

УДК616.681-006.6

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ
ОКСИГЕНОТЕРАПИИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЯИЧНИКОВ

А.С. ДЗАСОХОВ

Московский областной онкологический диспансер

Аннотация: в работе проанализированы результаты воздействия нормо- и гипербарической оксигенации на отдельные результаты лечения впервые установленного рака яичника, у 234 женщин, леченного полихимиотерапией. Показано, что трехлетняя выживаемость в группе женщин с раком яичника леченных гипербарической оксигенацией в сочетании сполхимиотерапией составила 87,6, нормобарической оксигенацией – 71,5%, в контроле – 64,2%.

Ключевые слова: рак яичника, нормобарическая оксигенация, гипербарическая оксигенация, полихимиотерапия.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF EFFICIENCY OF OXYGENOTHERAPY METHODS
AT COMBINED TREATMENT OF OVARIAN CANCER

A.S. DZASOKHOV

Moscow Regional Oncologic Dispensary

Resume. This paper analyzes the impact of that standard and hyperbaric oxygenation on the individual results of treatment of the first set of ovarian cancer. 234 women treated by means of polychemotherapy. It is shown that three-year survival rate in the group of women with ovarian cancer treated by means of hyperbaric oxygenation combined with spolychemotherapy amounted to 87.6, normobaric oxygenation - 71.5%, in control - 64.2%.

Key words: ovarian cancer, normobaric oxygenation, hyperbaric oxygenation, spolychemotherapy

Введение. Актуальность проблемы злокачественных опухолей яичников обусловлена высокой частотой заболевания, трудностями ранней диагностики и неудовлетворительными результатами лечения. В последние годы, как в России, так и за рубежом не достигнуто существенного прогресса в этом разделе онкогинекологии [2, 3, 4, 6, 8].

Рак яичников составляет 4-6% среди злокачественных опухолей у женщин и занимает седьмое место по частоте. По данным Международного агентства по изучению рака на 2000г. ежегодно в мире регистрируется более 165 тыс. новых случаев рака яичников, и более 100 тыс. женщин умирают от злокачественных опухолей яичников [4, 5]. По данным за 2010г. отмечен рост заболеваемости раком яичников до 225 тыс. случаев, а также рост смертности от этого заболевания до 140 тыс. в год. Увеличение стандартизованных показателей заболеваемости раком яичников в России с 1989г. по 2010г. составило 20,4% (9,3 на 100 тыс. в 1989г. против 11,2 на 100 тыс. в 2010г.) [1].

В России по данным ежегодно рак яичников выявлялся более чем у 11 000 женщин (10,17 на 100000), занимая седьмое место в структуре общей онкологической заболеваемости (5%) и третье – среди гинекологических опухолей, после рака тела и шейки матки [5]. За последние 10 лет в стране произошел прирост заболеваемости до 13,1 тыс. и смертности до 7,8 тыс. в год. Абсолютный прирост числа заболевших за 2005-2010 г.г. составил 6%.

В структуре причин смерти больных с опухолями гениталий раку яичников принадлежит 1-е место. Смертность от рака яичников превышает смертность от рака шейки и тела матки вместе взятых. У нас в стране от злокачественных опухолей яичников умирает 47 - 57% онкогинекологических больных [5].

Причинами высокой смертности больных злокачественными опухолями яичников являются позднее распознавание заболевания (66-88% новообразований яичников впервые выявляют в III-IV стадии) и частое возникновение рецидивов и метастазов [4, 7].

Летальность больных раком яичников на первом году после установления диагноза составляет 35%. Несмотря на увеличение объема оперативного вмешательства при новообразованиях яичников, появление новых возможностей диагностики (ультразвуковая, компьютерная, магнитно-резонансная томография – УЗТ, КТ, МРТ) и новых лекарственных препаратов, отдаленные результаты лечения остаются неутешительными. Показатели пятилетней выживаемости, по данным различных авторов, колеблются в пределах 25-40% [4, 7, 9]. По сводным данным популяционных раковых регистров стран Европы, 1-летняя выживаемость больных раком яичников составляет 63%, 3-летняя – 41%, 5-летняя – 35% [5].

За последнее десятилетие в России отмечается незначительное увеличение 5-летней выживаемости больных злокачественными опухолями яичников на 3% - 4%, что объясняется не столько улучшением диагностики, сколько эффективным применением платиновой химиотерапии в лечении диссеминиро-

ванных форм рака яичников и герминогенных опухолей.

Цель работы – провести исследование эффективности влияния методов кислородотерапии на результаты комбинированного лечения при впервые выявленном раке яичников.

Объект и методы исследования. Всего в группе первичного рака яичников было 234 пациентки. В контрольную группу было включено 120 пациенток, в группу ГБО – 56, в группу НБО – 58. Пациентки соответствовали по возрасту, так средний возраст в контрольной группе составил 55,2 года, в группе ГБО – 54,4 года, в группе НБО – 56,5 лет. Все больные, включённые в исследование, были подвергнуты на первом этапе первичного лечения оперативному вмешательству. По частоте встречаемости преобладала экстирпация матки с придатками с одномоментной оментэктомией (190 случаев – 81,2%). При морфологическом исследовании было установлено, что подавляющее большинство случаев (более 90%) во всех подгруппах при раке яичников пришлось на серозную аденокарциному. Частота встречаемости муцинозной аденокарциномы не превышала 6%, светлоклеточная аденокарцинома была лишь у двух пациенток (0,8 %).

Все обследованные пациентки получали цитостатическую терапию на момент обследования. Цитостатическая терапия начиналась по окончании раннего послеоперационного периода строго при морфологической верификации процесса.

В исследовании использовались следующие схемы *полихимиотерапии* (ПХТ): СР (*циклофосфан, цисплатин*) и ТС (*паклитаксел, карбоплатин*) в стандартных дозировках, рассчитанных с учётом веса тела и площади поверхности тела пациенток, а также стандартная сопроводительная терапия, направленная на профилактику и лечение токсических эффектов химиотерапии (инфузионная, дезинтоксикационная терапия, терапия глюкокортикоидами, антиэметиками).

Лечение по схеме СР получили 135 пациенток (57,7%), по схеме ТР–99 пациенток (42,3%). Это соотношение характерное как для всего контингента исследования, так и для групп сравнения.

Результаты и их обсуждение. Данные описательной статистики по стадированию рака яичников в группе первично выявленного рака сведены в табл. 1.

Таблица 1

Распределение больных по стадиям заболевания

Стадия по FIGO	Контрольная группа		ГБО		НБО	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Ia	10	8,3	3	5,4	5	8,7
Ib	4	3,3	1	1,8	0	0,0
Ic	7	5,8	1	1,8	1	1,7
IIa	0	0,0	0	0,0	0	0,0
IIb	0	0,0	0	0,0	0	0,0
IIc	5	4,3	3	5,4	4	6,9
IIIa	6	5,0	4	7,1	6	10,4
IIIb	3	2,5	3	5,4	3	5,2
IIIc	69	57,5	36	64,3	36	62,0
IV	16	13,3	5	8,9	3	5,2
Всего	120	100,0	56	100,0	58	100,0

При сопоставлении данных, приведённых в табл. 1, обращает на себя внимание, что у 5 пациенток (8,9%) в подгруппе ГБО была IV стадия заболевания, при этом в контрольной подгруппе таких больных было 16 (13,3%), а в подгруппе НБО 3 (5,2%). В остальном распределение по стадиям было относительно равномерным, за исключением большего удельного веса ранних стадий в контрольной подгруппе по отношению к подгруппам кислородотерапии и обратной ситуации в отношении III стадии рака яичников.

В качестве объективных методов исследования были использованы лабораторные показатели гомеостаза пациенток, определяемые в Московском областном онкологическом диспансере, а также параклинические методы обследования. Кратность стандартной схемы обследования была следующей:

1. Первичное обследование при первой госпитализации, включая морфологическую верификацию диагноза.

2. Этапное обследование после 2-х курсов ПХТ (при госпитализации на 3-й курс текущей линии химиотерапии).

3. Этапное обследование по окончании лечения (при госпитализации для 6-го курса текущей линии ПХТ).

4. Катамнестическое обследование (диспансерное наблюдение) через 1,5 месяца по окончании лечения и далее при отсутствии данных за рецидив или продолженный рост через 3, 6, 12 месяцев (и далее 1 раз в 6 месяцев).

Способ лечения тканевой гипоксии при помощи *нормобарической оксигенации* (НБО) осуществляли в соответствии с патентом на изобретение [10] за счёт неинвазивного воздействия на микроциркуляцию крови и лимфы парами перекиси водорода через дыхательные пути. Использовался двухкамерный паровой ингалятор электродного типа, бесконтактный, с одновременной самодезинфекцией выходных каналов, работающий от бытовой электросети 220 V 50 Гц. Ингалятор состоит из резервуара с крышкой и электродного нагревателя. В крышку резервуара вмонтирована ёмкость сброса избыточного давления, сообщающаяся с атмосферой через перфорированную перегородку, а с резервуаром – через дросселирующее отверстие в дне, при этом нагреватель расположен в ёмкости сброса избыточного давления. Применяли 0,6% раствора перекиси водорода, которым наполняли электрический паровой ингалятор. Ингаляцию осуществляли на расстоянии 8-12 см от ингалятора 4 раза в день по 20-25 минут, за пять дней до введения химиопрепаратов при проведении второго курса ПХТ, в день введения цитостатиков и далее в течение 4 дней (суммарно – 10 дней).

Сущность использованного способа лечения тканевой гипоксии заключается в том, что пары раствора перекиси водорода, попадая в лёгкие, усиливают интенсивность фильтрации лёгочных альвеол, что приводит к увеличению оксигенации тканей организма и устранению гипоксии.

Для *гипербарической оксигенации* (ГБО) в нашем исследовании применялась барокамера ОКА-1, использовался режим 0,5 ати (*атмосфер избыточных*), проводилось 10 сеансов (1 сеанс в день) по 40 минут, начиная за 5 дней до второго курса химиотерапии, 1 сеанс в день химиотерапии и 4 сеанса после введения цитостатиков. При трёхдневной схеме ПХТ (СВВ) начиналась ГБО также за 5 дней до первого введения цитостатиков, затем 3 дня на фоне химиотерапии и далее ещё 2 сеанса.

Для оптимального сопоставления выживаемости в группах сравнения использована выживаемость на 4-м году после проведённого лечения (трёхлетняя выживаемость), поскольку средняя величина наблюдения контингента не превышала 39 месяцев. Общая выживаемость в группах исследования описана по методике Kaplan-Meier (*Cumulative Proportion Surviving*) [11]. Данные, полученные при исследовании, представлены в табл. 2.

Таблица 2

Общая выживаемость в группе первичного лечения рака яичников

Месяцы	Контроль =120	ГБО =56	НБО = 58
	%	%	%
12,0	100	100	100
24,0	91,5	98,1	98,1
36,0	64,2	87,6	71,5

Трёхлетняя выживаемость в контрольной группе составила 64,2%, в группе ГБО – 87,6%, в группе НБО – 71,5%. При промежуточной оценке выживаемости в этой группе отмечено, что первые отличия групп по выживаемости встречаются уже по истечении 24 месяцев после проведённого лечения. Так в контрольной группе 24 месяца пережили 91,5 % пациенток, в группах ГБО и НБО по 98,1%. Медиана выживаемости в группе первичного лечения рака яичников на фоне ГБО составила 52 месяца, в группе НБО – 44 месяца, в контрольной группе 41 месяц ($p=0,00205$).

Таким образом, установлено, что НБО незначительно увеличивает медиану выживаемости и общую трёхлетнюю выживаемость при первичном лечении рака яичников по сравнению с контролем.

В то же время ГБО достоверно увеличивает трёхлетнюю общую выживаемость при лечении рака яичников по сравнению с контролем (на 23,4%) и значительно (на 11 месяцев) увеличивает медиану выживаемости.

Выводы:

- 1). Методы оксигенотерапии повышают эффективность комбинированного лечения рака яичников.
- 2). Наиболее эффективным методом кислородотерапии является ГБО.
- 3). Представляется целесообразным использовать ГБО и НБО при первичном комбинированном лечении рака яичников для увеличения продолжительности жизни больных.

Литература

1. Аксель, Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы / Е. М. Аксель // Онкогинекология. – 2012.– №1.–С. 18–23.
2. Бохман, Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. – М., 1989г.

3. Горбунова, В.А. Рак яичников/ В.А. Горбунова. //Химиотерапия опухолевых заболеваний (краткое руководство). – М., 2000. – С.138–140.
4. Тюляндин, С.А. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO) / С.А. Тюляндин, Д.А. Носов, Н.И. Переводчикова // М.: Издательская группа РОНЦ им. Н. Н. Блохина, редакция русского перевода, 2010.
5. Чиссов, В.И. Злокачественные новообразования в России в 2000 году (заболеваемость и смертность) / В.И. Чиссов, В.В. Старинский. – М, 2002.
6. Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment / G.D. Aletti, E.L. Eisenhauer, A. Santillan, A. Axtell [et al.] // Gynecol Oncol. – 2010.
7. The prognostic and predictive value of ERCC-1, p53, bcl-2 and bax in epithelial ovarian cancer / K. Avraam, K. Pavlakis, C. Papadimitriou, T. Vrekoussis [et al.] // Eur J Gynaecol Oncol, 2011;32. –P.516–520.
8. Trends in breast, ovarian and cervical cancer incidence in Mumbai, India over a 30-year period, 1976-2005: an age-period-cohort analysis / P.K. Dhillon, B.B. Yeole, R. Dikshit, A.P. Kurkure [et al.] // Br J Cancer. 2011 Aug 9.doi: 10.1038/bjc. 2011.
9. Completion of Adjuvant Chemotherapy and Use of Health Services for Older Women with Epithelial Ovarian Cancer / K.M. Fairfield, K. Murray, F.L. Lucas, H.R. Wierman [et al.]// J Clin Oncol. – 2011.
10. Дзасохов, С.В. Способ лечения тканевой гипоксии и ингалятор паровой / С.В. Дзасохов, Ф.Е. Смоленцев, С.С. Солонский, Е.А. Алпатова // Патент на изобретение №2184553, 25.01.2000.
11. Гланц, С. Медико-биологическая статистика: электронная книга / С. Гланц. – 4-е изд. – М.: Практика, 1999. – С. 459.