

И. Е. Сedaков, О. В. Совпель, В. В. Красноштан, Ю. А. Попович

Неoadьювантная эндолимфатическая химиотерапия в комбинированном лечении распространенного рака яичников

Республиканский онкологический центр имени профессора Г. В. Бондаря.

Показатели статистики для распространенного рака яичников малоутешительны. В свете новых данных об этиологии рака яичников актуальным является поиск новых платиносодержащих схем химиотерапии. В работе проанализирована эффективность лечения у женщин с раком яичников стадий IIIC и IVС, получавших комбинированное лечение в Донецком областном противоопухолевом центре.

Ключевые слова: распространенный рак яичников, эндолимфатическая химиотерапия, редифференцировка опухолей, специфический иммунитет.

Приоритетным методом лечения у пациентов с распространенным заболеванием яичников является комбинированное использование хирургического и химиотерапевтического методов. Как правило, в первую очередь выполняется циторедуктивная операция, целью которой является максимальное удаление опухолевого конгломерата, стадирование процесса с последующим проведением курсов полихимиотерапии. Существует определенная категория больных, у которых на изначальном этапе диагностируются неблагоприятные в отношении оперативного лечения формы опухолей и высок риск эксплоративной лапаротомии, которая, как известно, ухудшает прогноз течения заболевания [10]. У данного пула пациентов рентабельней всего лечение начинать с лекарственной терапии, поскольку отмечается относительно высокая чувствительность опухолей яичников к химиотерапии. Преимуществом проведения химиотерапии первым этапом комбинированного лечения заключается в раннем системном воздействии на опухоль и регулирующие ее механизмы в организме больного, однако при условии отсрочки оперативного лечения при проведении неоадьювантной химиотерапии к ее эффективности предъявляются повышенные требования. Одним из способов повысить эффективность действия цитостатиков является использование альтернативных внутривенному путей введения химиопрепаратов.

По данным литературы проведенные исследования показали, что при введении цитостатиков в лимфатическую систему наблюдается повышенное их накопление по сравнению с таковым при внутривенном введении в ткани опухоли и в органах иммунной системы, а именно — в лимфатических узлах, тимусе [3]. Это объясняет возможный механизм опосредованного иммунокомпетентными клетками влияния цитостатиков на опухоль. Реализации такого воздействия на опухоль способствует непосредственный контакт химиопрепарата с лимфоидными клетками [9] и длительность инфузии. Учитывая тот фактор, что при раке яичников зачастую поражаются лимфатические узлы парааортальной зоны, что по дан-

ными различных авторов составляет 60%, занимая 3 место после брюшины и большого сальника [8] на передний план выходит интерес к эндолимфатическому способу введения цитостатиков.

Прямой путь введения препаратов в лимфатическое русло успешно применяется в Республиканском онкологическом центре им. проф. Г. В. Бондаря для лечения различных локализаций опухолей [1]. Методика катетеризации лимфатического сосуда бедра отличается простотой и позволяет проводить длительную эндолимфатическую терапию [2].

Материалы и методы: для оценки возможности использования эндолимфатического введения химиопрепаратов при проведении неоадьювантной химиотерапии у больных распространенным раком яичников изучена непосредственная клиническая эффективность и ближайшие результаты лечения в группе больных раком яичников (289 пациенток), которым проводилось лечение в Донецком противоопухолевом центре с 2008 по 2015 гг. В исследование включены больные не старше 75 лет с верифицированным диагнозом, лечение которых начато с химиотерапии. Химиотерапия проводилась больным эндолимфатическим (161 больная) или внутривенным путем (128 пациенток). Сравнимые клинические группы были однородны по основным клиническим признакам. Лечебные схемы включали цисплатин или другие производные платины. Курсовая доза препаратов платины составляла: цисплатин 75 мг/м², карбоплатин 5–6 АUC; кроме препаратов платины в схемы лечения больных включали циклофосфан в курсовой дозе 2 г/м², 5-фторурацил –1,5–2 г/м² или метотрексат 50 мг/м². Курсовая доза препаратов вводилась эндолимфатически в катетеризированный лимфатический сосуд бедра в течение 3–5 дней.

Проанализирована клиническая эффективность химиотерапии. Учитывая корреляцию морфологических и клинических показателей, лекарственный патоморфоз опухолей изучен у 50 больных распространенным раком яичников, прооперированных после неоадьювантной эндолимфатической и внутривенной химиотерапии. Для оценки лекарственного

Таблица 1.

Сравнительная оценка клинической эффективности ЭЛХТ и ВВХТ, применяемой первым этапом у больных распространенным раком яичников

Показатель эффективности (частота %)	Группа больных, получавших ЭЛХТ, n=161	Группа больных, получавших ВВХТ, n=128
Полных регрессий (ПР)	6,83 + 1,99	1,56 + 1,09
Частичных регрессий (ЧР)	52,8 + 3,94	30,47 + 4,08
Общая эффективность (ПР + ЧР)	59,63 + 3,87 *	32,03 + 4,14 *
Стабилизаций процесса (СП)	21,73 + 3,26	50,0 + 4,43
Прогрессирования процесса (ПП)	18,64 + 3,07	17,97 + 3,40
Отсутствие выраженного эффекта (СП + ПП)	40,37 + 3,87 *	67,97 + 4,14 *

* различия между группами достоверны, (p < 0,05)

(ЭЛХТ — эндолимфатическая химиотерапия, ВВХТ — внутривенная химиотерапия).

патоморфоза опухолей проводили гистологическое исследование серийных срезов удаленных препаратов первичной и метастатической опухолей. Среди признаков лекарственного патоморфоза опухолей оценивали соотношение объема паренхимы и стромы, поскольку изменение паренхиматозно-стромального соотношения является первым признаком патоморфоза на тканевом уровне. Оценивалась степень выраженности дистрофических и некротических изменений в паренхиме и строме опухолей; наличие лимфоидной инфильтрации в опухоли. Изучена динамика показателей специфического иммунитета в тесте подавления адгезии лейкоцитов [6] на фоне эндолимфатической (18 пациенток) и внутривенной (14 больных).

Результаты и их обсуждение: проанализировав непосредственную клиническую эффективность эндолимфатической и внутривенной химиотерапии, применяемой первым этапом в лечении распространенного первично неоперабельного рака яичников, изучены показатели частоты полных и частичных регрессий, стабилизаций и прогрессирования процесса в результате эндолимфатической и внутривенной химиотерапии. Данные представлены в таблице 1.

Из выше приведенной таблицы следует отметить, что непосредственная клиническая эффективность оказалась достоверно выше в группе больных, получавших эндолимфатическую химиотерапию по частоте достигнутого объективного эффекта (полных и частичных регрессий опухоли), что очевидно определило более высокий показатель операбельности

в этой группе больных. Среди больных, начавших лечение с эндолимфатической химиотерапии, прооперировано 55,9% пациенток; после внутривенной химиотерапии — 41,4%; различия между группами по этому показателю достоверны, p < 0,05.

С целью оценки эффективности второго этапа лечения проанализирован объем оперативного вмешательства, выполненный больным сравниваемых групп. Радикальной считали операцию в объеме оптимальной циторедукции, паллиативной — субоптимальной и неоптимальной циторедукции. Отдельно проанализировано количество пробных лапаротомий в каждой группе больных. Данные представлены в таблице 2.

Различия между группами по этим показателям не достоверны, однако доля оперированных радикально больных больше, а количество пробных лапаротомий меньше в группе больных, получавших эндолимфатическую химиотерапию.

Для оценки ближайших результатов лечения проанализирована длительность полной регрессии у больных с достигнутой одним или двумя этапами полной регрессией и продолжительность частичной регрессии или время до прогрессирования процесса. Данные об этих показателях представлены, в таблице 3.

Из данных таблицы следует, что средняя длительность полной регрессии и продолжительность жизни значительно больше в группе больных, получавших эндолимфатическую химиотерапию, в то время как продолжительность частичной регрессии оказалась приблизительно одинаковой.

Таблица 2.

Распределение больных распространенным раком яичников по объему выполненного им оперативного вмешательства в зависимости от способа предоперационной химиотерапии

Способ введения химиопрепаратов	Объем оперативного вмешательства		
	Радикальный (абс.) %	Паллиативный (абс.) %	Диагностический (абс.) %
Эндолимфатический, n=90	(44)	(42)	(4)
	48,89 + 5,29	46,67 + 5,28	4,44 + 2,18
Внутривенный, n=53	(20)	(27)	(6)
	37,74 + 6,72	50,94 + 6,93	11,32 + 4,39

Таблица 3.

Результаты комбинированного лечения больных распространенным раком яичников в зависимости от способа введения химиопрепаратов

Показатель эффективности лечения	ЭЛХТ + операция, n = 90	ВВХТ + операция, n = 53
Средняя длительность полной регрессии, нед.	91,3 + 6,91	50,15 + 2,41
Средняя продолжительность частичной регрессии, нед.	40,51 + 3,82	39,92 + 3,88
Средняя продолжительность жизни, нед.	79,61 + 4,13	50,98 + 3,03

Выводы: подводя итоги по имеющимся к моменту анализа данным, можно отметить, что применение эндолимфатической инфузии химиопрепаратов дает возможность повысить эффективность химиотерапии и увеличить длительность достигнутого эффекта у больных распространенным раком яичников.

Анализ степени выраженности химиотерапевтического патоморфоза в зависимости от способа введения цитостатиков показал, что в группе больных, у которых химиотерапия вызывала значительный патоморфоз опухоли, 88,46% пациенток получали эндолимфатическую химиотерапию. В группе же больных, у которых патоморфоз опухолей отсутствовал или был слабо выражен, преобладал внутривенный метод введения химиопрепаратов: в 71,43% случаев. Различия между группами по этому показателю достоверны ($p < 0,05$). Интересным оказался факт присутствия в опухолях после эндолимфатической химиотерапии полей некроза незрелой опухолевой ткани и разрастание соединительной ткани на фоне сохранения относительно неизменными участков более зрелой ткани, который может косвенно свидетельствовать в пользу возможного механизма «созревания», редифференцировки опухолей под действием химиотерапии [7].

Изучение показателей специфического иммунитета у больных раком яичников в ходе проведения им химиотерапии также позволило выявить ряд особенностей в изменении иммунного статуса, позволяющих объяснить более высокую действенность эндолимфатической химиотерапии.

Анализировали показатели аффинности лейкоцитов периферической крови к антигенам рака яичников и нормальной ткани яичников, полученные в тесте подавления адгезии лейкоцитов в динамике [5], полагая, что индикация лейкоцитов с повышенным сродством к каждому из вышеперечисленных экстрактов косвенно характеризует присутствие в периферической рециркуляции пула иммунокомпетентных клеток, прекомиттированного к соответствующей ткани и участвующего в регуляции тканевого гомеостаза в ней. Анализ частоты встречаемости различных вариантов изменений индекса аффинности лейкоцитов к опухолевым антигенам при сравнении до и после курса лечения под действием эндолимфатической (38 курсов) и внутривенной химиотерапии (27 курсов) выявил до-

стоверные различия между сравниваемыми видами химиотерапии: вариант смены положительного индекса на отрицательный встречался достоверно чаще в результате эндолимфатической химиотерапии (61,76%), чем под действием внутривенной химиотерапии (17,65%).

Снижение или нивелирование индекса аффинности к антигену рака яичника в результате химиотерапии было расценено нами как инактивация или элиминация соответствующего клона лимфоцитов и индукция иммунологической толерантности к тестируемому антигену [4]. Индукция иммунологической толерантности к опухолевой ткани путем элиминации клона лимфоцитов, регулирующего ее морфогенез, является одним из эффектов системной химиотерапии. Согласно полученным данным, эндолимфатическая химиотерапия обладает более выраженным толерогенным эффектом, чем внутривенная. Это возможно связано с тем, что при введении химиопрепарата в лимфоциркуляцию его воздействию подвергается большее количество иммунокомпетентных клеток, чем при введении в периферическую кровь, в которой содержание лимфоцитов значительно ниже, чем в лимфе.

Сопоставление данных, полученных при изучении патоморфоза опухолей под действием химиотерапии и результатов иммунологического обследования больных позволяет высказать предположение об участии иммунокомпетентных клеток, прекомиттированных к нормальной и опухолевой тканям в реализации дифференцирующего влияния эндолимфатической химиотерапии на опухоль.

Список литературы.

1. Бондарь Г.В., Шматков Н.П. Перспективы применения длительной эндолимфатической инфузии лекарственных препаратов в лечении опухолей основных локализаций // VI съезд онкологов УССР. — Киев, 1980
2. Бондарь Г.В., Шматков Н.П. Диагностическая и лечебная катетеризация периферических лимфатических сосудов // Материалы II Всесоюзного симпозиума «Специальные методы диагностики опухолей» с участием стран СЭВ. — Москва. — 1981.
3. Бордюшков Ю.Н., Златник Е.Ю., Кирсанова Л.Д. Распределение противоопухолевых препаратов в органах крыс с саркомой 45 при эндолимфатическом введении // Эксперим. онкол. — 1994. — Т. 16. — № 4–6. — С. 415–418.

4. Кайряк О.В., Лисовская Н.Ю. Эндолимфатическая химиотерапия как способ индукции иммунологической толерантности // IX Съезд онкологов Украины, — Винница, 1995 — С. 391–392.
5. Кайряк О.В., Лисовська Н.Ю. Спосіб моніторингу перебігу захворювання у хворих злоякісними пухлинами. Деклараційний патент на винахід № 28836 А від 16.10.2000. (Україна). Бюл. № 5–11.
6. Клиническая иммунология и аллергология в 3-х томах. Под ред. Йегера Л. — Москва: Медицина. —1986. —512 с. (449–450).
7. Лисовская Н.Ю., Кайряк О.В., Гандера В.Ф. Распространенный рак яичников: комплексная оценка эффективности предоперационной химиотерапии //Медико-соціальні проблеми сім'ї. —2001. —Т.6, № 3.—С.53–58.
8. Шпарик Я.В., Томич Н.В. Лечение запущенного рака яичников (по данным за 1995 г.) // Акуш. и гинек.—1997, № 6.—С. 13–16.
9. Ярема И.В., Уртаев Б.М. Переливание лимфы в хирургической практике // Лимфология (Андижан).—1994. -№ 1.—С.53–61.
10. Mendez S., Arranz Arija J., Gonzalez Arenas C. et al. Epithelial ovarian cancer: Response to treatment and survival in patients with stage IV at diagnosis. // Eur. J. of Cancer.—1998.—35(4). P. 345.

I. E. Sedakov, O. V. Sovpel', V. V. Krasnoshtan, Y. A. Popovych

Neoadjuvant endolymphatic chemotherapy in the combined treatment of advanced ovarian cancer

G. V. Bondar Republican Cancer Center, Donetsk

Statistics for common ovarian cancer are poor. In the light of new data on the etiology of ovarian cancer, the search for new platinum-containing chemotherapy regimens is relevant. The paper analyzes the effectiveness of treatment in women with ovarian cancer of stages IIIC and IVC, who received combined treatment in Donetsk Regional Anticancer Center.

Key words: advanced ovarian cancer, endolymphal chemotherapy, tumor redifferentiation, specific immunity.