенні біопсії для уточнення етіології підозрілого ураження (79).

Однак, УЗД має певні обмеження для оцінки метастатичних перитонеальних імплантатів або віддалених уражень лімфатичних вузлів. Застосування лінійного датчика в окремих випадках може допомогти візуалізувати поверхневі перитонеальні імплантати при карциноматозі. (92, 60, 159). Крім того, УЗД все ще не є стандартизованою формою спостереження за раком яєчників та відсутні літературні дані, щодо вивчення його здатності виявляти рецидив РЯ (79, 144).

На даний час комп'ютерна томографія (КТ) з контрастуванням є методом вибору для діагностики рецидивного та метастатичного РЯ (92). Використання оральних контрастних засобів може бути корисним для диференціювання між ураженнями просвіту кишечника та серозними або брижовими депозитами. Однак кальциновані відкладення можуть маскуватися за допомогою орального контрасту, тому широко використовують питну воду, як негативний контраст. Рекомендовано призначати щонайменше 500-750 мл води за 15 хв до проведення КТ. Неконтрастне дослідження є корисним для кращої візуалізації кальцинованих уражень і отримання панорамного зображення всієї абдомінальної порожнини. Зображення пізньої артеріальної та портальної фази слід отримувати відповідно на 18-23 с. та 60-70 с. після введення контрасту; отримана затримка фази через 5 хв. від початку введення

контрастної речовини є обов'язковою для виявлення невеликих імплантатів карциноматозу, особливо у складних анатомічних районах (74, 149).

Мультидетекторна КТ здатна аналізувати ділянки товщиною 1-3 мм за короткий час обстеження, що призводить до поліпшення якості зображення шляхом реконструкції багатоплощинних зображень (110). КТ має обмеження при оцінці локального рецидиву пухлини всередині малого тазу за рахунок низького контрасту м'яких тканин. Також результати цього дослідження демонструють невеликий обсяг виявлення імплантів <5 мм у серозному шарі стінки кишечника, брижі та очеревині, особливо за відсутності асцити. Попри ці обмеження, КТ має точність близько 70% -92% у діагностиці рецидиву РЯ (92, 47).

Основними показами до проведення магнітно-резонансної томографії (МРТ) у жінок, які лікуються від раку яєчників, є підозра на місцевий рецидив тазу і карциноматоз очеревини (92). МРТ завдяки її відмінній високій роздільній здатності до м'яких тканин дозволяє розрізнити зміни після лікування та рецидив пухлини (144, 83). Візуалізація у Т2-зваженому режимі рекомендовано для демонстрації анатомії таза (92), а у Т1-зваженому режимі з контрастуванням дозволяє виявити вільну імплантацію поверхні очеревини та серозному шарі стінки кишечника. Ознаки асцити можна діагностувати через 15-20 хв. після введення контрасту у Т1-зваженому режимі у хворих з карциноматозом очеревини (144).

МРТ є найбільш чутливою методикою виявлення місцевих рецидивів захворювання органів малого тазу, що показує високу чутливість (91%), специфічність (86%) та точність (89%) (75). МРТ здатна підтвердити або виключити інфільтрацію сусідніх тканин, відображаючи наявність площин жирового розщеплення між новоутвореною тканиною та сусідніми структурами. Рецидив у органи тазу зазвичай виглядає як суцільне ураження з неоднорідною інтенсивністю сигналу на Т1 і Т2-зважених режимах, і воно може бути переважно кістозним, лише з певним потовщенням стінок.

Відсутність візуалізації фізіологічної гіпоінтенсивності у T2-зваженому режимі сечового міхура або стінки кишечника слід розглядати, як підозру на інфільтрацію (92).

МРТ допомагає краще розпізнати наявність норичь між піхвою, сечовим міхуром та прямою кишкою (92). Динамічне дослідження та дифузно-зважені зображення (ДЗЗ) допомагають краще локалізувати рецидив та підвищити ефективність виявлення перитонеального та сальникового карциноматозу. Режим дифузно-зважених зображень у поєднанні зі звичайними анатомічними МР-послідовними знімками покращує точність діагностики локального рецидиву у тазу до 84%-88% (точність лише МРТ 52%-72% та лише ДЗЗ 71%-81%). Крім того, ДЗЗ у поєднанні з T2-зваженим режимом може полегшити диференціацію фіброзу після лікування, який демонструє низьку інтенсивність сигналу, як на T2, так і на ДЗЗ, від рецидиву захворювання, що характеризується стійкою обмеженою дифузійною з проміжною інтенсивністю сигналу T2 (92).

Динамічна багатофазна контрастна МР-томографія є чудовим інструментом для виявлення перитонеальних метастатичних уражень (чутливість 95% та специфічність 80%). Застосування режиму ДЗЗ може підвищити точність МРТ при виявленні малих імплантатів (124). Візуалізація перитонеального карциноматозу на МРТ залежить від моделі росту пухлини: твердого, кістозного або змішаного. Тверді вузлики виявляються дещо гіпоінтенсивними на T2-зважених зображеннях і демонструють значне обмеження коефіцієнта дифузії, тоді, як кістозні та змішані вузлики не мають або мають мінімальне обмеження коефіцієнта дифузії. Помітно гіпоінтенсивні плями на T2-зважених зображеннях відповідають кальцифікаціям. Перитонеальні імплантати та сальник найкраще видно на знімках із затримкою до 5 хвилин (125).

Однак, як і для КТ, чутливість МРТ значно нижча для імплантатів менше 1 см та в анатомічних місцях, де невеликі пухлинні імплантати прилягають до

тканин з подібною інтенсивністю сигналу, таких, як правий піддіафрагмальний простір, сальник, корінь брижі та серозний шар стінки тонкої кишки та сечового міхура (92). Результати дослідження Michielsen K. та ін. (97) продемонстрували вищу точність дифузно-зваженої МРТ порівняно з КТ (94% проти 78%) при розпізнаванні рецидивів пухлини у складних хірургічних місцях та при виявленні субцентричних серозних відкладень пухлини.

Поєднання позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) з фтордезоксиглюкозою (ФДГ) та комп'ютерної томографії (ПЕТ КТ) є найбільш точним методом діагностики у пацієнтів із підозрою на рецидив РЯ, особливо у випадках, коли результати КТ та / або МРТ є малоінформативними (92).

Накопичення ФДГ в біологічній тканині залежить від кількості утилізації глюкози. Неопластичні тканини надмірно експресують мембранні транспортери GLUT і мають підвищену активність гексокінази (92). ПЕТ-дослідження проводять через 1 годину після введення аналога глюкози, 2-[фтору-18]фтор-2-дезоксид-глюкози. Поєднання ПЕТ із внутрішньовенною контрастною ін'єкцією та КТ з високою роздільною здатністю виявилось корисним для підвищення точності виявлення рецидивів у жінок із попереднім діагнозом РЯ (49).

Недавні дослідження припустили можливу роль стандартизованого значення поглинання, як візуалізаційного біомаркера у прогнозуванні рецидивів у пацієнтів з ЕРЯ (77).

Доведено, що ПЕТ КТ має кращі показники діагностики, ніж КТ або МРТ для оцінки рецидивного захворювання. У метааналізі 34 досліджень, Gu P. et al. (55) виявили, що об'єднана чутливість та специфічність для виявлення рецидивного раку яєчників становила 79% та 84% відповідно для КТ, 75% та 78% відповідно для МР-візуалізації та 91% та 88% відповідно для ПЕТ КТ.

Зокрема, ПЕТ КТ виявився більш точним порівняно з іншими методами візуалізації при виявленні невеликих карциноматозних імплантатів.

Satoh Y. et al. (126) провели порівняльний аналіз ПЕТ КТ, дифузно-зваженої МРТ та мультidetекторної КТ з контрастуванням при діагностиці перитонеального поширення злоякісних пухлин. Автори виявили, що чутливість ПЕТ КТ була найбільшою та складала 94%, у порівнянні з показниками інших методик (КТ - 73%; МРТ з ДЗЗ - 72%).

У систематичному огляді щодо точності виявлення рецидивів очеревини при РЯ, у якому брали участь 426 пацієнтів, повідомляється про чутливість 93,94% та специфічність 93,80% при проведенні ПЕТ КТ (139). Подібні результати були отримані у мета-аналізі Limei Z. et al. (91), який включав результати 29 досліджень пацієнтів з рецидивом ЕРЯ, що повідомляли про чутливість 88,6% та специфічність 90,3% для ПЕТ КТ.

Що стосується ураження лімфовузлів, то ПЕТ КТ з ФДГ може точно візуалізувати метастатичні ураження на основі значно підвищеної метаболічної активності, навіть у нормальних вузлах (91). Однак, навіть, якщо ПЕТ або ПЕТ КТ показали кращі результати (Se 73% і Sp 96%) порівняно з КТ (Se 42% і Sp 95%) та МРТ (Se 54% і Sp 88%), повідомляється про наявність помилково-негативних випадків, ймовірно, внаслідок низького поглинання ФДГ лімфатичними вузлами у пацієнтів із не вираженим метастатичним ураженням при ЕРЯ (168).

Кісткові метастази можуть бути представлені у вигляді деструктивних уражень на звичайних рентгенограмах; вони пов'язані з м'якою тканиною на КТ та МРТ. А ПЕТ КТ зображення демонструють підвищену активність в місцях кісткових метастазів (32).

Han EJ. et al. (59) стверджують, що дослідження ПЕТ КТ здатне виключити захворювання або рецидив у 17% пацієнтів з клінічною підозрою та змінити тактику лікування приблизно в 11% випадків.

Основними обмеженнями ПЕТ КТ є міліарне ураження очеревини, кістозні або некротичні ураження, ураження великими муцинозними конгломератами, низькодиференційовані пухлини та світлоклітинний РЯ, що призводить до помилково негативних випадків. У пацієнтів з муцинозним РЯ рекомендовано краще використовувати ДЗЗ для виявлення імплантатів; Schwenzer NF. et al. (127) описали більшу ефективність ДЗЗ у випадку незначного або відсутності поглинання ФДГ при ПЕТ. Висока вартість є обмежуючим фактором масового застосування даного методу.

Незважаючи на високу інформативність променевиx методів у діагностиці нодулярних рецидивів РЯ в межах лімфатичних вузлів, печінки, тазу - більшість з них мають обмеження у діагностиці міліарних уражень (імплантаційних метастазів)

#### **1.4. Сучасні принципи лікування хворих з рецидивом раку яєчника.**

Протягом останніх декад спостерігається покращення результатів лікування запущеного РЯ, що зумовлено розширенням об'єму первинної циторедукції та високим рівнем відповіді пацієток на стандартну хіміотерапію першої лінії (комбінація паклітакселу та карбоплатину). Проте, навіть у пацієток з повною відповіддю на комбіноване лікування протягом 3-4 років виникає рецидив (133, 16, 131). Як відмічають Kurgiou M. et al. (84) загальний приріст рівня виживаності при РЯ обумовлений головним чином лікуванням саме рецидиву, тому що загальна виживаність при рецидивах РЯ зростає, а показник виживаності без прогресування залишається незмінним.

Наразі багато пацієнтів отримують декілька ліній хіміотерапевтичного лікування рецидиву РЯ, а прийняття рішення, щодо більш оптимального методу терапії залишається складним та дискусійним питанням (33). Після консенсусу у Ванкувері у 2010 році (136), прийняття цього рішення базується насамперед на тому, чи є такі пацієнти високоплатиночутливими до використаної схеми ХТ, помірночутливими або платинорезистентними.

Пацієнти з рецидивним раком яєчників за даними Armbruster S. et al. (10) прийнято розділяти на: потенційно чутливі до платини, стійкі та рефрактерні (на основі оцінки тривалості часу від завершення первинної терапії на основі платини, до виявлення рецидиву). Пацієнти, у яких період лікування без платини становить 6 місяців і більше, вважають платиночутливими (10). Ті, хто досягнув повної відповіді і у яких було виявлено рецидив протягом 6 місяців, вважаються платиностійкими. Однак слід відзначити, що стійкість до платини – це показник, який може змінюватись з часом, і хоча його оцінка залишається важливим у лікуванні РЯ, ера молекулярних препаратів відкриває нові можливості у його терапії (33). Більше того, слід враховувати інші характеристики у кожного пацієнта, такі як гістологічна будова пухлини, розповсюдженість захворювання, „тип” рецидиву (резектабельний чи нерезектабельний), місце рецидиву, безсимптомний чи симптоматичний клінічний перебіг, попередня терапія та кількість її ліній, наявність коморбідностей та літнього віку, генетичних ознаки раку та ін. (63).

Згідно рекомендацій NCCN National Comprehensive Network версії 1.2022 пацієнткам, які отримують кілька послідовних курсів хіміотерапії, слід бути обережними, оскільки вони можуть відчувати надмірну токсичність і можуть не переносити дози, що використовуються для лікування рецидиву першої лінії. Незалежно від того, який режим лікування було обрано спочатку, після 2-4 циклів хіміотерапії слід провести повторну оцінку ефективності. У пацієток, в яких хвороба прогресує після 2 послідовних схем хіміотерапії-подальша хіміотерапія не надає жодних переваг.

#### **1.4.1 Системне лікування рецидивного РЯ (хіміотерапія, таргетна терапія)**

Загалом, жінки з платиночутливими рецидивами ЕРЯ лікуються платиною або окремо, або в поєднанні з іншими препаратами. При виборі одного засобу на відміну від комбінованої терапії, важливо враховувати стан

працездатності пацієнта, супутні захворювання та присутність токсичності при попередній терапії. У 2 паралельних рандомізованих дослідженнях фази III (ICON4 / AGO-OVAR-2.2) 802 жінки з платиначутливим рецидивним ЕРЯ отримували лише один препарат на основі платини або у комбінації з паклітакселом. Комбінований режим асоціювався із покращенням загальної виживаності (24 місяців проти 29 місяців; коефіцієнт ризику 0,82; 95% ДІ, 0,690,97;  $p=0.023$ ), але також із більшою частотою неврологічних ускладнень від 2 до 4 ступеня токсичності (20% проти 1%) та алопецією (86% проти 25%) (111).

Наразі, в клінічних випробуваннях у поєднанні з хіміотерапією, за різних умов рецидиву РЯ досліджуються антитіла проти судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) (бевацизумаб), VEGF-залежний інгібітор тирозинкінази (цедіраніб) та антитіла проти ангіопоетину 1-2 людини (потрібноаніб) (57).

Ефективність бевацизумабу щодо хіміотерапії першого ряду вивчали у багатьох дослідженнях Burger RA. et al. (20), GOG-0213, Oza A.M. et al. (109) ICON 7, Aghajanian C. et al. (6) OCEANS, Pujade-Lauraine E. et al. (122).

У дослідженні OCEANS 484 жінки з платиначутливим рецидивним РЯ і лише 1 попередньою лінією терапії були рандомізовані (1:1) на хіміотерапію [карбоплатин / гемцитабін (GC)] + плацебо (PL) (GC + PL) та той самий режим + бевацизумаб (GC + BEV). Група GC + BEV показала переваги у об'єктивній швидкості відповіді (78,5% проти 57,4%,  $p < 0,0001$ ) та виживаності без прогресування (8,4 міс. проти 12,4 міс.,  $p < 0,0001$ ); хоча різниці у загальній виживаності не було задокументовано (GC + BEV: 33,6 міс.; GC + PL: 32,9 міс.) (57, 6).

Дизайн дослідження GOG-0213 був розроблений для оцінки виживаності при використанні бевацизумабу одночасно з паклітакселом та карбоплатиною, та під час вторинної циторедукції (10, 20). Спершу були дослідженні результати лікування 674 жінки за допомогою стандартної хіміотерапії або ХТ



у поєднанні з бевацизумабом. Було документовано значне поліпшення виживаності без прогресування (13,8 місяців проти 10,4 місяців;  $p < .001$ ), а також виражене покращення об'єктивної швидкості відповіді (78% проти 59% ;  $p < .001$ ), включаючи майже подвоєння рівня повної відповіді (32% проти 18%) (10, 20).

Наприкінці 2016 року на підставі результатів випробування OCEANS та GOG-0213, Управління з контролю за продуктами та ліками у США (FDA) схвалило бевацизумаб у поєднанні з хіміотерапією для жінок із платиначутливим рецидивом ЕРЯ (10).

У дослідженні ICON6 прийняло участь 456 жінок з платиначутливим рецидивом ЕРЯ, які були рандомізовані (2: 3: 3) на паклітаксел і карбоплатин (група А), паклітаксел і карбоплатин плюс цедіраніб (група В) або паклітаксел і карбоплатин плюс цедіраніб з подальшим підтриманням цедіранібу (група С) (10). Було встановлено покращення виживаності без прогресування у всіх групах, але найбільший рівень був документований в групі С (11,1 міс. проти 8,7 міс. у групі А;  $p < .001$ ). У групі А медіана виживаності становила 19,9 міс. (95% ДІ, 17,4-26,5), а в групі С – 27,3 міс. (95% ДІ, 24,8-33,0).

Stockler M.R., et al. (135) повідомили, що пацієнти із РЯ, які отримували бевацизумаб, мали кращий загальний показник якості життя і значне зменшення кількості лапароцентезів у хворих з асцитом.

За рекомендацією FDA бевацизумаб необхідно використовувати у лікування рецидивів тільки тих пацієнтів, які не отримували цей засіб у першій лінії (57).

Відомо, що цедіраніб інгібує 1, 2 рецептори до VEGF та 3 рецептори тирозинкінази (57). Monk B. et al. (103) у рандомізованому дослідженні провели оцінку комбінації цедіранібу (Ced) з ХТ на основі платини з подальшою підтримуючою терапією при платиначутливих рецидивах; пацієнтів рандомізували ( $n = 465$ ) на ХТ + Ced (20 мг щодня) проти плацебо.

Експериментальна група мала статистично більший показник виживаності без прогресування (3,2 міс.) та загальної виживаності (2,7 міс.) (103).

Інгібування шляхів відновлення ДНК є альтернативною стратегією лікування ЕРЯ (57). Клітини зі зниженою функцією гена *BRCA* зменшують відновлення дволанцюжкових розривів ДНК за допомогою гомологічної рекомбінації. Інгібітори полі(АДФ-рибозо)полімерази схвалені FDA та Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) для лікування рецидиву раку яєчників.

У присутності інгібітора PARP, PARP1 активується пошкодженням ДНК – одноланцюжковим розривом. Далі блокується ексцизійна репарація основ (система репарації ДНК, що видаляє з подвійної спіралі пошкоджені азотисті основи), і при реплікації з одноланцюжкових розривів ДНК утворюються дволанцюжкові (розрив в обох ланцюжках ДНК). За наявності функціонуючої гомологічної репарації (у нормальних здорових клітинах) пошкодження ДНК відновлюється і клітина виживає. У клітинах з її дефіцитом (при мутаціях *BRCA*) розрив або не відновлюється, або відновлюється схильним до помилок негомологічного з'єднання кінців (тип генетичної рекомбінації, що використовується клітинами для відновлення дволанцюжкових розривів ДНК) або кінцевим з'єднанням, опосередковане мікрогомологією. Зазначене спричиняє геномну нестабільність і зрештою загибель клітин (57).

У 2014 році EMA затвердила використання олапарибу для лікування пацієток з платиночутливими РЯ, обумовленим мутацією гена *BRCA* (*BRCAm*), та високодиференційованою серозною карциномою. Також у 2014 році FDA затвердила оригінальну форму олапарибу для лікування пацієнтів із РЯ при мутаціях зародкових ліній у *BRCAm*, які отримували 3 або більше ліній хіміотерапії (94).

Study 19, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження II фази використання олапарибу, як підтримуючої терапії в

умовах платиначутливого рецидиву ЕРЯ, включало 265 жінок незалежно від статусу мутації *BRCA*, які раніше отримували 2 або більше ліній хіміотерапії (99). У тих жінок, які отримували олапариб, спостерігалось значне поліпшення виживаності без прогресування (8,4 місяців проти 4,8 місяців;  $p < .001$ ) (94). Результати попередньо проведеного ретроспективного аналізу цього препарату у пацієток з мутаціями зародкових ліній у *BRCAm* свідчать, що виживаність без прогресування значно переважала у групі олапарибу, порівняно з плацебо ( $p < .001$ ) (85, 86, 87). У серпні 2017 році FDA затвердила олапариб для пацієнтів з рецидивом рака яєчників з повною або частковою відповіддю на ХТ на основі платини, незалежно від статусу мутації *BRCA* у пухлині (94).

У дослідженні NOVA було вивчено ефективність нірапарибу, як підтримуючої терапії після завершення платиновміщуючої терапії (94). Загалом 553 пацієтки були розподілені випадковим чином у співвідношенні 2:1 для прийому нірапарибу або плацебо; дозування нірапарибу становило 300 мг перорально на день (99). Обстежені також були зараховували до 2 незалежних когорт на основі наявності або відсутності мутації *BRCA*. Виживаність без прогресування у групі нірапарибу була значно кращою, ніж для плацебо в обох когортах. Як FDA, так і ЕМА у 2017 році затвердили нірапариб, як підтримуючу терапію для пацієнтів з високоплатиначутливим та помірночутливим рецидивним раком яєчників, незалежно від статусу мутації *BRCA* у пухлині (94).

Препарат рукапаріб також був протестований, як окремий засіб для підтримуючого лікування при платиначутливому рецидивному раку яєчників (140, 30, 31). У квітні 2018 року рукапаріб отримав дозвіл FDA на використання у пацієток з рецидивом РЯ, які повністю або частково реагують на хіміотерапію на основі платини, незалежно від статусу мутації *BRCA* у пухлині або її гістологічної будови (94).

Не дивлячись на певні досягнення у застосуванні системного лікування рецидивного РЯ, нерозв'язаною лишилися проблема імплантаційного метастазування. Адже системна хіміотерапія демонструвала ефективність при паренхіматозних метастазах в печінку та легені, тобто в органи з добре розвиненим кровопостачанням. При перитонеальних метастазах було виявлено фармакокінетичні обмеження: погане перитонеальне всмоктування і гірше місцеве нагромадження цитостатику в черевній порожнині (35, 93).

#### **1.4.2 Роль вторинної циторедукції у лікуванні РЯ.**

Найбільш оптимальним методом лікування первинного раку яєчників є комбінація циторедукційної хірургічної операції з подальшою хіміотерапією з застосуванням препаратів на основі платини (16, 8, 72). Більшість жінок із первинним раком яєчників досягають ремісії за допомогою цієї комбінованої терапії (72). Теоретична перевага циторедуктивної хірургії обумовлена можливістю видалення великих обсягів пухлини, що мають зменшену фракцію росту та погане кровопостачання, тим самим покращуючи ефективність впливу хіміотерапевтичних засобів (8). При цьому, найважливішим незалежним прогностичним фактором загальної виживаності у жінок з РЯ є повнота циторедукції (відсутність залишкової пухлини) після первинної або інтервальної операції (43)

Вторинна циторедуктивна операція визначається, як хірургічна операція після завершення первинного лікування та періоду ремісії для подальшого втручання при рецидиві пухлини (8, 72). Головною метою хірургічного втручання при рецидиві є пролонгація виживаності (16). Виявлені значні переваги первинної циторедукції при ІІІ, ІV стадіях раку яєчників спонукали дослідити роль вторинної хірургії при рецидиві захворювання після періоду клінічної ремісії. Результати досліджень свідчать, що вторинна циторедуктивна хірургія має переваги щодо виживаності таких пацієнток.

Bristow RE. et al. (19) провели метааналіз досліджень з приводу оцінки результатів хірургічного лікування при рецидиві РЯ та був встановлений значний вплив повної циторедуктивної хірургії на збільшення показнику загальної виживаності після рецидиву.

Al Rawahi et al. (8) провели оцінку ефективності та безпеки вторинної циторедукційної хірургії для жінок з рецидивом ЕРЯ на основі даних Кокрановського реєстру груп випробувань з раку жіночої статеві системи (Cochrane Gynaecological Cancer Group Trials Register), MEDLINE, EMBASE та Кокрановського центрального реєстру контрольованих випробувань (Cochrane Central Register of Controlled Trials). Автори хотіли оцінити вплив залишкових пухлинних вогнищ різного розміру (в межах від 0 до 2 см) на загальну виживаність. Вони виявили 9 нерандомізованих ретроспективних та проспективних досліджень, які включали дані про 1194 пацієнтки з рецидивом ЕРЯ. Виявлено прогностичну важливість повної циторедукції для загальної виживаності. Встановлено, що жінки, у яких пухлина була циторедукована до менш ніж 0,5 см, мали менший ризик смерті в порівнянні з тими, у кого залишкові новоутворення перевищували 0,5 см після операції ( $p < 0,001$ ). Al Rawahi et al. (8) дійшли висновку, що у жінок із платиначутливим рецидивним РЯ значне поліпшення загальної виживаності обумовлено можливістю виконання хірургічного втручання з повною циторедукцією.

Однак терапевтичне значення циторедуктивної хірургії при лікуванні рецидивного раку яєчників залишається дискусійним через технічну складність та потенційні ускладнення, пов'язані з хірургічним втручанням (138). Хірургічне втручання при платинорезистентних пухлинах є неприйнятним варіантом лікування, оскільки невелика тривалість виживаності (менше 10 місяців) у цієї групи пацієнтів не може виправдати високий рівень ускладнень (24%) після вторинної циторедукції (138).

Petrillo M. et al. (115) провели ретроспективний аналіз впливу вторинної циторедуктивної операції у 27 пацієнтів із платинорезистентним рецидивом РЯ. Було доведено, що ВЦО сприяє подовженню безрецидивного періоду до хіміотерапії 4-го ряду та покращує виживаність без прогресування, порівняно з лише хіміотерапією (32 міс. проти 8 місяців;  $p = 0,002$ ).

Coleman R.L. et al. (29) провели проспективне, рандомізоване, багатонаціональне клінічне дослідження (фаза 3) вторинної циторедуктивної хірургії у жінок з резектабельним платиночутливим рецидивним раком яєчників та виявили, що комбінація даного методу лікування з хіміотерапією, не призвела до більш тривалої загальної виживаності, ніж застосування лише ХТ (рис. 1.1). Середній показник виживаності без прогресування був більшим в групі ВЦО+ХТ, ніж у пацієток, яким не проводилось хірургічне втручання (рис. 1.2). Однак, коефіцієнт ризику для прогресування захворювання або смерті не вказував на те, що результати комбінованого лікування перевершували показники проведення лише хіміотерапії.

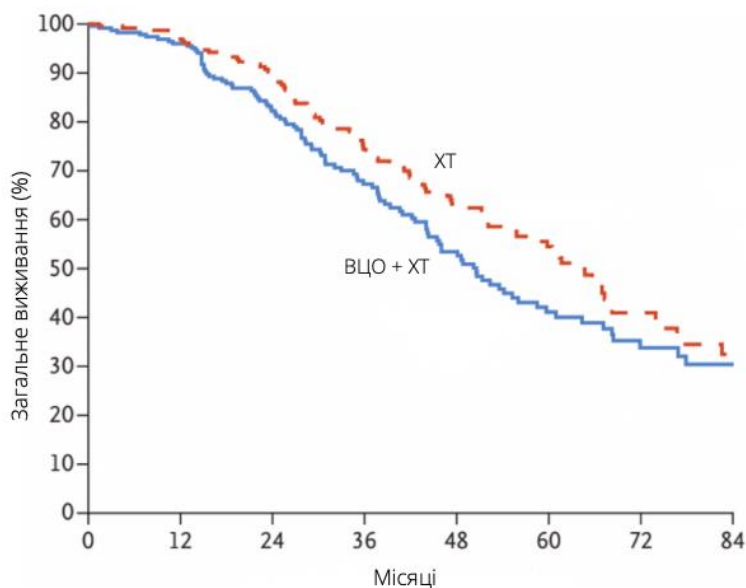


Рисунок 1.1. Загальна виживаність у жінок з платиночутливим рецидивним РЯ після вторинної циторедуктивної операції (ВЦО) у комбінації з ХТ, та у пацієток лише після ХТ (29).

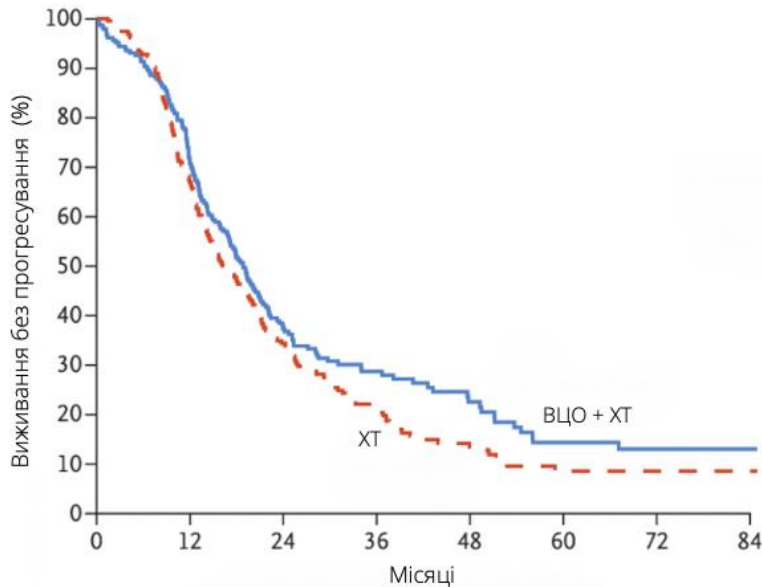


Рисунок 1.2. Вживаність без прогресування у жінок з платиначутливим рецидивним РЯ після вторинної циторедуктивної операції (ВЦО) у комбінації з ХТ, та у пацієток лише після ХТ (29).

Більш значну перевагу вторинної циторедуктивної хірургії у виживаності пацієнтів було виявлено у клінічних випадках, коли ізольований рецидив РЯ діагностували в лімфатичних вузлах або очеревині (104). На думку Bristow R.E. et al. (19) для більшої ефективності ВЦО слід проводити у безрецидивному інтервалі 6-12 місяців від завершення первинної терапії.

Harter P. et al. (63), представили результати дослідження 267 жінок (DESKTOP I), яке було проведено для розробки критеріїв відбору пацієнтів для успішного лікування рецидиву РЯ за допомогою вторинної циторедуктивної хірургії. Було доведено, що за умови повної резекції медіана загальної виживаності може досягти 45,2 місяців при ВЦО платиначутливих пухлин. Аналогічні результати були отримані Zang R.Y. et al. (168), які встановили, що повна ВЦО сприяла поліпшенню загальної виживаності у пацієток без залишку пухлини до 57,7 місяців, у жінок із залишковою пухлиною у розмірі 0,1 –1,0 см до 27,0 місяців та при залишку більше 1,0 см – до 15,6 місяців.

Рішення щодо проведення вторинної циторедуктивної операції при платиначутливому рецидивному РЯ залежить не тільки від того, наскільки довше буде жити пацієнт, але й від якості його життя. За даними ряду авторів, потенційний приріст виживаності при ВЦО може супроводжуватися значним погіршенням якості життя пацієнта (137, 119, 2015, 63).

Рандомізоване дослідження Desktop III/ENGOT OV20, проведене у пацієнтів із рецидивом чутливого до препаратів платини ЕРЯ, показало 5-місячне поліпшення виживаності без прогресування від 14 до 19,6 місяця для жінок, яким була виконана вторинна циторедукція, порівняно з контрольною групою, у якій операція не виконувалась (коефіцієнт ризику, 0,66; 95% ДІ, 0,52-0,83). Абсолютне значення користі було більшим при резекції R0 (89). Дані, отримані в дослідженні Гінекологічної онкологічної групи (GOG) 0213 - подвійному рандомізованому клінічному дослідженні, що оцінювало хірургічне лікування та додавання бевацизумабу в пацієнтів із платиначутливим рецидивом, - показали, що вторинна циторедукція не була пов'язана з поліпшенням загальної виживаності порівняно з відсутністю операції в цій популяції (29, 30, 31). Відмінність у результатах може бути пов'язана з різними методами вибору пацієнтів та відмінностями у первинній циторедукції.

#### **1.4.3 Комбіноване лікування із застосуванням внутрішньочеревної хіміотерапії.**

Найважливішою морфологічною особливістю епітеліального раку яєчників є внутрішньочеревна дисемінація (153, 69). Після стандартного лікування раку яєчників поверхня очеревини є основним місцем рецидиву захворювання (152). Наразі перспективним та ефективним методом лікування ЕРЯ також є інтраопераційна гіпертермічна внутрішньочеревна хіміоперфузія (ІГВХ) або англійською HIPEC - hyperthermic intraperitoneal chemotherapy –



внутрішньочеревна хіміотерапія під час операції, яка може бути проведена в гіпертермічних умовах, оскільки лабораторні дані демонструють здатність гіпертермії посилювати ефективність хіміотерапії (153, 65, 66).

Як відмічають van Driel et al. (152), гіпертермія сприяє проникненню хіміотерапії на поверхню очеревини та підвищує чутливість раку до неї, погіршуючи відновлення ДНК у пухлинних клітинах. Гіпертермія також індукує апоптоз і активує білки теплового шоку, які служать рецепторами для природних клітин-кіллерів, пригнічує ангіогенез і надає прямий цитотоксичний ефект, сприяючи денатурації білків.

Armstrong D.K. et al. вперше у 2006 р. (11) доповіли про результати рандомізованого дослідження (фаза III), щодо лікування раніше нелікованого РЯ III стадії за допомогою нормотермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії. Пацієнтки з раком яєчників III стадії або первинним карциноматозом випадковим чином були розподілені на групи за методом лікування: група внутрішньовенної ХТ – введення паклітакселу (у дозі 135 мг/м<sup>2</sup>) протягом 24 годин, а потім на 2-й день внутрішньовенно цисплатин (у дозі 75 мг/м<sup>2</sup>) та група внутрішньоочеревинної ХТ – введення цисплатину (у дозі 100 мг/м<sup>2</sup>) на 2-й день, а потім на 8-й день паклітакселу (у дозі 60 мг/м<sup>2</sup>). З 210 пацієнтів групи внутрішньовенної терапії, 90% пройшли шість циклів хіміотерапії, та 83% отримали всі шість циклів призначеної схеми лікування. З 205 пацієнтів групи внутрішньоочеревинної терапії, 83% пройшли шість циклів хіміотерапії, а 42% отримали всі шість циклів призначеної схеми лікування. Пацієнтів (в обох групах), які мали виражені токсичні ефекти, пов'язані з цисплатиною, було переведено на внутрішньовенне введення карбоплатину. Основною причиною припинення внутрішньочеревної терапії були ускладнення, пов'язані з катетером. В цій когорті пацієнтів було зафіксовано 9 летальних випадків, пов'язаних із лікуванням (через інфекційні ускладнення): 4 (1,9%) в групі внутрішньовенної терапії та 5 (2,4%) у групі внутрішньоочеревної терапії.

У когорті Armstrong D.K. et al. (11) медіана тривалості спостереження становила 48,2 місяців у групі внутрішньовенної терапії та 52,6 місяців у групі внутрішньочеревної терапії, причому 5 (2,4%) та 11 пацієнтів (5,4%), відповідно, вибули зі спостереження. Медіана виживаності без прогресування становила 18,3 місяців у групі внутрішньовенної терапії та 23,8 місяців у групі внутрішньочеревної терапії (рис. 1.3). Середнє загальна виживаність становила 49,7 місяців та 65,6 місяців відповідно (рис. 1.4). Скориговані оцінки відносного ризику рецидивів та смерті (0,77 у групі внутрішньочеревної терапії та 0,73 з групою внутрішньовенної терапії) були подібними до первинних оцінок (0,80 та 0,75, відповідно).

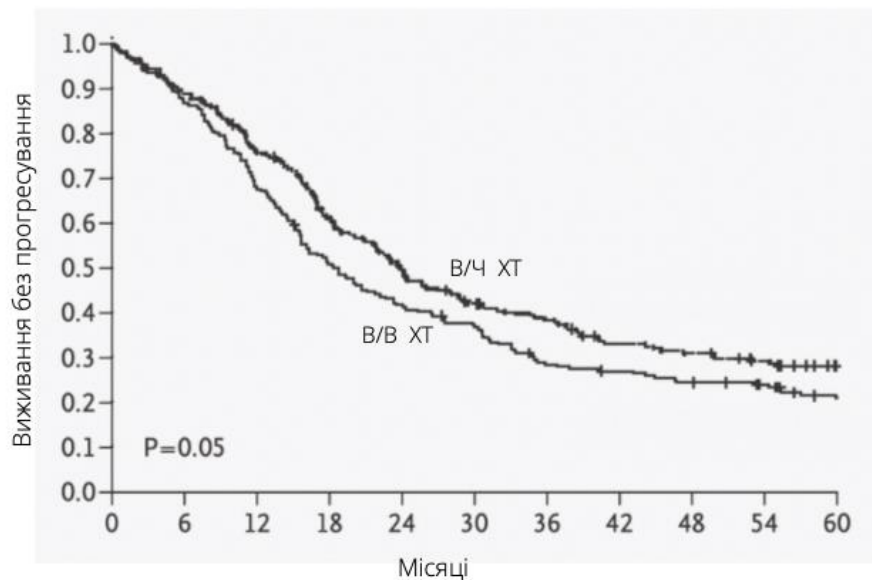


Рисунок 1.3. Виживаність без прогресування у жінок з РЯ в залежності від методу лікування: внутрішньовенної хіміотерапії (В/В ХТ) та внутрішньоочеревинної хіміотерапії (В/Ч ХТ) (11).

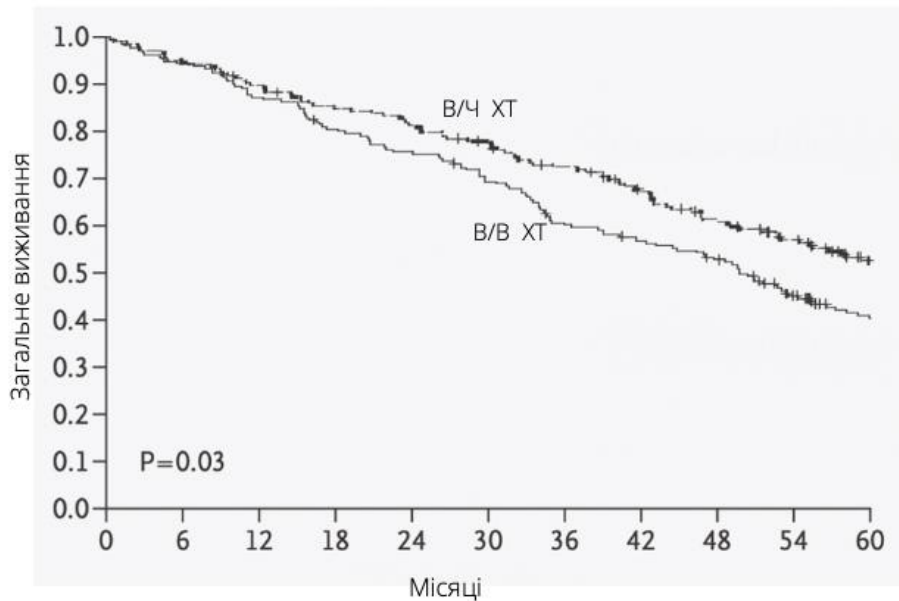


Рисунок 1.4. Загальна виживаність у жінок з РЯ в залежності від методу лікування: внутрішньовенної хіміотерапії (В/В ХТ) та внутрішньоочеревної хіміотерапії (В/Ч ХТ) (11).

Враховуючи підвищену токсичність, пов'язану з внутрішньоочеревною терапією, важливим вторинним результатом дослідження Armstrong D.K. et al. (11) була якість життя. Пацієнти групи внутрішньоочеревної терапії повідомляли про гірший рівень життя до 4-го циклу та через 3-6 тижнів після завершення лікування, ніж у пацієнтів групи внутрішньовенної терапії. Та через рік після завершення лікування цих відмінностей документовано не було, показники якості життя покращились відносно вихідного рівня в обох групах. Значна частина пацієнтів групи інтраперитонеальної терапії мали токсичні ефекти та непереносимість лікування, пов'язані з катетером, необхідним для внутрішньоочеревного введення. У цій групі 48% обстежених отримували 3 або менше циклів внутрішньоочеревної терапії, і лише 42% – всі шість призначених циклів. Документовано, що пацієнти, які мали резекцію лівої ободової кишки або ректосигмовидного відділу на момент початкової операції, рідше отримували всі заплановані дози внутрішньоочеревної терапії.

Lim M.C. et al. (90) оцінили токсичність та відповідь на лікування інтраопераційним внутрішньочеревним введенням цисплатину (у дозі від 75 мг/м<sup>2</sup> при 41,5°C протягом 90 хвилин) у 30 пацієнтів із залишковим ЕРЯ <1 см після циторедуктивної операції. Летальних випадків та токсичних ускладнень ІV ступеня встановлено не було. Документовано 107 випадків побічних явищ, із них І ступеня – 40, ІІ ступеня – 46, та ІІІ ступеня – 21). Найбільш поширеними були гематологічні ускладнення (n = 26) та шлунково-кишкові порушення (n = 23). У цьому дослідженні 93% обстежених пережили повну ремісію, а два пацієнти (7%) мали рецидив.

Kim J. et al. (76) встановили, що у пацієнтів з епітеліальним раком яєчників, які мають патологічну повну відповідь, 8-річний показник виживаності без прогресування становив 63,16% при гіпертермічній інтраперитонеальній хіміотерапії за допомогою паклітакселу (використовували 6 л розчину Рінгера з лактатом, що містив паклітаксел у дозі 175 мг/м<sup>2</sup>, протягом 90 хв. При 43-44°C) та 29,17% у контрольній групі (p = 0,027); а загальний показник виживаності за 8 років склав 84,21% при ІГВХ та 25,0% у контрольній групі (p=0,0004).

Успіхи у застосуванні інтраперитонеальної хіміотерапії при лікуванні первинного РЯ стимулювали дослідників до використання цього підходу в лікуванні рецидиву.

У 2015 році Spiliotis et al. (134) опублікували результати дослідження 120 жінок із ІІІ та ІV стадіями РЯ (FIGO), які мали рецидив захворювання після початкового лікування за допомогою консервативної або циторедуктивної операції (ЦО) та системної хіміотерапії. Пацієнтки були розподілені у дві групи: група А включала 60 пацієток, які отримували ЦО з подальшою НІРЕС, а потім системною хіміотерапією; до групи В входило 60 жінок, які отримували лікування лише із ЦО+ХТ. Середній показник виживаності у групі А становив 26,7 міс., коли у групі В – лише 13,4 місяців (p <0,006). 3-річна виживаність дорівнювала 75% для жінок групи А проти 18% для групи В (p

<0,01). У групі НІРЕС не було документовано різниці середніх показників виживаності у пацієнтів із платинорезистентною та платиначутливою пухлинами (26,6 міс. проти 26,8 міс.). З іншого боку, у групі В було документовано статистично значущу різницю даних показників (15,2 міс. проти 10,2 міс.,  $p < 0,002$ ). Повна циторедукція була пов'язана з більш тривалою виживаністю. Пацієнти з показником індексу раку очеревини  $< 15$  також мали довшу виживаність. Автори зазначають, що застосування НІРЕС, стадія РЯ та ступінь циторедукції мають значний вплив на показник виживаності у хворих з рецидивом раку яєчників.

van Driel et al. (152) повідомили про результати рандомізованого, відкритого дослідження фази 3 інтервального циторедуктивного хірургічного втручання з або без НІРЕС у пацієнтів III стадією ЕРЯ (FGO), фаллопієвої труби або раку очеревини, у яких зберігались прояви захворювання після трьох циклів неoad'ювантної хіміотерапії карбоплатином та паклітакселом. До цього дослідження було залучено 245 пацієток з 8 центрів у Нідерландах та Бельгії. Медіана виживаності без прогресування була на 3,5 місяці довшою в групі, яка перенесла ЦО з НІРЕС, ніж у групі, яка перенесла лише операцію (14,2 місяця проти 10,7 місяців). Ймовірність виживаності без прогресування протягом 3 років становила 8% у групі хірургічного втручання (95% ДІ, 4-16) та 17% у групі ЦО з НІРЕС (95% ДІ, 11-26). Середня загальна виживаність становила 33,9 місяців у групі ЦО та 45,7 місяців у групі хірургічного втручання в комбінації з НІРЕС. Ймовірність загальної виживаності через 3 роки становила 48% (95% ДІ, 39-58) у групі хірургічного втручання та 62% (95% ДІ, 54-72) у групі ЦО з НІРЕС. Загальна частота проведених резекцій кишечника був однаковим в обох групах, але відсоток пацієнтів, які перенесли колостому або ілеостомію після операції, був значно вищим у групі ЦО з НІРЕС, ніж у групі хірургічного втручання (72% проти 43 %,  $P = 0,04$ ).

Iavazzo S. et al.(69) доповіли результати лікування 200 пацієток із рецидивом або залишковим раком яєчників. У цій когорті середній показник

виживаності був досліджений у 140 пацієнтів із залишковим захворюванням та його значення досягало 38 місяців у 80 пацієнтів, які отримали циторедукційну хірургічну операцію + НІРЕС + системну хіміотерапію, порівняно з 23,8 місяцями у 60 пацієнтів, які перенесли ЦО + систематичну хіміотерапію без НІРЕС. Середній показник виживаності у жінок з рецидивом РЯ після циторедуктивної хірургії + НІРЕС + системної ХТ (n=36) досягав 26 місяців, в той час, як у 20 пацієнтів, які перенесли лише ЦО з ХТ без НІРЕС він не перевищував 16 місяців.

Внутрішньочеревна аерозольна хіміотерапія під тиском (РІРАС-pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy) була представлена в листопаді 2011 р., як нове лікування для пацієнтів з метастазами в очеревині. Звіти про її доцільність, толерантність та ефективність спонукали онкологічні центри по всьому світі прийняти РІРАС, як нову методику доставки ліків у хворих з рецидивом РЯ (9).

Перспективні, контрольовані дані щодо РІРАС доступні з 5 досліджень, а саме 1 випробування з підвищення дози у фазі I (142, 143) та 4 випробування з безпеки та ефективності II фази. Усі ці випробування апріорі були зареєстровані в міжнародному реєстрі клінічних випробувань і проводились трьома незалежними групами. У фазі I, 15 пацієнтів з рецидивом РЯ лікували за стандартною схемою ескалації дози 3 + 3 з доксорубіцином 1,5 мг/м<sup>2</sup> та цисплатином 7,5 мг/м<sup>2</sup> курсом 4-6 тижнів протягом трьох курсів та наступних етапів підвищення дози на 20% (142, 143). Токсичності, що обмежує дози, документовано не було, і максимально переносима доза не була досягнута після трьох етапів ескалації. Це випробування показало, що РІРАС з доксорубіцином та цисплатином можна безпечно застосовувати у внутрішньочеревній дозі 2,1 мг/м<sup>2</sup> та 10,5 мг/м<sup>2</sup>, відповідно.

Випробування II фази на 53 пацієнтах з рецидивом РЯ встановило безпеку та ефективність РІРАС з доксорубіцином та цисплатином у цій групі пацієнтів (142, 143). У цьому дослідженні у 62% пацієнтів була об'єктивна

пухлинна реакція відповідно до критеріїв RECIST. Об'єктивна регресія пухлини щодо гістології та поліпшення індексу перитонеального метастазування спостерігалась відповідно у 26/34 (76%) та 26/34 (76%) пацієнтів, яким було проведено 3 РІРАС. Смертей, пов'язаних із лікуванням, і токсичності 4 ступеня документовано не було. Токсичність 3 ступеня включала грижу передньої черевної стінки (n = 2), непрохідність кишечника (n = 2), біль у животі (n = 2), гематому (n = 1), інтраопераційну кровотечу (n = 1) та цистит з уросепсисом (n = 1).

### **1.5. Особливості пухлинного мікрооточення при раку яєчників та його роль у підтримці виживання залишкових пухлинних вогнищ.**

Найчастіше РЯ прогресує у вигляді імплантаційних перитонеальних метастазів і у більшості випадків РЯ діагностують на стадії місцево-поширеного процесу з маніфестованою перитонеальною дисемінацією (88). Ця особливість клінічного перебігу РЯ зумовлює необхідність детальнішого вивчення інтраперитонеального гомеостазу та пухлинного мікрооточення.

Мікросередовище твердих пухлин являє собою складну структуру, що складається з неоднорідної популяції пухлинних клітин, різних резидентних та інфільтруючих клітин організму господаря, секретованих факторів, білків позаклітинного матриксу, позаклітинних везикул та судинних та лімфатичних мереж (107, 157). Мікросередовище пухлини (ТМЕ) епітеліального раку яєчників є унікальним серед інших солідних пухлин, оскільки ракові клітини легко потрапляють з первинної пухлини в порожнину очеревини, де створюють єдине мікросередовище, зване «злякисним асцитом». Асцит-асоційовані ракові клітини яєчників існують, як поодинокі плаваючі клітини або частіше, як багатоклітинні сфероїди (107). Більше того, до злякисного асциту належать також імунні клітини, фібробласти, адипоцити, мезотеліальні клітини, позаклітинні мікроевезикули, цитокіни, фактори росту та ліпідні медіатори. За винятком дуже ранньої клінічної стадії захворювання (ІА за

даними FIGO), при прогресуванні захворювання середовище пухлини яєчників зазвичай включає первинну пухлину, метастази та злоякісний асцит (146, 160).

Прогресування пухлини залежить не тільки від характеристик злоякісних клітин, але і від поведінки всього її мікросередовища (107). Популяція імунних клітин є важливим чинником у прогресуванні пухлини, включаючи процес метастазування. У первинній пухлині яєчників та при асциті основна популяція імунних клітин складається з макрофагів. Вони походять з двох джерел: тканинних макрофагів із зародкового жовткового мішка, та інфільтруючих макрофагів, рекрутованих з моноцитів, отриманих з кісткового мозку. У ТМЕ вони перетворюються в асцитасоційовані (перитонеальні) макрофаги (ПМф). ПМф є високопластичними клітинами, і, залежно від подразників, вони можуть виявляти два основних фенотипи: протипухлинні М1-подібні та про-пухлинні М2-подібні (107). Однак, в мікросередовищі раку яєчників ПМф зазвичай виявляють М2-подібний фенотип, з високою експресією рецептора поглинача класу В (CD163), рецептора манози (MR, CD204), який служить маркерами та імунодепресивними факторами, включаючи інтерлейкін-10 (IL -10), а також хемокіни CCL18 та CCL22. ПМф, виділені з асциту хворих на рак яєчників, експресували мембранну форму IL-18. Тим не менше, змішано-поляризаційний фенотип, що експресує CD163 та IL-10 (M2) спостерігається одночасно з костимулюючою молекулою (B7.2, CD86) та чинником некрозу пухлини- $\alpha$  (ЧНП- $\alpha$ ) (M1). В асциті також може бути знайдена популяція М1-подібного фенотипу, що експресує інтерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) та IL-12 (107).

ЧНП також відомий, як кахексин та кахектин – це білок, що за функціями належить до клітинних сигнальних білків, який бере участь у процесах системного запалення та є одним із цитокінів, що індукує апоптоз та інгібує проліферацію епітеліальних клітин (141). Однак результати ряду досліджень свідчать, що ЧНП (який експресують ПМф) не проявляє подібної дії щодо РЯ,



а навпаки з певного моменту починає підтримувати його прогресію, метастазування та стійкість до терапії (25, 160, 21, 5, 123, 15). За даними Nowak M. et al. (107) висока інфільтрація пухлини з M2-подібним фенотипом корелює з поганим прогнозом для пацієнок та несприятливим показником загального виживаності.

У експерименті *in vitro* продемонстровано, що ЧНП у високих концентраціях пригнічує проліферацію ендотеліальних клітин, а у низьких – стимулює. ЧНП здатний впливати на пухлинний ріст, гальмуючи розвиток судин пухлини (101). Внаслідок цього зменшується приплив кисню і поживних речовин до пухлини, що сповільнює її ріст.

Імунні клітини, що інфільтрують пухлину, можуть сприяти хіміорезистентності та метастатичному поширенню в агресивних пухлинах (101). Отже, тип та якість імунних відповідей, наявних у неопластичній стромі, значно впливають на прогноз пацієнта при декількох типах раку. На додаток до імунної відповіді господаря, внутрішня діяльність пухлинних клітин, що імітує властивості стовбурових клітин, пов'язана з хіміорезистентністю, метастатичним поширенням та індукцією пригнічення імунітету. Стовбурові клітини раку далекі від статичної популяції клітин; швидше за все, їх присутність контролюється надзвичайно динамічними процесами, які залежать від сигналів стромы пухлини. Однак вплив імунних реакцій на диференціювання або розширення стовбурових клітин пухлини недостатньо вивчений. У дослідженні Mitchem JB. et al. (101) продемонстровано, що націленість на ПМф та запальні моноцити шляхом інгібування або рецепторів мієлоїдних клітин, що стимулюють колонію-фактор-1 (CSF1R), або хемокінових (СС мотив) рецепторів 2 (CCR2) зменшує кількість пухлин-ініціюючих клітин (ТІК).

В еру імунної терапії відновлюється інтерес до потенційних імуностимулюючих ефектів гіпертермії (22, 23, 48, 36). Гіпертермія призводить до імуногенної загибелі клітин шляхом секреції пошкоджених

молекулярних структур, включаючи кальретикулін, аденозин три фосфат, групу В1 з високою рухливістю та білки теплового шоку 90 і 70. Ці моделі можуть активувати антиген-презентуючі клітини та мобілізувати ефективну Т-клітинну опосередковану імунну відповідь. Крім того, гіпертермія може повернути «холодне» мікросередовище пухлини, яке спостерігається у більшості ПМ, до високоімуногенного ТМЕ, який сенсibiliзує пухлини до гальмування імунної контрольної точки. У дослідженнях, що поєднують променево терапію із зовнішньою гіпертермією, спостерігались імуномодуючі ефекти, що призводили до абскопальної терапії (98). Однак інші дослідження показали потенційно несприятливий вплив місцевого нагрівання на загальний імунітет пухлини (13, 128).

Horowitz M.P. et al. (68) дослідили механізми впливу НІРЕС не тільки на саму пухлину, але й на її мікросередовище. Автори застосували технологію секвенування одноклітинної РНК у відповідній тканині пухлини до та після лікування. Висновки цього дослідження відображають «ландшафт» мікросередовища пухлини ЕРЯ в сальниковій тканині та визначають ключові молекулярні та клітинні зміни, що відбуваються безпосередньо після 90-хвилинного сеансу лікування.

Horowitz M.P. et al. (68) у своєму дослідженні застосували нову стратегію отримання зразка під час ЦРО- негайно після проведення НІРЕС. Ця стратегія збору зразків у поєднанні з секвенуванням одноклітинної РНК дозволило їм оцінити ранні транскриптомічні події цього методу лікування. Попередній транскриптомічний аналіз фокусувався на клітинних моделях раку та впливі гіпертермії (64). Дослідження Grimmig T. et al. (54) та Pelz J.O. et al. (113) є критичним уявленням про шляхи, що активуються гіпертермією, включаючи білки теплового шоку. Horowitz M.P. et al. (68) виявили активацію мезенхімально-епітеліального переходу (МЕП) та запальних шляхів у 90-хвилинному вікні лікування. Це виявляє ключову роль МЕП у пухлинній прогресії та формуванні хіміорезистентності (42). Авторам також вдалося

локалізувати регуляцію *PTX3* (Pentraxin 3) до популяції асоційованих з раком фібробластів (CAF). Функція *PTX3* залишається не з'ясованою в САФ яєчників, однак при раку молочної залози інактивація *CEBPD / PTX3* з використанням RI37 (пептиду інгібітора *PTX*), забезпечує перевагу у запобіганні інфільтрації стійких до лікування клітин та обмежує поширення раку (26).

Результати дослідження Horowitz M.P. et al. (68) свідчать, що НІРЕС запускає активацію адаптивних імунних та запальних реакцій у Т-лімфоцитах та інфільтруючих пухлину В-лімфоцитах (TIL-B). Розширення активованих популяцій Т-клітин досягається шляхом поштовху клітин до швидкої реплікації та синтезу необхідних РНК та білків за дуже короткий проміжок часу, який в деяких випадках може досягати 6 годин. Крім того, TIL-B при раку яєчників нещодавно привертала увагу, і їх наявність корелює з поліпшенням виживаності пацієнтів (56). Рентгено-структурний аналіз показав, що ЧНП є тримером. Його молекула є стабільною при 4\*С протягом 6 місяців, а в умовах гіпертермії (56\* С) та при рН>4 цитокін залишається стабільним не більше ніж 10 хвилин. Horowitz M.P. et al. (68) виявили транскриптомну активацію сигнальних шляхів у В-клітинах, що визначає долю клітинної активації та продукції імуноглобулінів при деяких видах раку та аутоімунних захворюваннях (12).

Аналіз секвенування одноклітинної РНК, проведений Horowitz M.P. et al. (68), показав, що НІРЕС призводить до зменшення ПМф М2 (кластер 4). Автори зазначають, що у майбутніх дослідженнях макрофаги М2 будуть досліджені безпосередньо за допомогою аналізу проточної цитометрії для виявлення цих клітин як потенціальних терапевтичних мішеней.

Wu C.C. et al. (162) використовували модель раку яєчників миші, щоб оцінити вплив гіпертермічної хіміотерапії на імунні елементи пухлинного мікрооточення в черевній порожнині. Було встановлено, що гіпертермія не тільки зменшила ракові стовбуроподібні клітини, які збагатилися

хіміотерапією, але також завербувала макрофаги та дендритні клітини до місця пухлини. Результати цього дослідження свідчать, що НІРЕС може сприяти розвитку адаптивної імунної відповіді, яка переважно націлена на стовбурові клітини раку яєчників. Зазвичай вважають, що рецидив раку яєчників розвивається із сплячих стовбурових клітин раку, які пережили хіміотерапію. НІРЕС може відігравати роль у мінімальних залишкових захворюваннях після ад'ювантної хіміотерапії або при рецидивних захворюваннях (17, 165). Аналіз змитих з очеревини клітин через 3 дні після проведення гіпертермії виявив значне збільшення дендритних клітин ( $p = 0,0047$ ) і макрофагів ( $p = 0,0098$ ), але не в Т клітинах. Гіпертермія також відновила кількість дендритних клітин та макрофагів у черевній порожнині, які були еліміновані шляхом внутрішньоочеревинної терапії паклітакселом / цисплатином ( $p = 0,0435$  для дендритних клітин;  $p = 0,033$  для макрофагів). Ці результати демонструють зв'язок між посиленими протипухлинними ефектами та індукованим гіпертермією збільшенням вроджених імунних фагоцитів.

Таким чином, РЯ залишається актуальною проблемою сучасної онкології, що обумовлено його значним поширенням у жінок по всьому світу та переважною діагностикою вже на III та IV стадії захворювання через його безсимптомний характер, високим ризиком виникнення рецидиву та низьким показником виживаності. Факторами ризику ЕРЯ вважають відсутність вагітності, менархе у ранньому віці та менопаузу у пізньому віці, сімейний анамнез ЕРЯ, куріння, доброякісні гінекологічні стани. Найпоширенішим рецидивом РЯ є карциноматоз, при якому відшаровані пухлинні клітини транспортуються по всієї очеревині. Другою за частотою ураження при рецидиві РЯ є лімфатична тканина, а саме тазові, пара-аортальні та середостінні лімфатичні вузли. Найпоширенішими місцями метастатичного ураження при рецидиві РЯ є печінка і грудна порожнина.

Ультразвукове дослідження представляє першу лінію діагностики РЯ та його загальна чутливість коливається від 45% до 85% при специфічності 60%-100%. На даний час комп'ютерна томографія з контрастуванням є методом вибору для діагностики злоякісного ураження яєчників та її точність складає близько 70%-92% у діагностиці рецидиву РЯ. Завдяки відмінній високій роздільній здатності до м'яких тканин МРТ дозволяє розрізняти зміни після лікування та рецидив пухлини та є найбільш чутливою методикою виявлення місцевих рецидивів захворювання органів малого тазу, що показує високу чутливість (91%), специфічність (86%) та точність (89%). Динамічна багатофазна контрастна МР-томографія є чудовим інструментом для виявлення перитонеальних метастатичних уражень (чутливість 95% та специфічність 80%). Однак, як і для КТ, чутливість МРТ значно нижча для імплантатів менше 1 см та в анатомічних місцях, де невеликі пухлинні імплантати прилягають до тканин з подібною інтенсивністю сигналу, таких, як правий піддіафрагмальний простір, сальник, корінь брижі та серозний шар стінки тонкої кишки та сечового міхура. Доведена вища точність дифузно-зваженої МРТ порівняно з КТ (94% проти 78%) при розпізнаванні рецидивів пухлини у складних хірургічних місцях та при виявленні субцентричних серозальних відкладень пухлини. ПЕТ КТ є найбільш точним методом діагностики у пацієнтів із підозрою на рецидив РЯ, особливо у випадках, коли результати КТ та / або МРТ є малоінформативними. Доведено, що ПЕТ КТ має кращі показники діагностики, ніж КТ або МРТ для оцінки рецидиву РЯ з: чутливість та специфічність становила 91% та 88%, коли для КТ – 79% та 84% відповідно, та 75% і 78% відповідно для МР-візуалізації. Зокрема, ПЕТ КТ виявився більш точним порівняно з іншими методами візуалізації при виявленні невеликих карциноматозних імплантатів. Основними обмеженнями ПЕТ КТ є міліарне ураження очеревини, кістозні або некротичні ураження, ураження великими муцинозними конгломератами, низькодиференційовані

пухлини та світлоклітинний РЯ, що призводить до помилково негативних випадків.

Загальний приріст рівня виживаності при РЯ обумовлений головним чином лікуванням рецидиву тому, що загальна виживаність при рецидивах РЯ зростає, а показник виживаності без прогресування залишається незмінним. Наразі багато з пацієнтів отримують декілька ліній лікування та прийняття рішення, щодо більш оптимального методу терапії залишається складним дискусійним питанням. В останнє десятиліття в клінічних випробуваннях предметом оцінки у поєднанні з хіміотерапією, за різних умов рецидиву РЯ, є такі препарати, як антитіла проти VEGF (бевацизумаб), VEGF-залежний інгібітор тирозинкінази (цедіраніб) та антитіла проти ангіопоетину 1-2 людини (потрібноаніб). Інгібування шляхів відновлення ДНК є альтернативною стратегією лікування ЕРЯ. Інгібітори полі(АДФ-рибозо)полімерази схвалені FDA та ЕМА для лікування рецидиву раку яєчників. Хоча системна хіміотерапія може бути ефективною при паренхіматозних метастазах в печінку та легені, вона набагато менш ефективна у пацієнтів з метастазами в очеревину через фармакокінетичні обмеження, погане перитонеальне споживання препарату та порушення місцевого розподілу ліків.

Найбільш оптимальним методом лікування первинного раку яєчників є комбінація циторедукційної хірургічної операції з подальшою хіміотерапією з застосуванням препаратів на основі платини. Більшість жінок із первинним раком яєчників досягають ремісії за допомогою цієї комбінованої терапії. У ряді досліджень був доведений значний вплив повної циторедуктивної хірургії на збільшення показнику загальної виживаності після рецидиву. Однак терапевтичне значення циторедуктивної хірургії при лікуванні рецидивного раку яєчників залишається дискусійним через технічну складність та потенційні ускладнення, пов'язані з хірургічним втручанням. Найважливішою морфологічною особливістю епітеліального раку яєчників є внутрішньочеревна дисемінація. Після стандартного лікування раку яєчників поверхня очеревини є

основним місцем рецидиву захворювання. Наразі перспективним та ефективним методом лікування ЕРЯ також є інтраопераційна гіпертермічна внутрішньочеревна хіміоперфузія, оскільки лабораторні дані демонструють здатність гіпертермії посилювати ефективність хіміотерапії. Існують дані щодо ефективного застосування цього методу як у пацієнтів з РЯ, так і з його рецидивом, що може сприяти подовженню показників виживаності на додаткові 12 місяців, порівняно з контрольною групою.

Вважаючи, що найчастіше РЯ прогресує у вигляді імплантаційних перитонеальних метастазів, актуальним є детальніше вивчення інтраперитонеального гомеостазу та пухлинного мікрооточення, в якому були виявлені цитокіни, зокрема чинник некрозу пухлин, що бере участь у процесах системного запалення та індукує апоптоз і проліферацію епітеліальних. Однак результати ряду досліджень свідчать, що ЧНП (який експресують ПМф) не проявляє подібної дії щодо РЯ, а навпаки з певного моменту починає підтримувати його прогресію, метастазування та стійкість до терапії. У експерименті *in vitro* продемонстровано, що ЧНП у високих концентраціях пригнічує проліферацію ендотеліальних клітин, а у низьких – стимулює та здатний впливати на пухлинний ріст, гальмуючи розвиток судин пухлини, внаслідок чого зменшується приплив кисню і поживних речовин до РЯ, що сповільнює його ріст. Описаний ряд досліджень деструктивного впливу гіпертермії на цей цитокін та інші складові пухлинного мікрооточення.

Удосконалення методів лікування хворих на метастатичний РЯ є актуальною і складною проблемою онкогінекології, та потребує розробки індивідуальної тактики лікування з урахуванням характеристик метастатичного процесу. Тому проведення досліджень, які спрямовані на пошук нових диференційованих підходів до лікування рецидивного РЯ, продовжує залишатись перспективним науковим напрямком.

## РОЗДІЛ 2

### КЛІНІЧНИЙ МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Загальна характеристика та дизайн дослідження.

Представлене дослідження проведено на кафедрі онкології і радіології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького на базі КЗ ЛОР Львівського державного онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру (клінічна база кафедри) протягом 2015-2021 років.

Згідно сформованого дизайну клінічного дослідження було проведено обстеження та лікування 102 пацієток у віці від 38 до 76 років (середній вік  $55,09 \pm 1,07$  років) з рецидивом раку яєчника та інтраперитонеальним розповсюдженням пухлинного процесу.

Проведення дослідження ґрунтувалося на етичних принципах наукових досліджень з включенням пацієнтів (Гельсінська декларація) і положень рекомендацій належної клінічної практики (GCP - good clinical practice). Дизайн дослідження затверджено комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол №6 від 25 червня 2018 року).

Верифікацію діагнозу проводили з використанням лабораторних, інструментальних, гістологічних методів за стандартами діагностики і лікування онкологічних хворих, затверджених наказами МОЗ України № 396 від 30.06.2015 та № 236 від 02.04.2014 та згідно рекомендацій Європейської асоціації медичної онкології (European Society for Medical Oncology, 2016), National Comprehensive Cancer Network, 2019 та міжнародної класифікації хвороб X перегляду (C56 – злоякісне новоутворення яєчника).

Дизайн виконаної роботи представлений на рис 2.1.



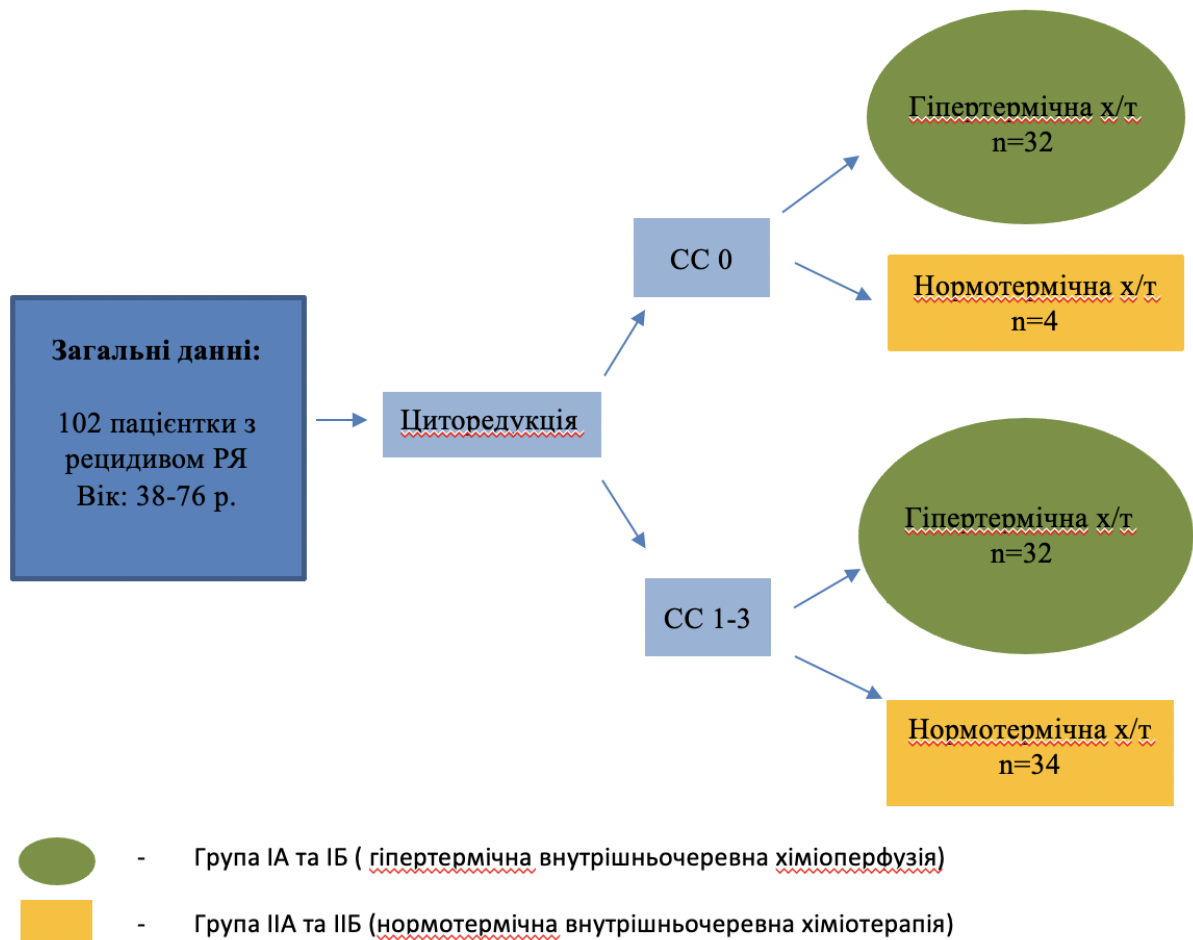


Рис. 2.1. Дизайн дослідження (РЯ – рак яєчника, СС – ступінь циторедукції).

Всі пацієнтки з рецидивом РЯ та інтраперитонеальним розповсюдженням процесу, які були включені у дослідження підписували інформовану згоду на проведення обстеження та лікування. Текст інформованої згоди був розроблений на підставі біоетичної експертизи локальним незалежним етичним комітетом.

У дослідження включені лише ті пацієнтки, у яких діагноз рецидив РЯ був підтверджений гістологічно.

Стадію пухлинного процесу визначали за Міжнародною класифікацією TNM 7-го видання (2009 р.).

Ступінь токсичності при проведенні ІГВХ чи системної ХТ оцінювали згідно Клінічних критеріїв токсичності канадського національного інституту раку (Clinical Toxicity Criteria National Cancer Institute Canada – CTC NCIC).

## 2.2. Клінічна характеристика обстежених хворих на рецидив раку яєчника з карциноматозом (n=102).

Обстежені жінки знаходились у стаціонарі після операції та проведення внутрішньочеревної хіміотерапії від 9 до 40 днів, середній показник післяопераційних ліжко-днів становив  $18,93 \pm 1,07$  дні

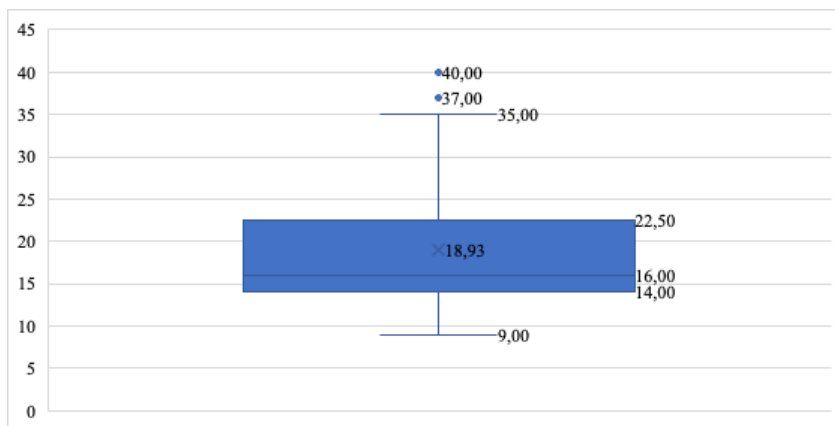


Рис.2.2. Розподіл кількості післяопераційних ліжко-днів серед обстежених пацієнток на рецидив РЯ (n=102).

Вік обстежених нашої когорти дослідження (n=102) варіював від 38 р. до 76 р., середній показник складав  $54,5 \pm 1,1$  років (рис. 2.3).

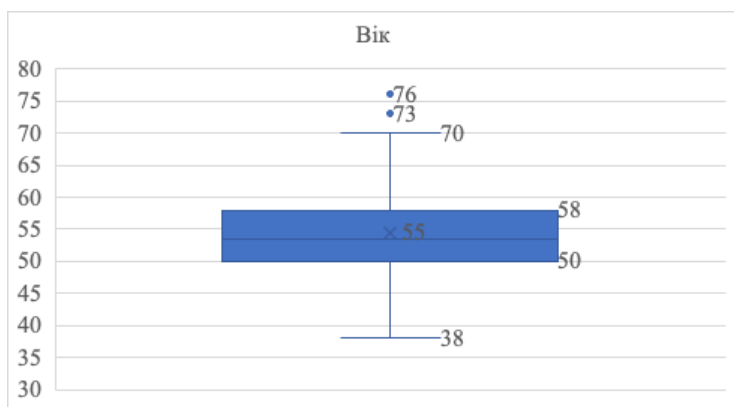


Рис.2.3. Розподіл віку обстежених пацієнток на рецидив РЯ (n=102)

Результати аналізу розподілу обстежених жінок (n=102) за віковою характеристикою представлені в табл. 2.1

Таблиця 2.1

**Вікова характеристика обстежених пацієнок з рецидивом раку  
яєчника (n=102)**

<b>Вікові групи</b>	<b>Абс.</b>	<b>%</b>
36-45 років	14	13,7
46-55 років	43	42,2
56-65 років	48	47,0
66-75 років	4	3,9
<b>Всього</b>	<b>102</b>	<b>100</b>

Як представлено в таблиці 2.1, найбільший відсоток хворих на рецидив РЯ знаходиться у віковому діапазоні від 46 до 55 років та від 56 до 65 років і становить відповідно 42,2% та 47,0%, що відповідає преклімактеричному та клімактеричному періодам.

Результати аналізу розподілу хворих за розповсюдженістю первинного пухлинного процесу свідчать, що найбільша частка (70,6%) обстежених жінок з рецидивом раку яєчника мали ІІС стадію захворювання (рис. 2.4). Стадія ІІВ – була даігностована у 2 жінок (2,0%), ІІА – у 2 (2,0%), ІІС – у 5 (4,9%); ІІВ – у 3 (2,9%), ІІА – у 4 (3,9%), ІІС – у 9 (8,8%), ІІВ – у 5 (4,9%).

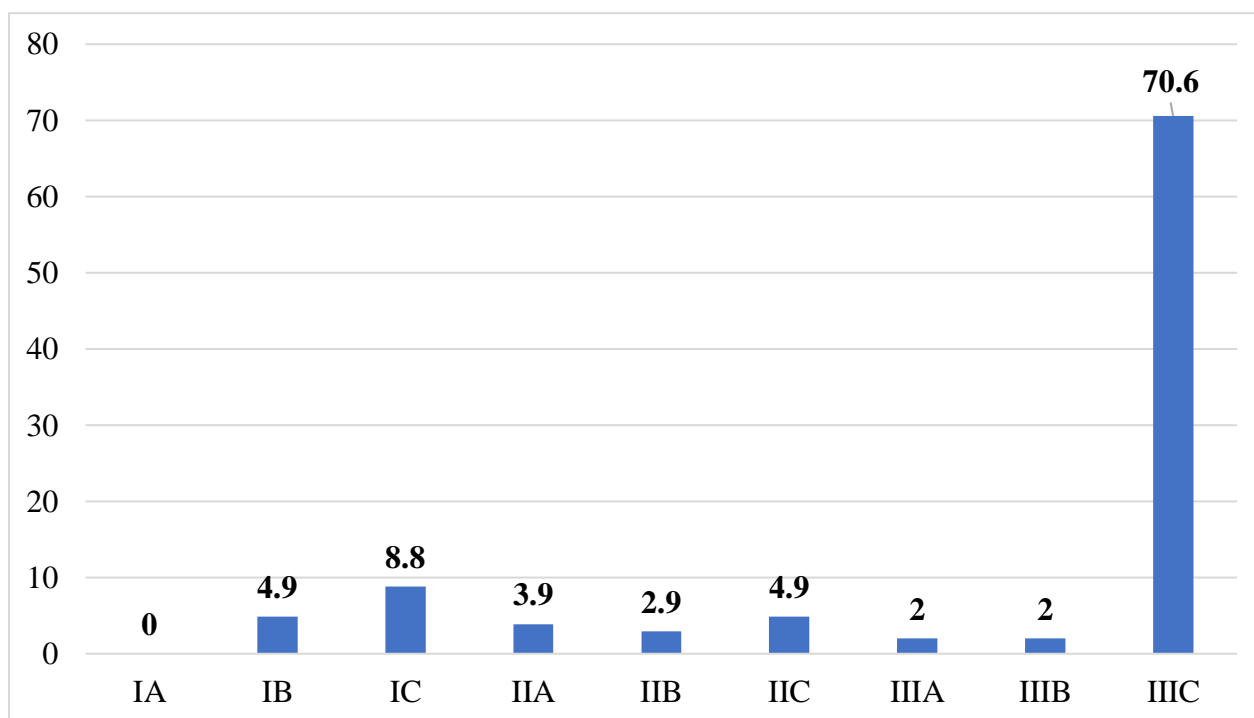


Рисунок 2.4. Розподіл обстежених (n=102) за частотою первинної стадії раку яєчника.

У таблиці 2.2 відображена розповсюдженість первинної стадії РЯ серед жінок досліджуваних груп.

Статистично достовірну різницю частоти первинної стадії раку яєчника серед пацієнок групи I (гіпертермічна х/т) та групи II (нормотермічна х/т) встановлено не було.

Таблиця 2.2

**Розповсюдженість первинного пухлинного процесу  
у обстежених хворих на рецидив РЯ (n=102)**

Стадія, FIGO (TNM) 2009	Група I, гіпертермічна х/т (n=64)		Група II, нормотермічна х/т (n=38)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
I B (T1cN0M0)	3	4,7	0	-	>0,05
I C (T1cN0M0)	6	9,4	0	-	>0,05

II A (T2aN0M0)	3	4,7	0	-	>0,05
II B (T2bN0M0)	2	3,1	1	2,6	>0,05
II C (T2cN0M0)	3	4,7	2	5,3	>0,05
III A (T3aN0M0)	1	1,6	1	2,6	>0,05
III B (T3bN0M0)	1	1,6	1	2,6	>0,05
III C (T3cN0M0, T3aN1M0, T3bN1M0)	45	70,3	33	86,8	>0,05

За морфологічною будовою (табл. 2.3) у досліджуваних хворих (n=102) переважала серозна низькодиференційована карцинома – 67 жінок (65,7%), серозна високодиференційована карцинома спостерігалась у 10 (9,8%) хворих, у 16 (15,7%) обстежених було діагностовано – муцинозна карцинома, у 5 (4,9%) – гранульозоклітинна пухлина, у 2 (2,0%) – світлоклітинна карцинома, у 2 (2,0%) – ендометріюїдна низькодиференційована карцинома.

Таблиця 2.3

### Гістологічна структура раку яєчників у обстежених хворих (n=102)

Гістологічна структура	Абс.	%
Серозна низькодиференційована карцинома	67	65,7
Серозна високодиференційована карцинома	10	9,8
Муцинозна карцинома	16	15,7
Гранульозоклітинна пухлина	5	4,9
Світлоклітинна карцинома	2	2,0
Ендометріюїдна низькодиференційована карцинома	2	2,0

На рис. 2.5 та 2.6 та представлені гістологічні препарати серозної карциноми та ендометріюїдної карциноми.

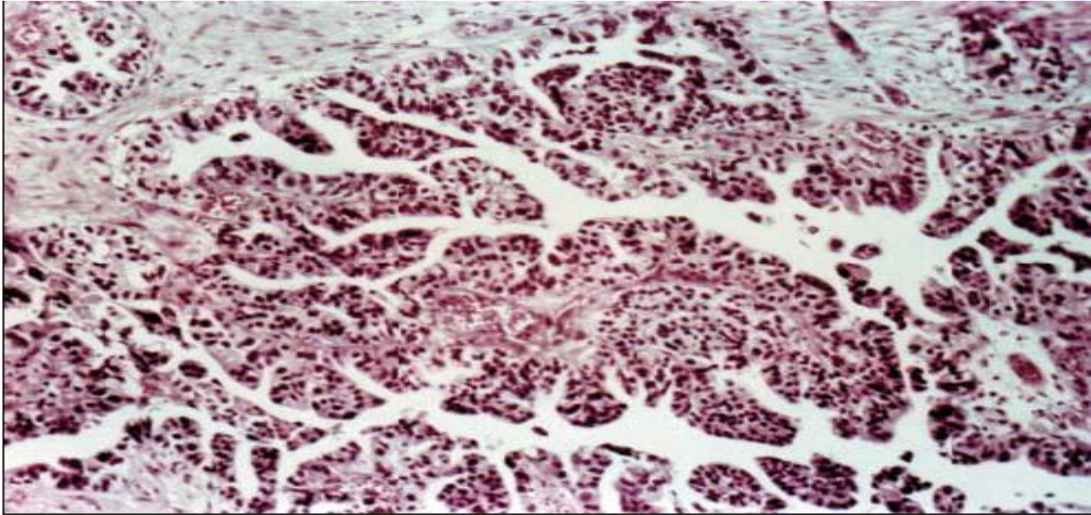


Рис. 2.5. Гістологічний препарат серозної аденокарциноми. Стромальна інвазія, проліферація епітелію (зabarвлення гематоксиліном та еозином).

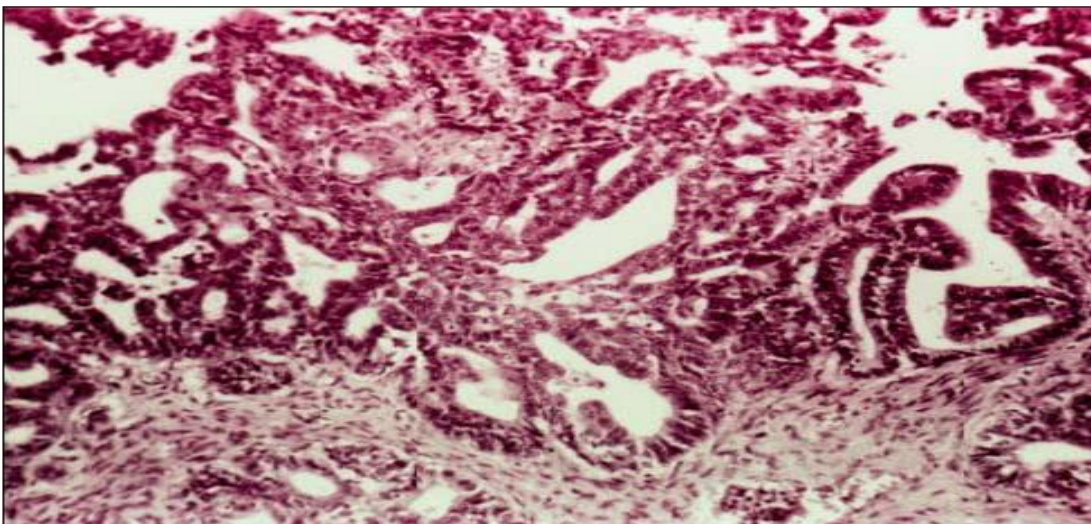


Рис. 2.6. Гістологічний препарат ендометріюїдної карциноми (зabarвлення гематоксиліном та еозином).

Аналізуючи ступінь диференціації пухлинного процесу у досліджуваних хворих (n=102) виявлено, що низькодиференційований рак (G3) був виявлений у 92 (90,2%) хворих та високодиференційований (G1) – у 10 (9,8%) обстежених.

Наявність супутньої патології була діагностована у 56,9% (n=102) обстежених нашої когорти. З найбільшою частотою (17,6%) була виявлена гіпертонічна хвороба (таблиця 2.4).

Таблиця 2.4

**Супутня патологія у обстежених хворих на рецидив РЯ (n=102)**

<b>№ п/п</b>	<b>Нозологія</b>	<b>Абс.</b>	<b>%</b>
1	Гіпертонічна хвороба	18	17,6
2	Варикозна хвороба вен н/кінцівок	11	10,8
3	Цукровий діабет II тип	9	8,8
4	Рак грудної залози III клін. група	6	5,9
5	Гіпотиреоїдний зоб	4	3,9
6	ІХС, стабільна стенокардія напруги	2	2,0
7	Ревматоїдний поліартрит	2	2,0
8	Епілепсія	2	2,0
9	Гепатит В	2	2,0
10	Гепатит С	2	2,0

Об'єм первинного лікування пухлинного процесу включав екстирпацію матки з додатками, оментектомію, резекцію. Після оперативного втручання пацієнтам було проведено курс ад'ювантної хіміотерапії за протоколом РС (паклітаксел + карбоплатин), в середньому кількість проведених циклів ХТ становила  $7,1 \pm 1,6$  (від 6 до 8) в групі I та  $7,2 \pm 1,9$  (від 6 до 8) в групі I.

Спостереження після закінчення лікування включало визначення рівня СА-125, HE4 кожні 3 міс. протягом 2-х років, проведення сонографії та гінекологічного обстеження.

Рецидиви виявляли за допомогою трансабдомінальної і трансвагінальної сонографії, цитологічного дослідження рідини з черевної порожнини, КТ, рентгенологічних досліджень, визначення рівня СА-125.

Безрецидивний період обстежених в групі I коливався від 1 до 144 місяців та його середнє значення дорівнювало  $16,06 \pm 5,8$  міс., що було статистично достовірно більше показника пацієток у групі II ( $5,5 \pm 2,3$  міс.,  $p < 0,05$ ).

Аналізуючи терміни виникнення рецидиву, виявили, що вони виникали на першому році у 100% ( $n=38$ ) хворих групи II та у 68,8% ( $n=44$ ) жінок групи I.

Високоплатиновичувливими до використаної схеми ХТ вважали пухлинні процеси, які не проявляли ознак рецидивування більше 12 міс після закінчення останнього циклу ХТ, помірночувливими – від 6 міс. до 12 міс. Пухлини, що рецидивували протягом 6 міс. після закінчення ХТ вважали платиностезистентними. Рефрактерними вважали пухлинні процеси, які прогресували на фоні ХТ. У таблиці 2.5 наведені результати порівняльного аналізу платиновичувливості в досліджуваних групах. Статистично достовірну різницю серед пацієток групи I та групи II встановлено не було.



**Платиначутливість пухлин яєчника у обстежених пацієнток (n=102)**

	<b>Високочутливі</b>	<b>Помірночутливі</b>	<b>Резистентні</b>	<b>Рефрактерні</b>
Безрецидивний період	> 12 міс.	12-6 міс.	< 6 міс.	прогресування на фоні ХТ
	Абс. (%)			
Група I, гіпертермічна ХТ (n=64)	43 (67,2)	12 (18,8)	7 (10,9)	2 (3,1)
Група II, нормотермічна ХТ (n=38)	23 (60,5)	9 (23,7)	5 (13,1)	1 (2,6)

**2.3. Методи дослідження.****2.3.1. Клініко-лабораторні методи.**

Документами, що використовувались для детального дослідження пацієнтів, були «Медична карта стаціонарного хворого» та спеціально розроблена «Індивідуальна карта обстеження хворих на рецидив раку яєчника з карциноматозом, яким була проведена внутрішньочеревна хіміотерапія після циторедукції», яка включала паспортну частину, питання щодо анамнезу життя та захворювання пацієнту, скарг, характеристика перебігу основного захворювання, аналіз гістологічної структурм РЯ, оцінка результатів попередньопродоведеної ХТ, об'єктивний стан пацієнта, результати загальноклінічних лабораторних та інструментальних обстежень та лікування, особливості інтраопераційного та постопераційного періодів.

Проведення антропометричних досліджень, визначення маси тіла здійснювали на вивірених вагах з точністю до 0,1 кг. Довжину тіла вимірювали стандартним ростоміром з точністю до 0,1 см.

Усім пацієнткам нашої когорти було проведено гінекологічне обстеження за стандартною методикою. Було виконане роздільне

діагностичне вишкрібання стінок матки та цервікального каналу з подальшим гістологічним дослідженням пухлинного матеріалу.

Лабораторні дослідження включали загальний аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули і кількості тромбоцитів; біохімічний аналіз крові (визначення концентрації загального білка, сечовини і креатиніну, білірубину, ферментів печінки, глюкози); серологічний аналіз крові (визначення RW, резус-фактора, групи крові, HbSAg); загальний аналіз сечі; визначення концентрації СА-125 та HE4 у сироватці крові (за показанням).

Визначення концентрації пухлиноасоційованого маркера СА-125 у сироватці крові проводили за допомогою імуноферментного методу. За дискримінаційний рівень приймали 35 Од/мл відносно контрольного рівня цього маркера, що відповідає даним літератури.

Доопераційний середній показник СА-125 в групі I складав  $155,39 \pm 26,69$  Од/мл (варіював від 6,9 до 873,5 Од/мл) та  $189,8 \pm 17,22$  Од/мл в групі II (від 5,6 до 255 Од/мл).

### **2.3.2. Інструментальні методи дослідження.**

Оглядова рентгенографія органів грудної клітки за стандартною методикою (рентген апарат UV.56) проведена всім пацієнткам нашої когорти.

Стандартну електрокардіографію проводили в 12 загальноприйнятих відведеннях (стандартних, посилених від кінцівок і грудних  $V_1-V_6$ ) на електрокардіографі (ECG 1201). Оцінювали рівень водія ритму серця, ЧСС, ритмічність діяльності серця, збудливість і провідність міокарду, процеси реполяризації міокарду, тривалість інтервалу QT і розрахунок інтервалу QTc за формулою Базетта, наявність ознак гіпертрофії різних відділів серця.

Експертне ультразвукове обстеження виконували за допомогою ультразвукового апарату (Toshiba Aplio 500) оцінювали локалізацію пухлини в черевній порожнині, відношення до сусідніх органів, стан регіонарних лімфовузлів, ознаки метастазування та наявність асцитичної рідини. У процесі

лікування визначали зміни розмірів метастазів і динаміку зменшення кількості або зникнення вільної рідини в черевній порожнині й плевральних синусах. При інтравагінальному дослідженні використовували комплект вагінальних датчиків механічного та електронного типів сканування. За необхідності дослідження доповнювали методикою доплерівського картування, а також застосовували режим 3D-реконструкції виявлених утворень.

За допомогою інструментальних методів обстеження у 46 пацієнток (45,1%) групи I, діагностовано наявність асцити. Середній об'єм складав  $2,1 \pm 0,9$  л (від 0,2 л до 9,0 л).

Рентгенологічні дослідження проводили із застосуванням стандартного методу: рентгенологічного обстеження органів грудної порожнини. Застосовували також комп'ютерну томографію, магнітно-резонансну томографію і ангіографію (за показами).

КТ органів черевної порожнини і тазу проводили на спіральному комп'ютерному томографі "Somatom Emotion" ("Siemens", Німеччина) зі спіральним типом сканування в аксіальній площині. Технічні параметри сканування: напруга – 130 kV, сила струму – 110 mAs, крок спіралі – 5,0 мм, час оберту трубки – 1,0. З метою покращення візуалізації патологічного процесу проводили внутрішньовенне та оральне контрастне підсилення. Для внутрішньовенного введення використовували водорозчинні низькоосмолярні рентгеноконтрастні засоби (препарати йогексолу, йопроміду) із розрахунку 1,4 мл/кг маси тіла пацієнта. Шлунково-кишковий тракт наповнювали водорозчинними високоосмолярними рентгеноконтрастними засобами (тріомбрас, урографін) або негативними (вода). При виявленні карциноматозу очеревини оцінювали локалізацію і розміри перитонеальних імплантів.

Ендоскопічне дослідження верхніх відділів травного тракту методом езофагогастродуоденоскопії. Ендоскопічне дослідження та візуальний огляд прямої і товстої кишок проводили за допомогою гнучкого колоноскопа з

фіброволоконною оптикою. Під час колоноскопії для гістологічного дослідження виконували щипцеву біопсію пухлини, а також з усіх підозрілих ділянок стінки кишки з метою морфологічної верифікації проростання пухлини яєчника у стінку кишки.

### **2.3.3. Методи морфологічного дослідження пухлин яєчника.**

Морфологічна (гістологічна, цитологічна) верифікація рецидиву РЯ була проведена у всіх хворих до початку спеціального лікування (відділ патологічної анатомії Львівського державного онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру).

Використовували класичну обробку пухлини фіксацією у 10% водному розчині формаліну, зневодненням у спиртах підвищеної концентрації і заливкою у парафінові блоки. Гістологічні зрізи фарбували гематоксиліном і еозином та досліджували у світловому мікроскопі.

### **2.3.4. Отримання первинних пухлинних культур.**

Подрібнену тканину переносили в стерильний скляний флакон з 20 мл 0,02% розчину колагенази (Worthington, USA) у ФСО для ферментативної дезагрегації тканини при постійному перемішуванні на магнітній мішалці у водяній бані при 37°C протягом 20-30 хв.

Отриману суспензію клітин фільтрували через стерильний капроновий фільтр у флаконі на 15 мл, та центрифугували при 1500 об/хв протягом 3 хвилин. Надосадову рідину зливали у склянку з подрібненою тканиною і повторювали процес дезагрегації.

Одержаний клітинний осад переносили у флакон на 15 мл, що містив 5 мл середовища RPMI-1640 з 200 мкг/мл гентаміцину та 20% телячої ембріональної сироватки (ТЕС-фірма «Gibco»).

Після цього клітини тричі промивали в ФСБ, центрифугуючи їх при 1500 об/хв по 3 хв. та суспензували їх в поживному середовищі RPMI-1640 без сироватки. Кількість живих клітин підраховували в камері Горяєва в присутності 0,1% водяного розчину трипанового синього, який забарвлював

мертві клітини. Для роботи використовували суспензії клітин, життєздатність яких перевищувала 80%. Одержану суспензію дезагрегованих, відмитих клітин пухлинного матеріалу розводили поживним середовищем RPMI-1640 з 200 мкг/мл гентаміцину, але без сироватки (ТЕС) до концентрації 500 000 клітин/мл та переносили в культуральний посуд для подальшої інкубації в термостаті з 5% CO<sub>2</sub>, при 37°C на протязі 24 год.

Після добової інкубації клітин, середовище в якому вони росли, зливали у флакон (на 15 мл) та центрифугували його при 3000 об/хв 10 хв. для очистки від домішок. Отриману рідину розливали по 1 мл в кріопробірки та зберігали при – 80°C та подальшого дослідження.

### **2.3.5. Визначення рівня цитокінів.**

Біологічний метод визначення активності чинника некрозу пухлин (ЧНП) за цитотоксичною дією на чутливу культуру трансформованих мишачих фібробластів L-929.

Визначення активності ЧНП проводилося біологічним методом з використанням чутливих до ЧНП моношарової культури клітин трансформованих мишачих фібробластів L-929, які культивувалися в середовищі RPMI-1640 (Gibco), що містило 50 мкг/мл гентаміцину, 25 мН НЕРЕС (Sigma) та 10% ТЕС (теляча ембріональна сироватка «Gibco») рН 7,2 при 37°C та 5% CO<sub>2</sub>.

В дослід брали клітини лінії L-929 третього пасажу після розморожування. Трипсинізували їх в 0,25% розчину трипсину в фосфотно-сольовому розчині (ФСБ) рН 7,2, та відмивали в поживному середовищі RPMI-1640, центрифугуючи при 1500 об/ хв 3 хв. До осаду клітин додавали свіже середовище RPMI-1640 та рахували кількість живих клітин в камері Горяєва в присутності 0,1% водного розчину трипанового синього. Отриману суспензію клітин розводили до концентрації 300000 клітин/ мл, та вносили в 96-лунковий планшет («Costar») по 100 мкг в одну лунку. Кількість клітин в

лунці складала 30000. Планшет ставили в CO<sub>2</sub> – інкубатор при 37°C з 5% CO<sub>2</sub> на 12-14 годин для адгезії клітин до пластику.

Далі змінювали середовище в лунках з клітинами на 150 мкл дослідного кондиціонованого середовища – з актиноміцином Д 1 мкг/мл в 4 повторах, та інкубували клітини 24 години в CO<sub>2</sub> – інкубаторі при 37°C і 5% CO<sub>2</sub>.

В якості нульового контролю (К<sub>0</sub>) брали тільки середовище RPMI-1640 (без сироватки) без клітин L-929, а другого контролю (К<sub>1</sub>) – клітини L-929 з поживиним середовищем RPMI-1640 без сироватки (ТЕС).

За 4 години до закінчення інкубації в кожен лунку вносили по 15 мкл МТТ – барвника (5 мг/мл) [3-(4,5-dimethylthiazol – 2yl)- 2,5- diphenyltetrazolium promide].

Суть методу ґрунтується на здатності мітохондріальної дегідрогенази живих клітин розщеплювати кільця тетразолію жовтого МТТ – барвника та утворювати темносині кристали формазану, які є непроникні через мембрану і нагромаджуються в межах живих клітин. Через 4 години інкубації в CO<sub>2</sub>-інкубаторі з кожної лунки обережно відсмоктували середовище, додавали по 100 мкл диметилсульфоксиду (DMSO) для вивільнення та подальшого розчинення утворених кристалів. Розчин при цьому зафарбовується у синій колір. Кількість живих клітин є прямо пропорційна до рівня утвореного формезанного продукту.

Вимірюючи поглинання світла при проходженні через розчин 490 нм визначали рівень впливу досліджуваних зразків на життєздатність клітин мішеней L-929.

Для оцінки результатів вираховували методичний індекс (МІ)

$$MI = D/K \times 100\%,$$

де D – середнє значення екстиненції досліджуваних зразків; K – середнє значення екстиненції контрольних зразків.

Для визначення концентрації ЧНП користувалися калібрувальною кривою, побудованою за результатами впливу різних концентрацій рекомбінантного ЧНП- $\alpha$  на клітини L-929 (рис. 2.7).

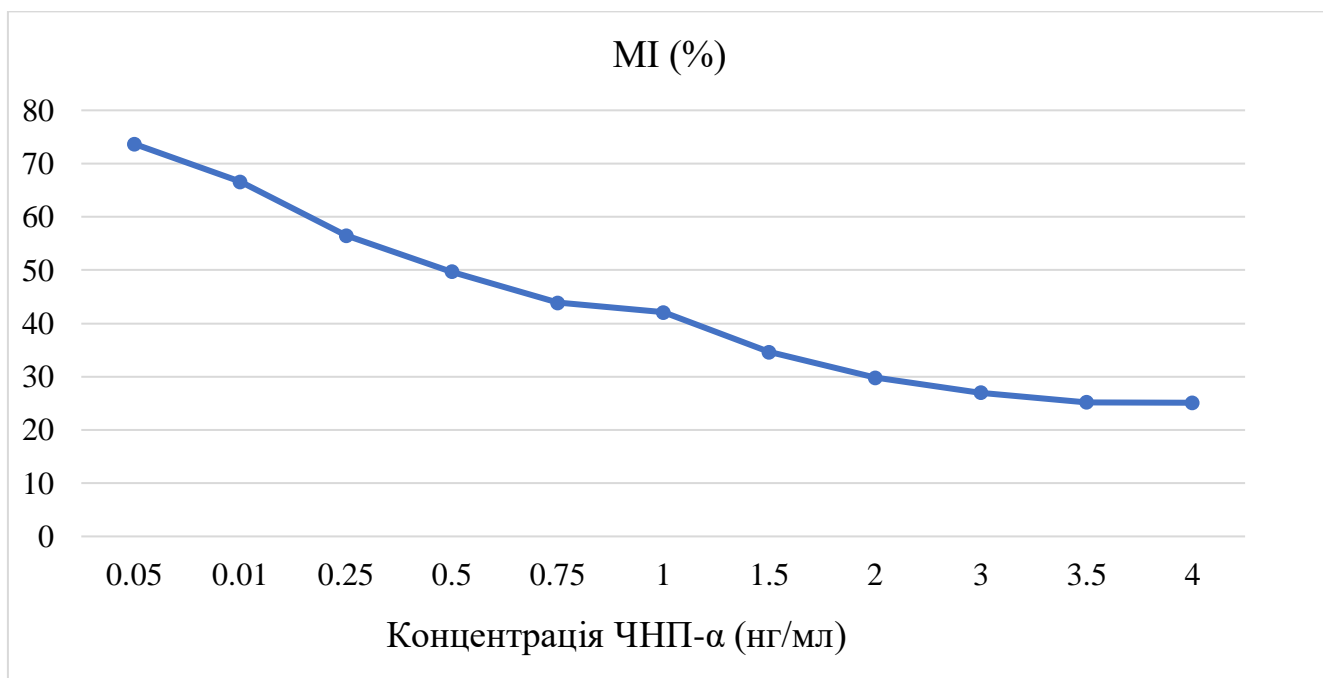


Рис. 2.7. Калібрувальна крива залежності МІ L-929 від концентрації ЧНП- $\alpha$ .

### 2.3.6. Отримання перитональних макрофагів (ПМФ).

Зразки перитонеального змиву (60-100 мл), які брали під час операції, використовуючи стерильний фізіологічний розчин NaCl 0,9% з гепарином, центрифугували при 1500 об/хв 10 хв. Клітинний осад збирали, ресуспендували в 5 мл фосфатно-сольовому буфері (ФСБ, рН 7,2) та нашаровували його на 3 мл розділяючого розчину фікол-верографітну (густина розчину  $\rho=1,077$  г/мл). Після центрифугування при 1500 об/хв протягом 20 хв утворену клітинну суспензію на межі фаз збирали, тричі відмивали ФСБ центрифугуванням при тих же умовах. Осад клітин інкубували в чашках Петрі з поживним середовищем RPMI-1640 (25mM HEPES, 2 г/л  $\text{NaNHCO}_3$ ; 50 мкг/мл гентаміцину сульфату; 10% ТЕС) протягом 1 год. в  $\text{CO}_2$  інкубаторі (температура 37С; 5%  $\text{CO}_2$ ).

Середовище з клітинами, які не прикріпилися, обережно відсмоктували, а налиплі мононуклеари змивали свіжим середовищем RPMI-1640 без сироватки. Клітини суспензували в 2-3 мл середовища та оцінювали їх життєздатність, підраховуючи кількість живих клітин в камері Горяєва із застосуванням 0,1% водного розчину трапанового синього. В роботу брали зразки, в яких кількість живих клітин перевищувала 90%.

Моделювання гіпертермічного розчину *in vitro*. З метою моделювання, культури макрофагів прогрівались до 39°C протягом години, після чого культивування продовжувалась при 37°C протягом доби у дослідженій групі, в контрольній – у весь період часу.

Клітини в концентрації 500 000 клітин/1 мл висівали в дві чашки Петрі d=5 см («Costar», Німеччина) з поживним середовищем RPMI-1640 (25 мН HEPES, 2 г/л  $\text{NaNHCO}_3$ ; 50 мкг/мл гентаміцину сульфату; без сироватки). Одну чашку інкубували протягом 24 год. при 37°C в  $\text{CO}_2$ -інкубаторі з містом 5%  $\text{CO}_2$ . Другу чашку з початку інкубували 1 год. при 39°C та 5%  $\text{CO}_2$ , потім ставили в  $\text{CO}_2$ -інкубатор при 37°C; 5%  $\text{CO}_2$  на 24 год. для отримання кондиційованих середовищ. Після закінчення інкубації середовища збирали та центрифугували 7 хв. при 3000 об/хв. зберігали при 80°C.

### **2.3.7. Отримання мезотелію.**

Зішкріб епітеліального шару клітин з внутрішньочеревної порожнини під час операції з леза скальпеля з клітинами в 15 мл середовища RPMI-1640 (240 мкг/мл гентаміцину сульфату, 25 мН HEPES; рН 7,2) з операційної поступали в лабораторію, де клітини тричі відмивали у фосфатно-сольовому буфері (ФСБ) центрифугуючи їх при 1500 об/хв по 3 хв. Осад клітин розводили в середовищі RPMI-1640 без сироватки в невеликій кількості та рахували в камері Горяєва з 0,1% водного розчину трипанового синього.

Клітини в концентрації 500 000 клітин/на 1 мл висівали в дві чашки Петрі d=5 см («Costar») з поживним середовищем RPMI-1640 (25 мН HEPES, 2 г/л



NaNCO<sub>3</sub>; 50 мкг/мл гентаміцину сульфату; без сироватки). Одну чашку інкубували протягом 24 год. при 37°C CO<sub>2</sub> інкубаторі з містом 5% CO<sub>2</sub>. Другу чашку з початку інкубували 1 год. при 39°C та 5% CO<sub>2</sub>, потім ставили в CO<sub>2</sub> інкубатор при 37°C; 5% CO<sub>2</sub> на 24 год. для отримання кондиційованих середовищ. Після закінчення інкубації середовища збирали та центрифугували 7 хв при 3000 об/хв. для очищення розчину від клітинного дебрису. Зберігали супернатанте середовище при – 80°C.

### **2.3.8. Визначення активності ТФР-β за ріст-інгібуючою дією на клітинну культуру SCL-64.**

Визначення активності ТФР-β проводили біологічним методом з використанням чутливої до ТФР-β культури SCL-64 (Mv1Lu; American Type Culture Collection Rockville, Md) епітелію легень корки. На цю культуру ТФР-β має ріст-інгібуючий вплив.

Моношарові клітини лінії SCL-64 інкубували в поживному середовищі DMEM (Dulbeccos Modified Eagles Medium, «Sigma»), до складу якого входили 50 мкг/мл гентаміцин сульфату та 10% телячої ембріональної сироватки (ТЕС). Для експерименту брали клітини третього пасажу після розморожування, коли вони досягали субконфлюенту. Після трипсинізації в 0,25% розчині трипсину в ФСБ (фізіологічно сольовому буфері, рН 7,2) клітини відмивали в середовищі RPMT-1640 (RPMT-1640 – Medium «Sigma») з 20% ТЕС центрифугуючи їх 3 хв при 1500 об/хв. осад клітин ресуспензували в середовищі RPMT-1640 з 10% ТЕС і 50 мкг/мл гентаміцин сульфату, та рахували кількість живих клітин в камері Горяєва в присутності 0,1% водного розчину трипанового синього.

Отриману суспензію клітин розводили до концентрації 300000 клітин в 1 мл середовища і вносили в 96-лунковий планшет («Costa») по 100 мкл. В одну лунку. Кількість клітин в лунці складала 30 000. Планшет ставили в CO<sub>2</sub>-інкубатор при 37°C з 5% CO<sub>2</sub> на 12-14 годин для адгезії клітин до пластику.

Наступним етапом було внесення в лунки зразків, що тестувалися на ТФР- $\beta$  та контрольних проб в об'ємі 150 мкл. Дослід ставився в чотирьох повторах. ТФР- $\beta$  тест-зразки додавалися в лунки з клітинами ССЛ-64 після закислення їх 1 М НСL до рН 2,0, що дозволяло перевести трансформуючий фактор росту з латентної форми в активну. В кислому середовищі тест-зразки інкубували протягом години при 4С, після чого нейтралізували їх розчином 1,4 М в 0,7 М НЕРЕС до 7,0.

Інкубація клітин-мішеней з дослідним матеріалом тривала 24 години в СО<sub>2</sub>-інкубаторі при 37°C з 5% СО<sub>2</sub>.

За 4 години інкубації з кожної лунки обережно відбирали середовище, додавали по 100 мкл DMSO. Розчиняли кристали світла при проходженні через забарвленний розчин при 490 мкл на приладі для вимірювання поглинання хвиль («Рідер»).

Вплив ТРФ- $\beta$  на синтез ДНК в клітинах-мішенях обраховували за допомогою індекса стимуляції (SI):

$$SI = D/N \times 100\%, \text{ де}$$

D- середне значення екстинції досліджуваних зразків;

N- середне значення екстинції контрольних зразків.

Для визначення концентрації ТРФ- $\beta$  в дослідних зразках використовували попередньо побудовану колібрувальну криву залежних концентрацією рекомбінантного ТФР- $\beta$  («Gibco»), внесеного в супернатант клітин-мішеней і ступенем пригнічення в них синтезу ДНК (рис. 2.8).

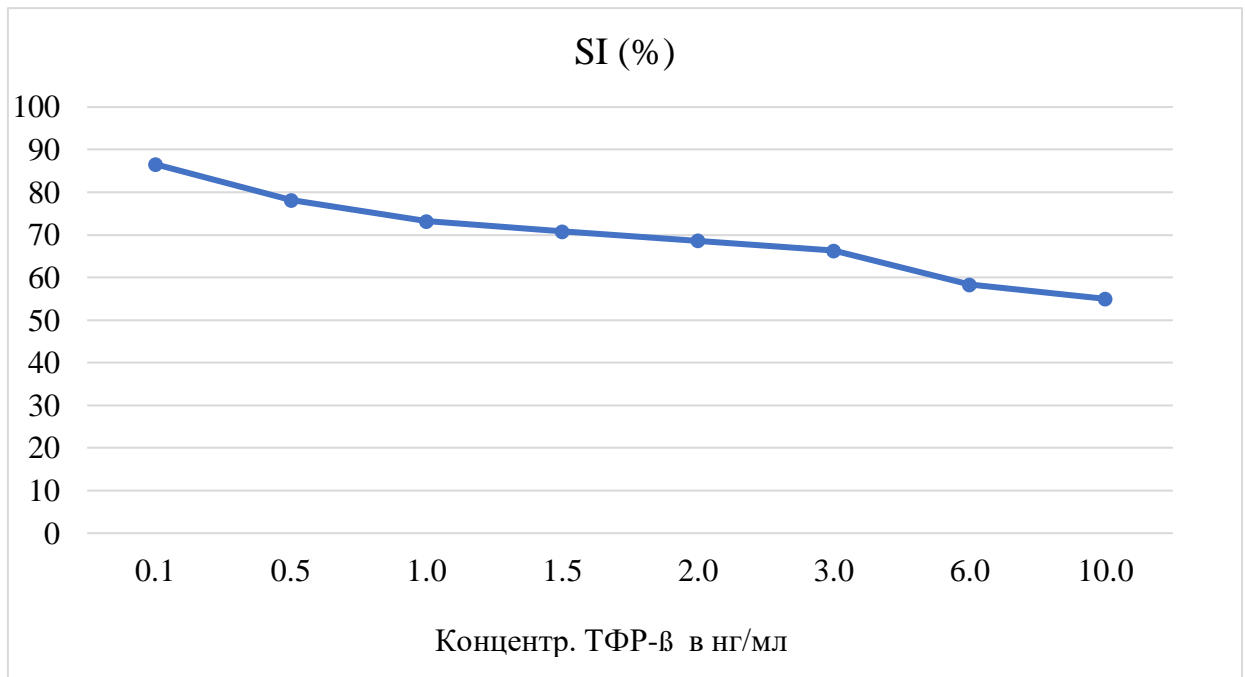


Рис. 2.8. Колібрувальна крива на залежності (SI) CCL-64 від концентрації рекомбінантного ТФР- β.

#### 2.4. Методи лікування.

Лікування хворих обох груп (n=102) проводили шляхом виконання циторедуктивної операції з наступною внутрішньочеревною хіміотерапією. Перед початком виконання ЦРО враховували показання та протипоказання до даного хірургічного втручання.

*Показання до виконання циторедуктивної операції (ЦРО) з перітонектомією (ПЕ):*

- вік до 70 років;
- рецидив РЯ, який супроводжується карциноматозом очеревини (КО) та/або асцитом;
- морфологічно підтверджений рецидивний процес та КО, встановлена наявність пухлинних клітин у асцитичній рідині;
- задовільна функція серця, легень, нирок;
- нормальний рівень показників крові та сечі;
- згода хворого на проведення оперативного втручання.

*Протипоказання до виконання циторедуктивної операції з перітонектомією:*

- високий ризик операції за рахунок супутньої патології, яка впливає на виживаність хворого у післяопераційному періоді;
- множинні метастази у печінку або клінічні дані про наявність віддалених метастазів в інших органах (легені, головний мозок);
- нерезектабельність рецидивного процесу;
- неможливість відновити функцію шлунково-кишкового тракту внаслідок вираженої дисемінації.

Циторедуктивна операція – перший етап лікування хворих на рецидив РЯ з КО. Перед початком оперативного втручання нижні кінцівки обмотували еластичними бинтами для профілактики вен тромбозу. У хворих, у яких наявність КО була встановлена перед оперативним втручанням застосовували серединну лапаротомію – розтин від мечовидного відростка до лобкового зчленування. Хворим, у яких не було даних про розповсюдженість КО, спочатку виконували традиційну верхньосерединну лапаротомію і ревізію черевної порожнини. При цьому встановлювали резектабельність пухлинного процесу, ступінь КО і можливість виконання перітонектомії (ПЕ). Якщо була встановлена можливість виконання ЦРО та ПЕ, розтин продовжували до лобкового зчленування.

Для оцінки виконання об'єму ЦРО використовували класифікацію повноти циторедукції (completeness of cytoreduction, CC) за Sugarbaker [160]:

- CC-0 – макроскопічно залишкової пухлини немає;
- CC-1 – діаметр залишкових вузлів не більше 2,5 мм;
- CC-2 – діаметр кожного із залишкових вузлів 2,5 мм – 2,5 см;
- CC-3 – діаметр резидуальних вузлів більше 2,5 см.

***Методика виконання перітонектомії:***

1. Видалення залишків великого чепця з/без спленектомією;

Етап виконували за загальноприйнятою хірургічною методикою.

2. Лівобічна верхньоквадрантна перітонектомія (видалення очеревини діафрагми зліва);

Для виконання етапу накладали на відстані 5 – 6 см один від одного на межу очеревини цієї ділянки 3 – 4 затискачі Мікуліча та відсепаровували уражену очеревину з використанням електрохірургічних інструментів до макроскопічно нормальних тканин.

3. Правобічна верхньоквадрантна перітонектомія (видалення очеревини діафрагми справа);

Для виконання цього етапу спочатку мобілізували праву долю печінки, як для правобічної гемігепатектомії, потім накладали на відстані 5 – 6 см один від одного на межу очеревини цієї ділянки 3 – 4 затискачі Мікуліча та відсепаровували уражену очеревину з використанням електрохірургічних інструментів до макроскопічно нормальних тканин.

4. Видалення малого чепця з/без холецистектомією;

Даний етап виконували за загальноприйнятими хірургічними правилами.

5. Видалення очеревини тазу (при необхідності виконували резекцію сигмоподібної кишки та/або правобічну геміколектомію).

Для зручності виконання ПЕ у порожнині малого тазу переводили пацієнтку у положення Тренделенбурга.

В залежності від розташування дисемінації по очеревині виконували один або кілька етапів ПЕ. Для виконання всіх етапів ПЕ з гемостатичною та антибластичною метою в обов'язковому порядку використовували електричні хірургічні інструменти: електроскальпель, електропінцет та електроножиці.

Об'єм циторедукції у пацієнтів залежав від розповсюдженості метастатичного процесу, технічної можливості виконання оперативного

втручання. В таблиці № 2.21 наведено структуру хірургічних втручань, що проведені хворим на рецидив РЯ 2 групи під час циторедуктивної операції.

***Методика виконання інтраопераційної гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії.***

Гіпертермічну хіміоперфузію черевної порожнини проводили відразу після закінчення хірургічного етапу комбінованого лікування в операційній під загальним знеболенням. Після закінчення оперативного втручання перед зашиванням черевної порожнини через контрапертури встановлювали два стерильних магістральних катетери для проведення перфузії черевної порожнини. Один катетер позиціонували в ділянку видаленої рецидивної пухлини (порожнина малого тазу) для подачі перфузату, другий катетер розміщували в піддіафрагмальному просторі для евакуації розчину. З метою моніторингу інтраабдомінальної температури через контрапертуру в черевну порожнину (до кореня брижі тонкої кишки) встановлювали термодатчик. Для контролю температури перфузату на вході та на виході з черевної порожнини встановлювали додаткові термодатчики, після чого лапаротомну рану зашивали. Системну температуру тіла контролювали за допомогою термодатчиків встановлених у верхній третині стравоходу та у зовнішньому слуховому ході. Хіміоперфузію проводили замкнутим стерильним контуром за допомогою спеціального автоматичного обладнання зі швидкістю перфузії черевної порожнини 500 мл/хв відразу після закриття лапаротомної рани. Під час процедури внутрішньочеревної хіміоперфузії використовували хіміопрепарати з високою молекулярною масою: доксорубіцин 10 мг/м<sup>2</sup>, цисплатин – 75 мг/м<sup>2</sup>. Відповідно до фармакодинаміки інтраперитонеальної хіміотерапії дві третини дози хіміопрепаратів вводили в розчин безпосередньо перед перфузією черевної порожнини, одну третину – через 60 хв від початку перфузії. В якості носія хіміопрепаратів та тепла використовували ізотонічний розчин натрію хлориду, розчин Рінгера, колоїдні розчини. Інтраабдомінальна температура розчину хіміопрепаратів

під час процедури гіпертермічної хіміоперфузії становила 41 – 44<sup>0</sup>С. Процедуру проводили протягом 90 хв з контролем температури на всіх рівнях та контролем вітальних функцій. З метою попередження системної гіпертермії протягом гіпертермічної хіміоперфузії здійснювали заходи по охолодженню пацієнта та ретельний термомоніторинг організму. Гіпертермічна внутрішньочеревна хіміоперфузія проводилася за закритою методикою, тобто після закриття лапаротомної рани, що попереджало випаровування аерозолу хіміопрепаратів у робочій зоні операційної кімнати та суттєво знижувало ризик негативного впливу на здоров'я медичного персоналу. Патент на корисну модель № 53677. Спосіб лікування рецидивного раку яєчника з дисемінацією по очеревині з використанням внутрішньочеревної хіміоперфузії. Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 11.10.2010. Автори: У.М. Волошинська (Дутчак), Р.Р. Ярема, Т.Г. Фецич.

Об'єм крововтрати під час ІГВХ розраховували за наступною формулою:

$$\text{Об'єм крововтрати (мл)} = \frac{\text{Ht перф.}}{\text{Ht крові}} * V \text{ перф.}$$

де Ht перф. – гематокрит перфузату,  
Ht крові – гематокрит периферичної крові,  
V перф. – об'єм перфузату, мл.

Розрахунок об'єму втрати білка під час ІГВХ проводився з використанням наступної формули:

$$\text{Втрата білка (r)} = B * V \text{ перф.}$$

де B – вміст загального білка в перфузаті, г/л,  
V перф. – об'єм перфузату, л.

Для проведення ІГВХ використовували наступне обладнання: автоматичний термостат заводського виробництва ТЖ-ТБ-01/12Ц, LB 200 (сертифікат відповідності №0814310 від 10.11.2011), дві перистальтичні

помпи УАГ-01, теплообмінник Biotherm Medtronic (свідоцтво держреєстрації №11446 від 12.04.2012) та температурні датчики Microlife MT 3001 (свідоцтво держреєстрації №2471 від 24.12.2008); а також розхідні одноразові матеріали – магістральні катетери Gambro Medical (свідоцтво держреєстрації №7524 від 15.02.2008) та мішки-резервуари фірми Baxter Healthcare (свідоцтво держреєстрації № 10743 від 5.08.2011), яке дозволяє одночасно проводити замкнутим стерильним контуром перфузію черевної порожнини в гіпертермічному режимі та здійснювати безперервний моніторинг температури тіла хворого на різних рівнях.

Після закінчення проведення ІГВХ, перфузат повністю евакуювали з черевної порожнини, забирали всі температурні датчики, залишали дренажі, накладали додаткові вузлові шви на розрізи шкіри. Дренажі з черевної порожнини забирали через кілька діб, коли останні переставали функціонувати.

При відборі пацієнтів для проведення ЦРО та ІГВХ керувались такими критеріями:

- вік не вище 70 років;
- індекс Карновського  $\geq 80$ ;
- статус ECOG  $\leq 2$ ;
- морфологічне підтвердження наявності рецидивного процесу, карциноматозу черевної порожнини;
- цитологічне підтвердження наявності пухлинних клітин у асцитичній рідині при відсутності дисемінатів по черевній порожнині;
- синхронний або метакронний карциноматоз черевної порожнини;
- відсутність екстраабдомінальних метастазів (легені, головний мозок);



- відсутність у хворого супутньої соматичної патології у стадії субкомпенсації або декомпенсації;
- нормальний рівень лабораторних показників крові та сечі;
- згода хворого для проведення комбінованої терапії.

Також враховували протипоказання до застосування ІГВХ:

- нерезектабельний рецидивний процес;
- наявність серцевої, легеневої, ниркової недостатності;
- захворювання ЦНС (судинні або неопластичні).

### ***Методика виконання інтраопераційної нормотермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії (11).***

Нормотермічну хіміоперфузію черевної порожнини проводили через встановлену систему постійного доступу (порта). Після закінчення хірургічного етапу комбінованого лікування в операційній під загальним знеболенням перед зашиванням черевної порожнини підшкірно встановлювали порт-систему для проведення перфузії черевної порожнини. Резервуар з силіконовою мембраною з'єднувався з катетером, кінець якого залишався в черевній порожнині. Згодом під час черезшкірної пункції мембрани забезпечувалось безпосереднє введення хіміопрепарату у черевну порожнину пацієнта.

Нормотермічну внутрішньочеревну хіміотерапію проводили курсом (6 циклів) кожні 21 день з застосуванням на 2-ий день цисплатину в дозі 100 мг/м<sup>2</sup> і на 8-ий день паклітакселу в дозі 60 мг/м<sup>2</sup>.

### **2.5. Оцінка результатів лікування.**

Аналізу підлягали наступні дані: ефективність хірургічних втручань різного об'єму та ефективність комбінованого методу лікування з використанням гіпертермічної та нормотермічної внутрішньочеревної хіміотерапії у хворих на рецидив РЯ з інтраперитонеальною дисемінацією.

Результати оцінювали згідно наступних критеріїв:

- тривалість перебування хворих у стаціонарі (ліжко-день);
- наявність ускладнень та летальності у післяопераційному періоді;
- токсичність згідно СТС NCIC;
- виживанність без прогресування;
- загальна виживаність.

Термін до виникнення рецидиву РЯ після первинного лікування вираховували, як час від проведеного первинного лікування РЯ до виникнення рецидиву захворювання.

Виживаність без прогресування вираховували, як час від проведеного протирецидивного лікування хворого до прогресування захворювання, цензуруючи дані пацієнтів без ознак прогресування хвороби до часу останнього огляду.

Загальну виживаність вираховували, як термін від моменту діагностики рецидиву РЯ до смерті пацієнта внаслідок прогресування захворювання, цензуруючи дані хворих, які не померли до останньої звірки чи померли внаслідок інших причин.

## **2.6. Методи статистичної обробки одержаних результатів дослідження.**

Для первинної обробки даних використано пакет прикладних програм MS Excel 2000. Первинна обробка даних включала: відбір, стандартизацію даних для проведення аналізу, аналіз однорідності вибірок, визначення типу розподілу.

Обробка даних проводилася з використанням програмного забезпечення Statistica 10.0. та StatTech v. 1.2.0. Розподіл отриманих даних на нормальність оцінювали за допомогою критерію Колмогорова-Смирнова. Для визначення форми розподілу показників використовувалися метод побудови гістограм і частотного аналізу. Отримані результати, які не підпорядковувалися закону нормального розподілу, були представлені за допомогою медіани (Me) і інтерквартильного розмаху (25 і 75 перцентілі), середнього значення (M),

стандартної помилки середнього ( $m$ ), стандартного відхилення ( $SD$ ). Порівняння двох груп за кількісним показником, розподіл якого відрізнялося від нормального, виконувалося за допомогою U-критерію Манна-Уїтні.

Для оцінки діагностичної значимості кількісних ознак при прогнозуванні певного результату, застосовувався метод аналізу ROC-кривих. Розділяючи значення кількісної ознаки в точці cut-off визначали за найвищим значенням індексу Юдена.

Категоріальні дані описувалися із зазначенням абсолютних значень і відсотків. Порівняння відсоткових часток при аналізі таблиць спряженості виконувалося за допомогою точного критерію Фішера (при значеннях очікуваного явища менш 10). Апостеріорні порівняння виконувалися за допомогою критерію  $\chi^2$ -квадрат Пірсона з поправкою Холма.

В якості кількісної міри ефекту при порівнянні відносних показників нами використовувався показник відношення шансів з 95% довірчим інтервалом (ОШ; 95% ДІ).

Для кореляційного аналізу показників використовували коефіцієнт Спірмена ( $r = 0 \pm 0,25$ ). Наявність прямої кореляційної залежності встановлювали при позитивних значеннях  $r$ , зворотній - при негативних. Сила виявленого кореляційного зв'язку оцінювалася таким чином:

- при  $r$  від 0,76 до 1,0 (від -0,76 до -1,0) - як сильний;
- при  $r$  від 0,51 до 0,75 (від -0,51 до -0,75) - як середній;
- при  $r$  від 0,26 до 0,5 (від -0,26 до -0,5) - як помірний;

Показники кумулятивної виживаності та термін виникнення рецидиву хвороби були проаналізовані графічно з використанням методу Каплан-Мейєра. Визначення достовірності у різниці рівнів виживаності в окремих групах хворих здійснено за допомогою логарифмічного рангового коефіцієнту.

Монофакторний аналіз визначення впливу чинників на показники виживаності проводився за допомогою методу ANOVA.

### РОЗДІЛ 3

#### ДІАГНОСТИКА РЕЦИДИВУ У ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКА ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ КОМП'ЮТЕРНОЇ ТОМОГРАФІЇ

На першому етапі нашого дослідження для оцінки ступеню карциноматозу очеревини у хворих на РЯ та визначення діагностичної цінності спіральної комп'ютерної томографії з контрастним підсиленням ми провели ретроспективний аналіз медичної документації 81 хворої (середній вік складав  $54,8 \pm 2,1$  років).

За класифікацією FIGO, I стадію ЕРЯ було діагностовано у 11 хворих (13,6%), II стадію – у 8 (9,9%), III стадію – у 62 (76,5%), що відображено на рис.3.1.

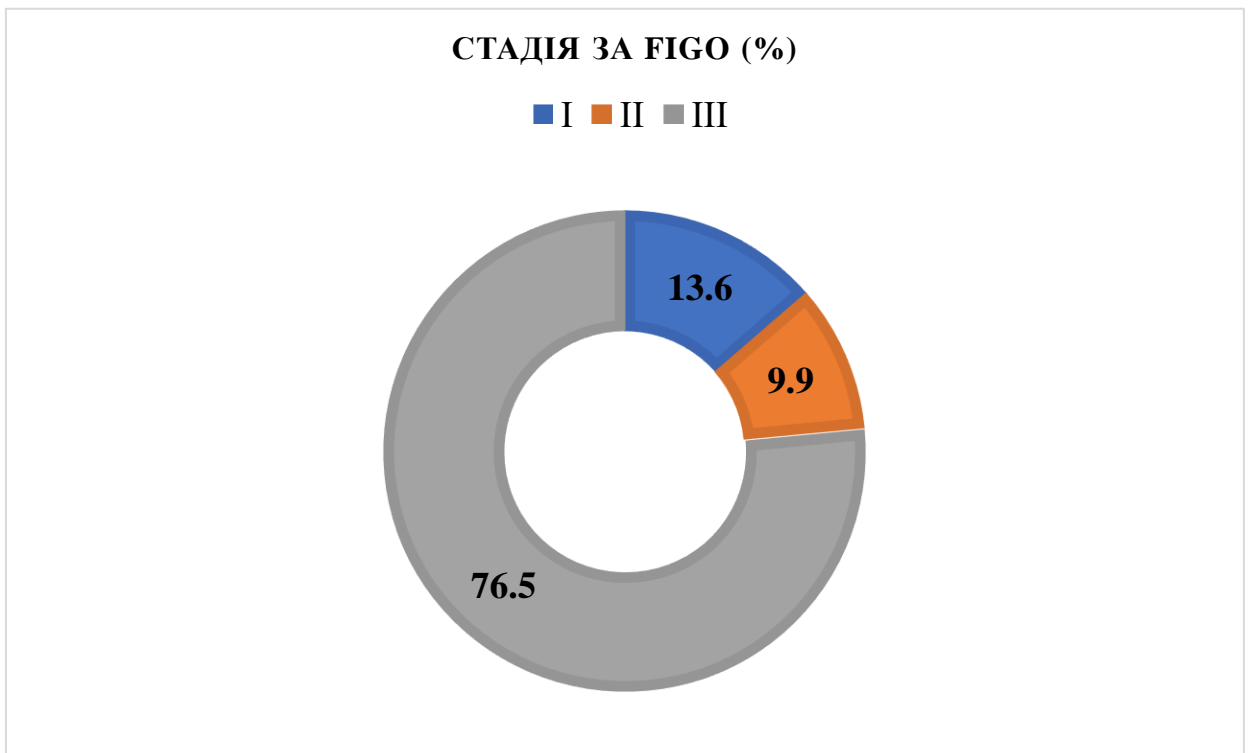


Рис. 3.1. Розподіл обстежених жінок з рецидивом РЯ та карциноматозом очеревини (n=81) за класифікацією FIGO.

За гістологічною будовою (табл. 3.1) у хворих (n=81) переважала серозна низькодиференційована карцинома (66,7% випадків (n=54), високодиференційовану карциному мали 13 пацієток (16,0%). У 10 (12,3%) обстежених було діагностовано – муцинозну карциному, у 6 (7,4%) –

гранульозоклітинну пухлину, у 2 (2,5%) – світлоклітинну карциному, у 2 (2,5%) – ендометріюїдну низькодиференційовану карциному.

Таблиця 3.1

**Гістологічна структура раку яєчників у обстежених хворих (n=81)**

Гістологічна структура	Абс.	%
Серозна низькодиференційована карцинома	54	66,7
Серозна високодиференційована карцинома	9	11,1
Муцинозна карцинома	10	12,3
Гранульозоклітинна пухлина	6	7,4
Світлоклітинна карцинома	2	2,5
Ендометріюїдна низькодиференційована карцинома	2	2,5

Середній час між КТ та хірургічним втручанням становив  $16,8 \pm 0,5$  днів. Під час хірургічної ревізії черевної порожнини та тазу була проведена оцінка істинного розповсюдження імплантаційних метастазів та їх розміри, що було докладно відображено в операційному протоколі.

Результати інтраопераційної ревізії за класифікацію карциноматозу очеревини (7) свідчили про наявність ураження очеревини в тазу у 73 жінок (90,1%), центральній ділянці живота – у 72 обстежених (89,0%). З найменшою частотою (49,3%) було документовано ураження очеревини тонкого кишечника (за винятком проксимального відділу порожньої кишки).

Встановлено, що у обстежених жінок з рецидивом РЯ перитонеальний раковий індекс коливався в межах від 3 до 36 балів та його середнє значення складало  $19,3 \pm 1,2$  балів.

Карциноматоз очеревини був передопераційно діагностований у всіх (100%) пацієнток за допомогою КТ. При цьому, у 6 жінок (7,4%) – при первинному встановленні діагнозу РЯ і в 75 пацієнток (92,6%) – при рецидивному РЯ.

Звертає увагу, що розміри перитонеальних імплантів, візуалізованих за допомогою КТ, були вірно визначені у 72,8% випадків (n=59), занижені – у 24,7% (n=20) та завищені – у 2,5% (n=2).

Загальна чутливість КТ серед обстеженого контингенту хворих склала 62,0% (ДІ 56,1-67,9), що означає відносно високий потенціал цього методу у діагностиці карциноматозу очеревини.

Ми встановили залежність чутливості КТ від розмірів імплантаційних метастазів: кількість правдиво-позитивних результатів достовірно ( $p < 0,0001$ ) зростала при збільшенні діаметру метастазів (рис. 3.2). Чутливість КТ була найменшою (25,9%) при розмірах пухлин менше 1,0 см, а найбільшою (87,9%) – при розмірах понад 5 см (рис. 3.2).

Результати проведеного дослідження свідчать, що специфічність методу КТ дорівнювала 99,0% (ДІ 98-100). Вищезазначене вказує на високу здатність даного діагностичного методу віддиференціювати імплант на очеревині від іншого патологічного процесу. В нашому дослідженні лише в 1 ділянці ми отримали хибно позитивний результат, що, за нашою думкою, може бути обумовлено вираженими фіброзними змінами очеревини після попереднього хірургічного втручання.

Загальна точність методу КТ у когорті обстежених жінок з рецидивом РЯ та карциноматозом очеревини (n=81) склала 75,0% (ДІ 69,8-80,2).

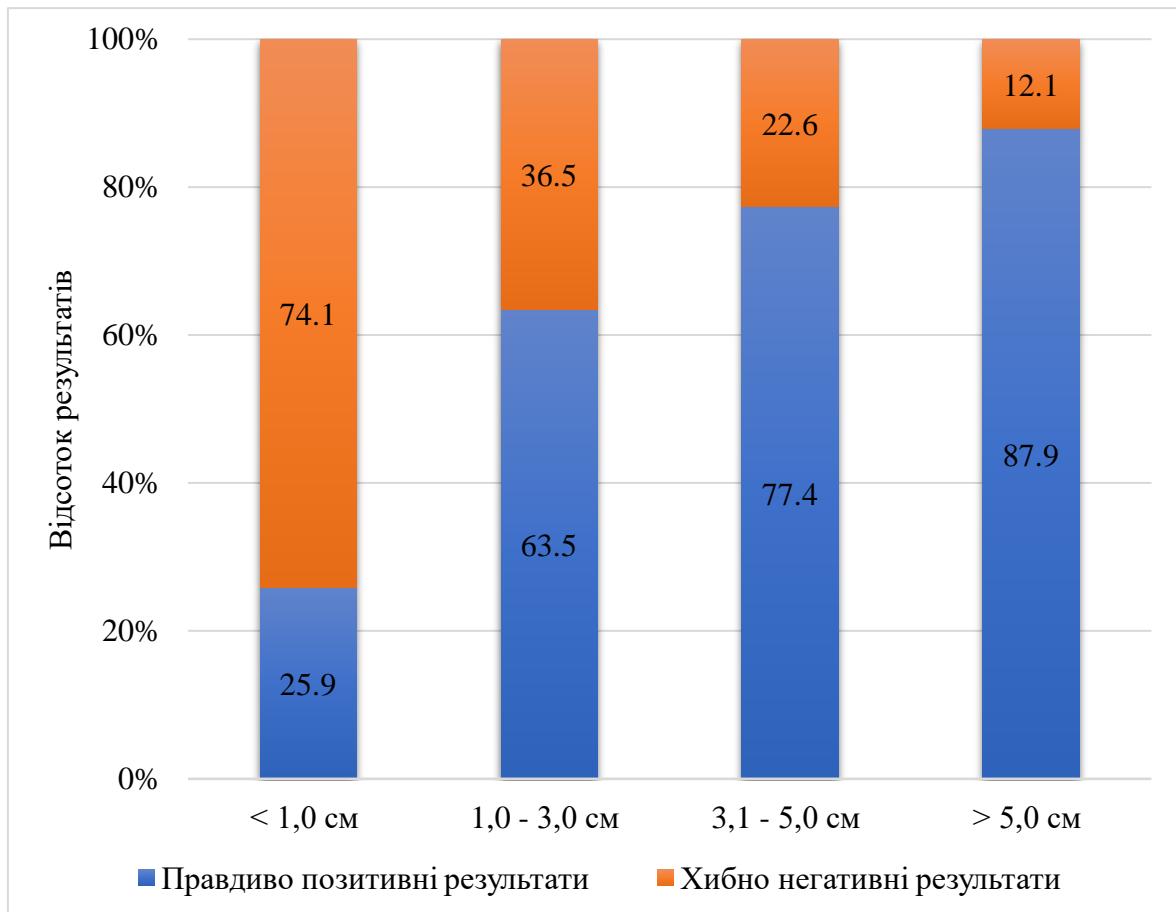


Рисунок 3.2. Результати оцінки чутливості методу КТ в залежності від розміру імплантаційних метастазів у обстежених жінок з рецидивом РЯ та карциноматозом очеревини (n=81).

Результати проведення порівняльного аналізу перитонеальних ракових індексів свідчать про статистично достовірну різницю ( $p < 0,0001$ ) між середнім його значенням за результатами КТ ( $10,75 \pm 0,9$  балів) та показником інтраопераційної ревізії ( $19,3 \pm 1,2$  балів). Отримані дані відображають зниження перитонеального ракового індексу, обчисленого за даними КТ, що зумовлено головним чином труднощами у виявленні дрібної перитонеальної дисемінації, яка, однак, при обмеженій площі ураження очеревини не становила значних труднощів для проведення перитонектомії.

Слід зазначити, що перитонеальний раковий індекс в жодному випадку не був завищений за результатами КТ. Тому даний метод променевої діагностики дає змогу адекватно оцінити нерезектабельність процесу та не

створює хибних протипоказань при відборі пацієнток для циторедуктивних операційних втручань.

Таким чином, результати інтраопераційної ревізії свідчили про наявність ураження очеревини в тазу 90,1% випадків, центральній ділянці живота – у 89,0%. З найменшою частотою (49,3%) було документовано ураження очеревини тонкого кишечника. Показник перитонеального ракового індексу у обстежених жінок з рецидивом РЯ коливався в межах від 3 до 36 балів, та його середнє значення складало  $19,3 \pm 1,2$  балів. Розміри перитонеальних імплантів, візуалізованих за допомогою КТ, були вірно визначені у 72,8% випадків, занижені – у 24,7% та завищені – у 2,5%. Загальна чутливість КТ склала 62,0% (ДІ 56,1-67,9). Була встановлена залежність чутливості КТ від розмірів імплантаційних метастазів: кількість правдиво-позитивних результатів достовірно ( $p < 0,0001$ ) зростала при збільшенні діаметру метастазів. Чутливість КТ була найменшою (25,9%) при розмірах пухлин менше 1,0 см, а найбільшою (87,9%) при розмірах понад 5 см. Специфічність методу КТ дорівнювала 99,0% (ДІ 98-100). Загальна точність методу КТ у когорті обстежених жінок з рецидивом РЯ та карциноматозом очеревини ( $n=81$ ) складала 75,0% (ДІ 69,8-80,2). Результати проведення порівняльного аналізу перитонеальних ракових індексів свідчать про статистично достовірну різницю ( $p < 0,0001$ ) між середнім його значенням за результатами КТ ( $10,75 \pm 0,9$  балів) та показником інтраопераційної ревізії ( $19,3 \pm 1,2$  балів).

### **Висновки до розділу:**

Представлені у даному розділі результати нашого дослідження свідчать, що не зважаючи на ймовірні відхилення у передопераційній оцінці розповсюдження перитонеальних метастазів від істинної картини, метод спіральної комп'ютерної томографії з контрастним підсиленням дозволяє адекватно проводити відбір хворих на хірургічне лікування рецидиву РЯ.



Матеріали даного розділу опубліковані англійською мовою у статті:  
O Hural, Y Mylyan, M.Fetsych, R Yarema. The Efficiency of CT at Pre-Operative  
Evaluation Stage of PCI in Patients with Recurrent Ovarian Cancer; International  
Journal of Radiology & Radiation Therapy №4, 2017

## РОЗДІЛ 4

### ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З РЕЦИДИВОМ РАКУ ЯЄЧНИКА З ВИКОРИСТАННЯМ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕВНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ

Удосконалення методів лікування хворих з рецидивним РЯ є актуальною і складною проблемою онкогінекології, та потребує розробки індивідуальної тактики лікування з урахуванням характеристик метастатичного процесу. Пошуки шляхів до покращення радикалізму циторедуктивної операції при рецидивним РЯ привели до ідеї більш широкого використання інтраопераційної гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії після проведення хірургічної циторедукції.

Залежно від методу внутрішньочеревної хіміотерапії обстежені пацієнти були розподіленні на 2 групи дослідження (рис. 2.1). Першу групу (група I) склали 64 хворі з рецидивом РЯ, яким була проведена інтраопераційна гіпертермічна внутрішньочеревна хіміоперфузія. (ІГВХ) За ступенем повноти проведеної циторедукції пацієнти групи I були стратифіковані на підгрупи – I А (32 хворі, яким було проведена ЦРО у обсязі СС-0) та I Б (СС 1-3, n=32). До другої групи (група II) було віднесено 38 пацієток, яким була виконана нормотермічна внутрішньочеревна хіміотерапія. За повнотою циторедукції їх було стратифіковано на підгрупи II А (СС0- 4 пацієнтки) та II Б (СС 1-3, 34 пацієнтки)

#### **4.1. Характеристика проведеного лікування хворих на рецидив РЯ.**

У таблиці 4.1. наведений перелік хірургічних втручання під час циторедукції у хворих групи I.

**Хірургічні втручання під час циторедукції у пацієток групи I (ІГВХ)  
(n=64)**

<b>№</b>	<b>Хірургічні втручання</b>	<b>Кількість</b>	<b>%</b>
1	Тазова перитонектомія	24	37,5
2	Передня тазова перитонектомія	8	12,5
3	Перитонектомія правого бокового каналу	28	43,8
4	Перитонектомія передньобочкової парієтальної очеревини	8	12,5
5	Перитонектомія лівого бокового каналу	8	12,5
6	Лівобічна піддіафрагмальна перитонектомія	6	9,4
7	Правобічна піддіафрагмальна перитонектомія	17	26,6
8	Парціальна парієтальна перитонектомія	12	18,8
9	Резекція правого купола діафрагми	8	12,5
10	Резекція лівого купола діафрагми	2	3,1
11	Спленектомія	14	21,9
12	Резекція печінки	6	9,4
13	Резекція прямої кишки	15	23,4
14	Резекція сигмовидної кишки	11	17,2
15	Резекція брижі сигмовидної кишки	4	6,3
16	Видалення імплантів з тонкої кишки	21	32,8
17	Видалення імплантів з товстої кишки	21	32,8
18	Перитонектомія фрагменту брижі тонкої кишки	17	26,6
19	Супраколярна оментектомія кукси великого сальника	43	67,2
20	Резекція кукси піхви	7	10,9
21	Резекція тонкої кишки	10	15,6

22	Правобічна геміколектомія	10	15,6
23	Резекція сечового міхура	4	6,3
24	Перитонектомія фрагменту брижі товстої кишки	7	10,9
25	Екстирпація шийки матки	3	4,7
26	Резекція серповидної зв'язки печінки	4	6,3
27	Резекція хвоста підшлункової залози	3	4,7
28	Холецистектомія	3	4,7
29	Видалення малого сальника	4	6,3
30	Глісонектомія (парціальна)	1	1,6
31	Резекція круглої зв'язки печінки	4	6,3
32	Апендектомія	3	4,7
33	Лівобічна геміколектомія	1	1,6
34	Резекція лівого наднирника	1	1,6

Серед пацієток групи I циторедукція з вісцеральної очеревини була виконана у 93,8% випадків (n=60), та 56 жінкам (87,5%) була проведена ще і парціальна парієтальна перитонектомія.

Парціальну парієтальну перитонектомію було виконано загалом 12 хворим групи I (18,8%), тазову перитонектомію – 24 (37,5%).

Спленектомія була проведена 14 пацієткам (21,9%), у 6 з яких спостерігався карциноматоз капсули селезінки.

Резекція тонкої кишки була виконана у 10 пацієток (15,6%).

Рецидивні пухлинні вогнища локалізовані на сечовому міхурі були у 4 жінок групи I (6,3%) та їм була проведена резекція сечового міхура.

У таблиці 4.2. наведений перелік хірургічних втручань у хворих групи II, яким після циторедукції встановлений інтраперитонеальний порт.

**Хірургічні втручання під час циторедукції  
у хворих групи II (n=38)**

<b>№</b>	<b>Хірургічні втручання</b>	<b>Кількість</b>	<b>%</b>
1	Тазова перитонектомія	15	39,5
2	Перитонектомія правого бокового каналу	4	10,5
3	Перитонектомія лівого бокового каналу	4	10,5
4	Лівобічна піддіафрагмальна перитонектомія	4	10,5
5	Правобічна піддіафрагмальна перитонектомія	12	31,6
6	Спленектомія	8	21,1
7	Перитонектомія фрагменту тонкої кишки	4	10,5
8	Супраколярна оментектомія кукси великого сальника	8	21,1
9	Резекція тонкої кишки	4	10,5
10	Перитонектомія фрагменту товстої кишки	4	10,5
11	Краєва резекція стінки шлунка	4	10,5

Всім жінкам 2 групи було проведено щонайменше 1 процедуру парієтальної перитонектомії та 32 пацієнткам з даної групи було виконано вісцеральну перитонектомію. Спленектомія була проведена 8 пацієнткам (21,1%), у 2 з яких спостерігався макроскопічний карциноматоз капсули селезінки. Резекція тонкої кишки була виконана у 4 пацієток (10,5%).

Кількість етапів комбінованих операцій залежала від ступеня ураження метастатичним процесом, локалізації рецидивних пухлинних вогнищ, технічної можливості виконання циторедукції. У таблиці 4.3 представлені варіанти кількості етапів комбінованих операцій під час циторедукції у хворих групи I.

Таблиця 4.3

**Кількість етапів комбінованих операцій під час циторедукції  
у пацієнток групи I**

<b>Кількість етапів</b>	<b>n (%)</b>
Два	4 (6,3 %)
Три	11 (17,2 %)
Чотири	3 (4,7%)
П'ять	16(25,0%)
Шість	12 (18,8 %)
Сім	9(14,1%)
Вісім	3(4,7%)
Дев'ять	5(7,8%)
Тринадцять	1(1,6%)
Всього	64 (100 %)

Пацієнткам групи I нашого дослідження було проведено від 2-х до 13-ти етапів комбінованих операцій під час циторедукції (у середньому  $5,3 \pm 2,4$  етапи).

У табл. 4.4 наведені дані щодо кількості етапів комбінованих операцій під час циторедукції у хворих групи II.

Таблиця 4.4

**Кількість етапів комбінованих операцій під час циторедукції  
у пацієнток групи II**

<b>Кількість етапів</b>	<b>n (%)</b>
Один (встановлення порту)	3 (7,9%)
Два	12 (31,6 %)
Три	12 (31,6 %)
Чотири	8 (21,1 %)

П'ять	3 (7,9%)
Всього	38 (100%)

Жінкам групи II нашого дослідження було проведено від 1-го до 5-ти етапів комбінованих операцій під час циторедукції (у середньому  $1,6 \pm 0,5$  етапи).

Результати аналізу повноти циторедукції під час ЦРО у пацієток групи I та групи II представлені у табл. 4.5.

*Таблиця 4.5.*

**Повнота циторедукції під час ЦРО у хворих групи I та групи II**

<b>Повнота циторедукції</b>	<b>Група I А n (%)</b>	<b>Група I Б n (%)</b>	<b>Група II А n (%)</b>	<b>Група II Б n (%)</b>
CC0	32 (100,0%)	-	4 (100%)	-
CC1	-	13 (40,6%)	-	4 (11,8%)
CC2	-	14 (43,8%)	-	30 (88,2%)
CC3	-	5 (15,6%)	-	-
Всього	32 (100%)	32 (100%)	4(100%)	34 (100%)

Згідно даних табл. 4.5, серед жінок підгрупи I А у 100,0% випадків (n=32) була проведена циторедукція в об'ємі CC0, у хворих підгрупи I Б ЦРО в об'ємі CC1 було виконано 13 обстеженим (40,6%), CC2 – 14 (43,8%), CC3 – 5 (15,6%). Серед пацієток групи II А у 100,0% була проведена циторедукція CC0. Найбільша частка хворих групи II Б (88,2%, n=30) отримали циторедукцію об'ємом CC2, а 4 пацієтки (11,8%) – CC1.

Після виконання ЦРО хворим I групи під загальним знеболенням проводили інтраопераційну гіпертермічну внутрішньочеревну хіміоперфузію.

Середній рівень інтраабдомінальної температури протягом ІГВХ у хворих склав  $41,8 \pm 1,6$  °C (від 39 до 44 °C), середнє значення на вхідній магістралі було  $43,0 \pm 1,2$  °C (від 38 до 45 °C), та на вихідній магістралі –  $41,2 \pm 1,1$  °C (від 37 до 43 °C).

Під час проведення ІГВХ температура зростала з  $39,7 \pm 0,6$  °С (від 38 до 42 °С) на початку процедури, до  $43,8 \pm 0,7$  °С (від 42 до 45 °С) наприкінці неї; на вихідній магістралі температура зростала з  $38,4 \pm 0,6$  °С (від 37 до 40 °С) до  $42,2 \pm 0,7$  °С (від 40 до 43 °С). Системна температура тіла пацієнтів виміряна у середньому вусі протягом ІГВХ в середньому підвищувалась на  $1,6 \pm 0,8$  °С (від 0 до 3,5 °С).

Середній об'єм інфузій кристалоїдних кровозамінних препаратів проведених інтраопераційно у хворих групи I складав  $2658,3 \pm 498,4$  мл (від 2000 до 4200 мл), колоїдних кровозамінних препаратів –  $670,1 \pm 142,8$  мл (від 500 до 1000 мл). Середній об'єм інтраопераційних трансфузій препаратів крові становив  $302,3 \pm 129,5$  мл (від 140 до 580 мл).

Середня тривалість оперативного втручання включно з часом проведення ІГВХ у хворих групи I складала  $356,4 \pm 88,8$  хв (від 150 до 480 хв).

Результати аналізу розподілу частоти показників радіологічного РСІ у пацієнтів груп дослідження представлені на рис. 4.1.

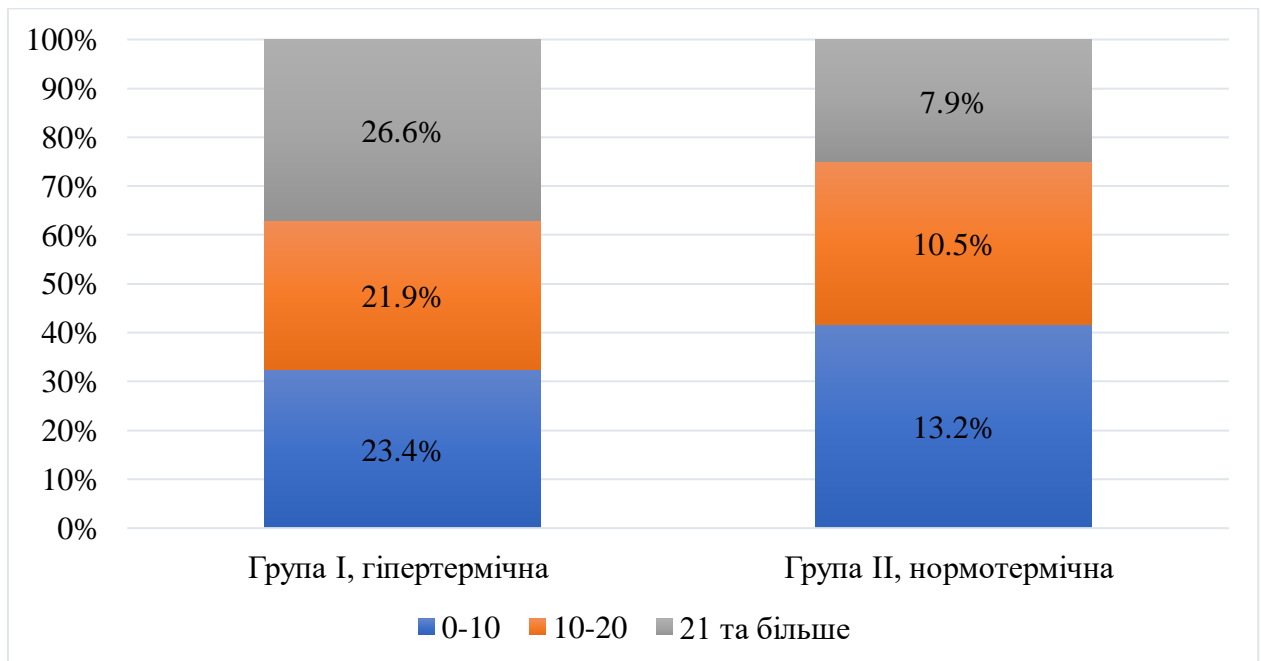


Рис. 4.1. Розподіл частоти показників радіологічного РСІ у пацієток груп дослідження.



При аналізі частоти показників радіологічного РСІ у пацієнтів груп дослідження, не було виявлено статистично значущих відмінностей ( $p=0,645$ , критерій Фішера)

Результати порівняльного аналізу розподілу хірургічного РСІ та його середніх показників у хворих груп дослідження представлені на рис. 4.2. Для зручності статистичного аналізу групи ІА та ІБ були об'єднані.

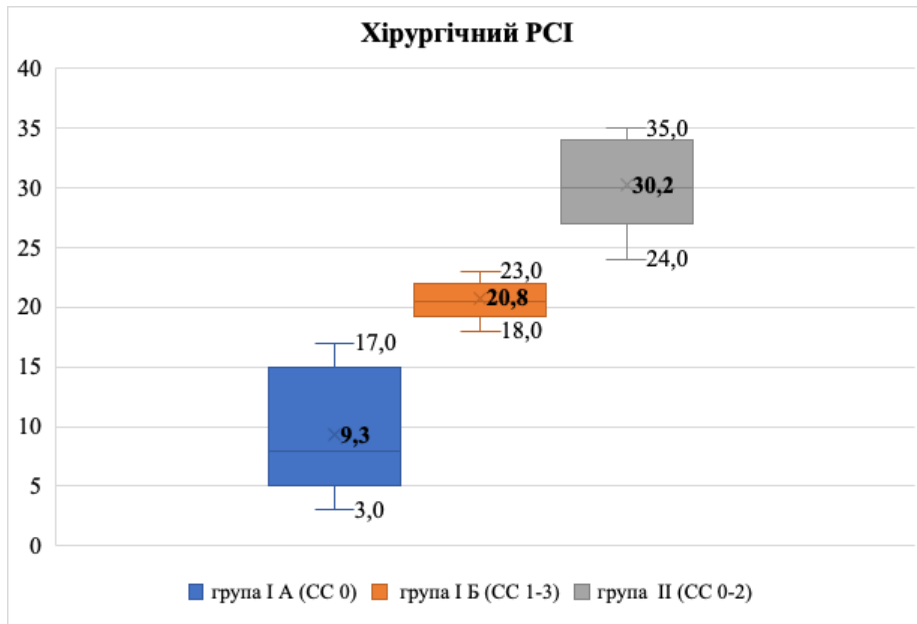


Рис. 4.2. Розподіл показників хірургічного РСІ у хворих груп дослідження.

Було встановлено, що показник хірургічного РСІ у пацієток групи І А коливався від 3,0 до 17,0 та його середній рівень складав 9,3 та був статистично значуще ( $p < 0,05$ ) нижче за рівень у групі І Б (20,8, ДІ 18,0-23,0) та у хворих групи ІІ (30,2, ДІ 24,0-35,0).

За допомогою ROC-аналізу ми провели оцінку залежності ймовірності варіанту внутрішньочеревної ХТ від показнику хірургічного РСІ, визначеного під час ЦРО, у хворих на рецидив РЯ.

Площа під ROC-кривою складала  $0,785 \pm 0,066$  с 95% ДІ: 0,655 – 0,915 (рис.4.3). Отримана модель була статистично значущою ( $p < 0,001$ ). Порогове

значення показника хірургічного PCI у точці cut-off, якому відповідало найвище значення індексу Юдену, дорівнювало 24. Встановлено, що при значенні показника хірургічного PCI нижче зазначеного рівня прогнозувалось проведення гіпертермічної внутрішньочеревної ХТ, а вище – нормотермічної (чутливість методу – 88,9%, специфічність – 63,8%).

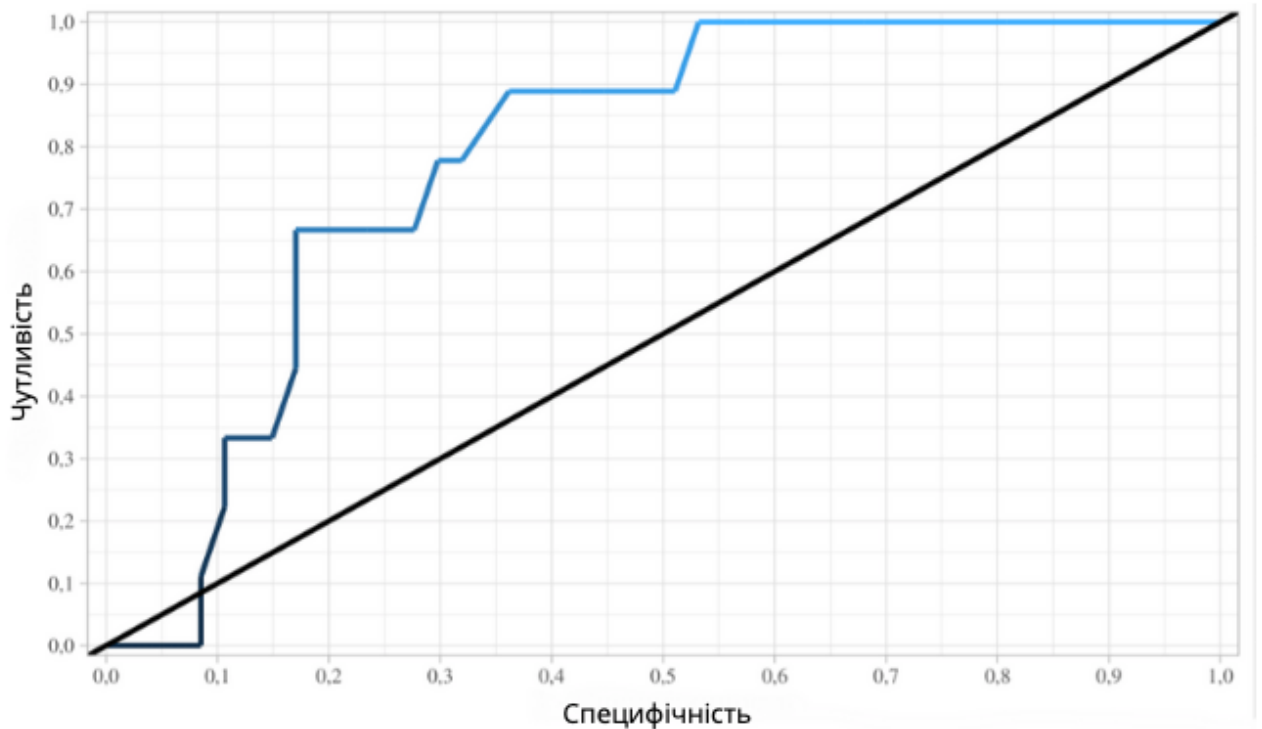


Рис.4.3. ROC-крива залежності варіанту внутрішньочеревної ХТ від показнику хірургічного PCI.

За допомогою ROC-аналізу ми провели оцінку залежності ймовірності варіанту внутрішньочеревної ХТ від кількості етапів циторедукції у жінок груп дослідження.

Площа під ROC-кривою складала  $0,969 \pm 0,018$  с 95% ДІ: 0,933 – 1 (рис.4.4). Отримана модель була статистично значущою ( $p < 0,001$ ). Порогове значення кількості етапів циторедукції у точці cut-off, якому відповідало найвище значення індексу Юдену, дорівнювало 3. Доведено, що при кількості етапів циторедукції вище зазначеного рівня прогнозувалось проведення

гіпертермічної внутрішньочеревної ХТ, а нижче – нормотермічної (чутливість методу – 100%, специфічність – 87,2% ).

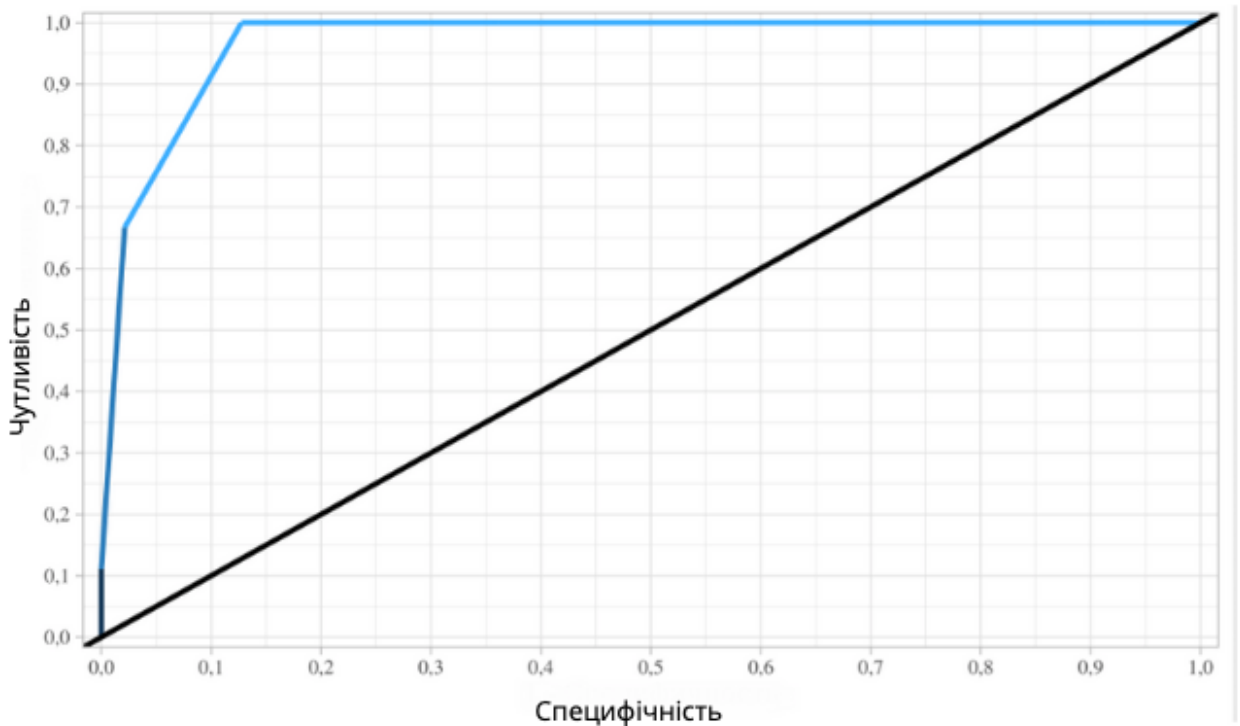


Рисунок 4.4. ROC-крива залежності варіанту внутрішньочеревної ХТ від кількості етапів циторедукції.

Так, пацієнткам групи I було проведено від 2-х до 13-ти етапів ЦРО (у середньому  $5,3 \pm 2,4$  етапи), жінкам групи II – від 1-го до 5-ти етапів (у середньому  $1,6 \pm 0,5$  етапи). Серед жінок підгрупи I А у 100,0% випадків ( $n=32$ ) була проведена циторедукція в об'ємі СС0, у хворих підгрупи I Б ЦРО в об'ємі СС1 було виконано 13 обстеженим (40,6%), СС2 – 14 (43,8%), СС3 – 5 (15,6%). Найбільша частка хворих групи II (78,9%,  $n=30$ ) отримали циторедукцію об'ємом СС2, та по 4 пацієнтки (10,5%) – СС0 та СС1. Було встановлено, що показник хірургічного РСІ у пацієнток групи I А коливався від 3,0 до 17,0 та його середній рівень складав 9,3 та був статистично значуще ( $p < 0,05$ ) нижче за рівень у групі I Б (20,8, ДІ 18,0-23,0) та у хворих групи II (30,2, ДІ 24,0-35,0). За допомогою ROC-аналізу (площа під ROC-кривою складала  $0,785 \pm 0,066$  з 95% ДІ: 0,655 – 0,915,  $p < 0,001$ ) було встановлено, що при значенні показника

хірургічного РСІ під час ЦРО у хворих на рецидив РЯ нижче 24 прогнозувалось проведення гіпертермічної внутрішньочеревної ХТ, а вище – нормотермічної (чутливість методу – 88,9%, специфічність – 63,8%). Результати ROC-аналізу (площа під ROC-кривою складала  $0,969 \pm 0,018$  с 95% ДІ:  $0,933 - 1$ ,  $p < 0,001$ ) свідчили, що при кількості етапів циторедукції вище 3, що асоціюється із повною циторедукцією, у хворих на рецидив РЯ прогнозувалось проведення гіпертермічної внутрішньочеревної ХТ, а нижче – нормотермічної (чутливість методу – 100%, специфічність – 87,2%).

#### **4.2. Безпосередні результати лікування хворих на рецидив РЯ.**

Середній час перебування пацієток у стаціонарі, під час виконання циторедуктивних хірургічних втручань та процедури ІГВХ (група I), склав  $25,8 \pm 6,6$  доби (від 16 до 52 діб) та залежав від характеру хірургічного лікування та наявності ускладнень. Середній час перебування хворих групи II у стаціонарі дорівнював  $13,2 \pm 1,8$  діб (від 7 до 15 діб).

Під час проведення ІГВХ документовано поступове зниження систолічного артеріального тиску з  $120,5 \pm 10,2$  мм рт. ст. (від 85 до 140) на початку процедури до  $105,5 \pm 12,2$  мм рт. ст. (від 65 до 135) наприкінці процедури, також зниження діастолічного артеріального тиску з  $70,7 \pm 12,2$  мм рт. ст. (від 65 до 95) на початку процедури до  $60,2 \pm 10,8$  мм рт. ст. (від 50 до 85) наприкінці процедури. Також, встановлено поступове зростання пульсу протягом ІГВХ з  $75,0 \pm 121$  (від 58 до 118) на початку процедури до  $90,8 \pm 16,9$  (від 62 до 146) наприкінці процедури.

В табл. 4.6 представлено результати клініко-біохімічного аналізу розчину-перфузату у хворих групи I (n=64) після закінчення процедури ІГВХ.

Таблиця 4.6

**Показники клініко-біохімічного аналізу розчину-перфузату після закінчення ІГВХ у хворих на рецидив РЯ групи І**

<b>Показник</b>	<b>Середній показник</b>	<b>Мінімальне значення</b>	<b>Максимальне значення</b>
Лейкоцити, * 10 <sup>9</sup>	1,2 ± 0,2	0,4	2,6
Еритроцити, * 10 <sup>12</sup>	0,2 ± 0,06	0,01	0,28
Тромбоцити, * 10 <sup>9</sup>	10,8 ± 4,1	4	42
Гемоглобін, г/л	1,6 ± 0,9	0,4	5
Гематокрит	0,006 ± 0,002	0,003	0,04
Діастаза, МО/л	144,8 ± 122,1	16	652
Загальний білок, г/л	6,1 ± 3,2	1,8	18,8

Середній показник втрати білка під час проведення процедури ІГВХ склав  $18,4 \pm 12,8$  г (від 4,6 до 68,2). Середній показник крововтрати під час проведення процедури ІГВХ дорівнював  $6,0 \pm 4,2$  мл (від 1 до 14).

Результати порівняльного аналізу частоти хірургічних ускладнень після проведення ЦРО свідчать про відсутність статистично значимих відмінностей у жінок досліджених груп (18,8%, n=12 в групі І та 10,5%, n=4 - в групі ІІ, p=0,328). Характеристика хірургічних ускладнень у пацієток груп дослідження представлена у табл. 4.7.

Частота соматичних ускладнень після проведення ЦРО та внутрішньочеревної ХТ в групі І дорівнювала 15,6% (n=10), в групі ІІ – 10,5% (n=4), p=1.

Таблиця 4.7.

## Характеристика хірургічних ускладнень у пацієнок груп дослідження

Хірургічні ускладнення	Група I А, гіпертермічна х/т (n=32)		Група I Б, гіпертермічна х/т (n=32)		Група II, нормотермічна х/т (n=38)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Перитоніт внаслідок перфорації ободової кишки	2	6,3	1	3,1	0	-
Перитоніт внаслідок перфорації тонкої кишки	2	6,3	0	-	2	5,3
Ерозивна внутрішньочеревна кровотеча	1	3,1	1	3,1	2	5,3
Недостатність прямокишкового анастомозу	1	3,1	1	3,1	0	-
Недостатність ілеотрансверзоанастомозу	2	6,3	0	-	0	-
Ятрогенна травма лівого сечоводу	1	3,1	0	-	0	-

Серед ускладнень пов'язаних з процедурою ПГВХ у жінок групи I відзначено: тривалий парез кишківника – у 3 (4,8%) хворих, тенденція до зростання системної температури тіла протягом ПГВХ (зростання на 3,0 °С від вихідного рівня) – у 3 (4,8%) хворих; виражений ентероколіт – у 1 (1,6%) хворої; гематологічна токсичність III ступеня – у 1 (1,6%) хворої.

Після проведення циторедуктивного втручання та процедури ІГВХ у 100% хворих групи І були констатовані токсичні прояви різного ступеня (табл. 4.8), найчастішими з яких були гіпопротеїнемія (82,8%, n=53) та анемія (70,3%, n=45).

Таблиця 4.8

**Характеристика явищ токсичності (СТС NCIC) комбінованого лікування з використанням ІГВХ у хворих на рецидив РЯ (n=64)**

<b>Побічні явища</b>	<b>Кількість хворих абс. (відн. %)</b>
Анемія I – III ступеня	45 (70,3%)
Лейкопенія I – II ступеня	7 (10,9%)
Тромбоцитопенія I ступеня	3 (4,7%)
Гіпопротеїнемія I – III ступеня	53 (82,8%)
Гіперамілаземія I – III ступеня	28 (43,8%)
Гіперамінотранспфераземія I – II ступеня	25 (39,1%)
Нефротоксичність I – II ступеня	19 (29,7%)
Мікрогематурія I ступеня	11 (17,2%)
Протеїнурія I – II ступеня	23 (35,9%)
Підвищений рівень ексудації з дренажів	9 (14,1%)

Після проведення циторедуктивних хірургічних втручань та процедури ІГВХ 45 хворим (70,3%) групи І та всім пацієнткам (100%) групи 2 проводили системну хіміотерапію, характеристика якої представлена у табл. 4.8 та 4.9.

Таблиця 4.9

**Характеристика системної хіміотерапії у пацієнток груп дослідження після ЦРО**

Характеристика системної хіміотерапії	M ± m	
	Група I, гіпертермічна х/т (n=45)	Група II, нормотермічна х/т (n=38)
Кількість ліній	1,1 ± 0,05	1,3 ± 0,02
Кількість курсів	1,2 ± 0,1	1,9 ± 0,08
Кількість циклів	7,7 ± 1,6	3,0 ± 0,9

Пацієнткам групи I (n=45) після ЦРО було проведено від 0 до 4 ліній (у середньому 1,1 ± 0,05), від 0 до 4 курсів (у середньому 1,2 ± 0,1) та від 1 до 20 циклів (у середньому 7,7 ± 1,6) системної хіміотерапії.

Хворим групи II (n=34) після ЦРО було проведено від 1 до 3 ліній (у середньому 1,3 ± 0,02), від 1 до 6 курсів (у середньому 1,9 ± 0,08) та від 1 до 8 циклів (у середньому 3,0 ± 0,9) системної хіміотерапії.

Таблиця 4.10

**Схема післяопераційної ХТ у пацієнток груп дослідження**

Схема	Група I, гіпертермічна х/т (n=45)	Група II, нормотермічна х/т (n=38)
цисплатин + циклофосфамід	13 (28,9%)	-
карбоплатин + циклофосфамід	6 (13,3%)	-
келікс + гемзар	1 (2,2%)	-
CMF	2 (4,4%)	-
паклітаксел	6 (13,3%)	11 (28,9%)



паклітаксел + циклофосфан	2 (4,4%)	-
цисплатин + етопозид	2 (4,4%)	-
паклітаксел + карбоплатин	9 (20,0%)	-
топотекан	1 (2,2%)	15 (39,5%)
келікс	1 (2,2%)	-
гемцитабін	1 (2,2%)	-
паклітаксел + цисплатин	1 (2,2%)	8 (21,1%)

Як представлено у табл. 4.10, хворі на рецидив РЯ, яким було проведено ЦРО та гіпертермічну внутрішньочеревну ХТ у післяопераційному періоді найчастіше отримували цисплатин у поєднанні з циклофосфамідом (28,9%) та паклітаксел комбінований з карбоплатином (20,0%). Загалом у жінок групи I було використано 12 варіантів схем системної ХТ у післяопераційному періоді.

У випадку платинорезистентності використовували II та III лінії ХТ за вибором лікаря.

У післяопераційному періоді для пацієток групи II використовували 3 схеми системної ХТ: у 39,5% випадків топотекан (n=15), у 28,9% (n=11) – паклітаксел та у 21,1% (n=8) – паклітаксен + цисплатин.

Результати порівняльного аналізу частоти 60-денної летальності після проведення ЦРО та внутрішньочеревної ХТ свідчать про відсутність статистично значимих відмінностей у жінок досліджених груп (7,8%, в групі I та 2,6% - в групі II, p=1).

Частота рецидиву РЯ після проведення ЦРО та внутрішньочеревної ХТ в групі I складала 73,4% (n=47), в групі II – 52,6% (n=20), p=0,244. Характеристика випадків рецидиву представлена у табл. 4.11.

Таблиця 4.11

**Характеристика випадків рецидиву РЯ після проведення ЦРО та внутрішньочеревної ХТ у пацієток груп дослідження**

<b>Характер рецидиву</b>	<b>Група I, гіпертермічна х/т (n=64)</b>	<b>Група II, нормотермічна х/т (n=38)</b>
Інтраперитонеальний рецидив	39 (60,9%)	20 (52,6%)
Метастази в заочеревинні л/вузли	13 (20,3%)	0
Випітний плеврит	8 (12,5%)	0
Метастази у печінку	8 (12,5%)	0
Метастази в середостіння, надключичні л/вузли	3 (4,7%)	0
Метастази в інгвінальні л/вузли	1 (1,6%)	0

Як представлено в табл. 4.9, у пацієток групи I випадки рецидиву РЯ після проведення ЦРО та внутрішньочеревної гіпертермічної ХТ були представлені інтраперитонеальним рецидивом (60,9%, n=39), метастазами в заочеревинні л/вузли (20,3%, n=13), випітним плевритом (12,5%, n=8), метастазами у печінку (12,5%, n=8), метастазами в середостіння та надключичні л/вузли (4,7%, n=3), метастазами в інгвінальні л/вузли (1,6%, n=1). В групі II були документовані випадки лише інтраперитонеального рецидива (52,6%, n=20).

### 4.3. Віддалені результати лікування хворих.

#### 4.3.1. Оцінка виживаності без прогресування РЯ у пацієнтів після ЦРО та внутрішньочеревної ХТ.

Показник середнього значення виживаності без прогресування після циторедуктивних хірургічних втручань та гіпертермічної внутрішньочеревної хіміотерапії у хворих на рецидив РЯ у пацієток нашої когорти складав  $15,1 \pm 2,1$  міс. (Me 12,0 міс.), після ЦРО та нормотермічної ХТ –  $11,7 \pm 3,5$  міс. (Me 11,0 міс.), що відображено на рис. 4.5.

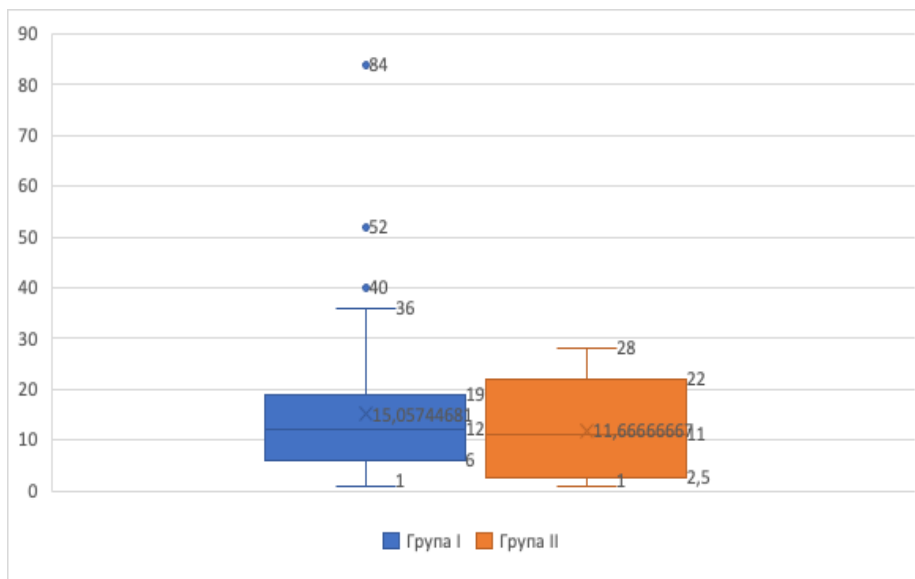


Рисунок 4.5. Розподіл показників виживаності без прогресування після циторедуктивних хірургічних втручань та внутрішньочеревної хіміотерапії у пацієток досліджених груп.

Було виявлено (рис. 4.6), що серед пацієток після гіпертермічної внутрішньочеревної ХТ (група I) відсутність прогресування ЕРЯ протягом 6 місяців спостереження було констатовано у 84,4%, в той час як у хворих після нормотермічної (група II) – у 60,5% ( $p < 0,05$ ); протягом 12 місяців спостереження цей показник складав 68,8% в групі I та в групі II – 39,3% ( $p < 0,05$ ), через 18 місяців – 51,4% та 28,9% ( $p < 0,05$ ), відповідно, через 24 місяців – 42,6% та 18,4% ( $p < 0,05$ ), відповідно.

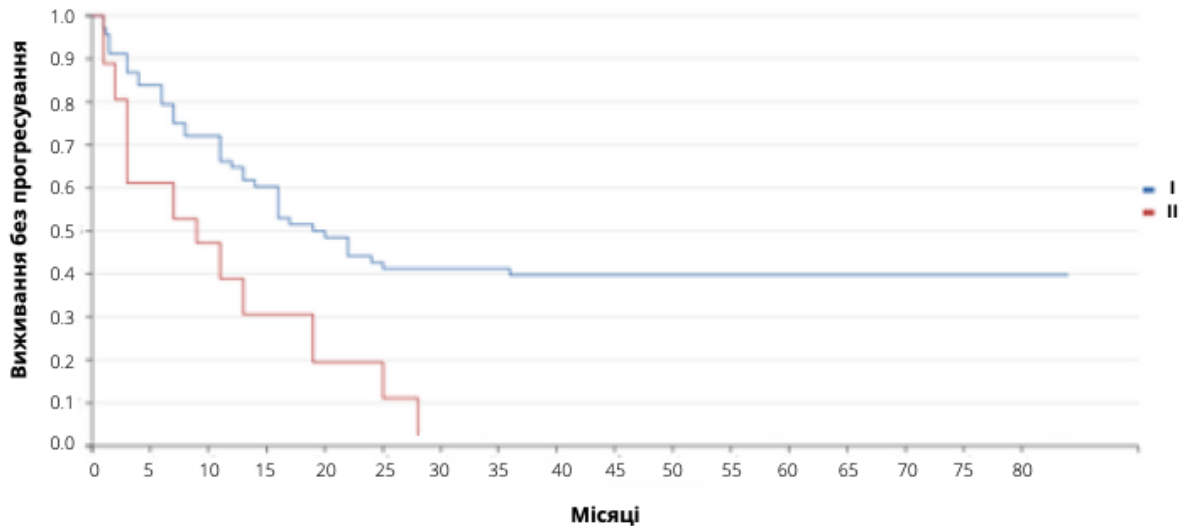


Рисунок 4.6. Крива виживаності без прогресування у пацієток досліджених груп.

Був проведений аналіз виживаності без прогресування за ступенем циторедукції у пацієток досліджених груп (рис. 4.7, 4.8).

У пацієток після гіпертермічної внутрішньочеревної ХТ (рис. 4.7) відсутність прогресування рецидиву РЯ протягом 6 місяців спостереження після ЦРО у обсязі СС 0 було констатовано у 96,9%, в той час як у хворих після ЦРО у обсязі СС 1 – у 92,3%, у обсязі СС 2 – у 57,1% ( $p < 0,05$ ), у обсязі СС 3 – всі пацієнти ( $n=5$ ) вже після 3 місяців мали рецидив ЕРЯ. Через 12 місяців спостереження цей показник у хворих після ЦРО у обсязі СС 0 складав 81,3%, у обсязі СС 1 – у 53,8 % ( $p < 0,05$ ), у обсязі СС 2 – у 35,7% ( $p < 0,05$ ).

Через 18 місяців спостереження після ЦРО у обсязі СС 0 відсутність прогресування рецидиву РЯ було констатовано у 59,4%, в той час як у хворих після ЦРО у обсязі СС 1 – у 46,1%, у обсязі СС 2 – у 7,1% ( $p < 0,05$ ).

Через 24 місяців спостереження цей показник у хворих після ЦРО у обсязі СС 0 складав 40,6%, у обсязі СС 1 – у 30,7%, у обсязі СС 2 – всі пацієнти ( $n=14$ ) вже після 2 років мали рецидив ЕРЯ.

Слід відзначити, що всі обстежені пацієтки після гіпертермічної внутрішньочеревної ХТ та ЦРО у обсязі СС 1 мали рецидив ЕРЯ після 35

місяців спостереження, при проведенні СС 0 34,4% (n=11) хворих не мали рецидиву впродовж всього періоду спостереження (максимально 7 років).

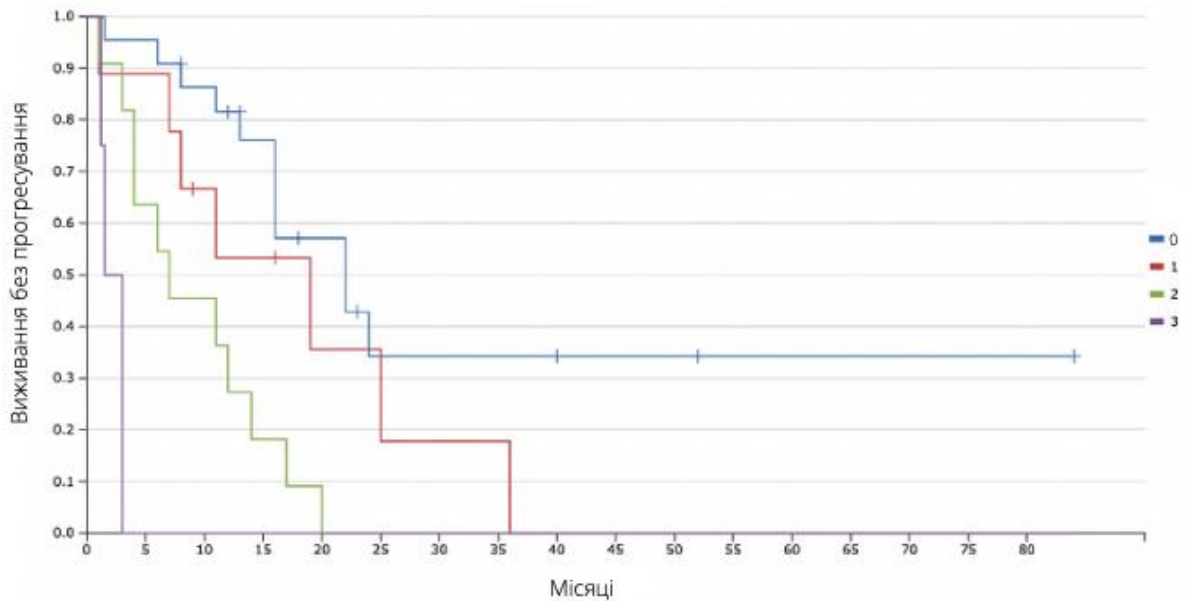


Рисунок 4.7. Крива виживаності без прогресування в групі гіпертермічної внутрішньочеревної ХТ в залежності від ступеню циторедукції.

У пацієток після нормотермічної внутрішньочеревної ХТ проведення аналізу виживаності без прогресування в залежності від об'єму ЦРО не є доцільним тому, що переважній кількості хворих цієї групи (78,9%, n=30) було проведено СС 2 та отриманні результати не будуть достовірними.

Був проведений аналіз виживаності без прогресування в залежності від кількості етапів циторедукції. Результати групи II представлені в таблиці 4.12.

Таблиця 4.12

**Результати кореляційного аналізу взаємозв'язку виживаності без прогресування та кількості етапів циторедукції у групі II**

Показник	Характеристика кореляційного зв'язку		
	$r_{xy}/\rho$	Щільність зв'язку за шкалою Чеддока	p
кількість етапів циторедукції - виживаність без прогресування, ( $r_{xy}$ )	- 0,477	Помірна	0,194

Спостережувана залежність виживаності без прогресування від кількості етапів циторедукції представлена рівнянням парної лінійної регресії:

$$Y = 20,719 - 7,406 \times X,$$

де Y - виживаність без прогресування (міс.), X - кількість етапів циторедукції.

Так, при збільшенні кількості етапів циторедукції на 1 слід очікувати зменшення виживаності без прогресування на 0,74 місяця.

У групі I не було встановлено взаємозв'язку між показником виживаності без прогресування та кількістю етапів циторедукції ( $p = 0,678$ , Критерій Краскела-Уолліса).

У таблиці 4.13 представлені показники медіани виживаності без прогресування в залежності від кількості етапів циторедукції у пацієнток групи I.

**Медіана виживаності без прогресування в залежності від кількості етапів циторедукції у пацієнток групи I**

<b>Кількість етапів</b>	<b>n (%)</b>	<b>Медіана виживаності без прогресування (міс.)</b>
Два	5 (6,3 %)	12,0 ± 6,6
Три	8 (17,2 %)	12,0 ± 5,7
Чотири	3 (4,7%)	12,0 ± 11,1
П'ять	16 (25,0%)	8,5 ± 2,1
Шість	12 (18,8 %)	13,0 ± 3,6
Сім	9 (14,1%)	11,0 ± 3,3
Вісім	3 (4,7%)	13,0 ± 2,2
Дев'ять	5 (7,8%)	8,0 ± 5,8
Тринадцять	1 (1,6%)	1

Був проведений кореляційний аналіз взаємозв'язку виживаності без прогресування та віку пацієнтів досліджених груп на момент проведення внутрішньочеревної ХТ.

Результати кореляційного аналізу взаємозв'язку виживаності без прогресування та віку на момент проведення внутрішньочеревної ХТ у пацієнток групи II представлений у таблиці 4.14.

Таблиця 4.14

**Аналіз кореляційного взаємозв'язку виживаності без прогресування та віку на момент проведення внутрішньочеревної ХТ у пацієток групи II**

Показник	Характеристика кореляційного зв'язку		
	$r_{xy}/\rho$	Щільність зв'язку за шкалою Чеддока	p
Вік - виживаність без прогресування, ( $r_{xy}$ )	- 0,514	Середня	0,157

Спостережувана залежність виживаності без прогресування від віку на момент проведення внутрішньочеревної ХТ представлена рівнянням парної лінійної регресії:

$$Y = 48,18 - 0,702 \times X,$$

де Y - виживаність без прогресування (міс.), X - вік (р.).

Так, при збільшенні віку пацієток на 10 років слід очікувати зменшення виживаності без прогресування на 7,02 місяця. Відповідно до коефіцієнту детермінації  $R^2$  в отриманій моделі враховано 26,43% факторів, що впливають на значення виживаності без прогресування.

У пацієток групи I взаємозв'язку виживаності без прогресування та віку на момент проведення внутрішньочеревної ХТ встановлено не було.

Був проведений кореляційний аналіз взаємозв'язку виживаності без прогресування та індексу Карновського при поступленні. Результати пацієток групи I представлений у таблиці 4.15.



Таблиця 4.15.

**Аналіз кореляційного взаємозв'язку виживаності без прогресування та індексу Карновського при поступленні у пацієнток групи I**

Показник	Характеристика кореляційного зв'язку		
	$r_{xy}/\rho$	Щільність зв'язку за шкалою Чеддока	$p$
індекс Карновського при поступленні - виживаність без прогресування, ( $\rho$ )	0,327	Помірна	0,028*

\* – зв'язок показників статистично значимий ( $p < 0,05$ )

Спостережувана залежність виживаності без прогресування від індексу Карновського при поступленні представлена рівнянням парної лінійної регресії:

$$Y = -14,256 + 0,348 \times X,$$

де  $Y$ - виживаність без прогресування (міс.),  $X$  - індекс Карновського при поступленні.

Так, при збільшенні індекса Карновського при поступленні на 10 слід очікувати збільшення виживаності без прогресування на 3,5 місяця.

У пацієнтів групи II взаємозв'язку виживаності без прогресування та індексу Карновського при поступленні встановлено не було.

Був проведений аналіз виживаності без прогресування та радіологічним РСІ. Результати групи I представлені у табл. 4.16.

Таблиця 4.16

**Аналіз виживаності без прогресування та радіологічним РСІ у групі I**

Показник	Характеристика кореляційного зв'язку		
	$r_{xy}/\rho$	Щільність зв'язку за шкалою Чеддока	$p$
Радіологічний РСІ - виживаність без прогресування, ( $\rho$ )	-0,512	Середня	< 0,001*

\* – зв'язок показників статистично значимий ( $p < 0,05$ )

Виявлена залежність виживаності без прогресування від радіологічного РСІ представлена рівнянням парної лінійної регресії:

$$Y = 25,846 - 0,599 \times X,$$

де Y- виживаність без прогресування (міс.), X - Радіологічний РСІ.

Так, при збільшенні радіологічного показнику РСІ на 10 слід очікувати зменшення виживаності без прогресування на 5,9 місяця.

Результати групи II представлені у табл. 4.17.

Таблиця 4.17

**Аналіз виживаності без прогресування та радіологічним РСІ у групі II**

Показник	Характеристика кореляційного зв'язку		
	$r_{xy}/\rho$	Щільність зв'язку за шкалою Чеддока	$p$
Радіологічний РСІ - виживаність без прогресування, ( $r_{xy}$ )	-0,145	Помірна	0,71

Спостережувана залежність виживаності без прогресування від радіологічним РСІ представлена рівнянням парної лінійної регресії:

$$Y = 19,37 - 0,266 \times X,$$

де Y- виживаність без прогресування, X – радіологічний РСІ.

Так, при збільшенні радіологічного показника РСІ на 10 слід очікувати зменшення виживаності без прогресування на 2,6 місяця.

Був проведений аналіз виживаності без прогресування в залежності від наявності асцитів. Встановлено, що виживаність без прогресування у пацієнок групи I, що мали асцит складала 3 місяця та була статистично значуще менше у порівнянні хворих без асцитів (14 місяців,  $p < 0,001$ , U-критерій Манна-Уїтні).

У групі II не було діагностовано взаємозв'язку між виживаністю без прогресування та наявністю асцитів.

Був проведений аналіз виживаності без прогресування в залежності від ускладнення основного захворювання. Було встановлено, що виживаність без прогресування у пацієнок групи I, що не мали ускладнень основного захворювання була достовірно довше у порівнянні з жінками, що мали часткову кишкову непрохідність ( $p = 0,035$ ); больовий синдром, що вимагає анальгезії ( $p = 0,006$ ); некроз сечоводу ( $p = 0,028$ ).

У групі II не було встановлено взаємозв'язку між виживаністю без прогресування та ускладненням основного захворювання.

Був проведений аналіз виживаності без прогресування в залежності від хіміочутливості. Результати групи I представлені на рис. 4.8.

Встановлено, що виживаність без прогресування у пацієнок групи I, що мали хіміочутливість складала 15 місяців та була статистично значуще довше у порівнянні з хворими з хіміорезистентністю (11 місяців,  $p = 0,035$ , U-критерій Манна-Уїтні).

У групі II не було встановлено взаємозв'язку між виживаністю без прогресування та хіміочутливістю.

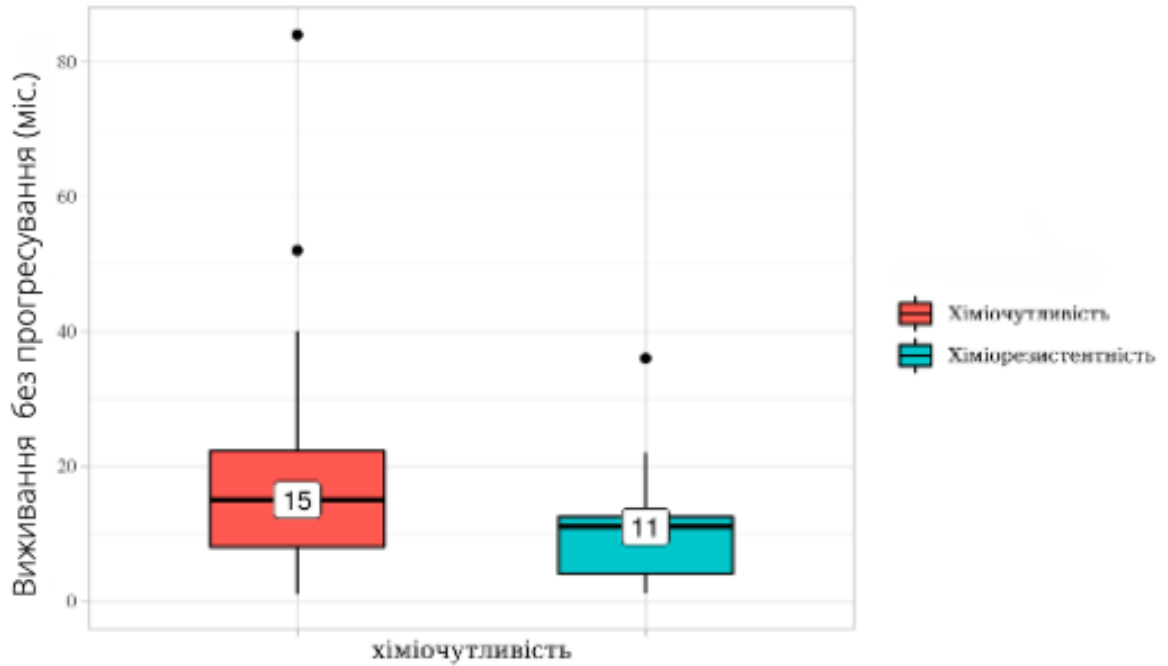


Рисунок 4.8. Аналіз виживаності без прогресування в залежності від хіміочутливості у пацієнок групи I.

Був проведений аналіз виживаності без прогресування в залежності від проведення післяопераційної ХТ. Результати групи I представлені на рис. 4.9.

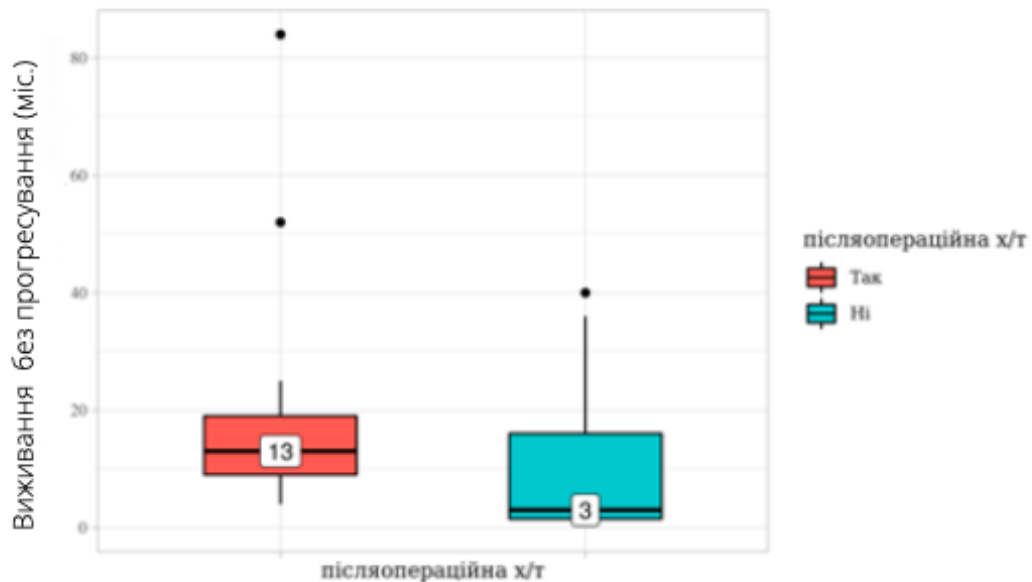


Рисунок 4.9. Аналіз виживаності без прогресування та проведення післяопераційної ХТ.

Встановлено, що виживаність без прогресування у пацієток групи I, яким у післяопераційному періоді була проведена системна ХТ, складала 13 місяців та була статистично значуще довше у порівнянні з показником хворих без ХТ (3 місяці,  $p = 0,025$ , U-критерій Манна-Уїтні).

У групі II не було встановлено взаємозв'язку між виживаністю без прогресування та проведенням післяопераційної ХТ.

Був проведений аналіз виживаності без прогресування в залежності від кількості циклів післяопераційної ХТ. Результати групи I представлені у табл. 4.18.

Таблиця 4.18

**Результати кореляційного аналізу взаємозв'язку виживаності без прогресування та кількості циклів післяопераційної ХТ у групі I**

Показник	Характеристика кореляційного зв'язку		
	$r_{xy}/\rho$	Щільність зв'язку за шкалою Чеддока	$p$
к-сть циклів післяопераційної ХТ - виживаність без прогресування, ( $\rho$ )	0,392	Помірна	0,006*

\* – зв'язок показників статистично значимий ( $p < 0,05$ )

Спостережувана залежність виживаності без прогресування від кількості курсів післяопераційної ХТ представлена рівнянням парної лінійної регресії:

$$Y = 8,891 + 1,846 \times X,$$

де Y- виживаність без прогресування, X - кількість циклів післяопераційної ХТ.

Так, при збільшенні показника кількості циклів післяопераційної ХТ на 1 слід очікувати збільшення виживаності без прогресування на 1,85 місяця.

У групі II не було встановлено взаємозв'язку між виживаністю без прогресування та кількістю циклів післяопераційної ХТ.

Був проведений аналіз виживаності без прогресування в залежності від кількості курсів післяопераційної ХТ. Результати групи I представлені у табл. 4.19.

Таблиця 4.19

**Результати кореляційного аналізу взаємозв'язку виживаності без прогресування та кількості курсів післяопераційної ХТ у групі I**

Показник	Характеристика кореляційного зв'язку		
	$r_{xy}/\rho$	Щільність зв'язку за шкалою Чеддока	$p$
к-сть курсів післяопераційної ХТ - виживаність без прогресування, ( $\rho$ )	0,322	Помірна	0,027*

\* – зв'язок показників статистично значимий ( $p < 0,05$ )

Спостережувана залежність виживаності без прогресування від кількості курсів післяопераційної ХТ представлена рівнянням парної лінійної регресії:

$$Y = 13,594 + 1,186 \times X,$$

де Y- виживаність без прогресування, X - к-сть курсів післяопераційної ХТ.

Так, при збільшенні показника кількості курсів післяопераційної ХТ на 1 слід очікувати збільшення виживаності без прогресування на 1,2 місяця.

У групі II не було встановлено взаємозв'язку між виживаністю без прогресування та кількістю курсів післяопераційної ХТ.

#### 4.3.2. Оцінка загальної виживаності після внутрішньочеревної ХТ у хворих на РЯ.

Медіана загальної виживаності після циторедуктивних хірургічних втручань та гіпертермічної внутрішньочеревної хіміотерапії у хворих на рецидив РЯ у пацієток нашої когорти складала 19,0 міс., після ЦРО та нормотермічної ХТ –16,4 міс.

На рис. 4.10 та 4.11 зображені криві виживаності у пацієток досліджених груп.

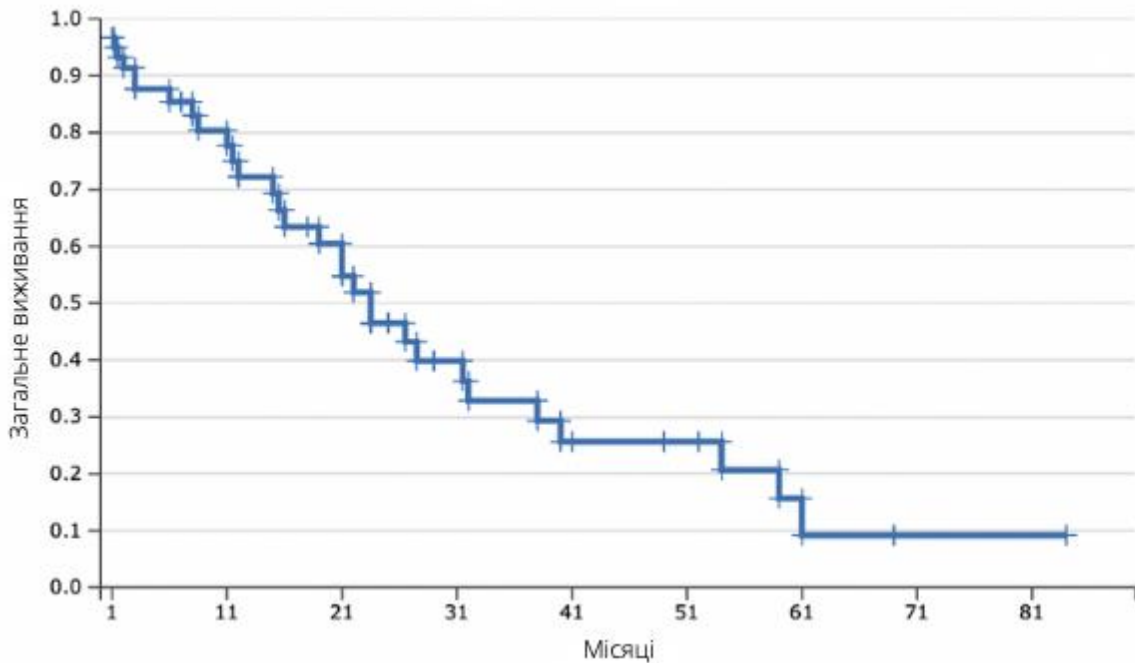


Рисунок 4.10. Крива загального виживання в групі гіпертермічної внутрішньочеревної ХТ.

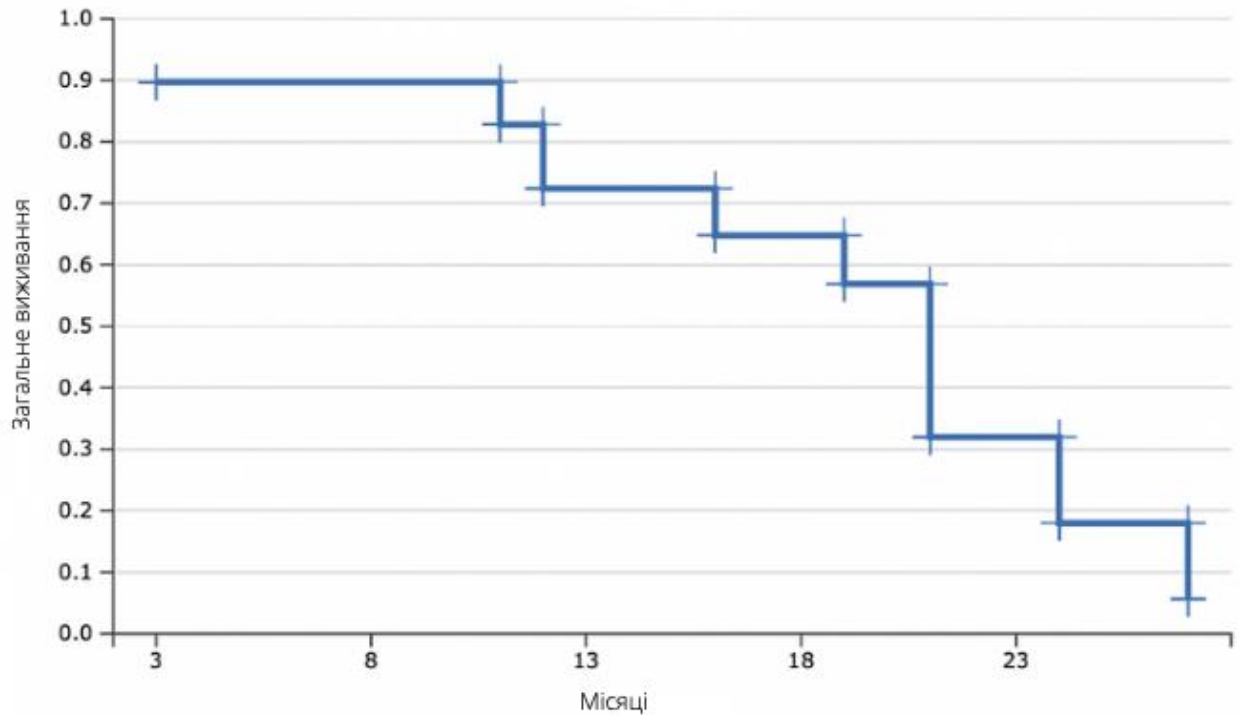


Рисунок 4.11. Крива загального виживання в групі нормотермічної внутрішньочеревної ХТ.

Було виявлено, що серед пацієток після гіпертермічної внутрішньочеревної ХТ протягом перших 6 місяців спостереження вижило 89,0% обстежених та 89,5% хворих після нормотермічної ІГВХ; протягом 12 місяців спостереження цей показник складав 81,3% в групі I та в групі II – 68,4% ( $p < 0,05$ ), через 18 місяців – 78,1% та 55,3% ( $p < 0,05$ ), відповідно, через 24 місяців – 70,3% та 10,5% ( $p < 0,05$ ), відповідно.

Був проведений аналіз загальної виживаності за ступенем циторедукції.



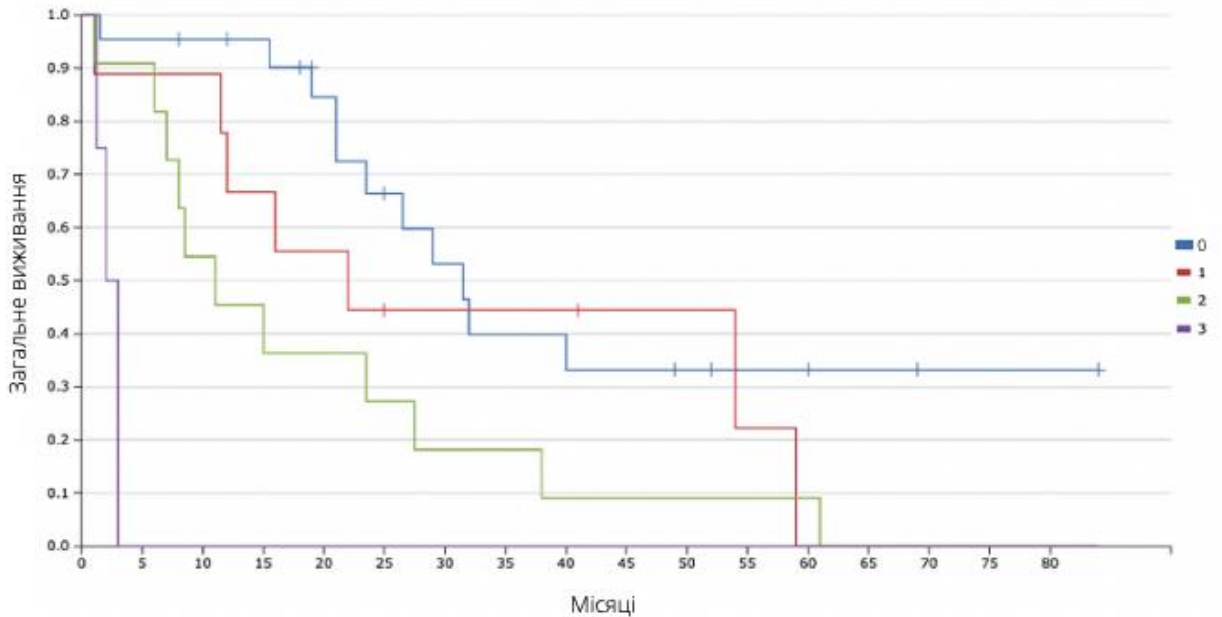


Рисунок 4.12. Крива загальної виживаності в групі гіпертермічної внутрішньочеревної ХТ в залежності від ступеню циторедукції.

У пацієток після гіпертермічної внутрішньочеревної ХТ (рис. 4.12) відсоток виживаності протягом 6 місяців спостереження після ЦРО у обсязі СС 0 складав 95,6%, в той час як у хворих після ЦРО у обсязі СС 1 – 80,9%, у обсязі СС 2 – 92,3%, у обсязі СС 3 – всі пацієнти (n=5) померли вже після 3 місяців спостереження.

Через 12 місяців спостереження цей показник у хворих після ЦРО у обсязі СС 0 складав 95,6%, у обсязі СС 1 – 80,9 % ( $p < 0,05$ ), у обсязі СС 2 – 45,3% ( $p < 0,05$ ).

Через 18 місяців спостереження після ЦРО у обсязі СС 0 відсоток загальної виживаності серед обстежених складав 90,6%, в той час, як серед хворих після ЦРО у обсязі СС 1 – 56,2%, у обсязі СС 2 – 37,5% ( $p < 0,05$ ).

Через 24 місяців спостереження цей показник у хворих після ЦРО у обсязі СС 0 складав 67,2%, у обсязі СС 1 – 43,8%, у обсязі СС 2 – 28,1%.

Медіана загальної виживаності групи I після ЦРО у обсязі СС 0 склала 29,9 міс., в той час як у хворих після ЦРО у обсязі СС1 – 26,8 міс., у обсязі СС 2/СС 3- 14,4 міс.

Медіана загальної виживаності групи II після ЦРО у обсязі СС 0 склала 25,0 міс., в той час як у хворих після ЦРО у обсязі СС1 – 20,4 міс., у обсязі СС 2/СС 3- 15,2 міс.

Слід відзначити, що всі обстежені пацієнтки після гіпертермічної внутрішньочеревної ХТ та ЦРО у обсязі СС 1 померли через 58,5 місяців спостереження, при проведенні СС 2 – 61 міс., та після СС 0 – 34,4% (n=11) залишались живими впродовж всього періоду спостереження (максимально 7 років).

Був проведений аналіз загальної виживаності після початку внутрішньочеревної ХТ в залежності від кількості етапів циторедукції. Результати пацієнток групи I представлені у табл. 4.20.

Таблиця 4.20

**Аналіз кореляційного взаємозв'язку загальної виживаності після початку внутрішньочеревної ХТ в залежності від кількості етапів циторедукції у пацієнток групи I**

Показник	Характеристика кореляційного зв'язку		
	$r_{xy}/\rho$	Щільність зв'язку за шкалою Чеддока	p
кількість етапів циторедукції - Загальна виживаність після початку внутрішньочеревної ХТ ( $\rho$ )	-0,206	Слабка	0,164

Спостережувана залежність загальної виживаності після початку внутрішньочеревної ХТ та показнику кількість етапів циторедукції рівнянням парної лінійної регресії:

$$Y = 35,636 - 2,164 \times X,$$

де  $Y$  - загальна виживаність після початку внутрішньочеревної ХТ,  
 $X$  - кількість етапів циторедукції.

Так, при збільшенні кількості етапів циторедукції на 1 слід очікувати зменшення загальної виживаності на 2,12 місяця.

Результати пацієнток групи II представлені у табл. 4.21.

Таблиця 4.21

**Аналіз кореляційного взаємозв'язку загальної виживаності після внутрішньочеревної ХТ в залежності від кількості етапів циторедукції у пацієнток групи II**

Показник	Характеристика кореляційного зв'язку		
	$r_{xy}/\rho$	Щільність зв'язку за шкалою Чеддока	$p$
кількість етапів циторедукції - Загальна виживаність після внутрішньочеревної ХТ ( $r_{xy}$ )	-0,736	Висока	0,024*

\* – зв'язок показників статистично значимий ( $p < 0,05$ )

Спостережувана залежність загальної виживаності після внутрішньочеревної ХТ від кількості етапів циторедукції представлена рівнянням парної лінійної регресії:

$$Y = 27,156 - 8,219 \times X,$$

де  $Y$  - загальна виживаність після внутрішньочеревної ХТ,

$X$  - кількість етапів циторедукції.

Так, при збільшенні кількості етапів циторедукції у пацієнтки на 1 слід очікувати зменшення загальної виживаності на 8,2 місяця.

Був проведений кореляційний аналіз взаємозв'язку загальної виживаності та індексу Карновського при поступленні. Результати пацієток групи I представлені у таблиці 4.22.

Таблиця 4.22

**Аналіз кореляційного взаємозв'язку загальної виживаності та індексу Карновського при поступленні у пацієток групи I**

Показник	Характеристика кореляційного зв'язку		
	$r_{xy}/\rho$	Щільність зв'язку за шкалою Чеддока	p
Індекс Карновського при поступленні - Загальна виживаність ( $\rho$ )	0,334	Помірна	0,025*

\* – зв'язок показників статистично значимий ( $p < 0,05$ )

Спостережувана залежність загальної виживаності та індексу Карновського при поступленні рівнянням парної лінійної регресії:

$$Y = -17,953 + 0,499X,$$

де Y - загальна виживаність після внутрішньочеревної ХТ,

X - індекс Карновського при поступленні.

Так, при збільшенні індексу Карновського при поступленні на 10 слід очікувати збільшення загальної виживаності на 4,9 місяця.

Був проведений аналіз загальної виживаності після внутрішньочеревної ХТ в залежності від наявності асцити. Встановлено, що загальна виживаність після внутрішньочеревної ХТ у пацієток групи I при наявності асцити складала 3 місяці та була статистично значуще меншою у порівнянні

показником жінок без нього (23 місяці,  $p < 0,001$ , U-критерій Манна-Уїтні), рис. 4.13.

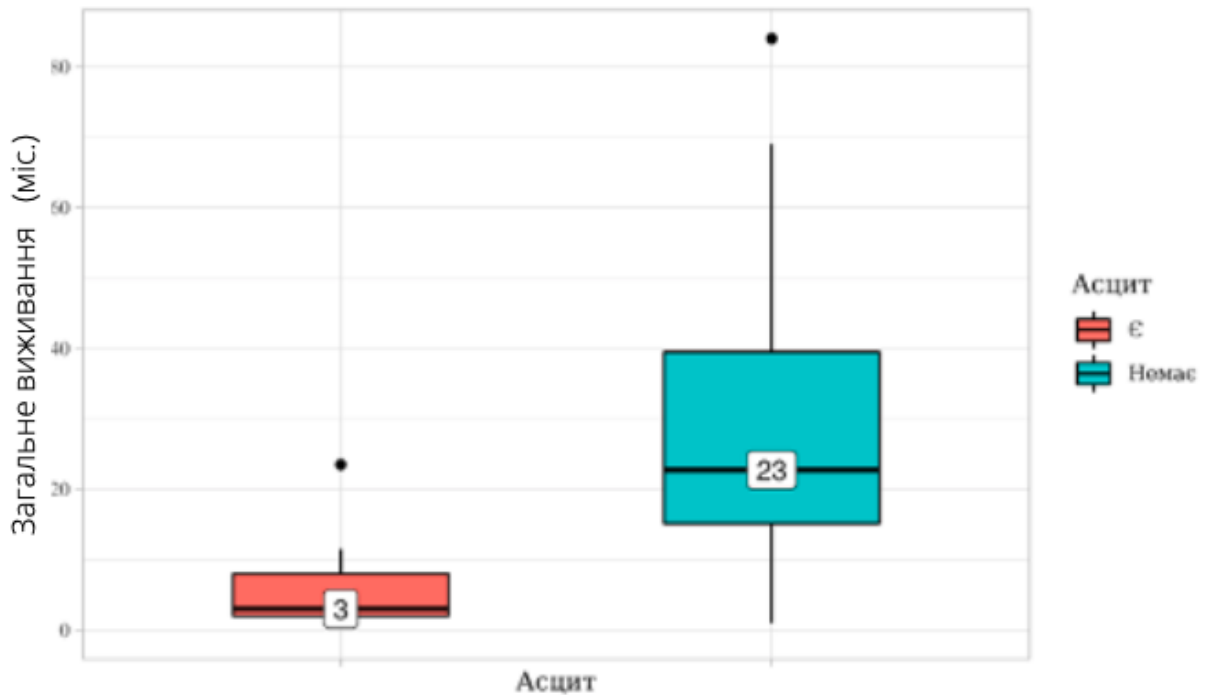


Рисунок 4.13. Аналіз загальної виживаності після внутрішньочеревної ХТ в залежності від наявності асциту в групі I.

Був проведений аналіз залежності загальної виживаності після внутрішньочеревної ХТ від ускладнення основного захворювання. Було встановлено, що загальна виживаність після внутрішньочеревної ХТ у пацієток групи I, що не мали ускладнень основного захворювання було достовірно довше у порівнянні з жінками, що мали часткову кишкову непрохідність (9 місяців,  $p = 0,009$ ); больовий синдром, що вимагає анальгезії (2 місяці,  $p=0,034$ ).

У групі II не було встановлено взаємозв'язку між загальною виживаністю після внутрішньочеревної ХТ та ускладненням основного захворювання.

Був проведений аналіз загальної виживаності після внутрішньочеревної ХТ та радіологічним РСІ. Результати групи I представлені у табл. 4.23.

**Аналіз загальної виживаності після початку внутрішньочеревної ХТ та радіологічним РСІ у групі І**

Показник	Характеристика кореляційного зв'язку		
	$r_{xy}/\rho$	Щільність зв'язку за шкалою Чеддока	p
хірургічний РСІ - Загальна виживаність після внутрішньочеревної ХТ ( $\rho$ )	-0,515	Середня	< 0,001*

\* – зв'язок показників статистично значимий ( $p < 0,05$ )

Виявлена залежність загальної виживаності після внутрішньочеревної ХТ від радіологічного показнику РСІ представлена рівнянням парної лінійної регресії:

$$Y = 39,66 - 0,85 \times X,$$

де Y- загальна виживаність після внутрішньочеревної ХТ,

X - Радіологічний РСІ.

Так, при збільшенні радіологічного показнику РСІ на 10 слід очікувати зменшення загальної виживаності на 8,5 місяця (рис.4.14).

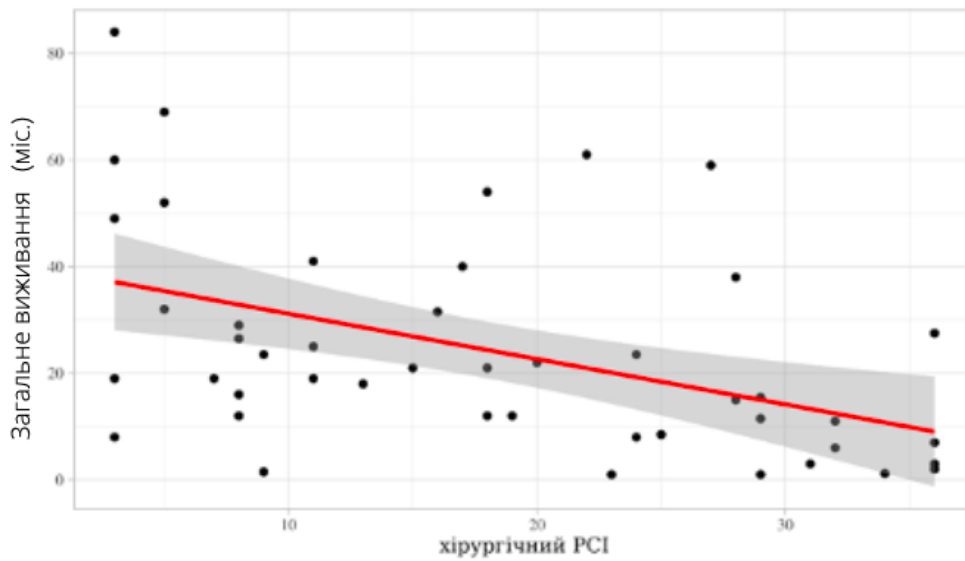


Рисунок 4.14. Графік регресійної функції, що характеризує залежність загальної виживаності після внутрішньочеревної ХТ від радіологічного показнику PCI.

Результати групи II представлені у табл. 4.24.

Таблиця 4.24

**Аналіз загальної виживаності після внутрішньочеревної ХТ та радіологічним PCI у групі II**

Показник	Характеристика кореляційного зв'язку		
	$r_{xy}/\rho$	Щільність зв'язку за шкалою Чеддока	p
хірургічний PCI - Загальна виживаність після внутрішньочеревної ХТ ( $r_{xy}$ )	-0,318	Помірна	0,405

Спостережувана залежність загальної виживаності після

внутрішньочеревної ХТ від радіологічним РСІ представлена рівнянням парної лінійної регресії:

$$Y = 29,232 - 0,418 \times X,$$

де Y - загальна виживаність після внутрішньочеревної ХТ,

X - радіологічний РСІ.

Так, при збільшенні показника радіологічний РСІ пацієнтки на 10 слід очікувати зменшення загальної виживаності на 4,2 місяця.

Був проведений аналіз загальної виживаності після внутрішньочеревної ХТ в залежності від кількості циклів післяопераційної ХТ. Результати групи I представлені у табл. 4.25.

Таблиця 4.25

**Аналіз загальної виживаності після внутрішньочеревної ХТ в залежності від показника кількості циклів післяопераційної ХТ у групі I**

Показник	Характеристика кореляційного зв'язку		
	$r_{xy}/\rho$	Щільність зв'язку за шкалою Чеддока	p
кількості циклів післяопераційної ХТ - Загальна виживаність після внутрішньочеревної ХТ ( $\rho$ )	0,342	Помірна	0,019*

\* – зв'язок показників статистично значимий ( $p < 0,05$ )

Спостережувана залежність загальної виживаності після внутрішньочеревної ХТ та показнику кількості циклів післяопераційної ХТ рівнянням парної лінійної регресії:

$$Y = 19,581 + 1,429 \times X,$$



де Y - Загальна виживаність після внутрішньочеревної ХТ,  
X - кількості циклів післяопераційної ХТ.

Так, при збільшенні кількості циклів післяопераційної ХТ на 1 слід очікувати збільшення загальної виживаності на 1,4 місяця.

Був проведений аналіз загальної виживаності після внутрішньочеревної ХТ в залежності від повторних циторедуктивних операцій. Результати групи II представлені у табл. 4.26.

Таблиця 4.26

**Аналіз загальної виживаності після внутрішньочеревної ХТ від повторних циторедуктивних операцій у групі I**

<b>Повторні циторедуктивні операції</b>	<b>Me</b>	<b>95% ДІ / Q1-Q3</b>	<b>P</b>
Так	40	24-54	0,017
Ні	17	8-27	

Було встановлено, що загальна виживаність після внутрішньочеревної ХТ у пацієток групи I, що не мали повторних циторедуктивних операцій складало 40 місяців та була достовірно довше у порівнянні з жінками, що їх мали (17 місяців,  $p = 0,017$ , критерій Краскела-Уолліса).

У пацієнтів групи II взаємозв'язку загальної виживаності після внутрішньочеревної ХТ та повторних циторедуктивних операцій встановлено не було ( $p=1$ , критерій Краскела-Уолліса).

Було проведено монофакторний аналіз потенційних чинників прогнозу у хворих на рецидив раку яєчника після циторедуктивних операцій та ПГВХ, результати якого представлені у таблиці 4.27

Доведено достовірний вплив на загальну виживаність такого контингенту хворих наступних факторів: наявність асцити ( $p=0,002$ ),

перитонеальний раковий індекс ( $p=0,027$ ) та ступінь повноти циторедукції ( $p=0,019$ ).

Таблиця 4.27

**Результати монофакторного аналізу чинників прогнозу у хворих на рецидив РЯ після проведення ЦРО та ІГВХ**

Показник	Загальна виживаність (Me $\pm$ SD, міс.)	95% ДІ	p
Асцит наявний	6,6 $\pm$ 7,2	1,0-12,1	0,002
Асцит відсутній	28,6 $\pm$ 19,9	22,0-35,1	
Рецидив хіміочутливий ( $>6$ міс.)	27,3 $\pm$ 20,9	19,4- 35,08	0,11
Рецидив хіміорезистентний ( $<6$ міс.)	17,3 $\pm$ 15,6	8,6-25,9	
Безрецидивний період до ЦРО + ІГВХ:			
0-6 міс.	18,2 $\pm$ 16,1	11,1-25,3	0,12
7-12 міс.	29,2 $\pm$ 22,4	15,0-43,5	0,08
$>12$ міс.	30,3 $\pm$ 22,6	16,6-43,9	0,89
Перитонеальний раковий індекс:			
0-10 балів	31,9 $\pm$ 25,0	18,0-45,8	0,027
11-20 балів	26,5 $\pm$ 11,8	19,6-33,2	
$>21$ балів	16,4 $\pm$ 18,9	7,1-25,8	
Ступінь повноти циторедукції:			
CC-0	29,9 $\pm$ 20,4	21,1-38,7	0,019
CC-1	26,8 $\pm$ 20,1	11,4-42,3	
CC-2-3	14,4 $\pm$ 16,8	5,1-23,7	
Лімфогенні метастази:			
наявні	17,9 $\pm$ 11,2	9,9-25,9	0,26
відсутні	26,1 $\pm$ 21,7	18,9-33,3	

Екстраперитонеальні метастази (лімфогенні, метастази в печінку)			
наявні	17,5 ± 10,7	10,7-24,3	0,18
відсутні	26,7 ± 22,1	19,1-34,3	

*Примітка:* статистична відмінність (p) розрахована за критерієм Фішера.

У табл. 4.28 представлені дані щодо статусу пацієток груп дослідження на момент останнього контролю (грудень 2020).

*Таблиця 4.28*

**Аналіз статусу на момент останнього контролю  
у пацієток групи I та групи II**

<b>Статус на момент останнього контролю</b>	<b>Група I, гіпертермічна ХТ (n=64)</b>	<b>Група II, нормотермічна ХТ (n=38)</b>
Живий	18 (28,1%)	6 (15,7%)
Помер	37 (57,8%)	29 (76,3%)
Цензурований (помер від хірургічних ускладнень)	8 (12,5%)	1 (2,6%)
Цензурований (випав із спостереження)	1 (1,6%)	2 (5,3%)

Згідно даних табл. 4.28, на момент останнього контролю (грудень 2020) серед хворих групи I 18 пацієток (28,1%) були живими, 37 жінок (57,8%) – померлі, 1 обстежена (1,6%) випала із спостереження. У групі II летальність становила 76,3%, 2 хворі (5,3%) випали із спостереження.

### **Висновки до розділу:**

Хворі з рецидивом РЯ після циторедуктивних хірургічних втручань та гіпертермічної внутрішньочеревної хіміотерапії мали показник медіани загальної виживаності - 19 місяців, а після нормотермічної ХТ - 16,4 міс.

Визначено вірогідно ( $p < 0,05$ ) більший показник загальної та безрецидивної виживаності у пацієток після ІГВХ та ЦРО у обсязі СС 0, у порівнянні з обстеженими після СС 1-3 через 2 роки спостереження.

При оцінці інформативності потенційних чинників прогнозу на вибір варіанту лікування встановлено вірогідний вплив індексу Карновського при поступленні; радіологічного показнику РСІ; кількості циклів післяопераційної ХТ; кількості курсів післяопераційної ХТ на виживаність без прогресування у пацієток після ЦРО та ІГВХ та віку на момент проведення внутрішньочеревної ХТ; радіологічного показнику РСІ; кількості етапів циторедукції у обстежених групи II.

За допомогою результатів монофакторного аналізу потенційних чинників прогнозу у хворих на рецидив раку яєчника після циторедуктивних операцій та ІГВХ було підтверджено вірогідний вплив на загальну виживаність такого контингенту хворих наявності асцити, значення перитонеального ракового індексу, ступеня повноти циторедукції.

Матеріали даного розділу опубліковані у двох статтях:

1 Ярема Р.Р., Фецич Т.Г., Володько Н.А., Огорчак М.А., Фецич М.Т., НІРЕС в комбінованому лікуванні інтраперитонеально дисемінованого раку: моноцентровий досвід проведення 215 операцій. Клінічна онкологія №1-2 (41-42) 2021

2 Ярема Р.Р., Фецич Т.Г., Володько Н.А., Огорчак М.А., Милян Ю.П., Фецич М.Т., Циторедуктивна хірургія та НІРЕС у комбінованому лікуванні при раку яєчника, Клінічна онкологія №4(28) 2017

## РОЗДІЛ 5

### ОСОБЛИВОСТІ ІНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ ПІД ДІЄЮ ХІМІОПЕРФУЗІЇ В РІЗНИХ ТЕМПЕРАТУРНИХ РЕЖИМАХ

Вплив ІГВХ на інтраперитонеальний гомеостаз пацієнтів з раком яєчника вивчений недостатньо. Серед клітинних компонентів, які в значній мірі формують загальний ландшафт інтраабдомінального гомеостазу слід виділити популяції мезотеліальних клітин та перитонеальних макрофагів. Біологічно активні продукти їх секреції, рецептори, що експресуються на їх поверхні, можуть сприяти або гальмувати імплантацію вільних ракових клітин з наступним формуванням імплантаційних комплексів, остаточним проявом яких є перитонеальний карциноматоз. Адже очеревина не є пасивним біологічним бар'єром, вона сформована мезотеліальними клітинами, розміщеними на базальній мембрані та підслизовому шарі сполучної тканини, що містить кровоносні та лімфатичні судини, а також нервові закінчення. Мезотелій - одношаровий плоский епітелій мезодермального походження, який залежно від локалізації має різну морфологічну структуру. У межах парієтальної очеревини мезотелій представлений плоскими клітинами (25-30 мкм) з подовженим ядром, невеликим вмістом цитоплазми та рідкими мікроворсинками. Вісцеральна очеревина вкрита кубічними мезотеліальними клітинами більшого розміру (12-15 мкм), що щільно прилягають одна до одної, з великим ядром. Низка кардинальних властивостей і функцій мезотелію забезпечують інтраперитонеальний гомеостаз, нагадаємо лише деякі з них :

1) Утворення захисного фізіологічного бар'єру на поверхні очеревини, а також, секреція протеогліканів та гіалуронату, що забезпечують вільне без прилипання внутрішньочеревне ковзання органів;

2) Секреція та всмоктування рідини та клітин з черевної порожнини в спосіб активного мікропіноцитозу , а також, шляхом прямого всмоктування через стомати;

3) Імунологічні властивості.

Мезотеліальним клітинам притаманні імуномодулюючі функції завдяки експресії цитокінів, таких як MCP-1 (CCL2) (Jonjic et al., 1992; Kato et al., 2004; Park et al., 2007), MIP-2 (Kato et al., 2004), CXCL1 (Park et al., 2007), IL-6 (Yao et al., 2004; Yamaji et al., 2008), TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  (Yao et al., 2004), IL- 8 (CXCL8) (Jonjic et al., 1992; Colmont et al., 2011), IL-10 (Yao et al., 2004) та IL-15 (Hausmann et al., 2000). Продукція цих молекул є наслідком реакції мезотелію на регуляцію репаративних процесів.

4) Мезотелій залучається в процеси репарації та регуляції пухлинного росту, продукуючи фактори росту; TGF- $\beta$ , тромбоцитарний фактор росту (ТФР), фактор росту фібробластів (ФРФ) , гепаринзв'язуючий фактор росту (ГЗФР) та фактор росту ендотелію судин (ФРЕС). Мезотеліальні клітини, формуючи більш фібробластоподібний фенотип , здатні включатися до процесів епітеліально-мезенхімально переходу, наприклад під впливом TGF- $\beta$  залучається в процеси репарації та пухлинного росту.

Не менш значущим компонентом інтраабдомінального гомеостазу слід вважати перитонеальні макрофаги (субмезотеліальні мононуклеари). Основною функцією перитонеальних макрофагів, як і інших тканиноасоційованих макрофагів є підтримка тканинного, зокрема перитонеального гомеостазу. Проте у хворих на рак яєчника напрям їх функціональної активності змінюється. Хоча перитонеальні макрофаги можуть проявляти цитотоксичність щодо ракових клітин, проте, їх диференціювання відбувається в умовах прогресування раку під впливом розчинних факторів пухлинного мікрооточення, що призводить до формування так званих асцит-асоційованих макрофагів (ААМ), близьких за своїм фенотипом до пухлинноасоційованих макрофагів (ПАМ). Для асцит-

асоційованих макрофагів характерне зниження природної цитотоксичності та, відтак, тумороцидного потенціалу, а також подальша секреція макрофагальних цитокінів, що можуть стимулювати прогресію та метастазування, зокрема ЧНП. Таким чином, асцит-асоційовані макрофаги виступають радше як фактор, що забезпечує підтримку імплантаційного метастазування, а не навпаки [6]. При раку яєчників макрофаги є домінуючою популяцією клітин в асциті, крім ракових клітин. ААМ в асциті раку яєчників є переважно М2-подібними та з експресією генів, що беруть участь у ангиогенезі та ремоделюванні позаклітинного матриксу (57). Сигнальні шляхи, що відповідають за імунну відповідь у цій субпопуляції макрофагів виявляються пригніченими. Отже, експресованими виявляються гени, що відповідають за підтримку пухлинного росту та імплантацію пухлинних комплексів.

Цитокіни та хемокіни, секретовані макрофагами забезпечують перехресну взаємодію між макрофагами та пухлинними клітинами, сприяють росту пухлини, прогресії, метастазуванню, формуванню хеморезистентності.

Питання про те, на які ланки мікрофізіологічного ланцюга в ході імплантаційного метастазування впливає НІРЕС та продукти секреції мезотелію та перитонеоцитів макрофагів (зокрема ЧНП та ТФР- $\beta$ ), залишається відкритим. Не ясно, чи діє НІРЕС безпосередньо на пухлинні клітини, чи її дія опосередкована впливом на цитокіновий регуляторний каскад. Не зрозуміло, які саме клітини формують основний пул цитокінів ЧНП та ТФР- $\beta$  і як впливає на рівень їх експресії гіпертермія.

З метою подальшого вивчення зазначених питань проведено порівняльне дослідження 1) вмісту цитокінів ЧНП і ТФР- $\beta$  в асциті, дренажному вмісті та плазмі хворих на РЯ, 2) їх експресії в супернатантах первинних культур РЯ в системі *in vitro*, 3) в супернатантах первинних добових культур, збагачених мезотелієм та перитонеальними макрофагами, 4) динаміки цих показників в умовах гіпертермії.

### **5.1. Дослідження цитокінів у біологічних зразках хворих на рецидивний рак яєчників.**

Визначення рівня цитокінів у біологічних зразках (плазма, асцит, дренажні післяопераційний секрет) проведено у 23 пацієнток, що лікувались у Львівському регіональному онкоцентрі з 2015 по 2019 р. Середній вік пацієнток – 54 роки, мінімальний – 45, максимальний – 62 роки. Радикальне оперативне лікування з наступною ад'ювантною хіміотерапією (паклітаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин 5AUC) проведено всім пацієнткам. У 15 хворих виникли ознаки рецидиву захворювання протягом періоду спостереження. Після дообстеження 12 хворим було запропоновано повторну циторедукцію з інтраопераційною НІРЕС, решта отримували протирецидивну хіміотерапію. Гістологічна будова 21 пухлини відповідала серозній низькодиференційованій (high grade) карциномі, двох – світлоклітинній карциномі.

З метою визначення впливу окремих клітинних популяцій на формування загального пулу цитокінів в інтраабдомінальному вмісті ми здійснили спроби отримати первинні добові культури периторіального мезотелію, перитоніальних макрофагів та пухлинних клітин. ААМф (ПМф) виділяли з асцитичної рідини або з перитонеальних змивів. Перитонеальні макрофаги отримували шляхом змивів, які виконували під час лапаротомії, використовуючи стерильний підігрітий фізіологічний розчин з гепарином. Мезотеліальні клітини отримували шляхом зішкрібів скальпелем візуально незміненої поверхні парієтальної очеревини. Лезо скальпеля разом із мезотелієм відразу переносили у віалу зі стерильним фізрозчином з гепарином.

Всі отримані дані проходили перевірку на нормальність розподілу шляхом аналізу показників асиметрії, ексцесу, аналізу боксплотів та результатів обрахунку критерію Шапіро-Уїлка (Табл 5.1 та 5.2). За результатами аналізу розподілу було прийняте рішення, що розподіл не



відповідає нормальному, тому було застосовано відповідні стандарти представлення центральної тенденції та критерії перевірки різниці між групами. Для представлення даних було використано медіану та квартилі у вигляді Me (25%; 75%), де Me – медіана, 25% - перший квартиль, 75 % - третій квартиль. Додатково вказувалися у таблицях мінімальні та максимальні значення у групі. Для порівняння між групами було застосовано Н-критерій Краскела-Уолліса, при достовірності різниці проводився апостеріорний (пост-хок) аналіз для попарного порівняння із застосуванням тесту Дана.

Всі статистичні обрахунки зроблено із застосуванням програмного забезпечення RStudio v 1.4.1106 на базі R v 4.1.0.

*Таблиця 5.1.*

**Перевірка на нормальність для ЧНП**

Групи	р	асиметрія	ексцес
дренаж	0,305	1,05	1,44
мезотелій	0,960	0,07	0,26
макрофаги з прогріванням	0,284	0,13	-1,28
макрофаги з прогріванням	0,004	0,80	-1,10
пухлина	0,050	1,69	3,42

Р – точне значення за результатами обрахунку критерію Шапіро-Уїлка.

Таблиця 5.2.

**Перевірка на нормальність для ТФР**

Групи	p	асиметрія	ексцес
дренаж	0,003	1,80	3,26
мезотелій	0,014	1,36	0,89
макрофаги з прогріванням	0,020	1,46	1,41
макрофаги з прогріванням	0,007	1,63	2,16
пухлина	0,043	1,71	2,74

P – точне значення за результатами обрахунку критерію Шапіро-Уіллка.

Дослідження концентрацій цитокінів в супернатантах клітинних культур продемонструвало достатньо низький рівень експресії ЧНП в культурі мезотеліальних клітини -  $0,02 \pm 0,01$  нг/мл (діапазон концентрацій від 0,002 до 0,04 нг/мл) (Табл 5.3). В культурах перитонеальних макрофагів експресія ЧНП виявилася на порядок вищою  $1,06 \pm 0,88$  нг/мл (діапазон концентрацій 0,01 до 2,5 нг/мл) і наближалася до концентрації цитокіну в культурах пухлинних клітин.

Таблиця 5.3.

**Концентрації ЧНП та ТФР- $\beta$  у супернатантах первинних культур мезотелію, перитонеальних/асцитасоційованих макрофагів.**

Цитокін	Концентрація цитокіну в супернатантах первинних клітинних культур, нг/мл		
	Мезотелій (n = 10)	Перитонеальні/асцитасоційовані макрофаги (n = 11)	Ракові клітини (n = 12)
ЧНП	$0,02 \pm 0,01$	$1,06 \pm 0,88$	$1,47 \pm 0,84$
ТФР- $\beta$	$1,96 \pm 1,81$	$1,98 \pm 0,79$	$2,82 \pm 1,51$

Примітка:  $p < 0,05$  (для ЧНП в культурі мезотелію та ракових клітин).

Таким чином, основний «внесок» у формування інтраабдомінального рівня ЧНП вносять ракові клітини і макрофаги. Водночас, рівні експресії ТФР- $\beta$  як макрофагами, так і мезотелієм майже не відрізнялися і були нижчими, ніж рівень експресії ТФР- $\beta$  в пухлинних клітинах.

Для порівняння цитокінного спектру первинного та рецидивного РЯ ми дослідили концентрації ЧНП та ТФР- $\beta$  в супернатантах первинних пухлинних культур (Табл 5.4). Встановлено, що концентрація ЧНП в супернатантах первинних культур рецидивних РЯ вірогідно вища –  $1,47 \pm 0,84$  нг/мл, ніж у групі супернатантів первинних РЯ, де середній рівень ЧНП становив  $0,57 \pm 0,09$  нг/мл.

Таблиця 5.4.

**Рівні ЧНП і ТФР- $\beta$  у супернатантах первинних клітинних культур первинного та рецидивного раку яєчника.**

Цитокін	Концентрація цитокіну в супернатантах первинних клітинних культур раку яєчників, нг/мл	
	Первинний рак яєчників ( $n = 9$ )	Рецидивний рак яєчників ( $n = 12$ )
ЧНП	$0,57 \pm 0,09$	$1,47 \pm 0,84$
ТФР- $\beta$	$4,18 \pm 0,81$	$2,82 \pm 1,51$

Примітка:  $p < 0,05$  (для ЧНП).

З метою дослідження впливу гіпертермічного режиму інтраперитонеальної хіміотерапії на прозапальні параметри інтраабдомінального гомеостазу ми провели визначення рівня цитокінів ЧНП та ТФР- $\beta$  у серозному вмісті, який отримано з дренажа у 12 пацієнтів через 20 год. після циторедукції та процедури НІРЕС і порівняли їх з концентраціями цитокінів в асциті (Табл. 5.5). Слід зазначити, що хоча всі хворі оперувалися з приводу рецидиву раку яєчника лише 7 з них мали помірну кількість асциту в черевній порожнині.

Таблиця 5.5.

**Рівні ЧНП і ТФР-β у біологічних зразках пацієнтів з рецидивним РЯ після виконання циторедукції та НІРЕС.**

Цитокін	Концентрація цитокіну в біологічних зразках хворих з рецидивним РЯ, нг/мл		
	Асцит (n = 7)	Дренажний вміст (n = 12)	Плазма (n = 12)
ЧНП	0,358 ± 0,09	0,02 ± 0,014	0,248 ± 0,041
ТФР-β	6,06 ± 0,81	0,82 ± 1,51	1, 82 ± 0,82

Примітка:  $p < 0,05$  (для ЧНП).

Рівень ЧНП в асцитичній рідині до операції становив 0, 358 нг/мл, що було співставимо із результатами середніх рівнів ЧНП отриманих в попередніх серіях досліджень. Рівень ЧНП в дренажному вмісті тих самих пацієнтів, отриманих через 17-20 год. після циторедукції з НІРЕС був вірогідно нижчим ніж рівень ЧНП в асциті і плазмі хворих і коливався від 0,005 до 0.028 нг/ мл і становив в середньому 0,02 нг/мл. Аналогічна тенденція до значного зниження спостерігалася для концентрації ТФР-β.

## **5.2 Вплив гіпертермії на перитонеальні макрофаги хворих з РЯ в системі *in vitro*.**

З метою дослідження впливу гіпертермії на рівень експресії ЧНП та ТФР-β в популяції перитонеальних/асцитасоційованих макрофагів частину культуральних планшетів із первинними макрофагальними культурами на 1 годину помістили в термостат при 40°C після чого продовжували інкубацію при 37°C до завершення доби. Другу частину планшетів інкубували лише при 37°C. Після завершення інкубації культуральний надосад було відібрано і заморожено до визначення рівня цитокінів. (Табл. 5.6)

Таблиця 5.6.

**Концентрації ЧНП та ТФР- $\beta$  у супернатантах первинних культур  
раку яєчника хворих, клінічно чутливих і резистентних до ХТ**

Цитокін	Концентрація цитокіну в супернатантах первинних клітинних культур перитонеальних/асцитасоційованих макрофагів, нг/мл	
	Інкубація тільки при 37оС (n = 12)	Години інкубація 40оС (n = 12)
ЧНП	1,063 $\pm$ 0,88	0,48 $\pm$ 0,61
ТФР- $\beta$	1,98 $\pm$ 0,79	1,60 $\pm$ 1,94

Примітка:  $p < 0,05$  (для ЧНП).

Обрахунок отриманих даних за критерієм Краскела-Уолліса дозволив представити їх наступним чином (табл 5.7):

Таблиця 5.7.

**Концентрація цитокіну ЧНП в біологічних рідинах та  
супернатантах первинних культур мезотелію, пухлинних клітин,  
асцитасоційованих макрофагів з та без гіпертермії.**

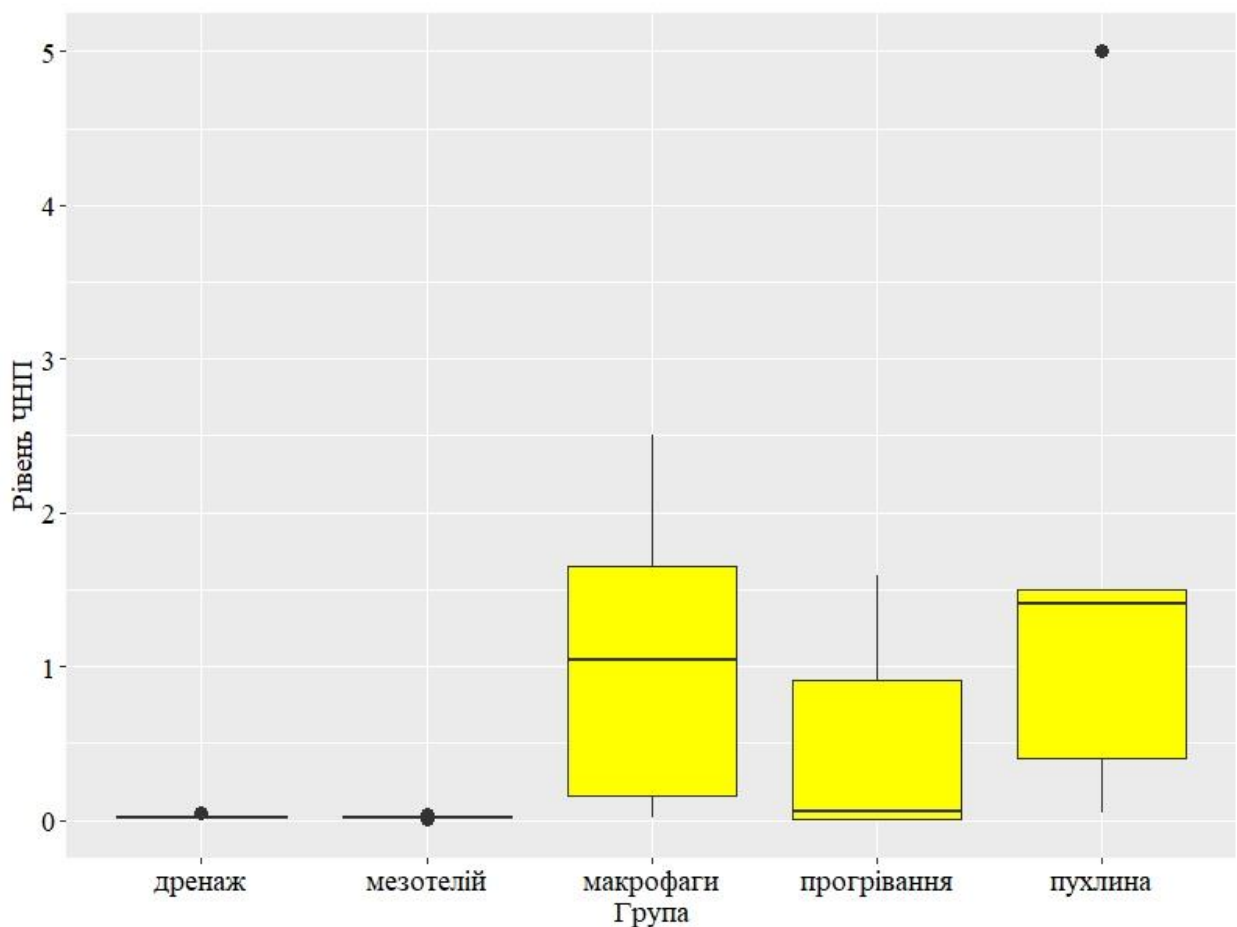
Група	Me (25%; 75%)	Min	Max	N
дренаж	0,02 (0,01; 0,03)	0,004	0,050	9
мезотелій	0,02 (0,02; 0,03)	0,002	0,041	10
макрофаги без прогрівання	1,04 (0,16; 1,65)*#	0,016	2,500	11
макрофаги з прогріванням	0,05 (0,01; 0,91)	0,005	1,590	12
пухлина	1,41 (0,40; 1,50)*#	0,042	5,000	6

Me - медіана, 25% - перший кватиль, 75 % - третій кватиль, Min – мінімальне значення у вибірці, Max – максимальне значення у вибірці, N – об'єм вибірки, \*

- достовірність різниці при порівнянні із групою «дренаж», # - достовірність різниці при порівнянні із групою «мезотелій».

Аналіз графіка чітко демонструє різницю концентрації ЧНП в супернатантах первинних культур асцитасоційованих макрофагів до і після прогрівання. (Рис 5.1)

Рис. 5.1 Концентрації ЧНП у супернатантах первинних культур мезотелію, перитонеальних/асцитасоційованих макрофагів



За результатами обрахунку критерію Краскела-Уолліса встановлено достовірність різниці між групами для показника ЧНП ( $p = 0,001$ ). При апостеріорному аналізі із застосуванням тесту Дана встановлено достовірність різниці у парах «макрофаги без прогрівання – дренаж» ( $p = 0,03$ ), «пухлина-дренаж» ( $p = 0,02$ ), «макрофаги-мезотелій» ( $p = 0,04$ ), та «пухлина-мезотелій» ( $p = 0,03$ ) (Табл 5.8)

Таблиця 5.8.

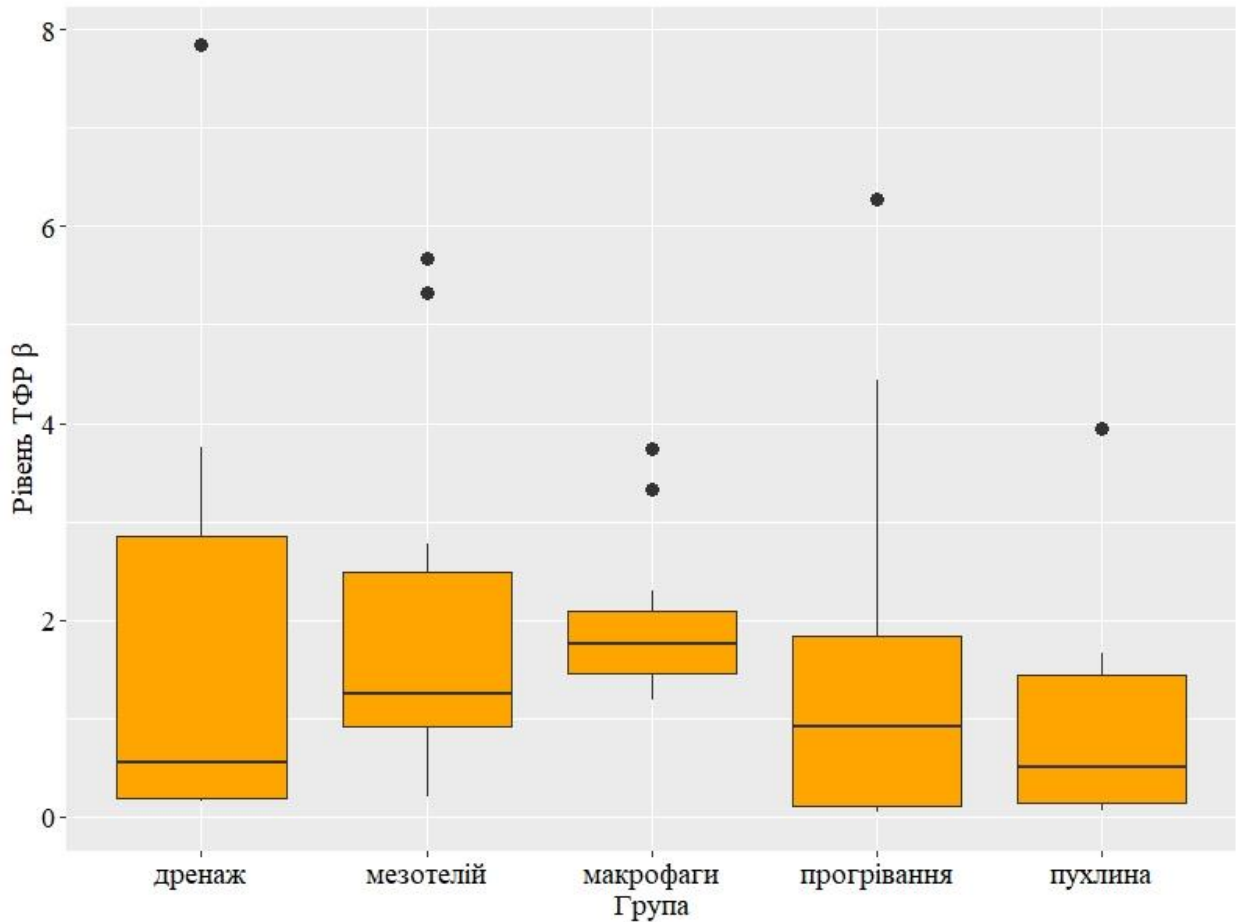
**Концентрація цитокіну ТФР- $\beta$  в біологічних рідинах та супернатантах первинних культур мезотелію, пухлинних клітин, асцитасоційованих макрофагів з та без гіпертермії.**

Група	Me (25%; 75%)	Min	Max	N
дренаж	0,55 (0,19; 2,84)	0,156	7,840	10
мезотелій	1,25 (0,92; 2,49)	0,199	5,680	12
макрофаги без прогрівання	1,76 (1,46; 2,09)	1,186	3,744	12
макрофаги з прогріванням	0,92 (0,11; 1,84)	0,038	6,282	12
пухлина	0,50 (0,13; 1,44)	0,052	3,952	6

Me - медіана, 25% - перший кватиль, 75 % - третій кватиль, Min – мінімальне значення у вибірці, Max – максимальне значення у вибірці, N – об'єм вибірки.

За результатами обрахунку критерію Краскела-Уолліса не виявлено достовірності різниці між групами для показника ТФР ( $p = 0,23$ ), тому попарне порівняння не проводилося.

Рис. 5.2 Концентрації ТФР- $\beta$  у супернатантах первинних культур мезотелію, перитонеальних/асцитасоційованих макрофагів



Аналіз виконаних досліджень засвідчив, що в супернатантах макрофагальних культур після годинного прогрівання вірогідно зниженою була концентрація ЧНП. Зниження було зафіксовано в 10 з 12 випадків. Середня концентрація ЧНП знизилася після прогрівання з 1,06 до 0,48 нг/мл.

Концентрація ТФР- $\beta$  макрофагальних культур у зразках також мала тенденцію до зниження проте спостерігалася рідше у 8 з 12 випадків і значення її після прогрівання коливалися у широких межах ( від 0,03 до 6,28 нг/мл) (Рис 5.1)

Джерелом TNF- $\alpha$  можуть бути як самі пухлинні клітини так і пухлиноасоційовані макрофаги, перитонеальні макрофаги та фібробласти,



гранулоцити та інші. Пухлина, нагромаджуючи в перитонеальній рідині продукти своєї паракринної активності, в тому числі зокрема TNF- $\alpha$ , інгібує тумороцидну активність перитонеальних макрофагів, а також індукує синтез ними цитокінів, які в свою чергу підтримують імплантаційне метастазування на пізніших стадіях пухлинного процесу. Даний феномен отримав назву «цитокінійної підтримки пухлинної прогресії перитонеальними макрофагами». Отримані нами результати свідчать про те, що НІРЕС розриває саме цей замкнений патофізіологічний ланцюг.

### **Висновки до розділу:**

Встановлено, що концентрація прозапального цитокіну ЧНП є достовірно вищою в супернатантах клітинних культур рецидивного раку яєчника порівняно з первинним.

Продемонстровано, що основний внесок у формування прозапального ландшафту інтраабдомінального гомеостазу, зумовленого рівнем ЧНП вносять ракові клітини і макрофаги.

Виявлено зниження концентрацій цитокінів ЧНП, TFR- $\beta$  у дренажному вмісті після НІРЕС у порівнянні з тими ж показниками в асцитичній рідині до операції, що можна пояснити не тільки видаленням пухлинних мас після циторедукції, але й зниженням рівнів експресії цитокінів клітинними компонентами внутрішньочеревного мікрооточення.

В системі *in vitro* продемонстровано зниження експресії ЧНП зрілими перитонеальними асцитасоційованими макрофагами хворих з рецидивним РЯ після гіпертермічної інкубації при 40°C протягом години.

## АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Перш ніж перейти до обговорення нагадаємо отримані в результаті дослідження висновки:

Не зважаючи на ймовірні відхилення у передопераційній оцінці розповсюдження перитонеальних метастазів від істинної картини, метод спіральної комп'ютерної томографії з контрастним підсиленням дозволяє адекватно проводити відбір хворих на хірургічне лікування рецидиву РЯ.

Хворі з рецидивом РЯ після циторедуктивних хірургічних втручань та гіпертермічної внутрішньочеревної хіміотерапії мали показник медіани загальної виживаності - 19 місяців, а після нормотермічної ХТ - 16,4 міс.

Визначено вірогідно ( $p < 0,05$ ) більший показник загальної та безрецидивної виживаності у пацієток після ІГВХ та ЦРО у обсязі СС 0, у порівнянні з обстеженими після СС 1-3 через 2 роки спостереження.

При оцінці інформативності потенційних чинників прогнозу на вибір варіанту лікування встановлено вірогідний вплив індексу Карновського при поступленні; радіологічного показнику РСІ; кількості циклів післяопераційної ХТ; кількості курсів післяопераційної ХТ на виживаність без прогресування у пацієток після ЦРО та ІГВХ та віку на момент проведення внутрішньочеревної ХТ; радіологічного показнику РСІ; кількості етапів циторедукції у обстежених групи ІІ.

За допомогою результатів монофакторного аналізу потенційних чинників прогнозу у хворих на рецидив раку яєчника після циторедуктивних операцій та ІГВХ було підтверджено вірогідний вплив на загальну виживаність такого контингенту хворих наявності асцити, значення перитонеального ракового індексу, ступеня повноти циторедукції.

Встановлено, що концентрація прозапального цитокіну ЧНП є достовірно вищою в супернатантах клітинних культур рецидивного раку яєчника порівняно з первинним.

Продемонстровано, що основний внесок у формування прозапального ландшафту інтраабдомінального гомеостазу, зумовленого рівнем ЧНП вносять ракові клітини і макрофаги.

Виявлено зниження концентрацій цитокінів ЧНП, ТФР- $\beta$  у дренажному вмісті після НІРЕС у порівнянні з тими ж показниками в асцитичній рідині до операції, що можна пояснити не тільки видаленням пухлинних мас після циторедукції, але й зниженням рівнів експресії цитокінів клітинними компонентами внутрішньочеревного мікрооточення.

В системі *in vitro* продемонстровано зниження експресії ЧНП зрілими перитонеальними асцитасоційованими макрофагами хворих з рецидивним РЯ після гіпертермічної інкубації при 40°C протягом години.

Згідно сформованого дизайну клінічного дослідження було проведено обстеження, лікування та спостереження протягом 5 років за 102 пацієнтками у віці від 38 до 76 років (середній вік  $55,09 \pm 1,07$  років) з рецидивом раку яєчника та інтраперитонеальним розповсюдженням пухлинного процесу.

Визначення індексу перитонеального карциноматозу та віддалених вогнищ метастатичного ураження принципово впливають на вибір тактики лікування хворих на рецидивний РЯ. Тому на першому етапі нашого дослідження для оцінки індексу перитонеального карциноматозу у пацієнток з рецидивним РЯ було проведено визначення діагностичної цінності спіральної комп'ютерної томографії з контрастним підсиленням ми провели ретроспективний аналіз медичної документації 81 хворої (середній вік складав  $54,8 \pm 2,1$  років). За даними Manganaro L. et al. (92), найпоширенішим рецидивом РЯ є карциноматоз, при якому відшаровані пухлинні клітини транспортуються по всій очеревині за допомогою її фізіологічної рідини та поширюються на парієтальну і вісцеральну її частини. Результати інтраопераційної ревізії нашої когорти за класифікацію карциноматозу очеревини (71) свідчили про наявність ураження очеревини в тазу у 73 обстежених жінок (90,1%), центральній ділянці живота – у 72 обстежених

(89,0%). З найменшою частотою (49,3%) було документовано ураження очеревини тонкого кишечника (за винятком проксимального відділу порожньої кишки).

Встановлено, що у обстежених жінок з рецидивом РЯ перитонеальний раковий індекс коливався в межах від 3 до 36 балів та його середнє значення складало  $19,3 \pm 1,2$  балів.

На даний час комп'ютерна томографія з контрастуванням є методом вибору для діагностики злоякісного ураження яєчників (92). Розміри перитонеальних імплантів, візуалізованих за допомогою КТ в нашій когорті, були вірно визначені у 72,8% випадків, занижені – у 24,7% та завищені – у 2,5%. Загальна чутливість КТ склала 62,0% (ДІ 56,1-67,9).

Була встановлена залежність чутливості КТ від розмірів імплантаційних метастазів: кількість правдиво-позитивних результатів достовірно ( $p < 0,0001$ ) зростала при збільшенні діаметру метастазів. Чутливість КТ була найменшою (25,9%) при розмірах пухлин менше 1,0 см, а найбільшою (87,9%) при розмірах понад 5 см. Результати, отримані в нашому дослідженні, відповідають даним у публікаціях інших авторів. Автори повідомляють, що чутливість КТ щодо виявлення імплантів розміром менше 1 см була достовірно нижчою (25%-50%), ніж загальна чутливість (85%-93%) (92, 47).

Специфічність КТ дорівнювала 99,0% (ДІ 98-100), що свідчить про високу здатність цього методу розрізнити імплант на очеревині від іншого патологічного процесу. Загальна точність КТ у нашій когорті складала 75,0% (ДІ 69,8-80,2). Результати проведення порівняльного аналізу перитонеальних ракових індексів свідчать про статистично достовірну різницю ( $p < 0,0001$ ) між середнім його значенням за результатами КТ ( $10,75 \pm 0,9$  балів) та показником інтраопераційної ревізії ( $19,3 \pm 1,2$  балів). Це свідчить про заниження перитонеального ракового індексу, обчисленого за даними КТ. Така тенденція зумовлена головним чином труднощами у виявленні дрібної перитонеальної дисемінації, яка, однак, при обмеженій площі ураження очеревини не

становила значних труднощів для проведення перитонектомії. Перитонеальний раковий індекс в жодному випадку не був завищений за результатами КТ. Тому даний метод променевої діагностики дає змогу адекватно оцінити нерезектабельність процесу та не створює хибних протипоказань при відборі пацієнток для циторедуктивних операційних втручань.

Отримані результати свідчать, що не зважаючи на ймовірні відхилення у передопераційній оцінці розповсюдження перитонеальних метастазів від істинної картини, метод спіральної комп'ютерної томографії з контрастним підсиленням дозволяє адекватно проводити відбір хворих на хірургічне лікування рецидиву РЯ та визначати можливість проведення циторедуктивних хірургічних втручань.

Більшість міжнародних рекомендацій не вважають хірургічний компонент стандартом лікування хворих з рецидивом РЯ і пропонують його лише спеціально вибраній категорії хворих.

Як відмічають Vommert M. et al. (16), пролонгація виживаності є головною метою хірургічного втручання при рецидиві РЯ. Проте, виявлені значні переваги первинної циторедукції при ІІІ та ІV стадіях раку яєчників спонукали дослідити роль вторинного хірургічного втручання при рецидиві захворювання після періоду клінічної ремісії. Результати досліджень Vergote I. et al. (43), Al Rawahi et al. (8), Bristow RE. et al. (19) свідчать, що вторинна циторедуктивна хірургія має переваги щодо виживаності таких пацієнток. Водночас в кожному конкретному випадку повний об'єм циторедукції має свою хірургічну доцільність та ризики ускладнень.

В нашій когорті пацієнткам групи I було проведено від 2-х до 13-ти етапів ЦРО (у середньому  $5,3 \pm 2,4$  етапи), жінкам групи II – від 1-го до 5-ти етапів (у середньому  $1,6 \pm 0,5$  етапи). Серед жінок підгрупи I А у 100,0% випадків (n=32) була проведена циторедукція в об'ємі СС0, у хворих підгрупи I Б ЦРО в об'ємі СС1 було виконано 13 обстеженим (40,6%), СС2 – 14

(43,8%), СС3 – 5 (15,6%). Найбільша частка хворих групи II (78,9%, n=30) отримали циторедукцію об'ємом СС2, та по 4 пацієнтки (10,5%) – СС0 та СС1.

Результати ROC-аналізу (площа під ROC-кривою складала  $0,969 \pm 0,018$  з 95% ДІ: 0,933 – 1,  $p < 0,001$ ) свідчили, що при кількості етапів циторедукції вище 3 у хворих на рецидив РЯ прогнозувалось проведення гіпертермічної внутрішньочеревної ХТ, а нижче – нормотермічної (чутливість методу – 100%, специфічність – 87,2%).

Було встановлено, що показник хірургічного РСІ у пацієнток групи I А коливався від 3,0 до 17,0 та його середній рівень складав 9,3 та був статистично значуще ( $p < 0,05$ ) нижче за рівень у групі I Б (20,8, ДІ 18,0-23,0) та у хворих групи II (30,2, ДІ 24,0-35,0).

За допомогою ROC-аналізу (площа під ROC-кривою складала  $0,785 \pm 0,066$  з 95% ДІ: 0,655-0,915,  $p < 0,001$ ) було встановлено, що при значенні показника хірургічного РСІ під час ЦРО у хворих на рецидив РЯ нижче 24 прогнозувалось проведення гіпертермічної внутрішньочеревної ХТ, а вище – нормотермічної (чутливість методу – 88,9%, специфічність – 63,8%).

Однак терапевтичне значення циторедуктивної хірургії при лікуванні рецидивного РЯ залишається дискусійним через технічну складність та ускладнення, пов'язані з хірургічним втручанням (137). Актуальним є пошук предиктивних факторів, що дозволять обґрунтувати доцільність даного підходу і зменшити кількість ускладнень при циторедуктивних втручаннях.

В нашій когорті середній час перебування пацієнток у стаціонарі, під час виконання циторедуктивних хірургічних втручань та процедури ІГВХ (група I), склав  $25,8 \pm 6,6$  доби (від 16 до 52 діб) та залежав від характеру хірургічного лікування та наявності ускладнень. Середній час перебування хворих групи II у стаціонарі дорівнював  $13,2 \pm 1,8$  діб (від 7 до 15 діб). Результати порівняльного аналізу частоти хірургічних ускладнень після проведення ЦРО свідчать про відсутність статистично значимих відмінностей у жінок досліджених груп (18,8%, n=12 в групі I та 10,5%, n=4 – в групі II,  $p = 0,328$ ).

Отримані показники були меншими за дані попередніх досліджень – 24% в когорті Suh D.H. et al. (138).

Серед ускладнень пов'язаних з процедурою ІГВХ у жінок групи I відзначено: тривалий парез кишківнику – у 3 (4,8%) хворих, тенденція до зростання системної температури тіла протягом ІГВХ (зростання на 3,0 °C від вихідного рівня) – у 3 (4,8%) хворих; виражений ентероколіт – у 1 (1,6%) хворої; гематологічна токсичність III ступеня – у 1 (1,6%) хворої. Після проведення циторедуктивного втручання та процедури ІГВХ у 100% хворих групи I були констатовані токсичні прояви, найчастішими з яких були гіпопротеїнемія (82,8%, n=53) та анемія (70,3%, n=45) різного ступеня.

Певні ускладнення достовірно скорочували тривалість виживаності без прогресування, а саме: 1) часткова кишкова непрохідність ( $p = 0,035$ ); 2) больовий синдром, що вимагає аналгезії ( $p = 0,006$ ); 3) некроз сечоводу ( $p = 0,028$ ). Та загальна виживаність після початку внутрішньочеревної ХТ у пацієток групи I, що не мали ускладнень основного захворювання було достовірно довше у порівнянні з жінками, що мали часткову кишкову непрохідність (9 місяців,  $p = 0,009$ ); больовий синдром, що вимагає аналгезії (2 місяці,  $p=0,034$ ).

Однак частота ускладнень в нашій когорті була значно меншою порівняно з результатами інших авторів. (90, 69). В когорті Lim M.C. et al. (90) після інтраопераційного внутрішньочеревного введення цисплатину 30 пацієнтам було документовано 107 випадків побічних явищ, із них I ступеня – 40, II ступеня – 46, та III ступеня – 21. Найбільш поширеними були гематологічні ускладнення (86,7%) та шлунково-кишкові порушення (76,7%).

Після проведення циторедуктивних хірургічних втручань та процедури ІГВХ 45 хворим (70,3%) групи I та всім пацієнткам (100%) групи 2 проводили системну хіміотерапію. Пацієнткам групи I (n=45) після ЦРО було проведено від 1 до 4 ліній (у середньому  $1,1 \pm 0,05$ ), від 1 до 4 курсів (у середньому  $1,2 \pm 0,1$ ) та від 1 до 20 циклів (у середньому  $7,7 \pm 1,6$ ) системної хіміотерапії, що

зумовлено формуванням платинорезистентності в ході лікування. Хворі на рецидив РЯ, яким було проведено ЦРО та гіпертермічну внутрішньочеревну ХТ у післяопераційному періоді найчастіше отримували паклітаксел комбінований з карбоплатином та цисплатин у поєднанні з циклофосфамідом. Хворим групи II (n=34) після ЦРО було проведено від 1 до 3 ліній (у середньому  $1,3 \pm 0,02$ ), від 1 до 6 курсів (у середньому  $1,9 \pm 0,08$ ) та від 1 до 8 циклів (у середньому  $3,0 \pm 0,9$ ) системної хіміотерапії. У післяопераційному періоді для пацієнток групи II використовували 3 схеми системної ХТ, залежно від платиновичувості: у 39,5% випадків топотекан (n=15), у 28,9% (n=11) – паклітаксел та у 21,1% (n=8) – паклітаксен + цисплатин.

Частота рецидиву РЯ після проведення ЦРО та внутрішньочеревної ХТ в групі I складала 73,4% (n=47), в групі II – 52,6% (n=20),  $p=0,244$ . У пацієнток групи I випадки рецидиву РЯ після проведення ЦРО та внутрішньочеревної гіпертермічної ХТ були представлені інтраперитонеальним рецидивом (60,9%, n=39), метастазами в заочеревинні л/вузли (20,3%, n=13), випітним плевритом (12,5%, n=8), метастазами у печінку (12,5%, n=8), метастазами в середостіння та надключичні л/вузли (4,7%, n=3), метастазами в інгвінальні л/вузли (1,6%, n=1). В групі II були документовані випадки лише інтраперитонеального рецидива (52,6%, n=20).

Аналіз віддалених результатів лікування хворих нашої когорти включав оцінку виживаності без прогресування РЯ та загальної виживаності у пацієнтів після ЦРО та внутрішньочеревної ХТ.

Показник середнього значення виживаності без прогресування у пацієнток груп порівняння статистично не відрізнявся та складав  $15,1 \pm 2,1$  міс. (Me 12,0 міс.) після циторедуктивних хірургічних втручань та гіпертермічної внутрішньочеревної хіміотерапії  $11,7 \pm 3,5$  міс. (Me 11,0 міс.) – після ЦРО та нормотермічної ХТ. У одному з перших досліджень щодо впливу НХТ на показники виживаності, проведеного Armstrong D.K. et al. (11), доповідають



про дещо більше значення медіани виживаності без прогресування – 23,8 місяців.

Переваги виживаності без прогресування та загальної виживаності у хворих з первинним РЯ та залишковими вогнищами після ЦРО менше 1 см при застосуванні ПГВХ (6) спонукали нас дослідити можливості та ефективність нормотермічної внутрішньочеревної хіміотерапії при рецидиві РЯ.

Було виявлено, що серед пацієток після гіпертермічної внутрішньочеревної ХТ відсутність прогресування ЕРЯ протягом 6 місяців спостереження було констатовано у 84,4%, в той час як у хворих після нормотермічної (група II) – у 60,5% ( $p<0,05$ ); протягом 12 місяців спостереження цей показник складав 68,8% в групі I та в групі II – 39,3% ( $p<0,05$ ), через 18 місяців – 51,4% та 28,9% ( $p<0,05$ ), відповідно, через 24 місяців – 42,6% та 18,4% ( $p<0,05$ ), відповідно. У когорті van Driel et al. (152) ймовірність виживаність без прогресування на 3 роки становила лише 17% у групі ЦО з НІРЕС (95% ДІ, 11-26), коли в нашому дослідженні цей показник дорівнював 40,6%.

Нами проведений аналіз впливу повноти циторедукції на виживаність без прогресування за ступенем циторедукції. У пацієток після гіпертермічної внутрішньочеревної ХТ відсутність прогресування рецидиву РЯ протягом 6 місяців спостереження після ЦРО у обсязі СС 0 було констатовано у 96,9%, в той час як у хворих після ЦРО у обсязі СС 1 – у 92,3%, у обсязі СС 2 – у 57,1% ( $p<0,05$ ), у обсязі СС 3 – всі пацієнти ( $n=5$ ) вже після 3 місяців мали рецидив ЕРЯ. Через 12 місяців спостереження цей показник у хворих після ЦРО у обсязі СС 0 складав 81,3%, у обсязі СС 1 – у 53,8 % ( $p<0,05$ ), у обсязі СС 2 – у 35,7% ( $p<0,05$ ). Через 18 місяців спостереження після ЦРО у обсязі СС 0 відсутність прогресування рецидиву РЯ було констатовано у 59,4%, в той час як у хворих після ЦРО у обсязі СС 1 – у 46,1%, у обсязі СС 2 – у 7,1% ( $p<0,05$ ). Через 24 місяців спостереження цей показник у хворих після ЦРО у обсязі СС

0 складав 40,6%, у обсязі СС 1 – у 30,7%, у обсязі СС 2 – всі пацієнти (n=14) вже після 2 років мали рецидив ЕРЯ. Слід відзначити, що всі обстежені пацієнтки після гіпертермічної внутрішньочеревної ХТ та ЦРО у обсязі СС 1 мали рецидив ЕРЯ після 35 місяців спостереження, при проведенні СС 0 34,4% (n=11) хворих не мали рецидиву впродовж всього періоду спостереження (максимально 7 років). Представлені результати підтверджують отримані раніш дані Petrillo M. et al. (115), щодо впливу циторедуктивної хірургії на подовження безрецидивного періоду та збільшення показника виживаності без прогресування до 32 міс.

Ми провели визначення взаємозв'язку показника виживаності без прогресування та віку пацієнтів досліджених груп на момент проведення внутрішньочеревної ХТ. У пацієток групи II при збільшенні віку пацієток на 10 років слід очікувати зменшення виживаності без прогресування на 7,02 місяця.

Звертає увагу отримані дані щодо аналізу залежності терміну виживаності без прогресування та радіологічним показником перитонеального ракового індексу. Серед хворих групи I при збільшенні радіологічного показника PCI на 10 слід очікувати зменшення виживаності без прогресування на 5,9 місяця, у групі II – на 2,6 місяця.

Був проведений аналіз виживаності без прогресування в залежності від платиночутливості. Встановлено, що виживаність без прогресування у пацієток групи I, що були платиночутливими складало 15 місяців та було статистично значуще довше у порівнянні з платинорезистентними хворими (11 місяців,  $p = 0,035$ , U-критерій Манна-Уїтні). У групі I при збільшенні показника кількості циклів післяопераційної ХТ на 1 слід очікувати збільшення виживаності без прогресування на 1,85 місяця та при збільшенні кількості її курсів –прогнозується збільшення даного показника на 1,2 місяця.

Показник середнього значення загальної виживаності після циторедуктивних хірургічних втручань та гіпертермічної внутрішньочеревної

хіміотерапії у хворих на рецидив РЯ у пацієток нашої когорти складав  $24,4 \pm 2,9$  міс. (Me 19,0 міс.) та був достовірно більшим, ніж у групі хворих після ЦРО та нормотермічної ХТ –  $16,2 \pm 2,5$  міс.,  $p < 0,05$  (Me 16,4 міс.). У одному з перших досліджень щодо впливу на показники виживаності первинного раку яєчника, проведеного Armstrong D.K. et al. (11), продемонстровано покращення результатів виживаності. Медіана загальної виживаності – 65,6 місяців. Водночас клінічних досліджень, щодо ефективності нормотермічної внутрішньочеревної хіміотерапії при рецидиві РЯ не проводилось. Виконана нами оцінка ефективності цього режиму при рецидивному РЯ є однією з перших. Більше публікацій щодо рецидивного РЯ присвячені НІРЕС. Зокрема, Iavazzo S. et al. (69), доповіли, що середній показник виживаності у жінок з рецидивом РЯ після циторедуктивної хірургії + НІРЕС + системної ХТ (n=36) досягав 26 місяців.

Результатами нашого дослідження було встановлено, що серед пацієток після гіпертермічної внутрішньочеревної ХТ (група I) протягом перших 6 місяців спостереження вижило 89,0% обстежених та 89,5% хворих після нормотермічної ПГВХ; протягом 12 місяців спостереження цей показник складав 81,3% в групі I та в групі II – 68,4% ( $p < 0,05$ ), через 18 місяців – 78,1% та 55,3% ( $p < 0,05$ ), відповідно, через 24 місяців – 70,3% та 10,5% ( $p < 0,05$ ), відповідно. Kim J. et al. (76) встановили, що у пацієнтів з епітеліальним раком яєчників, 8-річний показник загальної виживаності становив 84,21%.

У пацієток після гіпертермічної внутрішньочеревної ХТ відсоток загальної виживаності протягом 6 місяців спостереження після ЦРО у обсязі СС 0 складав 95,6%, в той час як у хворих після ЦРО у обсязі СС 1 – 80,9%, у обсязі СС 2 – 92,3%, у обсязі СС 3 – всі пацієнти (n=5) померли вже після 3 місяців спостереження. Через 12 місяців спостереження цей показник у хворих після ЦРО у обсязі СС 0 складав 95,6%, у обсязі СС 1 – 80,9% ( $p < 0,05$ ), у обсязі СС 2 – 45,3% ( $p < 0,05$ ). Через 18 місяців спостереження після ЦРО у обсязі СС 0 відсоток загальної виживаності серед обстежених складав 90,6%,

в той час, як серед хворих після ЦРО у обсязі СС 1 – 56,2%, у обсязі СС 2 – 37,5% ( $p < 0,05$ ). Через 24 місяців спостереження цей показник у хворих після ЦРО у обсязі СС 0 складав 67,2%, у обсязі СС 1 – 43,8%, у обсязі СС 2 – 28,1%.

Слід відзначити, що всі обстежені пацієнтки після гіпертермічної внутрішньочеревної ХТ та ЦРО у обсязі СС 1 померли через 58,5 місяців спостереження, при проведенні СС 2 – 61 міс., та СС 0 (34,4%,  $n=11$ ) залишались живими впродовж всього періоду спостереження (максимально 7 років).

Був проведений аналіз загальної виживаності після початку внутрішньочеревної ХТ в залежності від кількості етапів циторедукції. У групі I при збільшенні кількості етапів циторедукції на 1 слід прогнозується зменшення загальної виживаності на 2,12 місяця, у групі II – на 8,2 місяця.

Представлені результати підтверджують отримані раніше дані Bristow RE. et al. (19), Al Rawahi et al. (8) та Spiliotis et al (134), щодо значного впливу повноти циторедуктивної хірургії на збільшення показнику загальної виживаності після рецидиву.

Доведена залежність показника загальної виживаності після початку внутрішньочеревної ХТ від рівня радіологічного РСІ. У групі I при збільшенні радіологічного показнику РСІ на 10 прогнозується зменшення загальної виживаності на 8,5 місяця та у групі II – на 4,2 місяця.

Був проведений аналіз загальної виживаності після початку внутрішньочеревної ХТ в залежності від повторних циторедуктивних операцій. Встановлено, що загальна виживаність після початку внутрішньочеревної ХТ у пацієнок групи I, що не мали повторних циторедуктивних операцій складало 40 місяців та було достовірно довше у порівнянні з жінками, що їх мали (17 місяців,  $p = 0,017$ , критерій Краскела-Уолліса). У пацієнок групи II взаємозв'язку загальної виживаності після початку внутрішньочеревної ХТ та повторних циторедуктивних операцій встановлено не було ( $p=1$ , критерій Краскела-Уолліса).

Клітинні фактори, що впливають на виживаність хворих з СВЗРЯ після ЦРО та внутрішньочеревної хіміоперфузії активно дискутуються.

Нами за допомогою результатів монофакторного аналізу потенційних чинників прогнозу у хворих на рецидив раку яєчника після циторедуктивних операцій та ІГВХ також було підтверджено вірогідний вплив на загальну виживаність такого контингенту хворих наявності асцити ( $p=0,002$ ), значення перитонеального ракового індексу ( $p=0,027$ ) та ступіня повноти циторедукції ( $p=0,019$ ). За даними Spiliotis et al. (134), хворі з показником індексу карциноматозу очеревини  $<15$  також мали довшу виживаність. Автори зазначають, що застосування НІРЕС, стадія РЯ та ступень циторедукції мають значний вплив на показник виживаності у хворих з рецидивами раку яєчників.

Рівень секреції асцитичної рідини також регулюється факторами пухлиного мікрооточення. Ракові клітини при РЯ легко потрапляють з первинної пухлини в черевну порожнину, де створюють єдине мікросередовище, зване «злюжкісним асцитом» (107). За даними Nowak M. et al. (107) висока інфільтрація пухлини з М2-подібним фенотипом корелює з поганим прогнозом для пацієток та несприятливим показником загальної виживаності. Так, ми виявили залежність показників виживаності від наявності асцити. Встановлено, що виживаність без прогресування у пацієток групи І, що мали асцит складала 3 місяця та було вірогідно меншим у порівнянні з хворими без асцити (14 місяців,  $p < 0,001$ , U-критерій Манна-Уїтні). Загальна виживаність після початку внутрішньочеревної ХТ у пацієток групи І при наявності асцити складало 3 місяці та було вірогідно меншим у порівнянні з показником жінок без нього (23 місяці,  $p < 0,001$ , U-критерій Манна-Уїтні).

В еру імунної терапії відновлюється інтерес до потенційних імуномодулюючих ефектів гіпертермії (22, 23, 48, 36). Wu CC. et al. (162) відмічають, що рецидивний рак яєчників розвивається із сплячих стовбурових клітин раку, які вижили після хіміотерапії. В експерименті було доведено, що

гіпертермія не тільки зменшила ракові стовбуроподібні клітини, але також посилила хемотаксис макрофагів та дендритних клітин до пухлинних локусів. Аналіз секвенування РНК, проведений Horowitz M.P. et al. (68), показав, що НІРЕС призводить до зменшення ПМф М2. Нами встановлено, що змінюється їхня функціональна активність, зокрема ПМф знижують рівень експресії прозапальних цитокінів, що впливає на загальний ландшафт інтраперитонеального гомеостазу.

Таким чином, проведене дослідження дозволило вирішити актуальну проблему сучасної онкогінекології – удосконалити методи лікування хворих на рецидив раку яєчників.

На основі отриманих нами результатів та літературних даних можна зазначити, що ІГВХ найкраще імплементує свою ефективність в умовах мікроскопічного резидуального характеру імплантаційного процесу (при СС0 циторедукції)- при виконанні повної циторедукції 34,3% (n=11) хворих не мали рецидиву впродовж всього періоду спостереження. Натомість, за умови неможливості досягнення СС0 (у хворих з PCI >24) показана нормотермічна внутрішньочеревна хіміотерапія кількома циклами інтраперитонеальної хіміотерапії, клінічну ефективність якої доведено.

Отримані нами результати науково обґрунтували диференційований алгоритм для призначення гіпертермічної або нормотермічної внутрішньочеревної хіміотерапії у хворих на рецидив РЯ. Відповідно до актуальних рекомендацій традиційний алгоритм лікування рецидивного РЯ переважно ґрунтується на системній терапії, хоча для певної частини пацієток не виключена можливість вторинної циторедуктивної операції (Рис 6.1). Нами продемонстрована можливість і доцільність використання інтраперитонеальної хіміотерапії як в нормотермічному так і гіпертермічному режимі, залежно від індексу перитонеального процесу та повноти циторедукції. (Рис 6.2)

Рис.6.1 Традиційний алгоритм лікування рецидивного раку яєчника.

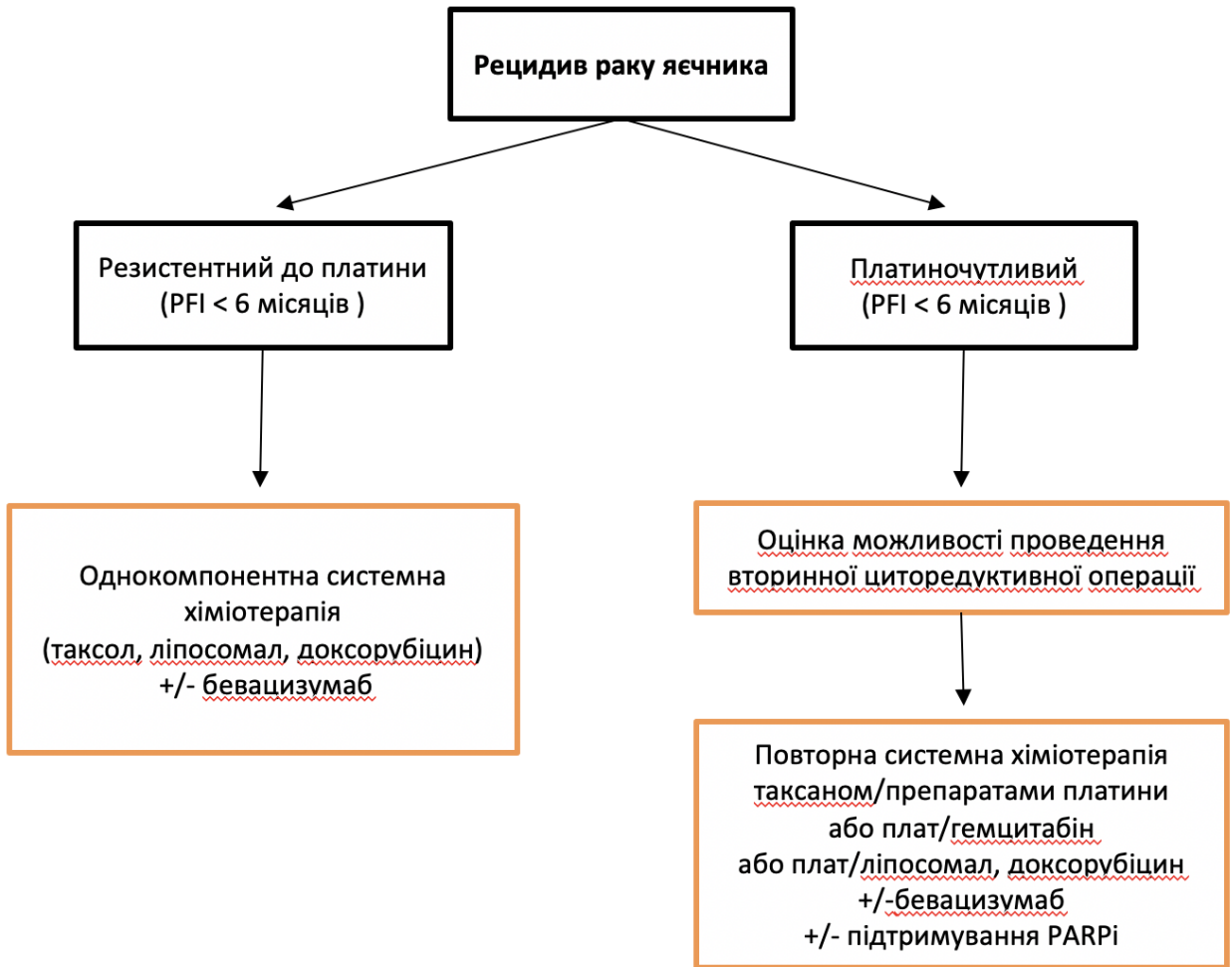
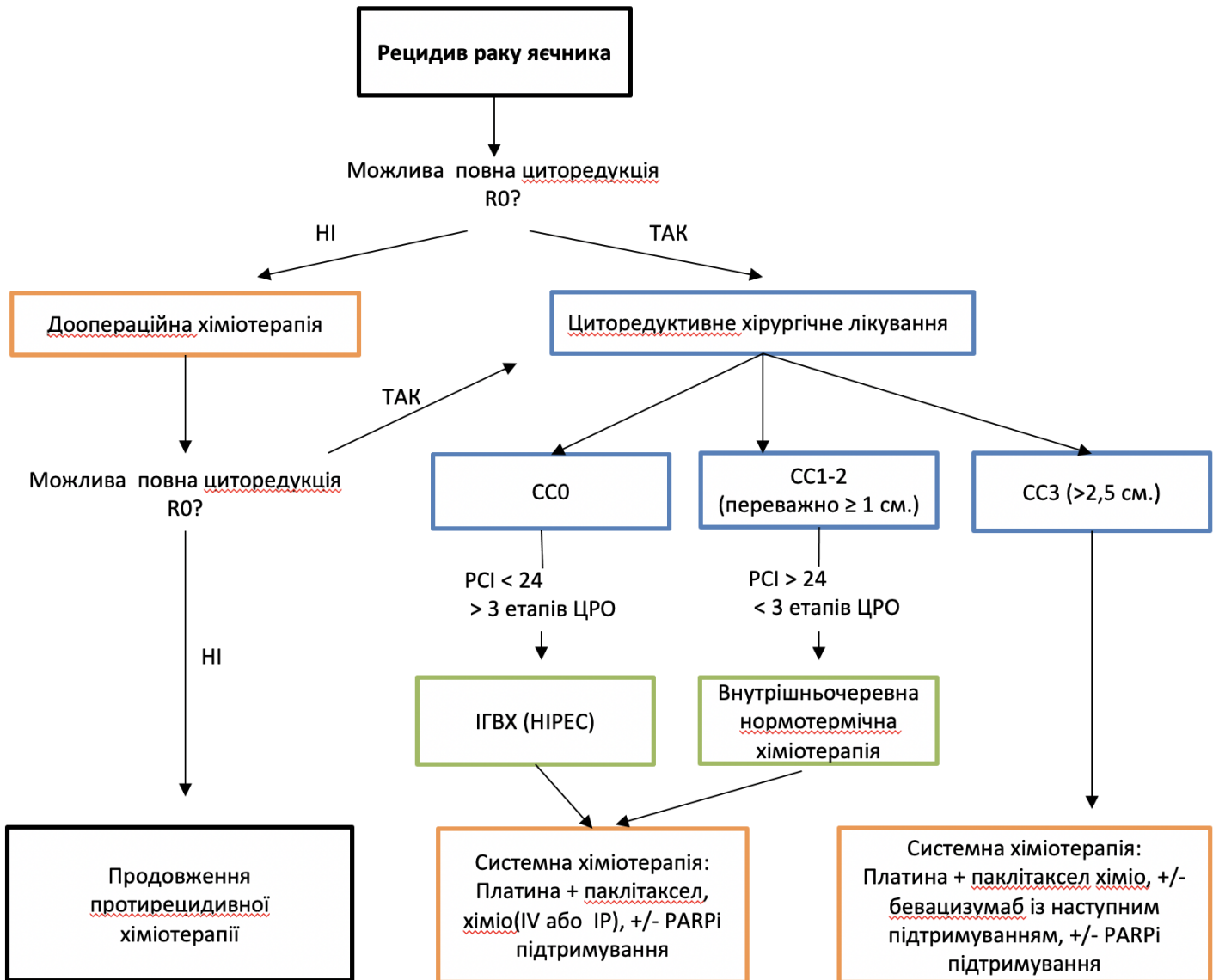


Рис. 6.2 Диференційований алгоритм лікування рецидивного раку яєчника.





## ВИСНОВКИ

1. КТ має високий діагностичний потенціал для визначення індексу карциноматозу очеревини (чутливість склала 62,0%, специфічність – 99,0%, точність – 75,0%), що надає їй ключове значення для вчасної діагностики рецидиву раку яєчника.
2. Хворі з рецидивом РЯ після циторедуктивних хірургічних втручань (з характеристикою резидуального процесу СС0, СС1, СС2) при застосуванні гіпертермічної внутрішньочеревної хіміотерапії мають показник медіани загальної виживаності - 19 міс, а пацієнти після циторедукції та нормотермічної внутрішньочеревної ХТ - 16,4 міс.
3. Ступінь повноти циторедукції є вірогідним прогностичним фактором виживаності пацієнтів з рецидивним раком яєчників.
4. У хворих з рецидивом РЯ після ЦРО та гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії виявлена кореляційна залежність виживаності без прогресування від: індексу Карновського при поступленні; радіологічного показнику РСІ; кількості циклів післяопераційної ХТ. Підтверджено вірогідний вплив на загальну виживаність наявності асцити, хірургічного РСІ, ступеня повноти циторедукції, індексу Карновського при поступленні; радіологічного показнику РСІ; кількості етапів циторедукції.  
У пацієток після ЦРО та нормотермічної внутрішньочеревної хіміотерапії виявлена кореляційна залежність виживаності без прогресування від: віку на момент проведення внутрішньочеревної ХТ; радіологічного показнику РСІ; кількості етапів циторедукції. Також встановлена кореляційна залежність загальної виживаності від радіологічного показнику РСІ та кількості етапів циторедукції.
5. Встановлено, що ІГВХ впливає на інтраперитонеальний гомеостаз (зокрема, знижує рівні експресії прозапальних цитокінів - ЧНП асцитасоційованими перитонеальними макрофагами).

6. При виборі виду внутрішньочеревної хіміотерапії слід враховувати показник хірургічного PCI, кількість виконаних етапів циторедукції та повноту циторедукції. Розроблено диференційований алгоритм комбінованого лікування рецидивного раку яєчника з використанням циторедуктивних втручань та внутрішньочеревної хіміотерапії в гіпертермічному та нормотермічному режимах.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

При плануванні лікування хворих з рецидивним РЯ з використанням циторедукції можуть розглядатись варіанти внутрішньочеревної хіміотерапії, а саме:

1. При значенні показника хірургічного перитонеального ракового індексу, визначеного під час циторедуктивного втручання у хворих на рецидив РЯ, нижче 24 рекомендовано проведення гіпертермічної внутрішньочеревної ХТ, а вище – нормотермічної.
2. При кількості етапів циторедукції вище 3 у хворих на рецидив РЯ рекомендовано проведення гіпертермічної внутрішньочеревної ХТ, а нижче – нормотермічної.
3. Рекомендовано визначати радіологічний показник перитонеального ракового індексу з метою прогнозування терміну виживаності без прогресування у хворих на рецидивний РЯ.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Володько Н.А. Метастазування злоякісних пухлин: роль факторів пухлинного мікрооточення. // Львів: Медицина світу. – 2002. - № 3. – с. 200.
2. Федоренко З. П., Гулак Л. О., Михайлович Ю. Й., Горох Э.Л. Бюлетень національного канцер-реєстру України. – 2021. – № 22.
3. Франк Г. А., Москвина Л. В., Андреева Ю. Ю. Новая классификация опухолей яичника. // Архив патологии. – 2015. - № 77(4). – с. 40-50.
4. Ярема Р. Интраперитонеальный метастатический каскад: недостатність факторів природної протипухлинної резистентності чи симфонія взаємодії на рівні пухлинної мікроекосистеми. // Онкологія. – 2016. - № 2. – с. 93-97.
5. Adhikary T., Wortmann A., Finkernagel F., Lieber S., Nist A., Stiewe T., Wagner U., Müller-Brüsselbach S., Reinartz S., Müller R. Interferon signaling in ascites-associated macrophages is linked to a favorable clinical outcome in a subgroup of ovarian carcinoma patients. // BMC Genom. – 2017. - № 18. – P. 243.
6. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. // Gynecol Oncol. – 2015. - № 139(1). – P. 10–16.
7. Ahmed N, Greening D, Samardzija C, et al. Unique proteome signature of post-chemotherapy ovarian cancer ascites-derived tumor cells. // Sci Rep. – 2016. - № 6. – P. 30061.
8. Al Rawahi T, Lopes AD, Bristow RE, Bryant A, Elattar A, Chattopadhyay S, Galaal K. Surgical cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer. // Cochrane Database Syst Rev. – 2013. - № 28. – P. 28.

9. Alyami M et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy: rationale, evidence, and potential indications. // *Lancet Oncol.* – 2019. - № 20. – P. 368-377.
10. Armbruster S, Coleman R, et al. Management and Treatment of Recurrent Epithelial Ovarian Cancer. // *Hematol Oncol Clin.* – 2018. - № 32. – P. 965-982.
11. Armstrong D.K., M.D., Brian Bundy, Ph.D., Lari Wenzel, Ph.D., Helen Q. Huang, M.S., Rebecca Baergen, M.D., Shashikant Lele, M.D., Larry J. Copeland, M.D., Joan L. Walker, M.D., and Robert A. Burger, M.D., for the Gynecologic Oncology Group. Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer // *N Engl J Med.* – 2006. – №354. – P.34-43.
12. Asaba J, Bandyopadhyay M, Kindy M, Dasgupta S. Estrogen receptor signal in regulation of B cell activation during diverse immune responses. // *Int J Biochem Cell Biol.* – 2015. - № 68. – P. 42–47.
13. Bear A.S., Kennedy L.C., Young J.K., Perna S.K., Mattos Almeida J.P., Lin A.Y., Eckels P.C., Drezek R.A., Foster A.E. Elimination of metastatic melanoma using gold nanoshell-enabled photothermal therapy and adoptive T cell transfer. // *PLoS ONE.* – 2013. - № 8. – P. e69073.
14. Bell K, Smith Sehdev A, Kurman R. Refined diagnostic criteria for implants associated with ovarian atypical proliferative serous tumors (borderline) and micropapillary serous carcinomas. // *The American Journal of Surgical Pathology.* – 2001. - № 25(4). – P. 419-432.
15. Bellora F., Castriconi R., Dondero A., Pessino A., Nencioni A., Liggieri G., Moretta L., Mantovani A., Moretta A., Bottino C. Tlr activation of tumor-associated macrophages from ovarian cancer patients triggers cytolytic activity of NK cells. // *Eur. J. Immunol.* – 2014. - № 44. – P. 1814–1822.
16. Bommert M, Harter P, Heitz F, Bois A. When should Surgery be used for Recurrent Ovarian Carcinoma? // *Clin Oncol.* – 2018. - № 30. – P. 493-497.

17. Boussios S, Sadauskaite A, Kanellos FS, Tsiouris AK, et al. Neoadjuvant, HIPEC and maintenance treatment in ovarian and peritoneal serous cancer: current status. // *Gynecol Pelvic Med.* – 2020. - № 3. – P. 9–19.
18. Bray F., M. Colombet, L. Mery, M. Piñeros, A. Znaor, R. Zanetti and J. Ferlay. *Cancer Incidence in Five Continents Volume XI.* // International Agency for Research on Cancer Scientific Publications. – 2021. – № 166.
19. Bristow RE, Peiretti M, Gerardi M, Zanagnolo V, Ueda S, Diaz-Montes T, et al. Secondary cytoreductive surgery including rectosigmoid colectomy for recurrent ovarian cancer: operative technique and clinical outcome. // *Gynecologic Oncology.* – 2009. - № 114(2). – P. 173-177.
20. Burger RA, Brady MF, Bookman MA. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. // *N Engl J Med.* – 2011. - № 365(26). – P. 2473-2483.
21. Cai D.L., Jin L.-P. Immune Cell Population in Ovarian Tumor Microenvironment. J. // *Cancer.* – 2017. - № 8. – P. 2915–2923.
22. Ceelen W., Demuytere J., High I. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a critical review. // *Cancers Basel.* - 2021. - № 13(13), 3114.- P. 105-121.
23. Chang M., Hou Z., Wang M., Li C., Lin J. Recent advances in hyperthermia therapy-based synergistic immunotherapy. // *Adv. Mater.* – 2021. - № 33. – P. e2004788.
24. Chang S, Ryu H, Chang K, Yoo S, Yoon J. Prognostic significance of the micropapillary pattern in patients with serous borderline ovarian tumors. // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* – 2008. - № 87(4). – P. 476-481.
25. Cheng H, Wang Z, Fu L, Xu T. Macrophage Polarization in the Development and Progression of Ovarian Cancers: An Overview. // *Front Oncol.* – 2019. - № 9. – P. 421-432.

26. Chi JY, Hsiao YW, Li CF, Lo YC, Lin ZY, Hong JY, et al. Targeting chemotherapy-induced PTX3 in tumor stroma to prevent the progression of drug-resistant cancers. // *Oncotarget*. – 2015. - № 6(27). – P. 23987–24001.
27. Chuang YT, Chang CL. Extending platinum-free interval in partially platinum-sensitive recurrent ovarian cancer by a non-platinum regimen: its possible clinical significance. // *Taiwan J Obstet Gynecol*. – 2012. - № 51(3). – P. 336–341.
28. Chudecka-Głaz. ROMA, an algorithm for ovarian cancer. // *AM Clin Chim Acta*. – 2015. - № 440. – P. 143-51.
29. Coleman R.L, et al. Secondary Surgical Cytoreduction for Recurrent Ovarian Cancer. // *N Engl J Med*. – 2020. - № 382. – 685-686.
30. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. // *Lancet Oncol*. – 2017. - № 18(6). – P. 779–91.
31. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. // *Lancet*. – 2017. - № 390(10106). – P. 1949-1961.
32. Cook GJR. PET and PET/CT imaging of skeletal metastases. // *Cancer Imaging*. – 2010. - № 10. – P. 153–160.
33. Corrado G, Salutati V, Palluzzi E, et al. Optimizing treatment in recurrent epithelial ovarian cancer. // *Expert Rev Anticancer Ther*. – 2017. - № 17. – 1147-1158.
34. Dao MD, Alwan LM, Gray HJ, et al. Recurrence patterns after extended treatment with bevacizumab for ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancers. // *Gynecol Oncol*. – 2013. – № 130. – P. 295-299.

35. Dedrick RL, Flessner MF. Pharmacokinetic problems in peritoneal drug administration: tissue penetration and surface exposure. // *J Natl Cancer Inst.* – 1997. - № 89(7). – P. 480–487.
36. Dellinger T., He T., Lee P., et al. Impact of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (hipec) on tumor microenvironment (tme) in ovarian cancer – a subanalysis from a phase i clinical trial. // *Int J Gynecol Cancer.* – 2020. - № 30(3). – P. 168-177.
37. Desai A, Xu J, Aysola K, et al. Epithelial ovarian cancer. // *World J Transl Med.* – 2014. - № 3. – P. 1-8.
38. Devouassoux-Shisheboran M, Genestie C. Pathobiology of ovarian carcinomas. // *Chin J Cancer.* – 2015. - № 34(1). – P. 50–55.
39. Dexeus S, Barrios P, Dexeus D. Cirugía ultra-radical en el cáncer de ovario en Vargas-Hernández VM. 1ª. ed. *Cáncer en la Mujer.* // Edit. Alfil México, - 2011. - № 11. – P. 19-26.
40. Diaz-Gil D, Fintelmann FJ, Molaei S, et al. Prediction of 5-year survival in advanced-stage ovarian cancer patients based on computed tomography peritoneal carcinomatosis index. // *Abdom Radiol.* – 2016. - № 41. – P. 2196–2202.
41. Doherty JA, Peres LC, Wang C, Way GP, Greene CS, Schildkraut JM. Challenges and opportunities in studying the epidemiology of ovarian cancer subtypes. // *Curr Epidemiol Rep.* – 2017. - № 4. – P. 211–220.
42. Du B, Shim JS. Targeting Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) to Overcome Drug Resistance in Cancer. // *Molecules.* – 2016. - № 21(7). – P. 89–97.
43. du Bois A, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, Greggi S, et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. // *J Clin Oncol.* – 2017. - № 35. – P. 32-45.

44. Dubeau L. The cell of origin of ovarian epithelial tumours. // *Lancet Oncol.* – 2008. – №9. – P.1191-7.
45. Erickson BK, Conner MG, Landen CN Jr. The role of the fallopian tube in the origin of ovarian cancer. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2013. - № 209(5). – P. 409–414.
46. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. // *Int J Cancer.* – 2015. - № 136. – P. 359–386.
47. Forstner R, Sala E, Kinkel K, Spencer JA. European society of urogenital radiology. ESUR guidelines: ovarian cancer staging and follow-up. // *Eur Radiol.* – 2010. - № 20. – P. 2773–2780.
48. Franko J., Brahmhatt R., Tee M., Raman S., Ferrel B., Gorvet M., Andres M. Cellular immunoprofile of peritoneal environment during a HIPEC procedure. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2020. - № 27. – P. 5005–5013.
49. Fularz M, Adamiak P, Czepczynski R, et al. Clinical value of FDG PET/CT in the diagnosis of suspected recurrent ovarian cancer: is there an impact of FDG PET/CT on patient management? // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2010. - № 37. – P. 1259–1269.
50. Gadducci A, Cosio S. Surveillance of patients after initial treatment of ovarian cancer. // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2009. – № 71. – P. 43–52
51. Galaal K, Naik R, Bristow RE, Patel A, Bryant A, Dickinson HO. Cytoreductive surgery plus chemotherapy versus chemotherapy alone for recurrent epithelial ovarian cancer. // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2010. – № 6. – p. CD007822.
52. Glajzer J, Grabowski J, Sehouli J, et al. Cancer Patients: What Are the Best Regimens and the Order They Should Be Given? // *Curr Treat Options Oncol.* – 2020. - № 21. – P. 49.



53. Gordon A, Lipton D, Woodruff JD. Dysgerminoma: a review of 158 cases from the Emil Novak Ovarian Tumor Registry. // *Obstet Gynecol.* – 1981. - № 58(4). – P. 497-504.
54. Grimmig T, Moll EM, Kloos K, Thumm R, Moench R, Callies S, et al. Upregulated Heat Shock Proteins After Hyperthermic Chemotherapy Point to Induced Cell Survival Mechanisms in Affected Tumor Cells From Peritoneal Carcinomatosis. // *Cancer Growth Metastasis.* – 2017. - № 10. – P. 1179064417730559.
55. Gu P, Pan LL, Wu SQ, et al. CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. // *Eur J Radiol.* – 2009. - № 71. – P. 164–174.
56. Gupta P, Chen C, Chaluvally-Raghavan P, Pradeep S. B Cells as an Immune-Regulatory Signature in Ovarian Cancer. // *Cancers (Basel).* – 2019. - № 11(7).
57. Gupta S, Nag S, Aggaewal S, et al. Maintenance therapy for recurrent epithelial ovarian cancer: current therapies and future perspectives. // *J Ovarian Res.* – 2019. - № 12(1). – P. 103.
58. Hameeduddin A, Sahdev A. Diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI in assessing response and recurrent disease in gynaecological malignancies. // *Cancer Imaging.* – 2015. - № 15. – P. 3.
59. Han EJ, Park HL, Lee YS, et al. Clinical usefulness of post-treatment FDG PET/CT in patients with ovarian malignancy. // *Ann Nucl Med.* – 2016. - № 30(9). – P. 600–607.
60. Hanbidge AE, Lynch D, Wilson SR. US of the peritoneum. // *RadioGraphics.* – 2003. - № 23. – P. 663–685.
61. Hart W, Norris H. Borderline and malignant mucinous tumors of the ovary. Histologic criteria and clinical behavior. // *Cancer.* – 1973. - № 31(5). – P. 1031-1045.
62. Harter P, du Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, et al.

- Surgery in recurrent ovarian cancer: The Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2006. - № 13. – P. 1702–1710.
63. Harter P, Hilpert F, Mahner S, et al. Systemic therapy in recurrent ovarian cancer: current treatment options and new drugs. // *Expert Rev Anticancer Ther.* – 2010. - № 10(1). – P. 81–88.
64. Hatakeyama H, Wu SY, Lyons YA, Pradeep S, Wang W, Huang Q, et al. Role of CTGF in Sensitivity to Hyperthermia in Ovarian and Uterine Cancers. // *Cell Rep.* – 2016. - № 17(6). – P. 1621–31.
65. Helm CW. Current status and future directions of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of ovarian cancer. // *Surg Oncol Clin N Am.* – 2012. - № 21(40). – P. 645-663.
66. Helm CW. Ports and complications for intraperitoneal chemotherapy delivery. // *BJOG.* – 2012. - № 119. – P. 150-159.
67. Hogen L, Vicus D, Ferguson SE, et al. Patterns of recurrence and impact on survival in patients with clear cell ovarian carcinoma. // *Int J Gynecol Cancer.* – 2019. - № 29(7). – P. 1164-1169.
68. Horowitz M.P., Zahraa A., Tyler A., et al. Single-cell analysis of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy treated tumors reveals distinct cellular and molecular responses. // *BioRxiv.* – 2020. - № 10 (05). – P. 326-338.
69. Iavazzo C, Spiliotis J. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for ovarian cancer: a “useless intraoperative fever” or the next hot voice in the surgical management of the “silent killer”? // *Arch Gynecol Obstet.* – 2018. - № 298. – P. 673-674.
70. International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomized trial. // *Lancet.* – 2002. - № 360(9332). – P. 505-515.

71. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. // *Cancer Treat Res.* – 1996. - № 82. – P. 359-74.
72. Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, Ledermann JA. Ovarian cancer. // *Lancet.* – 2014. - № 384. – P. 1376–1388.
73. Kajihara H, Yamada Y, Shigetomi H, Higashiura Y, Kobayashi H. The Dichotomy in the histogenesis of endometriosis-associated ovarian cancer. // *International Journal of Gynecological Pathology.* – 2012. - № 31(4). – P. 304-312.
74. Kawamoto S, Urban BA, Fishman EK. CT of epithelial ovarian tumors. // *Radio Graphics.* – 1999. - № 19. – P. 85–102.
75. Kim CK, Park BK, Choi JY, Kim BG, Han H. Detection of recurrent ovarian cancer at MRI: comparison with integrated PET/CT. // *J Comput Assist Tomogr.* – 2007. - № 6. – P. 868–875.
76. Kim JH, Lee JM, Ryu KS, et al. Consolidation hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using paclitaxel in patients with epithelial ovarian cancer. // *J Surg Oncol.* – 2010. - № 101. – P. 149-155.
77. Kim TH, Kim J, Kang YK, et al. Identification of metabolic biomarkers using serial  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT for prediction of recurrence in advanced epithelial ovarian cancer. // *Transl Oncol.* – 2017. - № 10. – P. 297–303.
78. Kimio U. Treatment for recurrent ovarian cancer—at first relapse. // *J Oncol.* – 2009. - № 210. – P. 497-499.
79. Kinkel K, Hricak H, Lu Y, Tsuda K, Filly RA. US characterization of ovarian masses: a meta-analysis. // *Radiology.* – 2000. – № 217. – P. 803-811.
80. Kurman R.J., Carcangiu M, Herrington C. WHO Classification of tumours of female reproductive organs . // Lyon: IARC Press. – 2014.
81. Kurman R.J., Ellenson L, Ronnett B. Blaustein’s pathology of the female genital tract New York. // Springer. – 2011.

82. Kurman R.J., Shih I.M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. // *Am J Surg Pathol.* – 2010. – №34(3). – p. 433-443.
83. Kurtz AB, Tsimikas JV, Tempany CM, et al. Diagnosis and staging of ovarian cancer: comparative values of Doppler and conventional US, CT, and MR imaging correlated with surgery and histopathologic analysis—report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. // *Radiology.* – 1999. – № 212. – P. 19-27.
84. Kyrgiou M, Salanti G, Pavlidis N et al. Survival benefits with diverse chemotherapy regimens for ovarian cancer: meta-analysis of multiple treatments. // *J Natl Cancer Inst.* – 2006. - № 98. – P. 1655–1663.
85. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. // *Lancet Oncol.* – 2014. - № 15(8). – P. 852–861.
86. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. // *N Engl J Med.* – 2012. - № 366(15). – P. 1382-1392.
87. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy an updated analysis from a randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. // *Lancet Oncol.* – 2016. - № 17(11). – P. 1579-1589.
88. Lengyel E. Ovarian cancer development and metastasis. // *Am J Pathol.* – 2010. - № 177(3). – P. 1053-1064.
89. Lheureux S, Braunstein M, Oza A. Epithelial ovarian cancer: evolution of management in era of precision medicine. // *CA Cancer J Clin.* – 2019. - № 69. – P. 280–304.

- 90.Lim MC, Kang S, Choi J, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after extensive cytoreductive surgery in patients with primary advanced epithelial ovarian cancer: interim analysis of a phase II study. // *Ann Surg Oncol.* – 2009. - № 16. – P. 993-1000.
- 91.Limei Z, Yong C, Yan X, et al. Accuracy of positron emission tomography/computed tomography in the diagnosis and restaging for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. // *Int J Gynecol Cancer.* – 2013. - № 23. – P. 598–607.
- 92.Manganaro L, Gigli S, Antonelli A, Saldari M, Tomao F, Marchetti C, Anastasi E, Laghi A. Imaging strategy in recurrent ovarian cancer: a practical review. // *Abdom Radiol (NY).* – 2019. - № 44 (3). – P. 1091-1102.
- 93.Markman M. Intraperitoneal antineoplastic drug delivery: rationale and results. // *Lancet Oncol.* – 2003. - № 4(5). – P. 277–283.
- 94.Matulonis U. A. Management of newly diagnosed or recurrent ovarian cancer. // *Clinical Advances in Hematology and Oncology.* – 2018. - № 16. – P. 6.
- 95.McKenney J, Balzer B, Longacre T. Patterns of stromal invasion in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): a reevaluation of the concept of stromal microinvasion. // *The American Journal of Surgical Pathology.* – 2006. - № 30(10). – P. 1209-1221.
96. Menon U, Karpinskyj C, Gentry-Maharaj A. Ovarian cancer prevention and screening. // *Obstet Gynecol.* – 2018. - № 131. – P. 909–27.
- 97.Michielsen K, Dresen R, Vanslebrouck R, et al. Diagnostic value of whole-body diffusion-weighted MRI compared to computed tomography for pre-operative assessment of patients suspected for ovarian cancer. // *Eur J Cancer.* – 2017. - № 83. – P. 88–98.
- 98.Minnaar C.A., Kotzen J.A., Ayeni O.A., Vangu M.D., Baeyens A. Potentiation of the abscopal effect by modulated electro-hyperthermia in

- locally advanced cervical cancer patients. // *Front. Oncol.* – 2020. - № 10. – P. 376-385.
99. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. // *N Engl J Med.* – 2016. - № 375(22). – P. 2154-2164.
100. Mitchell DG, Javitt MC, Glanc P, et al. American college of radiology. ACR appropriateness criteria staging and follow-up of ovarian cancer. // *J Am Coll Radiol.* – 2013. - № 10. – P. 822–827.
101. Mitchem JB, Brennan DJ, Knolhoff BL, Belt BA, Zhu Y, Sanford DE et al. Targeting tumor-infiltrating macrophages decreases tumor-initiating cells, relieves immunosuppression, and improves chemotherapeutic responses. // *Cancer Res.* – 2013. - № 3 (73). – P. 1128-41.
102. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. // *J Clin Oncol.* – 2010. - № 28(19). – P. 3107–3114.
103. Monk BJ, Poveda A, Vergote I. Impact of trebananib plus weekly paclitaxel on overall survival (OS) in patients (patients) with recurrent ovarian cancer and ascites: results from the phase III TRINOVA-1 study. // *Abstract.* – 2016. - № 5503. – P. 152-156.
104. Musella A, Marchetti C, I Palaia, Perniola G, Giorgini M, Lecce F, et al. Secondary cytoreduction in platinum-resistant recurrent ovarian cancer: a single-institution experience. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2015. - № 22. – P. 4211–4216.
105. Neff RT, Senter L, Salani R. BRCA mutation in ovarian cancer: testing, implications and treatment considerations. // *Ther Adv Med Oncol.* – 2017. - № 9(8). – P. 519–531.
106. Nogales F, Preda O, Nicolae A. Yolk sac tumours revisited. A review of their many faces and names. // *Histopathology.* – 2011. - № 60(7). – P. 1023-1033.

107. Nowak M, Klink M. The Role of Tumor-Associated Macrophages in the Progression and Chemoresistance of Ovarian Cancer. // *Cells*. – 2020. - № 9(5). – P. 129-139.
108. Oksefjell H, Sandstad B, Trope C. The role of secondary cytoreduction in the management of the first relapse in epithelial ovarian cancer. // *Ann. Oncol.* – 2009. - № 20. – P. 286–293.
109. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of phase 3 randomized trial. // *Lancet Oncol.* – 2015. - № 16(8). – P. 928–936.
110. Pannu HK, Bristow RE, Montz FJ, Fishman EK. Multidetector CT of peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. // *RadioGraphics*. – 2003. - № 23. – P. 687–701.
111. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. // *Lancet*. – 2003. - № 361(9375). – P. 2099–2106.
112. Pearce C, Templeman C, Rossing M et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case—control studies. // *The Lancet Oncology*. – 2012. - № 13(4). – P. 385-394.
113. Pelz JO, Vetterlein M, Grimmig T, Kerscher AG, Moll E, Lazariotou M, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis: role of heat shock proteins and dissecting effects of hyperthermia. // *Ann Surg Oncol*. – 2013. - № 20(4). – P. 1105–1113.
114. Penninkilampi R, Eslick GD. Perineal talc use and ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. // *Epidemiology*. – 2018. -№ 29. – P. 41–49.
115. Petrillo M, Anchora LP, Tortorella L, F Fanfani, V. Gallotta, M.

- Pacciani, et al., Secondary cytoreductive surgery in patients with isolated platinum-resistant recurrent ovarian cancer: a retrospective analysis. // *Gynecol. Oncol.* – 2014. - № 134. – P. 257–261.
116. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. // *J Clin Oncol.* – 2006. - № 24 (29). – P. 4699–4707.
117. Pignata S, Cannella L, Leopardo D, Bruni GS, Facchini G, Pisano C. Follow-up with CA125 after primary therapy of advanced ovarian cancer: in favor of continuing to prescribe CA125 during follow-up. // *Ann Oncol.* – 2011. - № 22. – P. 40–44.
118. Pignata S, Cecere S, Bois A, et al. Treatment of recurrent Ovarian Cancer. // *Ann Oncol.* – 2017. - № 28. – P. 51-56.
119. Plotti P, Scaletta G, Aloisi A, Luvero D et al. Quality of life in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: chemotherapy versus surgery plus chemotherapy. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2015. - № 22. – P. 2387–2394.
120. Poveda A, Marth C. Platinum or nonplatinum in recurrent ovarian cancer: that is the question. // *Future Oncol.* – 2017. - № 13. – P. 11-16.
121. Poveda AM, Selle F, Hilpert F. Bevacizumab combined with weekly paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin, or topotecan in platinum-resistant recurrent ovarian cancer: analysis by chemotherapy cohort of the randomized phase III AURELIA trial. // *J Clin Oncol.* – 2015. - № 33 (32). – P. 3836–3838.
122. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. // *J Clin Oncol.* – 2014. - № 32 (13). – P. 1302–1308.
123. Reinartz S., Schumann T., Finkernagel F., Wortmann A., Jansen J.M., Meissner W., Krause M., Schwörer A.-M., Wagner U., Müller-Brüsselbach



- S., et al. Mixed-polarization phenotype of ascites-associated macrophages in human ovarian carcinoma: Correlation of CD163 expression, cytokine levels and early relapse. // *Int. J. Cancer.* – 2013. - № 134. – P. 32–42.
124. Ricke J, Sehouli J, Hach C, et al. Prospective evaluation of contrast-enhanced MRI in the depiction of peritoneal spread in primary or recurrent ovarian cancer. // *Eur Radiol.* – 2003. - № 13. – P. 943–949.
125. Sala E, Rockall AG, Freeman SJ, et al. The Added Role of MR Imaging in Treatment Stratification of Patients with Gynecologic Malignancies: what the Radiologist Needs to Know. // *Radiology.* – 2013. - № 266. – P. 717–740.
126. Satoh Y, Ichikawa T, Motosugi U, et al. Diagnosis of peritoneal dissemination: comparison of 18F-FDG PET/CT, diffusion-weighted MRI, and contrast-enhanced MDC. // *AJR.* – 2011. - № 196. – P. 447–453.
127. Schwenzer NF, Schmidt H, Gatidis S, et al. Measurement of apparent diffusion coefficient with simultaneous MR/positron emission tomography in patients with peritoneal carcinomatosis: comparison with 18F-FDG-PET. // *J Magn Reson Imaging.* – 2014. - № 40. – P. 1121–1128.
128. Seclì L., Fusella F., Avalle L., Brancaccio M. The dark side of the outside: How extracellular heat shock proteins promote cancer. *Cell. Mol. // Life Sci.* – 2021. - № 78. – P. 4069–4083.
129. SEER. Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer, <https://seer.cancer.gov/statfacts/>
130. Shappell H, Riopel M, Smith Sehdev A, Ronnett B, Kurman R. Diagnostic criteria and behavior of ovarian seromucinous (endocervical-type mucinous and mixed cell-type) tumors. // *The American Journal of Surgical Pathology.* – 2002. - № 26 (12). – P. 1529-1541.
131. Siegel RL, Miller KD, Jemal A, Cancer statistics, 2016. // *CA Cancer J. Clin.* – 2016. - № 66. – P. 7–30.
132. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. // *CA Cancer J Clin.* – 2015. - № 65. – P. 5–29.

133. Singh J, Thota N, Singh S, et al. Screening of over 1000 Indian patients with breast and/or ovarian cancer with a multi-gene panel: prevalence of BRCA1/2 and non-BRCA mutations. // *Breast Cancer Res Treat.* – 2018. - № 170 (1). – P. 189–96.
134. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, Kalantzi N, Grivas A, Efstathiou E, Giassas S. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. // *Ann Surg Oncol.* – 2015. - № 22 (5). – P. 1570–1575.
135. Stockler MR, Hilpert F, Friedlander M. Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer. // *J Clin Oncol.* – 2014. - № 32 (13). – P. 1309–1316.
136. Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. // *Int J Gynecol Cancer.* – 2011. - № 21(4). – P. 750–5.
137. Suh D, Kim H, Chang S, et al. Surgical management of recurrent ovarian cancer. // *Gynecol Oncol.* – 2016. - № 142. – P. 357-367.
138. Suh D. Surgical management of recurrent ovarian cancer. // *Gynecol Oncol.* – 2016. - № 10. – P. 537.
139. Suppiah S, Chang WL, Hassan HA, et al. Systematic review on the accuracy of positron emission tomography/computed tomography and positron emission tomography/magnetic resonance imaging in the management of ovarian cancer: is functional information really needed? // *World J Nucl Med.* – 2017. - № 16. – P. 176–185.
140. Swisher EM, Lin KK, Oza AM, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. // *Lancet Oncol.* – 2017. - № 18(1). – P. 75-87.

141. Takaishi K, Komohara Y, Tashiro H, Ohtake H, Nakagawa T, Katabuchi H, Takeya M. Involvement of M2-polarized macrophages in the ascites from advanced epithelial ovarian carcinoma in tumor progression via Stat3 activation. // *Cancer Sci.* – 2010. - № 101(10). – P. 2128-2136.
142. Tempfer CB, Giger-Pabst U, Seebacher V, Petersen M, Dogan A, Rezniczek GA. A phase I, single-arm, open-label, dose-escalation study of intraperitoneal cisplatin and doxorubicin in patients with recurrent ovarian cancer and peritoneal carcinomatosis. // *Gynecol Oncol.* – 2018. - № 8258(18). – P. 30851-30855.
143. Tempfer CB, Winnekendonk G, Solass W et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in women with recurrent ovarian cancer: a phase 2 study. // *Gynecol Oncol.* – 2015. - № 137(2). – P. 223–228.
144. Testa AC, Di Legge A, Virgilio B, et al. Which imaging technique should we use in the follow up of gynecological cancer? // *Best Pract Res Clin Obs Gyn.* – 2014. - № 28. – P. 769–791.
145. Testa AC, Fruscella E, Ludovisi M, et al. The role of sonographic examination in the follow-up of gynecological neoplasms. // *Gynecol Oncol.* – 2005. - № 99. – P. 696–703.
146. Thibault B., Castells M., Delord J.-P., Couderc B. Ovarian cancer microenvironment: Implications for cancer dissemination and chemoresistance acquisition. // *Cancer Metastasis Rev.* – 2013. - № 33. – P. 17–39.
147. Tian W-J, Chi DS, Sehouli J, et al. A risk model for secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: an evidence-based proposal for patient selection. // *Ann Surg Oncol.* – 2012. - № 19(2). – P. 597–604.
148. Tsumura N, Sakuragi N, Hareyama H, et al. Distribution pattern and risk factors of pelvic and para-aortic lymph node metastasis in epithelial ovarian carcinoma. // *Int J Cancer.* – 1998. - № 79. – P. 526–530.

149. Urban BA, Fishman EK. Spiral CT of the female pelvis: clinical applications. // *Abdom Imaging*. – 1995. - № 20. – P. 9–14.
150. Usami T, Kato K, Taniguchi T, et al. Recurrence patterns of advanced ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers after complete cytoreduction during interval debulking surgery. // *Int J Gynecol Cancer*. – 2014. - № 24. – P. 991–996.
151. Ushijima K. Treatment for Recurrent Ovarian Cancer—At First Relapse. // *J Oncol*. – 2010. - № 49. – P. 7429.
152. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. // *N Engl J Med*. – 2018. - № 378(3). – P. 230–240.
153. Vargas-Hernández V M, Moreno-Eutimio M A et al. Management of recurrent epithelial ovarian cancer. // *Gland Surg*. – 2014. - № 3(3). – P. 198–202.
154. Vargas-Hernández VM, Hernández Rubio A, Reynoso Pablos R. Cáncer epitelial de ovario. // *Cáncer en la Mujer*, Edit. Alfil México. – 2011. - № 1053. – P. 77-86.
155. Vercellini P, Crosignani P, Somigliana E et al. The incessant menstruation' hypothesis: a mechanistic ovarian cancer model with implications for prevention. // *Human Reproduction*. – 2011. - № 26(9). – P. 2262-2273.
156. Wagner U, Marth C, Largillier R, et al. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. // *Br J Cancer*. – 2012. - № 107(4). – P. 588–591.
157. Wei R., Liu S., Zhang S., Min L., Zhu S. Cellular and Extracellular Components in Tumor Microenvironment and Their Application in Early Diagnosis of Cancers. *Anal. // Cell. Pathol*. – 2020. - № 1. – P. 2–13.

158. Wilson M.K, Aoki D, Mirza R, et al. 5th Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: Recurrent Disease. // *Ann Oncol.* – 2017. - № 28(4). – P. 727-732.
159. Woodward PJ, Hosseinzadeh K, Saenger JS. Radiologic staging of ovarian carcinoma with pathologic correlation. // *RadioGraphics.* – 2004. - № 24. – P. 225–246.
160. Worzfeld T., von Strandmann E.P., Huber M., Adhikary T., Wagner U., Reinartz S., Müller R. The Unique Molecular and Cellular Microenvironment of Ovarian Cancer. // *Front. Oncol.* – 2017. - № 7. – P. 24.
161. Wrobel JK, Toborek M. Blood-brain barrier remodeling during brain metastasis formation. // *Mol Med.* – 2016. - № 22. – P. 32-40.
162. Wu CC., Hsu YT., Chang CL. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy enhances antitumor effects on ovarian cancer through immune-mediated cancer stem cell targeting. // *International Journal of Hyperthermia.* - 2021. - № 38. - P. 1013-1022.
163. Wu R, Hendrix-Lucas N, Kuick R et al. Mouse model of human ovarian endometrioid adenocarcinoma based on somatic defects in the Wnt/ $\beta$ -Catenin and PI3K/Pten signaling pathways. // *Cancer Cell.* – 2007. - № 11(4). – P. 321-333.
164. Wu S., Boyer C.M., Whitaker R.S. et al. Tumor necrosis factor alpha as an autocrine and paracrine growth factor for ovarian cancer: monokine induction of tumor cell proliferation and tumor necrosis factor alpha expression. // *Cancer Res.* – 1993. - № 53(8). – P. 1939-1944.
165. Yagawa Y, Tanigawa K, Kobayashi Y, et al. Cancer immunity and therapy using hyperthermia with immunotherapy, radiotherapy, chemotherapy, and surgery. // *JCMT.* – 2017. - № 3(10). – P. 218–230.
166. Yoshida S., Ono M., Shono T. et al. Involvement of interleukin-8, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor in tumor

- necrosis factor alpha-dependent angiogenesis. // *Mol. Cell Biol.* – 1997. - № 17(7). – P. 4015-4023.
167. Yuan Y, Gu ZX, Tao XF, Liu SY. Computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with ovarian cancer: a meta- analysis. // *Eur J Radiol.* – 2012. - № 81. – P. 1002–1006.
168. Zang RY, Harter P, Chi DS, et al. Predictors of survival in patients with recurrent ovarian cancer undergoing secondary cytoreductive surgery based on the pooled analysis of an international collaborative cohort. // *Br. J. Cancer.* – 2011. - № 105. – P. 890–896.
169. Zikan M, Fischerova D, Pinkavova I, Dundr P, Cibula D. Ultrasound-guided tru-cut biopsy of abdominal and pelvic tumors in gynecology. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2010. - № 36. – P. 767–772.
170. Zola P, Macchi C, Cibula D, et al. Follow-up in gynecological malignancies a state of art. // *Int J Gynecol Cancer.* – 2015. - № 25. – P. 1151–1164.

## ДОДАТОК А

## Гістологічна класифікація пухлин яєчника ВООЗ (2014)

<b>Епітеліальні пухлини</b>	
<b><u>Серозні пухлини</u></b>	
<b>Доброякісні:</b> Серозна цистаденома Серозна цистаденофіброма Серозна поверхнева папілома	8441/0 9014/0 8461/0
<b>Пограничні:</b> Серозна погранична пухлина / атипова проліферуюча серозна пухлина Серозна погранична пухлина – мікропапілярний варіант / неінвазивна високодиференційована серозна карцинома	8442/1 8460/2
<b>Злоякісні:</b> Високодиференційована серозна карцинома Низькодиференційована серозна карцинома	8460/3 8461/3
<b><u>Муцинозні пухлини</u></b>	
<b>Доброякісні:</b> Муцинозна цистаденома Муцинозна аденофіброма	8470/0 9015/0
<b>Пограничні:</b> Муцинозна погранична пухлина / атипова проліферуюча муцинозна пухлина	8472/1
<b>Злоякісні:</b> Муцинозна карцинома	8480/3
<b><u>Ендоетріюїдні пухлини</u></b>	
<b>Доброякісні:</b> Ендоетріюїдна кіста Ендоетріюїдна цистаденома Ендоетріюїдна аденофіброма	8380/0 8381/0
<b>Пограничні:</b> Ендоетріюїдна погранична пухлина / атипова проліферуюча ендоетріюїдна гранична пухлина	8380/1
<b>Злоякісні:</b> Ендоетріюїдна карцинома	8380/3

<b><u>Світлоклітинні пухлини</u></b>	
<b>Доброякісні:</b> Світлоклітинна цистаденома Світлоклітинна аденофіброма	8443/0 8313/0
<b>Пограничні:</b> Погранична світлоклітинна пухлина / атипова проліферуюча світлоклітинна пухлина	8313/1
<b>Злоякісні:</b> Світлоклітинна карцинома	8310/3
<b><u>Пухлини Бреннера</u></b>	
<b>Доброякісні:</b> Пухлина Бреннера	9000/0
<b>Пограничні:</b> Погранична пухлина Бреннера / атипова проліферуюча пухлина Бреннера	9000/1
<b>Злоякісні:</b> Злоякісна пухлина Бреннера	9000/3
<b><u>Серомуцінозні пухлини</u></b>	
<b>Доброякісні:</b> Серомуцінозна цистаденома Серомуцінозна цистаденофіброма	8474/0 9014/0
<b>Пограничні:</b> Погранична серомуцінозна пухлина / атипова проліферуюча серомуцінозна пухлина	8474/1
<b>Злоякісні:</b> Серомуцінозна карцинома	8474/3
<b><u>Недиференційована карцинома</u></b>	
<b>Мезенхімальні пухлини</b> - високодиференційована ендометріальна стромальна саркома - низькодиференційована ендометріальна стромальна саркома	8931/3 8930/3



<b>Змішані епітеліальні і мезенхімальні пухлини</b>	
- аденосаркома	8933/3
- карциносаркома	8980/3
<b><u>Пухлини строми статевого тяжа</u></b>	
<b>Чисті стромальні пухлини</b>	
- фіброма	8810/0
- клітинна фіброма	8810/1
- текома	8600/0
- текома з лютеїнізацією, асоційована зі склерозуючим перитонітом	8606/0
- фібросаркома	8810/3
- склерозуюча стромальна пухлина	8602/0
- перстневидно-клітинна стромальна пухлина	8590/0
- мікрокістозна стромальна пухлина	8590/0
- пухлина з клітин Лейдіга	8650/0
- стероїдоклітинна пухлина	8760/0
- злоякісна стероїдоклітинна пухлина	8760/3
<b>Чисті пухлини з клітин статевого тяжа</b>	
- гранульозоклітинна пухлина дорослого типу	8620/3
- гранульозоклітинна пухлина ювенільного типу	8622/1
- пухлина з клітин Сертолі	8640/1
- пухлина з клітин статевого тяжа з трубчастими структурами	8623/1
<b><u>Змішані пухлини з клітин і строми статевого тяжа</u></b>	
<b>Пухлини з групи Сертолі-Лейдіга</b>	
- високодиференційовані	8631/0
- помірно диференційовані	8631/1
- з гетерологічними елементами	8634/1
- низькодиференційовані	8631/3
- з гетерологічними елементами	8634/3
- ретіформні	8633/1
- з гетерологічними елементами	8634/1
<b><u>Пухлини строми статевого тяжа, що не класифікуються</u></b>	
<b>Герміногенні пухлини</b>	
Дісгермінома	9060/3
Пухлина жовткового мішка	9071/3
Ембріональний рак	9070/3
Негестаційна хоріокарцінома	9100/3
Зріла тератома	9080/0
Незріла тератома	9080/3
Змішана герміногенна пухлина	9085/3

<b>Монодермальна тератома і органоїдні пухлини, що формуються з дермоїдних кіст</b>	
Струма яєчника, доброякісна	9090/0
Струма яєчника, злоякісна	9090/3
Карциноїд	8240/3
Струма-карциноїд	9091/1
Муцинозний карциноїд	8243/3
Пухлини нейроектодермального типу	
<b>Пухлини сальних залоз:</b>	
аденома сальних залоз	8410/0
карцинома сальних залоз	8410/3
<b>Інші рідкісні монодермальні тератоми:</b>	
Карциноми - плоскоклітинна карцинома	8070/3
Інші	
<b><u>Змішані герміногенні пухлини та пухлини з клітин строми статевого тяжа</u></b>	
- Гонадобластома, що включає гонадобластому із злоякісними герміногенними клітинами	9073/1
- Змішана пухлина з герміногенних клітин і клітин строми статевого тяжа, така, що не класифікується	8594/1
<b><u>Інші пухлини</u></b>	
Пухлини мережі яєчника	
Аденома мережі яєчника	9110/0
Аденокарцинома мережі яєчника	9110/3
Пухлина з клітин Вольфова протоку	9110/1
Дрібноклітинна карцинома, гіперкальціємічний тип	8044/3
Дрібноклітинна карцинома, легеневий тип	8041/3
Пухлина Вільмса	8960/3
Парагангліома	8693/1
Солідна псевдопапілярна пухлина	8452/1
<b>Мезотеліальні пухлини</b>	
Аденоматоїдна пухлина	9054/0
Мезотеліома	9050/3
<b>М'якотканні пухлини</b>	
Міксома	8840/0
Інші	
<b>Пухлиноподібні стани</b>	
Фолікулярна кіста	
Кіста жовтого тіла	
Велика солітарна лютеїнізуюча фолікулярна кіста	

Гіперреактивна лютеїнізація Лютеоми вагітності Стромальна гіперплазія Стромальний гіпертекоз Фіброматоз Масивний набряк Гіперплазія клітин Лейдіга Інші	
<b>Лімфоїдні і мієлоїдні пухлини</b> Лімфоми Плазмоцитомы Мієлоїдні пухлини	9734/3

*Примітка:* 0 - доброякісна пухлина; 1 - невизначений потенціал злоякісності або погранична пухлина; 2 - карцинома in situ, або інтраепітеліальна неоплазія III ступеня; 3 – злоякісна інвазивна пухлина.

**ДОДАТОК Б**  
**Класифікація TNM, FIGO (8 редакція)**

<b>T - розмір пухлини</b>		
<b>TNX</b>	<b>FIGO</b>	
TX		Недостатньо даних для оцінки первинної пухлини
T0		Первинна пухлина не визначається
T1	I	Пухлина обмежена яєчниками
T1a	IA	Пухлина обмежена одним яєчником (капсула не ушкоджена, немає пухлинних розростань на поверхні яєчника) або матковою трубою, немає злякисних клітин в асцитичній рідині або змивах з черевної порожнини
T1b	IB	Пухлина обмежена одним або двома яєчниками (їх капсули не пошкоджені) або матковими трубами, немає пухлинних розростань на поверхні яєчників і труб, немає злякисних клітин в асцитичній рідині або змивах з черевної порожнини
T1c	IC	Пухлина обмежена одним або двома яєчниками і супроводжується будь-яким з наступних факторів
T1c1	IC1	Поширення вмісту пухлини при операції
T1c2	IC2	Пошкодження капсули до операції або втягнення поверхні яєчника / маткової труби
T1c3	IC3	Наявність злякисних клітин в асцитичній рідині або перитонеальних змивах
T2	II	Пухлина вражає один або два яєчника або маткові труби з залученням малого тазу нижче тазового кільця або первинний рак очеревини
T2a	IIA	Вростання і / або імпланти на поверхні матки і / або трубах і / або яєчниках
T2b	IIB	Інтраперитонеальне поширення в межах малого тазу
T3 або N1	III	Пухлина вражає один або обидва яєчники або маткові труби або первинна тазова карцинома з цитологічно- або гістологічно підтвердженням

		ураженням очеревини за межами малого тазу і / або метастазами в регіонарних лімфатичних вузлах
N1	IIIA1	Метастази в заочеревинних лімфатичних вузлах
N1a	IIIA1i	Метастази в лімфатичних вузлах не більше 10 мм в найбільшому вимірі
N1b	IIIA1ii	Метастази в лімфатичних вузлах понад 10 мм в найбільшому вимірі
T3a	IIIA2	Мікроскопічно виявлене ураження очеревини вище тазового кільця з / без метастазів в заочеревинних лімфатичних вузлах
T3b	IIIB	Макроскопічні внутрішньоочеревні метастази за межами тазу до 2 см включно в найбільшому вимірі з / без метастазів в заочеревинних лімфатичних вузлах
T3	IIIC	Внутрішньоочеревні метастази за межами тазу понад 2 см у найбільшому вимірі з / без метастазів в заочеревинних лімфатичних вузлах (виключаючи поширення пухлини на капсулу печінки або селезінки без залучення паренхіми)
M1	IV	Віддалені метастази (виключаючи внутрішньоочеревні імпланти)
M1a	IVA	Цитологічно доведене ураження плеври при дослідженні випоту / змиву
M1b	IVB	Метастази в паренхімі органів і метастази за межами черевної порожнини (включаючи пахові лімфатичні вузли, лімфатичні вузли за межами черевної порожнини)
<b>N - регіонарні лімфатичні вузли</b>		
NX		Регіонарні лімфатичні вузли не можуть бути оцінені
N0		Немає метастазів у регіонарні лімфатичні вузли
N1		Метастази в регіонарних лімфатичних вузлах
N1a		Метастази в лімфатичних вузлах не більше 10 мм в найбільшому вимірі
N1b		Метастази в лімфатичних вузлах понад 10 мм в найбільшому вимірі
<b>M - віддалені метастази</b>		
M0		Немає віддалених метастазів

M1		Є віддалені метастази	
M1a		Цитологічно доведене ураження плеври при дослідженні випоту / змиву	
M1b		Метастази в паренхімі органів і метастази за межами черевної порожнини (включаючи пахові лімфатичні вузли, лімфатичні вузли за межами черевної порожнини)	
<b>Класифікація pTNM</b>			
		Категорії pT і pN відповідають клінічній класифікації	
pM1		Мікроскопічно підтверджені віддалені метастази. Мікроскопічно має бути досліджено не менше 10 тазових лімфатичних вузлів	
pN0		При дослідженні меншої кількості і відсутності в них метастазів виставляється категорія	
<b>Групування за стадіями</b>			
<b>Стадія IA</b>	T1a	N0	M0
<b>Стадія IB</b>	T1b	N0	M0
<b>Стадія IC1</b>	T1c1	N0	M0
<b>Стадія IC2</b>	T1c2	N0	M0
<b>Стадія IC3</b>	T1c3	N0	M0
<b>Стадія IIA</b>	T2a	N0	M0
<b>Стадія IIB</b>	T2b	N0	M0
<b>Стадія IIC</b>	T2c	N0	M0
<b>Стадія IIIA1</b>	T1/T2	N0/N1	M0
<b>Стадія IIIA2</b>	T3a	N0/N1	M0
<b>Стадія IIIB</b>	T3b	N0/N1	M0
<b>Стадія IIIC</b>	T3c	N0/N1	M0
<b>Стадія IV</b>	Будь-яка T	Будь-яка N	M1

**ДОДАТОК В**  
**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ**  
**ДИСЕРТАЦІЇ**

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Ярема Р.Р., Фецич Т.Г., Володько Н.А., Огорчак М.А., Милян Ю.П., **Фецич М.Т.**, Циторедуктивна хірургія та НІРЕС у комбінованому лікуванні при раку яєчника, Клінічна онкологія №4(28) 2017, с. 26-32 *(Здобувач проводив збір матеріалу, його аналіз, підготував статтю до друку. Співавтори надавали консультативну допомогу).*
2. O Hural, Y Mylyan, **M.Fetsych**, R Yarema. The Efficiency of CT at Pre-Operative Evaluation Stage of PCI in Patients with Recurrent Ovarian Cancer; International Journal of Radiology & Radiation Therapy №4, 2017 *(Здобувачу належить проведення аналізу науково-фахової літератури, опрацювання та узагальнення отриманих даних, формулювання основних висновків роботи та написання статті. Співавтор надавав консультативну допомогу).*
3. Ярема Р.Р., Фецич Т.Г., Володько Н.А., Огорчак М.А., **Фецич М.Т.**, НІРЕС в комбінованому лікуванні інтраперитонеально дисемінованого раку: моноцентровий досвід проведення 215 операцій. Клінічна онкологія №1-2 (41-42) 2021, с. 1-7 *(Здобувач проводив збір матеріалу, брав участь у клінічних дослідженнях, статистичному аналізі, опрацюванні та узагальненні отриманих даних, сформулював висновки роботи та підготував статтю до друку. Співавтори надавали консультативну допомогу).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. **Fetsych M.**, Yarema R., Fetsych T., «Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of recurrent ovarian

- cancer», Abstract 379, ESSO Congress №36, 14-16 September 2016, [poster session + abstract].
5. **Fetsych M.**, Yarema R., Volodko N., Fetsych T., «Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in combined treatment of ovarian cancer», ESSO Congress №38, 10-12 September 2018, [poster session + abstract].
  6. **Fetsych M.**, Yarema R., Volodko N., Fetsych T., Cytoreductive surgery and HIPEC in combined treatment of ovarian cancer. *European Journal of Surgical Oncology* 45(2):e61-e62 · February 2019. [abstract].



**ДОДАТОК Г****АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ:**

1. 36 конгрес European Society of Surgical Oncology 14-16 вересня 2016 року у Кракові (Польща)
2. Конференція «Сучасні методи лікування в клінічній онкології», 31 березня 2018 року, Київ (Україна)
3. 38 конгрес European Society of Surgical Oncology 10-12 вересня 2018 року у Будапешті (Угорщина)
4. PSOGI International Symposium on Advanced Ovarian Cancer 11-13 квітня 2019, Афіни (Греція)
5. Конференція «Актуальні питання діагностики та лікування онкологічних захворювань репродуктивної сфери», 19-20 вересня 2019, Вінниця (Україна)
6. «Інноваційні технології скринінгу, діагностики та персоналізованої терапії раку», 3-4 жовтня 2019, Київ (Україна)