

Назаров Я.С.¹, Копецкий В.И.², Шудрак Е.А.²

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

²Национальный институт рака, г. Киев, Украина

Циторедуктивная хирургия и HIPEC в лечении первичного эпителиального рака яичника III–IV стадии

Резюме. *Рак яичника (РЯ) — наиболее агрессивная опухоль органов женской половой системы, характеризующаяся имплантационным ростом, поражением париетальной и висцеральной брюшины, а также органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Ежегодно РЯ в мире заболевает свыше 290 тысяч женщин, а погибает свыше 180 тысяч. РЯ III–IV стадии первично выявляется у 80 % пациенток. Оперативная тактика у этой группы пациенток не может ограничиться классическими процедурами, такими как пангистерэктомия и оментэктомия, и может включать вмешательства на других органах малого таза, а также органах, выходящих за пределы таза, в том числе органах верхних этажей брюшной полости, что предъявляет повышенные требования к оперативной технике хирурга. Первичная полная циторедукция, подразумевающая удаление всех видимых опухолевых очагов, с последующей адъювантной полихимиотерапией является золотым стандартом лечения РЯ III–IV стадии. Гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия является перспективной дополнительной опцией в лечении РЯ, способной увеличить общую и безрецидивную выживаемость у данной категории пациенток.*

Ключевые слова: *рак яичника; рак яичника III–IV стадии; циторедуктивная хирургия; циторедукция; гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия; обзор*

Введение

За последний год раком яичника (РЯ) в мире заболело 295 тысяч женщин, при этом погибло 185 тысяч [1]. В Украине РЯ занимает 6-е место в структуре заболеваемости и 5-е место в структуре смертности: за последний год заболело 3539 человек, а погибло 1808 человек, не прожили год из числа впервые выявленных 24,6 % [30]. Рак яичника (РЯ) — группа злокачественных новообразований, происходящих из ткани яичника. Наиболее частый тип РЯ — эпителиальный, на долю которого приходится около 90 % первичных опухолей яичников [2, 3]; детальнее гистологические виды РЯ [4] приведены в табл. 2. Неэпителиальные опухоли зачастую рассматриваются отдельно, среди них наиболее часто встречаются герминогенные опухоли и опухоли стромы полового тяжа яичников. В связи с общей клинической картиной, методами диагностики и лечения рак яичника, маточных труб и брюшины объединены в одну группу и зачастую не разделяются. Далее при использовании термина «рак яичника» речь будет идти об эпителиальном раке яичника, раке ма-

точных труб и первичном перитонеальном карциноматозе. Особенностью является то, что перитонеальный карциноматоз в контексте РЯ не рассматривается как M1 (отдаленные метастазы); по существу РЯ является перитонеальной болезнью и может поражать брюшину даже в начальных стадиях. Детально TNM-классификация [5] и стадии приведены в табл. 3, 4. Таким образом, опухолевые массы, имплантационно распространяясь по брюшной полости, могут поражать разные отделы брюшины: париетальную и висцеральную брюшину малого таза, большой сальник, малый сальник, париетальную брюшину диафрагмы, передней брюшной стенки, висцеральную брюшину любых отделов кишки, желудка, поджелудочной железы, ворот печени и селезенки, гилсоннову капсулу печени. В структуре стадий не более 20 % от всех случаев были представлены локализованными формами РЯ. Лишь при локализованных формах (I–IIA стадия) возможно выполнение изолированных гинекологических операций, таких как гистерэктомия с одно- или двусторонней аднексэктомией в сочетании с оментэктомией. По-

рядка 80 % пациенток нуждаются в комбинированных оперативных вмешательствах в зоне малого таза и удалении органов и структур, выходящих за пределы таза (III–IV стадия), в том числе верхних этажей брюшной полости и забрюшинного пространства [6, 7]. По данным S.M. Eisenkop [8], после опроса 330 (84,7 %) из 393 хирургов ответили, что основной причиной субоптимальной циторедукции были нерезектабельные очаги в верхнем этаже брюшной полости.

Материалы и методы

Выполнен обзор действующих клинических рекомендаций National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) и литературы в сети PubMed, которые были посвящены вопросам циторедуктивной хирургии (ЦРХ) и гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии (HIPEC) в лечении рака яичника III–IV стадии. Для поиска литературы использовались такие слова: «рак яичника»; «распространенный рак яичника»; «рак яичника III–IV стадии»; «циторедуктивная хирургия»; «циторедукция»; «гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия»; «перитонеальный карциноматоз».

Результаты и обсуждение

Общие принципы. Хирургический метод используется в лечении всех стадий РЯ и наряду с полихимиотерапией (ПХТ) является основным в лечении РЯ. В связи с анатомо-патологическими особенностями, а именно отсутствием собственной капсулы яичника, имплантационным характером роста опухоли с подавляющей тенденцией к микро- и макроскопическому распространению опухолевых масс по брюшной полости, поражением брюшины хирургические вмешательства

при распространенных формах РЯ носят название «циторедуктивная хирургия», также сокращенно именуясь циторедукцией (debulking), и их целью является удаление всей видимой опухолевой массы. **Первичная циторедукция** — первичное хирургическое лечение РЯ; **интервальная циторедукция** — хирургическое лечение первичного РЯ, осуществляемое после неoadъювантной ПХТ (нПХТ); **вторичная/третичная циторедукция** — повторное хирургическое лечение рецидивирующего РЯ. Планирование, методология проведения и оценка циторедуктивных вмешательств при поражении брюшины, в том числе при РЯ, имеет свои особенности, которые детально освещены в работах отца циторедуктивной хирургии Р.Н. Sugarbaker [9, 10]. На пред- (спиральная КТ), интра- (ревизия после лапаротомии) и послеоперационном (оценка операции после циторедукции) этапах существует шкала оценки поражения брюшины — перитонеальный канцер-индекс (PCI — Peritoneal Cancer Index), который суммирует степень поражения брюшины с учетом размеров и локализации перитонеальных имплантатов (рис. 1) и имеет прогностическое значение. Стандартным доступом для выполнения ЦРХ является срединная тотальная лапаротомия, которая необходима для полноценной ревизии органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства, с возможностью последующего выполнения процедур в вышеуказанных зонах [9–12]. Лапароскопический доступ в ЦРХ может использоваться в качестве инструмента для стадирования, зачастую в случаях планирования проведения интервальной циторедукции [11, 12]. Для оценки степени циторедукции используется шкала полноты циторедукции (CC Score — Completeness of Cytoreduction Score) (табл. 1). В зависимости от оставшегося объема

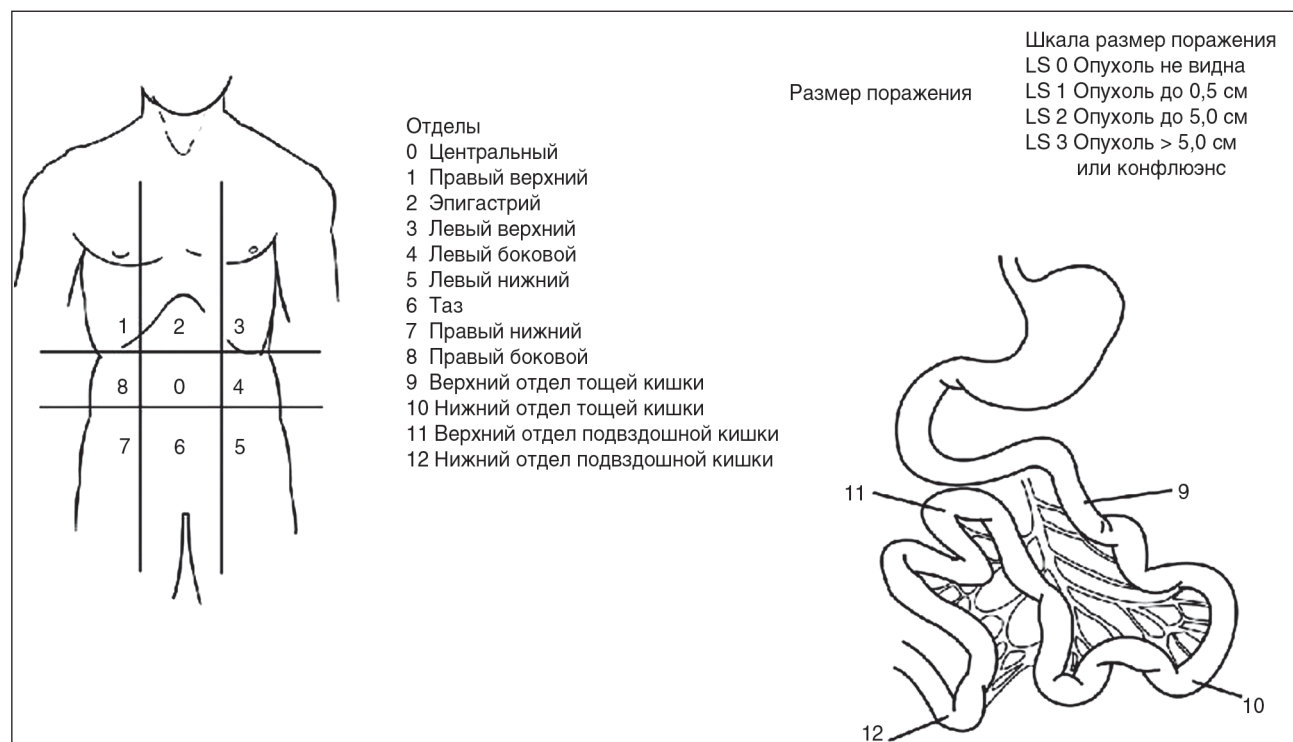


Рисунок 1. Индекс перитонеального карциноматоза

опухолевых масс после операции существует три вида объема циторедукции: **полная циторедукция** — отсутствие видимых глазу остатков опухоли, **оптимальная циторедукция** — оставление опухолевых депозитов до 1 см; **неполная циторедукция** — оставление опухолевых депозитов больше 1 см, объем циторедукции является одним из наиболее важных прогностических критериев. С ростом объема циторедукции увеличивается общая выживаемость и медиана выживаемости. Таким образом, он является независимым положительным прогностическим фактором.

Объем ЦРХ. При РЯ III–IV стадии целью хирургии является полная/оптимальная циторедукция, включающая пангистерэктомию, оментэктомию и удаление метастатических очагов вне зависимости от их локализации. С целью превенции диссеминации опухолевых масс, исходящих из первичного источника, необходимо выполнять ПГЭ одним блоком без повреждения опухолевой капсулы. В большинстве случаев существует необходимость выполнения частичной или полной перитонеумэктомии, в том числе стриппинга и резекции диафрагмы [13]. В случае вовлечения прямой

Таблица 1. Шкала полноты циторедукции

CC-0	Нет видимых остатков опухоли
CC-1	Наличие опухолевых депозитов до 0,25 см
CC-2	Наличие опухолевых депозитов от 0,25 до 2,5 см
CC-3	Наличие опухолевых депозитов больше 2,5 см

Таблица 2. Гистологические виды эпителиального рака яичников (4-я редакция ВОЗ, 2014 год)

Вид опухоли	Доброкачественные	Пограничные	Злокачественные
Серозные опухоли	Серозная цистаденома	Серозная пограничная опухоль/ атипическая пролиферирующая серозная опухоль	Высокодифференцированная серозная карцинома
	Серозная цистаденофиброма	Серозная пограничная опухоль — микропапиллярный вариант/неинвазивная высокодифференцированная серозная карцинома	Низкодифференцированная серозная карцинома
	Серозная поверхностная папиллома		
Муцинозные опухоли	Муцинозная цистаденома	Муцинозная пограничная опухоль/ атипическая пролиферирующая муцинозная опухоль	Муцинозная карцинома
	Муцинозная аденофиброма		
Эндометриоидные опухоли	Эндометриоидная киста	Эндометриоидная пограничная опухоль/ атипическая пролиферирующая эндометриоидная пограничная опухоль	Эндометриоидная карцинома
	Эндометриоидная цистаденома		
	Эндометриоидная аденофиброма		
Светлоклеточные опухоли	Светлоклеточная цистаденома	Пограничная светлоклеточная опухоль/ атипическая пролиферирующая светлоклеточная опухоль	Светлоклеточная карцинома
	Светлоклеточная аденофиброма		
Опухоли Бреннера	Опухоль Бреннера	Пограничная опухоль Бреннера/ атипическая пролиферирующая опухоль Бреннера	Злокачественная опухоль Бреннера
Серомуцинозные опухоли	Серомуцинозная цистаденома	Пограничная серомуцинозная опухоль/ атипическая пролиферирующая серомуцинозная опухоль	Серомуцинозная карцинома
	Серомуцинозная цистаденофиброма		
Недифференцированная карцинома			

кишки или ректосигмоидного перехода выполняют модифицированные задние тазовые экзентерации (ПГЭ с передней резекцией прямой кишки) [14, 15]. При поражении опухолевыми массами разных участков тонкой кишки выполняется резекция последней, объем которой может варьировать от краевой резекции до сегментарной резекции на большом протяжении (до нескольких метров); минимальный остаточный объем тонкой кишки должен составлять не менее 1,5 метра [16]. При поражении ободочной кишки объем резекции может также значительно различаться — от краевой резекции до тотальной колэктомии [17, 18]. В большинстве случаев в связи с поражением ворот селезенки и печени выполняется спленэктомия/дисталь-

ная панкреатоспленэктомия (при вовлечении хвоста поджелудочной железы) и холецистэктомия, последняя зачастую дополняется удалением малого сальника с лимфодиссекцией гепатодуоденальной связки или без нее [16, 19]. При поражении желудка может потребоваться атипичная или дистальная резекция желудка [20]. При поверхностных поражениях глассоновой капсулы выполняется электрокоагуляция последней, в случае солитарных метастазов в печень возможно выполнение как атипичных, так и анатомических резекций печени (сегментэктомия, секторэктомия, гемигепатэктомия) [21, 22]. При вовлечении мочеточников и/или мочевого пузыря необходимо выполнение резекции последних с формированием уретероцистонео-

Таблица 3. Система стадирования рака яичника, маточной трубы и первичной перитонеальной карциномы по TNM и FIGO (8-е издание, 2017 год)

Первичная опухоль (Т)		
TNM	FIGO	
T1	I	Опухоль ограничена одним или обоими яичниками или фаллопиевой трубой/трубами
T1a	IA	Опухоль ограничена одним яичником, капсула не повреждена, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичника, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T1b	IB	Опухоль ограничена двумя яичниками, их капсулы не повреждены, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичников, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T1c	IC	Опухоль ограничена одним или двумя яичниками и сопровождается любым из следующих факторов:
T1c1	IC1	Повреждение капсулы во время операции
T1c2	IC2	Повреждение капсулы до операции или опухоль на поверхности яичника/маточной трубы
T1c3	IC3	В асците или смывах брюшной полости определяются злокачественные клетки
T2	II	Опухоль поражает один или два яичника с распространением на малый таз
T2a	IIA	Врастание и/или метастазирование в матку и/или в одну или обе маточные трубы
T2b	IIB	Распространение на другие ткани таза
T3	III	Опухоль поражает один или оба яичника с гистологически подтвержденными внутрибрюшинными метастазами за пределами таза и/или метастазами в регионарных лимфатических узлах (внутренних, наружных и общих подвздошных, запирательных, крестцовых или поясничных лимфоузлах)
T3a	IIIA2	Микроскопические, гистологически подтвержденные внутрибрюшинные метастазы за пределами таза ± метастазы в забрюшинных лимфатических узлах
T3b	IIIB	Макроскопические внутрибрюшинные метастазы за пределами таза до 2 см включительно в наибольшем измерении ± метастазы в забрюшинных лимфатических узлах
T3c	IIIC	Внутрибрюшинные метастазы за пределами таза более 2 см в наибольшем измерении ± метастазы в забрюшинных лимфатических узлах (включая распространение опухоли на капсулу печени и селезенки без поражения паренхимы органов)
N1	IIIA1	Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах (внутренних, наружных и общих подвздошных, запирательных, крестцовых или поясничных лимфоузлах)
N1a	IIIAli	Метастазы в лимфатических узлах размером до 10 миллиметров
N1b	IIIAlii	Метастазы в лимфатических узлах размером больше 10 миллиметров
M1	IV	Наличие отдаленных метастазов (исключая внутрибрюшные метастазы)
M1a	IVA	Плевральный выпот со злокачественными клетками
M1b	IVB	Печеночные или селезеночные паренхиматозные метастазы; метастазы в органы вне брюшной полости (включая паховые лимфатические узлы и лимфатические узлы вне брюшной полости) и трансмуральное врастание в прямую кишку

стоии [23]. При поражении подвздошных лимфоузлов выполняется тазовая лимфодиссекция (ТЛД), при поражении забрюшинных лимфоузлов — парааортальная лимфодиссекция (ПАЛД) [24]. Вопрос необходимости ТЛД и ПАЛД является дискуссионным, мнения по нему расходятся, варьируя от плановых системных ТЛД и ПАЛД до изолированной лимфаденэктомии клинически пораженных лимфоузлов. При выполнении ЦРХ у каждой отдельной пациентки возможны любые комбинации вышеуказанных процедур.

NCCN Guidelines Version 1.2020 Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer (11)

Алгоритм лечения. После клинического стадирования хирургически резектабельным пациенткам в качестве первичного лечения показано выполнение пангистерэктомии с полноценным интраоперационным стадированием и циторедукцией (при необходимости). В случае нерезектабельности или риска неоптимальной циторедукции показана неоадьювантная полихимиотерапия, после которой во всех случаях, кроме прогрессирования заболевания, показана интервальная циторедукция. Таким образом, хирургическое лечение не показано лишь в одном случае: исходно нерезектабельные пациентки, которые на фоне проведения нПХТ ответили прогрессированием заболевания. После хирургического лечения все пациентки с II–IV стадией должны получить платиносодержащую адьювантную полихимиотерапию (аПХТ). Вторичная циторедукция показана в случае рецидива, возникшего через 6 или более месяцев после проведения полного курса аПХТ, имеющего клинико-радиологические проявления.

Общие принципы хирургии: для хирургического стадирования и лечения в качестве основного доступа долж-

на использоваться открытая срединная лапаротомия. Исключение составляет тщательно отобранная группа пациенток для интервальной циторедукции в исполнении хирурга, имеющего большой опыт в выполнении малоинвазивных методик, при условии возможности осуществления оптимальной циторедукции. Хирургом должно быть тщательно описано предоперационное распространение опухоли в брюшной полости, от диафрагмы до тазового дна, должны быть описаны удаленные органы или их части; в случае остатка опухолевых масс должны быть указаны их локализация и размер.

Принципы хирургии в лечении РЯ, распространившегося за пределы таза. В ходе первичной циторедукции следует прилагать все усилия для удаления всех видимых очагов в пределах таза, всей брюшной полости и забрюшинного пространства, обязательно включая ПГЭ и оментэктомию, по возможности с сохранением интактности опухолевых масс; остаточные очаги менее 1 см считаются оптимальной циторедукцией; однако следует стараться удалить все видимые очаги, что потенциально дает наилучшие результаты выживаемости. Все увеличенные или подозрительные лимфоузлы в ходе оперативного вмешательства должны быть по возможности удалены. Клинически неизмененные лимфоузлы удалять не требуется. Пациентам с опухолевыми узлами меньше или равными 2 см за пределами таза необходимо выполнять двустороннюю ТЛД и ПАЛД (должна выполняться вдоль аорты и нижней полой вены билатерально, по крайней мере до уровня нижней брыжеечной артерии, однако предпочтительно — до уровня почечных сосудов). Для достижения оптимальной циторедукции могут быть выполнены следующие процедуры: резекция кишки, аппендэктомия, перитонеумэктомия, в том числе стриппинг диафрагмы, спленэктомия, резекция мочевого пузыря и мочеточников, уретероцистостомия, резекция пе-

Таблица 4. Стадии рака яичника, маточной трубы и первичной перитонеальной карциномы по TNM и FIGO (8-е издание, 2017 год)

Стадия	T	N	M
I	T1	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IC	T1c	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
IIIA1	T1/T2	N1	M0
IIIA2	T3a	NX/N0/N1	M0
IIIB	T3b	NX/N0/N1	M0
IIIC	T3c	NX/N0/N1	M0
IV	Any T	Any N	M1
IVA	Any T	Any N	M1a
IVB	Any T	Any N	M1b

чени, резекция желудка, холецистэктомия, дистальная резекция поджелудочной железы.

Интервальная циторедукция проводится после 3–4 курсов нПХТ в случае отсутствия прогрессирования заболевания, по принципам, указанным для первичной циторедукции. Дополнительной опцией хирургического лечения при интервальной циторедукции является гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия цисплатином пациенткам с III стадией РЯ.

European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Guidelines for Ovarian Cancer Surgery. Version 2 (12)

Алгоритм лечения. При IIВ–IIIВ стадии РЯ рекомендовано проведение первичной ЦРХ. При стадии IIIС–IV в случае удовлетворительного соматического статуса пациента и резектабельности опухолевого процесса рекомендована первичная ЦРХ, в противном случае — нПХТ или паллиативная ПХТ с коррекцией urgentных симптомов, если таковые есть. После проведения 3 курсов нПХТ в случае прогрессирования заболевания ЦРХ не рекомендована, показано проведение еще 3 курсов нПХТ с последующей оценкой операбельности и резектабельности. В случае отсутствия прогрессирования заболевания, удовлетворительного соматического статуса и резектабельности рекомендована интервальная циторедукция; при неудовлетворительном общем статусе или нерезектабельности алгоритм аналогичен тому, который показан пациентам с прогрессированием заболевания после нПХТ.

Принципы хирургии в лечении РЯ III–IV стадии. В качестве доступа необходимо выполнять срединную лапаротомию. Целью хирургического лечения является удаление всех видимых очагов болезни, включая ПГЭ и оментэктомию. Выполнение циторедукции в неоптимальном объеме, первичной или интервальной, не допускается. Противопоказания к циторедукции:

- 1) диффузная глубокая инфильтрация брыжейки тонкой кишки;
- 2) диффузная инфильтрация тонкой кишки, которая в случае резекции приведет к остатку кишки менее 1,5 метра;
- 3) диффузное поражение/глубокая инфильтрация желудка, двенадцатиперстной кишки (требующее полного удаления), головки или тела поджелудочной железы (хвост поджелудочной железы может быть удален);
- 4) инвазия в чревный ствол, печеночную артерию, левую желудочную артерию (чревные лимфоузлы могут быть удалены);
- 5) центральные или мультисегментарные метастазы в печени;
- 6) множественные метастазы в легких;
- 7) нерезектабельные метастазы в лимфатических узлах;
- 8) множественные метастазы в головном мозге.

Гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия

НИРЕС является дополнительной лечебной опцией после ЦРХ, способной увеличить безрецидивную и общую выживаемость [25, 26]. Сущность процедуры

заключается в поступлении через дренажные системы платиносодержащих химиопрепаратов в брюшную полость при температуре 40–44 °С, длительностью 30–90 минут. Теоретическим базисом процедуры является усиленное проникновение химиопрепарата через клеточные мембраны в связи с высокой температурой и его цитотоксическое действие на микроскопические остатки опухоли [27]. Применение НИРЕС не рекомендовано в случае неоптимальной циторедукции, так как на макроскопические остатки опухоли она не воздействует [28]. На сегодняшний день существует 2 рандомизированных контролируемых исследования, посвященных НИРЕС в лечении РЯ, в оба включены пациентки с III–IV стадией РЯ. Одно из них посвящено лечению рецидивирующего РЯ IIIС–IV стадии, где основная группа получила ЦРХ и НИРЕС с последующей аПХТ, а контрольная — ЦРХ и аПХТ. Медиана выживаемости в основной группе составила 26,9 месяца, а в контрольной — 13,4 месяца; трехлетняя выживаемость в основной группе составила 75 %, а в контрольной — 18 % [25]. Второе исследование было посвящено лечению первичного РЯ III стадии; в ходе него основной группе была проведена интервальная циторедукция и НИРЕС с последующей аПХТ, а контрольной — интервальная циторедукция с последующей аПХТ без НИРЕС. Результаты исследования стало увеличение общей (45,7 месяца против 33,9) и безрецидивной (14,2 против 10,7 месяца) медианы выживаемости в основной группе [26]. В других обсервационных нерандомизированных исследованиях в подавляющем большинстве случаев НИРЕС также показала свое преимущество [29].

Выводы

У большинства пациенток РЯ первично выявляют на III–IV стадии. Успех лечения этой группы пациенток в значительной мере зависит от адекватного объема хирургического вмешательства, часто длительных по времени мультидисциплинарных резекций в комбинации с пред- или послеоперационной платиносодержащей химиотерапией. На сегодняшний день, при условии резектабельности и удовлетворительного общего соматического статуса пациента, предпочтительной считается первичная полная циторедукция, а при ее невозможности — интервальная циторедукция после проведения нПХТ. Таким образом, РЯ III–IV стадии не является узкой онкогинекологической патологией, требует вмешательства на верхних этажах брюшной полости и забрюшинного пространства и мультидисциплинарного подхода. Достижение максимально возможного объема циторедукции со стремлением к полной, CC-0 циторедукции ассоциировано с увеличением выживаемости, с соблюдением приемлемых результатов осложнений и летальности. ЦРХ в сочетании с НИРЕС в лечении первичного РЯ III–IV стадии является перспективной опцией, способной увеличить как общую, так и безрецидивную выживаемость без увеличения осложнений и летальности. Протоколы NCCN и ESGO были рассмотрены в связи с высоким уровнем их доказательности, регулярными обновлениями и широким применением в нашей стране. Прин-

ципальним отличием данных рекомендаций стало то, что NCCN, в отличие от ESGO, рекомендует в ходе интервальной циторедукции применение HIPEC для лечения РЯ III стадии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Global Cancer Observatory: Ovarian cancer. [Internet]. Lyon. Fr. Int. Agency Res. Cancer. 2018 [cited 2019 Jun 6]; available from: <https://gco.iarc.fr/today>
2. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J. Clin.* 2015. 65 (2). 87-108. doi: 10.3322/caac.21262.
3. Torre L.A., Siegel R.L., Ward E.M. et al. Global cancer incidence and mortality rates and trends — an update. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2016. 25 (1). 16-27. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0578.
4. Kurman R., Carcangiu M., Herrington C. WHO Classification of tumours of female reproductive organs. Lyon: IARC Press, 2014.
5. Amin M., Greene F., Edge S. AJCC Staging Manual, 8th edition: Springer International Publishing. 2017. 1-1024.
6. Hennessy B.T., Coleman R.L., Markman M. Ovarian cancer. *Lancet.* 2009 Oct 17. 374 (9698). 1371-82. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61338-6.
7. Chan D.L., Morris D.L., Rao A., Chua T.C. Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: a review of tolerance and efficacy. *Cancer Manag. Res.* 2012. 4. 413-22. doi: 10.2147/CMAR.S31070.
8. Eisenkop S.M., Spirtos N.M. What Are the Current Surgical Objectives, Strategies, and Technical Capabilities of Gynecologic Oncologists Treating Advanced Epithelial Ovarian Cancer? *Gynecol. Oncol.* 2001 Sep. 82 (3). 489-97. doi: 10.1006/gyno.2001.6312.
9. Sugarbaker P.H. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced primary and recurrent ovarian cancer. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2009 Feb. 21 (1). 15-24. doi: 10.1097/GCO.0b013e32831f8f32.
10. Sugarbaker P.H. Peritonectomy procedures. *Ann. Surg.* 1995. 221. 29-42. doi: 10.1097/0000658-199501000-00004.
11. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Ovarian cancer. Version 1.2020; available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
12. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Guidelines for Ovarian Cancer Surgery. Version 2.2017; available from: <http://ebooks.esgo.org/ovarian-surgeryguidelines/mobile/index.html#p=1>
13. Bogani G., Ditto A., Martinelli F., Lorusso D. et al. Surgical Techniques for Diaphragmatic Resection During Cytoreduction in Advanced or Recurrent Ovarian Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2016. 26 (2). 371-80. doi: 10.1186/s12885-017-3311-8.
14. Chang S.J., Bristow R.E. Surgical technique of en bloc pelvic resection for advanced ovarian cancer. *J. Gynecol. Oncol.* 2015. 26. 155. doi: 10.3802/jgo.2015.26.2.155.
15. Houvenaeghel G., Gutowski M., Buttarelli M., Cuisenier J., Narducci F., Dalle C. et al. Modified posterior pelvic exenteration for ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2009. 19. 968-73. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181a7f38b.
16. Jones N.L., Chen L., Chatterjee S., Tergas A.I. et al. National trends in extended procedures for ovarian cancer debulking surgery. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2018 Jan. 28 (1). 19-25. doi: 10.1097/IGC.0000000000001132.
17. Son J.H. et al. Perioperative outcomes of extensive bowel resection during cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer. *J. Surg. Oncol.* 2019. Jun. 119 (7). 1011-1015. doi: 10.1002/jso.25403.
18. Oseledchik A., Abramian A., Kaiser C. et al. Total or subtotal colectomy in patients undergoing surgery for primary or recurrent epithelial ovarian cancer. *Oncol. Res. Treat.* 2014. 37 (9). 448-54. doi: 10.1159/000366249.
19. Xiang L. et al. Distal pancreatectomy with splenectomy for the management of splenic hilum metastasis in cytoreductive surgery of epithelial ovarian cancer. *J. Gynecol. Oncol.* 2016. Nov. 27 (6). e62. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e62.
20. Walter A.C., Manahan K.J., Geisler J.P. Morbidity of partial gastrectomy in primary ovarian cancer cytoreduction. *J. Gynecol. Surg.* 2010. 26 (4). 243-245. doi: 10.1089/gyn.2009.0067.
21. Eisenhauer E.L., Abu-Rustum N., Sonoda Y., Levine D.A., Poyner E.A., Aghajanian C. et al. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages IIIc-IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2006. 103. 1083-90. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.06.028.
22. Gasparri M.L., Grandi G., Bolla D., Gloor B. et al. Hepatic resection during cytoreductive surgery for primary or recurrent epithelial ovarian cancer. *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.* 2016. Jul. 142 (7). 1509-20. doi: 10.1007/s00432-015-2090-3.
23. Costantini B., Vizzielli G., Fanfani F., D'Addessi A. et al. Urologic surgery in gynecologic oncology: a large single-institution experience. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2014. Jun. 40 (6). 756-61. doi: 10.1016/j.ejso.2014.01.020.
24. Harter P., Sehouli J., Lorusso D. et al. LION: Lymphadenectomy in Ovarian Neoplasms — a prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial. *J. Clin. Oncol.* 2017. 35 (15 Suppl). 5500. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15.
25. Spiliotis J., Halkia E., Lianos E., Kalantzi N., Grivas A., Efsthathiou E. et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann. Surg. Oncol.* 2015. 22. 1570-5. doi: 10.1245/s10434-014-4157-9.
26. Van Driel W.J., Koole S.N., Sikorska K., Schagen van Leeuwen J.H., Schreuder H.W.R., Hermans R.H.M. et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018. 378. 230-40. doi: 10.1056/NEJMoa1708618.
27. Valle S.J., Alzahrani N.A., Liauw W., Sugarbaker P.H. et al. Hyperthermic intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) Methodology, drugs and bidirectional chemotherapy. *Indian. J. Surg. Oncol.* 2016. 7 (2). 152-159. doi: 10.1007/s13193-016-0498-0.
28. Sugarbaker P.H., van der Speeten K. Surgical technology and pharmacology of hyperthermic perioperative chemotherapy. *J. Gastrointest. Oncol.* 2016. 7 (1). 29-44. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.105.
29. Wang Y., Ren F., Chen P., Liu S. et al. Effects of Cytoreductive surgery plus hyperthermic IntraPERitoneal chemotherapy (HIPEC) versus CytoReductive surgery for ovarian cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2019. 45 (3). 301-309. doi: 10.1016/j.ejso.2018.10.528.
30. Федоренко З.П., Михайлович Ю.Й., Гулак Л.О. та ін. Рак в Україні, 2018–2019. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України, № 21. ПП Поліум, 2020.

Получено/Received 02.04.2020

Рецензировано/Revised 20.04.2020

Принято в печать/Accepted 05.05.2020 ■

Назаров Я.С.¹, Копецький В.І.², Шудрак Є.А.²

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²Національний інститут раку, м. Київ, Україна

Циторедуктивна хірургія і HIPEC у лікуванні первинного епітеліального раку яєчника III–IV стадії

Резюме. Рак яєчника (РЯ) — найагресивніша пухлина органів жіночої статеві системи, що характеризується імплантацийним ростом, ураженням парієтальної і вісцеральної очеревини, а також органів черевної порожнини і заочеревинного простору. РЯ III–IV стадії первинно діагностується приблизно у 80 % пацієнток. Щорічно на РЯ у світі захворює понад 290 тисяч, а гине понад 180 тисяч жінок. Оперативна тактика в цієї групи пацієнток не може обмежитись класичними процедурами, такими як пангістеректомія і оментектомія, і може включати втручання на інших органах малого таза, а також органах, що виходять за межі таза, у тому числі верхніх від-

ділів черевної порожнини, що пред'являє високі вимоги до оперативної техніки хірурга. Первинна повна циторедукція, що має на меті видалення всіх видимих пухлинних вогнищ, з подальшою ад'ювантною поліхіміотерапією є золотим стандартом лікування РЯ III–IV стадії. Гіпертермічна внутрішньочеревна хіміотерапія є перспективною додатковою опцією у лікуванні РЯ, що здатна підвищити загальну і безрецидивну виживаність у даної категорії пацієнток.

Ключові слова: рак яєчника; рак яєчника III–IV стадії; циторедуктивна хірургія; циторедукція; гіпертермічна внутрішньочеревна хіміотерапія; огляд

Ya.S. Nazarov¹, V.I. Kopetskyi², Ye.A. Shudrak²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of stage III–IV primary ovarian cancer

Abstract. Ovarian cancer (OC) is the most aggressive female genital cancer, which is characterized by implant growth, visceral and parietal peritoneal carcinomatosis and damage to the abdominal cavity and retroperitoneal space. Every year, more than 290,000 new cases of OC and 180,000 deaths from this pathology are registered worldwide. Stage III–IV OC is a primary diagnosis in 80 % of the patients. Classic procedures like radical hysterectomy and omentectomy are not sufficient for the recovery of such patients. Additional interventions in pelvic, extrapelvic and upper abdomen organs might be re-

quired. Such procedures demand high-skill surgeon techniques. Primary complete cytoreduction which imply complete removal of all masses followed by the adjuvant chemotherapy is the gold standard in the treatment for stage III–IV OC. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy is the novel option in the treatment of OC, which could increase overall and disease-free survival rate in these patients.

Keywords: ovarian cancer; stage III–IV ovarian cancer; cytoreductive surgery; debulking; hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; review