

DOI: 10.26693/jmbs03.02.093

УДК 616.06-618.11

*Міхановський О. А.<sup>1</sup>, Кочина М. Л.<sup>2</sup>, Харченко Ю. В.<sup>1</sup>, Федоренко Н. В.<sup>1</sup>, Щит Н. М.<sup>1</sup>*

## АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПОШИРЕНИЙ РАК ЯЄЧНИКІВ

<sup>1</sup>ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків, Україна<sup>2</sup>Черноморський національний університет ім. Петра Могили, Миколаїв, Україна

kochinaml@gmail.com

Представлено результати лікування 129 хворих на рак яєчників III–IV (T3a-cNxM0-1) стадії за різними схемами (перша група хворих (7% від всіх хворих) отримала I–II цикли неoad'ювантної хіміотерапії з подальшим хірургічним лікуванням; друга (58,9%) – III–IV цикли неoad'ювантної хіміотерапії з подальшим оперативним утручанням; третя група (34,1%) – оперативне лікування з подальшим проведнням ад'ювантної хіміотерапії).

Встановлено, що вік хворих та гістологічна форма раку яєчників достовірно впливають на виживаність. Вік хворих на рак яєчників старше 50 років підвищує ризик рецидиву в 41 раз порівняно з молодшим віком. Незалежно від схеми лікування ризик виникнення рецидиву захворювання у термін 7–12 міс. після лікування в порівнянні з терміном 1–6 міс. після лікування вище у 3,7 рази. Ризик виникнення рецидиву раку яєчників у перший рік у 9,8 разів вище ніж у більш пізній термін. Ризик летальності за наявності муцинозної пухлини достовірно підвищується більш ніж в 4 рази порівняно з іншими типами пухлин.

**Ключові слова:** рак яєчників, рецидив, комбіноване лікування, виживаність.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана у рамках НДР ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України» «Комбіноване лікування хворих на рак яєчників III–IV стадії з урахуванням молекулярно-біологічних чинників ризику розвитку рецидивів та метастазів», № держ. реєстрації 0115U003005.

**Актуальність.** Проблема злоякісних новоутворень яєчників є однією з актуальних в онкогінекології. Це пояснюється як частотою пухлинного процесу цієї локалізації в структурі новоутворень жіночої статевої системи, так і рівнем летальності.

Епідеміологічні дослідження свідчать, що за останні десятиліття відзначається виразна тенденція до зростання захворюваності жінок на злоякісні пухлини яєчників. Ризик захворіти на рак яєчників

(РЯ) упродовж життя складає 1,5%, і одна з 100 жінок може померти від цього захворювання. За даними різних авторів, частота пухлин яєчників за останнє десятиріччя збільшилася з 6–11% до 19–25% серед інших пухлин статевих органів [1]. Пухлини яєчників є причиною втрати працездатності, що зумовлює соціальний та економічний аспект цієї патології.

За даними популяційних ракових реєстрів країн Європи однорічна виживаність хворих на РЯ складає 63%, трирічна – 41%, п'ятирічна – 35%. В той же час відомо, що при ранніх стадіях захворювання п'ятирічна виживаність складає 60–100%, а при III і IV стадіях її значення не перевищує 10%. Причому на частку I–II стадії захворювання припадає 31,9% уперше виявлених хворих, тоді як поширені форми складають 68,1% спостережень. Серед хворих з уперше встановленим діагнозом на частку III і IV стадії припадає 37,2 і 27,0% відповідно.

При мультимодальному підході к лікуванню, з урахуванням агресивної циторедуктивної хірургії і комбінованої хіміотерапії, вдається досягнути таких показників п'ятирічної виживаності залежно від стадії РЯ: стадія I – 93%, стадія II – 70%, стадія III – 37% і стадія IV – 25% [2].

Тривалість лікувального ефекту і ремісії істотно розрізняються у хворих на РЯ. Головними причинами неефективності зусиль із поліпшення віддалених результатів лікування хворих на РЯ є відсутність чітких уявлень про етіологію, патогенез та патогномонічні симптоми при різних стадіях захворювання, а також низька ефективність лікування при III–IV стадіях.

Розширення досліджень в області біології пухлинного зростання при РЯ може дозволити виявити чинники, що мають практичне значення для розуміння патогенетичних механізмів розвитку, метастазування та рецидивування пухлини, а також стати теоретичним обґрунтуванням для введення нових підходів до лікування цього захворювання.

**Мета дослідження.** Порівняльний аналіз результатів комбінованого лікування хворих на поширений рак яєчників.

**Таблиця 1** – Розподіл хворих на РЯ в залежності від схеми лікування та стадії захворювання

Групи	Схема лікування	Стадія РЯ	Абс. кількість хворих	%
1 (n = 9) (7,0 ± 2,2)%	I–II цикли НПХТ	(Т3а-сNxM0)	5	56 ± 16,5
		(Т3а-сNxM1)	4	44 ± 16,5
2 (n = 76) (58,9 ± 4,3)%	III–IV цикли НПХТ	(Т3а-сNxM0)	45	59 ± 5,6
		(Т3а-сNxM1)	31	41 ± 5,6
3 (n = 44) (34,1 ± 4,1)%	Операція з АПХТ	(Т3а-сNxM0)	37	84 ± 5,5
		(Т3а-сNxM1)	7	16 ± 5,5

**Матеріал та методи дослідження.** Представлено результати власних клінічних спостережень за 129 хворими на рак яєчників з III–IV (Т3а-сNxM0-1) стадією захворювання, які лікувались у ДУ «ІМР НАМН України» з 2014 по 2017 рр.

Для проведення порівняльного аналізу ефективності різних схем лікування всіх хворих було розділено на три групи (**табл. 1**). Хворі першої групи одержували до циторедуктивної операції I–II цикли неоад'ювантної хіміотерапії (НПХТ), другої – III–IV цикли НПХТ з подальшим проведенням ад'ювантної хіміотерапії. Хворі третьої групи лікувались традиційним методом: оперативне втручання з подальшим проведенням ад'ювантної хіміотерапії (АПХТ).

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожна пацієнтка підписувала інформовану згоду на участь у дослідженні.

**Таблиця 2** – Розподіл хворих на РЯ по стадіях захворювання залежно від віку

Вік, роки	Всього	Стадія РЯ			
		III (Т3а-сNxM0)		IV (Т3а-сNxM1)	
		абс.	%	абс.	%
до 30	6	6	4,7 ± 1,9	0	0
31–40	11	8	6,2 ± 1,6	4	3,1 ± 1,5
41–50	20	14	10,9 ± 2,0	6	4,7 ± 1,9 <sup>1</sup> $\chi^2 = 4,9$
51–60	40	30	23,3 ± 2,5	10	7,8 ± 2,4 <sup>1</sup> $\chi^2 = 18,1$
61–70	39	21	16,3 ± 2,7	18	14,0 ± 3,2
старше	12	8	6,2 ± 2,1	4	3,1 ± 1,5
Всього	129	87	67,4 ± 4,2	42	32,6 ± 4,2 <sup>1</sup> $\chi^2 = 34$

**Примітка:** <sup>1</sup> – відмінності в частоті трапляння III і IV стадії захворювання у вікових групах і в усій вибірці достовірні за критерієм  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ ).

Статистична обробка результатів досліджень була виконана з використанням методів описової статистики та непараметричних критеріїв за допомогою пакета програм STATISTICA 6.0.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Проведений аналіз залежності стадії РЯ від віку показав, що у групі хворих віком від 31 до 40 років III і IV стадія захворювання трапляється у близькому відсотку випадків (**табл. 2**). У групах хворих віком від 41 до 50 років та від 51 до 60 достовірно частіше трапляється III стадія РЯ. У групах хворих віком від 61 до 70 років та старше 70 років частота трапляння III і IV стадія РЯ однакова. По усій вибірці достовірно частіше зустрічається третя стадія захворювання.

Розподіл хворих на РЯ в залежності від стадії захворювання та гістологічної структури пухлин наведено в **табл. 3**. Аналіз розподілу хворих дозволив встановити, що у хворих при III стадії РЯ достовірно частіше трапляється серозна цистаденокарцинома, чим інші типи пухлин ( $\chi^2 = 13,4$ ;  $p < 0,05$ ). При IV стадії захворювання не виявлено достовірних відмінностей в частоті трапляння серозної цистаденокарциноми та інших типів пухлин. Встановлено, що при IV стадії РЯ достовірно частіше, чим при III, трапляються низькодиференційована аденокарцинома ( $\chi^2 = 6,1$ ;  $p < 0,05$ ), серозна цистаденокарцинома або низькодиференційована

**Таблиця 3** – Розподіл хворих на РЯ в залежності від стадії захворювання та гістологічної структури пухлин

Гістологічна структура пухлини	Стадія РЯ			
	III (Т3а-сNxM0), n = 87		IV (Т3а-сNxM1), n = 42	
	абс.	%	абс.	%
Серозна цистаденокарцинома	58	66,7 ± 5,6 <sup>1</sup> $\chi^2 = 7,1$	17	41 ± 6,1 $\chi^2 = 5,9$
Муцинозна	7	8 ± 3,2	2	5,0 ± 3,4
Ендометріюїдна	3	3,4 ± 2,2	1	2,0 ± 1,9
Низькодиференційована	5	6,9 ± 2,3	9	21 ± 6,3 <sup>2</sup> $\chi^2 = 6,1$
Недиференційована	11	11,5 ± 3,5	7	17 ± 5,8
Гранулезноклітинна	1	1,1 ± 0,8	1	2,0 ± 1,8
Світлоклітинна	1	1,1 ± 0,8	1	2,0 ± 1,8
Терапевтичний патоморфоз	2	2,3 ± 1,9	4	10 ± 4,6

**Примітка:** <sup>1</sup> – відмінності в частоті трапляння серозної цистаденокарциноми при III та IV стадії РЯ достовірні за критерієм  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> – відмінності в частоті трапляння низькодиференційованої аденокарциноми при III та IV стадії захворювання достовірні за критерієм  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4 – Розподіл хворих на РЯ за обсягом хірургічних утручань залежно від стадії захворювання

Обсяг хірургічних втручань	Стадія захворювання			
	III (Т3а-сNxM0) n = 77		IV (Т3а-сNxM1) n = 42	
	абс.	%	абс.	%
Екстирпація матки з придатками, резекція чи екстирпація великого сальника	39	50,7 ± 5,6	11	26 ± 6,8
Надпіхвова ампутація матки з придатками, резекція чи екстирпація великого сальника	36	46,8 ± 5,6	18	43 ± 7,6
Видалення пухлин придатків, резекція чи екстирпація великого сальника	10	13 ± 3,5	11	26 ± 6,8 <sup>1</sup> χ <sup>2</sup> = 4,4
Ревізія черевної порожнини, біопсія пухлини	1	1,3 ± 1,1	2	5,0 ± 3,4

**Примітка:** <sup>1</sup> відмінності в частоті видалення пухлин придатків з резекцією чи екстирпацією великого сальника між хворими з III та IV стадією РЯ достовірні за критерієм χ<sup>2</sup> (p < 0,05).

аденокарцинома (χ<sup>2</sup> = 5,9; p < 0,05) порівняно з іншими типами пухлин.

Оперативне лікування хворих на РЯ полягало у виконанні максимально можливої циторедуктивної операції. Розподіл хворих залежно від обсягу хірургічних утручань та схеми лікування наведено на **рис. 1**. Можна відмітити, що кількість хворих, яким було виконано утручання в об'ємі екстирпації матки з придатками та резекції чи екстирпації великого сальника значно менша в групі, якій проводили III–IV цикли НПХТ, що обумовлено значною розповсюдженістю в них злоякісного процесу.

Екстирпація матки з придатками у поєднанні з резекцією чи екстирпацією великого сальника в першій групі була виконана 5 (55,6 ± 16,5)% хворим, у

другій – 23 (30,7 ± 5,3)%, у третій – 21 (46,7 ± 7,5)% хворій. Надпіхвова ампутація матки з придатками у поєднанні з резекцією чи екстирпацією великого сальника виконана 3 (33,3 ± 15,7)% пацієнткам першої групи, 30 (40,0 ± 5,6)% – другої, та 19 (42,2 ± 7,4)% хворим третьої групи. Видалення пухлин придатків, резекція чи екстирпація великого сальника у першій групі були виконані 1 (11,1 ± 10,4)% пацієнтці, у другій – 20 (26,7 ± 5,1)%, у третій – 4 (8,9 ± 4,3) пацієнткам. Ревізія черевної порожнини та біопсія пухлини була виконана 2 (2,8 ± 1,9)% пацієнткам другої групи та 1 (2,2 ± 2,0)% – третьої. Таким чином, найчастіше виконувалася екстирпація або надпіхвова ампутація матки з придатками у поєднанні з резекцією чи екстирпацією великого

Таблиця 5 – Строки появи рецидивів у хворих на РЯ залежно від стадії захворювання та схеми протипухлинної терапії

Стадія РЯ	Групи хворих	Загальна к-ть хворих, (n = 129)	Загальна к-ть хворих з рецидивом, (n = 62)	% хворих з рецидивом, %	Строки появи рецидива, міс.				Середня безрецидивна виживаність (міс)
					Кількість хворих з рецидивом, абс. (%)				
					до 6 міс.	до 12 міс.	до 18 міс.	до 24 міс.	
III (Т3а-сNxM0)	1	5	2	40 ± 21,9	–	2 (100,0)	–	–	26,4
	2	45	27	60 ± 7,3	3 (11,1 ± 6,0)	6 (22,2 ± 8,0)	12 (44,4 ± 9,6)	6 (22,2 ± 8,0)	24,4
	3	37	15	40,5 ± 8,1	1 (6,7 ± 6,0)	7 (46,7 ± 12,9)	4 (26,7 ± 11,4)	3 (20,0 ± 10,3)	27,7
	Всього	87	44	50,6 ± 5,4	4 (9,1 ± 4,3)	15 (34,1 ± 7,1)	16 (36,4 ± 7,2)	9 (20,5 ± 6,1)	25,9
IV (Т3а-сNxM1)	1	4	1	25,0 ± 21,6	–	1 (100,0)	–	–	30
	2	31	15	48,4 ± 9,0	5 (33,3 ± 12,1)	6 (40,0 ± 12,6)	2 (13,3 ± 8,7)	1 (6,7 ± 6,0)	23,8
	3	7	2	28,6 ± 17,2	–	1 (50 ± 35,4)	1 (50,0 ± 35,4)	–	30
	Всього	42	18	42,9 ± 7,6	5 (11,4 ± 7,4)	8 (19,0 ± 9,2)	3 (7,2 ± 6,0)	1 (2,4 ± 2,0)	25,4

**Примітка:** n – кількість хворих у відповідних групах.

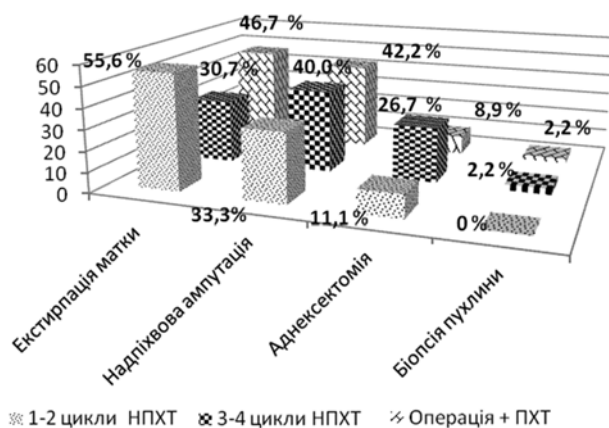


Рис. 1. Розподіл хворих на РЯ в залежності від обсягу хірургічних утручань та виду лікування

сальника. Усього таке утручання було виконано 101 (78,2 ± 3,6)% хворій.

У 2-й групі хворих на РЯ видалення пухлин придатків, резекція чи екстирпація великого сальника виконувалася достовірно частіше (p < 0,05), ніж в третій групі. Але більша на 20% кількість операцій в об'ємі надпіхвової ампутації матки з придатками або видалення пухлин придатків з резекцією чи екстирпацією великого сальника виконана в другій групі хворих порівняно з першою групою свідчить про те, що проведення НПХТ в кількості III–IV циклів сприяє збільшенню обсягів ураження пухлини та дозволяє виконувати хірургічне втручання у більшому об'ємі.

Шанс видалення пухлин придатків з резекцією чи екстирпацією великого сальника був вищий при IV стадії захворювання ніж при III у 2,8 рази (OR = 2,76, F = 0,043558) (табл. 4).

Критеріями ефективності протипухлинної терапії хворим на РЯ в нашому дослідженні були: медіана та середній показник безрецидивної виживаності в залежності від стадії захворювання та гістологічної форми пухлини, безрецидивна виживаність в

Таблиця 6 – Розподіл хворих з рецидивами РЯ III–IV (Т3а-сNxM0-1) стадії залежно від терміну їх виникнення

Термін виникнення рецидиву, міс.	Кількість хворих, n = 55	
	абс.	%
В процесі лікування	20	36 ± 6,5 <sup>1</sup> χ <sup>2</sup> = 4,8
1–6	10	18 ± 5,2
7–12	19	35 ± 6,4 <sup>2</sup> χ <sup>2</sup> = 7,9
13–28	5	9 ± 3,9
Більше	1	2 ± 1,7

Примітки: <sup>1</sup> відмінності в частоті трапляння рецидивів в термін 1 – 6 місяців після лікування та в процесі лікування достовірні за критерієм χ<sup>2</sup> (p < 0,05); <sup>2</sup> відмінності в частоті трапляння рецидивів в термін 1 – 6 місяців після лікування та 7 – 12 місяців достовірні за критерієм χ<sup>2</sup> (p < 0,05).

інтервалі спостережень за хворими (36 місяців), частота та терміни появи рецидивів.

Результати аналізу появи рецидивів у хворих на РЯ в залежності від стадії захворювання та схеми протипухлинної терапії наведені в табл. 5. За наведеними даними можна відмітити, що середня безрецидивна виживаність хворих другої групи як з III (Т3а-сNxM0) стадією РЯ, так і з IV (Т3а-сNxM) дещо менша ніж в першій та третій групі (24,4 міс. та 26,4 міс.; 27,7 міс. та 23,8 міс.; 30 міс. та 30. міс. відповідно).

Протягом першого року рецидиви виникли у 49 хворих (89% від кількості усіх хворих з рецидивом). Відмінності в частоті зустрічальності рецидивів у перший рік спостереження та більш пізні терміни достовірні за критерієм χ<sup>2</sup> (χ<sup>2</sup> = 33,5; p < 0,05) (табл. 6).

Встановлено, що ризик виникнення рецидиву захворювання у термін 7–12 місяців після лікування в порівнянні з терміном 1–6 місяців після лікування вище у 3,7 рази (OR = 3,7; F = 0,006436). Ризик виникнення рецидиву у перший рік у 9,8 разів вище чим у більш пізній термін (OR = 9,38; F = 0,000000).

Таблиця 7 – Розподіл хворих на РЯ в залежності від схеми протипухлинної терапії та видів рецидивів

Група хворих	Загальна кількість хворих з рецидивом	Вид рецидиву					
		локо-регіонарний рецидив		генералізація по черевній порожнині з/або віддалені метастази		маркерний рецидив	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 (n = 9)	3	1	33,3 ± 15,7	1	33,3 ± 15,7	1	33,3 ± 15,7
2 (n = 76)	42	18	42,9 ± 7,6	18	42,9 ± 7,6	6	14,2 ± 2,9
Всього n = 85	45	19	42,2 ± 7,4	19	42,2 ± 7,4	7	15,6 ± 5,5
3 (n = 44)	17	5	29,4 ± 11,0	8	47,1 ± 12,1	4	23,5 ± 10,4
Всього n = 129	62	24	38,7 ± 6,2	27	43,4 ± 6,2	11	17,7 ± 4,9

Примітка: n – кількість хворих.

Аналіз характеру рецидивів показав, що найчастіше прогресування пухлинного процесу у хворих на РЯ III (ТЗсN0-1M0) – IV (ТЗсN0-1M1) стадії, незалежно від схеми протипухлинної терапії, відзначалося в ділянці малого таза (локо-регіонарний рецидив) – 24 (38,7%) хворі та його генералізація по черевній порожнині або віддалені метастази – 27 (43,0%) хворих, хоча є деяка розбіжності (табл. 7) Якщо в другій групі було більше хворих з локо-регіонарним рецидивом і менше маркерних (42,2% і 15,6% відповідно), то в третій було навпаки, менше хворих з локо-регіонарним рецидивом і більше з маркерним (29,4% та 23,5% відповідно).

Достовірних відмінностей в частоті трапляння рецидивів при різних стадіях РЯ не виявлено. У 13 хворих (16,5 ± 4,2%) з III (ТЗа-сNxM0) стадією РЯ рецидив захворювання був виявлений в процесі проведення АПХТ, з IV (ТЗа-сNxM1) стадією – у 9 (21 ± 6,3)%.

Частота трапляння рецидивів у вікових групах хворих на РЯ III–IV (ТЗа-сNxM0-1) стадії наведена в табл. 8.

Частота трапляння рецидивів у вікових групах хворих на РЯ до 50 років (37 хворих) і старше за 51 рік (91 хвора) достовірно розрізняється ( $\chi^2 = 59,1$ ;  $p < 0,05$ ). У групі хворих старше за 51 рік виявлене 87,3% усіх рецидивів. Таким чином, вік хворих на РЯ, що перевищує 50 років, підвищує ризик виникнення рецидиву в 41 раз (OR = 41,14; F = 0,000000) порівняно з більш молодшим віком (табл. 9).

Таблиця 8 – Частота трапляння рецидивів в вікових групах хворих на РЯ

Частота, %	Вікова група, роки					
	до 30 (n = 6)	31–40 (n = 11)	41–50 (n = 20)	51–60 (n = 40)	61–70 (n = 39)	старше 70 (n = 12)
	0	18 ± 11,6	25 ± 9,7	51 ± 7,9	51 ± 8,0	67 ± 13,6

Група хворих на РЯ, що померли у термін спостереження, становила 16 осіб (12,5 ± 2,9)%, група хворих, що вижили, – 113 (87,5 ± 2,9)%. Серед померлих з III стадією РЯ було 10 (62,5 ± 12,1)% хворих, з них 7 пацієнтам було розпочато лікування з НПХТ, 3 – на першому етапі було проведено хірургічне втручання. У 6 (37,5 ± 12,1)% померлих хворих була IV стадія РЯ, з них 5 хворим була проведена НПХТ до хірургічного втручання та 1-й хворій було проведено хірургічне лікування на першому етапі. Медіана виживаності цих хворих склала 10,4 міс.

У дослідженій вибірці серед пацієнток, що вижили, достовірно ( $p < 0,05$ ) найчисленніші вікові групи (51–60) та (61–70) років (табл. 10). У померлих достовірно ( $p < 0,05$ ) найчисленніша вікова група (61–70) років.

Середній вік померлих склав (62,4 ± 9,9) років з розмахом від 44 до 81 року (Me = 63,5 роки). Середній вік хворих, що вижили, склав (54,9 ± 12,7) роки з розмахом від 23 до 79 років (Me = 56,0 років). Померлі хворі на РЯ були у середньому на 8,5 років старше ніж виживши. Отримані дані свідчать про вплив віку на виживаності хворих на РЯ III–IV (ТЗа-сNxM0-1) стадії.

Аналіз розподілу хворих за гістологічною структурою пухлин (табл. 11) дозволив встановити, що у групах хворих на РЯ, що вижили та померли,

Таблиця 9 – Розподіл хворих на РЯ III–IV (ТЗа-сNxM0-1) стадії в залежності від віку, наявності та виду рецидиву

Вік, роки	Вид рецидиву РЯ (n = 129)							
	локо-регіональний рецидив		генералізація по черевній порожнині з / або віддалені метастази		маркерний рецидив		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
до 30 (n = 6)	0	0	0	0	0	0	0	0
31–40 (n = 11)	2	18 ± 11,6	0	0	0	0	2	1,6 ± 1,2
41–50 (n = 20)	2	10 ± 6,7	1	5,0 ± 4,9	2	10 ± 6,7	5	3,9 ± 1,7
51–60 (n = 40)	7	18 ± 6,1	9	23 ± 6,7	4	10 ± 4,7	20	15,6 ± 3,2
61–70 (n = 39)	12	31 ± 7,4	6	15 ± 5,7	2	5,0 ± 3,5	20	15,6 ± 3,2
Старше 70 (n = 12)	2	17 ± 9,1	5	42 ± 14,4	1	8,0 ± 3,5	8	6,3 ± 2,1
Всього	25	20 ± 3,5	21	16 ± 3,2	9	7,0 ± 2,3	55	43 ± 4,4

Примітка: n – кількість хворих.

**Таблиця 10** – Розподіл хворих на РЯ III–IV (Т3а-сNxM0-1) стадії в залежності від результату захворювання та віку

Вік, роки	Живі, n = 113		Померлі, n = 16	
	абс.	%	абс.	%
До 30	6	5,4 ± 2,1 <sup>2,3</sup> χ <sup>2</sup> = 27,7 χ <sup>2</sup> = 20,2	0	–
31–40	11	9,8 ± 2,8 <sup>2,3</sup> χ <sup>2</sup> = 17,9 χ <sup>2</sup> = 11,7	0	–
41–50	17	15,2 ± 3,4 <sup>2,3</sup> χ <sup>2</sup> = 9,8 χ <sup>2</sup> = 6,8	3	18,8 ± 9,8 <sup>1</sup> χ <sup>2</sup> = 4,2
51–60	37	33 ± 4,4	3	18,8 ± 9,8 <sup>1</sup> χ <sup>2</sup> = 4,2
61–70	31	27,7 ± 4,2	8	50 ± 12,5
Старше	10	8,9 ± 2,7 <sup>2,3</sup> χ <sup>2</sup> = 19,6 χ <sup>2</sup> = 13,2	2	12,4 ± 8,2 <sup>1</sup> χ <sup>2</sup> = 6,2
Всього	113	87,5 ± 2,9	16	12,5 ± 2,9 <sup>4</sup> χ <sup>2</sup> = 144

**Примітки:** <sup>1</sup> відмінності в частоті трапляння пацієнток, що померли, у віці (61–70) років та іншого віку, достовірні за критерієм χ<sup>2</sup> (p < 0,05); <sup>2</sup> відмінності в частоті трапляння пацієнток, що вижили, у віці (51–60) років та іншого віку, достовірні за критерієм χ<sup>2</sup> (p < 0,05); <sup>3</sup> відмінності в частоті трапляння пацієнток, що вижили, у віці (61–70) років та іншого віку, достовірні за критерієм χ<sup>2</sup> (p < 0,05); <sup>4</sup> відмінності в частоті трапляння пацієнток, що вижили та померли, у вибірці достовірні за критерієм χ<sup>2</sup> (p < 0,05).

достовірно частіше, ніж усі інші типи пухлин, зустрічається серозна цистаденокарцинома (χ<sup>2</sup> = 8,6; p < 0,05), ця тенденція зберігається і у всій вибірці (χ<sup>2</sup> = 6,3; p < 0,05).

За результатами ранжирування (по убаванню) усіх гістологічних типів пухлин по частоті трапляння у відповідній групі хворих (що вижили або померли) можна відмітити, що перше рангове місце в обох групах займають серозні аденокарциноми яєчників. У групі хворих, що вижили, на другому ранговому місці знаходяться недиференційовані пухлини, на третьому – низькодиференційовані, що в сумі складає 94% від усіх пухлин.

У групі хворих, що померли, муцинозні і низькодиференційовані пухлини займають 2,5 рангове місце (однакова кількість хворих з такими пухлинами) та разом з серозними спостерігаються у 69% хворих. У групі тих, що вижили, муцинозні пухлини займають 4,5 рангове місце і не входять в трійку пухлин, що найчастіше трапляються, а в групі померлих вони трапляються достовірно частіше (χ<sup>2</sup> = 3,8; p < 0,05). Ризик летальності за наявності муцинозної пухлини достовірно (p < 0,05) підвищується більш ніж в 4 рази порівняно з іншими типами пухлин (OR = 4,08; F = 0,085). Жоден з інших типів пухлин у виживших і померлих хворих не має достовірних відмінностей за частотою трапляння і не підвищує ризику летальності, окрім муцинозної пухлини.

**Таблиця 11** – Розподіл хворих на РЯ III–IV (Т3а-сNxM0-1) в залежності від гістологічної структури пухлин та результату захворювання

Гістологічна структура пухлини	Живі, n = 113		Ранг	Померлі, n = 16		Ранг	Всього n = 129		Ранг
	абс.	%		абс.	%		абс.	%	
Серозна цистокарцинома	67	60 ± 4,6	1	7	44 ± 12,4	1	74	58 ± 3,9	1
Муцинозна	6	5 ± 2,1 <sup>1</sup> χ <sup>2</sup> = 75,6	4,5	3	19 ± 9,8 <sup>2</sup> χ <sup>2</sup> = 3,8	2,5	9	7 ± 2,3 <sup>1</sup> χ <sup>2</sup> = 80,9	4
Ендометріюїдна	3	3 ± 1,6 <sup>1</sup> χ <sup>2</sup> = 85,1	6	1	6 ± 5,5 <sup>1</sup> χ <sup>2</sup> = 6,0	5	4	3 ± 1,5 <sup>1</sup> χ <sup>2</sup> = 96,4	6
Низькодиференційована	11	10 ± 2,8 <sup>1</sup> χ <sup>2</sup> = 61,7	3	3	19 ± 9,8	2,5	14	10 ± 2,7 <sup>1</sup> χ <sup>2</sup> = 67,4	3
Недиференційована	16	14 ± 3,3 <sup>1</sup> χ <sup>2</sup> = 49,8	2	1	6 ± 5,5 <sup>1</sup> χ <sup>2</sup> = 6,0	5	17	13 ± 3,0 <sup>1</sup> χ <sup>2</sup> = 60,1	2
Гранулезноклітинна	1	1 ± 0,8 <sup>1</sup> χ <sup>2</sup> = 92,0	8	1	6 ± 5,5 <sup>1</sup> χ <sup>2</sup> = 6,0	5	2	2 ± 1,2 <sup>1</sup> χ <sup>2</sup> = 103,2	7,5
Світлоклітинна	2	2 ± 1,3 <sup>1</sup> χ <sup>2</sup> = 88,5	7	0 <sup>1</sup>	0 χ <sup>2</sup> = 8,96	7,5	2	2 ± 1,2 <sup>1</sup> χ <sup>2</sup> = 103,2	7,5
Повний терапевтичний патоморфоз пухлини	6	5 ± 2,1 <sup>1</sup> χ <sup>2</sup> = 75,6	4,5	0 <sup>1</sup>	0 χ <sup>2</sup> = 8,96	7,5	6	5 ± 1,9 <sup>1</sup> χ <sup>2</sup> = 89,9	5

**Примітки:** <sup>1</sup> відмінність в частоті трапляння серозної цистаденокарциноми та інших гістологічних типів пухлин достовірні за критерієм χ<sup>2</sup> з поправкою Йетса (p < 0,05); <sup>2</sup> відмінність в частоті трапляння муцинозної пухлини між групами пацієнток, що вижили та померли, достовірні за критерієм χ<sup>2</sup> (p < 0,05).

Недиференційовані пухлини, що мають другий ранг в групі пацієнок, що вижили, в групі померлих займають 5 рангове місце, а положення низькодиференційованих пухлин в групах східне (3 і 2,5 ранги відповідно).

Повний терапевтичний патоморфоз пухлини трапляється тільки в групі хворих, що вижили, і має ранг 4,5, як і муцинозні пухлини.

Достовірні відмінності в частоті трапляння різних стадій захворювання між групами хворих з різним результатом захворювання не виявлені.

Достовірні відмінності в частоті трапляння супутньої патології між групами хворих, що вижили та померли, виявлені тільки по захворюваннях шлунково-кишкового тракту ( $p < 0,05$ ).

#### Висновки

1. Результати проведеного аналізу свідчать про вплив віку на виживаність хворих на РЯ III–IV (Т3а-сNxM0-1) стадії. Вік хворих на РЯ старше

50 років підвищує ризик рецидиву в 41 раз порівняно з більш молодшим віком. Померлі хворі на РЯ були в середньому на 8,5 років старше ніж ті, що вижили.

2. Незалежно від схеми лікування ризик виникнення рецидиву захворювання у термін 7–12 міс. після лікування в порівнянні з терміном 1–6 міс. після лікування вище у 3,7 рази. Ризик виникнення рецидиву РЯ у перший рік у 9,8 разів вище чим у більш пізній термін.
3. Гістологічна форма РЯ впливає на прогноз захворювання. Встановлено, що ризик летальності за наявності муцинозної пухлини достовірно підвищується більш ніж в 4 рази порівняно з іншими типами пухлин. Повний терапевтичний патоморфоз пухлини яєчників зустрічається тільки в групі хворих, що вижили.

**Перспективи подальших досліджень.** В подальшому планується визначення інформативності біохімічних та гістохімічних онкомаркерів для прогнозування ефективності лікування раку яєчників.

#### References

1. Rak v Ukraini, 2015–2016. Zakhvoryuvanist, smertnist, pokazniki diyalnosti onkologichnoyi sluzhbi. Uklad: Fedorenko ZP, Gulak LO, Mikhaylovich YuY, ta in. *Byulleten natsionalnogo kantser-reyestru Ukraini*. K, 2016; 18: 123 s. [Ukrainian].
2. Molchanov SV, Kolomiets LA. Disseminirovanny rak yaichnikov: vozmozhnosti khirurgicheskogo lecheniya. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2014; 5: 54–9. [Russian].
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008; 58: 71–96. <https://doi.org/10.3322/CA.2007.0010>.
4. Mikhanovskiy AA, Sudina EN. Analiz effektivnosti kombinirovannogo lecheniya s neoadyuvantnoy khimioterapiy u bolnykh rakom yaichnikov. *Mizhnarodniy medichniy zhurnal*. 2014; 20 (2): 80–7. [Russian].
5. Prokopyuk AV, Mikhanovskiy AA, Pavlova TD, i dr. Vliyanie kolichestva kursov neoadyuvantnoy polikhimioterapii na UZI-semioticheskie kharakteristiki raka yaichnika III – IV stadii. *Onkologiya*. 2006; Spets vyp: 48. [Russian].
6. Park Y, Lee JH, Hong DJ, Lee EY, Kim S-H. Diagnostic performances of HE4 and CA125 for the detection of ovarian cancer from patients with various gynecologic and non-gynecologic diseases. *Clin Biochem*. 2011; 44 (10–11): 884–8. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.04.011>.
7. Amram-Benamran ML, Cochet S, Petignat P, Sappino AP. Ovarian cancer screening: recommendations for clinical practice. *Rev Med Suisse*. 2010; 6 (250): 1062–8. PMID: 20564865.
8. Jaffré I, Bordes V, Dejode M, et al. The role of interval surgery in the treatment's strategy of advanced ovarian cancer. *Bull Cancer*. 2011; 98 (1): 37–42.
9. Melko AI, Kira EF, Ashrafyan LA., Ermolinский II. Blizhayshie i ot dalennye rezultaty kombinirovannykh operatsiy pri rake yaichnikov I v stadii. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2007; 6: 36–8. [Russian].
10. Ferster E, Rents B. *Metody korrelyatsionnoy i regressionnoy analiza*. M: Finansy i statistika, 1983. 302 s. [Russian].

УДК 616.06-618.11

#### АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

**Михановский А. А., Кочина М. Л., Харченко Ю. В., Федоренко Н. В., Щит Н. М.**

**Резюме.** Представлены результаты лечения 129 больных раком яичников III–IV (Т3а-сNxM0-1) стадии с использованием разных схем (первая группа больных (7% от всех больных) получила I–II цикла неoadьювантной химиотерапии с дальнейшим хирургическим лечением; вторая (58,9%) – III–IV цикла неoadьювантной химиотерапии с дальнейшим оперативным вмешательством; третья группа (34,1%) – оперативное лечение с дальнейшим проведением адьювантной химиотерапии).

Установлено, что возраст больных и гистологическая форма рака яичников достоверно влияют на выживаемость. Возраст больных раком яичников свыше 50 лет повышает риск рецидива заболевания в

41 раз по сравнению с более молодыми пациентками. Независимо от схемы лечения риск возникновения рецидива заболевания в 3,7 раза выше в срок 7–12 мес. после лечения по сравнению со сроком 1–6 мес. после лечения. Риск возникновения рецидива рака яичников в первый год после лечения в 9,8 раза выше, чем в более поздний срок. Риск летальности больных с муцинозной опухолью более чем в 4 раза выше, чем больных с другими типами опухолей.

**Ключевые слова:** рак яичников, рецидив, комбинированное лечение, выживаемость.

UDC 616.06-618.11

**Analysis of the Results of Combined Treatment of Ovarian Cancer Patients**

*Mihanovskii A. A., Kochina M. L., Kharchenko Yu. V., Fedorenko N. V., Schit N. M.*

**Abstract.** *The purpose of the study was the comparative analysis of the results of combined treatment of patients with common ovarian cancer.*

In this article we present the results of clinical observation of 129 patients with ovarian cancer on the III–IV (T3a-sN<sub>h</sub>M0-1) stages of the disease. These patients were treated under supervision of "GIMR NAMS of Ukraine" from 2014 to 2017. To conduct the comparative analysis of different treatment regimens effectiveness, the patients were divided into three groups. Patients in the first group (7% of all patients) received I–II cycles of neoadjuvant chemotherapy with subsequent surgical treatment; the second group patients (58.9%) got III–IV cycles of neoadjuvant chemotherapy with subsequent operative training; and the third group patients (34.1%) underwent surgical treatment followed by adjuvant chemotherapy.

Analysis of the ovarian cancer (OC) patients distribution, depending on the stage of the disease and the histological structure of the tumor, allowed to establish that in patients with stage III of OC, serous cystadenocarcinoma is more likely to be detected more frequently than other types of tumors ( $\chi^2 = 13.4$ ;  $p < 0.05$ ). At stage IV of the disease, there were no significant differences in the incidence of serous cystadenocarcinoma and other types of tumors. It was found out that in the IV stage of the OC there were significantly more frequent low-differentiated adenocarcinoma ( $\chi^2 = 6.1$ ;  $p < 0.05$ ), serous cystadenocarcinoma or low-differentiated adenocarcinoma ( $\chi^2 = 5.9$ ;  $p < 0.05$ ) than other types of tumors comparing with the III stage.

The operative treatment of OC patients was to carry out the most possible cytodecidual operation. The extirpation or superficial amputation of the uterus with appendages in combination with resection or extirpation of the large gland was performed in 101 (78,2 ± 3,6)% of patients.

The analysis of the relapse period in OC patients, depending on the stage of the disease and the scheme of antitumor therapy, showed that the average non-recurring survival rate of patients in all studied groups was in the range of 24.4 to 30 months. During the first year OC relapses occurred in 49 patients (89% of the number all patients with relapse). Differences in the relapses occurrence frequency in the first year of observation and later dates are reliable according to the criterion  $\chi^2$  ( $\chi^2 = 33.5$ ;  $p < 0.05$ ).

It was established that the disease relapse risk is 3.7 times higher in the 7–12 months after treatment than 1–6 months after treatment (OR = 3.7; F = 0.006436). The risk of its relapse in the first a year is 9.8 times higher than relapsing on a later date (OR = 9.38; F = 0.000000).

The analysis of relapses nature showed that the most often progression of the tumor process in patients, regardless of antitumor therapy scheme, was noted in the pelvic area (loco-regional relapse) – 24 (38.7%) patients and its generalization in the abdominal cavity or distant metastases – 27 (43.0%) patients. There were 87.3% of all relapses detected in the group of patients over the age of 51. Thus, the age of OC patients older 50 years increases the risk of relapse by 41 times (OR = 41.14; F = 0.000000) compared with the younger age.

16 OC patients (12.5 ± 2.9)% died during observation. The most numerous ( $p < 0.05$ ) age groups of the surviving patients were 51–60 and 61–70. The biggest ( $p < 0,05$ ) age group among the deceased was 61–70.

It was also established that the histological form of OC influences the disease prognosis. The risk of lethality is more than 4 times increased by the mucinous tumor compared with other types of tumors.

**Keywords:** ovarian cancer, relapse, combined treatment, survival.

Стаття надійшла 19.01.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування