Р.А. Грицик[1], А.Є. Крижанівська[1, 2]

Неоад'ювантна хімієтерапія в комплексному лікуванні хворих на рак яєчників III–IV стадій

[1]Івано-Франківський національний медичний університет, Україна
[2]Комунальне некомерційне підприємство «Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківської обласної ради», Україна

Одержано 26.08.2024
Прийнято до друку 5.09.2024
DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.55-3.33152

Мета. **Оцінка ефективності неоад'ювантної хімієтерапії з подальшою інтервальною циторедуктивною операцією порівняно з первинною циторедуктивною операцією та подальшими циклами хімієтерапії.** ***Матеріали і методи дослідження.*** **Проведено аналіз результатів лікування 142 пацієнток з раком яєчників (РЯ) III–IV стадій, які отримали лікування в Комунальному некомерційному підприємстві «Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківської обласної ради» (КНП «ПКОЦ ІФ ОР») з 2017 до 2023 р. Пацієнток за методом лікування розподілено на 2 групи: I група (69 хворих) — первинна циторедуктивна операція (ПЦО), ад'ювантні цикли поліхімієтерапії; II група (73 хворі) — 3 неоад'ювантні цикли поліхімієтерапії, інтервальна циторедуктивна операція (ІЦО), ад'ювантні цикли поліхімієтерапії. Усі пацієнтки отримували хімієтерапію за схемою паклітаксел + карбоплатин. Аналізували ефективність ІЦО порівняно з ПЦО (індекс перитонеального канцероматозу (index of peritoneal carcinomatosis — PCI), динаміку зниження рівня онкомаркера CA-125, ступінь патоморфозу пухлини, хірургічні ускладнення, результати лікування, якість життя, віддалені результати).** ***Результати.*** **Згідно з отриманими результатами встановлено що після проведення неоад'ювантної хімієтерапії (НАХТ) показник PCI знизився в 1,4 раза до середнього значення 12,9±4,6 балів. При оцінці хірургічних втручань встановлено, що тривалість операції була більшою в I групі (ПЦО) порівняно з II групою (ІЦО) в 1,3 раза, а також відмічається збільшення об'єму крововтрати при операції в 1,3 раза. При аналізі даних щодо ступеня патоморфозу та радикальності проведення циторедуктивних операцій у II групі встановлено, що за наявності патоморфозу III–IV ступеня — відсутні нерадикальні циторедуктивні втручання, переважають оптимальні циторедукції. Виявлено статистичну достовірність між динамікою зниження рівня CA-125 та патоморфозом 0, I, II, III ступенів (p <0,05) та статистичну недостовірність з патоморфозом IV ступеня (p >0,05). Згідно з отриманими результатами загальна кумулятивна виживаність у I та II групі статистично достовірно не відрізняється, а саме 3-річна загальна кумулятивна виживаність становила 50% у I групі, а в II групі — 58%. 3-річна безрецидивна кумулятивна виживаність у I групі становила 24%, а в II групі — 48% відповідно. Медіана безрецидивної виживаності в I групі становила 19 міс, у II групі — 25 міс.** ***Висновки.*** **Проведення неоад'ювантної хімієтерапії у хворих на РЯ III–IV стадій дозволяє знизити PCI, тривалість хірургічного втручання, інтраопераційні ускладнення та виявити платино-резистентні пухлини. 3-річна загальна кумулятивна виживаність була однаковою у хворих, які на першому етапі лікування мали хірургічне втручання чи неоад'ювантні цикли хімієтерапії, проте безрецидивна виживаність є достовірно вищою у хворих, які отримували неоад'ювантні цикли хімієтерапії.**

Ключові слова: *рак яєчників; індекс перитонеального канцероматозу; неоад'ювантна хімієтерапія; циторедуктивна операція; ускладнення; виживаність; якість життя; препарати платини; паклітаксел.*

ВСТУП

За даними звіту Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щорічна захворюваність на РЯ становить 225 500 та 140 200 смертей у всьому світі, відповідно, це 3,7% від усіх ракових захворювань у жінок і 4,2% усіх смертей від онкопатології [1]. Близько 80% випадків РЯ діагностують на пізніх стадіях — III та IV за Міжнародною федерацією гінекології та акушерства (International Federation of Gynecology and Obstetrics — FIGO), що призводить до низького показника виживаності [2]. У більшості пацієнтів спостерігається рецидив захворювання протягом перших 5 років, незважаючи на первинне агресивне лікування, тоді як лише у 20–25% усіх випадків хворі виліковуються. Більше того, 5-річна виживаність пацієнтів із поширеним РЯ не підвищилася останнім десятиріччям.

Поточна стандартна терапія для осіб із поширеним РЯ — це ПЦО з наступною ад'ювантною хімієтерапією (АХТ) комбінацією паклітакселу та карбоплатину [3]. Повна або оптимальна циторедуктивна хірургія, що визначається як відсутність залишкової пухлини або <10 мм залишкового новоутворення наприкінці операції, відповідно, є найважливішим прогностичним фактором. Нещодавно ІЦО після 3 курсів НАХТ стала альтернативною стратегією лікування пацієнтів з РЯ, в яких очікувалася неоптимальна циторедукція під час ПЦО. У кількох рандомізованих контрольованих дослідженнях відмічено, що хворі, які пройшли курс НАХТ-ІЦО, мали значно нижчі ступені тяжкості побічних ефектів і рівень хірургічної смертності після ІЦО, ніж ті, хто пройшов ПЦО [4]. Результати виживаності, такі як безрецидивна виживаність і загальна виживаність, були подібними між НАХТ-ІЦО і ПЦО [5–7]. Використання НАХТ поступово зросло з 16% протягом 2003–2010 рр. до 34% протягом 2011–2012 рр. у пацієнток з IIIC стадією захворювання та з 41 до 62% при IV стадії онкопатології [8].

Оскільки різними дослідниками отримані різні дані щодо ефективності застосування НАХТ, то ця тема дослідження є актуальною.

Мета роботи — оцінка ефективності НАХТ з подальшою ІЦО порівняно з ПЦО та ад'ювантними циклами хімієтерапії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено аналіз результатів лікування 142 пацієнток з РЯ III–IV стадій, які отримали терапію в КНП «ПКОЦ ІФ ОР» з 2017 до 2023 р. У всіх жінок діагностовано РЯ III–IVB стадій, що підтверджено морфологічно.

Після проведення комп'ютерної томографії (КТ) та оцінки PCI проведено розподіл хворих на 2 групи: I група — PCI 10–20 балів, ПЦО — 69 пацієнток; II група — PCI 10–20 балів, ІЦО — 73 пацієнток (рис. 1).

Характеристику пацієнток представлено в табл. 1.

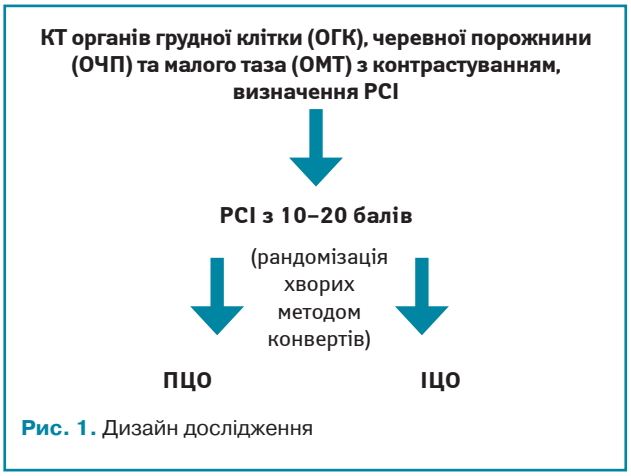

Рис. 1. Дизайн дослідження

Таблиця 1. Характеристика пацієнток за групами

Параметр	I група (ПЦО) (n=69)	II група (ІЦО) (n=73)
Вік: років	**59,7±8,5**	**62,7±5,9**
FIGO стадія		
IIIA	1	–
IIIB	5	3
IIIC	51	66
IVA	7	1
IVB	5	3
Індекс маси тіла (ІМТ)	**24,4±3,4**	**22,5±2,3**
Рівень CA-125, МО/мл	**1544±311**	**1791±268**

У цьому дослідженні аналізували ефективність ІЦО порівняно з ПЦО (PCI, динаміку зниження рівня онкомаркера CA-125, ступінь патоморфозу пухлини, хірургічні ускладнення, результати лікування, якість життя, віддалені результати) пацієнток з РЯ III–IV стадій.

Усім жінкам визначали рівень онкомаркера CA-125 в плазмі крові перед початком лікування, а також перед кожним циклом хіміотерапії та при подальшому спостереженні.

Обов'язковою частиною обстеження була КТ ОГК, ОЧП та ОМТ з контрастуванням. КТ проводили на етапі діагностики для оцінки PCI, через місяць після хірургічного втручання, а у групі пацієнток, які отримували неоад'ювантну поліхіміотерапію, — після 3 циклів та кожні 12 тиж упродовж перших 2 років спостереження після завершення лікування, після чого — 1 раз у пів року.

Особам з I і II груп проводили хірургічне втручання з метою досягнення повної циторедукції. Після завершення хірургічного втручання оцінювали наявність залишкової пухлини: R0 — відсутність залишкової пухлини, R1 — наявність дрібних поодиноких вогнищ, які сумарно не перевищують 1 см, та R2 — наявність залишкових вогнищ, які сумарно >1 см. У всіх операціях залучено сертифікованого онкогінеколога.

У I групі після проведення ПЦО пацієнтки отримали 6 циклів ПХТ. У II групі всім жінкам на I етапі проведено 3 цикли ПХТ, після чого проведена ІЦО, у подальшому — 3–6 циклів ПХТ. Системна хіміотерапія базувалася на проведенні циклів хіміотерапії кожен 21 день за схемою паклітаксел 175 мг/м^2 та карбоплатин AUC 6. Усім пацієнткам проведено тестування на *BRCA ½* (за наявності мутації всім пацієнткам рекомендували підтримувальну терапію олапарибом).

Вивчали якість життя згідно з опитувальником EQ-5D-5L до початку лікування, після операції та завершення терапії.

Загальну і безрецидивну виживаність розраховували за методом Каплана — Меєра.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відповідно до отриманих результатів встановлено, що в I групі (ПЦО) середній радіологічний показник PCI до початку лікування становив 15,3±2,7 балів, а в II групі — 18,7±3,1 балів, що в 1,2 раза більше. Після проведення НАХТ показник знизився в 1,4 раза до середнього значення 12,9±4,6 балів (табл. 2).

При оцінці хірургічних втручань встановлено, що тривалість операції була довшою в I групі (ПЦО) порівняно з II групою (ІЦО) в 1,3 раза, а також відмічається збільшення об'єму крововтрати при операції в 1,3 раза. Серед інтраопераційних ускладнень визначається вища частота кровотеч, перфорацій тонкої та товстої кишки в групі ПЦО, що зумовлено більшим об'ємом пухлинного ураження порівняно з пацієнтами II групи.

Серед ранніх післяопераційних ускладнень у I групі зафіксовано 4 випадки кишкової непрохідності, 1 випадок гематоми передньої черевної стінки, 1 випадок кишкової неспроможності типу А. У II групі виявлено 3 випадки кишкової непрохідності, 2 випадки гематоми передньої черевної стінки, 1 випадок інфекції післяопераційної рани, 1 випадок кровотечі з кукси піхви. Усі післяопераційні ускладнення усунуто консервативними методами лікування (табл. 3).

При аналізі даних щодо ступеня патоморфозу та радикальності проведення циторедуктивних операцій у II групі встановлено, що за наявності патоморфозу III–IV ступенів — відсутні нерадикальні циторедуктивні втручання, переважають оптимальні циторедукції. При ступенях патоморфозу I та II фіксується наявність нерадикальних хірургічних операцій у 16% усіх випадків, субоптимальних — у 41%, а оптимальних — у 43% (табл. 4).

Проведено визначення статистичної залежності між ступенем патоморфозу пухлини під час НАХТ та динамікою зниження рівня онкомаркера CA-125 залежно від ступеня патоморфозу.

Згідно з отриманими даними виявлено статистичну достовірність між динамікою зниження рівня CA-125 та патоморфозом 0, I, II, III ступенів (p <0,05) та статистичну недостовірність з патоморфозом IV ступеня (p >0,05) (рис. 2).

Відповідно до отриманих результатів загальна кумулятивна виживаність у I та II групах статистично достовірно не відрізняється, а саме 3-річна загальна кумулятивна виживаність становила 50% у I групі, а в II групі — 58%. Медіана загальної виживаності в I групі становила 31 міс, в II групі — 37 міс (рис. 3).

Таблиця 2. Радіологічне та хірургічне значення PCI

Група	PCI до початку лікування		PCI після завершення НАХТ	
	радіологічне	хірургічне	радіологічне	хірургічне
I (ПЦО)	15,3±2,7	17,1±2,4	–	–
II (ІЦО)	18,7±3,1	19,3±2,9	12,9±4,6	13,4±3,9

Таблиця 3. Характеристика хірургічних втручань

Параметр	I група (ПЦО) (n=69)	II група (ІЦО) (n=73)
Тривалість хірургічного втручання, хв	247±38	192±41
Об'єм крововтрати, мл	358±59,3	271±41,7
Інтраопераційні ускладнення, n (%)	11 (15,9)	7 (9,6)
Кровотеча, n (%)	3 (4,3)	2 (2,7)
Перфорація кишки, n (%)	4 (5,8)	2 (2,7)
Інші ушкодження, n (%)	4 (5,8)	3 (4,1)
Ранні післяопераційні ускладнення, n (%)	6 (8,7)	7 (9,6)
Пізні післяопераційні ускладнення, n (%)	5 (7,2)	4 (5,5)
Об'єм циторедукції		
R0	31	30
R1	27	34
R2	11	9

Таблиця 4. Характеристика циторедуктивних операцій залежно від ступеня патоморфозу

Ступінь патоморфозу	0	I	II	III	IV
Кількість пацієнток	9	20	25	11	8
Радикальність проведення операції					
R0	3	11	9	4	3
R1	6	6	12	5	5
R2	–	3	4	2	–

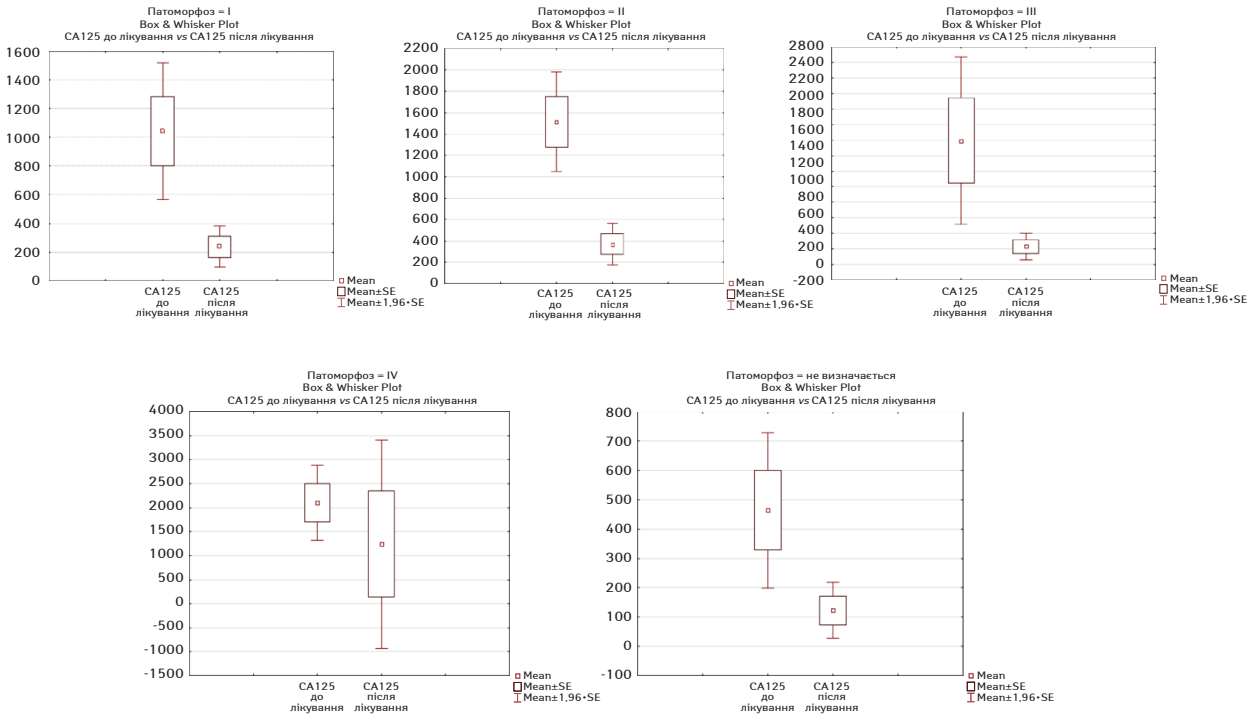

Рис. 2. Корелятивна залежність між ступенем патоморфозу пухлини та динамікою зниження рівня CA-125

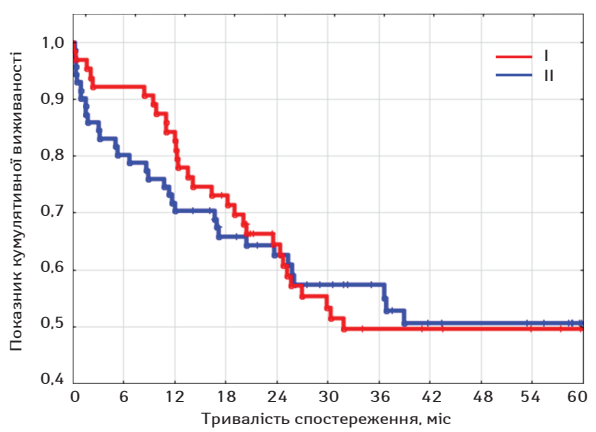

Рис. 3. Результати загальної кумулятивної виживаності за групами

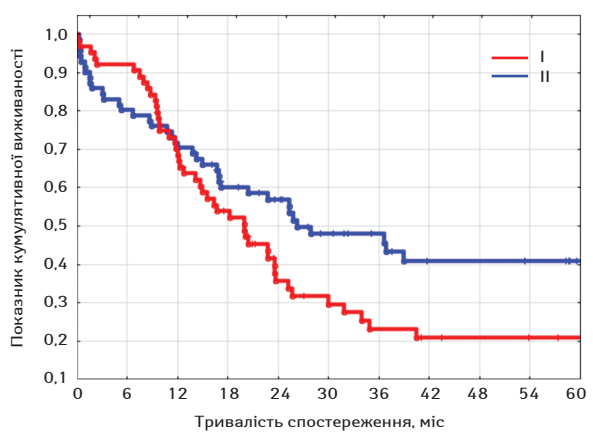

Рис. 4. Результати безрецидивної кумулятивної виживаності за групами

3-річна безрецидивна кумулятивна виживаність у I групі становила 24%, а в II групі — 48% відповідно. Медіана безрецидивної виживаності в I групі становила 19 міс, в II групі — 25 міс (рис. 4).

ВИСНОВКИ

Проведення НАХТ у хворих на РЯ III–IV стадій дозволяє знизити PCI, тривалість хірургічного втручання, інтраопераційні ускладнення та виявити платино-резистентні пухлини. 3-річна загальна кумулятивна виживаність була однаковою у пацієнтів, які на першому етапі лікування мали хірургічне втручання чи неоад'ювантні цикли хімієтерапії, проте безрецидивна виживаність є достовірно вищою у осіб, які отримували неоад'ювантні цикли хімієтерапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Minig, L., Zorrero, C., Iserte, P. P., & Poveda, A. (2015). Selecting the best strategy of treatment in newly diagnosed advanced-stage ovarian cancer patients. *World Journal of Methodology*, *5*(4), 196–202. doi: 10.5662/wjm.v5.i4.196.

2. Seidman, J. D., Yemelyanova, A., Cosin, J. A., Smith, A., & Kurman, R. J. (2012). Survival rates for international federation of gynecology and obstetrics stage III ovarian carcinoma by cell type: a study of 262 unselected patients with uniform pathologic review. *International Journal of Gynecological Cancer*, *22*(3), 367–371. doi: 10.1097/IGC.0b013e31823c6f80.

3. Du Bois, A., & Pfisterer, J. (2005). Future options for first-line therapy of advanced ovarian cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, *5*(1), 42–50. doi: 10.1111/j.1525-1438.2005.15356.x.

4. Onda, T., Satoh, T., Saito, T., Kasamatsu, T., Nakanishi, T., Nakamura, K., ... Yoshikawa, H. (20016). Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *European Journal of Cancer*, *64*, 22–31. doi: 10.1016/j.ejca.2016.05.017.

5. Vergote, I., Trope, C. G., Amant, F., Kristensen, G. B., Ehlen, T., Johnson, N., ... Reed, N. S. (2010). Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, *363*(10), 943–953. doi: 10.1056/NEJMoa0908806.

6. Kehoe, S., Hook, J., Nankivell, M., Jayson, G. C., Kitchener, H., Lopes, T., ... Swart, A. M. (2015). Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*, *386*(9990), 249–257. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62223-6.

7. Vergote, I., Leunen, K., & Amant, F. (2012). Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer: what is the value of comparing apples with oranges? *Gynecologic Oncology*, *124*(1), 1–2. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.11.010.

8. Meyer, L. A., Cronin, A. M., Sun, C. C., Bixel, K., Bookman, M. A., Cristea, M. C., ... Wright, A. A. (2016). Use and Effectiveness of Neoadjuvant Chemotherapy for Treatment of Ovarian Cancer. *Journal of Clinical Oncology, 34*(32), 3854–3863. doi: 10.1200/JCO.2016.68.1239.

Neoadjuvant Chemotherapy in the Comprehensive Treatment of Patients with Stage III–IV Ovarian Cancer

R. Hrytsyk[1], A. Kryzhanivska[1, 2]
[1]Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine
[2]Municipal Nonprofit Enterprise «Prykarpattia Clinical Oncology Center of Ivano-Frankivsk Regional Council», Ukraine

Abstract. ***Objective.*** To evaluate the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy followed by an interval cytoreductive surgery compared to primary cytoreductive surgery with subsequent chemotherapy cycles. ***Materials and methods.*** The analysis involved treatment results of 142 patients with stage III–IV ovarian cancer, who received treatment at the Municipal Nonprofit Enterprise «Prykarpattia Clinical Oncology Center of Ivano-Frankivsk Regional Council» from 2017 to 2023. The patients were divided into two groups based on the treatment method: group I (69 patients) — primary debulking surgery (PDS) followed by adjuvant cycles of polychemotherapy; group II (73 patients) — 3 neoadjuvant cycles of polychemotherapy, followed by interval debulking surgery (IDS), and adjuvant cycles of polychemotherapy. All patients received chemotherapy according to the paclitaxel-carboplatin regimen. The effectiveness of IDS was compared to PDS by analyzing the peritoneal cancer index (PCI), dynamics of tumor marker CA-125 reduction, tumor pathomorphosis, surgical complications, treatment outcomes, quality of life, and long-term results. ***Results.*** The results showed that after neoadjuvant chemotherapy (NACT), the PCI decreased by 1.4 times to an average of 12.9±4.6 points. The duration of surgery was 1.3 times longer in group I (PDS) compared to group II (IDS), and there was also a 1.3-fold increase in intraoperative blood loss in group I. The analysis of tumor pathomorphosis and the radicality of cytoreductive surgeries in group II revealed that with pathomorphosis grades III–IV, no non-radical cytoreductive surgeries were performed, with optimal cytoreductions being predominant. A statistically significant correlation was found between CA-125 reduction and pathomorphosis grades 0, I, II, and III (p <0.05), but not with pathomorphosis grade IV (p >0.05). According to the obtained results, overall cumulative survival in groups I and II did not significantly differ: 3-year overall cumulative survival was 50% in group I and 58% in group II. However, 3-year recurrence-free cumulative survival was 24% in group I and 48% in group II. The median recurrence-free survival in group I was 19 months, while in group II it was 25 months. ***Conclusions.*** The use of neoadjuvant chemotherapy in patients with stage III–IV ovarian cancer reduces the peritoneal cancer index, surgery duration, intraoperative complications, and helps identify platinum-resistant tumors. Three-year overall cumulative survival was similar in patients who initially underwent surgery or neoadjuvant chemotherapy, but recurrence-free survival was significantly higher in patients who received neoadjuvant chemotherapy cycles.

Key words: ovarian cancer, peritoneal cancer index; neoadjuvant chemotherapy; cytoreductive surgery; complications; survival rate; quality of life; platinum-based drugs; paclitaxel.

Адреса для листування:
Грицик Роман
76018, Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2
Комунальне некомерційне підприємство
«Івано-Франківський національний медичний університет»
E-mail: grytsy95@mail.com

Correspondence:
Roman Hrytsyk
2 Halytska str., Ivano-Frankivsk, 76018
Municipal Nonprofit Enterprise
«Ivano-Frankivsk National Medical University»
E-mail: grytsy95@mail.com