

Р. Грицик¹,
А. Крижанівська^{1,2}

¹ Івано-Франківський
національний медичний
університет,

² КНП “Прикарпатський
клінічний онкологічний центр
Івано-Франківської обласної
ради”, Івано-Франківськ,
Україна

Ключові слова: рак яєчника,
променева діагностика, індекс
перитонеального канцеро-
матозу, неoad’ювантна хіміо-
терапія, поліхіміотерапія,
циторедуктивна операція,
загальна виживаність, безре-
цидивна виживаність.

DOI: <https://doi.org/10.15407/oncology.2024.03.203>

БЕЗПОСЕРЕДНІ ТА ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКА III–IV СТАДІЇ

Мета: оцінка безпосередніх результатів лікування та загальної і безрецидивної виживаності пацієнток з раком яєчника (РЯ) III–IV стадії в залежності від методу лікування. **Об’єкти і методи:** в роботі представлені результати оцінки загальної та безрецидивної виживаності 269 пацієнток з РЯ III–IV стадії, які отримували комплексне лікування в КНП “ПКОЦ ІФ ОР” з 2017 по 2023 роки. Пацієнтки були розділені на 3 групи за методом лікування: група I — на першому етапі лікування хворі отримали первинну циторедуктивну операцію, в подальшому 6 ад’ювантних циклів поліхіміотерапії (ПХТ); група II — проведені 3 неoad’ювантні цикли ПХТ, інтервальна циторедуктивна операція, ад’ювантні цикли ПХТ; група III — 6 циклів ПХТ. Всі пацієнтки отримували хіміотерапію за схемою паклітаксел, карбоплатин. **Результати:** серед пацієнток всіх трьох груп виявлено 19 (7%) хворих на платинорезистентний рак яєчника, результати лікування цих хворих не враховували під час розрахунку виживаності. Показники 3-річної загальної кумулятивної виживаності хворих в групі I склали 50%, в групі II — 58%, в групі III — 36%. Медіана загальної виживаності в цих групах склала 31, 37 та 17 міс. відповідно. 3-річна безрецидивна кумулятивна виживаність в I групі склала 24%, в II групі — 48% та в III групі — 36%. Медіана безрецидивної виживаності в цих групах складала 19, 25 та 17 міс. відповідно. **Висновки:** показники безрецидивної і загальної виживаності були достовірно кращими у пацієнток, які отримали комплексне лікування порівняно з хворими, які отримали лише цикли ПХТ. Застосування неoad’ювантної ПХТ у пацієнток з РЯ III–IV стадії підвищує безрецидивну виживаність, але не впливає на показники загальної виживаності порівняно з пацієнтками, які отримали первинну циторедуктивну операцію.

Щорічно в усьому світі реєструють приблизно 239 000 нових випадків раку яєчника (РЯ) і 152 000 смертей від цього захворювання [1]. У Європі РЯ є п’ятою за поширеністю причиною смерті від раку. Прогноз після лікування, який майже не змінився протягом останнього десятиліття, є поганим — 5-річна виживаність складає приблизно 45%, у зв’язку з діагностикою захворювання на пізніх стадіях (стадії III–IV) [2, 3].

Первинна циторедуктивна операція (primary debulking surgery, PDS) з наступним застосуванням циклів поліхіміотерапії (ПХТ) на основі карбоплатину та паклітакселу є стандартом лікування хворих на РЯ III–IV стадій. Якщо на першому етапі PDS неможлива, тоді проводять неoad’ювантну хіміотерапію (НАХТ) з подальшою інтервальною циторедуктивною операцією (interval debulking surgery, IDS) або паліативні цикли хіміотерапії [4]. Повна циторедукція пухлинних вогнищ під час хірургічного втручання є найважливішим прогностичним фактором для пацієнток із поширеним РЯ.

У рекомендаціях NCCN Guidelines неoad’ювантна терапія призначається для зменшення пухлинного навантаження перед хірургічним втручанням з приводу РЯ. Терапевтична користь НАХТ з наступною IDS залишається спірною. У кількох проспективних рандомізованих дослідженнях підхід НАХТ з IDS та післяопераційною ПХТ порівнювали з традиційним лікуванням (PDS та післяопераційна хіміотерапія) [5–8]. Ці дослідження були зосереджені на пацієнтках із РЯ III–IV стадій за класифікацією FIGO, у яких повна резекція вважалася малоюмовірною. Схеми ПХТ склалися з 3–4 циклів НАХТ з подальшою IDS для максимальної циторедукції, після чого застосовували 3–4 цикли післяопераційної хіміотерапії. Деякі з цих досліджень (тобто EORTC 55971483, SCORPION639, JCOG0602482) допускали IDS у групі НАХТ лише у пацієнток із відповіддю на лікування або стабілізацією захворювання після НАХТ. Контрольну групу становила група PDS (з метою максимальної циторедукції) із подальшою післяопераційною хіміотерапією загалом від 6

до 8 циклів. Попри те, що в цих дослідженнях спостерігалася певна варіабельність, загальні результати продемонстрували, що в пацієнок, які отримували НАХТ, хірургічні результати були кращими. Для досягнення оптимальної циторедукції такі пацієнтки потребували менш складних оперативних втручань у меншому обсязі та мали нижчий ризик смерті в післяопераційному періоді [5–9].

Хоча підхід із застосуванням НАХТ був пов'язаний із поліпшенням хірургічних результатів і меншою кількістю проявів залишкової хвороби після операції, показники безрецидивної та загальної виживаності не виявили значущих відмінностей порівняно з традиційним підходом, який передбачав PDS [10–12].

За результатами клінічного дослідження AGO-OVAR 3, 5 і 7 встановлено що платинорезистентний рецидив РЯ виникав у 22,5% хворих на РЯ. Рецидиви під час лікування спостерігали у 5,3% пацієнок, а рецидиви, які виникали до 6 міс. після завершення останнього циклу ПХТ, спостерігали у 17,2% пацієнок [13]. Отже, незадовільні результати лікування поширених форм РЯ спонукають вивчати цю проблему детальніше.

Мета роботи — оцінка безпосередніх результатів лікування та загальної і безрецидивної виживаності пацієнок з РЯ стадій III–IV в залежності від методу лікування.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проаналізовано безпосередні результати (настання рецидивів під час лікування та до 6 міс. після завершення лікування), показники загальної та безрецидивної виживаності 269 хворих на РЯ, які в 2017–2023 рр. проходили лікування в КНП “ПКОЦ ІФ ОР”. У всіх пацієнок діагностовано РЯ стадій III–IVB, що було підтверджено морфологічно.

Перед проведенням дослідження отримано персональну згоду пацієнок на обробку персональних даних, проведення лікування, діагностичні

процедури (форма згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 29.09.2012 р. № 751). Враховуючи, що представлені в цій роботі дані є частиною науково-дослідницької роботи кафедри онкології Івано-Франківського національного медичного університету, у кожного хворого отримано письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Дослідження схвалене комісією з питань біоетики Івано-Франківського національного медичного університету.

Всім пацієнткам визначали рівень онкомаркери СА-125 в крові перед початком лікування, а також перед кожним циклом хіміотерапії та при подальшому спостереженні.

Обов'язковою частиною обстеження було проведення комп'ютерної томографії (КТ) органів грудної клітки (ОГК), органів черевної порожнини (ОЧП) та органів малого тазу (ОМТ) з контрастуванням. КТ проводили на етапі діагностики для оцінки індексу перитонеального канцероматозу (peritoneal cancer index, PCI) та через 1 міс. після хірургічного втручання, у групі пацієнок, які отримували НАХТ, після 3 циклів та кожні 12 тиж. впродовж перших 2 років спостереження по завершенні лікування, в подальшому — раз у пів року.

Після проведення КТ та оцінки PCI проведено розподіл хворих на групи: група I — PCI 10–20 балів, PDS (69 пацієнок); група II — PCI 10–20 балів, IDS (73 пацієнтки); група III — PCI >20 балів (127 пацієнок).

Принцип вибору терапії та характеристика включених в дослідження пацієнок з РЯ III–IV стадій представлені на *рис. 1* та в *табл. 1*.

Пацієнткам груп I і II 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; R2 — наявність залишкових вогнищ, які сумарно перевищують 1 см. У всіх операціях брав участь сертифікований онкогінеколог.

В групі I після проведення PDS пацієнтки отримали 6 циклів ПХТ. В групі II всі пацієнтки на першому етапі лікування отримали 3 цикли НАХТ, після чого проведена IDS та в подальшому — 3–6 циклів ПХТ. Пацієнтки групи III отримували 6 циклів паліативної ПХТ. Системна ПХТ базувалася на проведенні циклів хіміотерапії кожний 21 день за схемою: паклітаксел 175 мг/м² та карбоплатин AUC 6. Всім пацієнткам проведено тестування на BRCA 1/2 (при наявності мутації хворим рекомендували підтримуючу терапію — олапариб).

Статистичні методи. Дані представлені у вигляді $M \pm m$, де M — середнє арифметичне,



Рис. 1. Принципи розподілу хворих на групи за методом лікування

Таблиця 1

Розподіл хворих на РЯ за клініко-патологічними характеристиками

Характеристики	Група I (n = 69)	Група II (n = 73)	Група III (n = 127)
Вік, роки	59,7 ± 8,5	62,7 ± 5,9	64,4 ± 7,2
ІМТ, кг/м ²	24,4 ± 3,4	22,5 ± 2,3	20,3 ± 3,1
Рівень СА-125, МО/мл	1544,0 ± 311,0	1791,0 ± 268,0	2103,0 ± 402,0
FIGO стадія			
IIIA	1	—	—
IIIB	5	3	—
IIIC	51	66	98
IVA	7	1	11
IVB	5	3	19
Гістологічний тип			
Серозна карцинома	60	70	100
Муцинозна карцинома	4	2	11
Ендометріодна карцинома	3	1	9
Інші	2	—	7
Об'єм циторедукції			
R0	31	30	—
R1	27	34	—
R2	11	9	—

Таблиця 2

Терміни виникнення рецидивів у пацієнток різних груп, n (%)

Терміни виникнення рецидиву	Група I (n = 69)	Група II (n = 73)	Група III (n = 127)	Всього (n = 269)
Платинорефрактерний рецидив (рецидив під час лікування)	1 (1,4)	2 (2,7)	3 (2,4)	6 (2,2)
Платинорезистентний рецидив (рецидив до 6 міс. після останнього циклу ПХТ)	4 (5,8)	2 (2,7)	7 (5,5)	13 (4,8)
Платиночутливий рецидив (рецидив після 6 міс. від завершення останнього циклу ПХТ)	47 (68,1)	49 (67,1)	78 (61,4)	174 (64,7)
Всього (n = 269)	52 (75,3)	53 (72,5)	88 (69,3)	193 (71,7)

m — стандартна помилка середнього або у вигляді відсоткового співвідношення для відносних величин. Для порівняння кількісних величин у групах розподілу використовували *t*-тест, непараметричний тест (*U*-критерій Манна–Уїтні). Статистично достовірними вважали величини при $p < 0,05$. Виживаність хворих розраховували за методом Каплана–Мейєра (log-rank test).

РЕЗУЛЬТАТИ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно отриманих результатів було встановлено що в даній вибірці пацієнток діагностовано 19 (7%) випадків платинорезистентного РЯ (виникнення рецидиву під час лікування або до 6 міс. після останнього циклу ПХТ): в групі I — у 5, в групі II — у 4, в групі III — у 10 пацієнток (табл. 2). Дані цих пацієнток не брали для розрахунку 3-річної загальної та безрецидивної виживаності, оскільки такі хворі помирали від прогресії РЯ у термін до 18 міс.

Результати аналізу загальної 3-річної кумулятивної виживаності хворих наведений на рис. 2. Згідно отриманих результатів, показники загальної виживаності між групами I (PDS, ПХТ) та II (НАХТ, IDS, ПХТ) статистично достовірно не відрізнялися та складали 50 та 58% відповідно. В групі III (ПХТ без хірургічного втручання) загальна 3-річна кумулятивна виживаність складала 36% та була достовірно меншою ніж у пацієнток груп I–II, які отримали комплексне лікування. Медіана 3-річної загальної виживаності в групі I складала 31 міс., в групі II — 37 міс., в групі III — 17 міс. (див. рис. 2).

3-річна безрецидивна кумулятивна виживаність була найвищою у пацієнток групи II, яким проводили комплексне лікування (НАХТ, IDS, ПХТ), та складала 48% (рис. 3). В групах I (PDS, ПХТ) та III (ПХТ) ці показники були нижчими і дорівнювали 24 та 36% відповідно. Медіана 3-річної безрецидивної виживаності в групі I складала 19 міс., в групі II — 25 міс., в групі III — 17 міс. (див. рис. 3).

Таким чином, показники безрецидивної і загальної 3-річної виживаності були достовірно кращими у пацієнток з РЯ, які отримали комплексне лікування порівняно з хворими, які отримали лише цикли паліативної ПХТ. Застосування

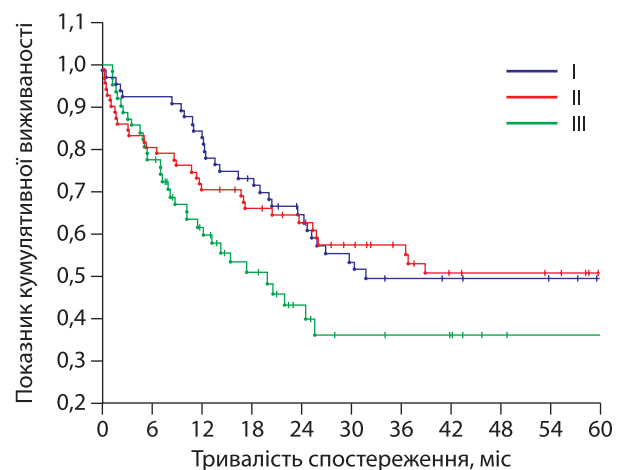


Рис. 2. Показники 3-річної загальної кумулятивної виживаності хворих на РЯ груп I–III

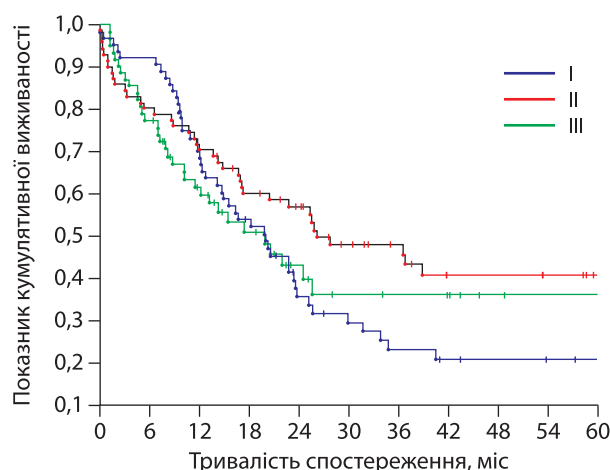


Рис. 3. Показники 3-річної безрецидивної кумулятивної виживаності хворих на РЯ груп I–III

неoad'ювантної ПХТ з подальшою інтервальною циторедуктивною операцією підвищує безрецидивну виживаність пацієток з РЯ, але не має суттєвого впливу на загальну виживаність порівняно з пацієтками, які отримали первинну циторедуктивну операцію.

ВИСНОВКИ

1. Показники загальної 3-річної кумулятивної виживаності пацієток з РЯ в групах I (PDS, ПХТ) та II (НАХТ, IDS, ПХТ) статистично достовірно перевищували такі для групи III (паліативна ПХТ).

2. При застосуванні неoad'ювантної ПХТ в комплексному лікуванні хворих на РЯ стадій III–IV відмічали підвищення показника 3-річної безрецидивної виживаності.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: A review. *Cancer Biol Med* 2017; **14** (1): 9–32. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0084.
- Estimates of cancer incidence and mortality in 2020, for all cancer sites. European Cancer Information System. <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/index.php>.
- European Institute of Women's Health. Ovarian cancer: a silent killer. Eurohealth. <https://eurohealth.ie/policy-brief-women-and-ovarian-cancer-in-the-eu-2018/>.
- Colombo N, Sessa C, du Bois A, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages,

- borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol* 2019; **30** (5): 672–705. doi: 10.1093/annonc/mdz062.
- Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015; **386** (9990): 249–57. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62223-6.
- Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; **363** (10): 943–53. doi: 10.1056/NEJMoa0908806.
- Onda T, Satoh T, Saito T, et al. 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. *Eur J Cancer* 2016; **64**: 22–31. doi: 10.1016/j.ejca.2016.05.017.
- Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *Eur J Cancer* 2016; **59**: 22–33. doi: 10.1016/j.ejca.2016.01.017.
- Liu EL, Mi RR, Wang DH, et al. Application of combined intraperitoneal and intravenous neoadjuvant chemotherapy in senile patients with advanced ovarian cancer and massive ascites. *Eur J Gynaecol Oncol* 2017; **38** (2): 209–13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29953782>.
- van Meurs HS, Tajik P, Hof MH, et al. Which patients benefit most from primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC or IV ovarian cancer? An exploratory analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 55971 randomised trial. *Eur J Cancer* 2013; **49** (15): 3191–201. doi: 10.1016/j.ejca.2013.06.013.
- Tajik P, van de Vrie R, Zafarmand MH, et al. The FIGO stage IVA versus IVB of ovarian cancer: Prognostic value and predictive value for neoadjuvant chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2018; **28** (3): 453–8. doi: 10.1097/IGC.0000000000001186.
- Vergote I, Coens C, Nankivell M, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. *Lancet Oncol* 2018; **19** (12): 1680–7. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30566-7.
- du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studien-gruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009; **115** (6): 1234–44. doi: 10.1002/cncr.24149.

IMMEDIATE AND LONG-TERM OUTCOMES OF COMPREHENSIVE TREATMENT FOR PATIENTS WITH OVARIAN CANCER STAGE III–IV

R. Hrytsyk¹, A. Kryzhanivska^{1,2}

¹ Ivano-Frankivsk National Medical University,

² Municipal Non-Profit Enterprise “Prykarpattia Clinical Oncology Center of the Ivano-Frankivsk Regional Council”, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Summary. *Aim:* to evaluate the immediate treatment outcomes and overall and relapse-free survival of patients with ovarian cancer stage III–IV depending on the treatment method. **Object and methods:** the study

presents the overall and relapse-free survival results of 269 patients with ovarian cancer stage III–IV who received comprehensive treatment at the “Prykarpattia Clinical Oncology Center of the Ivano-Frankivsk Regional Council” between 2017 and 2023. Patients were divided into 3 groups based on the treatment method: Group I — primary cytoreductive surgery followed by 6 adjuvant cycles of polychemotherapy (PCT); Group II — three neoadjuvant cycles of PCT, interval cytoreductive surgery, and adjuvant PCT; Group III — 6 cycles of PCT. All patients received chemotherapy following the paclitaxel-carboplatin regimen. **Results:** in all groups, 19 (7%) cases of platinum-resistant ovarian cancer were identified, and the treatment outcomes for these patients were not included in survival calculations. The 3-year overall cumulative survival rate was 50% in group I, 58% in group II, and 36% in group III. The median overall survival in group I was 31 months, in group II — 37 months, and in group III — 17 months. The 3-year relapse-free cumulative survival was 24% in group I, 48% in group II, and 36% in group III. The median relapse-free survival in group I was 19 months,

in group II — 25 months, and in group III — 17 months. **Conclusions:** relapse-free and overall survival rates were significantly better in patients who received comprehensive treatment compared to those who only underwent chemotherapy cycles. The use of neoadjuvant chemotherapy in patients with stage III–IV ovarian cancer improves relapse-free survival but does not affect overall survival compared to patients who underwent primary cytoreductive surgery.

Keywords: ovarian cancer, radiation diagnostics, peritoneal carcinomatosis index, neoadjuvant chemotherapy, polychemotherapy, cytoreductive surgery, overall survival, relapse-free survival.

Адреса для листування:

Грицик Р.А.
76018, Івано-Франківськ, вул.Галицька, 2
Івано-Франківський національний медичний університет
E-mail: grytsy95@mail.com

Одержано: 18.09.2024